

# EDN

## Endocrinología, Diabetes y Nutrición

[www.elsevier.es/endo](http://www.elsevier.es/endo)

---

Volumen 64 | Especial Congreso 2 | Octubre 2017

---

**Indexada en:**

Index Medicus/MEDLINE,  
Scopus,  
EMBASE/Excerpta Medica,  
Science Citation Index  
Expanded (SciSearch®)  
y Journal Citation Reports/  
Science Edition



Órgano de expresión de la Sociedad Española  
de Endocrinología y Nutrición  
y de la Sociedad Española de Diabetes

**Factor de impacto 2016: 1,106**

Para pacientes con DM1 y DM2\*

# Insulina de hoy

para un control glucémico mantenido<sup>1</sup>



Efecto hipoglucemiante mantenido durante **más de 24 horas**<sup>2</sup>



**Menor riesgo de hipoglucemias** vs. Lantus<sup>®</sup>\*\* 3,4



Cuando sea necesario, **los pacientes pueden usar Toujeo<sup>®</sup> hasta 3 horas antes o después** de su hora de administración habitual<sup>2</sup>



**Seguridad CV** de insulina glargina demostrada a largo plazo<sup>† 2,5</sup>



**UNA INSULINA DE NUEVA GENERACIÓN<sup>6</sup>**

**DE LOS FABRICANTES DE LANTUS<sup>®</sup>**

Insulina glargina 100 U/ml

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; CV: cardiovascular; GA: glucemia en ayunas.

\* Tratamiento de la Diabetes Mellitus en adultos.<sup>2</sup>

\*\* En hipoglucemias nocturnas en pacientes DM2<sup>3</sup> y también durante las 8 primeras semanas en pacientes DM1.<sup>4</sup>

<sup>†</sup> Estudio de seguridad CV realizado en 12.537 participantes con alto riesgo CV con alteración de la GA o alteración de la tolerancia a la glucosa o DM2.<sup>2,5</sup>

**SANOFI**

**Toujeo<sup>®</sup>**  
insulina glargina 300 U/ml

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Toujeo 300 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada ml contiene 300 unidades de insulina gárgina\* (equivalente a 10,91 mg). Cada pluma contiene 1,5 ml de solución inyectable, equivalentes a 450 unidades.\* La insulina gárgina se obtiene por tecnología de ADN recombinante de Escherichia coli. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable (inyección). SoloStar. Solución incolora y transparente.

**4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de diabetes mellitus en adultos. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. Toujeo es una insulina basal para administrar una vez al día, a cualquier hora del día, preferiblemente a la misma hora todos los días. La pauta posológica (dosis y horario) de Toujeo se debe ajustar en función de la respuesta individual. En diabetes mellitus tipo 1, Toujeo se debe combinar con insulinas de acción corta /rápida para cubrir las necesidades de insulina en la comida. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Toujeo también se puede administrar junto con otros medicamentos antihiperlipéumicos. La potencia de este medicamento se establece en unidades. Estas unidades son exclusivas de Toujeo 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). **Flexibilidad en cuanto a la hora de la administración.** Cuando sea necesario, los pacientes pueden usar Toujeo hasta 3 horas antes o después de su hora de administración habitual (ver sección 5.1). En caso de omisión de una dosis, se debe advertir a los pacientes que comprueben su nivel de glucosa en sangre y que seguidamente retomen su esquema habitual de dosis una vez al día. Es necesario informar a los pacientes de que no deben inyectarse una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

**Inicia. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 1.** Toujeo debe administrarse una vez al día con insulina prandial y serán necesarios ajustes individualizados de la dosis. **Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2.** La dosis inicial diaria recomendada es de 0,2 unidades/kg seguida de ajustes individualizados de la dosis. Cambio entre insulina gárgina 100 unidades/ml y Toujeo. Insulina gárgina 100 unidades/ml y Toujeo no son bioequivalentes y no son directamente intercambiables. Cuando se cambia de insulina gárgina 100 unidades/ml a Toujeo, el cambio puede hacerse una unidad por unidad pero pueden ser necesarios dosis más altas de Toujeo (aproximadamente 10-18%) para conseguir niveles adecuados de glucosa plasmática. Cuando se cambia de Toujeo a insulina gárgina 100 unidades/ml, la dosis debe reducirse (aproximadamente un 20%) para reducir el riesgo de hipoglucemia. Se recomienda llevar a cabo un control metabólico exhaustivo durante el cambio y durante los primeros meses posteriores. **Cambio de otras insulinas basales a Toujeo.** Al cambiar de una pauta de tratamiento con una insulina de acción intermedia o prolongada a otra pauta con Toujeo, puede ser necesario cambiar la dosis de insulina basal y ajustar el tratamiento antihiperlipéumico concomitante (la dosis y hora de administración de las insulinas regulares o análogos de insulina de acción rápida adicionales, o la dosis de medicamentos antihiperlipéumicos no insulínicos). Se puede cambiar de insulina basal una vez al día a Toujeo una vez al día de unidad en unidad en función de la dosis de insulina basal previa. Al cambiar de insulina basal dos veces al día a Toujeo una vez al día, la dosis inicial recomendada de Toujeo es el 80% de la dosis total diaria de insulina basal que se ha interrumpido. Los pacientes que necesitan dosis altas de insulina debido a anticuerpos antiinsulina humana pueden experimentar una respuesta mejorada a la insulina con Toujeo. Se recomienda llevar a cabo un control metabólico exhaustivo durante el cambio y durante los primeros meses posteriores. Si se detecta un control metabólico mejorado y, como consecuencia, la sensibilidad a la insulina aumenta, puede resultar necesario realizar un ajuste adicional en la dosis. También se puede necesitar un ajuste de la dosis, por ejemplo, si el peso corporal o el estilo de vida del paciente cambian, si hay una modificación en la hora de administración de la dosis de insulina o si aparecen otras circunstancias que puedan aumentar la susceptibilidad a hipoglucemias o hiperglucemias (ver sección 4.4). **Paso de Toujeo a insulinas basales.** Se recomienda la supervisión médica con un control metabólico exhaustivo durante el cambio y durante los primeros meses posteriores. Consulte la ficha técnica del medicamento que haya empezado a utilizar el paciente. **Poblaciones especiales.** Toujeo puede utilizarse en pacientes de edad avanzada. **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 (ver sección 4.8 y 5.1). **Insuficiencia renal.** En pacientes con insuficiencia renal, las necesidades de insulina pueden reducirse a causa de la disminución del metabolismo de la insulina (ver sección 4.8 y 5.1). **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.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Toujeo en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. **Forma de administración.** Toujeo sólo se administra por vía subcutánea. Toujeo se administra por vía subcutánea mediante inyección en la pared abdominal, el deltoide o el muslo. Los sitios de inyección se deben rotar dentro de un área de inyección, de una inyección a la siguiente (ver sección 4.8). Toujeo no se debe administrar por vía intravenosa. La prolongada duración de la acción de Toujeo depende de su inyección en su inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis subcutánea habitual puede provocar una hipoglucemia grave. Toujeo no se debe utilizar con bombas de infusión de insulina. Con Toujeo SoloStar pluma precargada, se puede inyectar una dosis de 1-80 unidades por inyección en pasos de 1 unidad. La ventana de dosis muestra el número de unidades de Toujeo que se van a inyectar. La pluma precargada de Toujeo SoloStar ha sido específicamente diseñada para Toujeo, por lo tanto no se necesita regular la dosis. Toujeo no se debe extraer del cartucho de la pluma precargada SoloStar a una jeringa ya que se puede producir una sobredosis grave (ver sección 4.9 y 6.6). Antes de cada inyección se debe insertar una aguja estéril nueva. La reutilización de las agujas incrementa el riesgo de bloqueo de las mismas, lo que puede ocasionar infradosificación o sobredosisificación (ver sección 6.6). Para prevenir la posible transmisión de enfermedades, las plumas de insulina nunca se deben utilizar por más de una persona, ni siquiera si se cambia la aguja (ver sección 6.6). Antes de utilizar Toujeo SoloStar pluma precargada, se deben leer cuidadosamente las instrucciones de uso incluidas en el prospecto (ver sección 6.6).

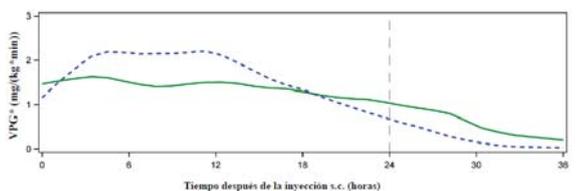
**4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Toujeo no es la insulina de elección para el tratamiento de la eulciosis diabética. En cambio, se recomienda en estos 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 se debe evaluar la adherencia del paciente a la posología del tratamiento regular, los puntos de inyección y si la técnica de inyección es adecuada, junto con el resto de factores relevantes. **Hipoglucemia.** El momento de aparición de la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas empleadas y puede, por tanto, cambiar cuando se modifica el régimen de tratamiento. Hay que tener especial cuidado, y es recomendable una monitorización de la glucemia más continua, en pacientes en los cuales los episodios hipoglucémicos pueden tener especial relevancia clínica, como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos 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 amiotofia transitoria subsiguiente a la hipoglucemia). Los pacientes deben conocer las circunstancias en que los síntomas de aviso de hipoglucemia se ven reducidos. Los síntomas de aviso de hipoglucemia pueden verse modificados, y ser menos pronunciados o estar ausentes en ciertos grupos de riesgo. Estos incluyen a los pacientes: – cuyo control glucémico ha mejorado notablemente, – en los que la hipoglucemia se desarrolla gradualmente, – de edad avanzada, – que han cambiado 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 la hipoglucemia. El efecto prolongado de la insulina gárgina 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. La adherencia por parte del paciente a la dosis prescrita, el régimen dietético, la correcta administración de la 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 estos factores se incluyen: – el cambio del área de inyección, – el incremento de la sensibilidad a la insulina (p.ej. al eliminar factores de estrés), – el ejercicio físico des acostumbrado, 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. hipotirodismo e insuficiencia, – adrenocortical o de la pituitaria anterior), – el tratamiento concomitante con ciertos medicamentos (ver sección 4.5). **Cambio entre insulina gárgina 100 unidades/ml y Toujeo.** Debido a que insulina gárgina 100 unidades/ml y Toujeo no son bioequivalentes y no son intercambiables, el cambio puede dar como resultado la necesidad de un cambio en la dosis que debe realizarse únicamente bajo estricta supervisión médica (ver sección 4.2). **Cambio entre otras insulinas y Toujeo.** El cambiar a un paciente de un tipo o marca de insulina a Toujeo debe realizarse bajo estricta supervisión médica. Cambios de concentración, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, lento, de acción prolongada, etc.), origen (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación puede dar lugar a la necesidad de un cambio de dosis (ver sección 4.2). **Enfermedades intercurrentes.** Las enfermedades intercurrentes requieren una monitorización metabólica más exhaustiva. En muchos casos está indicada la realización de análisis de orina para detectar la presencia de cuerpos cetónicos, y a menudo hay que ajustar la dosis de insulina, siendo frecuente que aumente la necesidad de la misma. Los pacientes con diabetes 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 padecan vómitos, etc., y nunca deben omitir completamente la administración de insulina. **Anticuerpos antiinsulina.** 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. **Combinación de Toujeo con pioglitazón.** Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se utiliza pioglitazón en combinación con insulina, sobre todo en pacientes con factores de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto se deberá tener en cuenta si se considera el tratamiento con la combinación de pioglitazón y Toujeo. Si se usa esta combinación, se debe 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 pioglitazón si se produce cualquier deterioro de los síntomas cardíacos. **Prevención de los errores de medicación.** Antes de cada inyección se debe comprobar siempre el etiquetado de la insulina para evitar errores de medicación entre Toujeo y otras insulinas (ver sección 6.6). Los pacientes deben verificar visualmente el número de unidades seleccionadas en el contador de dosis de la pluma. Los pacientes inadvertidos o con visión escasa deben ser instruidos para recibir ayuda/asistencia de otra persona con buena visión y entrenada en la utilización del dispositivo de insulina. Ver también la sección 4.2 "Forma de administración". **Excipientes.** Este medicamento contiene menos de 1mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

**4.5 Interacción con otros medicamentos y otros formas de interacción.** Diversas sustancias afectan al metabolismo de la glucosa y pueden requerir el ajuste de la dosis de insulina gárgina. Entre las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucémico e incrementar la susceptibilidad a la hipoglucemia se incluyen los medicamentos antihiperlipéumicos, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la disipiramida, los fibratos, la fluoetina, los inhibidores de la mono amino-oxidasa (MAO), la pentoxifilina, el propofol, los salicilatos y los antibióticos del tipo de las sulfamidas. Entre las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucémico se incluyen los corticosteroides, el danazol, el diazóxido, los diuréticos, el glucagón, la isotiazida, los estrógenos y los progestágenos, los derivados de fenotiazina, la somatostatina, 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 beta-bloqueantes, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucémico de la insulina. La pentamida puede provocar hipoglucemia, que algunos veces puede ir seguida de hiperglucemia. Además, bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos como los beta-bloqueantes, la clonidina, la guanetidina y la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden aminorarse o desaparecer. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No existe experiencia clínica con el uso de Toujeo en mujeres embarazadas. No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a la insulina gárgina durante el embarazo en estudios clínicos controlados. Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos con un medicamento que contiene insulina gárgina 100 unidades/ml) que indican que no se producen efectos adversos específicos sobre el embarazo, ni malformaciones específicas, ni toxicidad fetal/neonatal con insulina gárgina. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. El uso de Toujeo se puede considerar durante el embarazo, si se requiere clínicamente. 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), siendo esencial una monitorización cuidadosa de la glucosa. **Lactancia.** Se desconoce si la insulina gárgina se excreta en el leche materno. No se prevén efectos metabólicos de la insulina gárgina ingerida en recién nacidos/lactantes puesto que la insulina gárgina como péptido es digerido 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 una alteración visual. Esto puede suponer un 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 del reconocimiento de 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 de perfil de seguridad.** Los siguientes reacciones adversas se observaron durante los estudios clínicos realizados con Toujeo (ver sección 5.1) y durante la experiencia clínica con insulina gárgina 100 unidades/ml. La hipoglucemia, que es, por lo general, la reacción adversa más frecuente del tratamiento con insulina, puede producirse si la dosis de insulina es muy elevada en relación con las necesidades de la misma. **Tabla de reacciones adversas.** A continuación se enumeran según el sistema órgano-clase y en orden decreciente de incidencia, las siguientes reacciones adversas relacionadas, procedentes de estudios 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. **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 daño neurológico. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden ser amenazantes para la vida. 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. **Trastornos del sistema inmunológico.** Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras. Estas reacciones a la insulina (incluyendo la insulina gárgina) o a los excipientes, pueden, por ejemplo, acompañarse de reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y shock, pudiendo ser amenazantes para la vida. En los estudios clínicos con Toujeo en pacientes adultos, la incidencia de reacciones alérgicas fue similar en los pacientes tratados con Toujeo (5,3%) y en los pacientes tratados con insulina gárgina 100 unidades/ml (4,5%). **Trastornos oculares.** Un cambio importante en el control de la glucemia puede provocar una alteración 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 asociada a un empeoramiento 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 en el punto de inyección que retrase la absorción local de la insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de un mismo área de inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Reacciones en el punto de inyección 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. En los estudios clínicos con Toujeo en pacientes adultos, la incidencia de reacciones en el punto de inyección fue similar en pacientes tratados con Toujeo (2,5%) y en pacientes tratados con insulina gárgina 100 unidades/ml (2,6%). Raras veces, la insulina puede causar edema, especialmente si se mejora un control metabólico previo deficiente, con un tratamiento insulínico intensificado. **Población pediátrica.** No se han realizado estudios clínicos con Toujeo en la población pediátrica. Por lo tanto el perfil de seguridad de Toujeo no ha sido establecido. **Otras poblaciones especiales.** De acuerdo con los resultados de los estudios clínicos, el perfil de seguridad de Toujeo en pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal fue similar que para el resto de las poblaciones (ver sección 5.1). **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 y que puede poner en peligro la vida. **Medidas.** Los episodios leves de hipoglucemia se pueden tratar normalmente con carbohidratos por vía oral, pudiéndose requerir 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 necesario repetir la ingesta de carbohidratos y someter al paciente a observación porque la hipoglucemia puede reaparecer tras una aparente recuperación clínica.

**5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, insulinas y análogos para inyección, de acción prolongada. Código ATC: A10A E04. **Mecanismo de acción.** La actividad principal de la insulina, incluida la insulina gárgina, es la regulación del metabolismo de la glucosa. La insulina y sus análogos reducen los niveles de glucosa en sangre, al estimular la captación de glucosa periférica, de la que se encargan sobre todo el músculo esquelético y la grasa, y al inhibir la producción de glucosa hepática. La insulina inhibe la lipólisis en los adipocitos, inhibe la proteólisis y aumenta la síntesis de proteínas. **Efectos farmacodinámicos.** La insulina gárgina es un análogo de la insulina humana diseñado para tener una solubilidad baja con un pH neutro. Con un pH de 4, la insulina gárgina es completamente soluble. Tras la inyección en el tejido subcutáneo, la solución pasa a ser neutra, lo que conlleva la formación de un precipitado del que se van liberando continuamente pequeñas cantidades de insulina gárgina. Tal y como se ha observado en estudios de clamping euglucémicos en pacientes con diabetes tipo 1, el efecto hipoglucémico de Toujeo fue más estable y prolongado que el de la insulina gárgina 100 unidades/ml después de una inyección subcutánea. En la Figura 1 se muestran los resultados de un estudio cruzado en 18 pacientes con diabetes tipo 1 realizado durante un máximo

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA.	Muy frecuentes.	Frecuentes.	Poco frecuentes.	Raras.	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico.				Reacciones alérgicas.	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.	Hipoglucemia.				
Trastornos del sistema nervioso.					Disgeusia.
Trastornos oculares.				Alteración visual Retinopatía.	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.		Lipodistrofia.	Lipodistrofia.		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.					Mialgia.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.		Reacciones en el punto de inyección.		Edema.	



\*VPG: velocidad de perfusión de glucosa; se refiere a la cantidad de glucosa perfundida para mantener unos niveles de glucosa plasmática constantes (valores medios por hora). El periodo de observación finalizó a las 36 horas.

de 36 horas tras la inyección. El efecto de Toujeo duró más de 24 horas (hasta 36 horas) a dosis clínicamente relevantes. El hecho de que la liberación de insulina glargina sea más sostenida que el precipitado de Toujeo que con insulina glargina 100 unidades/ml se puede atribuir a la reducción del volumen de la inyección en dos tercios, lo que da como resultado una superficie de precipitado más pequeña. Figura 1: Perfil de la actividad en estado estacionario en pacientes con diabetes tipo 1 en un estudio de clamp euglicémico de 36 horas. La insulina glargina se metaboliza en 2 metabolitos activos M1 y M2 (ver sección 5.2). Unión al receptor de la insulina: estudios *in vitro* indican que la afinidad de la insulina glargina y sus metabolitos M1 y M2 por el receptor de la insulina humana es similar a la de la insulina humana. Unión al receptor de IGF-1: la afinidad de la insulina glargina por el receptor de IGF-1 humano es aproximadamente 5 a 8 veces mayor que la afinidad por dicho receptor de la insulina humana (pero aproximadamente 70 a 80 veces menor que la afinidad del IGF-1 por el receptor de IGF-1), mientras que M1 y M2 se unen al receptor de IGF-1 con una afinidad ligeramente inferior en comparación con la insulina humana. La concentración terapéutica total de insulina (insulina glargina y sus metabolitos) encontrada en pacientes diabéticos tipo 1 fue marcadamente menor que la que sería necesaria para una ocupación semimáxima del receptor de IGF-1 y consecuentemente la activación de la vía mitogénica-proliferativa iniciada por el receptor de IGF-1. Las concentraciones fisiológicas de IGF-1 endógeno pueden activar la vía mitogénica-proliferativa; sin embargo, las concentraciones terapéuticas encontradas en la terapia con insulina, incluida la terapia con Toujeo, son considerablemente menores que las concentraciones farmacológicas necesarias para activar la vía del IGF-1. En un estudio clínico farmacológico, la insulina glargina y la insulina humana por vía intravenosa han demostrado ser equipotentes cuando se administran a las mismas dosis. Como ocurre con todas las insulinas, el curso temporal de acción de la insulina glargina puede verse afectado por el ejercicio físico y otras variables. **Eficacia clínica y seguridad.** La eficacia y seguridad global de Toujeo (insulina glargina 300 unidades/ml) una vez al día sobre el control glucémico se comparó con la eficacia y seguridad global de insulina glargina 100 unidades/ml una vez al día en estudios abiertos, aleatorizados, con control activo y grupos paralelos de hasta 26 semanas de duración, en los que se incluyó a 546 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y a 2474 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Tabla 1 y 2). Los resultados de todos los ensayos clínicos con Toujeo indicaron que las reducciones en la HbA1c desde el momento inicial hasta el final del ensayo fueron no inferiores a los de insulina glargina 100 unidades/ml. Las reducciones de glucosa plasmática al final del ensayo con Toujeo fueron similares a las de insulina glargina 100 unidades/ml, pero la reducción fue más gradual durante el periodo de ajuste de la dosis con Toujeo. El control glucémico fue similar al administrar Toujeo una vez al día por la mañana o por la noche. La mejora en la HbA1c no se vio afectada por factores como el sexo, la raza, la edad, la duración de la diabetes (<10 años y >10 años), el nivel de HbA1c en el momento inicial (<8% o ≥8%) o el índice de masa corporal (IMC) en el momento inicial. Al final de estos ensayos con un objetivo de tratamiento, dependiendo de la población de pacientes y la terapia concomitante, se observaron dosis un 10-18% mayores en el grupo de Toujeo que respecto al grupo comparador (Tabla 1 y 2). Los resultados procedentes de ensayos clínicos demostraron que la incidencia de hipoglucemias confirmadas (a cualquier hora del día y nocturnas) fue inferior en los pacientes tratados con Toujeo que en los pacientes tratados con insulina glargina 100 unidades/ml, en los pacientes con diabetes tipo 2 tratados en combinación con medicamentos antihiperglucémicos no insulínicos o insulina prandial. La superioridad de Toujeo frente a la insulina glargina 100 unidades/ml en la reducción del riesgo de hipoglucemias nocturnas confirmadas se observó en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina basal en combinación con medicamentos antihiperglucémicos no insulínicos (18% de reducción del riesgo) o insulina prandial (21% de reducción del riesgo) durante el periodo entre la semana 9 y el final del estudio. En general, se observó que estos efectos sobre el riesgo de hipoglucemias fueron uniformes independientemente de la edad, el sexo, el IMC y la duración de la diabetes (<10 años y ≥10 años) en los pacientes tratados con Toujeo en comparación con los pacientes tratados con insulina glargina 100 unidades/ml. En los pacientes con diabetes tipo 1, la incidencia de hipoglucemias fue similar en los pacientes tratados con Toujeo que en los tratados con insulina glargina 100 unidades/ml (Tabla 3). **Flexibilidad en cuanto a la hora de la administración.** La seguridad y eficacia de Toujeo administrado a una hora fija o flexible también se evaluaron en 2 ensayos clínicos aleatorizados y abiertos de 3 meses de duración. Los pacientes con diabetes tipo 2 (n = 194) recibieron Toujeo una vez al día por la noche, ya fuera a la misma hora del día (hora de administración fija) o en un plazo de 3 horas antes o después de la hora habitual de administración (hora de administración flexible). La administración con horario flexible no tuvo ningún efecto sobre el control glucémico y la incidencia de hipoglucemias. **Anticuerpos.** Los resultados de los estudios que comparaban Toujeo con insulina glargina 100 unidades/ml no indicaron ninguna diferencia en términos de aparición de anticuerpos antiinsulina, la eficacia, la seguridad o la dosis de la insulina basal entre Toujeo e insulina glargina 100 unidades/ml. **Peso corporal.** Se observó un cambio medio en el peso corporal de menos de 1 kg al final del periodo de 6 meses en los pacientes tratados con Toujeo (ver Tabla 1 y 2). **Resultados procedentes de un estudio sobre la progresión de la retinopatía diabética.** Los efectos de insulina glargina 100 unidades/ml (administrado una vez al día) sobre la retinopatía diabética se evaluaron en un ensayo de 5 años de duración, abierta, controlado frente a insulina NPH (administrada 2 veces al día), en 1.024 pacientes con diabetes tipo 2, en los que se evaluó la progresión de retinopatía en tres o más grados en la escala del Estudio para el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética (ETDRS) mediante fotografía de fondo de ojo. No se han observado diferencias significativas en la progresión de la retinopatía diabética al comparar insulina glargina 100 unidades/ml frente a insulina NPH. **Estudio de eficacia a largo plazo y seguridad.** El estudio ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) fue un estudio de diseño factorial 2x2, aleatorizado, multicéntrico realizado en 12.537 participantes con alto riesgo cardiovascular (CV) con alteración de la glucosa en ayunas (IFG) o alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT) (12% de los participantes) o diabetes mellitus tipo 2 (tratados con ≤1 antidiabético oral) (88% de los participantes). Los participantes fueron aleatorizados (1:1) para recibir insulina glargina 100 unidades/ml (n = 6.264), titulada (ajustada) hasta alcanzar unos valores de glucemia en ayunas (FPG) ≤ 95 mg/dL (5,3 mM), o tratamiento estándar (n = 6.273). La primera de las dos variables principales de eficacia fue el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de muerte CV, infarto de miocardio (MI) no mortal, o ictus no mortal y la segunda variable principal de eficacia fue el tiempo hasta la aparición de cualquiera de los primeros acontecimientos en la primera variable principal, o procedimientos de revascularización (coronaria, cardíaca o periférica) u hospitalización por insuficiencia cardíaca. Las variables secundarias incluyen todas las causas de mortalidad y una variable compuesta microvascular. Insulina glargina 100 unidades/ml no alteró el riesgo relativo de enfermedad CV y mortalidad CV cuando se comparó con el tratamiento estándar. No existieron diferencias entre insulina glargina y el tratamiento estándar para los dos variables principales; ni para cualquier componente de la variable compuesta; para la mortalidad por cualquier causa; o para el resultado microvascular. La dosis media de insulina glargina 100 unidades/ml al final del estudio fue 0,42 U/kg. Al inicio los participantes tuvieron un valor medio de HbA1c de 6,4% y medianas de HbA1c durante el tratamiento que van del 5,9 al 6,4% en el grupo de insulina glargina 100 unidades/ml, y 6,2% a 6,6% en el grupo de tratamiento estándar durante la duración del seguimiento. Las tasas de hipoglucemia grave (casos por 100 participantes/año de exposición) fueron 1,05 para insulina glargina 100 unidades/ml y 0,30 para el grupo de tratamiento estándar y las tasas de hipoglucemia no grave fueron 7,71 para insulina glargina 100 unidades/ml y 2,44 para el grupo de tratamiento estándar. Durante el transcurso de los 6 años del estudio, el 42% del grupo de insulina glargina 100 unidades/ml no experimentó ninguna hipoglucemia. En la última visita del tratamiento, hubo un incremento medio del peso corporal del valor basal de 1,4 kg en el grupo de insulina glargina 100 unidades/ml y un descenso medio de 0,8 kg en el grupo de tratamiento estándar. **5.2 Propiedades farmacocinéticas. Absorción y distribución.** Tanto en los sujetos sanos como en los pacientes diabéticos, las concentraciones de insulina sérica indicaron una absorción más lenta y más prolongada, lo que resultó en un perfil tiempo-concentración más plano tras la inyección subcutánea de Toujeo en comparación con insulina glargina 100 unidades/ml. Los perfiles farmacocinéticos se correspondieron con la actividad farmacodinámica de Toujeo. El estado estacionario en el intervalo terapéutico se alcanzó tras 3-4 días de administración diaria de Toujeo. Tras la inyección subcutánea de Toujeo, la variabilidad intrapaciente, definida como el coeficiente de variación en la exposición a insulina durante 24 horas, fue bajo en el estado estacionario (17,4%). **Biotransformación.** Después de la inyección subcutánea de insulina glargina en pacientes diabéticos, la insulina glargina se metaboliza rápidamente en la terminación carboxil de la cadena beta con la formación de dos metabolitos activos, M1 (21A-Gly-insulina) y M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulina). El principal compuesto circulante en plasma, es el metabolito M1. La exposición a M1 incrementa con la dosis administrada de insulina glargina. Los hallazgos farmacocinéticos y farmacodinámicos indican que el efecto de la inyección subcutánea de insulina glargina se basa principalmente en la exposición a M1. En la mayoría de los sujetos no se detectaron insulina glargina y su metabolito M2 y cuando fueron detectados, sus concentraciones fueron independientes de la dosis administrada y la formulación de insulina glargina. **Eliminación.** Al administrarlas por vía intravenosa, la semivida de eliminación de la insulina glargina y de la insulina humana fueron comparables. La semivida tras la administración subcutánea de Toujeo viene determinada por la velocidad de absorción del tejido subcutáneo. La semivida de Toujeo tras la inyección subcutánea es de 18-19 horas independientemente de la dosis. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Cloruro de zinc, Meta-cresol, Glicerol, Ácido clorhídrico, (para ajustar el pH), Hidróxido de sodio (para ajustar el pH), Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** Toujeo no debe mezclarse o diluirse con otras insulinas u otros medicamentos. La mezcla o dilución de Toujeo modifica su tiempo/perfil de acción y el mezclado puede provocar la formación de un precipitado. **6.3 Periodo de validez.** 30 meses. **Periodo de validez tras la primera utilización de la pluma:** El medicamento puede conservarse durante un máximo de 6 semanas por debajo de 30°C y protegido de la luz y el calor directo. Las plumas en uso no deben guardarse en la nevera. El capuchón de la pluma debe colocarse después de cada inyección para protegerla de la luz. **6.4 Precauciones especiales de conservación. Antes de la primera utilización.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar ni colocar cerca del congelador o junto a un acumulador de frío. Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz. **Después de la primera utilización o si se lleva como reserva.** Para las condiciones de conservación, tras la primera apertura de este medicamento ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Pluma precargada: Cartucho (vidrio incoloro de tipo 1) con un émbolo negro (caucho de bromobutilo) y una cápsula con pestillo (aluminio) con un tapón (laminado de isopreno o caucho de bromobutilo). Los cartuchos están sellados en un inyector de pluma desechable. Cada cartucho contiene 1, 3, 5 y 10 plumas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. Las agujas no se incluyen en el estuche. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otros manipulaciones.** Antes del primer uso, la pluma debe conservarse a temperatura ambiente durante al menos 1 hora. Antes de utilizar la pluma precargada de Toujeo SoloStar, las Instrucciones de Uso incluidas en el prospecto deben leerse cuidadosamente. La pluma precargada de Toujeo SoloStar tiene que utilizarse tal y como se recomienda en estas Instrucciones de Uso (ver sección 4.2). El cartucho se debe inspeccionar antes de usarlo. Sólo se debe utilizar si la solución es transparente, incolora, sin partículas sólidas visibles, y si presenta una consistencia acuosa. Dado que Toujeo es una solución, no necesita resuspensión antes de su uso. Se debe comprobar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre Toujeo y otras insulinas. La dosis "300" está marcada en la etiqueta en color miel (ver sección 4.4). Nunca se debe usar una jeringa para extraer Toujeo del cartucho de la pluma precargada SoloStar (ver sección 4.2) para evitar una sobredosis grave. Las agujas deben desecharse inmediatamente después de su uso. Antes de cada inyección debe insertarse una aguja nueva estéril. La reutilización de las agujas incrementa el riesgo de bloqueos de las agujas y puede causar intradifusión o sobredosificación. Utilizando una aguja nueva estéril para cada inyección también se minimiza el riesgo de contaminación e infección. En el caso de bloqueo de la aguja, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en el paso 3 de las Instrucciones de Uso que acompañan al prospecto (ver sección 4.2). Las agujas usadas deben desecharse en un contenedor resistente a los pinchazos o de acuerdo a los requisitos locales. Las plumas vacías nunca deben reutilizarse y deben desecharse de forma segura. Para prevenir la posible transmisión de enfermedades, la pluma de insulina nunca se debe utilizar por más de una persona, ni siquiera cuando se cambia la aguja (ver sección 4.2). **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Sanofi-Aventis Deutschland, D-65926 Frankfurt am Main, Germany. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/00/133/033, EU/1/00/133/034, EU/1/00/133/035, EU/1/00/133/036. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 27 de junio de 2000. Fecha de la última renovación: 17 de febrero de 2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Septiembre 2016. 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, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Toujeo 300 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada - 3 plumas 1,5 ml (CN: 706414.5), PVP: 49,94€, PVP IVA: 51,94€. Medicamento sujeto a prescripción médica. Tratamiento de Longa Duración. Aparatación reducida. Representante Local: Sanofi-aventis, S.A. Josep Pla, 2. 08019 Barcelona. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Tabla 1: Resultados procedentes de ensayos clínicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

	26 semanas de tratamiento	
	Toujeo	IGlar
Tratamiento en combinación con	Análogo de insulina prandial	
Número de sujetos tratados (ITT <sup>a</sup> )	273	273
<b>HbA1c</b>		
Media valor basal	8,13	8,12
Cambio medio ajustado respecto al valor basal	-0,40	-0,44
Diferencia media ajustada <sup>b</sup>	0,04 [-0,098 a 0,185]	
<b>Dosis de insulina basal<sup>c</sup> (U/kg)</b>		
Media valor basal	0,32	0,32
Cambio medio respecto al valor basal	0,15	0,09
<b>Peso corporal<sup>d</sup> (kg)</b>		
Media valor basal	81,89	81,80
Cambio medio respecto al valor basal	0,46	1,02

IGlar: insulina glargina 100 unidades/ml

<sup>a</sup> ITT: intención de tratar modificada

<sup>b</sup> Diferencia del tratamiento: Toujeo-insulina glargina 100 unidades/ml; [intervalo de confianza del 95 %]

<sup>c</sup> Cambio desde el valor basal hasta el mes 6 (caso observado)

<sup>d</sup> Cambio desde el valor basal hasta el último valor principal del tratamiento de 6 meses

Tabla 2: Resultados procedentes de ensayos clínicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

	26 semanas de tratamiento					
	Pacientes previamente tratados con insulina basal		Pacientes previamente tratados con insulina basal		Pacientes no tratados previamente con insulina	
Tratamiento en combinación con	Análogo de insulina prandial +/-metformina		Medicamentos antihiperglucémicos no insulínicos			
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Número de pacientes tratados <sup>a</sup>	404	400	403	405	432	430
<b>HbA1c</b>						
Media valor basal	8,13	8,14	8,27	8,22	8,49	8,58
Cambio medio ajustado respecto al valor basal	-0,90	-0,87	-0,73	-0,70	-1,42	-1,46
Diferencia media ajustada <sup>b</sup>	-0,03		-0,03		0,04	
	[-0,144 a 0,083]		[-0,168 a 0,099]		[-0,090 a 0,174]	
<b>Dosis de insulina basal<sup>c</sup> (U/kg)</b>						
Media valor basal	0,67	0,67	0,64	0,66	0,19	0,19
Cambio medio respecto al valor basal	0,31	0,22	0,30	0,19	0,43	0,34
<b>Peso corporal<sup>d</sup> (kg)</b>						
Media momento inicial	106,11	106,50	98,73	98,17	95,14	95,65
Cambio medio respecto al valor basal	0,93	0,90	0,08	0,66	0,50	0,71

IGlar: insulina glargina 100 unidades/ml

<sup>a</sup> ITT: intención de tratar modificada

<sup>b</sup> Diferencia del tratamiento: Toujeo-insulina glargina 100 unidades/ml; [intervalo de confianza del 95 %]

<sup>c</sup> Cambio desde el valor basal hasta el mes 6 (caso observado)

<sup>d</sup> Cambio desde el valor basal hasta el último valor principal de la fase de tratamiento de 6 meses

Tabla 3: Resumen de los episodios hipoglucémicos del ensayo clínico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.

Población diabética	Diabetes mellitus tipo 1 Pacientes previamente tratados con insulina basal		Diabetes mellitus tipo 2 Pacientes previamente tratados con insulina basal		Diabetes mellitus tipo 2 Pacientes no tratados previamente con insulina o tratados con insulina basal	
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Tratamiento en combinación con	Análogo de insulina prandial		Análogo de insulina prandial +/-metformina		Medicamentos antihiperglucémicos no insulínicos	
<b>Incidencia (%) de hipoglucemias graves<sup>a</sup> (n/Total N)</b>	6,6 (18/274)	9,5 (26/275)	5,0 (20/404)	5,7 (23/402)	1,0 (8/838)	1,2 (10/844)
Periodo del ensayo completo <sup>d</sup>	RR: 0,69 [0,39;1,23]		RR: 0,87 [0,48;1,55]		RR: 0,82 [0,33;2,00]	
<b>Incidencia (%) de hipoglucemias confirmadas<sup>b</sup> (n/Total N)</b>	93,1 (255/274)	93,5 (257/275)	81,9 (331/404)	87,8 (353/402)	57,6 (483/838)	64,5 (544/844)
Periodo del ensayo completo	RR: 1,00 [0,95;1,04]		RR: 0,93 [0,88;0,99]		RR: 0,89 [0,83;0,96]	
<b>Incidencia (%) de hipoglucemias nocturnas<sup>c</sup> confirmadas (n/Total N)</b>	59,3 (162/273)	56,0 (153/273)	36,1 (146/404)	46,0 (184/400)	18,4 (154/835)	22,5 (188/835)
Desde la semana 9 hasta el final del estudio	RR: 1,06 [0,92;1,23]		RR: 0,79 [0,67;0,93]		RR: 0,82 [0,68;0,99]	

IGlar: insulina glargina 100 unidades/ml

<sup>a</sup> Hipoglucemia grave: episodio en el que es necesario que otra persona administre activamente hidratos de carbono, glucagón, o que realice otras acciones de reanimación

<sup>b</sup> Hipoglucemia confirmada: cualquier hipoglucemia grave y/o hipoglucemia confirmada por un valor de glucosa plasmática ≤ 3,9 mmol/L

<sup>c</sup> Hipoglucemia nocturna: episodio que tiene lugar entre las 00:00 h y las 05:59 h

<sup>d</sup> Periodo de tratamiento de 6 meses

\*RR: razón de riesgos estimado; [intervalo de confianza del 95 %]

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Ristfor 50 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene sitagliptina fosfato monohidrato equivalente a 50 mg de sitagliptina y 1.000 mg de metformina clorhidrato. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimido recubierto con película, forma ovalada, de color rojo y con la inscripción "577" en una cara. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: Ristfor está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina. Ristfor está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea. Ristfor está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio junto con un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ) (es decir, una tiazolidindiona) como terapia de combinación triple en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR $\gamma$ . Ristfor también está indicado como terapia adicional a insulina (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado. **4.2 Posología y forma de administración. Posología.** La dosis del tratamiento antihiper glucémico con Ristfor debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina. **Adultos con función renal normal (TFG  $\geq$  90 ml/min).** Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia. En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente. Posología para pacientes que ya se les esté tratando con la combinación de sitagliptina y metformina. En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina, Ristfor debe iniciarse a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran tomando. Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR $\gamma$ . La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando Ristfor se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR $\gamma$ . La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina. La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando Ristfor se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). Para las diferentes dosis de metformina, Ristfor está disponible en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 850 mg de metformina clorhidrato o junto con 1.000 mg de metformina clorhidrato. Todos los pacientes deben continuar con su dieta recomendada con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día. **Poblaciones especiales. Insuficiencia renal.** No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG]  $\geq$  60 ml/min). Se debe evaluar la TFG 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. La dosis 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 metformina en pacientes con TFG  $<$  60 ml/min. Si no se dispone de la dosis adecuada de Ristfor, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

TFG ml/min	Metformina	Sitagliptina
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.	La dosis máxima diaria es 100 mg.
50-59	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg	La dosis máxima diaria es 50 mg.
45-49	La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	
30-44	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	
< 30	Metformina está contraindicada.	La dosis máxima diaria es 25 mg.

**Insuficiencia hepática.** No se debe usar Ristfor en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2). **Pacientes de edad avanzada.** Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, Ristfor debe usarse con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos (ver las secciones 4.3 y 4.4). **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ristfor en niños y adolescentes de edad comprendida desde su nacimiento hasta los 18 años de edad. No se dispone de datos. **Forma de administración.** Ristfor debe administrarse dos veces al día con

las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina. **4.3. Contraindicaciones.** Ristfor está contraindicado en pacientes con: -hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver las 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) (ver sección 4.4); - problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como: - deshidratación, - infección grave, - shock, - administración intravascular de agentes de contraste yodados (ver sección 4.4); - enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como: - insuficiencia cardíaca o respiratoria, - infarto de miocardio reciente, - shock; - insuficiencia hepática; - intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo; - lactancia. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. General.** Ristfor no debe usarse en pacientes con diabetes tipo 1 y no debe utilizarse para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. **Pancreatitis aguda.** El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de Ristfor como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con Ristfor. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. **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 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 AINEs) 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 de 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. **Función renal.** Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces (ver sección 4.2). Ristfor está contraindicado 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). **Hipoglucemia.** Los pacientes que reciben Ristfor en combinación con una sulfonilurea o con insulina pueden tener el riesgo de padecer hipoglucemia. Por tanto, puede ser necesario realizar una reducción de la dosis de la sulfonilurea o insulina. **Reacciones de hipersensibilidad.** Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina en informes post-comercialización. Entre estas reacciones están anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones se produjo en los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina y algunos casos se produjeron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, se debe suspender el tratamiento con Ristfor, se debe valorar las posibles causas del acontecimiento y se debe instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes (ver sección 4.8). **Penfigoide bulloso.** Hay informes de poscomercialización de penfigoide bulloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP 4 incluyendo sitagliptina. En caso de sospecha de penfigoide bulloso, el tratamiento con Ristfor se debe interrumpir. **Cirugía.** Ristfor 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. **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 Ristfor 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). **Cambio en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada.** Cualquier paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Ristfor que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga y mal definida) debe evaluarse rápidamente para comprobar la aparición de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucemia sanguínea y, si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si se produce cualquier forma de acidosis, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente y deben iniciarse otras medidas correctoras adecuadas. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** La administración conjunta de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg dos veces al día) junto con metformina (1.000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2. No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas de Ristfor con otros medicamentos; sin embargo, si se han realizado dichos estudios con los principios activos individualmente, es decir, con sitagliptina y metformina por separado. **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 Ristfor 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 inician o se utilizan estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal. Los medicamentos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (p. ej., cimetidina) pueden interactuar con la metformina compitiendo por sistemas comunes de transporte tubular renal. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales demostró que la cimetidina, administrada a dosis de 400 mg dos veces al día, aumentó la exposición sistémica a la metformina (AUC) en un 50 % y la  $C_{max}$  en un 81 %. Por tanto, cuando se administre conjuntamente con medicamentos catiónicos que se eliminen por secreción tubular renal, se debe considerar la realización de una monitorización estrecha del control glucémico, un ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético. Los glucocorticoides (administrados por tanto vías sistémicas como locales), los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Debe informarse al paciente y debe realizarse una monitorización más frecuente de la glucemia, especialmente al comienzo del tratamiento con dichos medicamentos. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperoglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con cualquiera de los otros medicamentos y al suspenderlos. Los inhibidores de la ECA (IECA) pueden reducir los niveles de glucemia. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperoglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo. **Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina.** Los datos *in vitro* y clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas después de la administración conjunta de otros medicamentos es bajo. Los estudios *in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es el CYP3A4, con contribución del CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluido el que se produce a través de CYP3A4, desempeña sólo un pequeño papel en el aclaramiento de la sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de la sitagliptina en el contexto de una insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. No se han evaluado los efectos de los inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal en un estudio clínico. Los estudios de transporte *in vitro* demostraron que la sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de la sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido *in vitro* por el probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera que es bajo. No se ha evaluado *in vivo* la administración concomitante de inhibidores de OAT3. **Ciclosporina:** Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína P, sobre la farmacocinética de la sitagliptina. La administración conjunta de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó el AUC y la  $C_{max}$  de la sitagliptina en aproximadamente un 29 % y el 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de la sitagliptina no se alteró significativamente. Por tanto, no serían de esperar interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína P. **Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos.** **Digoxina:** Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la  $C_{max}$  plasmática una media de 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina. Los datos *in vitro* sugieren que la sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450. En ensayos clínicos, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina o los anticonceptivos orales, aportando pruebas *in vivo* de una baja propensión para producir interacciones con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y el transportador de cationes orgánicos (OCT). La sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P *in vivo*. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo.** No existen datos adecuados sobre la utilización de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción con dosis altas de sitagliptina (ver sección 5.3). Datos limitados sugieren que el uso de metformina en mujeres embarazadas no se asocia con un incremento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales muestran efectos dañinos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver también sección 5.3). No debe utilizarse Ristfor durante el embarazo. Si la paciente desea quedarse embarazada o si se produce un embarazo, el tratamiento se debe interrumpir y cambiar a la paciente lo antes posible a un tratamiento con insulina. **Lactancia.** No se han realizado estudios en animales durante la lactancia con los principios activos combinados de este medicamento. En estudios realizados con los principios activos individualmente, tanto la sitagliptina como la metformina se excretan en la leche de ratas lactantes. La metformina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si la sitagliptina se excreta en la leche materna. Por tanto, no debe usarse Ristfor en mujeres que se encuentren en periodo de lactancia (ver sección 4.3). **Fertilidad.** Los datos en animales no sugieren un efecto del tratamiento con sitagliptina sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en humanos son insuficientes. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Ristfor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado mareos y somnolencia con la utilización de sitagliptina. Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa Ristfor en combinación con una sulfonilurea o con insulina. **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de Ristfor, pero se ha demostrado la bioequivalencia de Ristfor con la administración conjunta de sitagliptina y metformina (ver sección 5.2). Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (13,8 %) e insulina (10,9 %). **Sitagliptina y metformina. Lista tabulada de reacciones adversas.** A continuación se enumeran las reacciones adversas por término preferido del MedDRA por la clasificación de órganos y sistemas y por frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina y metformina en monoterapia, y en la experiencia post-comercialización**

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas <sup>†</sup>	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
hipoglucemia <sup>†</sup>	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
somnolencia	Poco frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
enfermedad pulmonar intersticial <sup>†</sup>	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
diarrea	Poco frecuente
náuseas	Frecuente
flatulencia	Frecuente
estreñimiento	Poco frecuente
dolor abdominal superior	Poco frecuente
vómitos	Frecuente
pancreatitis aguda <sup>†,‡</sup>	Frecuencia no conocida
pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante <sup>†</sup>	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
prurito <sup>*</sup>	Poco frecuente
angioedema <sup>†</sup>	Frecuencia no conocida
erupción cutánea <sup>†</sup>	Frecuencia no conocida
urticaria <sup>†</sup>	Frecuencia no conocida
vasculitis cutánea <sup>†</sup>	Frecuencia no conocida
enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson <sup>†</sup>	Frecuencia no conocida
penfigoide bulloso <sup>*</sup>	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
artralgia <sup>†</sup>	Frecuencia no conocida
mialgia <sup>†</sup>	Frecuencia no conocida
dolor en una extremidad <sup>†</sup>	Frecuencia no conocida
dolor de espalda <sup>†</sup>	Frecuencia no conocida
artropatía <sup>†</sup>	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
función renal alterada <sup>*</sup>	Frecuencia no conocida
insuficiencia renal aguda <sup>*</sup>	Frecuencia no conocida

<sup>†</sup>Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia post-comercialización.

<sup>\*</sup>Ver sección 4.4.

<sup>‡</sup>Ver a continuación *Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS*.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina y metformina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina y metformina en monoterapia. Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuentes con sulfonilurea o insulina), estreñimiento (frecuentes con sulfonilurea), edema periférico (frecuentes con pioglitazona) y cefalea y sequedad de boca (poco frecuentes con insulina). **Sitagliptina.** En ensayos en monoterapia en los que se administraron 100 mg de sitagliptina sola una vez al día comparados con placebo, las reacciones adversas notificadas fueron dolor de cabeza, hipoglucemia, estreñimiento y mareos. Entre estos pacientes, los acontecimientos adversos notificados independientemente de su relación causal con la medicación que se produjeron en al menos el 5 % fueron las infecciones de vías respiratorias superiores y la nasofaringitis. Además, se notificaron casos de artrosis y dolor en la extremidad con frecuencias definidas como poco frecuentes ( $> 0,5$  % superior entre los usuarios de sitagliptina con respecto a la ocurrida en el grupo control). **Metformina.** Los síntomas gastrointestinales fueron notificados como muy frecuentes en los estudios clínicos y en el uso post-comercialización de metformina. Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito se producen con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Otras reacciones adversas asociadas con metformina incluyen sabor metálico (frecuente); acidosis láctica, trastornos de la función hepática, hepatitis, urticaria, eritema y prurito (muy raras). El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una

disminución en la absorción de la vitamina B12 que muy raramente puede producir déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (p. ej., anemia megaloblástica). Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible de la Ficha Técnica de metformina en la UE. **Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.** El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era  $\geq 30$  y  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA<sub>1c</sub> y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5 % en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7 % en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2 % en los pacientes tratados con placebo. **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 nacional de notificación incluido en el **Apéndice V. 4.9. Sobredosis.** Durante ensayos clínicos controlados en pacientes sanos, fueron administradas dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En uno de los ensayos clínicos, se observaron aumentos mínimos del QTc, no considerados clínicamente relevantes, con una dosis de 800 mg de sitagliptina. No se dispone de experiencia de tratamiento en ensayos clínicos con dosis superiores a 800 mg. En ensayos a dosis múltiples fase I, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis con la administración de sitagliptina a dosis de hasta 600 mg al día durante períodos de hasta 10 días y 400 mg al día durante períodos de hasta 28 días. Una sobredosis elevada de metformina (o riesgos coexistentes de acidosis láctica) puede producir acidosis láctica, que se considera una emergencia médica y debe tratarse en el hospital. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis. En ensayos clínicos, aproximadamente el 13,5 % de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de duración de

3 a 4 horas. Puede valorarse la necesidad de realizar una hemodiálisis prolongada si se considera clínicamente adecuado. Se desconoce si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal. En caso de que se produzca una sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, emplear monitorización clínica (incluyendo la obtención de un electrocardiograma) e instaurar tratamiento de apoyo si es necesario. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** (Consultar la ficha técnica extendida). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes. Núcleo del comprimido:** Celulosa microcristalina (E460), Povidona K29/32 (E1201), Laurilsulfato sódico, Estearil fumarato sódico. **Recubrimiento:** Alcohol polivinílico, Macrogol 3350, Talco (E553b), Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro rojo (E172), Óxido de hierro negro (E172). **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Período de validez.** 2 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30°C. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Blísteres opacos (PVC/PE/PVDC y aluminio). Envases de 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 comprimidos recubiertos con película, envase múltiple conteniendo 196 (2 cajas de 98) y 168 (2 cajas de 84) comprimidos recubiertos con película. Envase de 50 x 1 comprimidos recubiertos con película en blíster precortado unidosis. 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:** Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Reino Unido. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/10/620/009, EU/1/10/620/010, EU/1/10/620/011, EU/1/10/620/012, EU/1/10/620/013, EU/1/10/620/014, EU/1/10/620/015, EU/1/10/620/016, EU/1/10/620/018, EU/1/10/620/021, EU/1/10/620/022. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización 15/marzo/2010. Fecha de la última renovación 16/diciembre/2014. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación reducida. Ristfor 56 comprimidos: 58,84€ (PVP); 61,19€ (PVP IVA).

## FICHA TÉCNICA RISTABEN

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Ristaben 25, 50 y 100 mg, comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene sitagliptina fosfato monohidrato equivalente a 25, 50 y 100 mg de sitagliptina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Ristaben 25 mg es un comprimido recubierto con película, redondo, de color rosa, con "221" por una cara. Ristaben 50 mg es un comprimido recubierto con película, redondo, de color beige claro, con "112" por una cara. Ristaben 100 mg es un comprimido recubierto con película, redondo, de color beige, con "277" por una cara. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Ristaben está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: Como monoterapia. • en pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y para los que el uso de metformina no es adecuado debido a contraindicaciones o intolerancia. Como terapia oral doble en combinación con: • metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento de metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado. • una sulfonilurea en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no proporcionen un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia. • un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ) (por ejemplo tiazolidindiona) cuando el uso de agonista PPAR $\gamma$  es adecuado y en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, junto al tratamiento de un agonista PPAR $\gamma$  solo, no proporcionen un control glucémico adecuado. Como terapia oral triple en combinación con: • una sulfonilurea y metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado. • un agonista PPAR $\gamma$  metformina cuando el uso de agonista PPAR $\gamma$  es adecuado y en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado. Ristaben está además indicado como terapia adicional a insulina (con o sin metformina) en los casos en los que la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado. **4.2 Posología y forma de administración. Posología.** La dosis es de 100 mg de sitagliptina una vez al día. Cuando se usa en combinación con metformina y un agonista PPAR $\gamma$  debe mantenerse la dosis de metformina y/o del agonista PPAR $\gamma$  y Ristaben administrarse de forma concomitante. Cuando Ristaben se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). Si se omite una dosis de Ristaben, debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No debe tomarse una dosis doble el mismo día. **Poblaciones especiales. Insuficiencia renal.** Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas. En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CrCl]  $\geq 50$  ml/min), no se requiere un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl  $\geq 30$  a  $< 50$  ml/min) la dosis de Ristaben es 50 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl  $< 30$  ml/min) o con enfermedad renal terminal (ERT) que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de Ristaben es 25 mg una vez al día. El tratamiento puede ser administrado sin tener en cuenta el tiempo de diálisis. Debido a que hay un ajuste de dosis basado en la función renal, se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento con Ristaben y posteriormente de forma periódica. **Insuficiencia hepática.** No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado Ristaben en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe tener cuidado (ver sección 5.2). Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de sitagliptina. **Pacientes de edad avanzada.** No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad. **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de sitagliptina en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos. **Forma de administración.** Ristaben puede tomarse con o sin alimentos. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4 y 4.8). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Generales.** No debe utilizarse Ristaben en pacientes con diabetes tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

**Pancreatitis aguda.** El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de Ristaben como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con Ristaben. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. **Hipoglucemia cuando se usa en combinación con otros medicamentos antihiper glucemiantes.** En los ensayos clínicos de Ristaben en monoterapia y en terapia combinada con medicamentos con un efecto hipoglucemiante no conocido (p.ej., metformina y/o un agonista PPAR $\gamma$ ), los índices de hipoglucemia notificados con sitagliptina fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo. Se ha observado hipoglucemia cuando se usa sitagliptina en combinación con insulina o una sulfonilurea. Por tanto, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.2). **Insuficiencia renal.** Sitagliptina se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones de sitagliptina en plasma similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, así como en pacientes con ERT que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver sección 4.2 y 5.2). Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas. **Reacciones de hipersensibilidad.** Se han recogido notificaciones post-comercialización de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Stevens Johnson. La aparición de estas reacciones ocurrió en los tres primeros meses desde el inicio del tratamiento, algunos casos sucedieron después de la primera dosis. Si hay sospecha de una reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento con Ristaben. Se deben evaluar otras causas potenciales del acontecimiento e iniciar un tratamiento alternativo para la diabetes. **Penfigoide bulloso.** Hay informes de poscomercialización de penfigoide bulloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP 4 incluyendo sitagliptina. En caso de sospecha de penfigoide bulloso, el tratamiento con Ristaben se debe interrumpir. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Efectos de otros fármacos sobre sitagliptina.** Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas por la coadministración de medicamentos es bajo. Los ensayos *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de sitagliptina es la CYP3A4, con contribución de la CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluyendo la vía de la CYP3A4, sólo tiene un pequeño papel en el aclaramiento de sitagliptina. El metabolismo puede tener una función más importante en la eliminación de sitagliptina en el curso de la insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o con ERT. El efecto de los inhibidores potentes de la CYP3A4, en caso de insuficiencia renal, no se ha evaluado en un ensayo clínico. Los ensayos *in vitro* de transporte mostraron que sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína p y del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). El transporte de sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido *in vitro* por probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera bajo. No se ha evaluado *in vivo* la administración concomitante de inhibidores de OAT3. **Metformina:** La coadministración de dosis repetidas de 1.000 mg de metformina dos veces al día con 50 mg de sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2. **Ciclosporina:** Se llevó a cabo un ensayo para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína p, sobre la farmacocinética de sitagliptina. La coadministración de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó los valores de AUC y C<sub>max</sub> de sitagliptina en aproximadamente el 29% y el 68%, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de sitagliptina no se consideraron

clínicamente significativos. El aclaramiento renal de sitagliptina no se alteró de forma significativa. Por tanto, no es de esperar que se produzcan interacciones importantes con otros inhibidores de la gluproteína p. **Efectos de sitagliptina sobre otros fármacos.** **Digoxina:** Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmática de digoxina aumentó una media de 11 % y la  $C_{max}$  plasmática una media de 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina. Los datos *in vitro* sugieren que sitagliptina ni inhibe ni induce las isoenzimas del CYP450. En los ensayos clínicos, sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones *in vivo* con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y transportador de cationes orgánicos (OCT). Sitagliptina puede ser un inhibidor moderado de la glucoproteína p *in vivo*. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo.** No hay datos adecuados sobre el uso de Ristaben en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis altas (ver sección 5.3 de la ficha técnica extendida). Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Ante la falta de datos en humanos, no debe utilizarse Ristaben durante el embarazo. **Lactancia.** Se desconoce si sitagliptina se excreta en la leche materna humana. Los estudios realizados en animales han mostrado la excreción de sitagliptina en la leche materna. No debe utilizarse Ristaben durante la lactancia. **Fertilidad.** Los datos en animales no sugieren un efecto del tratamiento con sitagliptina sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en humanos son insuficientes. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Ristaben sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareos y somnolencia. Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa Ristaben en combinación con una sulfonilurea o con insulina. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (4,7 %-13,8 %) e insulina (9,6 %) (ver sección 4.4). **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas se indican a continuación (Tabla 1) clasificadas por sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  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.** Además de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento descritas anteriormente, las reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento y que se producen en al menos un 5 %, y más frecuentemente en pacientes tratados con sitagliptina, fueron, infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis. Otras reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento que se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con sitagliptina (sin alcanzar el nivel del 5 %, pero que se produjeron con una incidencia superior al 0,5% y más alta en el grupo de sitagliptina que en el grupo control) fueron artrosis y dolor en las extremidades. Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina en monoterapia. Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), gripe (frecuente con insulina (con o sin metformina), náusea y vómitos (frecuentes con metformina), flatulencia (frecuente con metformina o pioglitazona), estreñimiento (frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), edema periférico (frecuente con pioglitazona o la combinación de pioglitazona y metformina), somnolencia y diarrea (poco frecuentes con metformina) y sequedad de boca (poco frecuente con insulina (con o sin metformina)). **Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.** El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era  $\geq 30$  y  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA<sub>1c</sub> y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. **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.** Durante los ensayos clínicos controlados en pacientes sanos, fueron administradas dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En un ensayo con una dosis de 800 mg de sitagliptina, se observaron aumentos mínimos del QTc, que no se consideraron clínicamente relevantes. No hay experiencia con dosis mayores de 800 mg en ensayos clínicos. En ensayos clínicos de Fase I a dosis múltiples, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con dosis de hasta 600 mg de sitagliptina por día durante periodos de hasta 10 días y dosis de 400 mg de sitagliptina por día durante periodos de hasta 28 días. En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, realizar un seguimiento clínico (incluso hacer un electrocardiograma) y, en caso necesario, instaurar un tratamiento de soporte. Sitagliptina se dializa modestamente. En los ensayos clínicos, se eliminó aproximadamente el 13,5% de la dosis durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Si es clínicamente apropiado, puede considerarse una hemodiálisis prolongada. Se desconoce si sitagliptina es dializable mediante diálisis peritoneal. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** (Consultar la ficha técnica extendida). **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1 Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina (E460), hidrogenofosfato de calcio anhidro (E341), croscarmelosa sódica (E468), estearato de magnesio (E470b), fumarato de estearilo y sodio. **Recubrimiento:** alcohol polivinílico, macrogol 3350, talco (E553b), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blisters opacos (PVC/PE/PVDC y aluminio). Envases de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ó 98 comprimidos recubiertos con película y 50 x 1 comprimidos recubiertos con película en blisters precortados unidos. 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.** Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Reino Unido. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/10/621/001, EU/1/10/621/002, EU/1/10/621/003, EU/1/10/621/004, EU/1/10/621/005, EU/1/10/621/006, EU/1/10/621/007, EU/1/10/621/008, EU/1/10/621/009, EU/1/10/621/010, EU/1/10/621/011, EU/1/10/621/012, EU/1/10/621/013, EU/1/10/621/014, EU/1/10/621/015, EU/1/10/621/016, EU/1/10/621/017, EU/1/10/621/018, EU/1/10/621/019, EU/1/10/621/020, EU/1/10/621/021, EU/1/10/621/022, EU/1/10/621/023, EU/1/10/621/024. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera

autorización: 15/marzo/2010. Fecha de la última renovación: 16/diciembre/2014. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO 06/2015.** La ficha técnica completa y toda la información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos: <http://www.aemps.gob.es>. **PRECIOS AUTORIZADOS.** Ristaben 100 mg 28 comprimidos: 35,84 € (PVL); 53,80 € (PVP); 55,95 € (PVP IVA), 56 comprimidos: 71,68 € (PVL); 107,59 € (PVP); 111,90 € (PVP IVA). Ristaben 50 mg 28 comprimidos: 17,92€ (PVL); 26,90 € (PVP); 27,97 € (PVP IVA). Ristaben 25 mg 28 comprimidos: 8,96 € (PVL); 13,45 € (PVP); 13,99 € (PVP IVA). **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Con receta ordinaria. Aportación reducida.

**Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina en monoterapia y en la experiencia postcomercialización.**

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas <sup>†</sup>	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
hipoglucemia <sup>†</sup>	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
dolor de cabeza	Frecuente
mareo	Poco frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
enfermedad pulmonar intersticial <sup>*</sup>	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
estreñimiento	Poco frecuente
vómitos <sup>*</sup>	Frecuencia no conocida
pancreatitis aguda <sup>*,†</sup>	Frecuencia no conocida
pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante <sup>*,†</sup>	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
prurito <sup>*</sup>	Poco frecuente
angioedema <sup>*,†</sup>	Frecuencia no conocida
erupción cutánea <sup>*,†</sup>	Frecuencia no conocida
urticaria <sup>*,†</sup>	Frecuencia no conocida
vasculitis cutánea <sup>*,†</sup>	Frecuencia no conocida
enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo el síndrome de Stevens Johnson <sup>*,†</sup>	Frecuencia no conocida
penfigoide bulloso <sup>*</sup>	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
artralgia <sup>*</sup>	Frecuencia no conocida
mialgia <sup>*</sup>	Frecuencia no conocida
dolor de espalda <sup>*</sup>	Frecuencia no conocida
artropatía <sup>*</sup>	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
función renal alterada <sup>*</sup>	Frecuencia no conocida
insuficiencia renal aguda <sup>*</sup>	Frecuencia no conocida
<sup>*</sup> Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia post-comercialización. <sup>†</sup> Ver sección 4.4. <sup>‡</sup> Ver a continuación <i>Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS</i> .	

Las fichas técnicas completas y toda la información detallada de estos medicamentos están disponibles en la página web de la Agencia Española de Medicamentos: <http://www.aemps.gob.es>

# EL INHIBIDOR DE LA DPP-4<sup>†</sup> CON MAYOR RANGO DE INDICACIONES<sup>(1,2)</sup>

en terapia combinada

Yo, RISTFOR<sup>®</sup>  
sitagliptina/metformina

Yo, RISTABEN<sup>®</sup>  
sitagliptina



triple terapia

+ insulina

doble terapia

monoterapia

cuando la metformina  
no está indicada\*



dosis adecuadas para  
los pacientes con IR\*\*



Seguridad cardiovascular avalada  
por los resultados del estudio TECOS<sup>(3)</sup>

PARA SUS PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 NO CONTROLADOS ADECUADAMENTE CON METFORMINA<sup>(1,2)</sup>

Antes de prescribir, consulte la ficha técnica completa

<sup>†</sup>DPP-4: dipeptidil peptidasa-4

\*En pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y para los que el uso de metformina no es adecuado debido a contraindicaciones o intolerancia a metformina.

\*\*IR: insuficiencia renal leve (CrCl > 50 mL/min) administrar 100 mg de sitagliptina, moderada (CrCl > 30 a < 50 mL/min) ajuste de dosis a 50 mg de sitagliptina, grave y terminal (CrCl < 30 mL/min) ajuste de dosis a 25 mg de sitagliptina.

Bibliografía: 1. Ristfor<sup>®</sup> 50 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película. Sitagliptina 50 mg y metformina clorhidrato 1000 mg. Ficha técnica autorizada. 2. Ristaben<sup>®</sup> 25, 50 y 100 mg comprimidos recubiertos con película. Sitagliptina 25, 50 y 100 mg. Ficha técnica autorizada. Revisión del texto 06/2015. 3. Green JB, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(3):232-42.



# 59 CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

Barcelona, 18-20 de octubre de 2017

## JUNTA DIRECTIVA SEEN

---

### Presidente

Manel Puig Domingo

### Presidenta electa

Irene Bretón Lesmes

### Vicepresidente

Ignacio Bernabeu Morón

### Tesorero

José Antonio Gimeno Orna

### Secretaria

Sharona Azriel Mira

### Vocales

María Ballesteros Pomar

Francisco Botella Romero

Justo Castaño Fuentes

Carlos Morillas Ariño

Carles Zafón Llopis

## COMITÉ ORGANIZADOR

---

### Junta Directiva SEEN

#### Comité Local

### Presidente

Albert Lecube Torelló

### Vocales

María Carmen Álvarez Sastre

Mercè Bèrgua Llop

Marta Bueno Díez

María Teresa Charles Costa

Cristina Domínguez Gadea

Liliana Gutiérrez Carrasquilla

Marta Hernández García

Pilar Ibars Moncasi

Felip Infiesta García

Carolina López Cano

Raquel Martí Cabus

Magda Mateu Amorós

Conchi Mora Giral

Cristina Moreno Castilla

Marta Pons Viaña

Ferran Rius Riu

Enric Sánchez Peña

María Dolores Santos Rey

Xavier Suárez Balaguer

Joan Verdaguer Autonell

# HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

## La vitamina D todos

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene 0,266 mg (266 microgramos) de calcifediol (15.960 UI de vitamina D). **Excipientes con efecto conocido:** Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 31,302 mg de sorbitol (70% v/v) (E-420), y 9,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110) y otros excipientes. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula blanda. Cápsula blanda de gelatina de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones: • Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis. • En pacientes con síndrome de malabsorción. • Osteodistrofia renal. • Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides. **4.2 Posología y forma de administración. Posología.** La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento, se determinará según los niveles plasmáticos de 25-OH-colecalciferol, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. La determinación plasmática de 25-OH-colecalciferol se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de vitamina D. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml. En sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol. La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. • Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses. • Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses. Existen poblaciones de alto riesgo de deficiencia de vitamina D en las que puede ser necesario administrar dosis superiores o pautas más prolongadas, tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia y realizando un control periódico de niveles séricos de 25-OH-colecalciferol: • Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) semanal o quincenal. • Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual. • En pacientes con mayores deficiencias de vitamina D o síndrome de malabsorción se recomienda repetir a la semana la dosis de inicio (0,266 mg de calcifediol), seguida de una cápsula una vez al mes durante 4 meses, controlando la concentración plasmática de 25-OH-colecalciferol. En función de estos niveles podría requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez establecido el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. En general las dosis deben reducirse cuando mejoren los síntomas porque los requerimientos de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso. Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol a los 3 meses de iniciada la suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable o preferente (30-60 ng/ml). Una vez establecido el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. **Población pediátrica.** Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis. **Forma de administración.** Vía oral. La cápsula se puede tomar con agua, leche o zumo. **4.3 Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. - Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hipercalcia (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina). - Litiasis cálcica. - Hipervitaminosis D. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** - Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberían monitorizar en suero, además del 25-OH-colecalciferol, el calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y calcio y fósforo urinarios en 24 horas; una caída en los niveles séricos de fosfatasa alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalcemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio. - Insuficiencia hepática o biliar: En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares. - Insuficiencia renal: Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y prevenir la hipercalcemia. El riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. - Insuficiencia cardíaca: Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento. - Hipoparatiroidismo: La 1- $\alpha$ -hidroxilasa va a activarse por la parathormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol. - Cálculos renales: Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos. - En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia. - Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn. - Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio. - El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación. - **Interferencias con pruebas analíticas:** Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas: Determinación de colestero: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. **Pacientes de edad avanzada:** Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir colecalciferol desde su precursor 7-desihidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyan la absorción de vitamina D. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** - Fentiloína, fenobarbital, primidona y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. - Glucósidos cardíacos: El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. - Fármacos que disminuyan la absorción del calcifediol, como la colestiramina, el colestipol o el orlistat, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. - Parafina y aceite mineral: Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. - Diuréticos tiazídicos: La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. - Algunos antibióticos, como la penicilina, la neomicina y el cloranfenicol, pueden aumentar la absorción de calcio. - Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio: Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - Verapamilo: Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginosos, por antagonismo de sus acciones. - Vitamina D: Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia. - Suplementos de calcio: Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio. - Corticosteroides: contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. **Interacción con alimentos y bebidas.** Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No hay estudios controlados con calcifediol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas durante el embarazo. **Lactancia.** El calcifediol es excretado en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. La ingestión materna de altas dosis de calcifediol puede producir niveles altos de calcitriol en leche y causar hipercalcemia en el lactante. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas no debe utilizarse durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Hidroferol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) aunque a veces son moderadamente importantes. Los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: **Trastornos endocrinos:** Pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercalcemia, hipercalcemia, hipercalcemia. **Trastornos del sistema nervioso:** Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad. **Trastornos oculares:** En raras ocasiones ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), a dosis muy altas puede producirse fotofobia y conjuntivitis con calcificaciones corneales. **Trastornos cardíacos:** En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardíacas. **Trastornos gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales; en caso de hipercalcemia que progrese se puede producir anorexia. **Trastornos hepatobilíares:** Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. **Trastornos renales y urinarios:** Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las 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](http://www.notificaram.es). **4.9 Sobredosis.** Síntomas: La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos periodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poliuria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, linitis, ataxia, exátema, hipotonia (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retraso del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercalcemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. **Pancreatitis.** En algunas situaciones pueden desarrollarse hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albumina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diálisis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodilísis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca grave y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. Código ATC: A11CC06. **Mecanismo de acción.** La vitamina D tiene dos formas principales: D<sub>2</sub> (ergocalciferol) y D<sub>3</sub> (colecalciferol). La vitamina D<sub>3</sub> se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D<sub>3</sub> debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa: el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilasa; la conversión a 1,25-dihidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroidea (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato; existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-dihidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos destinatarios (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroidea) por unión a proteínas específicas del plasma. **Efectos farmacodinámicos.** La vitamina D fundamentalmente aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino y favorece la formación y mineralización ósea normal y actúa a tres niveles: Intestino: estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado. Hueso: el calcitriol estimula la formación ósea al aumentar los niveles de calcio y fosfato y estimula las acciones de los osteoblastos. Riñones: el calcitriol estimula la reabsorción tubular del calcio. En las glándulas paratiroideas: la vitamina D inhibe la secreción de hormona paratiroidea. **5.2 Propiedades farmacocinéticas. Absorción.** El calcifediol o 25-hidroxicolecalciferol, como medicamento análogo a la vitamina D, se absorbe bien a nivel intestinal si la absorción de grasas es normal, a través de los quilomicrones, principalmente en las porciones medias del intestino delgado; por este procedimiento se absorbe aproximadamente en un 75-80%. **Distribución.** El calcifediol es la principal forma circulante de la vitamina D. Las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol reflejan las reservas del organismo de vitamina D que en personas sanas suelen ser de 25 a 40 ng/ml (62,5 a 100 nmol/l). Tras la administración oral del calcifediol, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima en suero es de aproximadamente 4 horas. Su semivida es del orden de los 18 a 21 días y su almacenamiento en tejido adiposo es menos importante que el de la vitamina D, debido a su menor liposolubilidad; el calcifediol se almacena en el tejido adiposo y músculo por periodos prolongados. La presentación en forma de cápsulas blandas presenta un 22% más de biodisponibilidad que la presentación en forma de solución oral en ampollas. Esta diferencia no se considera clínicamente relevante dado que la dosis se debe determinar de forma individual en función de los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio y estos niveles se deben controlar a lo largo del tratamiento. **Eliminación.** El calcifediol se excreta fundamentalmente en la bilis. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Altas dosis de vitamina D (de 4 a 15 veces las dosis recomendadas en humanos) han demostrado ser teratogénicas en animales, pero hay escasez de estudios en humanos. La vitamina D puede producir una hipercalcemia en la madre que de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supraválvula, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro, Triglicéridos de cadena media, Gelatina, Glicerina vegetal, Sorbitol (70%) (E-420), Dióxido de titanio (E-171), Colorante amarillo anaranjado (E-110), Agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Periodo de validez.** 30 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blíster de PVC/PVDC-Al. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su 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.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 Leizaola (Bizkaia). **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5-agosto-2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blandas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP); 6,56 Euros (PVP IVA).

# HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

NUEVA y ÚNICA  
presentación de  
CALCIFEDIOL en CÁPSULAS BLANDAS

35  
años

DE EXPERIENCIA  
EN LA PREVENCIÓN  
Y TRATAMIENTO DE LA  
HIPOVITAMINOSIS D

## La vitamina D siempre

RENTABILIDAD

**53% AHORRO\***

FINANCIADO POR EL SNS



Cada cápsula contiene 16.000 UI (0,266 mg)

APTO PARA  
CELÍACOS

SIN  
LACTOSA



10 cápsulas blandas

**FAES FARMA**

\* Según ficha técnica Hidroferol® frente a otros compuestos con colecalciferol.

HIDR111610517

## COMITÉ DE PROGRAMA

---

### Presidente

Josep Vidal Cortada

### Vocales

Sharona Azriel Mira  
María Ballesteros Pomar  
Ignacio Bernabeu Morón

Juan Bernal Carrasco  
Marta Hernández García  
Albert Lecube Torelló

Tomás Martín Hernández  
Ferran Rius Riu

## COMITÉ CIENTÍFICO

---

### Junta Directiva SEEN

#### Comité de Programa

Julia Álvarez Hernández  
Cristina Álvarez-Escolá  
Sharona Azriel Mira  
María Ballesteros Pomar  
José Balsa Barro  
Diego Bellido Guerrero  
Virginia Bellido Castañeda  
Ignacio Bernabeu Morón  
Concepción Blanco Carrera  
Francisco Botella Romero  
Irene Bretón Lesmes  
Marta Bueno Díez  
Assumpta Caixás Pedragos  
Alfonso Calañas Continente  
Emilia Cáncer Minchot  
Isidoro Cano Rodríguez  
Justo Castaño Fuentes  
Ana Chico Ballesteros  
Andreea Ciudín  
Cristina Cuerda Compes  
Ana María de Hollanda Ramírez  
Paz de Miguel Novoa  
Pedro de Pablos Velasco  
Elías Delgado Álvarez  
José Ángel Díaz Pérez  
Gonzalo Díaz Soto  
Juan José Díez Gómez  
Sergio Donnay Candil  
Alejandra Durán Rodríguez-Hervada  
Javier Escalada San Martín

Isabel Esteva de Antonio  
Carmen Fajardo Montañana  
Juan Carlos Galofré Ferrater  
Pedro Pablo García-Luna  
Manuel Gargallo Fernández  
José Antonio Gimeno Orna  
Albert Goday Arno  
Fernando Gómez-Peralta  
Noemí González Pérez de Villar  
Fernando Goñi Goicoechea  
Liliana Gutiérrez Carrasquilla  
Irene Halperín Rabinovich  
Marta Hernández García  
Antonio Hernández Mijares  
Pedro Iglesias Lozano  
Esteban Jódar Gimeno  
Albert Lecube Torelló  
Judith López Fernández  
Carolina López Cano  
Martín López de la Torre Casares  
Manuel Luque Ramírez  
Mar Malagón Poyato  
Federico Mallo Ferrer  
Mónica Marazuela Azpíroz  
Lluís Masmiquel Comas  
Pilar Matía Martín  
Dídac Mauricio Puente  
Edelmiro Menéndez Torre  
Juan Francisco Merino Torres  
Pedro Mezquita Raya

Susana Monereo Megías  
Óscar Moreno Domínguez  
Carlos Morillas Ariño  
Manuel Muñoz Torres  
Elena Navarro González  
Amelia Oleaga Alday  
Gabriel Oliveira Fuster  
Silvia Pellitero Rodríguez  
Belén Peral Fuentes  
Antonio Pérez Pérez  
Ana Ramos Levi  
Rebeca Reyes García  
Wifredo Ricart Engel  
Garcilaso Riesco Eizaguirre  
Ferrán Rius Riu  
Pedro Rozas Moreno  
José Antonio Rubio García  
Miguel A. Rubio Herrera  
Javier Salvador Rodríguez  
María Dolores Santos Rey  
Rafael Simó Canonge  
Xavier Suárez Balaguer  
Cristina Tejera Pérez  
Alfonso Vidal Casariego  
Lluís Vila Ballester  
Nuria Vilarrasa García  
Silvia Wengrowicz Soiffer  
Carles Zafón Llopis

El único análogo de GLP-1 aprobado por la EMA para el control del peso en pacientes adultos como complemento a la dieta y el ejercicio<sup>1</sup>

CN: 710663.0

# AHORA, las personas CON OBESIDAD tienen mucho que celebrar PERDIENDO PESO



## Saxenda®:

**Pérdida de peso** significativa y mantenida en el tiempo con beneficios en los **factores de riesgo CV**\*<sup>1-3</sup>

- En un estudio a 1 año, **9 de cada 10 pacientes** perdieron peso, **1 de cada 3 más de un 10%**.<sup>2</sup>
- La pérdida de peso **se mantuvo hasta la semana 160** en un estudio de extensión.<sup>3,4</sup>
- El tratamiento a **3 años** se asoció con una **reducción del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2**, una **pérdida de peso y una mejora del control glucémico** en pacientes con pre-diabetes.<sup>3,4</sup>



\*CV: cardiovasculares

1. Ficha técnica de Saxenda® 2. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al; for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. N Engl J Med. 2015;373(1):11-22. 3. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al; for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet 2017; 389: 1399-409 4. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al; for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022- 1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet 2017; 389: 1399-409. Supplementary appendix. <http://thelancet.com/cms/attachment/2085134491/2073702533/mmc1.pdf>.



Saxenda® es una marca registrada de Novo Nordisk A/S.

**Saxenda**®  
liraglutida

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

▼ 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 notificar. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Savenda 6 mg/ml solución inyectable en pluma preacargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 1 ml de solución contiene 6 mg de liraglutid. Una pluma preacargada contiene 18 mg de liraglutid en 3 ml. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable. Tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3.1. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable. Solución transparente, incolora o casi incolora e isotónica; pH=8-15. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Savenda está indicada, en combinación con una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física, para controlar el peso en pacientes adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obesidad) o  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> a  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso) que presentan al menos una comorbilidad relacionada con el peso, como alteraciones de la glucemia (prediabetes o diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia o apnea obstructiva del sueño. El tratamiento con una dosis diaria de 3,0 mg de Savenda se debe interrumpir si después de 12 semanas los pacientes no han perdido al menos el 5% de su peso corporal inicial. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología. La dosis inicial es de 0,6 mg una vez al día. La dosis se debe aumentar hasta 3 mg una vez al día en incrementos de 0,6 mg en intervalos de al menos una semana para que mejore la tolerancia gastrointestinal (ver tabla 1). Si el paciente no tolera un aumento de la dosis durante dos semanas consecutivas, se debe considerar interrumpir el tratamiento. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3,0 mg.

Tabla 1 Programa de aumento de la dosis.

	Dosis	Semanas
	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
<b>Dosis de mantenimiento</b>	3,0 mg	

**Pacientes con diabetes mellitus tipo 2.** Savenda no se debe utilizar en combinación con otro agonista del receptor de GLP-1. Cuando se inicia el tratamiento con Savenda, se debe considerar reducir la dosis de insulina o de secretagogos de la insulina (como sulfonilureas) que se administran de forma concomitante para reducir el riesgo de hipoglucemia. **Precauciones especiales.** Edad avanzada (≥65 años). No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años en adelante es limitada, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2). **Insuficiencia renal.** No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  ml/min). No se recomienda utilizar Savenda en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min), incluidos los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.2). **Insuficiencia hepática.** No se recomienda ajustar la dosis de creatinina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda utilizar Savenda en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver secciones 4.4 y 5.2). **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Savenda en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 5.1). No se dispone de datos. No se recomienda utilizar este medicamento en pacientes pediátricos. **Forma de administración.** Savenda sólo se debe administrar por vía subcutánea. No se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular. Savenda se administra una vez al día en cualquier momento del día, con independencia de las comidas. Se debe inyectar en el abdomen, en el muslo o en la parte superior del brazo. Tanto el lugar de inyección como el momento de la administración se pueden modificar sin necesidad de ajustar la dosis. Sin embargo, es preferible que Savenda se inyecte sobre la misma hora del día, una vez se haya elegido el momento más conveniente del día para ello. Savenda no se debe mezclar con otros inyectables (como insulinas). Si el paciente óvula/inyecta una dosis su hora habitual y han transcurrido menos de 12 horas desde entonces, se debe inyectar la dosis lo antes posible. Si quedan menos de 12 horas para la siguiente dosis, el paciente no se debe inyectar la dosis olvidada y continuará con la dosis diaria habitual, es decir con la siguiente dosis programada. No se debe inyectar una dosis adicional ni aumentar la dosis para compensar la dosis olvidada. Para consultar más instrucciones sobre la administración, ver sección 6.6.

**4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a liraglutid o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** En pacientes con diabetes mellitus no se debe utilizar Savenda como sustituto de la insulina. No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la New York Heart Association (NYHA), y por lo tanto, el uso de liraglutid no se recomienda en estos pacientes. No se ha establecido la seguridad y eficacia de liraglutid para controlar el peso en pacientes: • de 75 años de edad en adelante. • tratados con otros productos para controlar el peso. • con obesidad debida a trastornos endocrinos o alimenticios o al tratamiento con medicamentos que pueden provocar aumento de peso. • con insuficiencia renal grave. • con insuficiencia hepática grave. No se recomienda el uso en estos pacientes (ver sección 4.2). Como liraglutid no se ha estudiado para controlar el peso en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada, se debe utilizar con precaución en estos pacientes (ver las secciones 4.2 y 5.2). La experiencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroesofágica diabética es limitada. No se recomienda el uso de liraglutid en estos pacientes ya que se asocia a reacciones adversas gastrointestinales transitorias, como náuseas, vómitos y diarrea. **Pancreatitis.** Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con liraglutid y este no se debe reanudar si se confirma pancreatitis aguda. **Colectitis y colestasis.** En ensayos clínicos sobre control del peso, se ha observado una mayor tasa de colestitis y colestasis en los pacientes tratados con liraglutid que en los pacientes tratados con placebo. El hecho de que la pérdida importante de peso puede aumentar el riesgo de colestitis y, por consiguiente de colestasis, sólo explicó parcialmente la mayor tasa con liraglutid. La colestitis y la colestasis pueden requerir hospitalización y colectomía. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la colestitis y la colestasis. **Enfermedad tiroidea.** En ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con diabetes tipo 2, se han notificado acontecimientos adversos tiroideos tales como bocio, espesamiento en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente. Por tanto, liraglutid se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad tiroidea. **Frecuencia cardíaca.** En ensayos clínicos se ha observado que liraglutid produce un aumento de la frecuencia cardíaca (ver sección 5.1). La frecuencia cardíaca se debe controlar de forma periódica de acuerdo con la práctica clínica habitual. Se debe informar a los pacientes de los síntomas del aumento de la frecuencia cardíaca (palpitaciones o sensación de aceleración del pulso en reposo). El tratamiento con liraglutid se debe interrumpir en pacientes que experimenten un incremento sostenido clínicamente significativo de la frecuencia cardíaca en reposo. **Deshidratación.** Se han notificado signos y síntomas de deshidratación que inducen insuficiencia renal y fallo renal agudo en pacientes en tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1. Se debe advertir a los pacientes en tratamiento con liraglutid de que existe un riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos adversos gastrointestinales y que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos. **Presencia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.** Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a los que se administra liraglutid en combinación con una sulfonilurea podrían presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. Es posible disminuir el riesgo de hipoglucemia reduciendo la dosis de sulfonilurea. No se ha estudiado la adición de Savenda en pacientes tratados con insulina. **Excipientes.** Savenda contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "evento de sodio".

**4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **In vitro,** liraglutid ha demostrado un potencial muy bajo de estar implicado en interacciones farmacológicas con otros sustancias activas relacionadas con el otocorno P450 (CYP) y la unión a proteínas plasmáticas. El leve retraso en el vaciamiento gástrico asociado a liraglutid puede influir en la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante. Los estudios de interacción no han demostrado ningún retraso clínicamente significativo en la absorción y, por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis. Se han realizado estudios de interacciones con 1,8 mg de liraglutid. El efecto sobre la tasa de vaciamiento gástrico fue equivalente para 1,8 mg y 3,0 mg de liraglutid ( $AUC_{0-30}$  min de paracetamol). Pocos pacientes tratados con liraglutid notificaron al menos un episodio de diarrea grave. La diarrea puede influir en la absorción de medicamentos de administración oral concomitante (warfarina y otros derivados de la cumarina). No se han realizado estudios de interacciones. No se puede excluir una interacción clínicamente significativa con principios activos con escasas solubilidad o índice terapéutico estrecho, tales como la warfarina. Al inicio del tratamiento con liraglutid en pacientes tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda un control de la Razon Internacional Normalizada (INR) más frecuente. **Paracetamol (Acetaminofeno).** Liraglutid no modificó la exposición total del paracetamol tras la administración de una dosis única de 1.000 mg. Se produjo una disminución del 31% en la  $C_{max}$  de paracetamol y un retraso en el  $t_{max}$  medio de hasta 15 min. No es necesario un ajuste de dosis en el uso concomitante de paracetamol. **Atrovastatina.** Liraglutid no modificó la exposición total de atrovastatina tras la administración de una dosis única de 40 mg de atrovastatina. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis de atrovastatina cuando se administra con liraglutid. Se produjo una disminución del 38% en la  $C_{max}$  de atrovastatina y el  $t_{max}$  medio se retrasó de 1 a 3 horas con liraglutid. **Grisofulvina.** Liraglutid no modificó la exposición total de grisofulvina tras la administración de una dosis única de 500 mg de grisofulvina. Se produjo un aumento del 37% en la  $C_{max}$  de grisofulvina y el  $t_{max}$  medio permaneció inalterado. No es necesario un ajuste de dosis de grisofulvina y otros componentes de baja solubilidad y alta permeabilidad. **Digoxina.** La administración de una única dosis de 1 mg de digoxina con liraglutid produjo una reducción en el AUC de digoxina de un 16%; la  $C_{max}$  disminuyó un 31%. Se produjo un retraso en el  $t_{max}$  medio de la digoxina de 1 a 1,5 horas. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina en base a estos resultados. **Insulinopí.** La administración de una única dosis de 20 mg de insulinopí con liraglutid mostró una reducción en el AUC de insulinopí de un 15%; la  $C_{max}$  disminuyó un 27%. Se produjo un retraso en el  $t_{max}$  medio del insulinopí que pasó de 6 a 8 horas con liraglutid. No es necesario un ajuste de dosis de insulinopí en base a estos resultados. **Anticonceptivos orales.** Tras la administración de una única dosis de un medicamento anticonceptivo oral, liraglutid disminuyó la  $C_{max}$  de etinilestradiol y levonorgestrel un 12% y un 13%, respectivamente. Se produjo un retraso en el  $t_{max}$  medio de alrededor de 1,5 horas con liraglutid para ambos compuestos. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición total ni al etinilestradiol ni al levonorgestrel. Se prevé, por lo tanto, que el efecto anticonceptivo permanezca inalterado cuando se administran de forma conjunta con liraglutid. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. Los datos que existen sobre la utilización de liraglutid en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. No se debe administrar liraglutid durante el embarazo. Se debe interrumpir el tratamiento con liraglutid en caso de que una paciente desee quedarse embarazada o si se produce un embarazo. **Lactancia.** Se desconoce si liraglutid se excreta en la leche materna. Estudios realizados en animales han mostrado que la transferencia a la leche de liraglutid y metabolitos de estrecha relación estructural es baja. Estudios no clínicos han mostrado una reducción en el crecimiento neonatal relacionada con el tratamiento en crías de ratas en periodo de lactancia (ver sección 5.3). Dada la falta de experiencia, no se debe usar Savenda durante el periodo de lactancia. **Fertilidad.** Los estudios en animales no han revelado efectos reovos relacionados con la fertilidad, aparte de una ligera disminución en el número de implantes vivos (ver sección 5.3). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Savenda sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8. Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad: Se evaluó la seguridad de Savenda en 5 ensayos doble ciego controlados con placebo en los que participaron 5.813 pacientes obesos o pacientes con sobrepeso con al menos una comorbilidad relacionada con el peso. En general, las reacciones gastrointestinales fueron las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con Savenda (ver sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"). **Tabla de reacciones adversas.** En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas notificadas en ensayos de fase 2 y fase 3 controlados a largo plazo. Las reacciones adversas figuran en la lista según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen del siguiente modo: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/100$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/1000$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/10.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas en ensayos controlados de fase 2 y fase 3.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglucemia*		Deshidratación
Trastornos psiquiátricos		Insomnio**		
Trastornos del sistema nervioso		Mareo Disgeusia		
Trastornos cardíacos				Taquicardia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos Diarrea Estreñimiento	Sequedad de boca Disepepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Dolor abdominal superior Flatulencia Eructos Distensión abdominal		Pancreatitis***
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis***		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Urticaria	
Trastornos renales y urinarios				Fallo renal agudo Insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el lugar de inyección Astenia Fatiga		Malestar
Exploraciones complementarias		Aumento de lipasa Aumento de amilasa		

\*Se notificaron casos de hipoglucemia (según los síntomas indicados por los pacientes y no confirmados mediante mediciones de glucosa en sangre) en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con Savenda en combinación con dieta y ejercicio. Para obtener más información, ver la sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas." \*\*El insomnio se produjo principalmente durante los 3 primeros meses de tratamiento. \*\*\*Ver sección 4.4. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas: **Hipoglucemia en pacientes**

**sin diabetes mellitus tipo 2.** En ensayos clínicos realizados en pacientes obesos o con sobrepeso sin diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con Savenda en combinación con dieta y ejercicio, no se notificaron episodios hipoglucémicos graves (que requieren la asistencia de terceros personas). El 1,6% de los pacientes tratados con Savenda y el 1,1% de los pacientes tratados con placebo notificaron que presentaron síntomas de episodios hipoglucémicos; sin embargo, estos episodios no se confirmaron mediante mediciones de glucosa en sangre. La mayoría de los episodios fueron leves. **Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.** En un ensayo clínico realizado en pacientes obesos o con sobrepeso con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con Savenda en combinación con dieta y ejercicio, se notificó hipoglucemia grave (que requirió la asistencia de terceros personas) en el 0,7% de los pacientes tratados con Savenda y sólo en pacientes tratados de forma concomitante con sulfonilurea. Además, se documentaron casos de hipoglucemia sintomática en el 43,6% de los pacientes tratados con Savenda y en el 27,3% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que no se trataron con sulfonilurea de forma concomitante, se documentaron episodios de hipoglucemia sintomática (definidos como glucosa en plasma  $\leq 3,9$  mmol/compuestos de síntomas) en el 15,7% de los pacientes tratados con Savenda y el 7,6% de los pacientes tratados con placebo. **Reacciones adversas gastrointestinales:** La mayoría de los episodios gastrointestinales fueron de leves a moderados, transitorios y no conllevaron la interrupción del tratamiento. Las reacciones generalmente sucedieron durante las primeras semanas y disminuyeron una vez transcurridos algunos días o semanas de tratamiento continuado. Los pacientes de 65 años de edad en adelante pueden experimentar más efectos gastrointestinales al ser tratados con Savenda. Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  ml/min) pueden experimentar más efectos gastrointestinales al ser tratados con Savenda. **Liraglutid renal agudo.** En pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1 se han notificado casos de fallo renal agudo. La mayoría de los casos notificados se produjeron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos o diarrea con la consiguiente disminución del volumen (ver sección 4.4). **Reacciones alérgicas.** Durante la comercialización de liraglutid, se han notificado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas tales como hipotensión, palpitaciones, disnea y edema. Las reacciones anafilácticas pueden ser potencialmente mortales. Ante la sospecha de una reacción anafiláctica, se debe interrumpir el tratamiento con liraglutid y este no se debe reanudar (ver sección 4.3). **Reacciones en el lugar de inyección.** En pacientes tratados con Savenda se han notificado reacciones en el lugar de inyección. Estas reacciones fueron por lo general leves y transitorias y la mayoría desaparecieron durante el tratamiento continuado. **Taquicardia.** En ensayos clínicos se notificó taquicardia en el 0,6% de los pacientes tratados con Savenda y en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los episodios fueron leves o moderados. Se trató de episodios aislados que en su mayoría se resolvieron durante el tratamiento continuado con Savenda. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua 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.notificartram.es](http://www.notificartram.es). **4.9. Sobrepeso.** Durante los ensayos clínicos y el uso de liraglutid tras su comercialización, se han notificado casos de sobrepeso de hasta 72 mg (24 veces la dosis recomendada para controlar el peso). Los casos notificados indujeron náuseas y vómitos intensos, que son también los síntomas esperados de una sobredosis con liraglutid. Ninguna de las notificaciones indicó hipoglucemia grave. Todos los pacientes se recuperaron sin complicaciones. En caso de sobrepeso, se debe iniciar el tratamiento de soporte adecuado en función de los síntomas y signos clínicos del paciente. Se debe observar al paciente para detectar signos clínicos de deshidratación y se deben controlar sus niveles de glucosa en sangre. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Fármacos utilizados en la diabetes, análogos del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1). Código ATC A10B02. **Mecanismo de acción.** Liraglutid es un análogo análogo humano del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) con un 97% de homología de secuencia de aminoácidos con el GLP-1 humano endógeno. Liraglutid se une al receptor de GLP-1 (GLP-1R) y lo activa. El GLP-1 es un regulador fisiológico del apetito y de la ingestión de alimentos, pero el mecanismo exacto de acción no está completamente claro. En estudios llevados a cabo con animales, la administración periférica de liraglutid suprimió la disolución en regiones específicas del cerebro implicadas en la regulación del apetito, donde liraglutid, a través de la activación específica de GLP-1R, aumentó las señales de saciedad básica y redujo las señales de hambre básicas que permitieron perder peso. Los receptores del GLP-1 también se expresan en localizaciones específicas en el corazón, el sistema vascular, el sistema inmunitario y los riñones. En los modelos murinos de aterosclerosis, liraglutid previno la progresión de la placa aórtica y redujo la inflamación en la placa aórtica. Además, liraglutid tuvo un efecto beneficioso sobre los lípidos plasmáticos. Liraglutid no redujo el tamaño de placa de las plaquetas ya establecidas. **Efectos farmacodinámicos:** Liraglutid contribuye a reducir el peso corporal en humanos principalmente a través de la pérdida de materia grasa, con reducciones relativas de grasa visceral que son mayores que la pérdida de grasa subcutánea. Liraglutid regula el apetito al mejorar la sensación de plenitud y saciedad, al vez que reduce la sensación de hambre y el posible consumo de alimentos, lo que conduce a una reducción en la ingesta de alimentos. En comparación con el placebo, liraglutid no incrementa el gasto de energía. Liraglutid estimula la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón de un modo dependiente de la glucosa, lo que reduce la glucosa en ayunas y postprandial. El efecto hipoglucémico es mayor en pacientes con prediabetes y diabetes que en los pacientes con normoglucemia. Los ensayos clínicos sugieren que liraglutid mejora y mantiene la función de las células beta según HOMA-B y la relación proinsulina/insulina. Eficacia clínica y seguridad. La eficacia y seguridad de liraglutid para controlar el peso en combinación con una menor ingesta de calorías y un aumento de la actividad física se evaluó en cuatro ensayos aleatorizados de fase 3, doble ciego y controlados por placebo en los que participaron un total de 5.338 pacientes. **Ensayo 1 (SCALE Obesity & Pre-Diabetes - 1839):** Se estratificaron un total de 3.731 pacientes con obesidad (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) o con sobrepeso (IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>) con dislipidemia y/o insuficiencia según el estado de la pre-diabetes en el examen previo al IMC inicial ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> o  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>). Se aleatorizaron todos los 3.731 pacientes a 36 semanas de tratamiento y los 2.254 pacientes con pre-diabetes en el examen previo se aleatorizaron a 160 semanas de tratamiento. Ambos periodos de tratamiento estuvieron seguidos de un periodo de seguimiento observacional de 12 semanas sin medicamento placebo. El tratamiento de base para todos los pacientes consistió en la intervención del estilo de vida, en forma de dieta hipocalórica y ejercicio orientado. En la parte del ensayo 1 de 36 semanas se evaluó la pérdida de peso corporal en todos los 3.731 pacientes aleatorizados (de los cuales 2.590 completaron el estudio). En la parte del ensayo 1 de 160 semanas se evaluó el tiempo hasta el inicio de la diabetes tipo 2 en los 2.254 pacientes aleatorizados con pre-diabetes (de los cuales 1.128 completaron el estudio). En la parte del ensayo 2 de 160 semanas se evaluó el tiempo hasta el inicio de la diabetes tipo 2 en los 2.254 pacientes aleatorizados con pre-diabetes (de los cuales 1.128 completaron el estudio). **Ensayo 2 (SCALE Diabetes - 1922):** Ensayo de 56 semanas de duración en el que se evaluó la pérdida de peso corporal en 846 pacientes aleatorizados (de los cuales 628 completaron el ensayo) con obesidad y sobrepeso, además de diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada (rango de HbA<sub>1c</sub> 7–10%). El tratamiento al comienzo del ensayo consistió en dieta y ejercicio solamente o en metformina, una sulfonilurea o una glicazona en monoterapia, o una combinación de estos. **Ensayo 3 (SCALE Sleep Apnea - 3970):** Ensayo de 32 semanas de duración en el que se evaluó la gravedad de la apnea del sueño y la pérdida de peso corporal en 359 pacientes aleatorizados (de los cuales 276 completaron el ensayo) con obesidad y apnea del sueño obstructiva moderada o grave. **Ensayo 4 (SCALE Maintenance - 1923):** Ensayo de 56 semanas de duración en el que se evaluó el mantenimiento y la pérdida de peso corporal en 422 pacientes aleatorizados (de los cuales 305 completaron el ensayo) con obesidad y sobrepeso, además de hipertensión o dislipidemia tras experimentar una pérdida de peso anterior del  $\geq 5\%$  a causa de una dieta baja en calorías. **Peso corporal.** Se alcanzó una mayor pérdida de peso con liraglutid que con placebo en pacientes obesos o con sobrepeso en todos los grupos estudiados. En todas las poblaciones del ensayo, fue mayor el porcentaje de pacientes que experimentaron una pérdida de peso  $\geq 5\%$  y  $\geq 10\%$  con liraglutid en comparación con placebo (tablas 3–5). En la parte del ensayo 1 de 160 semanas, la pérdida de peso se produjo, de forma principal, en el primer año y se mantuvo durante las 160 semanas. En el ensayo 4, fue mayor el número de pacientes que mantuvieron la pérdida de peso alcanzada con anterioridad al inicio del tratamiento con liraglutid que con placebo (81,4% y 48,9%, respectivamente). Los datos espesíricos sobre la pérdida de peso, los pacientes que respondieron al tratamiento, la evolución temporal y la distribución acumulada del cambio de peso (en %) correspondientes a los ensayos 1–4 aparecen en las tablas 3–7 en las figuras 1, 2 y 3. **Pérdida de peso después de 12 semanas de tratamiento con liraglutid (3,0 mg).** Los pacientes con respuesta inicial rápida se definen como los pacientes en los que se produjo una pérdida de peso  $\geq 5\%$  tras 12 semanas con la dosis de tratamiento de liraglutid (4 semanas de aumento de dosis y 12 semanas con la dosis de tratamiento). En la parte del ensayo 1 de 56 semanas, el 67,5% de los pacientes lograron una pérdida de peso  $\geq 5\%$  después de 12 semanas. En el ensayo 2, el 50,4% de los pacientes lograron una pérdida de peso  $\geq 5\%$  después de 12 semanas. Se continuó el tratamiento con liraglutid, se prevé que el 86,2% de los pacientes con respuesta inicial rápida alcanzen una pérdida de peso  $\geq 5\%$  y que el 51% alcance una pérdida de peso  $\geq 10\%$  después de 1 año de tratamiento. Se prevé que los pacientes con respuesta inicial rápida que completan 1 año de tratamiento pierdan una media del 11,2% de su peso corporal inicial (9,9% en hombres y 11,6% en mujeres). Para los pacientes que presentan una pérdida de peso  $< 5\%$  tras 12 semanas con la dosis de tratamiento de liraglutid, la proporción de pacientes que no consiguen experimentar una pérdida de peso  $\geq 10\%$  tras 1 año es del 93,4%. **Control glucémico.** El tratamiento con liraglutid mejoró de forma significativa los parámetros glucémicos en subpoblaciones con normoglucemia, prediabetes y diabetes mellitus tipo 2. En la parte del ensayo 1 de 56 semanas, desarrollaron menos diabetes mellitus tipo 2 los pacientes tratados con liraglutid que los tratados con placebo (0,2% frente a 1,1%). En comparación con los pacientes tratados con placebo, la prediabetes inicial desapareció en más pacientes (69,2% frente a 32,7%). En la parte del ensayo 1 de 160 semanas, la variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con aparición de diabetes mellitus tipo 2 evaluada como tiempo hasta el inicio. En la semana 160, durante el tratamiento, el 3% de los pacientes tratados con Savenda y el 11% de los pacientes tratados con placebo, fueron diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2. El tiempo estimado hasta la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en los pacientes tratados con liraglutid 3,0 mg fue 2,7 veces mayor (con un intervalo de confianza del 95% de [1,9, 3.9]) y el índice de riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 fue de 0,2 para liraglutid frente a placebo. **Factores de riesgo cardiometabólicos.** El tratamiento con liraglutid mejoró de forma significativa la presión arterial sistólica y la circunferencia de la cintura en comparación con placebo (tablas 3, 4 y 5). **Índice de masa corporal (IMC).** El tratamiento con liraglutid reduce de manera significativa la gravedad de la apnea obstructiva del sueño como indica el cambio con respecto al índice basal del AHI frente a placebo (tabla 6).

Tabla 3 Ensayo 1: Cambios en peso corporal, glucemia y parámetros cardiometabólicos en la semana 56 respecto a los valores iniciales.

	Saxenda (N=2437)	Placebo (N=1225)	Saxenda frente a placebo		
<b>Peso corporal</b>					
Valor inicial, kg (DS)	106,3 (21,2)	106,3 (21,7)	-		
Cambio medio en la semana 56, % (IC 95%)	-8,0	-2,6	-5,4*** (-5,8; -5,0)		
Cambio medio en la semana 56, kg (IC 95%)	-8,4	-2,8	-5,6*** (-6,0; -5,1)		
Proporción de pacientes que pierden $\geq 5\%$ de peso corporal en la semana 56, % (IC 95%)	63,5	26,6	4,8** (4,1; 5,6)		
Proporción de pacientes que pierden $> 10\%$ de peso corporal en la semana 56, % (IC 95%)	32,8	10,1	4,3** (3,5; 5,3)		
<b>Glucemia y factores cardiometabólicos</b>	Valor inicial	Cambio	Valor inicial	Cambio	
HbA <sub>1c</sub> , %	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; 0,21)
GPA, mmol/l	5,3	-0,4	5,3	-0,1	-0,38** (-0,42; -0,35)
Presión arterial sistólica, mmHg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Presión arterial diastólica, mmHg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Circunferencia de la cintura, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)

Grupo completo de análisis. En lo que se refiere al peso corporal, HbA<sub>1c</sub>, GPA, presión arterial y circunferencia de la cintura, los valores iniciales son medias, los cambios con respecto a estos valores iniciales en la semana 56 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 56 son diferencias estimadas de tratamiento. Se presentan índices de probabilidad estimados para la proporción de pacientes que pierden  $\geq 5\%$  de peso corporal. La falta de valores pos-iniciales se imputaron utilizando la última observación llevada adelante. \* $p < 0,05$ . \*\* $p < 0,0001$ . IC=intervalo de confianza. GPA=glucosa plasmática en ayunas. DS=desviación estándar.

Tabla 4 Ensayo 1: Cambios en el peso corporal, glucemia y parámetros cardiometabólicos en la semana 160 respecto a los valores iniciales

	Saxenda (N=1472)	Placebo (N=738)	Saxenda vs. placebo		
<b>Peso corporal</b>					
Valor inicial, kg (DS)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)			
Cambio medio en la semana 160, % (IC 95%)	-6,2	-1,8	-4,3** (-4,9; -3,7)		
Cambio medio en la semana 160, kg (IC 95%)	-6,5	-2,0	-4,6** (-5,3; -3,9)		
Proporción de pacientes que pierden $\geq 5\%$ de peso corporal en la semana 160, % (IC 95%)	49,6	23,4	3,2** (2,6; 3,9)		
Proporción de pacientes que pierden $> 10\%$ de peso corporal en la semana 160, % (IC 95%)	24,4	9,5	3,1** (2,3; 4,1)		
<b>Glucemia y factores cardiometabólicos</b>	Valor inicial	Cambio	Valor inicial	Cambio	
HbA <sub>1c</sub> , %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24; -0,18)
GPA, mmol/l	5,5	-0,4	5,5	-0,4	-0,4** (-0,5; -0,4)
Presión arterial sistólica, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Presión arterial diastólica, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Circunferencia de la cintura, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Grupo Completo de Análisis. En lo que se refiere al peso corporal, HbA<sub>1c</sub>, GPA, presión arterial y circunferencia de la cintura, los valores iniciales son medias, los cambios con respecto a estos valores iniciales en la semana 160 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 160 son diferencias estimadas de tratamiento. Se presentan índices de probabilidad estimados para la proporción de pacientes que pierden  $\geq 5\%$  de peso corporal. La falta de valores pos-iniciales se imputaron utilizando la última observación llevada adelante. \*\* $p < 0,0001$ . IC=intervalo de confianza. GPA=glucosa plasmática en ayunas. DS=desviación estándar.

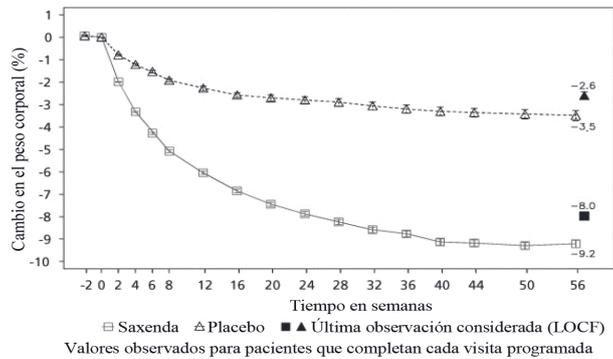


Figura 1 Cambio en el peso corporal inicial (%) con el tiempo en el ensayo 1 (0-56 semanas).

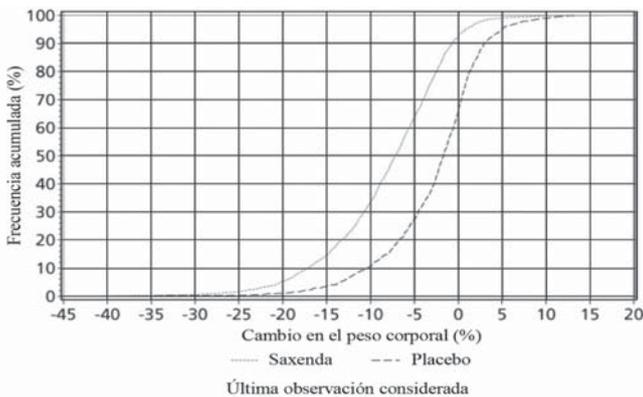


Figura 2 Distribución acumulada del cambio de peso (%) tras 56 semanas de tratamiento en el ensayo 1

Tabla 5 Ensayo 2: Cambios en peso corporal, glucemia y parámetros cardiometabólicos en la semana 56 respecto a los valores iniciales.

	Saxenda (N=412)	Placebo (N=211)	Saxenda frente a placebo		
<b>Peso corporal</b>					
Valor inicial, kg (DS)	105,6 (21,9)	106,7 (21,2)			
Cambio medio en la semana 56, % (IC 95%)	-5,9	-2,0	-4,0** (-4,8; -3,1)		
Cambio medio en la semana 56, kg (IC 95%)	-6,2	-2,2	-4,1** (-5,0; -3,1)		
Proporción de pacientes que pierden ≥5% de peso corporal en la semana 56, % (IC 95%)	49,8	13,5	6,4** (4,1; 10,0)		
Proporción de pacientes que pierden >10% de peso corporal en la semana 56, % (IC 95%)	22,9	4,2	6,8** (3,4; 13,8)		
<b>Glucemia y factores cardiometabólicos</b>	Valor inicial	Cambio	Valor inicial	Cambio	
HbA <sub>1c</sub> , %	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1; -0,8)
GPA, mmol/l	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8** (-2,1; -1,4)
Presión arterial sistólica, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Presión arterial diastólica, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Circunferencia de la cintura, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)

Grupo completo de análisis. En lo que se refiere al peso corporal, HbA<sub>1c</sub>, GPA, presión arterial y circunferencia de la cintura, los valores iniciales son medias, los cambios con respecto a estos valores iniciales en la semana 56 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 56 son diferencias estimadas de tratamiento. Se presentan índices de probabilidad estimados para la proporción de pacientes que pierden ≥5% de peso corporal. La falta de valores pos-iniciales se imputaron utilizando la última observación llevada adelante. \* p<0,05. \*\* p<0,0001. IC=intervalo de confianza. GPA=glucosa plasmática en ayunas. DS=desviación estándar.

Tabla 6 Ensayo 3: Cambios en peso corporal y en el índice de Apnea-Hipopnea en la semana 32 respecto a los valores iniciales

	Saxenda (N=180)	Placebo (N=179)	Saxenda frente a placebo		
<b>Peso corporal</b>					
Valor inicial, kg (DS)	116,5 (23,0)	118,7 (25,4)			
Cambio medio en la semana 32, % (IC 95%)	-5,7	-1,6	-4,2** (-5,2; -3,1)		
Cambio medio en la semana 32, kg (IC 95%)	-6,8	-1,8	-4,9** (-6,2; -3,7)		
Proporción de pacientes que pierden ≥5% de peso corporal en la semana 32, % (IC 95%)	46,4	18,1	3,9** (2,4; 6,4)		
Proporción de pacientes que pierden >10% de peso corporal en la semana 32, % (IC 95%)	22,4	1,5	19,0** (5,7; 63,1)		
<b>Índice de Apnea-Hipopnea, episodios/hora</b>	Valor inicial	Cambio	Valor inicial	Cambio	
	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)

Grupo completo de análisis. Los valores iniciales son medias, los cambios con respecto a estos valores iniciales en la semana 32 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 32 son diferencias estimadas de tratamiento. Se presentan índices de probabilidad estimados para la proporción de pacientes que pierden ≥5% de peso corporal. La falta de valores pos-iniciales se imputaron utilizando la última observación llevada adelante. \* p<0,05. \*\* p<0,0001. IC=intervalo de confianza. DS=desviación estándar.

Tabla 7 Ensayo 4: Cambios en peso corporal en la semana 56 respecto al valor inicial

	Saxenda (N=207)	Placebo (N=206)	Saxenda frente a placebo
<b>Peso corporal</b>			
Valor inicial, kg (DS)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	
Cambio medio en la semana 56, % (IC 95%)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)
Cambio medio en la semana 56, kg (IC 95%)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
Proporción de pacientes que pierden ≥5% de peso corporal en la semana 56, % (IC 95%)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)
Proporción de pacientes que pierden >10% de peso corporal en la semana 56, % (IC 95%)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Grupo completo de análisis. Los valores iniciales son medias, los cambios con respecto a estos valores iniciales en la semana 56 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 56 son diferencias estimadas de tratamiento. Se presentan índices de probabilidad estimados para la proporción de pacientes que pierden ≥5% de peso corporal. La falta de valores pos-iniciales se imputaron utilizando la última observación llevada adelante. \*\* p<0,0001. IC=intervalo de confianza. DS=desviación estándar.

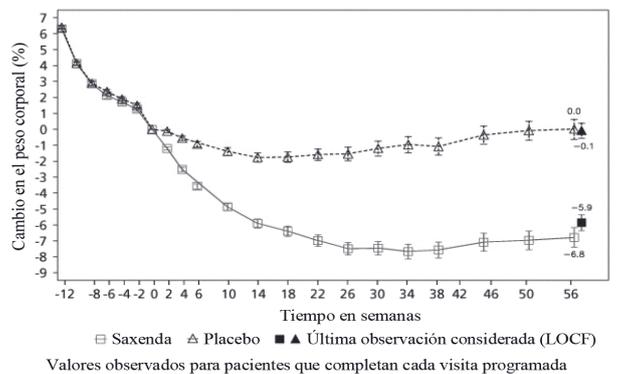


Figura 3 Cambio en el peso corporal (%) con el tiempo desde la aleatorización (semana 0) para el ensayo 4.

Antes de la semana 0, el tratamiento de los pacientes consistió exclusivamente en una dieta baja en calorías y ejercicio. En la semana 0 los pacientes fueron aleatorizados para recibir Saxenda o placebo. **Intervención.** De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de los fármacos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos antiiraglutida tras el tratamiento con iraglutida. El 2,5% de los pacientes tratados con iraglutida desarrolló anticuerpos antiiraglutida. La formación de anticuerpos no se ha asociado con una reducción en la eficacia de iraglutida. **Evaluación cardiovascular.** Un grupo de expertos independiente y externo se encargó de valorar los acontecimientos adversos cardiovasculares graves (MACE) y los definió como infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal y muerte cardiovascular. En todos los ensayos clínicos a largo plazo realizados con Saxenda, se produjeron 6 MACE en pacientes tratados con iraglutida y 10 MACE en pacientes que recibieron placebo. La razón de riesgo y el IC 95% es 0,33 (0,12, 0,90) para iraglutida en comparación con placebo. En los ensayos clínicos de fase 3 se ha observado que iraglutida produce un aumento medio de la frecuencia cardíaca desde el valor inicial de 2,5 latidos por minuto (el valor varía entre los ensayos de 1,6 a 3,6 latidos por minuto). La frecuencia cardíaca alcanzó su valor máximo después de 6 semanas aproximadamente. No se ha determinado el impacto clínico a largo plazo de este aumento medio de la frecuencia cardíaca. Este cambio en la frecuencia cardíaca fue reversible tras la interrupción del tratamiento con iraglutida (ver sección 4.4). El ensayo "Efecto y acción de la iraglutida en la diabetes: evaluación de los resultados de criterios de valoración cardiovascular" (LEADER) incluyó a 9.340 pacientes con diabetes tipo 2 que no estaba controlada de forma adecuada. La gran mayoría de estos pacientes tenían enfermedad cardiovascular establecida. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a iraglutida en una dosis diaria de hasta 1,8 mg (4.668) o placebo (4.672), ambos con un tratamiento estándar de base. La duración de la exposición fue de entre 3,5 años y 5 años. La edad media fue de 64 años y el IMC medio fue de 32,5 kg/m<sup>2</sup>. La HbA<sub>1c</sub> basal media fue de 8,7 con una mejora después de 3 años del 1,2% en pacientes asignados a iraglutida y del 0,8% en pacientes asignados a placebo. El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de cualquier acontecimiento adverso cardiovascular grave (MACE): muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. Iriglutida redujo significativamente la tasa de acontecimientos adversos cardiovasculares graves (acontecimientos de la variable principal, MACE) frente a placebo (3,41 frente a 3,90 por 100 paciente-años de observación en los grupos de iraglutida y placebo respectivamente) con una disminución del riesgo del 13%, HR 0,87, (0,78, 0,97) [95% IC] (p=0,005) (ver figura 4).

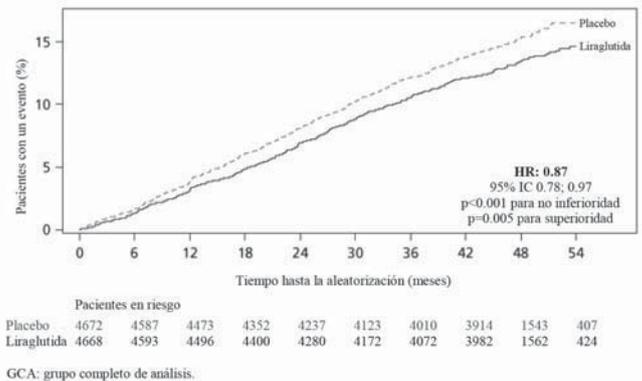


Figura 4: Serie de tiempo Kaplan Meier hasta el primer MACE - Población GCA.

**Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Saxenda en uno o más grupos de la población pediátrica para el tratamiento de la obesidad y del síndrome de Prader-Willi (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

**5.2. Propiedades farmacocinéticas. Absorción.** La absorción de iraglutida tras la administración por vía subcutánea fue lenta, alcanzando su concentración máxima aproximadamente a las 11 horas tras su administración. La media de la concentración en estado estacionario de iraglutida (AUC<sub>0-24</sub>) alcanzó aproximadamente los 31 nmol/l en pacientes obesos (IMC 30-40 kg/m<sup>2</sup>) tras la administración de 3 mg de iraglutida. La exposición a iraglutida aumentó proporcionalmente con la dosis. La biodisponibilidad absoluta de iraglutida tras su administración por vía subcutánea fue de aproximadamente un 55%. **Distribución.** El volumen de distribución aparente medio tras la administración subcutánea fue de 20-25 l (para una persona que pesa unos 100 kg). Iriglutida se encuentra ampliamente ligada a proteínas plasmáticas (>98%). **Biotransformación.** Durante 24 horas tras la administración de una única dosis de <sup>14</sup>C-iraglutida a sujetos sanos, el componente mayoritario en plasma fue iraglutida intacta. Se detectaron dos metabolitos minoritarios en el plasma (<9% y <5% de la exposición a radioactividad plasmática total). **Eliminación.** Iriglutida se metaboliza endógenamente de un modo similar al de las grandes proteínas sin un órgano específico como ruta principal de eliminación. Tras una dosis de <sup>14</sup>C-iraglutida, no se detectó iraglutida intacta en orina o heces. Únicamente una proporción menor de la radioactividad administrada se excretó en forma de metabolitos relacionados con iraglutida a través de orina o heces (6% y 5% respectivamente). La radioactividad en orina y heces se excretó principalmente durante los primeros 6-8 días y correspondió a tres metabolitos minoritarios respectivamente. El aclaramiento medio tras la administración por vía subcutánea de iraglutida fue de aproximadamente 0,9-1,4 l/h con una vida media de eliminación de aproximadamente 13 horas. **Poblaciones especiales. Edad avanzada.** La edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de iraglutida según los resultados de un análisis de datos farmacocinéticos de la población de pacientes obesos y con sobrepeso (entre 18 y 82 años). No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad. **Sexo.** Según los resultados de los análisis farmacocinéticos de la población, las mujeres tienen un aclaramiento de iraglutida ajustado a peso que es inferior en un 24% al de los hombres. Según los datos de respuesta a la exposición, no es necesario un ajuste de dosis en función del sexo del paciente. **Origen étnico.** El origen étnico no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de iraglutida según los resultados del análisis farmacocinético de la población en el que se incluyeron pacientes obesos y con sobrepeso de grupos de población blanca, negra, asiática, hispanoamericana y no hispanoamericana. **Peso corporal.** La exposición a iraglutida disminuyó con un aumento del peso corporal inicial. La dosis diaria de 3,0 mg de iraglutida proporcionó exposiciones sistémicas adecuadas sobre el rango de pesos de 60 a 234 kg cuya respuesta a la exposición se evaluó en los ensayos clínicos. No se estudió la exposición a iraglutida en pacientes con un peso corporal superior a los 234 kg. **Insuficiencia hepática.** Se evaluó la farmacocinética de iraglutida en pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática en un ensayo de dosis única (0,75 mg). La exposición a iraglutida disminuyó un 12-23% en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada en comparación con los sujetos sanos. La exposición fue significativamente menor (44%) en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntación Child Pugh >9). **Insuficiencia renal.** La exposición a iraglutida disminuyó en pacientes con insuficiencia renal en comparación con los individuos con una función renal normal en un ensayo de dosis única (0,75 mg). La exposición a iraglutida disminuyó un 33%, un 14%, un 27% y un 26%, respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina, CrCl 50-80 ml/min), moderada (CrCl 30-50 ml/min) y grave (CrCl <30 ml/min) y con enfermedad renal en etapa terminal con necesidad de diálisis. **Población pediátrica.** No se ha estudiado el tratamiento con Saxenda en pacientes pediátricos. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad. Se observaron tumores no letales en células C de tiroides en estudios de carcinogenicidad de dos años de duración en ratas y ratones. En ratas no se ha observado el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL). Estos tumores no se observaron en monos tratados durante 20 meses. Estos hallazgos en roedores están provocados por un mecanismo específico no genotóxico mediado por el receptor GLP-1 al que los roedores son especialmente sensibles. La relevancia en humanos es probablemente baja pero no se puede excluir completamente. No se ha detectado ningún otro tumor relacionado con el tratamiento. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos en términos de fertilidad, pero si en el aumento de las muertes embrionarias tempranas a la dosis más alta. La administración de iraglutida durante el período intermedio de gestación provocó una reducción en el peso de la madre y en el crecimiento del feto con efectos no claros sobre las costillas en ratas y en la variación esquelética en el conego. El crecimiento neonatal se redujo en el caso de las ratas durante su exposición a iraglutida y continuó durante el período de destete en el grupo de dosis elevado. Se desconoce si la disminución en el crecimiento de las crías se debe a una reducción en la ingesta de leche debido a un efecto directo del GLP-1 o a una reducción de la producción de leche materna a causa de una disminución de la ingesta calórica. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Fosfato disódico dilitrato, Propilenglicol, Fenil. Óxido clorhídrico (para ajuste del pH) Hidróxido de sodio (para ajuste del pH) Agua para preparaciones inyectables. **6.2. Incompatibilidades.** Las sustancias añadidas a Saxenda pueden provocar la degradación de iraglutida. En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3. Periodo de validez.** 30 meses. Después de la primera utilización: 1 mes. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar lejos del congelador. Después del primer uso: conservar por debajo de 30°C o en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Cartucho (vidrio tipo I) con un émbolo (brombutilo) y una jeringa de caucho laminado (brombutilo/polisopireno) dentro de una pluma precargada desechable multibolsa hecha de polipropileno, policarbonato y acrilonitrilo-butadieno estireno. Cada pluma contiene 3 ml de solución pudiendo suministrar dosis de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg y 3,0 mg. Envases con 1, 3 o 5 plumas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La solución no se debe utilizar si no tiene un aspecto transparente e incoloro o si contiene color. Saxenda no se debe utilizar si se ha congelado. La pluma está diseñada para ser utilizada con agujas desechables NovoFine o NovoTwist de hasta 8 mm de longitud y un grosor de 32 o 30 G mayor. Las agujas no están incluidas. Se debe indicar al paciente que desee la aguja después de cada inyección y que conserve la pluma sin la aguja puesta. De esta forma se evita la contaminación, las infecciones y la pérdida de producto. Así también se garantiza que la dosificación es precisa. 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.** Novo Nordisk AS, Novo Allé, DK-2880, Bagsvaerd, Dinamarca. **8. NUMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/115/92/001-003. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 23 marzo 2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 06/2017. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **Presentación, precio y condiciones de prescripción y financiación.** Saxenda 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada: envase con 5 plumas precargadas de 3 ml. PVP IVA: 283,05 €. Medicamento no financiado por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento sujeto a prescripción médica.

NUEVO

Ilumina la diabetes con  
**el medidor**  
**CONTOUR® NEXT ONE**  
y la aplicación  
**CONTOUR® DIABETES**

Un resultado puede ayudar a tu paciente a **tomar decisiones** inmediatas sobre el **control de su diabetes**. Con el tiempo, cada resultado pasa a formar **parte de su historia**.

Medidor y aplicación se conectan para ofrecerte una **visión más clara de la diabetes**.



Ilumina la diabetes  
**Contour®**  
**next ONE**)  
Blood Glucose  
Monitoring System

Para más información sobre el medidor CONTOUR® NEXT ONE y la CONTOUR® DIABETES app: [contourone.es](http://contourone.es) - 900 100 117

Producto sanitario distribuido por Bayer Hispania, S.L. Cumple con la normativa sobre productos sanitarios. Ascensia, el logotipo de Ascensia Diabetes Care y CONTOUR son marcas registradas de Ascensia Diabetes Care Holdings AG. © Copyright 2016 Ascensia Diabetes Care Holdings AG. Todos los derechos reservados. Fecha de elaboración: junio 2016.



Volumen 64, Especial Congreso 2, Octubre 2017

## Sumario

**59 CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN**  
Barcelona, 18-20 de octubre de 2017

### COMUNICACIONES ORALES

Neuroendocrinología	1
Tiroides	3
Suprarrenales, gónadas, identidad y diferenciación sexual	7
Oncología endocrinológica	9
Diabetes mellitus	11
Nutrición	16
Obesidad, síndrome metabólico y lípidos	18
Metabolismo óseo y fosfocálcico	22

### PÓSTERES

Endocrinología básica y molecular	25
Neuroendocrinología	27
Tiroides	36
Suprarrenales, gónadas, identidad y diferenciación sexual	55
Oncología endocrinológica	58
Diabetes mellitus	61
Casos clínicos	99
Nutrición	110
Obesidad, síndrome metabólico y lípidos	119
Metabolismo óseo y fosfocálcico	135
Miscelánea	140
Índice de autores	145

**FICHA TÉCNICA Promocional ▼** 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** Ebymect 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película Ebymect 5 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Ebymect 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película Cada comprimido contiene dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina y 850 mg de hidrocloreuro de metformina. Ebymect 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película Cada comprimido contiene dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina y 1.000 mg de hidrocloreuro de metformina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1 **3. FORMA FARMACÉUTICA** Comprimido recubierto con película (comprimido). Ebymect 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película Comprimidos marrones, biconvexos, ovalados de 9,5 x 20 mm, recubiertos con película, con "5/850" grabado en una cara y "1067" en la otra. Ebymect 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película Comprimidos amarillos, biconvexos, ovalados de 10,5 x 21,5 mm, recubiertos con película, con "5/1000" grabado en una cara y "1069" en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Ebymect está indicado en adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2 como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico • en pacientes no controlados adecuadamente con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia • en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes, como la insulina, en pacientes no controlados adecuadamente con metformina y estos medicamentos (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1 para consultar los datos disponibles sobre las diferentes combinaciones) • en pacientes que ya se están tratando con la combinación de dapagliflozina y metformina en comprimidos separados. **4.2 Posología y forma de administración** Posología Adultos con función renal normal (TFG  $\geq$ 90 ml/min) En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia o con metformina en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día. Cada comprimido contiene una dosis fija de dapagliflozina y metformina (ver sección 2). Los pacientes no controlados adecuadamente con metformina sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluida la insulina, deben recibir una dosis diaria total de Ebymect equivalente a dapagliflozina 10 mg, más la dosis diaria total de metformina o la dosis terapéuticamente apropiada más próxima que ya estén tomando. Cuando Ebymect se usa en combinación con insulina o un secretagogo de insulina como sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o sulfonilurea para disminuir el riesgo de hipoglucemia (ver las secciones 4.5 y 4.8). En pacientes que ya estén tomando dapagliflozina y metformina en comprimidos distintos Los pacientes que estén recibiendo tratamiento con dapagliflozina (10 mg de dosis total diaria) y metformina en comprimidos distintos y cambian a Ebymect deben recibir la misma dosis diaria de dapagliflozina y metformina que ya estén tomando o la dosis más próxima terapéuticamente apropiada de metformina. Poblaciones especiales Insuficiencia renal No se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, TFG 60-89 ml/min. La dosis máxima diaria de metformina es 3000 mg y se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Sin embargo, se debe considerar una reducción de la dosis en relación con la disminución de la función renal. Si no se dispone de la dosis adecuada de Ebymect, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija. Se debe evaluar la TFG 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. Ebymect no está recomendado para uso en pacientes con TFG < 60 ml/min (ver sección 4.4). La eficacia de dapagliflozina es dependiente de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. Insuficiencia hepática Este medicamento no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2). Edad avanzada ( $\geq$  65 años) Debido a que la metformina se elimina en parte por los riñones y como los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidad de tener la función renal disminuida, este medicamento se debe usar con precaución a medida que aumenta la edad. Es necesario vigilar la función renal para prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en pacientes de edad avanzada (ver las secciones 4.3 y 4.4). También se debe tener en cuenta el riesgo de depleción del volumen con la dapagliflozina (ver las secciones 4.4 y 5.2). Debido a la experiencia terapéutica limitada con dapagliflozina en pacientes de 75 años o mayores, no se recomienda el inicio del tratamiento en esta población. Población pediátrica No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Ebymect en niños y adolescentes de 0 a < 18 años. No se dispone de datos. Forma de administración Ebymect debe tomarse dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina. **4.3 Contraindicaciones** Ebymect está contraindicado en pacientes con: - 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); - pre-coma diabético; - insuficiencia renal grave (TFG  $\leq$  30 ml/min) (ver las secciones 4.4 y 5.2); - cuadros agudos que puedan alterar la función renal como: - deshidratación, - infección grave, - shock; - enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, como: - insuficiencia cardíaca o respiratoria, - infarto de miocardio reciente, - shock; - insuficiencia hepática (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2); - intoxicación etílica aguda, alcoholismo (ver sección 4.5) **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Generales Ebymect no se debe usar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. 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), Ebymect 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 AINEs) 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 de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar Ebymect 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. Función renal La eficacia de dapagliflozina, un componente de este medicamento, depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. Por tanto, no se recomienda emplear este medicamento en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (pacientes con TFG < 60 ml/min) (ver sección 4.2). La metformina se excreta por el riñón, y la insuficiencia renal de moderada a grave aumenta el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4). Se debe evaluar la función renal: - Antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces (ver las secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2). - Para la función renal con niveles de TFG que se aproximen a una insuficiencia renal moderada y en pacientes de edad avanzada, al menos de 2 a 4 veces al año. - Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica. - Si la función renal cae por debajo de una TFG < 60 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento. - 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). El deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Se recomienda especial precaución en situaciones en las que pueda disminuir la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento con un antihipertensivo o diurético o al comenzar tratamiento con un AINE. Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen, hipotensión y/o desequilibrios electrolíticos Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial (ver sección 5.1), lo que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes que estén recibiendo diuréticos del asa (ver sección 4.5) o que presenten depleción del volumen, debido por ejemplo a enfermedades agudas (tales como enfermedad gastrointestinal). Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada. Para los pacientes que estén recibiendo este medicamento, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con este medicamento en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija (ver sección 4.8). Cetoacidosis diabética Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores de la SGLT2, incluida dapagliflozina, en ensayos clínicos y tras la comercialización. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina. El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre. En pacientes donde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina. Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado. Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis. Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que se haya identificado y resultado otro factor desencadenante claro. La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2. Infecciones del tracto urinario En un análisis conjunto de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia con dapagliflozina en comparación con placebo (ver sección 4.8). La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una frecuencia similar al control. La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por tanto, se debe considerar la interrupción temporal de la medicación durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis. Edad avanzada ( $\geq$  65 años) Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes (ver las secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.1). En pacientes de  $\geq$  65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal o fallo renal, en comparación con placebo. La reacción adversa notificada más frecuentemente, relacionada con la función renal, fue aumento de la creatinina sérica, siendo la mayoría transitoria y reversibles (ver sección 4.8). Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos. En pacientes  $\geq$  65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen (ver sección 4.8). La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento en esta población (ver las secciones 4.2 y 5.2). Insuficiencia cardíaca La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA. Uso en pacientes tratados con pioglitazona Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable (ver las secciones 4.8 y 5.3), como medida de precaución, no se recomienda el uso de este medicamento en pacientes que estén siendo tratados de forma concomitante con pioglitazona. Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona, sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona. Aumento del hematocrito Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina (ver sección 4.8); por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado. Amputación de miembros inferiores Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie. Combinaciones no estudiadas No se ha estudiado la dapagliflozina en combinación con análogos del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1). Análisis de orina Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando este medicamento presentarán resultados positivos para la glucosa en orina. 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. La administración de Ebymect 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). Cirugía Ebymect 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. Cambio en la situación clínica de pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada Debido a que este medicamento contiene metformina, un solo paciente con diabetes de tipo 2 previamente bien controlada con él que desarrolla valores analíticos alterados o enfermedad clínica (especialmente enfermedad no concreta y mal definida), debe ser evaluado cuanto antes para descartar la presencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas en suero, glucemia y, si está indicado, valores de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si aparece cualquier tipo de acidosis, se debe suspender el tratamiento de inmediato e instaurar otras medidas correctoras adecuadas. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** La administración conjunta de varias dosis de dapagliflozina y metformina no altera significativamente la farmacocinética de la dapagliflozina ni de la metformina en sujetos sanos. No se han realizado estudios de interacciones con Ebymect. A continuación se refleja la información disponible sobre los principios activos individuales. Dapagliflozina Interacciones farmacodinámicas Diuréticos Este medicamento puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección 4.4). Insulina y secretagogos de la insulina La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapagliflozina (ver las secciones 4.2 y 4.8). Interacciones farmacocinéticas El metabolismo de dapagliflozina se produce principalmente vía glucuronconjugación mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9). En estudios *in vitro*, la dapagliflozina no fue inhibidor del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por consiguiente, no se espera que este medicamento altere el aclaramiento metabólico de los fármacos que se administren simultáneamente y que sean metabolizados por estas enzimas. Efecto de otros medicamentos sobre dapagliflozina Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la farmacocinética de la dapagliflozina no se ve alterada por la pioglitazona, sitagliptina, glibeprida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina. Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras), se observó una disminución del 22 % en la exposición sistémica (AUC) a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínico significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera ningún efecto clínicamente significativo con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital). Después de la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor del UGT1A9), se observó un aumento del 55 % en la exposición sistémica a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. Efecto de la dapagliflozina sobre otros medicamentos Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de pioglitazona, sitagliptina, glibeprida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de P-gp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni los efectos anticoagulantes de la warfarina medidos por el INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina

20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) resultó en un aumento del 19 % del AUC de la simvastatina y un 31 % del AUC del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes. **Otras interacciones** No se han estudiado los efectos del tabaco, la alimentación, los medicamentos a base de plantas ni el consumo de alcohol sobre la farmacocinética de dapagliflozina. **Ensayo de interferencia con 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)** No se recomienda la monitorización del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG, ya que las medidas del 1,5-AG no son fiables en la evaluación del control glucémico de pacientes que toman inhibidores de la SGLT2. Utilice métodos alternativos para monitorizar el control glucémico. **Población pediátrica** Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. **Metformina** **Uso concomitante no recomendado** Las sustancias catiónicas que son eliminadas mediante secreción tubular renal (p. ej., la cimetidina) pueden interactuar con la metformina al competir por los sistemas comunes de transporte tubular renal. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales demostró que la cimetidina, administrada como 400 mg dos veces al día, aumentaba la exposición sistémica a metformina (AUC) en un 50 % y la Cmax en un 81 %. Por consiguiente, se debe considerar una estrecha vigilancia del control glucémico, un ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes cuando se administren de forma conjunta fármacos catiónicos eliminados mediante secreción tubular renal. **Alcohol** La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática asociada a metformina, principio activo de este medicamento (ver sección 4.4). Se debe evitar el consumo de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol. **Medios de contraste yodados** La administración intravascular de medios de contraste yodados puede conducir a nefropatía inducida por el contraste, lo que resulta en la acumulación de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica. La administración de Ebysect 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** 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 realizar controles más frecuentes de la glucemia, especialmente al inicio del tratamiento con este tipo de medicamentos. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento hipoglucemiante durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando éste se retire. 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. **Insulina y secretagogos de la insulina** La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, se puede necesitar una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando 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 Ebysect o dapagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratas han mostrado toxicidad para el feto en desarrollo en el periodo de tiempo correspondiente al segundo y tercer trimestres del embarazo humano (ver sección 5.3). Por lo tanto, no se recomienda el uso de este medicamento durante el segundo y tercer trimestres de embarazo. Los datos limitados sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas no indican un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales con metformina no indican efectos perjudiciales para el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Cuando la paciente planea quedarse embarazada, y durante el embarazo, se recomienda que la diabetes no sea tratada con este medicamento, sino que se emplee insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cercanos posible a lo normal, para reducir el riesgo de malformaciones del feto asociadas a niveles anormales de glucosa en sangre. **Lactancia** Se desconoce si este medicamento o la dapagliflozina (y/o sus metabolitos) se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran la excreción de dapagliflozina/metabolitos en la leche, así como efectos farmacológicos en las crías lactantes (ver sección 5.3). La metformina se excreta en la leche materna humana en pequeñas cantidades. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes. Este medicamento no se debe utilizar durante la lactancia. **Fertilidad** No se ha estudiado el efecto de este medicamento o la dapagliflozina sobre la fertilidad en seres humanos. En ratas macho y hembra, la dapagliflozina no tuvo efectos sobre la fertilidad en ninguna de las dosis analizadas. Para metformina, los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de la dapagliflozina o de la metformina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe alertar a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza este medicamento en combinación con otros medicamentos utilizados para disminuir la glucosa conocida por provocar hipoglucemia. **4.8 Reacciones adversas** Se ha demostrado que Ebysect es bioequivalente a dapagliflozina y metformina administradas de forma simultánea (ver sección 5.2). No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de Ebysect. **Dapagliflozina más metformina** **Resumen del perfil de seguridad** En un análisis de 5 estudios controlados con placebo de dapagliflozina añadida a la metformina, los resultados de seguridad fueron similares a los del análisis conjunto pre-especificado de 12 estudios con dapagliflozina controlados con placebo (véase Dapagliflozina, Resumen del perfil de seguridad, a continuación). No se identificaron reacciones adversas adicionales en el grupo de dapagliflozina más metformina en comparación con las notificadas con los componentes individuales. En el análisis conjunto realizado por separado de dapagliflozina añadida a metformina, 623 sujetos se trataron con dapagliflozina 10 mg como añadido a metformina y 523 se trataron con placebo más metformina. **Dapagliflozina** **Resumen del perfil de seguridad** En un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, 2.360 sujetos fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo. La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la hipoglucemia, que dependió del tipo de tratamiento de base usado en cada estudio. La frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar entre los grupos de tratamiento, incluido placebo, con las excepciones de los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea (SU) y adición a insulina. Los tratamientos de combinación con sulfonilurea y adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia (ver Hipoglucemia más abajo). **Tabla de reacciones adversas** Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los ensayos clínicos de dapagliflozina más metformina, los ensayos clínicos de dapagliflozina y los ensayos clínicos de metformina controlados con placebo y en la experiencia post-comercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas incluidas a continuación se clasifican según la frecuencia y sistema de clasificación de órganos. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Tabla 1. Descripción de reacciones adversas seleccionadas Dapagliflozina más metformina Hipoglucemia** En estudios con dapagliflozina combinada en adición a la metformina, se notificaron episodios menores de hipoglucemia con frecuencias similares en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más metformina (6,9 %) y en el grupo de placebo más metformina (5,5 %). No se notificaron episodios graves de hipoglucemia. En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea de hasta 24 semanas, se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8 % de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7 % de los sujetos que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea. No se notificaron episodios graves de hipoglucemia. **Dapagliflozina Hipoglucemia** La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en cada estudio. Para estudios de dapagliflozina como adición a metformina o como adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar ( $< 5$  %) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los episodios graves de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. En un estudio con tratamiento de adición a insulina se observó una mayor incidencia de hipoglucemia (ver sección 4.5). En un estudio de adición a insulina de hasta 104 semanas, se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5 % y 1,0 % de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las Semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5 % de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las Semanas 24 y 104. En las Semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3 % y 53,1 % de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0 % y 41,6 % de los sujetos que recibieron placebo más insulina. **Deplición del volumen** Se notificaron reacciones relacionadas con deplición del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1 % y 0,7 %, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en  $< 0,2$  % de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo (ver sección 4.4). **Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas** Se notificó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5 % y 0,6 % de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4 % y 1,2 % para dapagliflozina y placebo, respectivamente) y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente. **Infecciones del tracto urinario** Las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con dapagliflozina en comparación con placebo (4,7 % frente al 3,5 %, respectivamente; ver sección 4.4). La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente. **Aumento de creatinina** Las reacciones adversas al medicamento relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). Esta agrupación de reacciones se notificó en el 3,2 % y el 1,8 % de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3 % y el 0,8 % de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de eGFR  $\geq 30$  y  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (18,5 % dapagliflozina 10 mg frente a 9,3 % con placebo). Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de  $\leq 0,5$  mg/dl desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento. **Hormona paratiroidea (PTH)** Se observaron ligeros aumentos en los niveles séricos de PTH, siendo los aumentos mayores en individuos con niveles iniciales de concentración de PTH más elevados. Las mediciones de la densidad ósea en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve no indicaron ninguna pérdida ósea durante un periodo de tratamiento de dos años. **Tumores** Durante los ensayos clínicos, la proporción global de sujetos con tumores malignos o no específicos fue similar entre aquellos tratados con dapagliflozina (1,50 %) y placebo/comparador (1,50 %), y no hubo ninguna señal de carcinogenicidad o mutagenicidad en los datos en animales (ver sección 5.3). Cuando se toman en consideración los casos de tumores que ocurren en distintos órganos y sistemas, el riesgo relativo asociado a dapagliflozina fue superior a 1 para algunos tumores (vejiga, próstata, mama) e

Tabla 1. Reacciones adversas en ensayos clínicos con dapagliflozina y metformina de liberación inmediata y datos poscomercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raras
Infecciones e infestaciones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas <sup>a,c</sup> Infección del tracto urinario <sup>a,d</sup>	Infección por hongos**		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) <sup>e</sup>		Deplición del volumen <sup>b,e</sup> Sed**	Cetoacidosis diabética <sup>c</sup>	Acidosis láctica Déficit de vitamina B12 <sup>g</sup>
Trastornos del sistema nervioso		Alteración del gusto <sup>h</sup> Mareos			
Trastornos gastrointestinales	Síntomas gastrointestinales <sup>h</sup>		Estreñimiento** Sequedad de boca**		
Trastornos hepato biliares					Trastornos de la función hepática <sup>g</sup> Hepatitis <sup>g</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción <sup>i</sup>			Urticaria <sup>g</sup> Eritema <sup>g</sup> Prurito <sup>g</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda <sup>a</sup>			
Trastornos renales y urinarios		Disuria Poliuria <sup>a</sup>	Nicturia** Insuficiencia renal <sup>a,b</sup>		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal** Prurito genital**		
Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito <sup>g</sup> Disminución del aclaramiento renal de creatinina <sup>g</sup> Dislipidemia <sup>i</sup>	Aumento de la creatinina sanguínea <sup>a,b</sup> Aumento de la urea sanguínea** Disminución de peso**		

<sup>a</sup> La tabla muestra los datos de las reacciones adversas hasta 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico, excepto lo marcado con §, para los que las reacciones adversas y las categorías de frecuencia se basan en información de la Ficha Técnica de metformina disponible en la Unión Europea. <sup>b</sup> Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente. <sup>c</sup> Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por Candida, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar. <sup>d</sup> Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis. <sup>e</sup> La deplición del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión. <sup>f</sup> La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: poliquiuria, poliuria, aumento de la diuresis. <sup>g</sup> La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30 % con dapagliflozina 10 mg frente al -0,33 % con placebo. Los valores de hematocrito  $>55$  % fueron notificados en el 1,3 % de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4 % de los sujetos con placebo. <sup>h</sup> El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado a una disminución de la absorción de vitamina B12 que muy rara vez podría conducir a déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (p. ej., anemia megaloblástica). <sup>i</sup> Los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito se producen con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. <sup>j</sup> El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5 % frente a -0,0 %, colesterol HDL 6,0 % frente a 2,7 %, colesterol LDL 2,9 % frente a -1,0 %, triglicéridos -2,7 % frente a -0,7 %. <sup>k</sup> Ver sección 4.4. <sup>l</sup> La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización con el uso de dapagliflozina. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los ensayos clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción purrifica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En ensayos clínicos controlados con activo o con placebo (dapagliflozina, N=5936, Control total, N=3403), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagliflozina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente. \* Notificadas en  $\geq 2$  % de los sujetos y  $\geq 1$  % al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo. \*\* Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en  $\geq 0,2$  % de los sujetos y  $\geq 0,1$  % más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

inferior a 1 para otros (por ej. sangre y sistema linfático, ovarios, tracto renal), no resultando en un aumento general del riesgo de tumores asociado a dapagliflozina. El riesgo aumentado/disminuido no fue estadísticamente significativo en ninguno de los órganos o sistemas. Teniendo en consideración la falta de hallazgos de tumores en los estudios no clínicos, además del corto período de latencia entre la primera exposición al medicamento y el diagnóstico del tumor, la relación causal se considera improbable. Debido a que los desequilibrios numéricos en los tumores de mama, vejiga y próstata deben considerarse con precaución, se continuará investigando en los estudios posautorización. **Poblaciones especiales** *Edad avanzada (> 65 años)* En sujetos > 65 años de edad, las reacciones adversas relacionadas con la insuficiencia o el fallo renal se notificaron en el 7,7 % de los sujetos tratados con dapagliflozina y el 3,8 % de los sujetos tratados con placebo (ver sección 4.4). La reacción adversa notificada con más frecuencia, relacionada con la función renal, fue el aumento de la creatinina sérica. La mayoría de estas reacciones fueron transitorias y reversibles. En sujetos >65 años de edad, las reacciones adversas de depleción del volumen, más frecuentemente notificadas como hipotensión, se notificaron en el 1,7 % y 0,8 % de los pacientes tratados con dapagliflozina y pacientes tratados con placebo, respectivamente (ver sección 4.4). **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** No se ha estudiado la eliminación de dapagliflozina mediante hemodiálisis. El método más eficaz para eliminar la metformina y el lactato es la hemodiálisis. Dapagliflozina Dapagliflozina no mostró toxicidad en sujetos sanos con dosis únicas orales de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada en humanos). Estos sujetos presentaron glucosa detectable en orina durante un período de tiempo relacionado con la dosis (al menos 5 días para la dosis de 500 mg), sin ninguna notificación de deshidratación, hipotensión o desequilibrio electrolítico y sin ningún efecto clínico significativo sobre el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la de placebo. En los estudios clínicos en los que se administraron dosis de hasta 100 mg una vez al día (10 veces la dosis máxima recomendada en humanos) durante 2 semanas a sujetos sanos y a sujetos con diabetes tipo 2, la incidencia de hipoglucemia fue ligeramente mayor que con placebo y no estuvo relacionada con la dosis. Las tasas de acontecimientos adversos incluyendo deshidratación o hipotensión fueron similares a las de placebo, y no hubo alteraciones relacionadas con la dosis clínicamente significativas en los parámetros de laboratorio, incluyendo electrolitos séricos y biomarcadores de la función renal. En caso de sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de mantenimiento adecuado en función del estado clínico del paciente. Metformina Una gran sobredosis o los riesgos concomitantes de la metformina pueden producir acidosis láctica. La acidosis láctica es una urgencia médica que debe tratarse en un hospital. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** (Ver en Ficha Técnica autorizada) **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** Núcleo del comprimido Hidroxipropil celulosa (E463) Celulosa microcristalina (E460(i)) Estearato de magnesio (E470b) Carboximetilalmidón sódico (tipo A) Cubierta pelicular Ebymect 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos Alcohol polivinílico (E1203) Macrogol 3350 (E1520(iii)) Talco (E553b) Dióxido de titanio (E171) Óxido de hierro amarillo (E172) Óxido de hierro rojo (E172) Ebymect 5 mg/1000 mg comprimidos recubiertos Alcohol polivinílico (E1203) Macrogol 3350 (E1520(iii)) Talco (E553b) Dióxido de titanio (E171) Óxido de hierro amarillo (E172) **6.2 Incompatibilidades** No procede. **6.3 Período de validez** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Blister de PVC/PCTFE/Alu. Tamaños de envase: 14, 28, 56 y 60 comprimidos recubiertos con película en blisters no precortados. 60x1 comprimidos recubiertos con película en blisters precortados unidos. Envase múltiple con 196 (2 envases de 98) comprimidos recubiertos con película en blisters no precortados. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Suecia. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Ebymect 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película EU/1/15/1051/003 5 mg/850 mg 56 comprimidos Ebymect 5 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película EU/1/15/1051/009 5 mg/1000 mg 56 comprimidos **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** 16/noviembre/2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 04/mayo/2017 **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Medicamento sujeto a prescripción médica. Aportación reducida (cicero). **PRESENTACIONES Y PRECIOS** Ebymect 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película en envase de 56 comprimidos: PVL: 35,84 €; PVP: 53,80 €; PVP IVA: 55,95 € Ebymect 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película en envase de 56 comprimidos: PVL: 35,84 €; PVP: 53,80 €; PVP IVA: 55,95 € La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. **Para mayor información, dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444 04.may.2017 (rash)/04.may.2017 (QRD).**

▼ 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** Edistride 10 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Edistride 10 mg comprimidos recubiertos con película Cada comprimido contiene dapagliflozina propanolil monohidrato equivalente a 10 mg de dapagliflozina. **Excipiente con efecto conocido:** Cada comprimido de 10 mg contiene 50 mg de lactosa anhidra. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Comprimido recubierto con película (comprimido). Edistride 10 mg comprimidos recubiertos con película Comprimidos amarillos, biconvexos, con forma de rombo de aproximadamente 1,1 x 0,8 cm en diagonal, recubiertos con película, con "10" grabado en una cara y "1428" en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Edistride está indicado en adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en: **Monoterapia** Cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no logran un control glucémico adecuado en pacientes en los que no se considere adecuado el uso de la metformina debido a intolerancia. **Tratamiento adicional en combinación** En combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado (ver datos disponibles sobre las diferentes combinaciones en la sección 4.4, 4.5 y 5.1). **4.2 Posología y forma de administración** **Posología** **Monoterapia y tratamiento adicional en combinación** La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día en monoterapia y en tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina. Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia (ver secciones 4.5 y 4.8). **Poblaciones especiales** **Insuficiencia renal** La eficacia de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. No se recomienda el uso de Edistride en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (pacientes con un aclaramiento de creatinina [CrCl] < 60 ml/min o una tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ver secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2). No está indicado ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. **Insuficiencia hepática** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg. Si ésta es bien tolerada, se puede aumentar la dosis a 10 mg (ver secciones 4.4 y 5.2). **Edad avanzada (> 65 años)** En general, no se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad. Deben tenerse en cuenta la función renal y el riesgo de depleción del volumen (ver secciones 4.4 y 5.2). Debido a la experiencia terapéutica limitada en pacientes de 75 años o mayores, no se recomienda el inicio del tratamiento con dapagliflozina. **Población pediátrica** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de dapagliflozina en niños de 0 a < 18 años. No hay datos disponibles. **Forma de administración** Edistride puede tomarse por vía oral una vez al día, a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros. **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** Edistride no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. **Uso en pacientes con insuficiencia renal** La eficacia de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2). En sujetos con insuficiencia renal moderada (pacientes con CrCl < 60 ml/min o TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo. No se recomienda el uso de Edistride en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (pacientes con CrCl < 60 ml/min o TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Edistride no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min o TFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o enfermedad renal terminal (ERT). Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación: • Antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante (ver secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2) • Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica • Para funciones renales que se aproximen a una insuficiencia renal moderada, al menos 2 a 4 veces al año. Si la función renal cae por debajo de un CrCl < 60 ml/min o TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, debe interrumpirse el tratamiento con dapagliflozina. **Uso en pacientes con insuficiencia hepática** Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2 y 5.2). **Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen, hipotensión y/o desequilibrio electrolítico** Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial (ver sección 5.1), que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre. No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén recibiendo diuréticos del asa (ver sección 4.5) o presenten depleción del volumen, debido por ejemplo a enfermedades agudas (tales como enfermedad gastrointestinal). Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada. Para los pacientes que estén recibiendo dapagliflozina, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija (ver sección 4.8). **Cetoacidosis diabética** Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores de la SGLT2, incluida dapagliflozina, en ensayos clínicos y tras la comercialización. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina. El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre. En pacientes donde se sospecha o diagnóstica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina. Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado. Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis. Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido C disminuido o con diabetes autoinmune

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos controlados con placebo y experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes*	Poco frecuentes**	Raros
Infecciones e infestaciones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas <sup>b,c</sup> Infección del tracto urinario <sup>b,d</sup>	Infección por hongos**	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) <sup>a</sup>		Depleción del volumen <sup>e</sup> Sed**	Cetoacidosis diabética <sup>a</sup>
Trastornos del sistema nervioso		Mareos		
Trastornos gastrointestinales			Estreñimiento** Sequedad de boca**	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción <sup>f</sup>		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda*		
Trastornos renales y urinarios		Disuria Poliuria <sup>g</sup>	Nicturia** Insuficiencia renal <sup>h,i</sup>	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal** Prurito genital**	
Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito <sup>g</sup> Disminución del aclaramiento renal de creatinina <sup>g</sup> Dislipidemia <sup>g</sup>	Aumento de la creatinina sanguínea <sup>h,i</sup> Aumento de la urea sanguínea** Disminución de peso**	

<sup>a</sup> La tabla muestra los datos de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico. <sup>b</sup> Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente. <sup>c</sup> Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por Candida, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar. <sup>d</sup> Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis. <sup>e</sup> La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión. <sup>f</sup> La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis. <sup>g</sup> La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30 % con dapagliflozina 10 mg frente al -0,33 % con placebo. Los valores de hematocrito >55 % fueron notificados en el 1,3 % de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4 % de los sujetos con placebo. <sup>h</sup> El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5 % frente a -0,0 %; colesterol HDL 6,0 % frente a 2,7 %; colesterol LDL 2,9 % frente a -1,0 %; triglicéridos -2,7 % frente a -0,7 %. <sup>i</sup> Ver sección 4.4. <sup>1</sup> La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los ensayos clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En ensayos clínicos controlados con activo o con placebo (dapagliflozina, N=5936, Control total, N=3403), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagliflozina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente. \*\* Notificadas en ≥ 2 % de los sujetos y ≥ 1 % más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo. \*\* Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en ≥ 0,2 % de los sujetos y un ≥ 0,1 % más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que se haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro. La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2. **Infecciones del tracto urinario** En un análisis conjunto de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (ver sección 4.8). La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una frecuencia similar al control. La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis. **Edad avanzada** Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes (ver secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.1). En pacientes de  $\geq 65$  años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal o fallo renal, en comparación con placebo. La reacción adversa notificada más frecuentemente, relacionada con la función renal, fue aumento de la creatinina sérica, siendo la mayoría transitorias y reversibles (ver sección 4.8). Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos. En pacientes  $\geq 65$  años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen (ver sección 4.8). La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en esta población (ver secciones 4.2 y 5.2). **Insuficiencia cardíaca** La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA. **Uso en pacientes tratados con pioglitazona** Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable (ver secciones 4.8 y 5.3), como medida de precaución, no se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén siendo tratados concomitantemente con pioglitazona. Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona, sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona. **Aumento del hematocrito** Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina (ver sección 4.8); por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado. **Amputación de miembros inferiores** Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie. **Combinaciones no estudiadas** No se ha estudiado la dapagliflozina en combinación con análogos del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1). **Análisis de orina** Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando Edistride, presentaron resultados positivos para la glucosa en orina. **Lactosa** Los comprimidos contienen lactosa anhidra. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** **Interacciones farmacodinámicas** **Diuréticos** La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección 4.4). **Insulina y secretagogos de la insulina** La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapagliflozina (ver secciones 4.2 y 4.8). **Interacciones farmacocinéticas** El metabolismo de dapagliflozina se produce principalmente vía glucuronosiltransferasa mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9). En estudios *in vitro*, la dapagliflozina no fue inhibidor del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por consiguiente, no se espera que la dapagliflozina altere el aclaramiento metabólico de los fármacos que se administran simultáneamente y que sean metabolizados por estas enzimas. **Efecto de otros medicamentos sobre dapagliflozina** En los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la farmacocinética de la dapagliflozina no se ve alterada por la metformina, pioglitazona, sitagliptina, glicempirida, voglibrosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina. Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras), se observó una disminución del 22 % en la exposición sistémica (AUC) a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera ningún efecto clínicamente significativo con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital). Después de la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor del UGT1A9), se observó un aumento del 55 % en la exposición sistémica a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. **Efecto de la dapagliflozina sobre otros medicamentos** Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de metformina, pioglitazona, sitagliptina, glicempirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de P-gp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni los efectos anticoagulantes de la warfarina medidos por el INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina 20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) resultó en un aumento del 19 % del AUC de la simvastatina y un 31 % del AUC del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes. **Otras interacciones** No se han estudiado los efectos del tabaco, la alimentación, los productos de herbolario ni el consumo de alcohol sobre la farmacocinética de dapagliflozina. **Ensayo de interferencia con 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)** No se recomienda la monitorización del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG, ya que las medidas del 1,5-AG no son fiables en la evaluación del control glucémico de pacientes que toman inhibidores de la SGLT2. Utilice métodos alternativos para monitorizar el control glucémico. **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 dapagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratas han mostrado toxicidad para el riñón en desarrollo en el período de tiempo correspondiente al segundo y tercer trimestres del embarazo humano (ver sección 5.3). Por lo tanto, no se recomienda el uso de dapagliflozina durante el segundo y tercer trimestres de embarazo. Cuando se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con dapagliflozina. **Lactancia** Se desconoce si la dapagliflozina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran la excreción de dapagliflozina/metabolitos en la leche, así como efectos farmacológicos en las crías lactantes (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes. Dapagliflozina no debe utilizarse durante la lactancia. **Fertilidad** No se ha estudiado el efecto de la dapagliflozina sobre la fertilidad en seres humanos. En ratas macho y hembra, la dapagliflozina no tuvo efectos sobre la fertilidad en ninguna de las dosis analizadas. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de Edistride sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Debe alertarse a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza dapagliflozina en combinación con una sulfonilurea o insulina. **4.8 Reacciones adversas** **Resumen del perfil de seguridad** En un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, 2.360 sujetos fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo. La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la hipoglucemia, que dependió del tipo de tratamiento de base usado en cada estudio. La frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar entre los grupos de tratamiento, incluido placebo, con las excepciones de los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea (SU) y adición a insulina. Los tratamientos de combinación con sulfonilurea y adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia (ver *Hipoglucemia* más abajo). **Tabla de reacciones adversas** Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y clasificación de órgano y sistema (SOC). Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), 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 tipo de tratamiento de base utilizado en cada estudio. Para estudios de dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar ( $< 5\%$ ) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. Los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia (ver sección 4.5). En un estudio de adición a glicempirida, en las semanas 24 y 48, se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más glicempirida (6,0 % y 7,9 %, respectivamente) que en el grupo de placebo más glicempirida (2,1 % y 2,1 %, respectivamente). En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5 % y 1,0 % de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las Semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5 % de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las Semanas 24 y 104. En las Semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3 % y 53,1 % de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0 % y 41,6 % de los sujetos que recibieron placebo más insulina. En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea, de hasta 24 semanas, no se notificaron episodios de hipoglucemia grave. Se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8 % de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7 % de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea. **Depleción del volumen** Se notificaron reacciones relacionadas con depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1 % y 0,7 %, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en  $< 0,2\%$  de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo (ver sección 4.4). **Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas** Se notificó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5 % y 0,6 % de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4 % y 1,2 % para dapagliflozina y placebo, respectivamente) y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente. **Infecciones del tracto urinario** Las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,7 % frente al 3,5 %, respectivamente; ver sección 4.4). La mayoría de las infecciones fueron de leve a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente. **Aumento de creatinina** Las reacciones adversas al medicamento relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). Esta agrupación de reacciones se notificó en el 3,2 % y el 1,8 % de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3 % y el 0,8 % de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de eGFR  $\geq 30$  y  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (18,5 % dapagliflozina 10 mg frente a 9,3 % con placebo). Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de  $\leq 0,5$  mg/dl desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento. **Hormona paratiroidea (PTH)** Se observaron ligeros aumentos en los niveles séricos de PTH, siendo los aumentos mayores en individuos con niveles iniciales de concentración de PTH más elevados. Las mediciones de la densidad ósea en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve no indicaron ninguna pérdida ósea durante un período de tratamiento de dos años. **Tumores** Durante los ensayos clínicos, la proporción global de sujetos con tumores malignos o no específicos fue similar entre aquellos tratados con dapagliflozina (1,50 %) y placebo/comparador (1,50 %), y no hubo ninguna señal de carcinogenicidad o mutagenicidad en los datos en animales (ver sección 5.3). Cuando se toman en consideración los casos de tumores que ocurren en distintos órganos y sistemas, el riesgo relativo asociado a dapagliflozina fue superior a 1 para algunos tumores (vejiga, próstata, mama) e inferior a 1 para otros (por ej. sangre y sistema linfático, ovarios, tracto renal), no resultando en un aumento general del riesgo de tumores asociado a dapagliflozina. El riesgo aumentado/disminuido no fue estadísticamente significativo en ninguno de los órganos o sistemas. Teniendo en consideración la falta de hallazgos de tumores en los estudios no clínicos, además del corto período de latencia entre la primera exposición al medicamento y el diagnóstico del tumor, la relación causal se considera improbable. Debido a que los desequilibrios numéricos en los tumores de mama, vejiga y próstata deben considerarse con precaución, se continuará investigando en los estudios posautorización. **Poblaciones especiales** **Edad avanzada ( $\geq 65$  años)** En sujetos  $\geq 65$  años de edad, las reacciones adversas relacionadas con la insuficiencia o el fallo renal se notificaron en el 7,7 % de los sujetos tratados con dapagliflozina y el 3,8 % de los sujetos tratados con placebo (ver sección 4.4). La reacción adversa notificada con más frecuencia, relacionada con la función renal, fue el aumento de la creatinina sérica. La mayoría de estas reacciones fueron transitorias y reversibles. En sujetos  $\geq 65$  años de edad, las reacciones adversas de depleción del volumen, más frecuentemente notificadas como hipotensión, se notificaron en el 1,7 % y 0,8 % de los pacientes tratados con dapagliflozina y pacientes tratados con placebo, respectivamente (ver sección 4.4). **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 Sobre dosis** Dapagliflozina no mostró toxicidad en sujetos sanos con dosis únicas orales de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada en humanos). Estos sujetos presentaron glucosa detectable en orina durante un período de tiempo relacionado con la dosis (al menos 5 días para la dosis de 500 mg), sin ninguna notificación de deshidratación, hipotensión o desequilibrio electrolítico y sin ningún efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la de placebo. En los estudios clínicos en los que se administraron dosis de hasta 100 mg una vez al día (10 veces la dosis máxima recomendada en humanos) durante 2 semanas a sujetos sanos y a sujetos con diabetes tipo 2, la incidencia de hipoglucemia fue ligeramente mayor que con placebo y no estuvo relacionada con la dosis. Las tasas de acontecimientos adversos incluyendo deshidratación o hipotensión fueron similares a las de placebo, y no hubo alteraciones relacionadas con la dosis clínicamente significativas en los parámetros de laboratorio, incluyendo electrolitos séricos y biomarcadores de la función renal. En caso de sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de mantenimiento adecuado en función del estado clínico del paciente. No se ha estudiado la eliminación de dapagliflozina mediante hemodiálisis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** (Ver en Ficha Técnica autorizada). **6. DATOS FARMACÉUTICOS** **6.1 Lista de excipientes** **Núcleo del comprimido** Celulosa microcristalina (E460i) Lactosa anhidra Crospovidona (E1202) Dióxido de silicio (E551) Estearato de magnesio (E572) **Película de recubrimiento** Alcohol polivinílico (E1203) Dióxido de titanio (E171) Macrogol 3350 Talco (E553b) Óxido de hierro amarillo (E172) **6.2 Incompatibilidades** No procede. **6.3 Período de validez** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Blisters de Alu/Alu Envases de 14, 28 y 98 comprimidos recubiertos con película en blísters con calendario no precortados. Envases de 30x1 y 90x1 comprimidos recubiertos con película en blísters precortados unidos. Puede que solamente este comercializado algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Suecia. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/15/1052/007 28 comprimidos recubiertos con película. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** 9/noviembre/2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 21/abril/2017. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Medicamento sujeto a prescripción médica. Aportación reducida (cícero). **PRESENTACIONES Y PRECIOS** Edistride 10 mg comprimidos recubiertos con película en envase de 28 comprimidos: PVL: 33,17 €; PVP: 49,79 €; PVP IVA: 51,78 €. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. **Para mayor información, dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444 21.Abr.2017 (rasth)/21.Abr.2017 (QRD).**

# Un tratamiento pensado para tus pacientes

▼ **Ebymect**<sup>®</sup> 

dapagliflozina + metformina HCl

«» **COMODIDAD** «»  
1 comprimido  
2 veces al día<sup>1</sup>



Con alimentos<sup>1</sup>

▼ **Edistride**<sup>®</sup> 

dapagliflozina

«» **FLEXIBILIDAD** «»  
1 única dosis  
1 comprimido al día<sup>2</sup>



A cualquier hora del día<sup>2</sup>  
Con o sin alimentos<sup>2</sup>



en todas las presentaciones e indicaciones  
**Reembolso**

ES-2017 octubre 2017

10/2017 © ESTEVE 2017

**AstraZeneca** 

Titular de la autorización de comercialización:  
**AstraZeneca AB**  
Representante local: **Laboratorio Tau S.A.**  
c/Serrano Galvache, 56 Edificio Álamo, 28033 Madrid

**ESTEVE**

Producto comercializado por:  
**Laboratorios Dr. Esteve S.A.**  
Av. Mare de Déu de Montserrat, 221, 08041 Barcelona

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

1. Ficha técnica de Ebymect<sup>®</sup>. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004162/WC500196808.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004162/WC500196808.pdf). Último acceso: 12 de septiembre de 2017.  
2. Ficha técnica de Edistride<sup>®</sup>. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004161/WC500198486.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004161/WC500198486.pdf). Último acceso: 12 de septiembre de 2017.

Volume 64, Congress Supplement 2, October 2017

## Contents

**59 NATIONAL CONGRESS OF THE SPANISH SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY AND NUTRITION**  
Barcelona, October 18-20, 2017

### ORAL COMMUNICATIONS

Neuroendocrinology	1
Thyroid glands	3
Adrenal glands, gonads, identity and sexual differentiation	7
Endocrinological oncology	9
Diabetes mellitus	11
Nutrition	16
Obesity, metabolic syndrome and lipids	18
Bone and mineral metabolism	22

### POSTERS

Basic and molecular endocrinology	25
Neuroendocrinology	27
Thyroid glands	36
Adrenal glands, gonads, identity and sexual differentiation	55
Endocrinological oncology	58
Diabetes mellitus	61
Clinical cases	99
Nutrition	110
Obesity, metabolic syndrome and lipids	119
Bone and mineral metabolism	135
Miscellaneous	140

<b>Author index</b>	<b>145</b>
---------------------	------------

# En diabetes tipo 2 cada pieza cuenta



**Vipdomet<sup>®</sup>**  
alogliptina/hidrocloruro de metformina

Presentaciones para 1 y 2 meses de tratamiento con 12,5 mg/850 mg y 12,5 mg /1000 mg de alogliptina y metformina respectivamente.<sup>1</sup>

## Control glucémico basado en la evidencia

La dosis diaria de 25 mg de alogliptina se asoció a una reducción del 0,5-0,9% en HbA1c frente al valor basal al añadirse a metformina, SU, pioglitazona, insulina o terapia dual con metformina y pioglitazona.<sup>2-7</sup>

En pacientes con DM2  $\geq$  65 años, alogliptina ha demostrado un eficaz control glucémico mantenido al año.\*<sup>8</sup>

\*Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego en pacientes con diabetes tipo 2  $\geq$  65 años que evaluó la eficacia y seguridad de alogliptina 25 mg (n = 222) respecto a glipizida (n = 219). Seguimiento de 1 año.

1. Ficha técnica Vipdomet, Diciembre 2016. 2. Ficha técnica Vipidia, Enero 2015. 3. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, et al. Alogliptin Study 008 Group. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled study. *Int J Clin Pract* 2009;63(1):46-55. 4. Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR, et al. Alogliptin Study 007 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(2):167-176. 5. Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, et al. Alogliptin Study 009 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Curr Med Res Opin* 2009;25(10):2361-2371. 6. Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1c) without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(12):1145-1152. 7. Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, Fleck PR. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(12):1088-1096. 8. Rosenstock J, Wilson C, Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(10):906-914.

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

Vipdomet es una marca registrada de Takeda Pharmaceutical Company Ltd., Japón



GRUPO  
**MENARINI**  
www.menarini.es

# Vipdomet®

alogliptina/hidrocloruro de metformina

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:** Vipdomet 12,5 mg/850 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/1000 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene benzoato de alogliptina equivalente a 12,5 mg de alogliptina y 1000 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/1000 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/1000 mg. **Adultos (≥ 18 años de edad) con función renal normal (TFG ≥ 90 ml/min).** La dosis de Vipdomet 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 sola, 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. 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 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. 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 de aclaramiento estimados a partir de la ecuación de Cockcroft-Gault. **Insuficiencia hepática:** Vipdomet no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.3 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:** Via 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 cardíaca 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 cardiorespiratoria o septicémica. 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 AINEs) 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). **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). **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. **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 fármaco 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 1000 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 1000 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. 4.5 **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** La administración conjunta de 100 mg de alogliptina una vez al día y 1000 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. **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 gemfibrozil (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 isoforamas 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 isoforamas 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 fármaco 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 (norelindrona y etinilestradio), 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 antihiperglucemiantes:** 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. **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<sub>max</sub> 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 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

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.

estrecha la función renal. **Medicamentos con actividad hiperglucémica intrínseca:** Los glucocorticoides (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 enzima convertidora de la angiotensina (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. **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 en mujeres embarazadas como tratamiento combinado han demostrado toxicidad para la reproducción 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:** 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. El perfil de seguridad de la administración conjunta de alogliptina y metformina fue consistente con el de los componentes individuales, tal y como demuestran los estudios clínicos con alogliptina y el amplio conjunto de datos disponibles para metformina. Así, la sección siguiente detalla las reacciones adversas de los componentes individuales de Vipdomet (alogliptina/metformina), según lo consignado en sus respectivas fichas técnicas. **Alogliptina:** La información proporcionada se basa en un total de 9.405 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, incluyendo a 3.750 pacientes tratados con 25 mg de alogliptina y 2.476 pacientes tratados con 12,5 mg de alogliptina, que participaron en un estudio clínico de fase 2 o 12 estudios de fase 3, doble ciego y controlados con placebo o con control activo. Además, se llevó a cabo un estudio de resultados cardiovasculares en el que participaron 5.380 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y un episodio reciente de síndrome coronario agudo, de los cuales 2.701 fueron aleatorizados al tratamiento con alogliptina, mientras que los 2.679 pacientes restantes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con placebo. Estos estudios evaluaron los efectos de alogliptina sobre el control glucémico y su seguridad como monoterapia, como terapia combinada inicial con metformina o una tiazolidindiona, y como terapia adicional a metformina, a una sulfonilurea, a una tiazolidindiona (con o sin metformina o una sulfonilurea) o a insulina (con o sin metformina). En un análisis conjunto de los datos de 13 estudios, las incidencias globales de acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves y acontecimientos adversos que provocan la suspensión del tratamiento fueron comparables en los pacientes tratados con 25 mg de alogliptina, con 12,5 mg de alogliptina, con control activo o con placebo. La reacción adversa más frecuente en pacientes tratados con 25 mg de alogliptina fue la cefalea. La seguridad de alogliptina entre los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad) y los pacientes que no son de edad avanzada ( $< 65$  años de edad) fue similar. **Tabla de reacciones adversas:** Las reacciones adversas se clasifican por órgano o sistema y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); y muy raros ( $< 1/10.000$ ) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Alogliptina:** A continuación (Tabla 1) se enumeran las reacciones adversas observadas en el conjunto de los estudios clínicos pivotaes controlados de fase 3, de alogliptina como monoterapia y como terapia en combinación, en los que participaron 5.659 pacientes.

Tabla 1: Reacciones adversas observadas en el conjunto de los estudios clínicos pivotaes controlados de fase 3	
Clasificación por órgano o sistema	Frecuencia de las reacciones adversas
<b>Reacción adversa</b>	
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Infecciones del tracto respiratorio superior	Frecuente
Nasofaringitis	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Cefalea	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Dolor abdominal	Frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Prurito	Frecuente
Erupción	Frecuente

**Alogliptina/metformina:** A continuación (Tabla 2) se enumeran las reacciones adversas observadas en el conjunto de los estudios clínicos pivotaes controlados de fase 3, de alogliptina como terapia combinada adicional a metformina, en los que participaron 7.151 pacientes.

Tabla 2: Reacciones adversas observadas en el conjunto de estudios clínicos pivotaes controlados de fase 3	
Clasificación por órgano o sistema	Frecuencia de las reacciones adversas
<b>Reacción adversa</b>	
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Infecciones del tracto respiratorio superior	Frecuente
Nasofaringitis	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Cefalea	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Gastroenteritis	Frecuente
Dolor abdominal	Frecuente
Diarrea	Frecuente
Vómitos	Frecuente
Gastritis	Frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Prurito	Frecuente
Erupción	Frecuente

**Alogliptina: Experiencia postcomercialización:** La Tabla 3 muestra otras reacciones adversas que han sido notificadas espontáneamente en la etapa postcomercialización.

Tabla 3: Reacciones adversas a alogliptina notificadas espontáneamente postcomercialización	
Clasificación por órgano o sistema	Frecuencia de las reacciones adversas
<b>Reacción adversa</b>	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Hipersensibilidad	No conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Pancreatitis aguda	No conocida
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Disfunción hepática incluida insuficiencia hepática	No conocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Enfermedades cutáneas exfoliativas, incluido síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme	No conocida No conocida
Angioedema	No conocida
Urticaria	No conocida

**Metformina: Datos de estudios clínicos y de la experiencia postcomercialización:** La Tabla 4 muestra otras reacciones adversas que han sido notificadas en estudios clínicos y en la etapa postcomercialización.

Tabla 4: Frecuencia de reacciones adversas a metformina identificadas a partir de datos de estudios clínicos y la experiencia postcomercialización	
Clasificación por órgano o sistema	Frecuencia de las reacciones adversas
<b>Reacción adversa</b>	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Acidosis láctica	Muy raros
Deficiencia de vitamina B12	Muy raros
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Sabor metálico	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Dolor abdominal	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente
Pérdida del apetito	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Hepatitis	Muy raros
Anomalías en las pruebas de función hepática	Muy raros
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Eritema	Muy raros
Prurito	Muy raros
Urticaria	Muy raros

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas:** Acidosis láctica: 0,03 casos/1000 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](http://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 hemodilísis se eliminan cantidades mínimas de alogliptina (se eliminó aproximadamente un 7% de la sustancia durante una sesión de hemodilísis de 3 horas). En consecuencia, la hemodilísis 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 hemodilísis. **6. DATOS FARMACÉUTICOS:** 6.1 Lista de excipientes: **Núcleo del comprimido:** Manitol, Celulosa microcristalina, Povidona, Crospovidona 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 Período 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, 196 (envase múltiple de 2x98) o 200 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, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, 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: 19/09/2013. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 12/12/2016. 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. Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película, 56 comprimidos: Código Nacional 701205.4. PVL 31,36€. PVP 47,07€. PVP(IVA) 48,96€. Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película, 112 comprimidos: Código Nacional 701206.1. PVL 62,72€. PVP 94,15€. PVP(IVA) 97,91€. Vipdomet 12,5 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película, 56 comprimidos: Código Nacional 701208.5. PVL 31,36€. PVP 47,07€. PVP(IVA) 48,96€. Vipdomet 12,5 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película, 112 comprimidos: Código Nacional 701207.8. PVL 62,72€. PVP 94,15€. PVP(IVA) 97,91€. Ficha técnica promocional. Diciembre 2016. 201612222.

▼ 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** 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. Excipiente(s) 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. Excipiente(s) 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** Jardiance está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada asociado a dieta y ejercicio: en monoterapia cuando la 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, los efectos en 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** 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  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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). Cuando la empagliflozina se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse una dosis más baja de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver secciones 4.5 y 4.8). **Poblaciones especiales** **Insuficiencia renal** Debido a su mecanismo de acción, la eficacia glucémica de la empagliflozina depende de la función renal. No se precisa un ajuste de la dosis en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada, TFGe  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o un aclaramiento de creatinina, CrCl  $\geq 60$  ml/min. El tratamiento con empagliflozina no debe iniciarse en pacientes con una TFGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o un CrCl  $< 60$  ml/min. En pacientes que toleran la empagliflozina y cuya TFGe desciende sistemáticamente por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con un CrCl por debajo de 60 ml/min, la dosis de empagliflozina debe ajustarse o mantenerse en 10 mg una vez al día. El tratamiento con empagliflozina debe interrumpirse cuando la TFGe se encuentre sistemáticamente por debajo de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o el CrCl se encuentre sistemáticamente por debajo de 45 ml/min (ver secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2). La empagliflozina no debe utilizarse en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) ni en pacientes sometidos a diálisis, pues no se espera que vaya a ser eficaz en estos pacientes (ver secciones 4.4 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 secciones 4.4 y 4.8). Dado que la experiencia terapéutica es limitada en pacientes de 85 años de edad o mayores, no se recomienda iniciar el tratamiento con empagliflozina en esta población (ver sección 4.4). **Población pediátrica** No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de la empagliflozina en niños y adolescentes. No hay datos disponibles. **Forma de administración** Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y deben tragarse enteros con agua. Si se olvida una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. No debe tomarse una dosis doble en el mismo día. **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** **General** Jardiance no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. **Cetoacidosis diabética** Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluidos casos potencialmente mortales, en ensayos clínicos y durante la poscomercialización en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, incluida la 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 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, sudor excesivo, 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 hospitalizados para intervenciones quirúrgicas mayores o enfermedades médicas graves y agudas. En ambos casos, el tratamiento con empagliflozina se puede reiniciar una vez se haya estabilizado el estado del paciente. 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 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 CAD previa mientras estaban en tratamiento con un inhibidor del SGLT2, a menos que se haya identificado y resuelto claramente otro factor desencadenante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 y no se debe utilizar empagliflozina para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de ensayos clínicos sugieren que la CAD se produce con frecuencia cuando se trata a pacientes con diabetes tipo 1 con 1 inhibidores del SGLT2. **Insuficiencia renal** El tratamiento con Jardiance no debe iniciarse en pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o un CrCl  $< 60$  ml/min. En pacientes que toleran la empagliflozina y cuya TFGe se encuentra sistemáticamente por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con un CrCl  $< 60$  ml/min, la dosis de empagliflozina debe ajustarse o mantenerse en 10 mg una vez al día. El tratamiento con empagliflozina debe interrumpirse cuando la TFGe se encuentre sistemáticamente por debajo de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o el CrCl se encuentre sistemáticamente por debajo de 45 ml/min. La empagliflozina no debe utilizarse en pacientes con ERT ni en pacientes sometidos a diálisis, pues no se espera que vaya a ser eficaz en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2). Monitorización de la función renal Debido a su mecanismo de acción, la eficacia glucémica de la empagliflozina depende de la función renal. Por lo tanto, 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 secciones 4.2, 5.1 y 5.2) Antes de iniciar el tratamiento con cualquier medicamento concomitante que pueda tener un impacto negativo en la función renal. **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 la empagliflozina y la lesión hepática. **Aumento del hematocrito** Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con empagliflozina (ver sección 4.8). **Pacientes de edad avanzada** El efecto de la 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 lo 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). La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento con empagliflozina en esta población (ver sección 4.2). **Riesgo de hipovolemia** En base al modo de acción de los inhibidores del SGLT-2, 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 la 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. **Infecciones del tracto urinario** En un conjunto de ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia global de infecciones del tracto urinario notificadas como efecto adverso fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y en los tratados con placebo, y mayor en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg (ver sección 4.8). Las infecciones complicadas del tracto urinario (incluidas infecciones del tracto urinario graves, pielonefritis o urosepsis) ocurrieron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con placebo. Sin embargo, en el caso de pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario, debe valorarse la interrupción temporal del tratamiento con empagliflozina. **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 en curso 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. **Insuficiencia cardíaca** La experiencia en la clase I-III de la New York Heart Association (NYHA) es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con empagliflozina en la clase III-IV de la NYHA. En el ensayo EMPA-REG OUTCOME, en el 10,1 % de los pacientes se notificó insuficiencia cardíaca basal. La reducción de la muerte cardiovascular en estos pacientes fue coherente con la población total del ensayo. **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. **Lactosa** Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. **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 secciones 4.2 y 4.8). **Interacciones farmacocinéticas** **Efectos de otros medicamentos sobre la empagliflozina** Los datos *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en humanos es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1, y OATP1B3, pero no de OAT1 y OAT2. La 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 sobre la empagliflozina. La medicación concomitante con inductores de las enzimas UGT debe evitarse debido al riesgo potencial de que disminuya la eficacia. Un estudio de interacción con gemfibrozil, 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 la 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 la empagliflozina. Los estudios de interacción sugieren que la farmacocinética de la empagliflozina no se vio influida por la administración conjunta de metformina, glicemiprida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida. **Efectos de la empagliflozina sobre otros medicamentos** En base a los estudios *in vitro*, la empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. La 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. La empagliflozina no inhibe la gp-P a dosis terapéuticas. En base a los estudios *in vitro*, se considera improbable que la empagliflozina provoque interacciones con fármacos 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. La 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 la empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la metformina, la glicemiprida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la simvastatina, la warfarina, el ramipril, la digoxina, los diuréticos y los anticonceptivos orales. **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 la 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 postnatal (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 la empagliflozina en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales han mostrado que la 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** Se incluyeron un total de 15.582 pacientes con diabetes tipo 2 en ensayos clínicos para evaluar la seguridad de la empagliflozina, de los cuales, 10.004 pacientes recibieron 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). **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 el sistema de clasificación de órganos y los términos preferidos de MedDRA. Las reacciones adversas se incluyen según la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  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 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 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 la 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 la insulina; empagliflozina 10 mg: 51,1 %, empagliflozina 25 mg: 57,7 %, placebo: 58 % durante el ensayo de 52 semanas). **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 la 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 la 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: 1,6 %, empagliflozina 25 mg: 0,5 %, placebo: 1,6 % durante el tratamiento inicial de 18 semanas cuando no se pudo ajustar la insulina y durante el ensayo de 52 semanas). **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

**Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos controlados con placebo**

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales <sup>a</sup> Infección del tracto urinario <sup>a</sup>		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) <sup>a</sup>	Sed		Cetoacidosis diabética <sup>b</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito (generalizado)		
Trastornos vasculares			Hipovolemia <sup>a</sup>	
Trastornos renales y urinarios		Aumento de la micción <sup>a</sup>	Disuria	
Exploraciones complementarias		Aumento de los lípidos en suero <sup>c</sup>	Aumento de la creatinina en sangre/ disminución de la tasa de filtración glomerular <sup>a</sup> Aumento del hematocrito <sup>d</sup>	

<sup>a</sup> ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional <sup>b</sup> derivados de la experiencia poscomercialización <sup>c</sup> los incrementos porcentuales medios respecto al valor basal para empagliflozina 10 mg y 25 mg frente a placebo, respectivamente, fueron del 4,9 % y 5,7 % frente a 3,5 % para el colesterol total; del 3,3 % y 3,6 % frente a 0,4 % para el colesterol HDL; del 9,5 % y 10,0 % frente a 7,5 % para el colesterol LDL; y del 9,2 % y 9,9 % frente a 10,5 % para los triglicéridos. <sup>d</sup> los cambios medios en el hematocrito respecto al valor basal fueron del 3,4 % y del 3,6 % para empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente, comparado con 0,1 % 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. <sup>e</sup> ver sección 4.4

(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. **Aumento de la micción** El aumento de la micción (incluyendo los términos predefinidos polaquiritia, 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 %). **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 a 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. **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](http://www.notificaRAM.es). **4.9 Sobre dosis** **Síntomas** En ensayos clínicos controlados, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina (equivalente a 32 veces la dosis máxima diaria recomendada) en voluntarios sanos y dosis múltiples diarias de hasta 100 mg de empagliflozina (equivalente a 4 veces la dosis máxima diaria recomendada) en pacientes con diabetes tipo 2 no mostraron toxicidad. La 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 sobre dosis, 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 Croscarmellose 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 Período de validez 3 años** **6.4 Precauciones especiales de conservación** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Blisters unidosis perforados de PVC/aluminio. Tamaños de envase 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 D-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 de mayo de 2014 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 28 de abril de 2017 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Medicamento sujeto a prescripción médica. **12. CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD** Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. **13. PRESENTACION Y PRECIOS** Jardiance® 10 mg, envase de 30 comprimidos recubiertos con película: PVP+IVA: 55,45€. Jardiance® 25 mg, envase de 30 comprimidos recubiertos con película: PVP+IVA: 55,45€. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

**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 hidrocloreto de metformina. Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película Cada comprimido contiene 5 mg de empagliflozina y 1.000 mg de hidrocloreto de metformina. Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película Cada comprimido contiene 12,5 mg de empagliflozina y 850 mg de hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 están 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 (TFG ≥ 90 ml/min)** 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 está 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 secciones 4.5 y 4.8). **Para pacientes que ya están tomando empagliflozina y metformina en comprimidos distintos** Los pacientes que ya están tomando empagliflozina (10mg o 25mg 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 están tomando, o la dosis más próxima terapéuticamente apropiada de metformina. Para las diferentes dosis de metformina, Synjardy está disponible en las concentraciones de 5 mg de empagliflozina más 850 mg de hidrocloreto de metformina, 5 mg de empagliflozina más 1.000 mg de hidrocloreto de metformina, 12,5 mg de empagliflozina más 850 mg hidrocloreto de metformina y 12,5 mg de empagliflozina más 1.000 mg de hidrocloreto de metformina. **Poblaciones especiales** **Insuficiencia renal** No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Se debe evaluar la TFG 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 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 la empagliflozina. Como la 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 la metformina, especialmente en pacientes de edad avanzada (ver 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 secciones 4.4 y 4.8). Dado que la experiencia terapéutica con la empagliflozina es limitada en pacientes de 85 años de edad o mayores, no se recomienda iniciar el tratamiento en esta población (ver sección 4.4). **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 la metformina. 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. Si se olvida una dosis, ésta 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. **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). Pre-coma diabético. Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min). Cuadros agudos que puedan alterar la función renal, como por ejemplo: deshidratación, infección grave o shock. Enfermedad que pueda producir hipoxia tisular (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de enfermedad crónica), como por ejemplo: insuficiencia cardíaca compensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock. Insuficiencia hepática, intoxicación etílica aguda, alcoholismo (ver sección 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** **General** Synjardy no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1. **Cetoacidosis diabética** Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluidos casos potencialmente mortales, en ensayos clínicos y durante la postcomercialización en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, incluida la empagliflozina. En algunos de estos casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico, 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 hospitalizados para intervenciones quirúrgicas mayores o por enfermedades médicas agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con empagliflozina se puede reiniciar una vez se haya estabilizado el estado del paciente.

**Tabla 1: Posología para pacientes con insuficiencia renal**

TFG ml/min	Metformina	Empagliflozina
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.	La dosis máxima diaria 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.	No se debe iniciar la administración de empagliflozina. La dosis se debe ajustar o mantener a una dosis máxima diaria de 10 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.	No se recomienda la administración de empagliflozina.
< 30	Metformina está contraindicada.	No se recomienda la administración de empagliflozina.

Antes de iniciar empagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetacidosis. 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. No se ha establecido la seguridad y eficacia de empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 y no se debe utilizar empagliflozina para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD se produce con frecuencia cuando se trata a pacientes con diabetes tipo 1 con inhibidores del SGLT2. **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 cardiorespiratoria o septicémica. 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 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 AINEs) 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 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. **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 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. **Synjardy** está contraindicado 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. **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). **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 la empagliflozina y la lesión hepática. **Cirugía** La 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 la 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. **Infecciones del tracto urinario** En un conjunto de ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia global de infecciones del tracto urinario notificadas como efecto adverso fue superior en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg con tratamiento de base con metformina en comparación con los pacientes tratados con placebo o empagliflozina 25 mg con tratamiento de base con metformina (ver sección 4.8). Las infecciones complicadas del tracto urinario (incluidas infecciones del tracto urinario graves, pielonefritis o urosepsis) ocurrieron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina comparado con placebo. Sin embargo, en el caso de pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario, se debe valorar la interrupción temporal del tratamiento. **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 en curso 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. **Aumento del hematocrito** Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con empagliflozina (ver sección 4.8). **Pacientes de edad avanzada** El efecto de la 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). La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento en esta población (ver sección 4.2). **Insuficiencia cardíaca** La experiencia en la clase I-II de la New York Heart Association (NYHA) es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con empagliflozina en la clase III-IV de la NYHA. En el ensayo EMPA-REG OUTCOME, en el 10,1 % de los pacientes se notificó insuficiencia cardíaca basal. La reducción de la muerte cardiovascular en estos pacientes fue coherente con la población total del ensayo. **Análisis de orina** Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que están tomando **Synjardy** presentarán un resultado positivo para la glucosa en la orina. **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 la empagliflozina ni de la 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** Como **Synjardy** contiene 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 secciones 4.2 y 4.8). **Interacciones farmacocinéticas Efectos de otros medicamentos sobre la empagliflozina** Los datos *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en humanos es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1, y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2. La 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<sub>max</sub>) 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 sobre la empagliflozina. Se debe evitar la medicación concomitante con inductores de las enzimas UGT debido al riesgo potencial de que disminuya la eficacia. Un estudio de interacción con gemfibrozil, un inhibidor *in vitro* de los transportadores OAT3 y OATP1B1/B3, mostró que la C<sub>max</sub> 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/B3 mediante la administración conjunta de rifampicina dio lugar a un aumento del 75 % en la C<sub>max</sub> y a un aumento del 35 % en el AUC de la 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 la empagliflozina. Los estudios de interacción sugieren que la farmacocinética de la empagliflozina no se vio influida por la administración conjunta de metformina, glicemiprida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipiril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida. **Efectos de la empagliflozina sobre otros medicamentos** De acuerdo a los estudios *in vitro*, la empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. La 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. La empagliflozina no inhibe la gp-P a dosis terapéuticas. De acuerdo a los estudios *in vitro*, se considera improbable que la empagliflozina provoque interacciones con medicamentos 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<sub>max</sub> de la digoxina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. La 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 se consideran improbables. Los estudios de interacción realizados en voluntarios sanos sugieren que la empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la metformina, la glicemiprida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la simvastatina, la warfarina, el ramipiril, la 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. **Medicamentos catiónicos** Las sustancias catiónicas que se eliminan mediante secreción tubular renal (p.ej. la cimetidina) pueden interactuar con la metformina al competir por los sistemas comunes de transporte tubular renal. **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 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 inician o se utilizan 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 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 la 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** La 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 la empagliflozina en la leche materna. Los datos disponibles en animales han mostrado que la empagliflozina y la 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 la 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** Se trataron un total de 12.245 pacientes con diabetes tipo 2 en ensayos clínicos para evaluar la seguridad de la empagliflozina como tratamiento adicional a metformina, de los cuales, 8.199 se trataron con empagliflozina como tratamiento adicional a metformina ya sea sola o añadida a una sulfonilurea, pioglitazona o insulina. Ensayos doble ciego controlados con placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron a 3.456 pacientes, de los cuales 1.271 recibieron tratamiento con empagliflozina 10 mg como tratamiento adicional a metformina y 1.259 recibieron empagliflozina 25 mg como tratamiento adicional a metformina. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron hipoglucemia en combinación con insulina y/o una sulfonilurea, infecciones del tracto urinario, infecciones del aparato genital y aumento de la micción (ver descripción de las reacciones adversas seleccionadas). 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 la 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 la empagliflozina se administró como tratamiento adicional a metformina y una sulfonilurea (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 la 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 en 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 la 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

**Tabla 2: Reacciones adversas notificadas en los ensayos controlados con placebo**

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones		Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales <sup>1,2</sup> Infecciones del tracto urinario <sup>1,2</sup>			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) <sup>1</sup>	Sed <sup>2</sup>		Cetoacidosis diabética <sup>a,b</sup>	Acidosis láctica <sup>3</sup> Déficit de vitamina B12 <sup>3,4</sup>
Trastornos del sistema nervioso		Alteraciones del gusto <sup>3</sup>			
Trastornos vasculares			Hipovolemia <sup>1,2</sup>		
Trastornos gastrointestinales	Síntomas gastrointestinales <sup>3,5</sup>				
Trastornos hepatobiliares					Anomalías en las pruebas de la función hepática <sup>3</sup> Hepatitis <sup>3</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito (generalizado) <sup>2,3</sup>			Eritema <sup>3</sup> Urticaria <sup>3</sup>
Trastornos renales y urinarios		Aumento de la micción <sup>1,2</sup>	Disuria <sup>2</sup>		
Exploraciones complementarias		Aumento de los lípidos en suero <sup>2,c</sup>	Aumento de la creatinina en sangre/disminución de la tasa de filtración glomerular <sup>1</sup> Aumento del hematocrito <sup>2,d</sup>		

<sup>1</sup>Ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional <sup>2</sup> Reacciones adversas identificadas con empagliflozina en monoterapia <sup>3</sup> Reacciones adversas identificadas con metformina en monoterapia <sup>4</sup> El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado a una disminución de la absorción de la vitamina B12 que, en muy raras ocasiones, puede dar lugar a un déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (por ejemplo, anemia megaloblástica). <sup>5</sup> 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. <sup>a</sup> Derivados de la experiencia postcomercialización <sup>b</sup> ver sección 4.4 <sup>c</sup> 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. <sup>d</sup> 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.

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. **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](http://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. La 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. **Tratamiento** En caso de sobredosis, debe iniciarse un tratamiento adecuado al estado clínico del paciente. El método más eficaz para eliminar el lactato y la 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 anhídrico 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 anhídrico 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 Período de validez** 3 años **6.4 Precauciones especiales de conservación** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Blisters unidos 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 D-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/1/15/1003/024 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 de mayo de 2015 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 20 de abril de 2017 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Medicamento sujeto a prescripción médica. **12. CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD** Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. **13. PRESENTACION Y PRECIOS** Synjardy® 5 mg/1.000, envase de 60 comprimidos recubiertos con película: PVP+IVA: 59,95€. Synjardy® 12,5 mg/1.000, envase de 60 comprimidos recubiertos con película: PVP+IVA: 59,95€. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos: <http://www.aemps.gob.es> y en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

**REFERENCIAS:**

1. Ficha Técnica de Jardiance®. Boehringer Ingelheim. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002677/WC500168592.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf). Enero 2017. **2.** Ficha Técnica de Synjardy®. Boehringer Ingelheim. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003770/WC500187999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003770/WC500187999.pdf). Enero 2017. **3.** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. **4.** Romera I et al. Empagliflozin in combination with oral agents in young and overweight/obese Type 2 diabetes mellitus patients: A pooled analysis of three randomized trials. Journal of Diabetes and its Complications. 2016;30(8):1571-1576. **5.** Ampudia-Blasco FJ, Romera I, Ariño B, Gomis R. Following the results of the EMPA-REG OUTCOME trial with empagliflozin, is it possible to speak of a class effect?. Int J Gen Med. 2017 Jan 13;10:23-26.

▼ **Jardiance®**  
(empagliflozina)

▼ **Synjardy®**  
(empagliflozina/metformina HCl)

En adultos con DM2 y ECV\* establecida<sup>1-2</sup>

# LA MUERTE CV TIENE UN NUEVO CONTRINCANTE



**38% DE RRR EN MUERTE CV<sup>1-3</sup>**

Hazard ratio, 0.62 (IC95% 0.49-0.77). p<0.001

Reducción significativa de la HbA1c y peso<sup>4</sup>

Perfil de tolerabilidad y seguridad demostrado<sup>1-2</sup>

Cómoda administración:

**Jardiance®**  
una vez al día<sup>1</sup>



**Synjardy®**  
dos veces al día<sup>2</sup>



(\*) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas a este medicamento.

RRR: Reducción del riesgo relativo

\*ECV: Enfermedad cardiovascular que incluye mayoritariamente arteriopatía coronaria, arteriopatía periférica, antecedentes de infarto de miocardio e ictus.

(Para consultar los resultados de los ensayos respecto a las combinaciones, los efectos en control glucémico y los acontecimientos cardiovasculares, así como las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1.)

# ME

## APUNTO A EMPAGLIFLOZINA

Porque los iSGLT2 NO son iguales<sup>5</sup>

## COMUNICACIONES ORALES

## 59 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

Barcelona, 18-20 de octubre de 2017

## Neuroendocrinología

### 1. DÉFICIT DE GH EN LA LESIÓN MEDULAR. EFICACIA Y SEGURIDAD DE GH + REHABILITACIÓN VS. PLACEBO EN PACIENTES CON LESIÓN MEDULAR CRÓNICA COMPLETA (ASIA A) Y DÉFICIT DE GH ASOCIADO (EUDRACT 2011-005377-23)

G. Cuatrecasas<sup>a</sup>, H. Kumru<sup>b</sup>, M.J. Coves<sup>a</sup> y J. Vidal<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Endocrinología. Hospital Quirón-Teknon. Barcelona. España. <sup>b</sup>Fundació Institut Guttmann. Institut Universitari de Neurorehabilitació (UAB). Badalona. España.

**Introducción:** Modelos *in vitro* sugieren que la GH interviene en la diferenciación, migración y supervivencia de astrocitos y oligodendrocitos. A diferencia de otras formas de TCE, desconocemos la prevalencia del déficit de GH (GHD) después de una lesión medular (LM). Nuestro objetivo fue evaluar la eficacia y la seguridad de la GH asociada a rehabilitación intensiva en comparación con placebo en pacientes con LM completa (ASIA A) > 12m y GHD.

**Métodos:** Tras realización de test de glucagón (n = 18), se estudiaron 7 GHD graves (GH < 3 ng/ml) y 5 parciales (< 10 ng/ml) en un estudio doble ciego controlado. Se evaluó la escala ASIA motora y sensitiva, SCIM-III (QoL-independencia funcional), Ashworth (espasticidad), y Pruebas sensoriales cuantitativas (Umbral Percepción Eléctrica (UPE)). Los pacientes recibieron aleatoriamente inyecciones sc de placebo o GH (Nutropin<sup>®</sup>) 6 días/semana (dosis ajustadas según IGF1), además de terapia física intensa 2h/día, durante 6m. Ambos grupos fueron similares en edad, IMC y perímetro cintura.

**Resultados:** Se observó una mejoría significativa en el UPE de la 1ª a la 5ª metámera debajo del nivel lesional, en ambos lados, tras 6m de tratamiento con GH, pero no en el grupo placebo. Tanto intra-individualmente (p = 0,04 Friedman) como entre grupos (5º nivel izq (p = 0,023) y 5º nivel der (p = 0,031), modelo lineal mixto). Asimismo observamos una mejor puntuación SCIM-III en el grupo GH comparando 6m vs basal (p < 0,05, Wilcoxon). No se observó correlación con IGF1. Sin eventos adversos relacionados con GH.

**Conclusiones:** El GHD parece muy prevalente en LM crónica ASIA A. Este es el primer ensayo con LM crónica y GHD asociado. GH añadi-

do a la rehabilitación intensa mejoró parámetros funcionales (SCIM) y cambios en la cuantificación sensorial hasta 5 niveles por debajo de SI. Deben llevarse a cabo estudios más amplios para confirmar un posible efecto beneficioso de la GH en las vías sensitivas dañadas tras LM.

### 2. CRANEOFARINGIOMA: RELACIÓN ENTRE MARCADORES MOLECULARES Y RECIDIVA

A.J. Martínez<sup>a</sup>, E.M. Venegas<sup>a</sup>, E. Dios<sup>a</sup>, E. Rivas<sup>b</sup>, J. Márquez<sup>c</sup>, E. Cárdenas<sup>c</sup>, A. Matías Kaen<sup>c</sup>, D.A. Cano<sup>a</sup> y A.M. Soto<sup>a</sup>

<sup>a</sup>UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina de Sevilla. España. <sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica; <sup>c</sup>Servicio de Neurocirugía. UGC Neurociencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

**Introducción:** El craneofaringioma (CF) es un tumor poco prevalente sobre el que hay todavía numerosos interrogantes abiertos. En algunos estudios aislados se ha evidenciado la presencia en estos tumores de receptores funcionantes de estrógenos; éstos, además de otras moléculas como la  $\beta$ -catenina y la E-cadherina y el grado de proliferación (estimado a partir de Ki67) podrían relacionarse con recidiva.

**Métodos:** Estudio observacional descriptivo retrospectivo. Se incluyeron todos aquellos pacientes con diagnóstico anatomopatológico de CF atendidos en la Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla entre los años 2000 y 2013, de los cuales se dispone de muestras conservadas en parafina. Se determinó  $\beta$ -catenina, E-cadherina, Ki67 y receptores de estrógenos (RE), correlacionando su presencia con recidiva tumoral. Las variables cuantitativas se expresan como mediana [rango intercuartílico]; las cualitativas como pacientes/pacientes con datos (%).

**Resultados:** La muestra final se compone de 29 pacientes, de los cuales 12 fueron varones y 17 mujeres. La edad al diagnóstico fue de forma global de 28,5 años [7,25-46,00]. Por grupos de edad, 12 de ellos corresponden a edad pediátrica, mientras que 17 a edad adulta. En aquellos tumores con RE positivo, se encuentra un mayor número de recidivas: 12/16 (75,0%) frente a 2/8 (25,0%) en casos negativos, p = 0,019. Asimismo, en tumores con Ki67 > 10%, se ob-

serva mayor número de recidivas, 2/3 (66,7%) frente a ninguna en aquellos con Ki67 < 10%,  $p = 0,033$ . No se encontraron diferencias con respecto a  $\beta$ -catenina o E-cadherina.

**Conclusiones:** Un valor de Ki67 superior al 10%, así como la presencia de RE positivo se relacionan de forma significativa con un mayor porcentaje de recidivas tumorales.

### 3. CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EVOLUCIÓN ESPONTÁNEA DEL ADENOMA HIPOFISARIO CLÍNICAMENTE NO FUNCIONANTE INCIDENTAL

K. Arcano<sup>a</sup>, V. Triviño<sup>b</sup>, P. García<sup>c</sup>, J.J. Díez<sup>a</sup>, F. Cordido<sup>b</sup>, C. Villabona<sup>c</sup> y P. Iglesias<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España. <sup>b</sup>Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. España. <sup>c</sup>Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona. España.

**Objetivos:** Evaluar las características clínicas del adenoma hipofisario clínicamente no funcionante (AHCNF) incidental y analizar su historia natural.

**Métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo multicéntrico en pacientes con AHCNF con seguimiento desde 1992 a 2015.

**Resultados.** Se estudiaron 57 pacientes [29 mujeres (50,9%); edad  $55,8 \pm 16,7$  años]. En cuanto a edad, 43,9% eran mayores de 60 años, 40,3% pertenecía al grupo de 40-60 años y el 15,8% tenía menos de 40 años. La mayoría de los pacientes ( $n = 55$ ; 96,5%) se diagnosticaron por medio de resonancia magnética (RM). 41 pacientes (71,9%) presentaron macroadenomas, siendo 2 de ellos (3,5%) adenomas gigantes ( $\geq 4$  cm). La edad del grupo de pacientes con macroadenomas fue mayor que la de los que presentaban microadenomas ( $59,5 \pm 16,7$  frente a  $46,4 \pm 18,1$  años,  $p = 0,007$ ). Los microadenomas fueron más frecuentes en mujeres (41,3% frente a 14,3% en varones,  $p = 0,023$ ). Casi la mitad de los pacientes estudiados ( $n = 28$ ; 49,1%) presentaron adenomas con extensión supraselar; 19 (33,3%) de estos con compresión quiasmática. La invasión de los senos cavernosos estuvo presente en 16 casos (28,1%). En 14 pacientes (24,6%) se diagnosticó hipopituitarismo. 24 pacientes (42,1%) se sometieron a cirugía. 26 pacientes no operados se evaluaron después de una mediana de seguimiento de 15,5 meses (recorrido intercuartílico, 5,7-32,7 meses). No se encontraron cambios significativos en el diámetro máximo del tumor al final del seguimiento ( $1,2 \pm 0,6$  frente a  $1,2 \pm 0,7$  cm). La mayoría de los AHCNF no operados evaluados en el seguimiento ( $n = 23$ , 88,5%) no mostraron cambios de tamaño. En 2 casos (7,7%) el tamaño del tumor disminuyó y en 1 paciente (3,8%) aumentó.

**Conclusión.** El AHCNF incidental se diagnostica por RM preferentemente a partir de la 5ª década de vida sin predilección por el sexo. La mayoría de ellos son macroadenomas, más frecuentemente diagnosticados en varones y a una edad avanzada, en comparación con los microadenomas. La extensión supraselar con compresión quiasmática e hipopituitarismo son frecuentes en el momento del diagnóstico. La mayoría de los AHCNF no intervenidos permanecen con un tamaño tumoral estable en el tiempo, siendo el crecimiento un evento inusual.

### 4. ACROMEGALIA, EXPERIENCIA PERSONAL DE LA CIRUGÍA TRANSENFENOIDAL EN 548 PACIENTES

C. Fernández, M. García-Uría, T. Lucas y J. García-Uría

Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid. España.

**Introducción:** La microcirugía transesfenoidal es una técnica válida y segura en el tratamiento de la acromegalia con tasas de éxito de 75-85% en adenomas localizados.

**Objetivos:** Cuantificar los resultados de la microcirugía en pacientes acromegálicos tratados por el mismo endocrinólogo y el mismo cirujano entre 1975 y 2015.

**Métodos:** 548 pacientes con acromegalia intervenidos y con seguimiento endocrinológico entre 6 meses y 40 años tras la cirugía. Criterios de selección 1) Operados por el mismo cirujano; 2) Sin tratamientos previos; 3) Con estudios endocrinológicos pre y postoperatorios completos (GH-SOG, IGF-I y TAC/RMN); 4) Supervisados por el mismo endocrinólogo. Los tumores se clasificaron de acuerdo a los grados modificados de Hardy. Técnica quirúrgica: microcirugía con abordaje sublabial, rinoseptal, transesfenoidal. Evaluación postoperatoria a los 2-21 días y a los 3-6 meses en todos los pacientes y anualmente en aquellos en los que fue posible.

**Resultados:** Edad  $41,3 \pm 13,3$  años (9-77). 330 M (60,2%) y 218 V (39,8%). Preoperatorio: GH media  $31,9 \pm 45$  ng/ml (2-415). IGF-I media  $940,7 \pm 520,1$  ng/ml (173-3.564 ng/ml). PRL medida en 453 (82,6%). Hipopituitarismo prequirúrgico 82 pacientes (16,6%). Ninguno DI. En la evaluación a los 3-6 meses datos incompletos en 26 pacientes. De los 522 restantes, 322 (68,2%) cumplían criterios de remisión (GH basal < 2 ng/ml, GH < 1 ng/ml tras sobrecarga oral y normalización del IGF-I). 200 pacientes permanecieron con enfermedad activa. (31,8%). 119 pacientes tenían microadenomas 109 alcanzaron tasas de remisión (91,5%). 200 macroadenomas no invasivos y 164 remitieron (82%). Los macroadenomas invasivos se curaron raramente. En los no curados la GH descendió 63,8% y la IGF-I 25,3%. Media de seguimiento  $3,3 \pm 2,3$  años. Recidivas a los 15 años, 4 pacientes de los 61 seguidos (6,5%) a los 4, 7, 8 y 12 años. No hubo mortalidad y la tasa de complicaciones fue baja.

**Conclusiones:** La microcirugía transesfenoidal se mantiene como un tratamiento eficaz en gran número de pacientes con acromegalia. Esta serie confirma su valor tanto en adenomas circunscritos como en los invasivos en los que los niveles de GH e IGF-I descendieron notablemente.

### 5. EXPRESIÓN GÉNICA DIFERENCIAL DE LOS FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN Y PROCONVERTASAS DE ESTIRPE CORTICOTROPA ENTRE LOS ADENOMAS CORTICOTROPOS FUNCIONANTES Y SILENTES

A. García<sup>a</sup>, J. Sottile<sup>a</sup>, C. Fajardo<sup>b</sup>, R. Cámara<sup>c</sup>, C. Lamas<sup>d</sup>, D. Cano<sup>e</sup>, E. Venegas<sup>e</sup>, M. Puig<sup>f</sup>, S.M. Webb<sup>g</sup> y A. Picó<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Grupo Vinculado Ciberer 13. Laboratorio de Apoyo a la Investigación y Servicio de Endocrinología. Hospital General Universitario de Alicante. España. <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital de La Ribera. Alzira. España. <sup>c</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital La Fe. Valencia. España. <sup>d</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital General de Albacete. España. <sup>e</sup>Grupo Vinculado Ciberer 15. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario del Rocío. Sevilla. España. <sup>f</sup>Grupo Vinculado Ciberer 14. Igtp. Servicio de Endocrinología. Badalona. España. <sup>g</sup>Grupo U747 Ciberer. Iib y Hospital Sant Pau. UAB. Servicio de Endocrinología. Barcelona. España.

**Introducción:** Los adenomas corticotropos silentes (CTS) son un subtipo de adenoma hipofisario de estirpe corticotropa que no expresa síndrome de Cushing. Se desconocen los mecanismos de su silenciamiento.

**Métodos:** De la colección de adenomas hipofisarios de la red de biobancos de los hospitales de Alzira, Alicante, La Fe y Albacete, se han seleccionado 22 adenomas corticotropos funcionantes (CTF) (7 macroadenomas, 13 microadenomas y 2 sin información sobre tamaño tumoral), 16 CTS y 26 gonadotropinomas (GT). Se ha estudiado la expresión génica de los factores de transcripción de estirpe corticotropa (*TPI1* y *NEUROD1*) y de las proconvertasas implicadas en la producción de ACTH (*PC1/3*) y en su procesamiento en  $\alpha$ MSH (*PC2*, *CPE* y *PAM*). Se ha utilizado RT-qPCR con sondas TaqMan. Los

datos se expresan como la media del Fold Change (FC). Las diferencias entre los grupos se han analizado mediante el test ANOVA con los *post hoc* Tahmane o Tukey.

**Resultados:** CTF y CTS presentaron mayor expresión de *TPIT* ( $p < 0,001$  y  $p < 0,001$ ) y *PC1/3* ( $p = 0,004$  y  $p = 0,628$ ) respectivamente y menor expresión de *PC2* ( $p = 0,001$  y  $p < 0,001$ ) y de *PAM* ( $p = 0,015$  y  $p = 0,083$ ) respectivamente, que los GT. La comparación entre CTF y CTS únicamente mostró diferencias significativas en *PC1/3* ( $p = 0,013$ ) en los microadenomas. No hubo diferencias significativas en la expresión de *TPIT*, *PC2* y de *PAM* entre CTF y CTS ni en la expresión de *NEUROD1* y *CPE* entre ninguno de los subtipos de adenomas hipofisarios estudiados.

**Conclusiones:** Los CTF muestran mayor procesamiento de *POMC* y una menor degradación de ACTH que los GT. Sólo los microadenomas funcionantes muestran un mayor procesamiento de *POMC* que los CTS, mientras que el procesamiento de ACTH en  $\alpha$ -MSH es similar en ambos subtipos. Por tanto, el silenciamiento de estos tumores estaría más en relación con menor procesamiento de *POMC* que en un aumento en la degradación de ACTH.

Financiación del CIBERER: Proyecto de Investigación Traslacional ER15TRL2EO19.

## 6. VALOR PRONÓSTICO DE LA ACTH PLASMÁTICA EN EL POSOPERATORIO DE LA ENFERMEDAD DE CUSHING

P. Abellán Galiana<sup>a</sup>, C. Fajardo Montañana<sup>b</sup>, P.A. Riesgo Suárez<sup>c</sup>, M. Pérez Bermejo<sup>d</sup>, C. Ríos Pérez<sup>e</sup>, J. Gómez Vela<sup>b</sup>, J. Piquer Belloch<sup>c</sup>, J.L. Llacer Ortega<sup>c</sup>, R. Rodríguez Mena<sup>c</sup> y G. Alamán Laguarda<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Castellón. España. <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología. <sup>c</sup>Servicio de Neurocirugía; <sup>d</sup>Unidad de Medicina Intensiva. Hospital Universitario de La Ribera. Alzira. España. <sup>e</sup>Facultad de Enfermería. Universidad Católica de Valencia. España. <sup>f</sup>Hospital Francisc de Borja. Gandía. España.

**Introducción:** En la enfermedad de Cushing (EC), el valor pronóstico de la ACTH plasmática tras cirugía ha sido menos estudiado, aunque parece similar al del cortisol basal.

**Métodos:** Estudio prospectivo, de pacientes con EC intervenidos por el mismo neurocirujano, desde 2005 hasta 2016. Tras la cirugía, se determinó ACTH y cortisol en plasma cada 4-6h, sin cobertura corticoidea. Se inició hidrocortisona si clínica de insuficiencia suprarrenal o nadir de cortisol  $< 2$  mg/dL. Previo al alta se determinó de nuevo ACTH plasmática.

**Resultados:** 65 casos (7 reintervenciones), 53 mujeres,  $43,6 \pm 12,8$  años, 66,2% microadenomas, 24,6% macroadenomas y 9,2% sin imagen. Persistencia EC 10,8%; remisión precoz 58,5%, y tardía 86,2%; recurrencia 31%, a los  $22,9 \pm 21,6$  meses. Tras la resección, el nadir de ACTH fue significativamente menor para: no persistencia (13,4 vs 84,5 pg/mL), remisión precoz (9,5 vs 20,6 pg/mL), remisión tardía (12,8 vs 29,5 pg/mL), y no recurrencia (9,5 pg/mL vs 21,8 pg/mL). Encontramos idénticos resultados para los valores de ACTH previo al alta. El tiempo hasta nadir de ACTH fue significativamente menor para remisión precoz (38,9 vs 78,1 h) y para la no recurrencia (42,1 vs 75,3h). En el análisis de las curvas COR, el valor de nadir de ACTH que orienta a remisión precoz es  $< 11,8$  pg/mL, remisión tardía y no recurrencia  $< 15,3$  pg/mL. Un valor de ACTH previa al alta  $< 15,8$  pg/mL orienta a no persistencia; remisión precoz  $< 11,8$  pg/mL; remisión tardía  $< 15,3$  pg/mL; y  $< 14,6$  pg/mL a no recurrencia.

**Conclusiones:** El valor nadir de ACTH en el postoperatorio de la EC y su determinación previa al alta, tienen valor pronóstico significativo para la remisión tardía. Proponemos un nadir y un valor previo al alta de ACTH  $< 15$  pg/mL como factor de buen pronóstico a largo plazo en la EC tras la cirugía, tanto para remisión tardía como

para prevención de recurrencia. Alcanzar el nadir de ACTH en menos tiempo, se asocia a menor tasa de recurrencia.

## Tiroides

### 7. ESTIMACIÓN DE LA PREVALENCIA DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN TRATAMIENTO EN CATALUÑA SEGÚN LA DISPENSACIÓN DE L-TIROXINA Y DE ANTITIROIDEOS (PROYECTO EUTHYROID)

S. Torrejón<sup>a</sup>, M. Martín-Baranera<sup>b</sup>, P. Carbonell<sup>c</sup>, M. Puig-Domingo<sup>d</sup>, I. Velasco<sup>e</sup>, L. Vila Ballester<sup>a</sup> y Área de Tiroides de la SEEN

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Moisès Broggi. Consorci Sanitari Integral Sant Joan Despí. España. <sup>b</sup>Servicio de Epidemiología Clínica. Consorci Sanitari Integral. Barcelona. España. <sup>c</sup>Divisió de Prestacions Farmacèutiques. Àrea del Medicament del Servei Català de la Salut. Barcelona. España. <sup>d</sup>Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol. Badalona. España. <sup>e</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de Riotinto. Huelva. España.

**Introducción:** Los estudios de prevalencia (Prev) de las disfunciones tiroideas son costosos por el esfuerzo que suponen. Los registros de prestación farmacéutica permiten estudiar y monitorizar la epidemiología de estas patologías de forma más simple, y comparar distintas poblaciones (proyecto Euthyroid).

**Objetivos:** Estimar la Prev de hipotiroidismo (hipoT) e hipertiroidismo (hiperT) en tratamiento durante los años 2012, 2013 y 2014, y su distribución por grupos de edad y género en Cataluña.

**Métodos:** Se ha utilizado información contenida en el fichero de Prestación Farmacéutica del Servei Català de la Salut sobre el número DDD dispensados (HO3A: preparados de levotiroxina y HO3B: preparados de medicación antitiroidea) y el número de pacientes en tratamiento (NPT). La base poblacional del cálculo ha sido la población oficialmente asegurada en CatSalut en cada año.

**Resultados:** En 2012, 213.271 sujetos consumieron 37.487.491,28 DDD de levotiroxina sobre una población de 7.601.791 personas. La Prev global de hipoT considerando el NPT fue de 2,81% en 2012, 2,92% en 2013 y 3,07 en 2014. La distribución fue estadísticamente distinta por sexos en los tres años estudiados, con un predominio en las mujeres (0,81% vs 4,76% en 2012; 0,84% vs 4,96% en 2013 y 0,89% vs 5,19% en 2014). El incremento de hipoT en función de la edad presentó un patrón similar en los tres años ( $\leq 15$  años: 0,09%; 16-30: 0,75%; 31-50: 2,18%; 51-70: 5,80%,  $> 70$ : 7,84% en el año 2014). La Prev global de hiperT según el NPT fue de 0,14% en 2012, 0,13% en 2013 y 0,14% en 2014, y varió de forma similar en función de edad y sexo.

**Conclusiones:** La Prev de hipoT es elevada y la de hiperT es baja, resultado que concuerda con otros estudios efectuados con un método transversal. La distribución por edad y sexo es también similar. El estudio de la Prev de disfunción tiroidea a través de la prescripción de fármacos (levotiroxina y antitiroideos) permite una estimación veraz y una fácil monitorización.

### 8. HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN LA GESTACIÓN: ¿ES NECESARIO EL TRATAMIENTO?

G. Bellerive<sup>a</sup>, B. Torres<sup>a</sup>, T. López<sup>a</sup>, V. Alcázar<sup>a</sup>, A.C. Rubio<sup>b</sup>, Y. Rodríguez<sup>b</sup>, I. Sánchez<sup>b</sup>, J.D. Martín González<sup>a</sup>, C. García<sup>c</sup>, y S. Arribas<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. España.

<sup>c</sup>Universidad Alfonso X El Sabio. Leganés. España.

**Introducción:** En los últimos años se ha recomendado el tratamiento con levotiroxina en la gestación cuando el valor de TSH en el primer trimestre es superior a 2,5  $\mu\text{U/ml}$ . El objetivo de este estudio ha sido evaluar si, en el grupo de madres con valores de TSH entre 2,5 y 4,9  $\mu\text{U/ml}$ , este tratamiento mejora las complicaciones del embarazo.

**Métodos:** Estudio prospectivo, observacional, aleatorizado y de cohortes de 234 gestantes con TSH entre 2,5 y 4,9  $\mu\text{U/ml}$  en el cribado prenatal. Las gestantes fueron enviadas de manera aleatoria a dos consultas donde, siguiendo la práctica clínica habitual del facultativo responsable, fueron o no tratadas con levotiroxina (T4). Se realizó un análisis descriptivo y analítico con SPSS 19,0.

**Resultados:** Se encontró una diferencia significativa en la TSH del segundo (2,5 vs 3,3  $\mu\text{U/ml}$ ;  $p < 0,001$ ) y tercer trimestre (2,3 vs 3,1  $\mu\text{U/ml}$ ;  $p < 0,001$ ) entre las pacientes tratadas y no tratadas con T4. No hubo diferencias significativas en la proporción de abortos (6/115, 5,2% vs 7/119, 5,8%,  $p = 0,5$ ), de cesáreas (27/115, 23,5% vs 27/119, 22,7%,  $p = 0,6$ ), o de partos inducidos (42/115, 36,5% vs 43/119, 36,1%,  $p = 0,8$ ) entre las pacientes tratadas y no tratadas con T4. Se encontraron diferencias significativas entre las pacientes tratadas y no tratadas respecto a la incidencia de diabetes gestacional (12/115, 10,4% vs 3/119, 2,5%,  $p = 0,04$ ) y al ingreso en neonatos (18/115, 15,6% vs 8/119, 6,7%,  $p = 0,03$ ). La autoinmunidad positiva no modificó los efectos adversos del embarazo y parto tanto en las pacientes tratadas como en las no tratadas.

**Conclusiones:** El tratamiento con levotiroxina en gestantes con TSH entre 2,5 y 4,9 en el cribado prenatal no modificó la evolución de la gestación ni las complicaciones durante el parto. Este tratamiento se relacionó con una mayor incidencia de diabetes gestacional y más ingresos en neonatos, hallazgos preliminares de suficiente importancia para tener que confirmarse, o no, en posteriores estudios.

## 9. HIPOTIROIDISMO MATERNO EN EL PRIMER TRIMESTRE (1T) Y SU REPERCUSIÓN EN LA DESCENDENCIA

G. Grau<sup>a</sup>, A. Aguayo<sup>a</sup>, A. Vela<sup>a</sup>, M.Á. Aniel-Quiroga<sup>b</sup>, M. Espada<sup>c</sup>, G. Miranda<sup>d</sup>, P. Martul<sup>a</sup>, L. Castaño<sup>a</sup> e I. Rica<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Endocrinología Infantil; <sup>b</sup>Laboratorio de Hormonas. Hospital Universitario de Cruces. Biocrucas. Vizcaya. España. <sup>c</sup>Laboratorio Normativo de Salud Pública del Gobierno Vasco. España. <sup>d</sup>Psicólogo Clínico. España.

**Introducción:** El hipotiroidismo en 1T de embarazo puede afectar al desarrollo intelectual de la descendencia. Una TSH de 2,5 mU/L sería límite superior de normalidad en ese trimestre. ATA 2017 recomienda usar valores de referencia propios y TSH por encima del límite superior específico del trimestre para su diagnóstico.

**Objetivos:** Evaluar la relación entre TSH materna en 1T y el CI de sus hijos.

**Métodos:** En 2104 mujeres sanas analizamos postparto T4L, T3L, TSH, anti-TPO y yoduria en 1T. Calculamos percentiles en anti-TPO negativas ( $n = 1.900$ ): TSH 3,23 mU/L (p95), TSH 3,75 mU/L (p97) y T4L 1,1 ng/dl (p10). Estudiamos 343 niños de 7 años (WISC-IV) y creamos subgrupos según TSH materna:  $\geq 2,5$  mU/L,  $\geq p95$  y  $\geq p97$ . Valoramos separadamente los nacidos de madres con hipotiroidismo franco (TSH  $\geq 10$  mU/L).

**Resultados:** Embarazadas: medianas: TSH 1,28 mU/L (0,00-295) y yoduria 88,5  $\mu\text{g/L}$  (16-875). 15% TSH  $\geq 2,5$  mU/L (7%  $\geq p95$  y 4,7%  $\geq p97$ ). 9,7% anti-TPO positivos. 9,7% T4L  $< p10$ . Gestantes con TSH  $\geq 2,5$  mU/L mayor prevalencia de T4L  $< p10$  y anti-TPO positivos que gestantes con TSH normal [10,2% vs 4,4% y 25% vs 7% ( $p < 0,000$ )]. No diferencia en yoduria. 4/2.104 hipotiroidismo franco autoinmune. Niños: estudiamos tres hijos de madres hipotiroideas francas (TSH 295, 130 y 33,6 mU/L). Sus puntuaciones en todas las escalas fueron inferiores al resto de niños y a los nacidos de madres con TSH  $< 2,5$

mU/L. Diferencia significativa en escala perceptiva ( $p < 0,001$ ). En los restantes 340 niños diferencia en escala perceptiva entre los nacidos de madres con TSH  $\geq 2,5$  mU/L (13,5%) y los nacidos de madres con TSH normales [102,2 vs 108,1 ( $p < 0,002$ )]. Las madres con TSH elevada tenían menor yoduria [97,8 vs 112,8  $\mu\text{g/L}$  ( $p < 0,048$ )] y mayor porcentaje de T4L  $< p10$  y anti-TPO+ que el resto [26% vs 12,5% ( $p < 0,015$ ) y 32% vs 10,8% ( $p < 0,000$ )].

**Conclusiones:** El hipotiroidismo materno en 1T asocia menor CI en sus hijos. Consideramos adecuado realizar despistaje precoz de hipotiroidismo gestacional.

## 10. HIPOFUNCIÓN TIROIDEA GESTACIONAL: IDENTIFICACIÓN DE GENES CANDIDATOS POR NGS

T. Esquivel<sup>a</sup>, A. Iglesias<sup>a</sup>, A.C. Barreda<sup>b</sup>, R. Barrio<sup>b</sup>, M.Á. de los Santos<sup>c</sup>, B. Lecumberri<sup>d</sup>, M. de la Calle<sup>e</sup>, I. Velasco<sup>f</sup>, C. Álvarez<sup>d</sup> y J.C. Moreno<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Tiroides del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM); <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica; <sup>c</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>d</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España. <sup>e</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Jerez. Cádiz. España. <sup>f</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital de Riotinto. Huelva. España.

**Introducción:** La hipofunción tiroidea gestacional (HTG) es una patología frecuente. Su etiología se atribuye exclusivamente a la deficiencia de yodo, pero se desconoce su posible componente genético. El objetivo de este estudio es comprobar si variantes genéticas en factores de transcripción tiroideos (PAX8, NKX2.1, FOXE1) o en proteínas implicadas en la síntesis de hormonas tiroideas (TG, TPO, DUOX2, NIS, PDS, DEHAL1), pueden causar hipotiroidismo materno y en el producto de la gestación.

**Métodos:** Cohorte de 32 mujeres con HTG (TSH elevada -criterios ATA- y/o T4L en rangos locales bajos), anticuerpos antitiroideos negativos y suplementadas con yodo durante el embarazo. Se secuenció el ADN a través de un panel dirigido de secuenciación masiva (NGS) de diseño propio con 390 genes tiroideos (Illumina NextSeq500). Las variantes se filtraron por frecuencia poblacional (MAF  $< 1\%$ ), predicción *in silico* de patogenidad y co-segregación familiar fenotipo-genotipo por PCR y secuenciación Sanger.

**Resultados:** Se identificaron 5 mutaciones patogénicas: 3 en DUOX2 (p.S965fsX994, p.A1277G, p.P303R en 8 mujeres, 1 en TPO (p.H770fsX791) y 1 en DEHAL1 (p.105\_106del). Adicionalmente, 13 variantes con alta predicción patogénica: 3 en DUOX2 (c.3516-8C  $>$  A, p.V1514L; p.R929W); 5 en TG (p.G67S, 1p.R1066H, p.P2420R, p.L1063M y p.F2526L) en 4 mujeres; 1 en TPO (p.R491C); 1 en PDS (p.L597S) y tres variantes en NIS (p.G288S), PAX8 (p.T356M) y KCNE2 (p.T8A) en la misma mujer. Todos los cambios se presentaban en heterocigosis. Las mutaciones de DUOX2 se han demostrado patogénicas en ensayo funcional de generación de peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). 7/32 tuvieron hijos con hipotiroidismo o hipertirotropinemia neonatales, 4 detectados por cribado neonatal.

**Conclusiones:** La HTG no autoinmune se asocia a defectos parciales en genes de la hormonosíntesis tiroidea. Los resultados indican una asociación con hipotiroidismo congénito borderline o de expresión posterior al periodo neonatal.

## 11. FERROPENIA Y HORMONAS TIROIDEAS EN LA POBLACIÓN ADULTA ESPAÑOLA. ESTUDIO DI@BET.ES

C. Maldonado<sup>a</sup>, S. Valdés<sup>a</sup>, A. Lago<sup>a</sup>, J.A. Lillo<sup>b</sup>, E. García<sup>c</sup>, C. Gutiérrez<sup>d</sup>, V. Pérez<sup>b</sup>, F. Sorriquer<sup>d</sup> y G. Rojo<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Gestión Clínica Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga-IBIMA; <sup>b</sup>UGC de Laboratorio

(Bioquímica). Hospital Regional Universitario de Málaga. España. *“Ciber de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). “Ciber de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM).*

**Objetivos:** Diversos estudios muestran una asociación entre el déficit de hierro y la alteración de la producción de tiroxina y triyodotiroina. Hasta el momento se dispone de pocos estudios poblacionales y los realizados se centran en niños y gestantes. Nuestro objetivo es comprobar si la ferropenia, se asocia a deficiencias en la producción hormonal en población adulta.

**Métodos:** El estudio Di@bet.es es un estudio epidemiológico nacional, transversal realizado en 2008-2010. Se incluyeron > 5.000 sujetos en 100 conglomerados. Se realizó encuesta, evaluación antropométrica y analítica. Se determinaron los niveles de TSH, T4L, T3L y TPO por quimioluminiscencia (Modular Analytics E170 Roche). Se analizaron los niveles de ferritina sérica mediante inmunquimiofluorescencia en el analizador Architect I2000® (Abbott Laboratories SA, Madrid, España). Para el presente análisis se incluyeron 3.924 sujetos que cumplieron el criterio de estar libres de enfermedad tiroidea (sin diagnóstico de enfermedad tiroidea o medicación interferente y con niveles de TPO < 50 IU/ml).

**Resultados:** Al reducirse los niveles de ferritina (> 100, 30-100, 15-30, < 15 µg/L) las concentraciones medias ajustadas de T4L ( $p < 0,001$ ) y T3L ( $p < 0,001$ ), descendieron sin modificarse los niveles de TSH ( $p = 0,428$ ). En modelos de regresión logística multivariante ajustados a edad, sexo, yoduria y tabaquismo los sujetos con deficiencia de hierro (ferritina sérica < 30 µg/L) mostraron una mayor probabilidad de presentar niveles descendidos de T4L (< 11,5 pmol/L  $p_{2,5}$ ) OR 1,8 (1,1-2,9)  $p = 0,021$  y T3L (< 3,8 pmol/L  $p_{2,5}$ ) OR 2,0 (1,2-3,3)  $p = 0,005$  frente a la categoría de referencia con ferritina sérica  $\geq 30$  µg/L. No se encontró asociación entre ferropenia y presentar niveles de TSH elevados (TSH > 5,8 µIU/mL  $p_{97,5}$ ) OR 0,9 (0,5-1,4)  $p = 0,557$ .

**Conclusiones.** Se encuentra una asociación entre ferropenia y niveles descendidos de T4L y T3L en población adulta española sin modificarse los niveles de TSH.

Financiación: CIBERDEM. FIS PI11/02755. Beca SAEDYN.

## 12. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA BIOPSIA AUTOMATIZADA CON AGUJA GRUESA EN EL NÓDULO TIROIDEO

M. Paja<sup>a</sup>, R. Zabala<sup>b</sup>, I. Korta<sup>b</sup>, N. Iglesias<sup>a</sup>, C. Moreno<sup>a</sup>, C. Arrizabalaga<sup>a</sup>, A. Martínez<sup>a</sup>, J.L. del Cura<sup>b</sup> y A. Ugalde<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología; <sup>b</sup>Servicio de Radiodiagnóstico; <sup>c</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Basurto. Vizcaya. España.

**Introducción:** La biopsia automatizada con aguja gruesa (BAG) tiene un rendimiento superior al de la repetición de la PAAF en nódulos tiroideos con una citología inicial insuficiente o indeterminada. Sin embargo, apenas ha sido evaluada como prueba diagnóstica inicial.

**Objetivos:** Evaluar el rendimiento de la BAG como primera prueba diagnóstica.

**Métodos:** BAG con aguja Biopince 18 G sobre nódulos candidatos a estudio en un centro terciario a lo largo de 11 años. Se crearon 4 categorías diagnósticas: insuficientes, benignas, indeterminadas (tumores foliculares) y malignas. Se evalúa la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) para el diagnóstico de malignidad y neoplasia comparando con los resultados quirúrgicos.

**Resultados:** 4.412 BAG en 4.112 nódulos de 3.768 pacientes. La primera BAG mostró 138 biopsias insuficientes (3,4%), 3432 benignas (83,5%), 263 indeterminadas (6,4%) y 279 malignas (6,8%). Las BAG repetidas (300) obtuvieron un resultado válido en el 94% de los nódulos con una primera insuficiente, confirmaron la benignidad en casi todos los benignos y demostraron benignidad en 12 de 23 nódulos con

una biopsia de tumor folicular. Para el diagnóstico de malignidad el análisis mostró: S: 95%; E: 76,8% (92,7% incluidas benignas con seguimiento > 2 años); VPP: 62,9% y VPN: 97,5% (99,3% con seguimiento > 2 años). Para el diagnóstico de neoplasias, los resultados fueron: S: 93%; E: 94%; VPP: 92% y VPN: 94,8%. Hubo complicaciones menores en el 2,2% de los procedimientos y 4 complicaciones mayores (0,09%).

**Conclusiones:** Una única BAG basta para obtener un diagnóstico válido en más del 90% de los nódulos tiroideos, muy superior a la PAAF. Su repetición tiene un excelente rendimiento en casos insuficientes. La BAG muestra una especificidad superior a la publicada para la PAAF, manteniendo similar sensibilidad para malignidad, y es netamente superior en la identificación de neoplasias. La BAG puede plantearse como prueba diagnóstica inicial.

## 13. EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE LOS DISTINTOS TIPOS DE CÁNCER DE TIROIDES EN ASTURIAS ENTRE 1981 Y 2015

F. García<sup>a</sup>, S. González<sup>a</sup>, R. Rodríguez<sup>a</sup>, A. Martín<sup>a</sup>, C. Sánchez<sup>a</sup>, L. Manjón<sup>a</sup>, P. Pujante<sup>a</sup>, J. Ares<sup>a</sup>, L. Díaz<sup>b</sup> y E. Menéndez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España. <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Cabueñes. Gijón. España.

**Introducción:** El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna endocrina más frecuente, aunque corresponde únicamente al 1% de todas las neoplasias malignas del organismo. En los últimos años se ha objetivado un aumento en la incidencia de cáncer de tiroides en diversos estudios tanto a nivel nacional como mundial. En este trabajo hemos planteado el estudio de la incidencia de forma global y diferenciada por sexo de los diferentes tipos de cáncer de tiroides en Asturias en los últimos 35 años.

**Métodos:** Se recogió la incidencia de cáncer de tiroides diagnosticado en Asturias entre 1981 y 2015 clasificándose según su tipo histológico en papilar, folicular, de células de Hürtle, medular y anaplásico, excluyéndose los tumores menores de 1 cm o microcarcinomas (T1a). Se dividió el periodo de estudio en quinquenios y se calcularon las tasas de incidencia tanto para hombres como para mujeres.

**Resultados:** Se ha estudiado un total de 1.435 pacientes con cáncer de tiroides. La incidencia ha aumentado paulatinamente debido fundamentalmente al carcinoma papilar, con 60 casos entre 1981-1985 llegando a 234 casos entre 2011 y 2015. Otros tipos histológicos han mantenido sus cifras similares en el tiempo. En varones se ha incrementado la tasa de incidencia de cáncer de tiroides de 0,84 (1981-1985) a 3,44 (2011-2015) por 100.000 habitantes-año y en mujeres de 3,58 a 8,02, de forma que la tasa global ha pasado de 2,30 a 5,88.

**Conclusiones:** Durante el periodo estudiado ha aumentado claramente la incidencia de cáncer de tiroides en Asturias con independencia del sexo y a expensas únicamente del carcinoma papilar. Este incremento podría explicarse por el mayor número de nódulos tiroideos diagnosticados en pruebas de imagen realizadas por otros motivos o por el mayor consumo de productos yodados, aunque habría que realizar más estudios que valorasen la existencia de otros posibles factores influyentes.

## 14. EVOLUCIÓN TEMPORAL DEL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES EN NAVARRA

J. Rojo<sup>a</sup>, E. Anda<sup>a</sup>, A. Arrieta<sup>a</sup>, S. Pérez<sup>c</sup>, M. Toni<sup>a</sup>, J.J. Pineda<sup>a</sup>, B. Bermejo<sup>d</sup> y Ll. Forga<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología; <sup>c</sup>Servicio de Medicina Interna; <sup>d</sup>Servicio de Medicina Preventiva. Complejo Hospitalario de

Navarra. Pamplona. España. <sup>b</sup>Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Txantrea. Pamplona. España.

**Introducción:** Durante las 3 últimas décadas ha aumentado la incidencia de cáncer de tiroides en diversos países del mundo. Nuestro objetivo ha sido estudiar la evolución de la incidencia y las características clínicas del cáncer de tiroides en Navarra entre 1985 y 2014.

**Métodos:** Los datos han sido obtenidos del Registro de cáncer de Navarra para la estimación de las tasas poblacionales y del Registro hospitalario de cáncer para el análisis de las variables clínicas de los casos de carcinoma diferenciado de tiroides diagnosticados y tratados en la red sanitaria pública de Navarra.

**Resultados:** Hemos estudiado un total de 953 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides entre 1985 y 2014. Observamos un aumento de la incidencia que, en nuestro medio se debe únicamente al incremento del carcinoma papilar, que en el primer quinquenio representa el 51,6% del total y aumenta hasta el 84,7% en el último, mientras que el carcinoma folicular y el pobremente diferenciado permanecen estables. Analizamos la evolución temporal de los diferentes subtipos de papilar y no encontramos diferencias en las proporciones de las diferentes variantes a lo largo del tiempo ( $p = 0,075$ ). La variante folicular aumenta del 25% el primer quinquenio, al 29,8% el último; las variantes agresivas pasan del 14,5% el primer período de tiempo, al 10,8% el último; y la variante clásica del 60,4% el primer quinquenio, al 59,2% el último. Estudiamos la evolución temporal del carcinoma folicular y del carcinoma de Hürthle y tampoco observamos diferencias en las proporciones entre ambos ( $p = 0,323$ ).

**Conclusiones:** La incidencia de cáncer de tiroides ha aumentado en Navarra durante las 3 últimas décadas. El incremento del carcinoma diferenciado de tiroides se debe exclusivamente al carcinoma papilar, mientras que se mantienen estables el carcinoma folicular y el pobremente diferenciado. No encontramos diferencias a lo largo del tiempo entre las diferentes variantes histológicas del carcinoma papilar.

### 15. UN ALGORITMO BASADO EN KALIKREÍNAS REVELA 3 SUBTIPOS DE CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES CON APLICACIONES DE PRONÓSTICO

J. Gil<sup>a</sup>, R. Buj<sup>a</sup>, I. Mallona<sup>a</sup>, A. Díez-Villanueva<sup>a</sup>, C. Zafon<sup>b</sup>, J.L. Mate<sup>c</sup>, M. Puig-Domingo<sup>d</sup>, D. Mauricio<sup>d</sup>, M.A. Peinado<sup>a</sup> y M. Jordà<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Programa de Medicina Predictiva i Personalitzada del Càncer. Institut de Recerca Germans Trias i Pujol (PMPPC-IGTP). Badalona. España. <sup>b</sup>Unitat de Recerca en Diabetis i Metabolisme (VHIR) i Departament d'Endocrinologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España. <sup>c</sup>Departament de Patologia. Institut de Recerca i Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. España. <sup>d</sup>Departament d'Endocrinologia i Nutrició. Institut de Recerca i Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. España.

**Introducción:** La incidencia del cáncer papilar de tiroides (CPT) está aumentando debido al sobrediagnóstico de CPTs indolentes provocando un sobretratamiento, por lo tanto es necesario mejorar la estratificación de los pacientes. La kalikreínas (KLKs) son marcadores emergentes en cáncer, aunque su papel en CPT se desconoce. Recientemente identificamos cambios epigenéticos en el promotor de *KLK10* en un subgrupo de tumores tiroideos. En este estudio investigamos la importancia clínica de la desregulación de las KLKs en CPT para desarrollar una nueva herramienta que permita ofrecer un tratamiento más personalizado.

**Métodos:** Se han usado tres bases de datos de cáncer de tiroides previamente publicadas ( $n = 65$ ,  $n = 475$ ,  $n = 20$ ) que incluyen tejido

normal y tumoral de los que se dispone del estado mutacional de *BRAF* y *RAS*, de la metilación del ADN (*Human Methylation arrays*) y de la expresión génica (RNA-Seq). Se han usado como series de descubrimiento, entrenamiento y validación para desarrollar un algoritmo de clasificación mediante la función J48 implementada en RWeka. Los análisis específicos se han realizado por bisulfito-secuenciación y PCR en tiempo real.

**Resultados:** Los resultados muestran que toda la familia *KLK* se desregula en CPT y presenta un perfil epigenético y transcripcional específicamente asociado a las mutaciones *BRAF*<sup>V600E</sup> y *RAS*. Esto nos ha permitido desarrollar un algoritmo que consiste en un árbol de decisión basado en 3 KLKs que identifica los tumores mutados en *BRAF* y *RAS* con una sensibilidad > 80% y una especificidad > 95%. Además, su aplicación a los tumores que carecen de estas mutaciones los clasifica como *BRAF*- o *RAS*-like. Y aún más importante, nos ha permitido descubrir un nuevo subtipo de CPT de buen pronóstico, los *BRAF/RAS Unlike* (BRU).

**Conclusiones:** El algoritmo *KLK* es una nueva herramienta molecular para estratificar el CPT, y su aplicación a la práctica clínica podría mejorar el manejo del paciente y optimizar el a veces difícil balance riesgo-beneficio.

### 16. CARACTERÍSTICAS DE RIESGO Y RESPUESTA INICIAL AL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES CON MUTACIONES DEL PROMOTOR DE TERT. RESULTADOS PRELIMINARES

J. Sastre<sup>a</sup>, Y. Campos-Martín<sup>b</sup>, S. Aso<sup>b</sup>, J.L. Orradre<sup>b</sup>, J. Lesaga<sup>c</sup>, A. Mira<sup>c</sup>, A. Martínez<sup>a</sup>, J. Medina<sup>c</sup>, C. García<sup>d</sup> y M.Á. Morlán<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Endocrinología; <sup>b</sup>Anatomía Patológica; <sup>c</sup>Cirugía General; <sup>d</sup>Radiología. Complejo Hospitalario de Toledo. España.

**Introducción:** Las mutaciones del promotor de TERT (mTERTp) pueden ser utilizadas como un marcador independiente para la estratificación de riesgo en pacientes con ca. diferenciado de tiroides (CDT). Nuestro objetivo fue describir la prevalencia de mTERTp en una cohorte de CDT y analizar las características clínico-patológicas de riesgo y su relación con la respuesta inicial al tratamiento.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de una cohorte de 121 CDT diagnosticados entre 2010-2015. Se ha extraído ADN de cortes histológicos de muestras parafinadas seleccionadas (Kit de extracción de QIAGEN). El estudio de mutación en el exón 15 de *BRAF* se ha realizado mediante la técnica de *High Resolution Melting*. El estudio de mTERTp ha sido analizado por pirosecuenciación.

**Resultados:** 1. 78% mujeres, 97,5% ca. papilar (CPT). Prevalencia mTERTp C228T 5,2%. Ningún ca folicular presentaba mTERTp. Prevalencia de mutación *BRAF* en los CPT: 69%. Asociación mTERTp y *BRAF*: 3,8% de los CPT. 2. Los pacientes con mTERTp eran mayores al diagnóstico ( $p = 0,06$ ), tenían mayor tamaño tumoral ( $p < 0,01$ ), presentaban adenopatías en el 66,5%, afectación extra tiroidea en el 50%, tiroiditis histológica en el 66,5% y el 83,8% de los casos pertenecían al subtipo histológico clásico. Ninguno presentaba metástasis a distancia en el momento del estudio. Riesgo de recurrencia: intermedio 83,3% y alto riesgo 16,4%. Todos fueron tratados con tiroidectomía total y recibieron al menos 1 dosis de I-131. 4. Respuesta (R) al tratamiento inicial y reclasificación dinámica: R excelente: 33,3%, R bioquímica incompleta 50%, R estructural incompleta 16,7%.

**Conclusiones:** La prevalencia de mTERTp en nuestra serie es inferior a lo publicado. Los pacientes con mTERTp se asocian con características de más riesgo de recurrencia y la respuesta al tratamiento es no favorable en un porcentaje importante. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes ayudará a definir el papel que la mTERTp tiene en el pronóstico de los pacientes con CDT.

## 17. CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL GENÉTICO DE UN CASO DE CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES

M.Á. Chenlo<sup>a</sup>, S. Pérez<sup>a</sup>, F. Oroz<sup>a</sup>, M.C. Suárez<sup>a</sup>, J. Rodríguez<sup>a</sup>, Á. Rodríguez<sup>a</sup>, M.N. Blanco Freire<sup>b</sup>, I. Bernabeu Morón<sup>c</sup>, J.M. Cameselle Teijeiro<sup>d</sup> y C. Álvarez Villamarín<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS-IDIS). Grupo de Neoplasia y Diferenciación Endocrina. Universidad de Santiago de Compostela. España. <sup>b</sup>Unidad de Cirugía Endocrina de Tiroides; <sup>c</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>d</sup>Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Santiago de Compostela. España.

**Introducción:** El carcinoma indiferenciado o anaplásico (UTC) es uno de los tumores con más baja incidencia pero uno de los más agresivos, con alta tasa de mortalidad por su baja respuesta a quimio y radioterapia. Aunque puede surgir de forma espontánea, es más común que derive de un carcinoma diferenciado, cuya incidencia sí es mayor. Así, es de esperar que el UTC presente un perfil de alteraciones genéticas comunes, como las mutaciones de BRAF o RAS. El empleo de nuevas técnicas de secuenciación permite el estudio molecular de los mecanismos patogénicos del UTC, pudiendo estos ser nuevas dianas terapéuticas.

**Métodos:** Nuestro medio de cultivo humanizado h7H nos permite crecer en paralelo células normales y cancerosas del mismo paciente. Se ha realizado, de un caso de UTC, RNAseq de dos muestras de tejido de diferentes zonas del tumor y sus respectivos cultivos primarios, comparando con su tejido/cultivo benigno.

**Resultados:** Tras la comparación de ambos tejidos/cultivos, se ha detectado la mutación de NRAS pero no BRAF. Se observó la mutación en EIF1AX, componente esencial para el inicio de la transcripción, así como CTR9 e HIST1H2AH, que juegan un papel en la transcripción a través de la modificación de las histonas. En este estudio, se han observado mutaciones en la región 3'-UTR de los genes ADAM19, APOL6, DCTN5 y PEX13. Asociado a carcinoma indiferenciado, solo se ha detectado TP53.

**Conclusiones:** Los UTC acumulan mutaciones clave que podrían llegar a tener importancia a nivel terapéutico. Recientemente, se ha visto que mutaciones en las regiones 3 y 5'-UTR pueden estar asociadas con la ocurrencia y pronóstico del cáncer a través de su papel en la regulación de la expresión génica, por lo que no solo pueden influir las mutaciones en las regiones codificantes. La complejidad en la caracterización del perfil genético pone de manifiesto la necesidad de establecer abordajes terapéuticos personalizados.

## 18. CARCINOMA FAMILIAR DE TIROIDES NO MEDULAR (CFTNM). ¿UN TUMOR DE CARACTERÍSTICAS ESPECIALES?

P.J. Remón, A. Romero, S. Dueñas, J.I. Cuenca, J.M. Martos y E. Navarro

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

**Introducción:** El CFTNM es una entidad poco conocida y los datos acerca de su agresividad y pronóstico son controvertidos.

**Objetivos:** Conocer las características clínicas y evolutivas de los pacientes con CFTNM de nuestro centro y compararlos con nuestra cohorte de pacientes diagnosticados de carcinoma diferenciado de tiroides no familiar (CDT).

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de 55 pacientes pertenecientes a 27 familias seguidos desde 1983 hasta 2017. Todas con  $\geq 2$  familiares con CFTNM. Se compararon con una muestra aleatoria de nuestra cohorte de pacientes con CDT (750 casos).

**Resultados:** 26 familias con 2 miembros afectados, de ellas 8 con 1 de los miembros con microcarcinoma papilar de tiroides. 70,9% mu-

eres, edad mediana al diagnóstico 45,9 [37,8-56,5] años. C. papilar en el 83%, C. folicular 13%, C. Hurtle 2% y C. poco diferenciado 2%. Multifocalidad en 38%, extensión extratiroidea en 19,6% y 6% afectación de márgenes. El 67,3% estadio I, 7,7% estadio II, 19,2% estadio III, 1,9% estadio IVb y 3,8% con metástasis al diagnóstico. Tiroidectomía total en 93,3% y el 51,1% y 10,6% asoció disección ganglionar central y lateral respectivamente. Todos (excepto 7 de los 8 casos con microcarcinoma) se trataron con I131. El 4,4% precisó  $\geq 2$  tratamientos con I131. La dosis mediana recibida fue de 105 [100-118] mCi. Tras una mediana de seguimiento de 4 [1-8] años el 86,4% se encuentra en respuesta excelente, el 4,5% en respuesta indeterminada y el 4,5% en respuesta incompleta. 2 muertes debidas a cáncer de tiroides. Comparando con nuestra cohorte de CDT hay mayor porcentaje de patrón histológico poco diferenciado ( $p = 0,00$ ), pero mayor porcentaje de respuesta excelente ( $p = 0,00$ ). No se observaron diferencias en sexo, edad de presentación, estadio inicial o mortalidad.

**Conclusiones:** Nuestra cohorte de CFTNM muestra una mejor respuesta al tratamiento con menor porcentaje de respuesta indeterminada que el CDT no familiar, a pesar de presentar con más frecuencia histología agresiva.

## Suprarrenales, gónadas, identidad y diferenciación sexual

### 19. VARIABLES CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS, ADAPTACIÓN PSICOSOCIAL Y CALIDAD DE VIDA EN POBLACIÓN JOVEN CON INCONGRUENCIA DE GÉNERO

M. Gómez Balaguer<sup>a</sup>, V. Atienza Moya<sup>a</sup>, F. Hurtado Murillo<sup>b</sup>, A. García Vicente<sup>b</sup>, I. Modrego Pardo<sup>b</sup>, S. García Torres<sup>a</sup>, C. del Castillo Villaescusa<sup>c</sup> y A. Hernández Mijares<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología; <sup>b</sup>Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Doctor Peset. Valencia. España. <sup>c</sup>Centro de Salud Sexual y Reproductiva de Fuente de San Luis. Valencia. España. <sup>d</sup>Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. España.

**Introducción:** La demanda de atención sanitaria a personas con incongruencia de género (IG) ha crecido de forma exponencial a expensas de población joven. Los conflictos que los acompañan son poco conocidos. Por otra parte las tasas de desistencia en adolescentes son muy variables.

**Métodos:** Estudio observacional prospectivo de casos atendidos por IG en la Unidad de Identidad de Género del Hospital Universitario Dr. Peset entre 2014-2016. Se analizan datos clínicos y psicosociales previos a la intervención y se valoran las desistencias y exclusiones del proceso.

**Resultados:** Se atendieron un total de 149 personas, el 48% de ellos tenían  $< 21$  años, 13 menores de 10 años (todos prepuberales) y 59 entre 10-21 años. Desistieron de la demanda por no consolidación identitaria 2 de los 59 (3,4%), uno de 15 y otro de 18 años. Todos los que iniciaron su evaluación antes de los 10 años siguen con su proceso. No cumplieron criterios para inicio de tratamiento hormonal, además de los 13 prepuberales, 5 de los puberales (8,5%) con un rango de edad de 13-18 años. Los motivos de exclusión fueron diversos. Tenían las siguientes dificultades: 33% insatisfacción sexual, 48% calidad de vida psicológica mala o regular, 44% baja autoestima, 16% alta ansiedad, 15% ansiedad social, 20% inestabilidad emocional, 15% fobia social, 5% rasgos anoréxicos (todos chicos trans y 1 grave), 5% ideas suicidas, 14% de episodios transfóbicos y 61% evitan situaciones donde se pueda descubrir su IG. Tras iniciar el tratamiento, todos excepto 1 han reafirmado su identidad y siguen con el proceso.

**Conclusiones:** Las personas con IG demandantes de asistencia son cada vez más jóvenes. Las tasas de desistencia y los casos excluidos en nuestro medio son muy bajos. Las psicopatologías asociadas más frecuentes son: baja autoestima, insatisfacción sexual, inestabilidad emocional, ansiedad y fobia social. Los conflictos graves (anorexias, ideas suicidas y episodios transfóbicos) deben detectarse precozmente.

## 20. ADHERENCIA Y TRAZABILIDAD DE LAS PERSONAS ATENDIDAS EN LA UNIDAD DE TRANSEXUALIDAD E IDENTIDAD DE GÉNERO DE ANDALUCÍA EN EL PERIODO 2000-2015

I. Esteva de Antonio<sup>a</sup>, M. Almaraz Almaraz<sup>a</sup>, J. Martínez Tudela<sup>a</sup>, T. Bergero Miguel<sup>a</sup>, J. Collado Alcázar<sup>a</sup>, V. Clamarginad<sup>a</sup>, E. Gómez Gil<sup>b</sup>, S. Ruiz de Adana<sup>a</sup>, F. Soriguer<sup>a</sup> y Grupo Identidad y Diferenciación Sexual (GIDSEEN) de la SEEN

<sup>a</sup>Hospital Regional de Málaga. España. <sup>b</sup>Hospital Clínic Barcelona. España.

**Introducción:** Conocer el tipo de demanda en las Unidades de Identidad de Género es importante para diseñar carteras de servicios, destinar recursos y redactar procesos de actuación en transexualidad dentro del SNS.

**Objetivos:** Describir en una Unidad de referencia que incluye el proceso de reasignación sexual médico/quirúrgico (PRS), las solicitudes/abandonos, los casos excluidos y su trazabilidad y la remisión/desistencia de la disforia a fecha actual, ajustando por transexualidad-hombre-a-mujer (THM)/transexualidad-mujer-a-hombre (TMH).

**Métodos:** Solicitantes entre 2000-2015, clasificados como: inadherentes (irregularidad desde el inicio); Abandonos (pérdidas en seguimiento superiores a 2 años); Suspendidos del proceso (por diagnóstico-diferencial excluyente). Se investigará la remisión-de-la-disforia y trazabilidad de las pérdidas (sobre todo en menores), mediante búsqueda en historia digital.

**Resultados:** Son estudiados los 1.067 residentes en Andalucía del total de 1.600 solicitudes. Ratio THM/TMH 1,6. 21% son menores de 5-17 años. Más del 90% demanda todo el PRS. El 20% son inadherentes (1,6 THM/TMH), de los 854 restantes son excluidos 63 casos (7,5%; ratio 2/1). Ya intervenidos quirúrgicamente 217 THM y 229 TMH (20%THM/7%TMH abandonan poscirugía). Explicitan remisión de la disforia el 1% de adultos, la trazabilidad en pérdidas y menores está analizándose actualmente.

**Conclusiones:** La demanda de PRS integral es muy alta en unidades de referencia, un porcentaje no despreciable abandona desde fases iniciales. Los criterios de no elegibilidad son muy bajos. Hay que insistir en el seguimiento especializado también posquirúrgico. Evidenciar la persistencia/desistencia de la disforia o si hay continuidad terapéutica en excluidos o abandonos, requiere de cohortes y equipos coordinados entre niveles asistenciales, especialmente en infancia por ser una población trascendental en la construcción de su identidad de género y en la elección de terapias a esta edad.

## 21. DISTRIBUCIÓN DE MUTACIONES CAUSANTES DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA EN PACIENTES ADULTOS DE UNA CONSULTA MONOGRÁFICA DE ENDOCRINOLOGÍA REPRODUCTIVA

L. Montáñez<sup>a</sup>, E. Benito<sup>a</sup>, S. Alonso<sup>a</sup>, A. Bayona<sup>a</sup>, H.F. Escobar<sup>b</sup> y M. Luque<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España. <sup>b</sup>Grupo de Investigación en Diabetes, Obesidad y Reproducción Humana. Servicio de Endocrinología y Nutrición.

Hospital Universitario Ramón y Cajal y Universidad de Alcalá de Investigación Sanitaria. IRYCIS & CIBERDEM. Madrid. España.

**Introducción:** La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente a nivel mundial. Las mutaciones en *CYP21A2* y el déficit de 21 hidroxilasa resultante son su causa más común. El grado de deficiencia enzimática determina el fenotipo clínico. Disponer de datos de la distribución de mutaciones graves es importante para ofrecer consejo genético adecuado, dado que el estado portador para mutaciones en *CYP21A2* es relativamente frecuente en la población general.

**Objetivos:** Describir la distribución de mutaciones relacionadas con HSC en nuestra área sanitaria y compararla con la distribución descrita en el área mediterránea.

**Métodos:** Analizamos la presencia y distribución de mutaciones comunes en *CYP21A2* en 40 pacientes adultos con HSC y sus familias [con formas clásicas (3) y no clásicas], atendidos en nuestra consulta monográfica de Endocrinología Reproductiva.

**Resultados:** El 75,8% de alelos mutados presentaba mutaciones leves asociadas a formas no clásicas de HSC, incluyendo la mutación V281L (65,2% de alelos estudiados) y otras como P453S (6,1%) y la P30L (4,5%). El 19,7% de los alelos identificados portaba mutaciones graves asociadas con formas clásicas: I2G (7,6%), delecciones (Del) (3%), I172N (3%) o E3Δ8bp, Q318X, R356W y Leu307insT (1,5% respectivamente). En un 4,5% de los alelos no se identificó ninguna mutación común ya que la secuenciación completa del gen no se realizó de rutina. Entre los pacientes con formas no clásicas, el 50% eran homocigotos para mutaciones leves, el 17% eran heterocigotos compuestos para mutaciones leves diferentes, y un 23% presentaba una mutación grave.

**Conclusiones:** Aunque en nuestro medio la frecuencia de alelos con mutaciones graves es menor que la comunicada en población mediterránea, en la cual más del 45% de pacientes son portadores de las mutaciones graves Del e I2G, en nuestra serie más del 23% de pacientes presenta al menos una mutación grave en *CYP21A2* y requiere consejo genético.

## 22. SOBREENDICACIÓN DE TRATAMIENTO CORTICOIDEO EN PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA NO CLÁSICA

E. Benito<sup>a</sup>, L. Montáñez<sup>a</sup>, A. Bayona<sup>a</sup>, S. Alonso<sup>a</sup>, P. Benavent<sup>a</sup>, J.B. Quiñones<sup>a</sup>, M. Luque<sup>b</sup> y H.F. Escobar<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España. <sup>b</sup>Grupo de Investigación en Diabetes, Obesidad y Reproducción Humana. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ramón y Cajal y Universidad de Alcalá de Investigación Sanitaria. IRYCIS & CIBERDEM. Madrid. España.

**Introducción:** El tratamiento glucocorticoideo (GC) en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSCNC) sólo está recomendado en pacientes pediátricos con pubarquia prematura acompañada de aceleración del crecimiento o edad ósea adelantada y pronóstico de talla final baja, y en mujeres adultas con deseo genésico o infertilidad. Pese a ello, su administración es frecuente fuera de estas indicaciones. El objetivo del trabajo fue determinar la frecuencia e indicaciones de este tratamiento en una serie de mujeres con HSCNC.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo donde se recogen datos de 34 mujeres adultas con diagnóstico de HSCNC, en seguimiento en nuestra consulta monográfica de Endocrinología Reproductiva.

**Resultados:** Veintiséis pacientes (76%) recibieron tratamiento GC, de las que 5 aún lo mantenían en el momento de la evaluación (19%). El principal motivo de prescripción fue el hirsutismo (46%). Otras indicaciones fueron la presencia de amenorrea u oligomenorrea (12%), pubarquia prematura o pubertad precoz (15%), edad ósea adelantada (8%) y deseo gestacional (8%). Los motivos de persistencia de tratamiento en la edad adulta son la supresión del eje, que

constata la sobreexposición a GCs, y el deseo gestacional. La duración media de tratamiento fue de  $7,6 \pm 8,4$  años, recibiendo hidrocortisona el 43%, dexametasona el 33% y prednisona el 23% de las pacientes. El tratamiento se inició en el 50% de los casos en nuestro Servicio y en el resto en la edad pediátrica.

**Conclusiones:** En nuestra serie de 34 casos de HSCNC, la mayoría de las pacientes había sido tratada con GCs fuera de indicación y durante un periodo medio de tiempo prolongado. Las causas más frecuentes de prescripción fueron el hirsutismo y la disfunción ovulatoria sin deseo gestacional, a pesar de que las guías clínicas recomiendan el tratamiento con anticonceptivos orales combinados con o sin antiandrogénos, y un posible impacto negativo sobre el crecimiento y salud ósea.

### 23. IMPACTO DEL ENSAYO EMPLEADO EN LA DETERMINACIÓN DE ANDRÓGENOS SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y FENOTIPADO DE MUJERES CON HIPERANDROGENISMO OVÁRICO FUNCIONAL

E. Pascual<sup>a</sup>, Ó. Pastor<sup>b</sup>, L. Jiménez<sup>b</sup>, A.M. García<sup>b</sup>, E. Fernández<sup>a</sup>, V. de Dios<sup>a</sup>, H. Escobar<sup>a</sup> y M. Luque<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Grupo de Investigación en Diabetes, Obesidad y Endocrinología Reproductiva del Ciberdem. Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

**Introducción:** La evaluación correcta de andrógenos circulantes es clave para el diagnóstico de mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) e hiperandrogenismo funcional. Los métodos de rutina habituales presentan limitaciones importantes. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el impacto diagnóstico de la utilización de métodos de rutina frente a un patrón oro.

**Métodos:** Se evaluaron 286 pacientes en edad fértil con hiperandrogenismo y/o disfunción ovulatoria, y 120 mujeres control en las que se establecieron los límites superiores de la normalidad. En todas ellas se determinó el perfil androgénico por métodos de rutina en práctica clínica: inmunoquimioluminiscencia automatizada: DHEA-S, androstendiona y SHBG; y radioinmunoensayo: 17-hidroxi-progesterona y testosterona total; y por un método patrón oro (LC/MS). La testosterona libre fue calculada (fórmula Vermeulen). Ambos métodos se compararon mediante prueba t para datos relacionados, correlación simple e intraclase. El acuerdo diagnóstico se analizó mediante acuerdo entre observaciones y coeficiente kappa. El fenotipo diagnóstico se estableció por criterios NIH-2012 y de la OMS.

**Resultados:** Ambos métodos mostraron pobre correlación intraclase (excepto DHEA-S). Los métodos de rutina determinaron un mayor número de sujetos con hiperandrogenemia que la LC/MS. El diagnóstico de SOP hiperandrogénico fue mayor con métodos de rutina [189 (66%)] que con LC/MS [138 (48%)], con una pobre concordancia entre ambos métodos [64,7%, k ponderado: 0,43].

**Conclusiones:** En el estudio de hiperandrogenismo las técnicas empleadas en práctica clínica presentan una pobre concordancia con el patrón oro, con un impacto significativo en el diagnóstico, y potencialmente, en la estimación del riesgo cardiovascular en mujeres con hiperandrogenismo funcional.

### 24. VALORACIÓN DE LA MEDIDA DE METANEFRIAS (M) FRACCIONADAS EN MUESTRA DE ORINA NOCTURNA PARA EL DIAGNÓSTICO DE FEOCROMOCITOMAS (FC) Y PARAGANGLIOMAS (PG)

M.C. Sanabria<sup>a</sup>, M.J. Torrejón<sup>b</sup>, I. Jiménez<sup>a</sup>, L. Herraiz<sup>a</sup>, A. Azcutia<sup>a</sup> e I. Ortega<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

**Introducción:** El FC y el PG son tumores poco frecuentes con posibilidad de éxito de curación quirúrgica. La prueba de referencia diagnóstica es la medida de las M fraccionadas en plasma o en orina de 24h, previa a su localización por imagen. La medida de excreción de M fraccionadas en una muestra de orina nocturna expresando el resultado en cocientes con creatinina, nos permite eliminar la variabilidad que conlleva la recogida de orina de 24h.

**Objetivos:** Comprobar los resultados de M fraccionadas en muestras de orina nocturna para el diagnóstico confirmado de FC y PG.

**Métodos:** Estudio descriptivo desde enero de 2014 a diciembre de 2016, en el Hospital Clínico, Madrid. Se analizaron 1.634 muestras de 1.425 pacientes. La medida se realizó en orina nocturna, tras 3 días de dieta, mediante HPLC con detección electroquímica. Se seleccionaron a pacientes con cocientes normetanefrina/creatinina (NM) > 560  $\mu\text{g/g}$  y/o metanefrinas/creatinina (MN) > 260  $\mu\text{g/g}$ , distribuyéndolos por diagnóstico: 1 FC (14), 2 PG (2), 3 Otras (33) patologías endocrinas (adenoma suprarrenal, carcinoma medular de tiroides, acromegalia, tumor neuroendocrino, carcinoide), 4 HTA (35), 5 otros (9) y 6 desconocida (4). El estudio estadístico se realizó con SPSS 15.0.

**Resultados:** Se estudiaron 97 pacientes (33 H, 64 M), con edad media 66,15 (DE 15,70). La mediana de todos los cocientes para NM fue de 642,42  $\mu\text{g/g}$  y para MN 186  $\mu\text{g/g}$ . Distribuidos por grupos diagnósticos encontramos en P50: 1: NM 1.420, MN 547,4. 2: NM 7.958,76, MN 29; 3: NM 630,24, MN 173; 4: NM 630,24, MN 173; 5: NM 724,6, MN 190,9; 6: NM 543,78, MN 167,5. Existen diferencias significativas entre pacientes con diagnóstico de FC y PG con el resto (cociente NM/creatinina p 0,005 y cociente MN/creatinina p < 0,0001), así como entre grupos 1 y 2 y otras patologías endocrinas (p 0,04 y p < 0,0001 respectivamente).

**Conclusiones:** La excreción de metanefrinas en orina nocturna presenta diferencias significativas entre pacientes con FC/PG y las otras patologías estudiadas. En este tiempo no se ha detectado ningún falso negativo. Se necesitan más estudios para valorar especificidad y sensibilidad en este test.

## Oncología endocrinológica

### 25. CARCINOMA SUPRARRENAL: EXPERIENCIA DE 20 CASOS

G. Obiols<sup>a</sup>, M.A. Velásquez<sup>a</sup>, A. Casteràs<sup>a</sup>, C. Iglesias<sup>b</sup>, E. Fidilio<sup>a</sup> y J. Mesa<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

**Introducción:** El carcinoma suprarrenal (CSR) es infrecuente (entre 1-2 casos/millón/año) y tiene muy mal pronóstico, que depende fundamentalmente de la extensión inicial, por lo que es importante el diagnóstico precoz.

**Objetivos:** Revisión del diagnóstico, tratamiento y evolución de una serie de 20 CSRs, observados entre 2000 y 2016.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de 9 hombres y 11 mujeres entre 1 y 72 años (media 47 años). Hemos estudiado la forma de presentación, extensión, funcionalismo hormonal, tratamiento y evolución.

**Resultados:** El tamaño tumoral osciló entre 3 y 22 cm (media 11,5 cm). Un 50% eran funcionantes: 7 cosecretaban andrógenos y cortisol, 2 andrógenos y el restante, cortisol exclusivamente. Extensión: estadio (E) I: 1, EII: 9, EIII: 2; EIV: 8). Las metástasis fueron adenopatías locales, óseas, hepáticas, pulmonares y 4 trombosis venosas tumorales. En 16 casos se realizó tratamiento quirúrgico. 10 casos fueron tratados con mitotane, que fue suspendido en 7 de ellos por intolerancia grave y en 3 por progresión de la enfermedad. En tres

casos se utilizó la radioterapia, y en 10 casos, quimioterapia. Tres pacientes se encuentran en remisión, y uno con enfermedad estable. Diez casos han fallecido a causa de la enfermedad y 5 tienen persistencia en progresión. El tiempo medio libre de enfermedad ha sido de un año y la supervivencia media global de  $44 \pm 34$  meses. Los tres casos libres de enfermedad son dos pacientes pediátricos (uno con gran expresión de p53 y otro con variante oncótica) y un tercero asociado a síndrome de Birt-Hogg-Dubé.

**Conclusiones:** La evolución de la enfermedad ha sido desfavorable en la mayoría de casos, independientemente de la extensión inicial y el tratamiento recibido. Tan sólo los pacientes pediátricos y otro asociado a un síndrome genético se mantienen en remisión.

## 26. EFECTOS ADVERSOS ENDOCRINOS DE LOS NUEVOS INMUNOTERÁPICOS ONCOLÓGICOS

I. Mazarico<sup>a</sup>, I. Capel<sup>a</sup>, O. Giménez-Palop<sup>a</sup>, I. Berges<sup>a</sup>, M.F. Luchtenberg<sup>a</sup>, Y. García<sup>b</sup>, L.A. Fernández-Morales<sup>b</sup>, V.J. de Pedro<sup>c</sup>, A. Caixàs<sup>a</sup> y M. Rigla<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Oncología Médica; <sup>c</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell. España.

**Introducción:** En los últimos años ha habido un avance significativo en la inmunoterapia del cáncer, con el desarrollo de fármacos que actúan modulando la función de los linfocitos T, como anticuerpos monoclonales anti-CTLA4 (Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) y anti-PD-1 (programmed death-1). Alguno de estos fármacos, como el ipilimumab (IP), ha demostrado un aumento significativo de la supervivencia en pacientes con melanoma avanzado. Sin embargo, el hecho de potenciar parte del sistema inmune puede provocar una disminución de la tolerancia inmunitaria, dando lugar a efectos adversos que incluyen el ataque a glándulas endocrinas.

**Métodos:** Estudio descriptivo de una serie de casos atendidos en nuestro hospital entre 2014 y 2017. Revisión de todos los pacientes tratados con nivolumab (NV) en nuestro centro.

**Resultados:** Hemos recogido los datos de 13 pacientes que recibieron en algún momento fármacos inmunoterápicos (2 IP, 9 NV, 1 tremelimumab y 1 IP+NV) como tratamiento de neoplasias en progresión (5 melanomas, 1 mesotelioma pleural, 6 neoplasias pulmonares y 1 carcinoma escamoso de origen desconocido) y presentaron efectos adversos endocrinos. De los 13 pacientes, 6 presentaron hipofisitis; 3 pacientes tuvieron hipotiroidismo primario; en un paciente se observó un cuadro de tiroiditis; en 2 pacientes se objetivó hipertiroidismo primario y otro presentó insuficiencia suprarrenal central. En el seguimiento clínico, 4 pacientes fueron exitos sin haber recuperado el déficit endocrinológico, y los otros 9 aún presentan los déficits. Respecto al NV, se han podido revisar todos los casos tratados en nuestro centro hasta el momento (61), pudiendo establecer una incidencia de efectos adversos endocrinos del 14%.

**Conclusiones:** Los fármacos inmunoterápicos, cada vez más utilizados en oncología, pueden presentar efectos adversos endocrinos complejos. Es necesaria la coordinación entre especialistas (oncólogos-endocrinólogos) para optimizar el manejo de estos pacientes.

## 27. MORTALIDAD Y FACTORES PRONÓSTICOS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE TUMOR NEUROENDOCRINO (TNE) EN CONSULTA MULTIDISCIPLINAR: ENDOCRINOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA

E. Atienza Sánchez, P. Escribano Taioli, J.A. Rubio García, L. Villalobos León, M. Gamó Gallego, A. Gutiérrez Calvo y C. Blanco Carrera

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. España.

**Introducción:** Los tumores neuroendocrinos (TNE) tienen una baja incidencia, estimada en 5,2 casos/10<sup>5</sup> habitantes y año. El diagnóstico precoz y el abordaje multidisciplinar mejora el pronóstico.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de cohortes que revisa los pacientes con TNE diagnosticados entre 1994 y 2017 seguidos en consulta multidisciplinar Endocrinología/Oncología. Se analizaron los factores implicados en la progresión y la mortalidad asociada al tumor, mediante análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y regresión de Cox.

**Resultados:** Se incluyeron 71 casos, 32 varones (45%), edad media 55 años (rango 15-84), seguidos una media de 5,4 años (rango 0,2-23). La localización más frecuente fue en el páncreas (36,6%) seguido de la yeyuno-ileal (24%). La distribución según estadiaje fue: I 29,6%, II 14,1%, III 26,7% y IV 29,6%. El 83% eran no secretores. 58 (81,7%) fueron intervenidos del tumor primario. En 20 (30%) el tumor progresó tras el tratamiento inicial en un tiempo medio de  $19,9 \pm 21,9$  meses. Un 67% de los pacientes permanecieron libres de progresión tumoral a los 5 años de seguimiento. En 32 (45%) se empleó análogos de somatostatina, 8 (11%) quimioembolización y en 11 (16%) quimioterapia y/o inhibidores de TK. Las variables que se asociaron a la progresión fueron: edad, estadiaje del tumor, presencia de angioinvasión y grado de diferenciación. En el análisis multivariante, el grado de diferenciación fue la variable independiente que mejor predijo el riesgo de progresión tumoral, con HR 2,49 ( $p = 0,041$ ). Hubo 9 fallecimientos, 7 (10%) asociados al TNE. La supervivencia estimada a los 10 años fue del 87%. La no localización del tumor primario, HR 13,1 ( $p = 0,001$ ) y el estadio tumoral, HR 3,82 ( $p = 0,038$ ), se asociaron a una mayor mortalidad.

**Conclusiones:** Los TNE tienen una supervivencia prolongada. El estadio tumoral en el momento del diagnóstico y el grado de diferenciación son determinantes en la supervivencia y riesgo de progresión.

## 28. EFECTO ANTITUMORAL DE BIGUANIDAS Y ESTATINAS EN TUMORES NEUROENDOCRINOS

A.D. Herrera-Martínez<sup>a</sup>, S. Pedraza-Arévalo<sup>c</sup>, F.L. López<sup>c</sup>, M.D. Gahete<sup>c</sup>, J.P. Castaño<sup>c</sup>, M.A. Gálvez-Moreno<sup>b</sup> y R.M. Luque<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba. España. <sup>b</sup>UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España. <sup>c</sup>Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba. España.

**Introducción y objetivo:** El desarrollo tumoral está influenciado por la obesidad y la diabetes, y se ha comprobado que el tratamiento con biguanidas y estatinas parecen ejercer importantes efectos antitumorales. Por tanto, el objetivo de este estudio fue analizar la relación entre el uso de biguanidas y/o estatinas y la evolución de pacientes con tumores neuroendocrinos (TNEs), así como investigar el efecto *in vitro* de estos fármacos.

**Métodos:** Estudio trasversal en 181 pacientes con TNEs gastroenteropancreáticos (GEP) o carcinoides pulmonares (CPs) donde se evaluaron variables epidemiológicas, antropométricas, clínicas e histológicas, que se complementó con un estudio experimental en líneas celulares de TNEs (BON1/QGP1) donde se evaluaron diferentes parámetros funcionales en respuesta a biguanidas (metformina, phenformina, buformina) y estatinas (simvastatina, atorvastatina, lovastatina, rosuvastatina).

**Resultados:** En el caso de TNEs-GEP, los pacientes con diabetes presentaron menor tasa de resección tumoral completa y mayor tamaño tumoral, pero el uso de estatinas/metformina se asoció con ausencia de segunda neoplasia. En CPs, el tratamiento para la diabetes se relacionó con menor mortalidad e invasión pleural. *In vitro*, las biguanidas disminuyeron la proliferación de BON1 y QGP1 y las

estatinas redujeron la proliferación en QGP1, mientras que simvastatina y atorvastatina disminuyeron la proliferación en BON1. Metformina y simvastatina disminuyeron la migración celular en BON1 y aumentaron la apoptosis; mientras metformina y fenformina redujeron la secreción de serotonina. Estos efectos se asociaron a modificaciones en la expresión de genes relacionados con agresividad tumoral (Ki-67, PTTG, p53) y rutas de señalización celular.

**Conclusiones:** El tratamiento con biguanidas y estatinas en pacientes con TNEs se asocia con mejor evolución. Además, estas moléculas ejercen un efecto inhibitorio directo sobre la agresividad celular en TNEs.

Financiación: ISCIII (PI16/00264), MINECO (BFU2013-43282-R, BFU2016-80360-R), Junta de Andalucía (BIO-0139, CTS-1406), Beca GETNE y CIBERobn.

## 29. DESREGULACIÓN EN LA EXPRESIÓN DE LA MAQUINARIA DE *SPLICING* EN TUMORES NEUROENDOCRINOS Y SU ASOCIACIÓN CON MALIGNIDAD Y AGRESIVIDAD

S. Pedraza<sup>a</sup>, E. Alors<sup>a</sup>, A.D. Herrera<sup>b</sup>, R. Sánchez<sup>c</sup>, R. Ortega<sup>c</sup>, R. Serrano<sup>d</sup>, M.Á. Gálvez<sup>b</sup>, M.D. Gahete<sup>a</sup>, R.M. Luque<sup>a</sup> y J.P. Castaño<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba; Ciber Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (Ciberobn). Córdoba. España. <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>c</sup>Servicio de Anatomía Patológica; <sup>d</sup>Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

**Introducción:** La desregulación de la maquinaria de *splicing* (spliceosoma y factores de *splicing*) está emergiendo como una característica relevante en cáncer, y podría explicar la generación de variantes aberrantes de *splicing* con potencial patológico. Nuestro grupo ha demostrado que la sobreexpresión de variantes de *splicing* del receptor 5 de somatostatina (sst5TMD4) y la ghrelina (In1-ghrelina) se asocia directamente con malignidad en tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEp). El objetivo de este estudio fue caracterizar el patrón de expresión de la maquinaria de *splicing* en muestras de TNEp y determinar posible desregulación y su relación con la agresividad de esos tumores.

**Métodos:** Los niveles de expresión de un conjunto representativo de componentes de la maquinaria de *splicing* se determinaron en 20 muestras de TNEp y en tejido adyacente no tumoral, utilizando un *array* basado en PCR cuantitativa (Fluidigm). Además, evaluamos las consecuencias funcionales de la sobreexpresión y el silenciamiento de los factores más alterados, utilizando dos líneas celulares representativas de TNE (BON-I y QGP-I).

**Resultados:** La expresión del 50% de los componentes de la maquinaria de *splicing* estudiados estaba desregulada en TNEp respecto al tejido adyacente no tumoral. Además, la expresión de varios factores se correlacionó con parámetros clínicos relevantes, como la metástasis. Finalmente, la sobreexpresión en líneas celulares de factores drásticamente alterados (Celf4 y Nova1) provocó un aumento de la proliferación celular y su silenciamiento una disminución de la misma.

**Conclusiones:** La maquinaria de *splicing* está profundamente desregulada en TNEp, lo que podría estar asociado con el desarrollo de la enfermedad y, por tanto, proporcionar una fuente de nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas en esta patología.

Financiación: MINECO (BFU2013-43282-R, BFU2016-80360-R), Junta de Andalucía (BIO-0139, CTS-1406), MEC (FPU14/04290), Beca GETNE y CIBERobn.

## 30. CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES FAMILIAR: IDENTIFICACIÓN DE DEFECTOS GENÉTICOS HEREDITARIOS A TRAVÉS DE SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS)

P. Jiménez<sup>a</sup>, S. Donnay<sup>b</sup>, J. Argente<sup>c</sup>, M. Luque<sup>d</sup>, M. Chueca<sup>e</sup>, E. Anda<sup>e</sup>, C. Lázaro<sup>f</sup> y J.C. Moreno<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio Molecular de Tiroides. INGEMM. Hospital La Paz. Madrid. España. <sup>b</sup>Hospital de Alcorcón. España. <sup>c</sup>Hospital Niño Jesús. Madrid. España. <sup>d</sup>Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España. <sup>e</sup>Hospital Virgen del Camino. Pamplona. España. <sup>f</sup>Institut Català d'Oncologia (ICO). Barcelona. España.

**Introducción:** El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) es la neoplasia endocrina más frecuente. Es normalmente esporádico, pero el 5-9% de casos presenta agrupamiento familiar (CDTF), sugiriendo la existencia de susceptibilidad genética hereditaria.

**Objetivos:** Identificar genes involucrados en la susceptibilidad hereditaria al CDTF.

**Métodos:** Secuenciación del ADN germinal de una cohorte de 12 pacientes índice con CDTF en el panel dirigido de NGS *TiroseqV.1* de diseño propio de 390 genes tiroideos (Illumina, NextSeq500). Filtrado de variantes por frecuencia poblacional < 1% y alta predicción patogénica *in silico*. Confirmación de variantes por PCR y Sanger y segregación fenotípica en familiares afectados y no afectados. Ante variantes sin segregación genotipo-fenotipo, se realiza exoma de 2 afectados.

**Resultados:** En 12 familias se identificaron un total de 17 variantes candidatas en 13 genes (*DICER1*, *EIF3A*, *FOXE1*, *NCOA3*, *NOTCH*, *NRG1*, *NTRK1*, *PDE8B*, *PLCB1*, *TG*, *TPO*, *TSC2*, *UBR1*). Tres variantes estudiadas segregaban con el fenotipo CPT: 2 en *DICER1* (p.T480fs y p.D609Y) y 1 en *EIF3A* (p.R1046W). La inserción de 1 bp en *DICER1* conduce a un *frameshift* (T480fs) de frecuencia poblacional desconocida, que se presenta sólo en miembros afectados de una familia con típico Síndrome DICER. La segunda mutación *DICER1* es una *missense* (p.D609Y) presente en 2/2 afectados de 2 generaciones de otra familia, y ausente en 2 sanos. En *EIF3A*, la mutación p.R1046W, con MAF de 0,2%, cosegrega con CPT en otra familia, presentándose en 2/2 pacientes de 2 generaciones y ausente en cónyuges sanos.

**Conclusiones:** La NGS dirigida a un número amplio de genes tiroideos puede resultar útil en la investigación de la herencia del CDTF. Tres variantes hereditarias raras en *DICER1* y *EIF3A* representan candidatos plausibles de susceptibilidad al CDTF que han de sustentarse en ensayos funcionales *in vitro*.

## Diabetes mellitus

### 31. SITUACIÓN DE LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 AL ALTA EN HOSPITALES ESPAÑOLES: ESTUDIO DIABETES DAY

V. Bellido<sup>a</sup>, C. Tejera<sup>b</sup>, A. Soto<sup>c</sup>, E. Jodar<sup>d</sup>, N. González<sup>e</sup>, E. Lecumberrí<sup>f</sup>, A. Chico<sup>g</sup>, M.L. de la Torre<sup>h</sup>, D. Bellido<sup>b</sup> y Grupo de Trabajo de Diabetes de la SEEN

<sup>a</sup>Hospital Universitario Cruces. Vizcaya. España. <sup>b</sup>CHUF. Ferrol. España. <sup>c</sup>CHUAC. A Coruña. España. <sup>d</sup>Hospital Universitario Quirón. Madrid España. <sup>e</sup>Hospital La Paz. Madrid. España. <sup>f</sup>Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España. <sup>g</sup>Hospital de Sant Pau. Barcelona. España. <sup>h</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

**Introducción:** El alta hospitalaria es una oportunidad para optimizar el control, pero la inercia terapéutica es la norma en muchos

casos. El objetivo de este estudio es evaluar el ajuste de tratamiento antidiabético al alta hospitalaria en DM2.

**Métodos:** Estudio descriptivo transversal multicéntrico en pacientes con DM2 ingresados en 12 hospitales en España. Se recogieron los datos de manera simultánea durante una semana, relativos a la historia de la diabetes, control metabólico, tratamiento durante ingreso y al alta.

**Resultados:** Se incluyeron 287 pacientes (52% varones; edad  $72,1 \pm 10,5$  años;  $12,8 \pm 9,6$  años de evolución de DM; IMC medio de  $29,5 \pm 6,2$  kg/m<sup>2</sup>). El 30,1% tenía microangiopatía y el 43,7% macroangiopatía (27% cardiopatía, 18% cerebrovascular y 14% arteriopatía). Los principales motivos de ingreso fueron: patología cardiovascular (27,7%), digestiva (20,9%), respiratoria (10,1%) e infecciosa (9,4%). Previo al ingreso seguían tratamiento con: dieta (6,6%), ADOs (52,8%), ADOs + insulina (22,7%) o solo insulina (17,8%). La glucemia media al ingreso fue  $151,6 \pm 66,8$  mg/dl. El 69% tenían determinación de HbA1c durante el ingreso o en los 3 meses previos:  $7,2 \pm 1,4\%$  (El 51,8% tenía HbA1c  $\leq 7\%$ ; el 25,4% HbA1c 7-8% y el 22,8% HbA1c  $> 8\%$ ). Las pautas de tratamiento recibidas durante el ingreso fueron: 36% "sliding-scale", 25% basal-plus, 29% basal-bolus, 7% ADOs, y 3% otras pautas. La glucemia media en las últimas 48 horas del ingreso fue de  $161,2 \pm 51,2$  mg/dl. Al alta se realizaron cambios en el tratamiento en el 21% de los pacientes: ajuste de ADOs en el 13,6% e insulinización en el 7,6%. Sólo se realizaron cambios en el 46,7% de aquellos con HbA1c  $> 8\%$ , en el 26,7% de aquellos con HbA1c de 7,5-8% y en el 25,7% con HbA1c de 7-7,5%.

**Conclusiones:** Las pautas *sliding-scale* siguen siendo la alternativa más frecuente a las pautas basal-bolus-corrección. Es preciso fomentar tanto la valoración del control metabólico al ingreso, como el ajuste del tratamiento al alta.

### 32. LA ERRADICACIÓN DE *H. PYLORI* CAUSA CAMBIOS EN LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA RELACIONADOS CON ALTERACIONES EN LA MICROBIOTA INTESTINAL

G.M. Martín Núñez<sup>a</sup>, I. Cornejo Pareja<sup>a</sup>, L. Coin Aragüez<sup>a</sup>, M.M. Roca Rodríguez<sup>b</sup>, A. Muñoz Garach<sup>a</sup>, M. Clemente Postigo<sup>a</sup>, F. Cardona<sup>a</sup>, I. Moreno Indias<sup>a</sup> y F.J. Tinahones<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España. <sup>b</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. España.

**Introducción y objetivos:** La infección y erradicación de *H. pylori* causan perturbaciones en la microbiota intestinal. La disbiosis intestinal ha sido relacionada con enfermedades metabólicas. Nosotros hemos evaluado si las alteraciones en la microbiota intestinal producidas por la infección y erradicación de *H. pylori*, podrían estar asociadas con la homeostasis de la glucosa en sujetos metabólicamente sanos.

**Métodos:** Se reclutaron 40 sujetos infectados por *H. pylori* y 20 sujetos controles. Los sujetos infectados fueron evaluados antes y 2 meses después del tratamiento erradicador (omeprazol, claritromicina y amoxicilina 2 veces al día durante 10 días). Todas las visitas incluyeron un examen físico, una toma de sangre en ayunas, a los 30, 60 y 120 minutos de la sobrecarga oral de glucosa, y una recogida de heces. La microbiota se determinó por secuenciación de la región V3-V4 del gen 16S rRNA usando la plataforma Miseq (Illumina).

**Resultados:** Los índices Chao y Shannon mostraron una disminución de la riqueza y la diversidad bacteriana en los pacientes (pre y post erradicación) respecto a los controles, y una mejora en la homeostasis de la glucosa 2 meses después de la erradicación de *H. pylori*. Los cambios en el perfil microbiano se observaron a nivel de filo, familia, género y especie. Hubo un aumento de *Bacteroidetes* y una disminución de *Firmicutes* en pacientes. Además, los cambios en el número de *Rikenellaceae*, *Butyrivimonas*, *E. biforme*, *B. fragilis* y *Megamonas* después de la erradicación de *H. pylori* se asociaron

inversamente con cambios en los niveles de glucosa o parámetros relacionados (Hb1ac).

**Conclusiones:** La mejora en la homeostasis de la glucosa mostrada después de la erradicación de *H. pylori* se relacionó con un aumento de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta, y especialmente con miembros del género *Megamonas*. Además, los miembros de *Rikenellaceae* y *Butyrivimonas* podrían desempeñar un papel importante en esta asociación.

### 33. EFICIENCIA DEL PROTOCOLO DE MANEJO DE LA DIABETES GESTACIONAL (DG) DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS SOBRE EL PRONÓSTICO DE LA GESTACIÓN

C. Assaf<sup>a</sup>, L. del Valle<sup>a</sup>, E. Bordiu<sup>b</sup>, A. Durán<sup>b</sup>, N. García<sup>b</sup>, J. Valerio<sup>b</sup>, A. Castellanos<sup>b</sup>, A. Barabash<sup>a</sup> y A. Calle<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos. Madrid. España.

<sup>b</sup>Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

**Introducción:** El tratamiento de la DG tiene por objeto normalizar las glucemias a fin de reducir el riesgo de complicaciones materno-fetales. El manejo óptimo de la DMG está aún por definir. El objetivo del trabajo fue evaluar la morbilidad de la gestación y recién nacido (RN) en mujeres con DG contra no DG (NDG).

**Métodos:** Se analizaron 874 mujeres consecutivas (< 12 semana gestación, SG) entre enero-diciembre 2015: 697 NDG y 177 con DG. Las diagnosticadas con DG tuvieron tratamiento nutricional, basado en dieta mediterránea y/o insulina bolo/basal cuando era necesaria. Se analizaron variables clínicas, bioquímicas, obstétricas y neonatales.

**Resultados:** En 12 SG, las mujeres con DG (contra NDG) fueron en menor proporción de origen caucásico y tenían menor nivel educativo; y mayor IMC pregestacional, niveles de glucosa basal (GB), triglicéridos y tensión arterial sistólica. Los hábitos nutricionales fueron similares en ambos grupos hasta la 24-28 SG y mejoraron significativamente en el grupo DG en 36-38 SG. A pesar de que en 24-28 SG el grupo DG presentó niveles mayores de GB, a 1 y 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa, HbA1c, Insulina basal, HOMA-IR y triglicéridos, en 36-38 SG solo persistió siendo mayor la GB. La ganancia de peso fue significativamente menor en el grupo DG en 24-28 y 36-38 SG. Se precisó tratamiento con insulina en un 20%. El grupo DG presentó con más frecuencia infección del tracto urinario (RR 1,75: 1,22-2,50), pequeño para la edad gestacional (PEG) (RR 2,05: 1,29-3,24) e ingreso del RN en UCI neonatos (RR 1,48: 1,01-2,17). No presentaron diferencias en hipertensión, cesárea, macrosomía, prematuridad y complicaciones perinatales del RN.

**Conclusiones:** El protocolo de manejo de la DG reduce la morbilidad de la gestación hasta hacerla equiparable a la de gestantes NDG. La tasa aumentada de PEG merece un estudio más exhaustivo.

**Financiación:** Fundación para Estudios Endocrinometabólicos, IdISSC, Instituto de Salud Carlos III (PI14/01563).

### 34. DIAGNÓSTICO. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS Y GESTACIÓN EN CATALUÑA

D. Benaiges<sup>a</sup>, L. Gortázar<sup>a</sup>, A. Goday<sup>a</sup>, E. Sarsanedas<sup>a</sup>, L. Mañé<sup>a</sup>, G. Llauradó<sup>a</sup>, J.J. Chillarón<sup>a</sup>, M. Prados<sup>b</sup>, A. Payá<sup>a</sup> y J.A. Flores Le Roux<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital del Mar. Barcelona. España. <sup>b</sup>Hospital Sant Joan de Déu de Martorell. España.

**Introducción:** No se dispone de estudios epidemiológicos en España sobre la prevalencia de DM durante la gestación.

**Métodos:** Estudio epidemiológico descriptivo retrospectivo sobre la prevalencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa en la

gestación en Cataluña entre 2006 y 2015. Los datos se obtuvieron a través del análisis del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), registro de altas hospitalarias que recoge los diagnósticos mediante el sistema de codificación CIE-9-MC. Se analizaron los partos simples ocurridos en los centros públicos y privados de Cataluña. Se obtuvieron datos sobre: tipo de DM (DMG, DM2 y DM1), características maternas, de la gestación, del parto y del recién nacido. Se calcularon las prevalencias anuales de los distintos tipos de DM y las complicaciones materno-fetales.

**Resultados:** Se obtuvieron datos de 743.726 partos. De 2006 a 2015 se observó un aumento progresivo en la prevalencia de diabetes gestacional (DMG) [de 3,80% (IC95% 3,67-3,94) a 6,52% (IC95% 6,33-6,71),  $p < 0,001$ ], de DM2 [de 0,29% (IC95% 0,26-0,34) a 0,36% (IC95% 0,32-0,41),  $p < 0,001$ ] y de DM1 [de 0,14% (IC95% 0,12-0,17) a 0,20% (IC95% 0,17-0,24),  $p = 0,007$ ]. Las mujeres sin diabetes durante la gestación presentaron una edad menor que las gestantes con DM durante la gestación (31,3  $\pm$  5,4 vs 33,4  $\pm$  5,0 en DMG, 33,6  $\pm$  5,4 en DM2 y 32,2  $\pm$  4,8 en DM1,  $p < 0,001$ ). Se detectó un aumento global de la tasa de cesáreas [de 24,8% (IC95% 24,4-25,1) a 26,4% (IC95% 26,1-26,7),  $p < 0,001$ ] que fue significativo en DMG [de 28,0% (IC95% 26,3-29,0) a 31,0% (IC95% 29,7-32,4),  $p = 0,007$ ] pero no en DM2 [de 43,5% (IC95% 37,1-50,2) a 40,7% (IC95% 34,6-47,1),  $p = 0,540$ ] ni en DM1 [de 57,7% (IC95% 48,1-66,8) a 51,5% (IC95% 43,59,9),  $p = 0,344$ ].

**Conclusiones:** Las prevalencias de DMG, DM2 y DM1 durante la gestación han aumentado progresivamente en los últimos 10 años en Cataluña. Se ha observado un aumento en la tasa de cesáreas de las pacientes con DMG durante el periodo de estudio.

### 35. ESTUDIO ALEATORIZADO PARA EVALUAR DE FORMA INTEGRADA EL IMPACTO DE LA INCORPORACIÓN DE LA TELEMEDICINA EN LA ATENCIÓN DE PERSONAS CON DM1 EN TRATAMIENTO CON MÚLTIPLES DOSIS DE INSULINA Y HBA1C SUBÓPTIMA EN ANDALUCÍA. ESTUDIO PLATEDIAN

M. Ruiz de Adana<sup>a</sup>, R. Alhambra<sup>b</sup>, A. Muñoz<sup>c</sup>, N. Colomo<sup>a</sup>, M. Aguilar-Diosdado<sup>d</sup>, F. Carral-San Laureano<sup>e</sup>, A. Moreno-Carazo<sup>f</sup>, M.A. Martínez-Broca<sup>g</sup>, I. Torres<sup>h</sup> y R. Palomares-Ortega<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Diabetes. UCG Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. España. <sup>b</sup>Unidad de Diabetes. UCG Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España. <sup>c</sup>UCG Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

<sup>d</sup>Unidad de Diabetes. UCG Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. España. <sup>e</sup>Unidad de Diabetes. UCG Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Puerto Real. Cádiz. España. <sup>f</sup>Unidad de Diabetes. UCG Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ciudad de Jaén. España. <sup>g</sup>Unidad de Diabetes. UCG Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España. <sup>h</sup>Unidad de Diabetes. UCG Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Jerez. España.

**Objetivos:** Evaluar de forma integrada el efecto de la atención telemática utilizando la plataforma DiabeTIC<sup>®</sup> vs la atención convencional en personas con DM1 (PCDM1), múltiples dosis de insulina (MDI) y HbA1c < 8% en Andalucía.

**Métodos:** Estudio multicéntrico, aleatorizado, comparando seguimiento telemático (GT) vs convencional (GC) en PCDM1 pertenecientes a Unidades de Diabetes (UD) de 8 hospitales andaluces que fueron seguidas 6 meses, registrándose la información en 3 visitas: basal, 3 y 6 m, sustituyendo la visita presencial de 3 m por una telemática en el GT. Se evaluaron (basal-6 m) variables: 1) Metabólicas: HbA1c plasmática, variabilidad glucémica, hipo leves/semana, graves, cetoacidosis e ingresos hospitalarios/6 meses; 2) Psicológicas: miedo a las

hipoglucemias (FH-15); distrés diabetes (DDS); 3) Calidad de vida (DQOL); 4) Cuestionario de satisfacción con la plataforma Diabetic para profesionales. 5) Costes: directos e indirectos asociados.

**Resultados:** Participaron 388 PCDM1 de las UD de: HU Reina Sofía: 73 p., HU Puerta del Mar 62 p., HU Virgen de la Victoria 58 p., HU Virgen del Rocío 36 p., H J. de la Frontera 36 p. Con un 13% de pérdidas de seguimiento, 330 p (167 GC y 163 GT) finalizaron el estudio, 56% hombres, edad media 34,9  $\pm$  9,8, IMC 26  $\pm$  4,6 y HbA1c 7,03  $\pm$  0,6%, sin diferencias significativas a nivel basal entre ambos grupos en las variables estudiadas. A los 6m no se apreciaron diferencias significativas (GC vs GT) en control metabólico (HbA1c: GC 7,01  $\pm$  0,7; GT 7,03  $\pm$  0,76; ns), variabilidad glucémica, hipoglucemias leves/semana y graves/6 meses), calidad de vida, FH15, DDS ni en costes asociados aunque el coste por paciente con HbA1c < 7% fue menor en GT (7,74 vs 9,11 euros/pac.;  $p < 0,05$ ). La puntuación del cuestionario de satisfacción Diabetic para profesionales fue 6,28 (0-10).

**Conclusiones:** Las visitas TM pueden sustituir a visitas presenciales convencionales en el seguimiento de PCDM1 y HbA1c subóptimas sin diferencias significativas biopsicológicas y un coste por paciente con HbA1c < 7% significativamente menor en el GT.

Agradecimientos: Ana Durán. Financiación: SAEDYN. Sanofi.

### 36. PERFIL AMBULATORIO DE PRESIÓN ARTERIAL 24 HORAS EN DIABETES MELLITUS TIPO 1 CON AFECTACIÓN CARDIOVASCULAR AUTONÓMICA SUBCLÍNICA Y SU RELACIÓN CON LA PRESENCIA DE RIGIDEZ ARTERIAL PERIFÉRICA

S. Alonso Díaz<sup>a</sup>, S. Redondo López<sup>b</sup>, M. Garnica Ureña<sup>b</sup>, E. Fernández Durán<sup>c</sup>, E. Benito Martínez<sup>a</sup>, L. Montáñez<sup>a</sup>, A. Bayona<sup>a</sup>, M. Luque Ramírez<sup>a</sup>, H.F. Escobar Morreale<sup>a</sup> y L. Nattero Chávez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Cirugía Vascul. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España. <sup>c</sup>Grupo de Investigación en Diabetes. Obesidad y Reproducción Humana. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (Irycis). Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (Ciberdem). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

**Introducción:** La neuropatía cardioautonómica (NCA) es uno de los mecanismos etiopatogénicos en la pérdida del ritmo circadiano (RIC) de presión arterial (PA). En DM1 se observa una alta prevalencia de patrón “no dipper”, y una correlación negativa entre la variabilidad y frecuencia cardiaca (FC) nocturna. La rigidez arterial (RA) podría alterar la adaptación postural por disfunción barorreflexa, estableciendo una posible conexión entre la pérdida RIC de PA y NCA.

**Objetivos:** Valorar el RIC de PA en 48 pacientes con DM1 y NCA, en presencia o no de RA.

**Métodos:** Estudio caso-control. Monitorización ambulatoria PA 24h (MAPA): “patrón dipper”: descenso PA nocturna 10%; “no-dipper” descenso < 10%. Índice tobillo-brazo (ITB) mediante eco-doppler, considerando valores > 1,2 compatibles con RA. La NCA se evaluó mediante variabilidad del intervalo QRS en espiración/inspiración (E/I); maniobra de Valsalva (VAL) y en ortostatismo (ORT).

**Resultados:** Edad: 41  $\pm$  12 años (50% hombres) con exposición al tabaco el 46%. Evolución: 23  $\pm$  10 años; HbA1c: 7,9  $\pm$  1,5%. El 40% hipertensos y 37% con microangiopatía. Los índices E/I, VAL y POST se correlacionaron inversamente con la FC diurna, nocturna y en 24h de MAPA. El 43% (20) presentó un patrón “no dipper”, sin diferencias en la distribución según la presencia de RA, no obstante, se objetivó un control metabólico deficiente comparado con aquellos que conservaban el RIC de PA (HbA1c = 7,5  $\pm$  1,5% vs 8,5  $\pm$  1,5%;  $p = 0,03$ ).

El 54% (26) presentaron RA. El ITB se correlacionó con la PA diastólica (PAD) nocturna ( $r = 0,315$ ;  $p = 0,031$ ) y de forma inversa con el % de descenso de la PAD nocturna ( $r = -0,294$ ;  $p = 0,045$ ) tras MAPA.

**Conclusiones:** En nuestra serie, la presencia de NCA se asocia con disregulación de FC tras MAPA, con alta prevalencia de patrón “no dipper” asociado a mal control metabólico. La correlación inversa del ITB con el % de descenso de la PA nocturna establece un potencial nexo entre la pérdida del RIC de PA y la RA periférica.

### 37. EFICACIA Y SEGURIDAD DE EXENATIDA QW VERSUS PLACEBO AÑADIDO A INSULINA GLARGINA EN DIABETES TIPO 2 NO CONTROLADA CON INSULINA BASAL: ENSAYO DURATION-7

A. Izarra<sup>a</sup>, J. Frías<sup>b</sup>, J. Rosenstock<sup>c</sup>, A. Somogyi<sup>d</sup>, S. Jabbour<sup>e</sup>, H. Wang<sup>a</sup>, E. Hardy<sup>a</sup> y C. Guja<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Astrazeneca. <sup>b</sup>National Research Institute. Los Ángeles, Ca. EE. UU. <sup>c</sup>Dallas Diabetes Research Center at Medical City. Dallas, Tx. EE. UU. <sup>d</sup>Semmelweis University. Budapest. Hungría. <sup>e</sup>Thomas Jefferson University. Filadelfia, Pa. EE. UU. <sup>f</sup>Carol Davila University of Medicine And Pharmacy. Bucarest. Rumanía.

Exenatide BID añadido a insulina glargina (IG) mejora el control glucémico versus IG sola, en diabetes tipo 2 (DT2) no controlada. DURATION-7 (NCT02229383) es el primer estudio en evaluar la eficacia y seguridad de añadir exenatide QW (EQW) a IG ± metformina (MET) en 511 pacientes DT2 (82,6% MET) con A1C 7,5-12,0% que se sometieron a un periodo de 8 semanas de preinclusión para la optimización de IG, previa discontinuación de cualquier SU. Se aleatorizaron 464 pacientes con hiperglucemia continua (A1C 7,0-10,5%) a EQW ( $n = 233$ ) o placebo (PBO) ( $n = 231$ ) añadido a IG ± MET; la titulación de la IG continuó durante 28 semanas. En la aleatorización, la media de edad en la basal era de 57,7 años, duración de la DT2 11,3 años, A1C 8,5%, IMC 33,7 kg/m<sup>2</sup>, y la dosis de IG 51 U/día. EQW+IG mejoró significativamente la A1C y GPP 2-horas, con una reducción del peso corporal significativo comparado con PBO+IG y un mayor número de pacientes alcanzó A1C < 7,0% a la semana 28 (32,5%) vs PBO+IG (7,4%). A las 28 semanas las dosis de IG aumentaron ligeramente y no hubo diferencias entre los grupos. La incidencia de hipoglucemias fue similar para EQW+IG (29,7%) y PBO+IG (29,0%); no se reportaron episodios de hipoglucemia mayor. Los eventos adversos gastrointestinales y en la zona de inyección, fueron más comunes con EQW+IG (15,1%, 7,8%, respectivamente) que con PBO+IG (10,8%, 3,0%). En conclusión, EQW+IG mejora significativamente la A1C e induce pérdida de peso, sin hallazgos inesperados de seguridad y con una incidencia de hipoglucemias similar a PBO+IG.

### 38. DALI: SUBESTUDIO DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE LA GLUCOSA

D. Tundidor, M.J. Castilla, A. Chico, J.M. Adelantado, A. de Leiva y R. Corcoy

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

**Introducción:** El crecimiento fetal se ve afectado por parámetros antropométricos y glucemia maternos entre otros factores.

**Objetivos:** Evaluar la asociación de variables de la monitorización continua de glucosa (MCG), perfil lipídico y características maternas y paternas con parámetros antropométricos neonatales en un ensayo clínico multicéntrico europeo.

**Métodos:** 100 gestantes de 3 de los centros participantes en el estudio DALI (Barcelona, Copenhague y Poznan). Criterios de inclusión: IMC pregestación  $\geq 29$  kg/m<sup>2</sup> y test de tolerancia oral a la glucosa normal (criterios IADPSG) a  $\leq 19+6$  semanas. A las 35-37

semanas se realizó MCG durante 3 días (iPro2,0, Medtronic). Variables dependientes: z-score de peso, longitud y perímetro cefálico al nacer según el proyecto *Intergrowth*. Variables independientes: parámetros de MCG, antecedentes socioeconómicos, parámetros antropométricos, historia obstétrica y perfil lipídico materno en 1<sup>er</sup> y 3<sup>er</sup> trimestre y características paternas. Análisis estadístico: regresión lineal múltiple (método forward) con variables seleccionadas previamente por análisis bivariable; significación  $p < 0,05$ .

**Resultados:** La varianza explicada según el coeficiente R<sup>2</sup> es 0,168 para z-score de peso, 0,188 para z-score de longitud y 0,056 para z-score de perímetro cefálico. Las variables independientes en orden descendente según coeficiente beta son: para z-score del peso al nacer estado civil (beta + 0,246 para estar casada/vivir en pareja,  $p = 0,014$ ), glucosa preprandial (beta +0,236  $p = 0,021$ ) y circunferencia cervical en el 1<sup>er</sup> trimestre (beta +0,207,  $p = 0,041$ ); para z-score de la longitud son talla paterna (beta +0,266)  $p = 0,008$ , LDLc (beta +0,222)  $p = 0,029$ , HDLc (beta-0,281)  $p = 0,006$ ; para z-score del perímetro cefálico la edad materna (beta +0,237)  $p = 0,022$ .

**Conclusiones:** En este grupo de gestantes con IMC pregestación  $\geq 29$  kg/m<sup>2</sup>: se confirman las asociaciones de varios factores sobre los parámetros antropométricos al nacer y los coeficientes beta de los parámetros glucémicos y lipídicos maternos están en el mismo rango.

Fuentes de financiación: European Community 7<sup>th</sup> Framework Programme (FP7/2007-2013) under grant agreement no 242187.

### 39. COMPARACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE LA PROTEÍNA SECRETADA SIMILAR A FRIZZLER 5 EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 TRATADOS Y NO TRATADOS CON METFORMINA

G. López-Moreno<sup>a</sup>, E. Pérez-Luque<sup>a</sup> y H. Aguilar-Zavala<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Ciencias Médicas. División de Ciencias de la Salud Campus León; <sup>b</sup>Departamento de Enfermería Clínica. División de Ciencias de la Salud e Ingenierías Campus Celaya-Salvatierra. Universidad de Guanajuato. México.

**Introducción:** La DMT2 se caracteriza por combinación de resistencia a la insulina y deterioro de secreción la misma. La Sfrp5 es una proteína que antagoniza con las proteínas Wnt impidiendo que llegue a su receptor y active la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina, la cual es uno de los más importantes reguladores de la adipogénesis. Se ha reportado que las concentraciones de la Sfrp5 se encuentran más bajas en pacientes con DMT2 y obesidad. Aunque la metformina disminuye los niveles de glucosa no se conocen por completo sus mecanismos de acción pero ha sido implicada en la inhibición de la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina.

**Objetivos:** Evaluar efectos de la metformina sobre los niveles séricos de Sfrp5, TNF- $\alpha$  y adiponectina en pacientes con DMT2 tratados y no tratados con metformina.

**Métodos:** Se formaron dos grupos de pacientes: uno con DMT2 tratados con metformina ( $n = 37$ ) y otro con reciente diagnóstico de DMT2 sin tratamiento ( $n = 35$ ) con una media de edad de  $48 \pm 9$  años, se tomaron medidas antropométricas: peso, talla, circunferencia de cintura y cadera, se calculó porcentaje de grasa corporal, grasa visceral y masa muscular y se cuantificaron los niveles de glucosa, perfil de lípidos, HbA1c, insulina, adiponectina, TNF- $\alpha$  y Sfrp5.

**Resultados:** No se presentaron diferencias significativas entre los grupos en los niveles de insulina, adiponectina y TNF- $\alpha$ . Los niveles de la Sfrp5 fueron más elevados en los pacientes tratados con metformina en comparación con el grupo sin tratamiento (49,9 vs 33,7 pg/mL  $p < 0,001$ ), se encontró una correlación negativa entre los niveles de Sfrp5 y los niveles de colesterol ( $r = -0,25$ ,  $p = 0,03$ ) y porcentaje de grasa visceral ( $r = -0,26$ ,  $p = 0,03$ ), y una correlación positiva con el colesterol HDL ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,01$ ) y adiponectina ( $r = 0,49$ ,  $p \leq 0,001$ ).

**Conclusiones:** Nuestros hallazgos muestran que el consumo de metformina aumentó los niveles de Sfrp5, lo que puede conducir a una disminución de la activación de la vía WNT/ $\beta$ -catenina.

#### 40. LA PRESENCIA Y CARGA DE ENFERMEDAD ATEROMATOSA SUBCLÍNICA CAROTÍDEA ESTÁ INCREMENTADA EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y RETINOPATÍA DIABÉTICA

E. Castelblanco<sup>a</sup>, N. Alonso<sup>a</sup>, M. Carbonell<sup>b</sup>, M. Hernández<sup>d</sup>, A. Traveset<sup>c</sup>, A. Ramírez-Morros<sup>e</sup>, M. Granado-Casas<sup>e</sup>, M. Puig-Domingo<sup>a</sup>, X. Valldeperas<sup>b</sup> y D. Mauricio<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Instituto de Investigación y Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Centro de Investigación Biomédica sobre Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (Ciberdem). Badalona. España. <sup>b</sup>Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. España. <sup>c</sup>Servicio de Oftalmología; <sup>d</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. España. <sup>e</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Instituto de Investigación y Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. España.

**Introducción:** La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de mortalidad en pacientes con diabetes tipo 1 (DM1). En estos pacientes, la retinopatía diabética (RD) es un factor asociado de forma independiente a un mayor riesgo de ECV. El objetivo del presente estudio fue valorar la presencia y carga de enfermedad ateromatosa subclínica carotídea (EASC) en pacientes con DM1 y su relación con la presencia y grado de RD.

**Métodos:** Estudio transversal de 343 pacientes con DM1 (45,8% hombres, edad media 45,7  $\pm$  11,9 años) con función renal normal (FGe > 60 ml/min), sin historia de eventos CV. En todos los pacientes se realizó: 1) ecografía carotídea (modo B) para valorar la presencia y carga de EASC, 2) recogida de variables clínicas, antropométricas, analíticas, 3) examen oftalmológico para valorar presencia y grado de RD.

**Resultados:** El 41,7% de los pacientes presentó RD. El porcentaje de pacientes con presencia ( $\geq$  1 placa carotídea) así como la carga ( $\geq$  2 placas carotídeas) de EASC fue superior en pacientes con RD en comparación con pacientes sin RD (45,5% vs 24,0%,  $p < 0,001$ ; 26,9% vs 11,0%,  $p < 0,001$ , respectivamente). En el análisis multivariante, las variables asociadas a la presencia de placa fueron: edad ( $p < 0,001$ ), tabaco ( $p = 0,006$ ), dislipemia ( $p = 0,001$ ), hipertensión arterial (HTA) ( $p = 0,020$ ), presión del pulso (PP) en pacientes sin HTA ( $p = 0,004$ ), y el cociente albúmina/creatinina  $\geq 30$  mg/g ( $p = 0,046$ ). Las variables asociadas a la carga ( $\geq 2$  placas) fueron: edad ( $p < 0,001$ ), duración de la diabetes ( $p = 0,024$ ), grado de RD > leve ( $p = 0,007$ ), tabaco ( $p = 0,012$ ), HTA ( $p = 0,018$ ) y PP en pacientes sin HTA ( $p = 0,003$ ).

**Conclusiones:** En los pacientes con DM1, la presencia de retinopatía avanzada (> leve) se asocia a una mayor carga de EASC en comparación con los pacientes sin RD. Por lo tanto, consideramos que en pacientes con RD, y más concretamente en aquellos con RD avanzada, se debe valorar en futuros estudios la utilidad de la ecografía carotídea para evaluar la presencia de EASC.

#### 41. COROIDOPATÍA DIABÉTICA: ESTUDIO PRELIMINAR

M. Méndez Muros, A.M. Garrido Hermosilla, C. Morales Portillo, E. Gutiérrez Sánchez, M.J. Díaz Granda, M.A. Martínez Brocca y E. de la Rúa Franch

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

**Introducción y objetivos:** La coroides constituye la mayor fuente de aporte de oxígeno y nutrientes a la retina externa, su alteración

podría desempeñar un papel preponderante en la isquemia retiniana presente en la diabetes. El objetivo es examinar la relación entre el grosor coroideo, factores de riesgo cardiovascular y la función renal en el paciente diabético.

**Métodos:** Estudio observacional transversal con 42 ojos de 21 pacientes. Los datos demográficos incluyen: sexo, edad, tipo y evolución de la diabetes, hipertensión arterial (HTA), dislipemia, tabaquismo y antecedentes de cardiopatía isquémica e infarto cerebral. Los datos oculares incluyen: severidad de retinopatía diabética, grosor retiniano y de la región macular central así como el grosor coroideo, presencia de edema macular quístico y longitud axial del globo ocular. Los parámetros de laboratorio incluidos son: hemoglobina glicosilada (HbA1c); colesterol total (CT), HDL, LDL y triglicéridos; albuminuria, cociente albúmina/Cr en orina; tasa de filtrado glomerular.

**Resultados:** Edad media de 49,76  $\pm$  17,61 años, un 52,4% varones. El 66,7% tenían DM tipo 2, tiempo de evolución medio de la enfermedad de 12,14  $\pm$  10,08 años. La longitud axial ocular media fue de 23,14  $\pm$  1,14 mm. El 51,2% de los pacientes sin RD, un 34,2% con RDNP leve y un 14,6% con RDNP moderada. El GC central medio fue de 262,90  $\pm$  77,25  $\mu$ m. Existieron diferencias significativas entre el grosor coroideo entre fumadores y no fumadores ( $p < 0,025$ ). Una correlación estadísticamente negativa se observó con la edad ( $p < 0,020$ ) y la longitud axial ocular ( $p < 0,030$ ). Por el contrario, una correlación estadísticamente positiva se encontró entre todos los grosos coroideos y la HbA1c ( $p < 0,035$ ), CT ( $p < 0,025$ ), LDL ( $p < 0,030$ ) y la albuminuria ( $p < 0,040$ ).

**Conclusiones:** El grosor coroideo podría ser usado como predictor del estado general cardiovascular y renal en pacientes diabéticos. Sin embargo, se precisan estudios prospectivos y a largo plazo para confirmar los resultados obtenidos.

#### 42. LAS PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS SE CORRELACIONAN CON LA SENSIBILIDAD DE LA RETINA EVALUADA MEDIANTE MICROPERIMETRÍA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON DETERIORO COGNITIVO

A. Ciudin<sup>a</sup>, O. Simó-Servat<sup>a</sup>, G. Arcos<sup>d</sup>, I. Hernández<sup>e</sup>, M. Boada<sup>e</sup>, J. Mesa<sup>c</sup>, C. Hernández<sup>a</sup> y R. Simó<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Institut de Recerca Vall d'Hebron-VHIR. <sup>b</sup>Ciberdem. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España. <sup>c</sup>Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

<sup>d</sup>Oftalmología. Hospital Sant Rafael. Barcelona. España. <sup>e</sup>Fundació Ace. Barcelona. España.

**Introducción:** Los pacientes diabéticos tipo 2 (DM2) tienen un alto riesgo de desarrollar deterioro cognitivo leve (DCL) y progresión a enfermedad de Alzheimer (EA). La tasa de conversión anual de DCL a demencia es de 10-30%. El diagnóstico de DCL se basa en complejas pruebas neuropsicológicas. La retina es un tejido derivado del cerebro y se ha sugerido como una vía accesible y no invasiva de examinar la patología del cerebro. Por lo tanto, parece razonable proponer que la evaluación de la neurodegeneración de la retina sería útil para identificar a los pacientes DM2 en riesgo de desarrollar EA. La microperimetría es una prueba simple, no invasiva y rápida que puede utilizarse en la práctica clínica para evaluar la función de la retina.

**Objetivos:** Determinar si la sensibilidad de la retina evaluada mediante microperimetría discrimina a los pacientes con DM2 con DCL de aquellos con EA.

**Métodos:** Se compararon 35 pacientes con DM2 y EA con 35 pacientes con DCL. Ambos grupos fueron equiparados por edad, duración de la DM2 y factores de riesgo cardiovascular. Se excluyeron los pacientes con patología retiniana o cerebral. Se evaluaron la cognición global, la función ejecutiva y la capacidad de aprendizaje. La función de la retina se evaluó mediante microperimetría (microperímetro MAIA 3<sup>a</sup> generación).

**Resultados:** La sensibilidad de la retina fue menor en los pacientes con EA en comparación con el grupo DCL ( $17,11 \pm 6,3$  dB vs  $21,68 \pm 4,06$  dB,  $p < 0,001$ ). Encontramos una correlación significativa entre la sensibilidad retiniana y la cognición global, funciones ejecutivas y capacidad de aprendizaje.

**Conclusiones:** La sensibilidad de la retina podría ser un biomarcador útil para identificar el deterioro cognitivo en pacientes con DM2. La microperimetría de la retina es un método rápido y simple para discriminar a los pacientes con EA de aquellos con DCL.

## Nutrición

### 43. COMPARACIÓN DEL CRIBADO NUTRICIONAL MALNUTRITION SCREENING TOOL FRENTE A LA VALORACIÓN NUTRICIONAL COMPLETA EN PACIENTES AMBULATORIOS, INSTITUCIONALIZADOS Y HOSPITALIZADOS

C. Salom<sup>a</sup>, I. Castro<sup>a</sup>, S. Veses<sup>a</sup>, C. Bañuls<sup>a</sup>, R. Simó<sup>a</sup> y A. Hernández<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Doctor Peset / FISABIO. Valencia. España. <sup>b</sup>Departamento de Medicina. Universitat de Valencia. España.

**Introducción:** Los cribados nutricionales son empleados para detectar el riesgo de desnutrición, requiriendo que su detección sea temprana para intervenir precozmente e influir en el pronóstico y la morbimortalidad. El Malnutrition Screening Tool (MST) es de fácil aplicación y está validada en el paciente hospitalizado y oncológico ambulatorio.

**Objetivos:** Comparación, validación y grado de concordancia en tres ámbitos socio-sanitarios, del cribado MST respecto a la Valoración Nutricional Completa (VNC) como patrón de referencia.

**Métodos:** Se han incluido 807 pacientes extraídos a través de un sub-análisis de un estudio transversal y descriptivo sobre la prevalencia de desnutrición relacionada con la enfermedad, con una muestra seleccionada aleatoriamente de pacientes ambulatorios, hospitalizados e institucionalizados. A todos los sujetos se les realizó el MST y una VNC. Se empleó el consenso SENPE-SEDOM para el diagnóstico.

**Resultados:** De la muestra estudiada (807), la media de edad ha sido de  $68,9 \pm 16,9$  años. Al analizar los datos se ha visto: 1) La capacidad del MST se ha determinado con la sensibilidad (S) y especificidad (E), obteniendo una eficiencia del 81,8%, con un valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) del 83,2% y 88,2% respectivamente. Se ha objetivado una concordancia (grado de acuerdo; índice kappa,  $k$ ) del 0,669 y una validez del 0,818 respecto a la VNC en nuestra muestra. 2) La mayor concordancia y validez respecto a la VNC se ha encontrado en pacientes ambulatorios ( $k$  0,736 y área bajo la curva (AUC) 0,859) y hospitalizados ( $k$  0,761 y AUC 0,870).

**Conclusiones:** En nuestra muestra, el MST realiza un correcto diagnóstico en más del 80% de los pacientes y posee una buena concordancia y validez respecto a la VNC no solo en pacientes hospitalizado y oncológico ambulatorios. En nuestra población, según nuestros resultados, el MST es una herramienta válida para ser aplicada como cribado en pacientes ambulatorios, institucionalizados y hospitalizados.

### 44. DESNUTRICIÓN RELACIONADA CON LA ENFERMEDAD (DRE) AL INGRESO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL: 10.000 PACIENTES DESPUÉS

R. Burgos, M. Comas, H. Seguro, M. Guerrero, G. Cárdenas, V. Avilés, A. Sancho, M. Giribés, C. Puiggrós y J. Mesa

Unidad de Soporte Nutricional. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

**Introducción:** La desnutrición relacionada con la enfermedad es altamente prevalente en los pacientes que ingresan en un hospital de agudos, e impacta de forma negativa en la evolución del paciente.

**Objetivos:** Analizar el impacto de la desnutrición en los pacientes ingresados en un hospital de tercer nivel después de implementar un sistema de cribado de riesgo nutricional al ingreso hospitalario.

**Métodos:** En 2013 se inició un protocolo de cribado nutricional al ingreso hospitalario mediante el Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002), ligado a un plan de valoración nutricional completo en los pacientes detectados de riesgo nutricional por el método de cribado. En los pacientes desnutridos se implementa un plan de intervención nutricional personalizado.

**Resultados:** Desde el año 2013 se han cribado 10.089 pacientes, de los cuales el 23,8% presentan riesgo de desnutrición al ingreso. Tras la valoración nutricional, el 52% de los pacientes se diagnosticaron de desnutrición, y precisaron intervención nutricional: adaptación de la dieta en el 54,2%, el 36,7% necesitó además suplementación nutricional oral, el 3,8% precisó nutrición enteral y el 5,3% nutrición parenteral. La estancia hospitalaria media ha sido significativamente más alta en los pacientes desnutridos ( $16,64$  vs  $10,97$  días,  $p < 0,0001$ ). Además, los pacientes desnutridos presentaron una mayor tasa de mortalidad ( $8,2\%$  vs  $2,7\%$ ,  $p < 0,0001$ ), y tuvieron mayor necesidad de centro de convalecencia al alta hospitalaria ( $13,45\%$  vs  $7,26\%$ ,  $p < 0,0001$ ).

**Conclusiones:** La prevalencia de desnutrición relacionada con la enfermedad empeora el pronóstico evolutivo del paciente e incrementa el gasto sanitario. Se justifica la necesidad de implementar estrategias de abordaje de la DRE conjuntamente con Atención Primaria para implementar medidas de prevención de la desnutrición y de continuidad asistencial de los pacientes ya desnutridos.

### 45. ESTUDIO DE LOS COSTES DIRECTOS SANITARIOS Y NO SANITARIOS ASOCIADOS A LA NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

L. Arhip<sup>a</sup>, M.C. Cuerda<sup>a</sup>, R.M. Romero<sup>b</sup>, L. Frías<sup>a</sup>, I. Bretón<sup>a</sup>, M. Cambor<sup>a</sup>, M. Mottilla<sup>a</sup>, M. Mañes<sup>b</sup>, M. Sanjurjo<sup>b</sup> y P. García<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

**Introducción:** Estudiar el coste directo de la NPD en nuestro hospital.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en pacientes tratados con NPD desde 1/11/14 hasta 31/10/15 en el HGU Gregorio Marañón. Los costes directos sanitarios incluyeron: recursos humanos, materiales y tiempo necesario para la elaboración, dispensación y administración de la NPD, formación y seguimiento del paciente (incluyendo número de visitas y pruebas de seguimiento), hospitalizaciones, visitas a urgencias, complicaciones y gasto estructural del hospital relacionado con la NPD; y los costes no sanitarios: transporte de la NPD y del material fungible al domicilio.

**Resultados:** Se incluyeron 32 pacientes (20 mujeres), edad media 58,97 años. Motivos de indicación de la NPD: SIC (14), obstrucción intestinal (7), malabsorción (4), fístula (3), otros (5). El coste directo total fue 13.363 €/paciente/año ( $124,02$  €/paciente/día). El coste directo sanitario fue 13.138 €/paciente/año ( $121,94$  €/paciente/día). La provisión de la NPD representó el 74,25%, constituyendo la elaboración y dispensación de la misma el 57,02%, la inserción del catéter 7,50%, el material fungible 6,43%, los catéteres 1,22%, la formación 0,91% y el gasto estructural el 1,16%. El seguimiento del paciente y las complicaciones representaron el 2,23% y el 21,85% del coste directo sanitario. El coste directo no sanitario fue de 224,55 €/paciente/año ( $2,08$  €/paciente/día).

**Conclusiones:** El coste directo total de la NPD fue de 13.363 €/paciente/año. En nuestro hospital, la mayor parte del coste se debió a los costes directos, especialmente a los relacionados con la provisión de la NPD.

#### 46. BENEFICIOS DE LA TERAPIA COMBINADA EN MALABSORCIÓN DE CARBOHIDRATOS ASOCIADA A PARASITOSIS INTESTINAL

M. Trelis<sup>a</sup>, S. Taroncher<sup>b</sup>, M. Gozalbo<sup>b</sup>, S. Cifre<sup>b</sup>, V. Ortiz<sup>c</sup>, K. García<sup>d</sup>, M. Argente<sup>d</sup> y J.F. Merino-Torres<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad Mixta de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Dietética Clínica. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe-Universitat de València. Valencia. España. <sup>b</sup>Universitat de València. Valencia. España. <sup>c</sup>Servicio de Gastroenterología; <sup>d</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España.

**Introducción:** La malabsorción de carbohidratos en edad adulta es cada vez más frecuente en nuestra sociedad. Las parasitosis intestinales pueden ocasionar cambios en la mucosa que condicionen síndromes de malabsorción. En los casos en los coexistan malabsorción y parasitosis se indicaría la “terapia combinada” (dietética y farmacológica) para la reducción efectiva de la inflamación y la recuperación de la absorción. Nuestro objetivo fue analizar la asociación entre parásitos y malabsorción y valorar la efectividad de la intervención.

**Métodos:** En el grupo de “Intolerantes”, se incluyeron pacientes adultos con síntomas gastrointestinales y diagnóstico de malabsorción a carbohidratos mediante la prueba del aire espirado. Se evaluó un grupo de individuos “Control” sin intolerancias, ni sintomatología gastrointestinal. La dieta personalizada fue pautada para un grupo de intolerantes sin parásitos para comparar su evolución con la de aquellos que, por padecer parasitosis, recibieron la terapia combinada. Las pruebas de intolerancia/s se repitieron a los nueve meses.

**Resultados:** Se evaluaron 213 intolerantes y 82 individuos sanos. Las especies parásitas más frecuentes fueron: *Giardia intestinalis* (26,3% vs 1,9%) y *Blastocystis* sp. (13,6% vs 13,4%). Del análisis de la correlación entre los protozoos y la malabsorción destacó que: i) el protozoo *Giardia*, presentó una importante asociación con intolerancia a fructosa ( $p < 0,001$ ); ii) al comparar las pruebas de malabsorción pre y post-intervención, para pacientes que recibieron terapia combinada, se obtiene una mejora significativa en: *Giardia* e intolerancia a fructosa ( $p = 0,046$ ) y *Giardia/Blastocystis* e intolerancia a lactosa ( $p < 0,001$  y  $p = 0,011$ , respectivamente).

**Conclusiones:** La prevalencia de parasitación es elevada en pacientes con malabsorción, pudiendo considerarse a *Giardia* potencialmente patógeno en intolerancia a fructosa dada su elevada coexistencia y los significativos niveles de recuperación tras su erradicación. Creemos necesario un análisis parasitológico en estos pacientes que decidirá la pauta terapéutica más adecuada.

Fuentes de financiación: Proyecto 0396/2014-“II/III Convocatoria de Ayudas a la Investigación”. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IISLaFe).

#### 47. ENSAYO INSUPAR: INSULINA BASAL SUBCUTÁNEA VERSUS INTRAVENOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS HOSPITALIZADOS NO CRÍTICOS QUE RECIBEN NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL (NPT): DATOS PRELIMINARES

G. Oliveira<sup>a</sup>, J. Abuín<sup>a</sup>, M.J. Tapia<sup>a</sup> y Grupo para el Estudio de la Hiperglucemia en Nutrición Parenteral

Hospital Regional Universitario de Málaga. España.

**Introducción:** La hiperglucemia incrementa el riesgo de mortalidad y complicaciones en pacientes que reciben NPT. No existe un tratamiento estandarizado para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con diabetes que reciben NPT.

**Objetivos:** Analizar el grado de control metabólico (glucemias, variabilidad, hipoglucemias) de una pauta de insulina regular en la bolsa de NPT (50% de dosis total programada) + insulina glargina subcutánea (Grupo IG) (50% de DTP) + pauta correctora, vs insulina regular dentro de la bolsa (100% DTP) (Grupo IR).

**Métodos:** Ensayo clínico aleatorizado. Criterios de inclusión: adultos con diabetes mellitus tipo 2 ingresados en planta de hospitalización (no UCI) con indicación de NPT con previsión de duración de al menos 5 días.

**Resultados:** Se incluyeron 28 pacientes en grupo IG y 31 en IR. No hubo diferencias entre grupos en edad, sexo, IMC, duración y tratamiento de la diabetes, filtrado glomerular, complicaciones crónicas, índice de Charlson o motivo de indicación de la NPT. La media de carbohidratos totales, Aa y lípidos/kg de peso infundidos fue similar en ambos grupos. No hubo diferencias en la dosis media de insulina diaria total, programada o correctora ni tampoco en las glucemias capilares medias durante todo el tratamiento ( $157 \pm 32$  en IR vs  $175 \pm 54$  en IG), en las glucemias de laboratorio (días 1 y 5), ni de las desviaciones estándar de glucemias. El porcentaje de glucemias  $> 180$  mg/dl, entre 70 a 180, así como la tasa de hipoglucemias fue similar en ambos grupos. No hubo diferencias entre grupos en estancia media, duración de la NPT o en mortalidad hospitalaria.

**Conclusiones:** La eficacia y seguridad de las dos pautas de insulina fue similar.

Este trabajo fue financiado por el Instituto de Salud Carlos III -PI15/01034- cofinanciado por FEDER “Una manera de hacer Europa”. CIBERDEM CB07/08.

#### 48. MORBIMORTALIDAD ASOCIADA A HIPONATREMIA EN PACIENTES NO CRÍTICOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL. ESTUDIO MULTICÉNTRICO

A. Ortolá<sup>a</sup>, E. Gómez<sup>a</sup>, M.D. del Olmo<sup>b</sup>, A. Herrero<sup>c</sup>, J. Álvarez<sup>d</sup>, C. Tejera<sup>e</sup>, S. Herranz<sup>f</sup>, I. Bretón<sup>h</sup>, M.Á. Martínez<sup>g</sup> y D. de Luis<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Clínico de Valladolid. Centro de Investigación en Endocrinología y Nutrición. Universidad de Valladolid. España. <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Severo Ochoa. Madrid. España. <sup>c</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Salamanca. España. <sup>d</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Madrid. España. <sup>e</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. A Coruña. España. <sup>f</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Guadalajara. España. <sup>g</sup>Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela. A Coruña. España. <sup>h</sup>Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España.

**Introducción:** La hiponatremia (hipoNa) (natremia  $< 135$  mmol/L) es el trastorno electrolítico más frecuente en la práctica clínica e implica una mayor morbimortalidad. **Objetivos:** Conocer la morbimortalidad asociada a HipoNa en pacientes no críticos con nutrición parenteral (NP).

**Métodos:** Estudio prospectivo, multicéntrico. Se reclutaron 543 pacientes no críticos con NP total de 19 hospitales, durante 9 meses. Se recogieron características demográficas, estancia hospitalaria (EH -días-) y mortalidad intrahospitalaria, así como la natremia (mmol/L) al inicio y durante la NP. Análisis estadístico: chi-cuadrado, análisis univariante y regresión logística.

**Resultados:** Un 60,2% fueron varones, con una edad de 67 [RIQ 57-76] años. Se detectó HipoNa en el 29,8%. La mediana de EH fue de 22 [15-36] y la tasa de mortalidad fue del 13,6%. El porcentaje

de HipoNa fue: 26% en mínimo, 16,1% en el P25, 10,1% en el P50 y 4,8% en P75 de todas las natremias de cada uno de los pacientes. La tasa de mortalidad fue de un 22,5% en los pacientes con HipoNa frente a un 9,8% en aquellos sin HipoNa ( $p < 0,001$ ). En el análisis de regresión logística, tras ajustar por edad, sexo, comorbilidades previas, desnutrición, duración de la NP, complicaciones infecciosas y complicaciones metabólicas, la hipoNa se asoció a una mayor mortalidad (OR 1,83 [IC95%: 1,03-3,24];  $p = 0,039$ ); aumentando el riesgo en la HipoNa mantenida (75% de las natremias  $< 135$ ), con una OR 3,99 [IC95%: 1,52-10,4] ( $p = 0,005$ ). La frecuencia de EH  $> 22$  fue de un 61,5% en los pacientes con hipoNa vs 41,4% sin hipoNa ( $p < 0,001$ ). En el análisis de regresión logística, tras ajustar por los factores de comorbilidad, la HipoNa se asoció a mayor EH (OR 1,83; IC95%: 1,15-2,91;  $p = 0,010$ ).

**Conclusiones:** En pacientes con NP la HipoNa se asoció de forma independiente a una mayor mortalidad, aumentando más el riesgo en la HipoNa mantenida. También se encontró una asociación independiente entre la HipoNa y una mayor EH.

## Obesidad, síndrome metabólico y lípidos

### 49. LA ECOGRAFÍA COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO DE LAS DIFERENTES CAPAS DE GRASA EN EL ABDOMEN Y SU IMPLICACIÓN PRONÓSTICA CON LAS ALTERACIONES METABÓLICAS RELACIONADAS CON LA OBESIDAD

F. de Cabo, G. Cuatrecasas, I. Patrasciou, G. Aranda, M.J. Coves, G. Aguilar, M. Calbo, S. March, C. Bretxa y G. Cuatrecasas

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. CPEN S.L. Clínica Sagrada Familia. Barcelona. España.*

**Introducción:** La ecografía es cada vez más utilizada en las consultas de endocrinología. Existen pocos datos de su utilidad para medir las distintas capas de grasa abdominal. Pretendemos observar si existen asociaciones entre los grosores de los diferentes estratos con parámetros clínicos y analíticos vinculados a la obesidad y sus comorbilidades.

**Métodos:** Se evaluaron (sonda lineal 12 MHz y cóncav 3-6 MHz) los grosores de las diferentes capas de grasa abdominal a nivel de L4, (bifurcación de la aorta abdominal): subcutánea (SC), preperitoneal, omental (OM) (visceral) y retroperitoneal (perirenal), en 142 pacientes (72% mujeres M), que acudían para una ecografía abdominal. Se registró IMC, perímetro cintura (PC), glucosa, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos y síndrome metabólico (SM) según ATPIII.

**Resultados:** IMC 30 Kg/m<sup>2</sup> (4SD), PC 102 cm (11SD), 29,2% sobrepeso, 51% obesidad (81% grado I, 10% grado III, 9% grado III). Encontramos un dimorfismo sexual en el grosor de grasa SC (56,8 mm M y 41,4 mm V) y OM (45,5 mm M y 76,9 mm V) ( $p < 0,001$ ). Existen diferencias ( $p < 0,001$ ) únicamente para grasa OM comparando los diferentes grupos de IMC ( $r = 0,493$ ). Existe también correlación significativa únicamente de la grasa OM con perímetro cintura ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,55$ ), glucemia ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,364$ ) y HDL ( $p = 0,044$ ;  $r = -0,228$ ). La esteatosis hepática condiciona la presencia de grasa preperitoneal ( $p < 0,006$ ) y OM ( $p < 0,001$ ). La menopausia predispone a mayor grasa OM ( $p < 0,001$ ; IC 6-25 mm). Mediante curvas ROC se obtiene un punto de corte de 39 mm para grosor de grasa OM, predictivo para SM (AUC 0,713;  $p < 0,006$ ) con 71% S y 55% E.

**Conclusiones:** La ecografía es un método no invasivo que permite medir y estratificar de forma precisa las diferentes capas de grasa abdominal. Además de observar conocidas diferencias de género a nivel SC, destacamos la importancia clínica del grosor OM,

predictivo para SM, correlacionándose con IMC, PC, glucosa, HDL, menopausia y esteatosis.

### 50. PREOCUPACIÓN POR LA IMAGEN CORPORAL, IMPULSIVIDAD Y RASGOS DE PERSONALIDAD EN PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA PREVIA A CIRUGÍA BARIÁTRICA Y EN PACIENTES YA INTERVENIDOS

D. Medina, I.M. Mateo y B. Sánchez

*Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. España.*

**Objetivos:** Analizar los niveles de ansiedad, depresión, impulsividad, conductas bulímicas, preocupación por la imagen corporal y calidad de vida de los pacientes incluidos en el proceso asistencial de cirugía bariátrica en nuestro medio.

**Métodos:** Estudio observacional de los pacientes incluidos en el proceso asistencial de cirugía bariátrica del Hospital Universitario Puerta del Mar. Se distinguen dos cohortes atendiendo a su situación previa o posterior a la cirugía. Se estudian variables antropométricas, clínicas (comorbilidad, hematimetría y perfil lipídico), rasgos de personalidad y calidad de vida. Se utilizan los siguientes ítems: los inventarios de Ansiedad (BAI) y Depresión (Beck); Body Sharp Questionnaire (BSQ); test de BULIT-R de conductas bulímicas, impulsividad (BIS) y cuestionario SF12 de calidad de vida.

**Resultados:** 198 pacientes, las mujeres constituyen el 69,2% de los sujetos incluidos en el proceso asistencial; la edad media es de 45 años con diferencias en las cohortes antes-después de 12 meses; el IMC medio antes de la cirugía es de 48 (DE 7) y en los pacientes tras la cirugía, 34 (DE 6). Los pacientes en lista de espera presentan unos niveles elevados de preocupación por su imagen corporal (BSQ: 70), conductas bulímicas (BULIT: 62) y depresión (BECK: 15). El SF12 refleja buena salud mental pero puntuaciones inferiores en salud física. Los niveles de impulsividad no son elevados (BIS: 53), aunque ningún paciente alcanza la puntuación de corte (104). La cohorte de pacientes intervenidos, presentan niveles elevados de preocupación por la imagen corporal (BSQ: 65) y ansiedad (BAI 34). La impulsividad es moderada (BIS: 58). Destaca que la proporción de pacientes con preocupación extrema por su imagen corporal (BSQ  $> 105$ ) es superior en pacientes ya intervenidos (12,5% vs 6,5%).

**Conclusiones:** Existen diferencias significativas en las conductas bulímicas, depresión y calidad de vida física entre ambas cohortes.

### 51. OBESIDAD Y DETERIORO COGNITIVO: ¿REALMENTE EXISTE LA PARADOJA DE LA OBESIDAD?

A. Jiménez<sup>a</sup>, J. Peguerol<sup>b</sup>, A. Pané<sup>a</sup>, V. Montal<sup>b</sup>, E. Vilaplana<sup>a</sup>, J. Vidal<sup>a</sup>, V. Moizé<sup>a</sup>, R. Blesa<sup>b</sup> y J. Fortea<sup>b</sup>

*<sup>a</sup>Hospital Clínic. Barcelona. España. <sup>b</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.*

**Introducción:** La obesidad en edades medias se asocia a mayor riesgo de demencia mientras que en edades avanzadas se ha identificado como factor protector. La causa más frecuente de demencia es la enfermedad de Alzheimer (EA). La resonancia magnética nuclear (RMN) permite evaluar la presencia de atrofia cortical que correlaciona con el rendimiento cognitivo y el riesgo de demencia. La relación entre obesidad y atrofia cortical en ancianos es también inconsistente. La EA tiene una larga fase preclínica que precede en años a la demencia y que puede identificarse mediante biomarcadores entre los que se incluye la atrofia cortical. La pérdida involuntaria de peso acompaña a la EA preclínica y podría ser un factor de confusión en la relación obesidad-atrofia-demencia.

**Objetivos:** Evaluar la relación entre el índice de masa corporal (IMC), el grosor cortical (GC) y tasa de atrofia a 2 años en ancianos

cognitivamente sanos (CS) incluyendo o sin incluir la pérdida de peso como factor de confusión.

**Métodos:** Se incluyeron todos los CS de ADNI con seguimiento mínimo de 1 año y RMN 3T. Se consideró como pérdida ponderal significativa (PPS) la pérdida relativa de > 5% del peso inicial. El análisis de GC y los análisis de correlación y comparaciones grupales se realizaron mediante Freesurfer.

**Resultados:** Se incluyeron 136 sujetos (73,4 ± 6,2 años). Los sujetos con PPS presentaron un menor GC y atrofia cortical acelerada en comparación con los sujetos sin PPS. En la cohorte completa el análisis de correlación mostró una asociación débil entre IMC y GC solo en el área occipital. Cuando en este mismo análisis se excluyeron los participantes con PPS emergió una fuerte correlación negativa entre IMC y GC en áreas frontales, parietales, temporales y occipitales. Un mayor IMC se asoció a atrofia acelerada.

**Conclusiones:** La pérdida de peso en ancianos es un factor de confusión en la relación entre atrofia e IMC y podría ser un factor de confusión entre obesidad y demencia.

## 52. LA MEJORA METABÓLICA TRAS UNA GASTRECTOMÍA TUBULAR CORRELACIONA CON LA MODULACIÓN DE LOS NIVELES DE ONCOSTATINA M Y METEORINA-LIKE, MOLÉCULAS IMPLICADAS EN LA ACTIVIDAD DE LA GRASA MARRÓN

I. Piquer-García<sup>a</sup>, S. Pellitero<sup>a</sup>, G. Ferrer-Curriu<sup>b</sup>, E. Martínez<sup>a</sup>, R. Puig<sup>a</sup>, P. Moreno<sup>a</sup>, J. Tarascó<sup>a</sup>, F. Villarroya<sup>b</sup>, A. Planavila<sup>b</sup> y D. Sánchez-Infantes<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Institut Germans Trias i Pujol. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. España. <sup>b</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona (IBUB). Universitat de Barcelona y Ciber de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (Ciberobn). Barcelona. España.

**Introducción:** La gastrectomía tubular es un tratamiento efectivo contra la obesidad, pero los mecanismos a través de los cuales se produce la mejora metabólica del paciente son aún objeto de estudio. La oncostatina m (OSM) es una citoquina inflamatoria que tiene efectos negativos sobre el tejido adiposo blanco y marrón, mientras que la meteorina-like (Metrl) es una molécula con capacidad de estimular el pardeamiento del tejido adiposo blanco subcutáneo (browning).

**Métodos:** Se midieron los niveles circulantes de OSM y Metrl en 25 pacientes con obesidad antes y 6 y 12 meses después de la gastrectomía tubular. Además, se analizó la expresión génica de ambas moléculas en tejido adiposo blanco y en hígado de pacientes con obesidad y de individuos control normo-peso.

**Resultados:** Los niveles de OSM disminuyeron 12 meses después de la cirugía, lo cual se correlacionó con la disminución del colesterol LDL y con menores concentraciones de insulina, HOMA-IR y triglicéridos. Por el contrario, la cirugía produjo un aumento de los niveles de Metrl a los 12 meses, y esto correlacionó con menores valores de HbA1C, insulina y HOMA-IR. Los niveles de mRNA de OSM fueron mayores en la grasa blanca subcutánea y visceral de pacientes con obesidad comparados con controles normopeso, mientras que la Metrl mostró una mayor expresión en este tejido, y menores niveles de mRNA en hígado cuando se compararon pacientes con obesidad y controles normo-peso.

**Conclusiones:** La gastrectomía tubular produce una modulación de OSM y de Metrl a los 12 meses que correlaciona con una mejor homeostasis de la glucosa. Esto sugiere que el bloqueo de la señal de OSM y la adición de Metrl podría ser una doble estrategia para evitar el desarrollo de diabetes tipo 2 en pacientes con obesidad.

Este estudio está financiado por el Instituto de salud Carlos III y el Fondo Europeo de desarrollo regional (FEDER) (CP15/00106), y por el Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF2014-55702-JIN).

## 53. AUMENTO DE LA ADHESIÓN LEUCOCITARIA AL ENDOTELIO ARTERIAL EN PACIENTES OBESOS

B. Moreno<sup>b</sup>, N. Yun Wu<sup>b</sup>, F. Sellés<sup>a</sup>, M. Civera<sup>b</sup>, M.J. Sanz<sup>a</sup>, L. Piqueras<sup>a</sup> y J.T. Real<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. Valencia. España.

<sup>b</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. Ciberdem. Valencia. España.

**Introducción:** La migración de leucocitos mononucleares a través del subendotelio vascular es una fase precoz de la arteriosclerosis.

**Objetivos:** Investigar en condiciones *ex vivo* la adhesión leucocitaria a ese nivel en pacientes obesos mórbidos (OM).

**Métodos:** Se reclutaron 43 OM y 20 controles. Se llevaron a cabo ensayos en cámara de flujo paralelo utilizando sangre total diluida de pacientes y controles (1/10 en HBSS). Se cultivaron células endoteliales arteriales procedentes de cordón umbilical humano (HUAEC) hasta alcanzar la confluencia y se estimularon con TNF- $\alpha$  (20 ng/ml) durante 24h. En el sistema de cámara de flujo, se perfundió la sangre durante 5 minutos a 0,5 dyn/cm<sup>2</sup> a través de la monocapa de células endoteliales para, posteriormente, contabilizar y registrar las interacciones leucocito-endotelio.

**Resultados:** Los OM presentaron mayores valores significativos de IMC (45,9 ± 6,3 vs 25,6 ± 3,4), perímetro de cintura (137,8 ± 16,5 vs 80,9 ± 12,3), PAS (144,3 ± 21,5 vs 117,2 ± 15,2), PAD (88,3 ± 9,1 vs 70,8 ± 9,6) y triglicéridos (107,9 ± 40,7 vs 69,1 ± 18,7), y mayor prevalencia de diabetes mellitus (28% vs 0%) e HTA (28% vs 0%). No hubo diferencias en valores de glucemia basal, ni en prevalencia de dislipemia o consumo de tabaco. Durante el ensayo con cámara de flujo paralelo en condiciones basales, los OM mostraron un incremento significativo en la adhesión leucocitaria a las células endoteliales HUAEC respecto a los controles. La sangre de los pacientes obesos también mostró mayor adhesividad al endotelio arterial disfuncional estimulado con TNF- $\alpha$ .

**Conclusiones:** La adhesividad de los leucocitos al endotelio arterial está incrementada en los OM. Consideramos esencial el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas al bloqueo de la respuesta inflamatoria inicial en estos pacientes.

Este estudio ha sido financiado a través de los proyectos PI15/00082 y PIE15/00013 del Instituto de Salud Carlos III y cofinanciado a través del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

## 54. LA ACETILACIÓN DIFERENCIAL DEL TEJIDO ADIPOSEO COMO NUEVO MARCADOR PATOGENICO DE LA OBESIDAD Y RESISTENCIA A INSULINA

M.C. Navarro<sup>a</sup>, S. Díaz<sup>a</sup>, M. Baker<sup>a</sup>, A. Fernández<sup>a</sup>, F.J. Tinahones<sup>b</sup>, R. Guzmán<sup>a</sup> y M.M. Malagón<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba. Ciberobn. Córdoba. España. <sup>b</sup>Departamento de Endocrinología Clínica y Nutrición. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Universidad de Málaga. Ciberobn. Málaga. España.

**Introducción:** La acetilación de proteínas es una modificación postraduccional asociada a inflamación y homeostasis energética, procesos clave en la disfunción del adipocito en obesidad. El objetivo de este trabajo ha sido la caracterización del acetiloma del tejido adiposo (TA) subcutáneo y visceral (TAS/TAV) de individuos delgados y obesos normoglucémicos-NG o resistentes a insulina-IR, y de posibles proteínas acetiladas como marcadores de la desregulación del TA en obesidad.

**Métodos:** Inmunoprecipitación de proteínas acetiladas y comparativa por HPLC-MS/MS. Análisis bioinformático (GO, IPA) de rutas alteradas. Generación de proteínas mutadas no acetilables y estudios microscópicos y funcionales.

**Resultados:** Se identificaron 539 proteínas acetiladas que corresponden al 20% del proteoma del TA. TAV presentó un mayor contenido en proteínas acetiladas vs TAS. Sin embargo, el número de proteínas acetiladas en TAV disminuyó en obesos IR vs NG e individuos delgados. El análisis de rutas reveló cambios en la acetilación de proteínas relacionadas con la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos, activación de PPARs, entre otras. Además, se ha identificado la chaperona lipídica y adipoquina, FABP4 como posible diana. Generamos mutantes triples de FABP4 (K22I, K32I y K59I; TM-FABP4) y, mediante estudios de sobreexpresión en adipocitos 3T3-L1 observamos cambios en su localización en comparación con la forma silvestre (WT-FABP4). Concretamente, la translocación al núcleo en respuesta a oleato fue menor para la proteína desacetilada (TM-FABP4) que para la proteína acetilable (WT-FABP4).

**Conclusiones:** La acetilación puede jugar un papel en la (des) regulación de la función del TA debido, al menos en parte, a alteraciones en el tráfico intracelular de lípidos mediado por FABP4.

Financiación: BFU2013-44229-R; BFU2015-70454-REDT; BFU2016-76711-R; PI-0200/2013; PI-0159-2016; PIE14\_00005 y CIBERobn; ISCIII; FPU14/04994.

## 55. ALTERACIÓN DE LA ANGIOGÉNESIS EN EL TEJIDO ADIPOSO VISCERAL DE PACIENTES CON OBESIDAD

N. Yun Wu-Xiong<sup>a</sup>, L.M. Hueso<sup>b</sup>, B. Moreno<sup>a</sup>, F. Selles<sup>b</sup>, M. Civera<sup>a</sup>, M.J. Sanz<sup>c</sup>, J.T. Real<sup>a</sup> y L. Piqueras<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia. España. <sup>b</sup>Instituto de Investigación Sanitaria-INCLIVA. Valencia. España. <sup>c</sup>Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. España.

**Introducción:** La obesidad es una patología cuya incidencia y prevalencia se encuentra en aumento. La formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) tiene un papel relevante para un adecuado remodelado del tejido adiposo y su expansión tisular. En este estudio, hemos investigado (*ex vivo*), la capacidad angiogénica y la densidad vascular de los tejidos adiposos en pacientes con obesidad mórbida.

**Métodos:** Estudiamos un total de 35 sujetos con obesidad mórbida, reclutados en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico de Valencia. De cada sujeto se extrajo una muestra de grasa subcutánea y otra visceral en la intervención de la cirugía bariátrica. Los fragmentos de grasa de 1 mm<sup>3</sup> se cultivaron en Matrigel reducido en factores de crecimiento e incubados 30 min a 37 °C. Tras la polimerización del Matrigel, se cubrieron con 500  $\mu$ l del medio EBM-2 y cultivado a 37 °C durante 14 días, renovándose el medio cada día. A los 14 días se realizó un recuento de los capilares neoformados con un microscopio de contraste de fase ( $\times$  100) de cada muestra de grasa.

**Resultados:** De los 35 sujetos estudiados, 73,3% eran mujeres, 32,1% presentaban dislipemia, 35,7% DM2 y 35,7% HTA. La media de edad: 44,7  $\pm$  10,4 años, IMC: 46,0  $\pm$  6,4 Kg/m<sup>2</sup>, perímetro abdominal: 137,9  $\pm$  16,6 cm, PAS 144,3  $\pm$  21,5 mmHg, PAD 88,4  $\pm$  9,2 mmHg. La capacidad angiogénica estaba alterada en el tejido adiposo visceral en comparación con el subcutáneo. El recuento total de capilares tras 14 días del cultivo fue inferior en el visceral en comparación con el subcutáneo. En el análisis inmunohistoquímico revela que los vasos marcados (CD31+) estaban disminuidos en el visceral respecto al subcutáneo.

**Conclusiones:** Hemos observado alteración en la angiogénesis en las muestras de tejido adiposo visceral en comparación con las

del subcutáneo de los pacientes obesos. Es probable que nuevas estrategias para la modulación de la vascularización del tejido adiposo sean necesarias para mejorar el metabolismo de los pacientes obesos.

## 56. VASA VASORUM DE LA ADVENTICIA CAROTÍDEA: EFECTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

F. Rius, E. Sánchez, À. Betriu, M. Bueno, J.A. Baena, M. Sánchez, C. Mizab, M. Hernández, E. Fernández y A. Lecube

Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. España.

**Introducción:** La densidad de los vasa vasorum (VV) de la adventicia carotídea es un marcador de arterioesclerosis subclínica no estudiado hasta ahora en la obesidad. La influencia que tiene el exceso de peso sobre los VV y los cambios que pueda inducir el tratamiento de la obesidad son desconocidos.

**Métodos:** Se han realizado dos estudios. Un estudio caso-control para comparar la densidad de VV en 40 obesos candidatos a cirugía bariátrica (CB) y 40 controles sanos de la misma edad y sexo, y un estudio de intervención que compara la densidad de VV al año de la CB en los 31 pacientes con seguimiento. Se determinó la densidad de VV calculando en una ecografía con contraste el cociente de la intensidad de la señal en el lumen y la adventicia. También se midió el grosor íntima-media en la zona situada entre la luz del vaso y la capa adventicia a 1 cm proximal de la bifurcación carotídea. Se recogieron parámetros clínicos y bioquímicos iniciales y a los 12 meses de la CB.

**Resultados:** Los pacientes con obesidad presentan una densidad de VV superior al grupo control (0,739  $\pm$  0,117 vs 0,570  $\pm$  0,111;  $p < 0,001$ ). El diámetro de la cintura ( $b = 0,507$ ;  $p < 0,001$ ) y la glucemia ( $b = 0,229$ ; 0,024) se asocian de forma independiente a este parámetro. A los 12 meses de la CB la densidad de VV disminuye de forma significativa (0,730  $\pm$  0,125 vs 0,639  $\pm$  0,114;  $p = 0,003$ ), sin llegar a igualarse con el grupo control. El GIM inicial era superior en los pacientes que en el grupo control (0,708 mm  $\pm$  0,134 vs 0,633 mm  $\pm$  0,097;  $p = 0,005$ ), pero no se observó una mejoría al año de la cirugía (0,723  $\pm$  0,127 vs 0,746  $\pm$  0,126;  $p = 0,083$ ).

**Conclusiones:** La densidad de VV está aumentada en los pacientes obesos y se reduce a los 12 meses de la CB. Estos datos muestran como la obesidad afecta la estructura de los grandes vasos, ayudan a explicar los motivos del aumento del riesgo cardiovascular que presentan estos pacientes y la mejoría de este riesgo que se observa después de la CB.

## 57. HEPATIC INSULIN SENSITIVITY EARLY AFTER THE BYPASS OF THE PROXIMAL SMALL BOWEL ASSESSED BY THE HYPERINSULINEMIC EUGLYCAEMIC CLAMP

B. Pérez-Pevida<sup>a</sup>, A.D. Miras<sup>a</sup>, R. Herring<sup>b</sup>, A. Vusirikala<sup>c</sup>, F. Shojaee-Moradi<sup>d</sup>, S. Jackson<sup>e</sup>, A.P. Goldstone<sup>f</sup>, A.G. Patel<sup>g</sup>, M. Umpleby<sup>d</sup> and C.W. Le Roux<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Section of Investigative Medicine. Division of Diabetes, Endocrinology & Metabolism. Imperial College London. London. UK. <sup>b</sup>Cedar Centre Royal Surrey. County Hospital Guildford. Surrey. UK. <sup>c</sup>University of Glasgow. Glasgow. UK. <sup>d</sup>Diabetes and Metabolic Medicine. Faculty of Health and Medical Sciences. University of Surrey. Guildford. UK. <sup>e</sup>Diabetes Complications Research Centre. UCD Conway Institute. University College Dublin. Dublin. Ireland. <sup>f</sup>Centre for Neuropsychopharmacology, Computational, Cognitive and Clinical Neuroimaging Laboratory. Division of Brain Sciences. Imperial College London. London. UK. <sup>g</sup>Hepatobiliary and Minimal Access Surgery. King's College Hospital NHS Foundation Trust. London. UK. <sup>h</sup>Section of

*Investigative Medicine. Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism. Imperial College London. London. UK; Diabetes Complications Research Centre. UCD Conway Institute. University College Dublin. Dublin. Ireland.*

**Objectives:** Unlike gastric banding or sleeve gastrectomy procedures, intestinal bypass procedures, Roux-en-Y gastric bypass in particular, lead to rapid improvements in glycaemia early after surgery. The bypass of the proximal small bowel may have weight loss and even caloric restriction-independent glucose-lowering properties on hepatic insulin sensitivity. In this first human mechanistic study, we examined this hypothesis by investigating the early effects of the duodeno-jejunal bypass liner (DJBL; GI Dynamics, USA) on the hepatic insulin sensitivity by using the gold standard euglycaemic hyperinsulinaemic clamp methodology.

**Methods:** Seven patients with obesity underwent measurement of hepatic insulin sensitivity at baseline, 1 week after a low-calorie liquid diet (LCD) (Fortisip® compact; 1,500 kcal d<sup>-1</sup>) and after a further 1 week following insertion of the DJBL whilst on the same diet. Statistical comparisons were made by using repeated measures one-way ANOVA with post hoc Newman-Keuls corrected pairwise comparisons which are shown when statistically significant.

**Results:** Mean ± SD age (years) was 52 ± 12. 71.4% were males. Mean ± SD HbA1c (mmol/mol (%)) was 53 ± 17 (7.2 ± 1.6) and BMI (Kg/m<sup>2</sup>) 48.5 ± 7.9. Hepatic glucose production during clamp (μmol/kg<sup>-1</sup>/min<sup>-1</sup>) at baseline, post LCD (visit 2) and post DJBL (visit 3) was 4.3 ± 1.3, 3.4 ± 1.4 and 3.8 ± 1.1 (p = 0.047). Therefore, DJBL did not improve the insulin sensitivity of hepatic glucose production beyond the improvements achieved with caloric restriction. Hypoglycaemia was not reported by any of our participants.

**Conclusions:** Our findings suggest that caloric restriction may be the predominant driver of early increases in hepatic insulin sensitivity after the endoscopic bypass of the proximal small bowel. The same mechanism may be at play after Roux-en-Y gastric bypass and explain, at least in part, the rapid improvements in glycaemia observed early after surgery.

## 58. EFECTO DE LAS HORMONAS GASTROINTESTINALES SOBRE EL METABOLISMO ÓSEO TRAS CIRUGÍA BARIÁTRICA

J. Otero<sup>a</sup>, A. Simó<sup>a</sup>, A. Casajoana<sup>b</sup>, C. Gómez-Vaquero<sup>c</sup>, E. Martínez<sup>a</sup>, N. Virgili<sup>a</sup>, R. López<sup>a</sup>, S. Fernández-Veledo<sup>d</sup>, J. Vendrell<sup>d</sup> y N. Vilarrasa<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Cirugía Digestiva; <sup>c</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL. Barcelona. España. <sup>d</sup>Hospital Universitari Joan XXIII. Institut d'Investigacions Sanitàries Pere Virgili. Ciberdem. Tarragona. España.

**Introducción:** Estudios *in vitro* y en animales han sugerido que los cambios en la secreción de GLP-1, GLP-2, ghrelina y PYY pueden influenciar el metabolismo óseo. Se ha descrito un incremento en la diferenciación osteoblástica después de la administración de ghrelina y GLP-1, mientras que GLP-2 se ha asociado a una disminución de la reabsorción ósea y PYY inversamente con marcadores de formación ósea.

**Objetivos:** Analizar la asociación de hormonas gastrointestinales con los cambios en densidad mineral ósea (DMO), contenido mineral óseo (CMO) y marcadores de reabsorción ósea tras cirugía bariátrica (CB).

**Métodos:** Estudio prospectivo y aleatorizado en pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad mórbida. Se aleatorizaron 45 pacientes de 49,4 años y IMC 39,4 ± 1,9 kg/m<sup>2</sup> a bypass gástrico metabólico (BPGM), gastrectomía vertical (GV) y gastroplastia tubular plicada (GTP). Se estudió la composición corporal, la DMO y el metabolismo

fosfocálcio, así como la secreción de GLP-1, GLP-2, glucosa e insulina tras un test estándar de comida, y las concentraciones en ayunas de PYY, ghrelina y glucagón, preoperatoriamente y a 1 año de la CB.

**Resultados:** A 1 año de la CB, el porcentaje de pérdida de DMO en columna lumbar (CL) fue superior tras BPGM comparado con GV y GTP (7,29 ± 4,6 vs 0,48 ± 3,9 vs 1,2 ± 2,7%, p < 0,05) y similar entre técnicas en cuello femoral. Posterior a la CB, las concentraciones de osteocalcina y el incremento en la secreción de GLP-1 y GLP-2 fue mayor tras BPGM. Preoperatoriamente, PYY y glucagón correlacionaron con CMO en CL (r = 0,325, p = 0,044 y r = 0,374, p = 0,018). Al año el GLP-1 AUC se asoció con la DMO y ghrelina con el CMO en CL (r = -0,335, p = 0,049 y r = -0,41, p = 0,010). En el análisis de regresión múltiple el tipo de CB fue el principal factor asociado al descenso de la DMO y no los cambios hormonales.

**Conclusiones:** Los cambios en las hormonas gastrointestinales parecen jugar un papel, aunque no relevante, en el metabolismo óseo tras CB.

## 59. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE FGF21 Y SU RELACIÓN CON PARÁMETROS METABÓLICOS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

A. Palanca<sup>a</sup>, N. Alonso<sup>b</sup>, E. Castelblanco<sup>b</sup>, D. Sánchez-Infantes<sup>c</sup>, N. Villalmanzo<sup>d</sup>, M. Marqués<sup>a</sup>, C. Puig<sup>a</sup>, A. Pérez-Montes de Oca<sup>a</sup>, M. Puig-Domingo<sup>b</sup> y D. Mauricio<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. España. <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Instituto de Investigación y Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Centro de Investigación Biomédica sobre Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (Ciberdem). Badalona. España. <sup>c</sup>Institut de Recerca en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Badalona. España. <sup>d</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Instituto de Investigación y Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. España.

**Introducción:** El factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21), secretado por el hígado, tiene un papel clave en el metabolismo energético como agente antidiabético y antiobesidad. Sus concentraciones séricas se encuentran elevadas en los pacientes con obesidad, se ha sugerido que existe un estado de resistencia a FGF21 en estos pacientes. El objetivo del estudio fue analizar las concentraciones de FGF21 y su asociación a variables metabólicas y antropométricas en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) y en un grupo control sin DM2.

**Métodos:** Se determinaron las concentraciones séricas de FGF21 mediante ELISA en 142 pacientes con normopeso, sobrepeso y obesidad grado 1 y grado ≥ 2, 75 de ellos con DM2 (56,9 ± 9,8 años, IMC 30,5 [28,1-35,8] Kg/m<sup>2</sup>) y 67 sin DM2 (50,8 ± 12,1 años, IMC 28,2 [24-33,7] Kg/m<sup>2</sup>). Se excluyeron los sujetos tratados con estatinas, fibratos o insulina. Se recogieron variables, antropométricas y bioquímicas.

**Resultados:** No se observaron diferencias en las concentraciones de FGF21 entre los dos grupos. En el grupo control, las concentraciones de FGF21 fueron menores en los pacientes con normopeso que en los pacientes con obesidad grado 1 o ≥ 2 (p = 0,031 y p < 0,001, respectivamente). Estas diferencias no se observaron en los pacientes con DM2. Se observó una correlación positiva de FGF21 con el IMC (p < 0,001) y el *fatty liver index* (FLI) (marcador de esteatosis hepática) (p < 0,001) en controles pero no en el grupo con DM2. En el análisis de regresión lineal múltiple realizado con el log de FGF21, las concentraciones de FGF21 se asociaron a la HbA1c (p = 0,036) y el FLI (p = 0,006) en el grupo control, y a la edad (p = 0,025) y los remanentes de colesterol (p = 0,038) en los pacientes con DM2.

## 60. LA CIRUGÍA BARIÁTRICA ES EFECTIVA PARA LA PÉRDIDA DE PESO TRAS 10 AÑOS DE SEGUIMIENTO

V. Paola Flores, L. Flores, E. Ortega, A. Jiménez, V. Moize, A. Andreu, L. Rodríguez, J. Molero, A. Lacy y J. Vidal

*Unidad de Obesidad. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic de Barcelona. España.*

**Introducción:** La cirugía bariátrica (CB) es el mejor tratamiento para la pérdida de peso (PP) en pacientes con obesidad mórbida (OM). Sin embargo, los resultados de CB en series a largo plazo son limitados, especialmente tras gastrectomía vertical (GV).

**Objetivos:** Describir la PP tras CB y la tasa de fracaso de pérdida de peso (FPP) en pacientes sometidos a bypass gástrico (BPG) o GV en nuestra serie.

**Métodos:** Pacientes con OM sometidos CB (BPG o GV) en los años 2005-2006 (n = 292) en nuestro centro. Evaluación ponderal como porcentaje de peso perdido (%PP) o porcentaje de exceso de peso perdido (%EPP) respecto a situación pre-cirugía. FPP definido como %PP < 20% o %EPP < 50% en el seguimiento. Análisis univariado y regresión logística de factores asociados a FPP.

**Resultados:** 20 (6,8%) sujetos fallecieron durante el periodo de observación. La tasa de seguimiento con medición directa de los restantes fue del 73%. Tras 10 años el %PP y el %EPP fueron respectivamente de 26,3 ± 0,8 y 56,0 ± 1,7, siendo los rangos respectivos de -5,5 a 59,2% y de -10,8 a 113,2%. Tras 10 años la tasa de FPP valorada como %PP < 20% fue del 35,2% y como %EPP 43,8%. Dicha tasa fue superior a la observada a los 2 y 5 años tras la CB. En el análisis univariante ( $\chi^2$ ), edad (p = 0,136), técnica quirúrgica (p = 0,079) y la %EPP a los 4 meses tras CB (p = 0,004) fueron las variables con mayor asociación a FPP (%EPP < 50%). En el análisis de regresión logística únicamente la PP a los 4 meses tras CB resultó ser un predictor de FPP (p = 0,009).

**Conclusiones:** Nuestros resultados sustentan la eficacia del BPG y la GV sobre la PP en sujetos con OM incluso tras 10 años de seguimiento. El análisis sugiere que una PP limitada a corto plazo tras la CB podría servir para identificar pacientes con peor pronóstico ponderal a largo plazo.

## Metabolismo óseo y fosfocálcico

### 61. SISTEMA INCRETÍNICO Y OSTEOPOROSIS

C. Montes<sup>a</sup>, M.J. Martínez<sup>b</sup>, R. Soriano<sup>c</sup>, A.B. Segarra<sup>d</sup>, I. Prieto<sup>d</sup> y M. Delgado<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Urgencias. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España. <sup>c</sup>Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Jaén. España. <sup>d</sup>Departamento de Fisiología; <sup>e</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Jaén. España.

**Introducción:** El remodelado óseo sigue un ritmo circadiano, predominando durante el ayuno nocturno la reabsorción ósea. Distintos autores han evidenciado que los principales efectores de esta respuesta podrían ser determinados péptidos intestinales (PI). Nuestro objetivo principal es determinar si el GLP-1 y el GLP-2, así como la enzima DPP-4 se relacionan con la masa ósea, con los marcadores de remodelado óseo (MRO) y con el riesgo de osteoporosis.

**Métodos:** Estudio de casos y controles: 58 casos y 58 controles. Los casos fueron diagnosticados de osteoporosis mediante absorcio-

metría dual por rayos X (DXA). Los controles fueron personas sin osteoporosis. Se determinaron las siguientes variables: ingesta alimenticia, densidad mineral ósea (DMO), MRO (propéptido aminoterminal, osteocalcina y CTX-Beta cross-laps), niveles plasmáticos de GLP-1, GLP-2 y Péptido YY usando tecnología x-MAP y actividad DPP4 ("DPP4 Activity Assay Kit"). Análisis estadístico: test Student, test  $\chi^2$  y análisis de regresión lineal y logística.

**Resultados:** Las mujeres fueron 98% de la muestra. La media de edad fue 59,25 para los casos y 59,01 para los controles (p = 0,78). En el t-test no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el GLP-1, GLP-2 ni PYY, aunque GLP-1 tiene niveles más bajos en los casos (media ± DE = 118,38 ± 3,24) que en los controles (media ± DE = 126,26 ± 3,73), p = 0,11. En el análisis de regresión logística, la OR para GLP-1 en los casos fue 0,89 (0,81-0,98, IC95%), p = 0,021, comparado con los controles. La actividad DPP4 muestra una asociación significativa con osteocalcina, propéptido y CTX en los casos (p = 0,006, 0,012 y 0,007, respectivamente).

**Conclusiones:** Los niveles de GLP-1 se asocian con el riesgo de osteoporosis. La actividad DPP4 ha mostrado una asociación con los marcadores de remodelado óseo. Son necesarios más estudios que avalen estos resultados.

Fuentes de financiación: ISCIII y Fondos FEDER (referencia = PI14/01591).

### 62. EFECTOS INDUCIDOS SOBRE LA CALCURIURIA POR TIACIDAS Y DIFERENTES DOSIS DE SAL EN LA DIETA: IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

M. Martínez, L. Pérez, I. Azcona, M.E. López, J. Acha y P. Trincado  
*Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.*

**Introducción:** La restricción de ClNa en la dieta y el tratamiento con tiacidas han sido utilizados en pacientes hipercalcémicos.

**Objetivos:** Se pretende conocer la ingesta usual de sal y la correlación entre natriuria y calciuria en una población joven. Además, se procura cuantificar la excreción de Na y su influencia sobre la calciuria, con diferentes cantidades de sal y tras administración de tiacidas.

**Métodos:** Diecinueve jóvenes sanos sometidos a un estudio dinámico modificando las cantidades ingeridas de sal administrando dos litros al día de Nutrison® low sodium (500 mg de Na) durante dos días. Posteriormente se fueron añadiendo cada dos días 5 g de ClNa ("5", "10" y "15"). Doce de los sujetos prosiguieron el estudio dos días más, y se les añadió Higrotona 50 (H50) y 100 mg (H100). Se determinó Na, Ca iónico, ARP, aldosterona y otros iones en sangre venosa y se recogió orina de 24 horas para natriuria y calciuria cada dos días. Valoración estadística: se calcula la t de Wilcoxon y la correlación lineal de Pearson.

**Resultados:** Na en orina (mEq/24h): 210,3 ± 87,6 (B); 42,7 ± 20,4 (5); 135,5 ± 50,6 (10); 225,5 ± 56,7 (15). Ca en orina (mg/24h): 207,8 ± 93,6 (B); 172,8 ± 63,1 (5); 206,2 ± 87,7 (10); 227,4 ± 84,1 (15). Correlación positiva entre natriuria y calciuria en "10" (r = 0,47, p < 0,03) y en "15" (r = 0,67, p < 0,001). Tras la Higrotona, Na en orina (mEq/24h): 232,3 ± 50,7; 377 ± 4 (H50); 341,1 ± 68,4 (H100); Ca en orina (mg/24h): 209,8 ± 57,42; 13,2 ± 67,6 (H50); 159,1 ± 52,2 (H100).

**Conclusiones:** La ingesta de sal en la población estudiada es de 14,9 ± 4,9 g/día. No encontramos correlación entre la natriuria y la calciuria con la dieta habitual, pero sí con ingestas de sal de 11,25 y 16,25 g. Con la ingesta de ClNa habitual, por cada gramo de sal aumenta la calciuria 5,46 mg. Con 100 mg de Higrotona la calciuria disminuye 50,7 mg/24h. Los datos podrían ser de utilidad para el manejo de pacientes con hipercalcemia excretora o hipoparatiroidismo.

### 63. SERIE DE 13 PACIENTES CON HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR CON DIAGNÓSTICO GENÉTICO CONFIRMADO: VARIABILIDAD CLÍNICA Y RETO DIAGNÓSTICO

C. Carretero, G. Martínez de Pinillos, M.M. Viloria, J.M. García de Quirós, I. Fernández, J.Á. Romero, F. García, A. Jiménez y M.V. Cózar

Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

**Introducción:** La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) es una entidad de curso benigno que se ha definido tradicionalmente por presentar valores ligeramente elevados de calcemia, hipocalciuria (< 200 mg/24h) y niveles inapropiadamente normales o ligeramente elevados de PTH. Sin embargo, la introducción del diagnóstico genético ha permitido conocer un espectro de casos cuya presentación puede alejarse del patrón clínico clásico.

**Métodos:** Revisamos 13 pacientes atendidos en nuestro centro entre 2009-2017 con diagnóstico genético confirmado de HHF. Se valoraron parámetros analíticos (calcemia, fosfatemia, PTH, 25-OH-Vitamina D y calciuria/24h) y se calculó el cociente entre los aclaramientos de calcio/creatinina (Ca/CrCl). Revisamos los niveles históricos máximos y mínimos de calcemia y calciuria/24h junto con la evolución clínica de cada paciente.

**Resultados:** Calcemia:  $11,03 \pm 0,4$  mg/dl ( $9,3-12,6$  mg/dl), calciuria  $173 \pm 84$  mg/24h ( $36-549$  mg/24h), PTH  $56,7 \pm 28,3$  pg/ml ( $26,4-106,9$  pg/ml). Se identificó calciuria > 200 mg/24h en 9 pacientes y > 300 mg/24h en 4 pacientes en alguna determinación. El Ca/CrCl fue < 0,01 en 11 casos y entre 0,01-0,02 en los 2 casos restantes. 2 pacientes presentaron nefrolitiasis y 3 pacientes habían sido paratiroidectomizados antes del diagnóstico genético de HHF. Se identificaron 4 mutaciones diferentes en gen del receptor CaSR, 3 de las cuales no habían sido descritas previamente.

**Conclusiones:** Nuestra serie refleja la amplia variabilidad clínica de la HHF, tanto interindividual como en distintas determinaciones del mismo paciente. El valor absoluto de calciuria/24h es un parámetro poco fiable que puede llevar a errores en el diagnóstico en aquellos casos que se alejan del patrón clínico clásico, siendo la determinación de Ca/CrCl un parámetro clave para su sospecha. El estudio genético del gen de CaSR puede ayudar a esclarecer el diagnóstico en estos casos y evitar otros procedimientos médicos o quirúrgicos innecesarios.

### 64. VALIDEZ DE LA ECOENDOSCOPIA EN EL DIAGNÓSTICO DE LOS ADENOMAS PARATIROIDEOS NO LOCALIZADOS CON OTRAS PRUEBAS DE IMAGEN

R. Miralles Moragrega<sup>a</sup>, C. Navarro Hoyas<sup>a</sup>, A. Carrión Tomás<sup>b</sup>, J.R. Aparicio Tormo<sup>c</sup>, L. Delegido Gómez<sup>a</sup>, B. López Muñoz<sup>a</sup>, P. Revert Marrahi<sup>a</sup>, J. Campuzano Jara<sup>a</sup>, V. González-Sánchez<sup>a</sup> y S. Serrano Corredor<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo; <sup>c</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

**Introducción:** La localización preoperatoria del adenoma paratiroideo (AP) permite realizar una cirugía mínimamente invasiva en el hiperparatiroidismo (HP), disminuyendo el tiempo quirúrgico y las complicaciones. Sin embargo, las técnicas de imagen habituales en ocasiones no son concluyentes en la detección del AP. Por ello, es preciso validar nuevas pruebas de imagen que puedan facilitar su diagnóstico.

**Objetivos:** Determinar la validez de la ecoendoscopia en el diagnóstico de los AP no localizados con ecografía y gammagrafía, utilizando como prueba de referencia la anatomía patológica del AP o la curación bioquímica del HP. Comparar la exactitud de las tres pruebas en la lateralización de los AP.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo. Criterios de inclusión: pacientes diagnosticados de HP con localización negativa o dudosa del AP por ecografía y gammagrafía. Variable resultado: sensibilidad (S) y valor predictivo positivo (VPP) de las 3 pruebas. Análisis estadístico: variables paramétricas expresadas como media y desviación estándar. Tablas de contingencia para el cálculo de S y VPP. Datos procesados con el programa SPSS Statistics 21.

**Resultados:** 23 pacientes, 74% mujeres, edad  $60,2 \pm 13,7$  años, tiempo de evolución del HP  $3,5 \pm 1,9$  años. Criterios quirúrgicos: 57% hipercalcemia, 40% enfermedad renal, 35% enfermedad ósea y 17% edad < 50 años. 74% presentaban  $\geq 2$  criterios quirúrgicos. La S de la ecoendoscopia para la localización del AP fue del 65% (ecografía 10%, gammagrafía 26%) y para la lateralización del 82% (ecografía 33%, gammagrafía 52%). El VPP de la ecoendoscopia para la localización del AP fue del 61% (ecografía 33%, gammagrafía 86%) y para la lateralización del 95% (ecografía 33%, gammagrafía 86%).

**Conclusiones:** La ecoendoscopia es una prueba de localización prequirúrgica que aporta una alta sensibilidad en el diagnóstico y en la lateralización del AP no detectado por ecografía y gammagrafía.

### 65. EL DENOSUMAB REDUCE LA DISCAPACIDAD POR DOLOR AXIAL Y MEJORA LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN MUJERES CON FRACTURAS VERTEBRALES POR FRAGILIDAD

M.M. Muñoz, M. Novella y M. Hayón

Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada. España.

**Objetivos:** Evaluar la efectividad de denosumab en la reducción de la discapacidad relacionada con el dolor axial y mejora de la calidad de vida relacionada con la salud en mujeres con osteoporosis posmenopáusica y fracturas vertebrales.

**Métodos:** Se incluyeron mujeres mayores de 50 años con diagnóstico de osteoporosis posmenopáusica que habían experimentado al menos una fractura vertebral por fragilidad. Fueron tratadas con

Tabla O-65

	T0	T1	T2	Valor p
SPI	58,49 $\pm$ 19,94	45,03 $\pm$ 21,97	40,38 $\pm$ 21,21	p < 0,001*
CSF-12	29,5 (24,6-34,1)	35,4 (29-40,9)	35,7 (29,3-42,95)	p < 0,001**
CSM-12	37,0 (29,55-44,72)	44,6 (35,5-53,85)	45,9 (36,92-55,17)	p < 0,001**
EQ-5D-3L	0,60 (0,32-0,76)	0,69 (0,6-0,81)	0,69 (0,6-0,82)	p < 0,001**
EQ-VAS	4,67 $\pm$ 1,86	5,68 $\pm$ 1,5	6,20 $\pm$ 1,63	p < 0,001*

Las variables continuas se expresan como medias  $\pm$  desviación estándar. Las variables categóricas se expresan como medianas (rango intercuartílico). \*Test de Friedman; \*\*ANOVA para medidas repetidas.

denosumab subcutáneo (60 mg/semestral) y suplementos de calcio carbonato (500-100 mg/día) y colecalciferol (800 UI/día) durante un año. Se evaluaron los siguientes parámetros de forma basal (T0), a los 6 meses (T1) y a los 12 meses (T2) de tratamiento con denosumab: discapacidad relacionada con dolor axial (evaluada mediante el *Spine Pain Index -SPI-*), calidad de vida relacionada con la salud (evaluada mediante cuestionario SF-12 con su componente sumario físico -CSF-12- y mental -CSM-12-, índice *EuroQol-5D-3L* y *EuroQol* con escala visual analógica -*EuroQol-VAS-*).

**Resultados:** Se reclutaron 140 mujeres, con una edad media de  $74,89 \pm 8,80$  años, con un IMC medio de  $26,13 \pm 3,93$  kg/m<sup>2</sup>, el resultado de las variables recogidas se muestran en la tabla.

**Conclusiones:** Nuestros resultados demuestran que denosumab es efectivo en la reducción de la discapacidad relacionada con dolor axial y en mejorar la calidad de vida relacionada con la salud en mujeres con fractura vertebral osteoporótica ya a partir de los 6 meses de tratamiento con denosumab, y estos hallazgos se mantienen al año de tratamiento con el mismo.

## 66. TRABECULAR BONE SCORE EN LA EVALUACIÓN DEL PACIENTE SOMETIDO A TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA OBESIDAD

S. Botella Martínez<sup>a</sup>, M. Rodríguez Fraile<sup>b</sup>, E. Petrina Jauregui<sup>a</sup>, A. Zugasti Murillo<sup>a</sup> y A. Marí Sanchis<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. España. <sup>b</sup>Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España.

**Introducción:** La cirugía bariátrica es una terapia eficaz en el tratamiento de la obesidad. Lamentablemente, puede tener un efec-

to deletéreo en el hueso debido a los cambios adaptativos a la pérdida de peso, déficits de nutrientes y cambios hormonales. El Trabecular Bone Score (TBS) es un parámetro que se extrae del DXA y aporta información sobre la microarquitectura ósea. Su utilidad clínica en estos pacientes se desconoce

**Objetivos:** Valorar si el Trabecular Bone Score es de utilidad y aporta información complementaria en la evaluación ósea del paciente sometido a cirugía bariátrica.

**Métodos:** Se han incluido a 30 pacientes (26 mujeres y 4 hombres) con una media de edad de 58 años, sometidos a tratamiento quirúrgico de la obesidad (bypass gástrico o derivación bilio-pancreática) y a los cuales se les había realizado una DXA al año de la intervención. Hemos realizado un estudio descriptivo retrospectivo analizando la asociación entre el TBS y la aparición de fractura por fragilidad tras la cirugía. Asimismo se evaluó la asociación entre la presencia de fractura por fragilidad y otras variables como el tipo de cirugía, la existencia de diabetes prequirúrgica y el porcentaje de peso perdido tras la intervención.

**Resultados:** La media de pérdida de peso tras la cirugía fue del 29,5% del peso corporal. Del total de la muestra de 30 pacientes incluidos en el estudio, 8 de ellos (26%) experimentaron una fractura por fragilidad transcurridos 10 años tras la intervención. El valor promedio de TBS al año de la cirugía fue de -0,262. El grupo que se fracturó presentaba unos niveles significativamente menores frente a los que no experimentaron fractura ( $-1,225 \pm 0,4$  vs  $0,202 \pm 0,3$ ,  $p = 0,01$ ).

**Conclusiones:** En nuestra población, el TBS tras la intervención fue significativamente menor en los sujetos que posteriormente sufrirían una fractura por fragilidad. La incorporación del TBS en los estudios densitométricos podría ser de utilidad en estos pacientes.

# evoluACCIONA

en el tratamiento de tus pacientes con DM2

## Rompiendo hábitos para avanzar



- Única combinación con dosis fija.<sup>1</sup>
- 1 comprimido dos veces al día a cualquier hora con alimentos.<sup>1</sup>
- Combinación de iSGLT2 con datos de eficacia y seguridad a 4 años.<sup>2</sup>



	iDPP4	iSGLT2
<b>HbA<sub>1c</sub><sup>3</sup></b>	↓	↓↓
<b>Peso<sup>3</sup></b>	↔	↓↓

Adaptado de Storgaard 2016

<b>Presión arterial<sup>4</sup></b>	/	↓↓
-------------------------------------	---	----

Adaptado de Baker 2014

<b>Hipoglucemias<sup>5</sup></b>	↔	↔
----------------------------------	---	---

Adaptado de AACE 2016



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

\*Dapagliflozina, primer iSGLT2 comercializado en 2013. Para más información consulte Ficha técnica.

Dapagliflozina no está indicado en el tratamiento de la presión arterial.

Dapagliflozina no está indicado en el tratamiento de la obesidad, y la pérdida de peso fue un criterio de valoración secundario en los ensayos clínicos.

1. Ficha Técnica Xigduo. 2. Del Prato, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. Diabetes Obes Metab. 2015 Jun;17(6):581-90. 3. Storgaard, H, et al. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016 Nov 11;11(11):e0166125. doi: 10.1371/journal.pone.0166125. eCollection 2016. 4. Baker W, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Am Soc Hypertens. 2014;8(4):262-75.e9. 5. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm. Último acceso Abril 2016 <https://www.aace.com/publications/algorithm>.

## FICHA TÉCNICA PROMOCIONAL

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.** Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina y 850 mg de hidrocloreuro de metformina. Cada comprimido contiene dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina y 1.000 mg de hidrocloreuro de metformina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimidos de color marrón, biconvexos, de 9,5 x 20 mm, ovalados, recubiertos con película, con "5/850" grabado en una cara y "1067" en la otra. Comprimidos de color amarillo, biconvexos, de 10,5 x 21,5 mm, ovalados, recubiertos con película, con "5/1000" grabado en una cara y "1069" en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Xigduo está indicado en adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2 como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico: • en pacientes no controlados adecuadamente con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia; • en combinación con otros medicamentos hipoglucémiantes, como la insulina, en pacientes no controlados adecuadamente con metformina y estos medicamentos (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1 para consultar los datos disponibles sobre las diferentes combinaciones); • en pacientes que ya se están tratando con la combinación de dapagliflozina y metformina en comprimidos separados. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología: *Adultos con función renal normal (TFG ≥90 ml/min).* **En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia o con metformina en combinación con otros medicamentos hipoglucémiantes incluyendo insulina:** La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día. Cada comprimido contiene una dosis fija de dapagliflozina y metformina (ver sección 2). Los pacientes no controlados adecuadamente con metformina sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucémiantes, incluida la insulina, deben recibir una dosis diaria total de Xigduo equivalente a dapagliflozina 10 mg, más la dosis diaria total de metformina o la dosis terapéutica apropiada más próxima que ya estén tomando. Cuando Xigduo se usa en combinación con insulina o un secretagogo de insulina como sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o sulfonilurea para disminuir el riesgo de hipoglucemia (ver las secciones 4.5 y 4.8). **En pacientes que ya están tomando dapagliflozina y metformina en comprimidos distintos:** Los pacientes que estén recibiendo tratamiento con dapagliflozina (10 mg de dosis total diaria) y metformina en comprimidos distintos y cambian a Xigduo deben recibir la misma dosis diaria de dapagliflozina y metformina que ya están tomando o la dosis más próxima terapéuticamente apropiada de metformina. **Poblaciones especiales:** *Insuficiencia renal:* No se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, TFG 60-89 ml/min. La dosis diaria máxima de metformina es 3.000 mg y se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Sin embargo, se debe considerar una reducción de la dosis en relación con la disminución de la función renal. Si no se dispone de la dosis adecuada de Xigduo se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija. Se debe evaluar la TFG 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. Xigduo no está recomendado para uso en pacientes con TFG < 60 ml/min (ver sección 4.4). La eficacia de dapagliflozina es dependiente de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. **Insuficiencia hepática:** Este medicamento no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2). **Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):** Debido a que la metformina se elimina en parte por los riñones y como los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidad de tener la función renal disminuida, este medicamento se debe usar con precaución a medida que aumenta la edad. Es necesario vigilar la función renal para prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en pacientes de edad avanzada (ver las secciones 4.3 y 4.4). También se debe tener en cuenta el riesgo de depleción del volumen con la dapagliflozina (ver las secciones 4.4 y 5.2). Debido a la experiencia terapéutica limitada con dapagliflozina en pacientes de 75 años o mayores, no se recomienda el inicio del tratamiento en esta población. **Población pediátrica:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Xigduo en niños y adolescentes de 0 a < 18 años. No se dispone de datos. **Forma de administración:** Xigduo debe tomarse dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina. **4.3 Contraindicaciones.** Xigduo está contraindicado en pacientes con: 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); -pre coma diabético; -insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min) (ver las secciones 4.4 y 5.2); -cuadros agudos que puedan alterar la función renal como: -deshidratación, -infección grave, -shock; -enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipotensión tisular, como: -insuficiencia cardíaca o respiratoria, -infarto de miocardio reciente, -shock; -insuficiencia hepática (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2); -intoxicación etílica aguda, alcoholismo (ver sección 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Generales:** Xigduo no se debe usar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. **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 cardiovascular o septicémica. 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), Xigduo 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 AINEs) 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 de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar Xigduo 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. **Función renal:** La eficacia de dapagliflozina, un componente de este medicamento, depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. Por tanto, no se recomienda emplear este medicamento en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (pacientes con TFG < 60 ml/min) (ver sección 4.2). La metformina se excreta por el riñón, y la insuficiencia renal de moderada a grave aumenta el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4). Se debe evaluar la función renal: -Antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces (ver las secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2). -Para la función renal con niveles de TFG que se aproximen a una insuficiencia renal moderada y en pacientes de edad avanzada, al menos de 2 a 4 veces al año. -Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica. -Si la función renal cae por debajo de una TFG < 60 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento. -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). El deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Se recomienda especial precaución en situaciones en las que pueda disminuir la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento con un antihipertensivo o diurético o al comenzar tratamiento con un AINE. **Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen, hipotensión y/o desequilibrios electrolíticos:** Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial (ver sección 5.1), que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes que estén recibiendo diuréticos del asa (ver sección 4.5) o que presenten depleción del volumen, debido por ejemplo a enfermedades agudas (tales como enfermedad gastrointestinal). Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada. Para los pacientes que estén recibiendo este medicamento, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con este medicamento en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija (ver sección 4.8). **Cetoacidosis diabética:** Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores de la SGLT2, incluida dapagliflozina, en ensayos clínicos y tras la comercialización. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina. El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre. En pacientes donde se sospecha o diagnóstica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina. Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado. Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis. Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-C disminuido o con diabetes autoinmune

latente del adulto [LADA] o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que se haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro. La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2. **Infecciones del tracto urinario:** En un análisis conjunto de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia con dapagliflozina en comparación con placebo (ver sección 4.8). La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una frecuencia similar al control. La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por tanto, se debe considerar la interrupción temporal de la medicación durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis. **Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):** Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes (ver las secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.1). En pacientes de ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal o fallo renal, en comparación con placebo. La reacción adversa notificada más frecuentemente, relacionada con la función renal, fue aumento de la creatinina sérica, siendo la mayoría transitoria y reversible (ver sección 4.8). Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos. En pacientes ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen (ver sección 4.8). La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento en esta población (ver las secciones 4.2 y 5.2). **Insuficiencia cardíaca:** La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA. **Uso en pacientes tratados con pioglitazona:** Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable (ver las secciones 4.8 y 5.3), como medida de precaución, no se recomienda el uso de este medicamento en pacientes que estén siendo tratados de forma concomitante con pioglitazona. Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona, sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona. **Aumento del hematocrito:** Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina (ver sección 4.8); por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado. **Combinaciones no estudiadas:** No se ha estudiado la dapagliflozina en combinación con análogos del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1). **Análisis de orina:** Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando este medicamento presentarán resultados positivos para la glucosa en orina. **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. La administración de Xigduo 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). **Cirugía:** Xigduo 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. **Cambio en la situación clínica de pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada:** Debido a que este medicamento contiene metformina, un paciente con diabetes de tipo 2 previamente bien controlada con él que desarrolle valores analíticos alterados o enfermedad clínica (especialmente enfermedad no concreta y mal definida), debe ser evaluado cuanto antes para descartar la presencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas en suero, glucemia y, si está indicado, valores de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si aparece cualquier tipo de acidosis, se debe suspender el tratamiento de inmediato e instaurar otras medidas correctoras adecuadas. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** La administración conjunta de varias dosis de dapagliflozina y metformina no altera significativamente la farmacocinética de la dapagliflozina ni de la metformina en sujetos sanos. No se han realizado estudios de interacciones con Xigduo. A continuación se refleja la información disponible sobre los principios activos individuales. **Dapagliflozina. Interacciones farmacodinámicas. Diuréticos:** Este medicamento puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección 4.4). **Insulina y secretagogos de la insulina:** La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapagliflozina (ver las secciones 4.2 y 4.8). **Interacciones farmacocinéticas:** El metabolismo de dapagliflozina se produce principalmente vía glucuronconjugación mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9). En estudios *in vitro*, la dapagliflozina no fue inhibidor del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por consiguiente, no se espera que este medicamento altere el aclaramiento metabólico de los fármacos que se administren simultáneamente y que sean metabolizados por estas enzimas. **Efecto de otros medicamentos sobre dapagliflozina:** Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la farmacocinética de la dapagliflozina no se ve alterada por la pioglitazona, sitagliptina, glibemiprida, voglibosina, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina. Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras), se observó una disminución del 22% en la exposición sistémica (AUC) a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera ningún efecto clínicamente significativo con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital). Después de la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor del UGT1A9), se observó un aumento del 55% en la exposición sistémica a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. **Efecto de la dapagliflozina sobre otros medicamentos:** Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de pioglitazona, sitagliptina, glibemiprida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de P gp) o warfarina (5 warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni los efectos anticoagulantes de la warfarina medidos por el INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina 20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) resultó en un aumento del 19% del AUC de la simvastatina y un 31% del AUC del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes. **Otras interacciones:** No se han estudiado los efectos del tabaco, la alimentación, los medicamentos a base de plantas ni el consumo de alcohol sobre la farmacocinética de dapagliflozina. **Población pediátrica:** Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. **Metformina. Uso concomitante no recomendado:** Las sustancias catiónicas que son eliminadas mediante secreción tubular renal (p. ej., la cimetidina) pueden interactuar con la metformina al competir por los sistemas comunes de transporte tubular renal. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales demostró que la cimetidina, administrada como 400 mg dos veces al día, aumentaba la exposición sistémica a metformina (AUC) en un 50% y la C<sub>max</sub> en un 81%. Por consiguiente, se debe considerar una estrecha vigilancia del control glucémico, un ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes cuando se administren de forma conjunta fármacos catiónicos eliminados mediante secreción tubular renal. **Alcohol:** La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática asociada a metformina, principio activo de este medicamento (ver sección 4.4). Se debe evitar el consumo de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol. **Medios de contraste yodados:** La administración intravascular de medios de contraste yodados puede conducir a nefropatía inducida por contraste, dando lugar a la acumulación de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica. La administración de Xigduo 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:** 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 realizar controles más frecuentes de la glucemia, especialmente al inicio del tratamiento con este tipo de medicamentos. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento hipoglucemiante durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando éste se retire. 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 inician o se utilizan estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal. **Insulina y secretagogos de la insulina:** La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, se puede necesitar una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando 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 Xigduo o dapagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratas han mostrado toxicidad para el riñón en desarrollo en el periodo de tiempo correspondiente al segundo y tercer trimestres del embarazo humano (ver sección 5.3). Por lo tanto, no se recomienda el uso de este medicamento durante el segundo y tercer trimestres de embarazo. Los datos limitados sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas no indican un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales con metformina no indican efectos perjudiciales para el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Cuando la paciente planea quedarse embarazada, y durante el embarazo, se recomienda que la diabetes no sea tratada con este medicamento, sino que se emplee insulina

para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cercanos posible a lo normal, para reducir el riesgo de malformaciones del feto asociadas a niveles anormales de glucosa en sangre. **Lactancia.** Se desconoce si este medicamento o la dapagliflozina (y/o sus metabolitos) se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran la excreción de dapagliflozina/metabolitos en la leche, así como efectos farmacológicos en las crías lactantes (ver sección 5.3). La metformina se excreta en la leche materna humana en pequeñas cantidades. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes. Este medicamento no se debe utilizar durante la lactancia. **Fertilidad.** No se ha estudiado el efecto de este medicamento o la dapagliflozina sobre la fertilidad en seres humanos. En ratas macho y hembra, la dapagliflozina no tuvo efectos sobre la fertilidad en ninguna de las dosis analizadas. Para metformina, los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de la dapagliflozina o de la metformina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe alertar a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza este medicamento en combinación con otros medicamentos utilizados para disminuir la glucosa conocidos por provocar hipoglucemia. **4.8 Reacciones adversas.** Se ha demostrado que Xigduo es bioequivalente a dapagliflozina y metformina administradas de forma simultánea (ver sección 5.2). No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de Xigduo. **Dapagliflozina más metformina. Resumen del perfil de seguridad.** En un análisis de 5 estudios controlados con placebo de dapagliflozina añadida a la metformina, los resultados de seguridad fueron similares a los del análisis conjunto pre-especificado de 12 estudios con dapagliflozina controlados con placebo (véase Dapagliflozina, Resumen del perfil de seguridad, a continuación). No se identificaron reacciones adversas adicionales en el grupo de dapagliflozina más metformina en comparación con las notificadas con los componentes individuales. En el análisis conjunto realizado por separado de dapagliflozina añadida a metformina, 623 sujetos se trataron con dapagliflozina 10 mg como añadido a metformina y 523 se trataron con placebo más metformina. **Dapagliflozina. Resumen del perfil de seguridad.** En un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, 2.360 sujetos fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo. La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la hipoglucemia, que dependió del tipo de tratamiento de base usado en cada estudio. La frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar entre los grupos de tratamiento, incluido placebo, con las excepciones de los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea (SU) y adición a insulina. Los tratamientos de combinación con sulfonilurea y adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia (ver Hipoglucemia más abajo). **Tabla de reacciones adversas.** Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los ensayos clínicos de dapagliflozina más metformina, los ensayos clínicos de dapagliflozina y los ensayos clínicos de metformina controlados con placebo y en la experiencia post-comercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas incluidas a continuación se clasifican según la frecuencia y sistema de clasificación de órganos. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1. Reacciones adversas en ensayos clínicos con dapagliflozina y metformina de liberación inmediata y datos post-comercialización.**

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raras
Infecciones e infestaciones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas <sup>a,c</sup> Infección del tracto urinario <sup>b,d</sup>	Infección por hongos <sup>e</sup>		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) <sup>g</sup>		Depleción del volumen <sup>h,i</sup> Sed <sup>j</sup>	Cetoacidosis diabética <sup>k</sup>	Acidosis láctica Déficit de vitamina B12 <sup>l,m</sup>
Trastornos del sistema nervioso		Alteración del gusto <sup>n</sup> Mareos			
Trastornos gastrointestinales	Síntomas gastrointestinales <sup>s</sup>		Estreñimiento <sup>o</sup> Sequedad de boca <sup>p</sup>		
Trastornos hepato biliares					Trastornos de la función hepática <sup>q</sup> Hepatitis <sup>r</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Urticaria <sup>s</sup> Eritema <sup>t</sup> Prurito <sup>u</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda <sup>v</sup>			
Trastornos renales y urinarios		Disuria Poliuria <sup>w</sup>	Nicturia <sup>x</sup> Insuficiencia renal <sup>y,z</sup>		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal <sup>aa</sup> Prurito genital <sup>ab</sup>		
Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito <sup>ac</sup> Disminución del aclaramiento renal de creatinina <sup>ad</sup> Dislipidemia <sup>ae</sup>	Aumento de la creatinina sanguínea <sup>af</sup> Aumento de la urea sanguínea <sup>ag</sup> Disminución de peso <sup>ah</sup>		

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Dapagliflozina más metformina. Hipoglucemia.** En estudios con dapagliflozina combinada en adición a la metformina, se notificaron episodios menores de hipoglucemia con frecuencias similares en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más metformina (6,9%) y en el grupo de placebo más metformina (5,5%). No se notificaron episodios graves de hipoglucemia. En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea de hasta 24 semanas, se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los sujetos que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea. No se notificaron episodios graves de hipoglucemia. **Dapagliflozina. Hipoglucemia.** La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en cada estudio. Para estudios de dapagliflozina como adición a metformina o como adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar ( $< 5\%$ ) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los episodios graves de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. En un estudio con tratamiento de adición a insulina se observó una mayor incidencia de hipoglucemia (ver sección 4.5). En un estudio de adición a insulina de hasta 104 semanas, se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las Semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las Semanas 24 y 104. En las Semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina. **Depleción del volumen.** Se notificaron reacciones relacionadas con depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en  $< 0,2\%$  de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo (ver sección 4.4). **Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas.** Se notificó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% para dapagliflozina y placebo, respectivamente) y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente. **Infecciones del tracto urinario.** Las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con dapagliflozina en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente; ver sección 4.4). La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente. **Aumento de creatinina.** Las reacciones adversas al medicamento relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). Esta agrupación de reacciones se notificó en el 3,2% y el 1,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de eGFR  $\geq 30$  y  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9,3% con placebo). Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de  $\leq 0,5$  mg/dl desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento. **Hormona paratiroidea (PTH).** Se observaron ligeros aumentos en los niveles séricos de PTH, siendo los aumentos mayores en individuos con niveles iniciales de concentración de PTH más elevados. Las mediciones de la densidad ósea en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve no indicaron ninguna pérdida ósea durante un período de tratamiento de dos años. **Tumores.** Durante los ensayos clínicos, la proporción global de sujetos con tumores malignos o no específicos fue similar entre aquellos tratados con dapagliflozina (1,50%) y placebo/comparador (1,50%), y no hubo ninguna señal de carcinogenicidad o mutagenicidad en los datos en animales (ver sección 5.3). Cuando se toman en consideración los casos de tumores que ocurren en distintos órganos y sistemas, el riesgo relativo asociado a dapagliflozina fue superior a 1 para algunos tumores (vejiga, próstata, mama) e inferior a 1 para otros (p. ej. sangre y sistema linfático, ovarios, tracto renal), no resultando en un aumento general del riesgo de tumores asociado a dapagliflozina. El riesgo aumentado/disminuido no fue estadísticamente significativo en ninguno de los órganos o sistemas. Teniendo en consideración la falta de hallazgos de tumores en los estudios no clínicos, además del corto período de latencia entre la primera exposición al medicamento y el diagnóstico del tumor, la relación causal se considera improbable. Debido a que los desequilibrios numéricos en los tumores de mama, vejiga y próstata deben considerarse con precaución, se continuará investigando en los estudios post-autorización. **Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años).** En sujetos  $\geq 65$  años de edad, las reacciones adversas relacionadas con la insuficiencia o el fallo renal se notificaron en el 7,7% de los sujetos tratados con dapagliflozina y el 3,8% de los sujetos tratados con placebo (ver sección 4.4). La reacción adversa notificada con más frecuencia, relacionada con la función renal, fue el aumento de la creatinina sérica. La mayoría de estas reacciones fueron transitorias y reversibles. En sujetos  $\geq 65$  años de edad, las reacciones adversas de depleción del volumen, más frecuentemente notificadas como hipotensión, se notificaron en el 1,7% y 0,8% de los pacientes tratados con dapagliflozina y pacientes tratados con placebo, respectivamente (ver sección 4.4). **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](http://www.notificaram.es). **4.9 Sobredosis.** No se ha estudiado la eliminación de dapagliflozina mediante hemodiálisis. El método más eficaz para eliminar la metformina y el lactato es la hemodiálisis. **Dapagliflozina.** Dapagliflozina no mostró toxicidad en sujetos sanos con dosis únicas orales de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada en humanos). Estos sujetos presentaron glucosa detectable en orina durante un período de tiempo relacionado con la dosis (al menos 5 días para la dosis de 500 mg), sin ninguna notificación de deshidratación, hipotensión o desequilibrio electrolítico y sin ningún efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la de placebo. En los estudios clínicos en los que se administraron dosis de hasta 100 mg una vez al día (10 veces la dosis máxima recomendada en humanos) durante 2 semanas a sujetos sanos y a sujetos con diabetes tipo 2, la incidencia de hipoglucemia fue ligeramente mayor que con placebo y no estuvo relacionada con la dosis. Las tasas de acontecimientos adversos incluyendo deshidratación o hipotensión fueron similares a las de placebo, y no hubo alteraciones relacionadas con la dosis clínicamente significativas en los parámetros de laboratorio, incluyendo electrolitos séricos y biomarcadores de la función renal. En caso de sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de mantenimiento adecuado a función del estado clínico del paciente. **Metformina.** Una gran sobredosis o los riesgos concomitantes de la metformina pueden producir acidosis láctica. La acidosis láctica es una urgencia médica que debe tratarse en un hospital. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes. Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD15. **Mecanismo de acción.** Xigduo combina dos medicamentos antihiperlipemiantes con mecanismos de acción diferentes y complementarios, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes de tipo 2: dapagliflozina, un inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2) e hidrocloruro de metformina, un miembro de la clase de las biguanidas. **Dapagliflozina.** Dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible muy potente (K<sub>i</sub>: 0,55 nM) del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2). El SGLT2 se expresa de forma selectiva en el riñón sin que se haya detectado ninguna expresión en más de 70 tejidos distintos, incluyendo el hígado, músculo esquelético, tejido adiposo, mama, vejiga y cerebro. El SGLT2 es el transportador predominante responsable de la reabsorción de la glucosa tras la filtración glomerular para devolverla a la circulación. A pesar de la presencia de hiperglucemia en la diabetes tipo 2, la reabsorción de la glucosa filtrada continúa. La dapagliflozina mejora los niveles de glucosa plasmática en ayunas y posprandial reduciendo la reabsorción renal de la glucosa, lo que conduce a la excreción de glucosa en orina. Esta excreción de glucosa (efecto glucurético) se observa después de la primera dosis, es continua durante el intervalo de administración de 24 horas y se mantiene durante el tratamiento. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón mediante este mecanismo depende de la concentración de glucosa en sangre y de la TFG. La dapagliflozina no altera la producción endógena normal de glucosa en respuesta a la hipoglucemia. La dapagliflozina actúa con independencia de la secreción de insulina y de la acción de la insulina. Se ha observado una mejoría de la evaluación del modelo de homeostasis para la función de las células beta (HOMA en células beta) en los estudios clínicos con dapagliflozina. La excreción urinaria de glucosa

<sup>a</sup> La tabla muestra los datos de las reacciones adversas hasta 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico, excepto lo marcado con §, para los que las reacciones adversas y las categorías de frecuencia se basan en información de la Ficha Técnica de metformina disponible en la Unión Europea. <sup>b</sup> Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente. <sup>c</sup> Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por *Candida*, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar. <sup>d</sup> Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis. <sup>e</sup> La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión. <sup>f</sup> La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: poliuria, poliuria, aumento de la diuresis. <sup>g</sup> La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30% con dapagliflozina 10 mg frente al -0,33% con placebo. Los valores de hematocrito  $>55\%$  fueron notificados en el 1,3% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo. <sup>h</sup> El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado a una disminución de la absorción de vitamina B12 que muy rara vez podría conducir a déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (p. ej., anemia megaloblástica). <sup>i</sup> Los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito se producen con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. <sup>j</sup> El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5% frente a -0,0%; colesterol HDL 6,0% frente a 2,7%; colesterol LDL 2,9% frente a -1,0%; triglicéridos -2,7% frente a -0,7%. <sup>k</sup> Ver sección 4.4. <sup>l</sup> Notificadas en  $\geq 2\%$  de los sujetos y  $\geq 1$  más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo. <sup>m</sup> Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en  $\geq 0,2\%$  de los sujetos y un  $\geq 0,1\%$  más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

(glucorésis) inducida por dapagliflozina se asocia a una pérdida calórica y una reducción del peso. La inhibición del cotransportador de glucosa y sodio por dapagliflozina también se asoció a diuresis leve y a natriuresis transitoria. La dapagliflozina no inhibe otros transportadores de glucosa importantes para el transporte de glucosa a los tejidos periféricos y es > 1.400 veces más selectiva por el SGLT2 frente al SGLT1, el principal transportador intestinal responsable de la absorción de glucosa. **Metformina.** La metformina es una biguanida con efectos antihiperlipemiantes que reduce la glucosa plasmática basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina y, por consiguiente, no produce hipoglucemia. La metformina puede actuar por tres mecanismos: -por disminución de la producción hepática de glucosa al inhibir la gluconeogénesis y la glucogenólisis; -aumentando ligeramente la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización periféricas de glucosa en el músculo; -retrasando la absorción intestinal de glucosa. La metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno al actuar sobre la glucógeno sintetasa. La metformina aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos específicos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT-1 y GLUT-4). **Efectos farmacodinámicos. Dapagliflozina.** Se observaron aumentos de la cantidad de glucosa excretada en la orina en sujetos sanos y en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 después de la administración de dapagliflozina. Se excretaron aproximadamente 70 g de glucosa en orina al día (equivalente a 280 Kcal/día) con una dosis de dapagliflozina de 10 mg/día en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 durante 12 semanas. Se observaron indicios de una excreción de la glucosa sostenida en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina 10 mg/día hasta 2 años. Esta excreción urinaria de glucosa con dapagliflozina también provoca diuresis osmótica y aumenta el volumen de orina en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2. Los incrementos del volumen de orina observados en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina 10 mg se mantuvieron a las 12 semanas y ascendieron a aproximadamente 375 ml/día. El aumento del volumen de orina se asoció a una ligera elevación transitoria de la excreción urinaria de sodio que no se asoció a alteraciones de la concentración sérica de sodio. La excreción urinaria de ácido úrico también aumentó de forma transitoria (durante 3-7 días) y estuvo acompañada de una reducción mantenida de la concentración sérica de ácido úrico. A las 24 semanas, las reducciones de las concentraciones séricas de ácido úrico fueron de -48,3 a -18,3 micromoles/l (-0,87 a -0,33 mg/dl). Se comparó la farmacodinámica de 5 mg de dapagliflozina dos veces al día y 10 mg de dapagliflozina una vez al día en sujetos sanos. La inhibición en el estado estacionario de la reabsorción renal de glucosa y la cantidad de excreción de glucosa en la orina a lo largo de un periodo de 24 horas fueron las mismas con ambos regímenes posológicos. **Metformina.** En humanos, con independencia de su acción sobre la glucemia, la metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados a medio plazo o largo plazo: la metformina reduce los valores de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. En los estudios clínicos, el uso de metformina se asoció a un peso corporal estable o a una leve pérdida de peso. **Eficacia clínica y seguridad.** La administración conjunta de dapagliflozina y metformina se ha estudiado en pacientes con diabetes de tipo 2 no controlados adecuadamente con metformina sola o en combinación con un inhibidor de DPP-4 (sitagliptina), sulfonilurea o insulina. El tratamiento con dapagliflozina más metformina a todas las dosis produjo mejoras clínicamente relevantes y estadísticamente significativas de la HbA1c y la glucosa plasmática en ayunas en comparación con placebo en combinación con metformina. Estos efectos glucémicos clínicamente relevantes se mantuvieron en extensiones a largo plazo de hasta 104 semanas. Se observaron reducciones de la HbA1c en todos los subgrupos, incluyendo sexo, edad, raza, duración de la enfermedad e índice de masa corporal (IMC) basal. Además, en la Semana 24, se observaron mejoras clínicamente relevantes y estadísticamente significativas en los cambios medios respecto al valor basal en el peso corporal con los tratamientos de combinación de dapagliflozina y metformina en comparación con el control. La reducción del peso corporal se mantuvo en extensiones a largo plazo de hasta 208 semanas. Además, se demostró que el tratamiento con dapagliflozina dos veces al día añadido a metformina es eficaz y seguro en sujetos diabéticos de tipo 2. Adicionalmente, se llevaron a cabo dos estudios controlados con placebo de 12 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión no controlada adecuadamente. **Control glucémico.** En un estudio de no-inferioridad de 52 semanas (con periodos de extensión de 52 y 104 semanas), con control activo, se evaluó la dapagliflozina 10 mg como tratamiento añadido a la metformina en comparación con una sulfonilurea (glipizida) como tratamiento complementario de metformina en sujetos con control glucémico insuficiente (HbA1c > 6,5% y < 10%). Los resultados mostraron una reducción media de la HbA1c similar desde el valor inicial hasta la Semana 52, en comparación con glipizida, demostrando por tanto, la no-inferioridad (Tabla 2). En la Semana 104, el cambio medio ajustado desde el valor inicial en la HbA1c fue -0,32% para dapagliflozina y -0,14% para glipizida, respectivamente. En la Semana 208, el cambio medio ajustado desde el valor inicial en la HbA1c fue de -0,10% para dapagliflozina y 0,20% para glipizida, respectivamente. En las semanas 52, 104 y 208, un porcentaje significativamente menor en el grupo tratado con dapagliflozina (3,5%, 4,3% y 5,0%, respectivamente) presentó al menos un episodio de hipoglucemia en comparación con el grupo tratado con glipizida (40,8%, 47% y 50,0%, respectivamente). La proporción de sujetos que permanecían en el estudio en la Semana 104 y en la Semana 208 fue del 56,2% y 39,7% para el grupo tratado con dapagliflozina y 50,0% y 34,6% para el grupo tratado con glipizida.

**Tabla 2. Resultados en la Semana 52 (LOCF<sup>a</sup>) de un estudio con control activo comparando dapagliflozina con en adición a la metformina.**

Parámetro	Dapagliflozina + metformina	Glipizida + metformina
N <sup>b</sup>	400	401
<b>HbA1c (%)</b>		
Valor inicial (media)	7,69	7,74
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-0,52	-0,52
Diferencia con respecto a glipizida + metformina <sup>d</sup>	-0,00 <sup>d</sup>	
(IC del 95%)	(-0,11; 0,11)	
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Valor inicial (media)	88,44	87,60
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-3,22	1,44
Diferencia con respecto a glipizida + metformina <sup>d</sup>	-4,65 <sup>e</sup>	
(IC del 95%)	(-5,14; -4,17)	

<sup>a</sup> LOCF: Última observación considerada. <sup>b</sup> Sujetos aleatorizados y tratados con una evaluación de eficacia inicial y al menos una posterior. <sup>c</sup> Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial. <sup>d</sup> No inferior a glipizida + metformina. <sup>e</sup> Valor p < 0,0001.

Dapagliflozina como tratamiento adicional a metformina sola, metformina en combinación con sitagliptina, sulfonilurea o insulina (con o sin medicamentos hipoglucemiantes orales adicionales, incluida la metformina) produjo reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c a las 24 semanas en comparación con placebo (p < 0,0001; Tablas 3, 4 y 5). Dapagliflozina 5 mg dos veces al día aportó reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c a las 16 semanas en comparación con los sujetos que recibieron placebo (p < 0,0001; Tabla 3). Las reducciones de la HbA1c observadas en la Semana 24 se mantuvieron en los estudios de adición en combinación. En el estudio de adición a metformina, las reducciones en la HbA1c se mantuvieron hasta la Semana 102 (el cambio medio ajustado con respecto al valor basal fue del -0,78% y 0,02% con dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente). En la Semana 48 para metformina más sitagliptina, el cambio medio ajustado con respecto al valor basal para dapagliflozina 10 mg y placebo fue de -0,44% y 0,15%, respectivamente. En la Semana 104 para insulina (con o sin medicamentos orales adicionales reductores de glucosa, incluida la metformina), las reducciones en la HbA1c fueron de -0,71% y -0,06% del cambio medio ajustado desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En las Semanas 48 y 104, la dosis de insulina permaneció estable en comparación con los valores iniciales en sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg con una dosis media de 76 UI/día. En el grupo con placebo hubo un incremento medio de 10,5 UI/día y 18,3 UI/día desde los valores iniciales (un promedio de 84 y 92 UI/día de dosis media) en las Semanas 48 y 104, respectivamente. La proporción de sujetos que permanecían en el estudio en la Semana 104 fue de 72,4% para el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg y 54,8% para el grupo con placebo. En un análisis separado de sujetos con insulina más metformina, se observaron reducciones similares de la HbA1c a las observadas en la población total del estudio en los sujetos tratados con dapagliflozina con insulina más metformina. En la Semana 24, el cambio en la HbA1c respecto al valor inicial en los sujetos tratados con dapagliflozina más insulina con metformina fue -0,93%.

**Tabla 3. Resultados de los estudios controlados con placebo de 24 semanas (LOCF<sup>a</sup>) de dapagliflozina en tratamiento de adición en combinación con metformina o metformina más sitagliptina.**

	Adición en combinación					
	Metformina <sup>1</sup>		Metformina <sup>1b</sup>		Metformina <sup>1</sup> + Sitagliptina <sup>2</sup>	
	Dapagliflozina 10 mg QD	Placebo QD	Dapagliflozina 5 mg BID	Placebo BID	Dapagliflozina 10 mg QD	Placebo QD
N <sup>b</sup>	135	137	99	101	113	113
<b>HbA1c (%)</b>						
Valor inicial (media)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Diferencia con respecto a placebo <sup>d</sup>	-0,54 <sup>e</sup>		-0,35 <sup>e</sup>		-0,40 <sup>e</sup>	
(IC del 95%)	(-0,74; -0,34)		(-0,52; -0,18)		(-0,58; -0,23)	
<b>Sujetos (%) que lograron: HbA1c &lt; 7%</b>						
Ajustado respecto al valor inicial	40,6 <sup>e</sup>	25,9	38,2 <sup>e</sup>	21,4		
(N=90)			(N=87)			
<b>Peso corporal (kg)</b>						
Valor inicial (media)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Diferencia con respecto a placebo <sup>d</sup>	-1,97 <sup>e</sup>		-1,88 <sup>e</sup>		-1,87 <sup>e</sup>	
(IC del 95%)	(-2,63; -1,31)		(-2,52; -1,24)		(-2,61; -1,13)	

Abreviaturas: QD: una vez al día; BID: dos veces al día. <sup>1</sup>Metformina ≥ 1.500 mg/día; <sup>2</sup>sitagliptina 100 mg/día. <sup>a</sup>LOCF: Última observación (antes del rescate en los sujetos rescatados) considerada. <sup>b</sup> Estudio controlado con placebo de 16 semanas. <sup>c</sup> Todos los sujetos aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio doble ciego durante el periodo doble ciego a corto plazo. <sup>d</sup> Media de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal. <sup>e</sup> Valor p < 0,0001 frente a placebo + hipoglucemiante oral. <sup>f</sup> Valor p < 0,05 frente a placebo + hipoglucemiante oral. <sup>g</sup> El cambio porcentual en el peso corporal se analizó como una variable secundaria esencial (p < 0,0001); el cambio en el peso corporal absoluto (en kg) se analizó con un valor de p nominal (p < 0,0001).

**Tabla 4. Resultados de un estudio controlado con placebo de 24 semanas de dapagliflozina en tratamiento de adición en combinación con metformina y una sulfonilurea**

	Adición en combinación	
	Sulfonilurea + Metformina <sup>1</sup>	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N <sup>b</sup>	108	108
<b>HbA1c (%)<sup>b</sup></b>		
Valor inicial (media)	8,08	8,24
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-0,86	-0,17
Diferencia con respecto a placebo <sup>d</sup>	-0,69	
(IC del 95%)	(-0,89; -0,49)	
<b>Sujetos (%) que lograron: HbA1c &lt; 7%</b>		
Ajustado respecto al valor inicial	31,8 <sup>e</sup>	11,1
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Valor inicial (media)	88,57	90,07
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-2,65	-0,58
Diferencia con respecto a placebo <sup>d</sup>	-2,07	
(IC del 95%)	(-2,79; -1,35)	

<sup>1</sup>Metformina (formulaciones de liberación inmediata o prolongada) ≥ 1.500 mg/día más la dosis máxima tolerada, que debe ser al menos la mitad de la dosis máxima, de una sulfonilurea durante al menos 8 semanas antes del reclutamiento. <sup>2</sup>Pacientes aleatorizados y tratados con un valor inicial de al menos 1 medida de eficacia post-valor basal. <sup>3</sup>HbA1c analizada utilizando LRM (Análisis de medidas longitudinales repetidas). <sup>4</sup> Media de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal. <sup>5</sup> Valor p < 0,0001 frente a placebo + hipoglucemiante(s) oral(es).

**Tabla 5. Resultados en la Semana 24 (LOCF<sup>a</sup>) en un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en combinación con insulina (sola o con hipoglucemiantes orales, incluida la metformina)**

Parámetro	Dapagliflozina 10 mg + insulina ± hipoglucemiantes orales <sup>2</sup>	Placebo + insulina ± hipoglucemiantes orales <sup>2</sup>
N <sup>b</sup>	194	193
<b>HbA1c (%)</b>		
Valor inicial (media)	8,58	8,46
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-0,90	-0,30
Diferencia con respecto a placebo <sup>d</sup>	-0,60 <sup>e</sup>	
(IC del 95%)	(-0,74; -0,45)	
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Valor inicial (media)	94,63	94,21
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-1,67	0,02
Diferencia con respecto a placebo <sup>d</sup>	-1,68 <sup>e</sup>	
(IC del 95%)	(-2,19; -1,18)	
<b>Dosis media de insulina diaria (UI)<sup>1</sup></b>		
Valor inicial (media)	77,96	73,96
Cambio con respecto al valor inicial <sup>c</sup>	-1,16	5,08
Diferencia con respecto a placebo <sup>d</sup>	-6,23 <sup>e</sup>	
(IC del 95%)	(-8,84; -3,63)	
Sujetos con reducción de la dosis diaria media de insulina de al menos 10% (%)	19,7 <sup>e</sup>	11,0

<sup>a</sup> LOCF: Última observación (antes o en la fecha del primer aumento de la dosis de insulina, a demanda) considerada. <sup>b</sup> Todos los sujetos aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio doble ciego durante el periodo doble ciego a corto plazo. <sup>c</sup> Media de mínimos cuadrados ajustada respecto al valor inicial y a la presencia de hipoglucemiante oral. <sup>d</sup> Valor p < 0,0001 frente a placebo + insulina ± hipoglucemiante oral. <sup>e</sup> Valor p < 0,05 frente a placebo + insulina ± hipoglucemiante oral. <sup>f</sup> El aumento de las pautas de insulina (incluyendo la insulina de acción corta, intermedia y basal) solo se permitía si los sujetos cumplían los criterios predeterminados de GPA. <sup>g</sup> El cincuenta por ciento de los sujetos recibía monoterapia con insulina en el momento inicial; el 50% recibía 1 o 2 hipoglucemiantes orales(es) añadido(s) a la insulina. En este último grupo, el 80% tomaba metformina sola, el 12% recibían un tratamiento de metformina más una sulfonilurea y el resto, tomaban otros hipoglucemiantes orales.

**Glucemia en ayunas.** El tratamiento con dapagliflozina como adición a metformina sola (dapagliflozina 10 mg una vez al día o dapagliflozina 5 mg dos veces al día) o metformina más sitagliptina, sulfonilurea o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas de la glucemia en ayunas (-1,90 a -1,20 mmol/l [-34,2 a -21,7 mg/dl]) en comparación con placebo (-0,58 a 0,18 mmol/l [-10,4 a 3,3 mg/dl]) en la Semana 16 (5 mg dos veces al día) o Semana 24. Este efecto se observó en la Semana 1 de tratamiento y se mantuvo en los estudios ampliados hasta la Semana 104. **Glucosa posprandial.** El tratamiento con dapagliflozina 10 mg en adición a sitagliptina más metformina produjo reducciones de la glucosa posprandial a las 2 horas al cabo de 24 semanas, que se mantuvieron hasta la Semana 48. **Peso corporal.** Dapagliflozina como tratamiento adicional a metformina sola o metformina más sitagliptina, sulfonilurea o insulina (con o sin medicamentos hipoglucemiantes orales adicionales, incluida la metformina) produjo una reducción estadísticamente significativa del peso corporal al cabo de 24 semanas ( $p < 0,0001$ , Tablas 3, 4 y 5). Estos efectos se mantuvieron en los estudios a más largo plazo. A las 48 semanas, la diferencia para dapagliflozina en adición a metformina más sitagliptina en comparación con placebo fue de -2,07 kg. A las 102 semanas, la diferencia para dapagliflozina en adición a metformina en comparación con placebo, o en adición a insulina en comparación con placebo fue de -2,14 y -2,88 kg, respectivamente. Como tratamiento de adición a metformina en un estudio de no inferioridad con control activo, la dapagliflozina tuvo como resultado un cambio estadísticamente significativo del peso corporal en comparación con glipizida de -4,65 kg a las 52 semanas ( $p < 0,0001$ , Tabla 2) que se mantuvo a las 104 y 208 semanas (-5,06 kg y -4,38 kg, respectivamente). Un estudio de 24 semanas de 182 sujetos diabéticos empleando absorciometría radiológica de doble energía (DEXA) para evaluar la composición corporal demostró reducciones con dapagliflozina 10 mg más metformina en comparación con placebo más metformina, respectivamente, en el peso corporal y la grasa corporal determinada por DEXA, más que pérdida de tejido magro o líquidos. El tratamiento con dapagliflozina 10 mg más metformina mostró una disminución numérica del tejido adiposo visceral en comparación con el tratamiento con placebo y metformina en un subestudio con resonancia magnética. **Presión arterial.** En un análisis conjunto, pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, el tratamiento con dapagliflozina 10 mg produjo un cambio en la presión arterial sistólica con respecto al valor inicial de -3,7 mm Hg y en la presión arterial diastólica de -1,8 mm Hg, frente a -0,5 mm Hg en la presión arterial sistólica y -0,5 mm Hg en la diastólica en el grupo placebo en la Semana 24. Se observaron reducciones similares hasta las 104 semanas. En dos estudios controlados con placebo de 12 semanas, un total de 1.062 pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión no controlada adecuadamente (a pesar de un tratamiento estable pre-existente con un IECA o un ARA en un estudio y un IECA o un ARA más un tratamiento antihipertensivo adicional en otro estudio) fueron tratados con dapagliflozina 10 mg o placebo. En la Semana 12 para ambos estudios, dapagliflozina 10 mg más el tratamiento antihipertensivo habitual proporcionó una mejora en la HbA1c y disminuyó la presión arterial sistólica corregida con placebo una media de 3,1 y 4,3 mm Hg, respectivamente. **Seguridad cardiovascular.** Se realizó un meta-análisis de episodios cardiovasculares en el programa clínico. En el programa clínico, 34,4% de los sujetos presentaba antecedentes de enfermedad cardiovascular (excluyendo hipertensión) al inicio y 67,9% tenía hipertensión. Los acontecimientos cardiovasculares fueron adjudicados por un comité de adjudicación independiente. El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta el primer episodio de uno de los criterios de valoración siguientes: muerte de origen cardiovascular, ictus, infarto de miocardio (IM) u hospitalización por angina inestable. La tasa de acontecimientos principales fue del 1,62% por paciente-año en los sujetos tratados con dapagliflozina y del 2,06% por paciente-año en los sujetos tratados con el comparador. La razón de riesgo entre dapagliflozina y el comparador fue de 0,79 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,58; 1,07) lo que indica que en este análisis, dapagliflozina no se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La muerte cardiovascular, IM e ictus se observaron con una razón de riesgos de 0,77 (95% IC: 0,54; 1,10). **Pacientes con un valor inicial de HbA1c  $\geq 9\%$ .** En un análisis pre-especificado de sujetos con un valor inicial de HbA1c  $\geq 9,0\%$ , el tratamiento con dapagliflozina 10 mg originó reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c en la Semana 24 como tratamiento de adición a metformina (cambio medio ajustado respecto al valor inicial: -1,32% y -0,53% con dapagliflozina y placebo, respectivamente). **Metformina.** Un estudio prospectivo aleatorizado (UKPDS) ha demostrado el efecto beneficioso a largo plazo del control glucémico intensivo en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados obtenidos en pacientes con sobrepeso tratados con metformina tras el fracaso de la dieta demostró: -una reducción significativa del riesgo absoluto de complicaciones relacionadas con la diabetes en el grupo de metformina (29,8 acontecimientos/1.000 paciente-años) frente a dieta sola (43,3 acontecimientos/1.000 paciente-años),  $p=0,0023$ , y frente a los grupos de tratamiento combinado con sulfonilurea e insulina en monoterapia (40,1 acontecimientos/1.000 paciente-años);  $p=0,0034$ ; -una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con la diabetes: metformina 7,5 acontecimientos/1.000 paciente-años, dieta sola 12,7 acontecimientos/1.000 paciente-años;  $p=0,017$ ; -una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad global: metformina 13,5 acontecimientos/1.000 paciente-años frente a dieta sola 20,6 acontecimientos/1.000 paciente-años ( $p=0,011$ ), y frente a los grupos de sulfonilurea combinada e insulina en monoterapia con 18,9 acontecimientos/1.000 paciente-años ( $p=0,021$ ); -una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina 11 acontecimientos/1.000 paciente-años, dieta sola 18 acontecimientos/1.000 paciente-años, ( $p=0,01$ ). **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha emitido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Xigduo en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** Los comprimidos de combinación Xigduo se consideran bioequivalentes a la administración conjunta de las dosis correspondientes de dapagliflozina e hidrocloruro de metformina como comprimidos individuales. Se compararon la farmacocinética de 5 mg de dapagliflozina dos veces al día y 10 mg de dapagliflozina una vez al día en sujetos sanos. La administración de 5 mg de dapagliflozina dos veces al día produjo una exposición similar global (AUC<sub>0-24</sub>) a lo largo de un período de 24 horas a 10 mg de dapagliflozina administrados una vez al día. Como se esperaba, dapagliflozina 5 mg administrada dos veces al día en comparación con 10 mg de dapagliflozina una vez al día condujo a concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) menores de dapagliflozina y concentraciones plasmáticas mínimas (C<sub>min</sub>) de dapagliflozina más elevadas. **Interacción con los alimentos.** La administración de este medicamento en voluntarios sanos después de una comida rica en grasa en comparación con después del estado de ayunas condujo a la misma exposición de dapagliflozina y metformina. La comida condujo a un retraso de 1 a 2 horas en las concentraciones máximas y una disminución de la concentración plasmática máxima del 29% de dapagliflozina y del 17% de metformina. Estos cambios no se consideran clínicamente significativos. **Población pediátrica.** No se ha estudiado la farmacocinética en la población pediátrica. A continuación se reflejan las propiedades farmacocinéticas de cada uno de los principios activos de este medicamento. **Dapagliflozina.** **Absorción.** La dapagliflozina se absorbió bien y con rapidez tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) de dapagliflozina, se alcanzaron normalmente en las 2 horas siguientes a la administración en ayunas. La media geométrica en estado estacionario de los valores de la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>0-24</sub> de dapagliflozina tras la administración de dosis de 10 mg de dapagliflozina una vez al día, fueron de 158 ng/ml y 628 ng h/ml, respectivamente. La biodisponibilidad oral absoluta de dapagliflozina tras la administración de una dosis de 10 mg es del 78%. **Distribución.** La dapagliflozina se une a las proteínas en un 91% aproximadamente. La unión a las proteínas no se modificó en presencia de diversas enfermedades (por ejemplo, insuficiencia renal o hepática). El volumen de distribución en estado estacionario de dapagliflozina fue de 118 l. **Biotransformación.** La dapagliflozina es extensamente metabolizada y produce principalmente dapagliflozina 3-O-glucuronido, un metabolito inactivo. Ni dapagliflozina 3-O-glucuronido ni otros metabolitos contribuyen a los efectos hipoglucemiantes. La formación de dapagliflozina 3-O-glucuronido está mediada por la UGT1A9, una enzima presente en el hígado y el riñón, y el metabolismo mediado por el CYP es una vía de aclaramiento menor en humanos. **Eliminación.** Después de la administración de una dosis oral única de dapagliflozina 10 mg a sujetos sanos, la semivida terminal plasmática media (t<sub>1/2</sub>) de dapagliflozina fue de 12,9 horas. El aclaramiento sistémico total medio de dapagliflozina administrada vía intravenosa fue de 207 ml/min. La dapagliflozina y los metabolitos relacionados se eliminan fundamentalmente mediante excreción urinaria y menos del 2% como dapagliflozina intacta. Tras la administración de una dosis de 50 mg de [<sup>14</sup>C]-dapagliflozina, se recuperó el 96%, el 75% en orina y el 21% en heces. En heces, aproximadamente el 15% de la dosis se excretó como fármaco original. **Linealidad.** La exposición a dapagliflozina se incrementó de forma proporcional al aumento de la dosis de dapagliflozina en el intervalo de 0,1 a 500 mg, y su farmacocinética no cambió con el tiempo con la administración diaria repetida durante hasta 24 semanas. **Poblaciones especiales.** **Insuficiencia renal.** En el estado estacionario (20 mg de dapagliflozina una vez al día durante 7 días), los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (determinada por el aclaramiento de iohexol) tuvieron exposiciones sistémicas medias a dapagliflozina

que fueron un 32%, 60% y 87% superiores, respectivamente, a las observadas en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal. La excreción urinaria de glucosa en 24 horas en estado estacionario dependió en gran medida de la función renal y 85, 52, 18 y 11 g de glucosa/día fueron excretados por sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal o insuficiencia leve, moderada o grave, respectivamente. No se conoce el efecto de la hemodilúsis sobre la exposición a la dapagliflozina. **Insuficiencia hepática.** En los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh), los valores medios de C<sub>max</sub> y AUC de dapagliflozina fueron hasta un 12% y un 36% mayores, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos equiparados. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. En los sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) la C<sub>max</sub> y el AUC medios de dapagliflozina fueron un 40% y un 67% mayores que en los controles sanos equiparados, respectivamente. **Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años).** No hay un aumento clínicamente significativo en la exposición únicamente en función de la edad en sujetos de hasta 70 años de edad. Sin embargo, cabe esperar un aumento en la exposición debido a la disminución en la función renal relacionada con la edad. No hay suficientes datos para sacar conclusiones sobre la exposición en pacientes > 70 años de edad. **Sexo.** Se ha calculado que el AUC<sub>0-24</sub> medio de dapagliflozina en mujeres es aproximadamente un 22% mayor que en los hombres. **Raza.** No hay diferencias clínicamente significativas en las exposiciones sistémicas entre las razas blanca, negra o asiática. **Peso corporal.** Se ha observado que la exposición a dapagliflozina disminuye con el aumento de peso. En consecuencia, los pacientes con bajo peso corporal pueden presentar una exposición ligeramente aumentada y pacientes con pesos elevados una exposición ligeramente disminuida. Sin embargo, las diferencias en la exposición no se consideraron clínicamente significativas. **Población pediátrica.** No se ha estudiado la farmacocinética en la población pediátrica. **Metformina.** **Absorción.** Después de administrar una dosis oral de metformina, se alcanza el t<sub>max</sub> en 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de metformina de 500 mg u 850 mg equivale aproximadamente al 50-60% en sujetos sanos. Después de administrar una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30%. Tras la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se presupone que la farmacocinética de la absorción de metformina no es lineal. Con las dosis y pautas habituales de administración de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en un plazo de 24-48 h y son generalmente inferiores a 1 µg/ml. En ensayos clínicos controlados, las concentraciones plasmáticas máximas de metformina (C<sub>max</sub>) no sobrepasaron los 5 µg/ml, ni siquiera con las dosis máximas. **Distribución.** La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La metformina se difunde por los eritrocitos. El pico sanguíneo es menor que el pico plasmático y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos probablemente representan un compartimento secundario de distribución. El V<sub>d</sub> medio fue de 63-276 l. **Biotransformación.** La metformina se excreta inalterada por la orina. No se han identificado metabolitos en humanos. **Eliminación.** El aclaramiento renal de la metformina es > 400 ml/min, lo que indica que se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de administrar una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h. **Poblaciones especiales.** **Insuficiencia renal.** En pacientes con disminución de la función renal (basado en la medida de aclaramiento de creatinina), la semivida plasmática y sanguínea de la metformina se prolonga y el aclaramiento renal disminuye en proporción a la disminución del aclaramiento de creatinina, conduciendo a niveles mayores de metformina en el plasma. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** **Administración conjunta de dapagliflozina y metformina.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas. A continuación se reflejan los datos de seguridad preclínica de cada uno de los principios activos de Xigduo. **Dapagliflozina.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Dapagliflozina no indujo tumores ni en ratones ni en ratas a ninguna de las dosis evaluadas durante los dos años de estudios de carcinogenicidad. **Toxicidad para la reproducción y el desarrollo.** La administración directa de dapagliflozina en ratas jóvenes recién destetadas y la exposición indirecta durante el final de la gestación (períodos correspondientes al segundo y tercer trimestres del embarazo humano en relación a la maduración renal) y la lactancia, se asociaron a una mayor incidencia y/o gravedad de las dilataciones de la pelvis y los túbulos renales en la progenie. En un estudio de toxicidad en animales jóvenes, cuando se administró dapagliflozina directamente a ratas jóvenes desde el día 21 después del nacimiento hasta el día 90 después del nacimiento, se notificaron dilataciones pélvicas y tubulares renales con todas las dosis; la exposición de las crías tratadas con la dosis más baja fue  $\geq 15$  veces superior a la exposición observada con la dosis máxima recomendada en humanos. Estos resultados se asociaron a un aumento del peso renal relacionado con la dosis, así como a un aumento macroscópico del volumen renal que se observó con todas las dosis. Las dilataciones de la pelvis y los túbulos renales observadas en los animales jóvenes no revertieron totalmente durante el período de recuperación de aproximadamente 1 mes. En otro estudio independiente de desarrollo pre y posnatal, se trató a ratas gestantes desde el día 6 de la gestación hasta el día 21 después del parto, y las crías estuvieron expuestas indirectamente dentro del útero y durante la lactancia. (Se realizó un estudio satélite para evaluar la exposición a dapagliflozina en la leche y las crías). Se observó un aumento de la incidencia o la gravedad de la dilatación pélvica renal en la progenie adulta de madres tratadas, aunque solo con la dosis máxima evaluada (la exposición a dapagliflozina en madres y crías fue 1.415 y 137 veces mayor, respectivamente, que la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos). Los efectos tóxicos para el desarrollo adicionales se limitaron a reducciones del peso corporal de las crías relacionadas con la dosis, y se observaron solo con dosis  $\geq 15$  mg/kg/día (correspondientes a una exposición de las crías  $\geq 29$  veces mayor que el valor observado con la dosis máxima recomendada en humanos). La toxicidad materna solo fue evidente con la máxima dosis evaluada y se limitó a una reducción transitoria del peso corporal y del consumo de alimento en la administración. El nivel sin efectos adversos observados (NOEL) de toxicidad para el desarrollo, que fue la dosis mínima analizada, se asocia a una exposición sistémica materna aproximadamente 19 veces mayor que la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos. En otros estudios sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos, se administró dapagliflozina durante intervalos correspondientes a los períodos principales de organogénesis en cada especie. No se observó toxicidad materna ni para el desarrollo en conejos con ninguna de las dosis analizadas; la dosis máxima evaluada se asocia a una exposición sistémica múltiple aproximadamente 1.191 veces la dosis máxima recomendada en humanos. En ratas, la dapagliflozina no tuvo efectos embriofetales ni teratógenos con exposiciones hasta 1.441 veces la dosis máxima recomendada en humanos. **Metformina.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1 Lista de excipientes.** **Núcleo del comprimido:** Hidroxipropil celulosa (E463). Celulosa microcristalina (E460(i)). Estearato de magnesio (E470b). Carboximetilalmidón sódico (tipo A). **Cubierta pelicular:** Alcolol polivinílico (E1203). Macrogol 3350 (E1520(iiii)). Talco (E553b). Dióxido de titanio (E171). Óxido de hierro amarillo (E172). Óxido de hierro rojo (E172) (sólo en Xigduo 5 mg/850 mg). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blister de PVC/PCTFE/Alu. Tamaños de envase: 14, 28, 56 y 60 comprimidos recubiertos con película en blisters no precortados. 60x1 comprimidos recubiertos con película en blisters precortados unidos. Envase múltiple con 196 (2 envases de 98) comprimidos recubiertos con película en blisters no precortados. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **7. TÍTULO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca AB. SE-151 85 Södertälje. Suecia. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 comprimidos. EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 comprimidos. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 16 Enero 2014. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 12/2016. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIONES.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Aportación reducida (cícero). **PRESENTACIONES Y PRECIOS.** Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película en envase de 56 comprimidos: PVL: 35,84 €; PVP: 53,80 €; PVP/IVA: 55,95 €. Xigduo 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película en envase de 56 comprimidos: PVL: 35,84 €; PVP: 53,80 €; PVP/IVA: 55,95 €. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. **Para mayor información, dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444.** 12.Dic.2016 (Referral Metformin)/ 17.Oct.2016 (QRD)

**BYDUREON DEL MEDICAMENTO.** Bydureon 2 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada en pluma precargada. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada pluma precargada contiene 2 mg de exenatida. Después de la suspensión, cada pluma precargada proporciona una dosis de 2 mg en 0,65 ml. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada. Polvo: polvo de color blanco a blanquecino. Disolvente: solución transparente, de incolora a amarillo pálido, a marrón pálido. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Bydureon está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en combinación con Metformina: • Sulfonilurea. • Tiazolidindiona. • Metformina y una sulfonilurea. • Metformina y una tiazolidindiona en adultos que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos tratamientos orales. **Posología y forma de administración.** Posología. La dosis recomendada es de 2 mg de exenatida una vez por semana. Los pacientes que cambien de exenatida de liberación inmediata (Byetta) a la de liberación prolongada pueden experimentar aumentos transitorios de la glucemia, que generalmente mejoran durante las dos primeras semanas después de haber iniciado el tratamiento. Cuando se añade exenatida de liberación prolongada a un tratamiento ya existente con metformina y/o tiazolidindiona, se puede continuar con la misma dosis de metformina y/o tiazolidindiona. Cuando se añade exenatida de liberación prolongada a un tratamiento con una sulfonilurea, se debe considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Exenatida de liberación prolongada debe administrarse una vez a la semana, el mismo día cada semana. En caso de ser necesario se puede cambiar el día de la administración semanal, siempre que la siguiente dosis se administre al menos un día después (24 horas). Exenatida de liberación prolongada se puede administrar a cualquier hora del día, con o sin comida. Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible. Para la siguiente inyección, los pacientes pueden volver a su día elegido de inyección. Sin embargo, sólo se debe administrar una inyección en un periodo de 24 horas. El uso de exenatida de liberación prolongada no requiere un control adicional por el propio paciente. Puede ser necesario el autocontrol de los niveles de glucosa en sangre para ajustar la dosis de sulfonilurea. Si una vez suspendido el tratamiento con exenatida de liberación prolongada se inicia un tratamiento hipoglucemiante diferente, se debe tener en cuenta la liberación prolongada del producto (ver sección "Propiedades farmacológicas"). **Poblaciones especiales.** *Edad avanzada.* No es necesario un ajuste de la dosis basado en la edad. Sin embargo, se debe tener en cuenta la función renal del paciente, dado que generalmente ésta empeora con la edad (ver pacientes con insuficiencia renal). La experiencia clínica en pacientes > 75 años es muy limitada (ver sección "Propiedades farmacológicas"). *Insuficiencia renal.* No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min). La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min) es muy limitada (ver sección "Propiedades farmacológicas"). No se recomienda el uso de exenatida de liberación prolongada en estos pacientes. El uso de exenatida de liberación prolongada no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal terminal o grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). *Insuficiencia hepática.* No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección "Propiedades farmacológicas"). *Población pediátrica.* No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de exenatida de liberación prolongada en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección "Propiedades farmacológicas", sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica. **Forma de administración.** Exenatida de liberación prolongada se administra por el propio paciente. Cada pluma debe ser usada por una única persona y una única vez. Antes de iniciar la administración de exenatida de liberación prolongada, se recomienda encarecidamente que los profesionales sanitarios formen a los pacientes y cuidadores. Se deben seguir cuidadosamente las "Instrucciones para el usuario" incluidas en el envase. Cada dosis debe ser administrada en el abdomen, en el muslo o en la parte superior posterior del brazo, mediante una inyección subcutánea, inmediatamente después de la suspensión del polvo en el disolvente. Para consultar las instrucciones de suspensión del medicamento antes de la administración, ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones" e "Instrucciones para el usuario". **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección "Lista de excipientes". **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Exenatida de liberación prolongada no debe ser utilizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetacidosis diabética. Exenatida de liberación prolongada no debe ser administrado mediante inyección intravenosa o intramuscular. **Insuficiencia renal.** En pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, dosis únicas de exenatida de liberación inmediata aumentaron la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas gastrointestinales, por lo que exenatida de liberación prolongada no está recomendado para el uso en pacientes con insuficiencia renal terminal o insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal moderada es muy limitada y no se recomienda el uso de exenatida de liberación prolongada. Se han notificado casos poco frecuentes de alteración de la función renal con exenatida, incluyendo aumento de la creatinina sérica, insuficiencia renal, empeoramiento de la insuficiencia renal crónica e insuficiencia renal aguda, requiriendo algunas veces hemodiálisis. Algunos de estos casos ocurrieron en pacientes que experimentaron acontecimientos que podían afectar a la hidratación, incluyendo náuseas, vómitos y/o diarrea y/o que estaban recibiendo medicamentos que se sabe que pueden afectar a la función renal/al estado de hidratación. Los medicamentos concomitantes incluyeron inhibidores de enzimas convertidoras de la angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y diuréticos. Se ha observado reversibilidad de la función renal alterada mediante tratamiento de apoyo y la suspensión de los agentes causantes potenciales, incluido exenatida. **Enfermedad gastrointestinal grave.** No se ha estudiado exenatida de liberación prolongada en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia. Su uso está frecuentemente asociado con reacciones adversas gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. Por lo tanto, no se recomienda el uso de exenatida de liberación prolongada en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave. **Pancreatitis aguda.** Se ha asociado el uso de agonistas del receptor de GLP-1 al riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han notificado, de forma espontánea, casos de pancreatitis aguda con exenatida de liberación prolongada. Se ha observado la resolución de la pancreatitis con tratamiento de apoyo pero se han notificado casos muy raros de pancreatitis necrotizante o hemorrágica y/o muerte. Se debe informar a los pacientes del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Si hay sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con exenatida de liberación prolongada; si se confirma pancreatitis aguda, el tratamiento con exenatida de liberación prolongada no se debe reiniciar. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. **Medicamentos concomitantes.** No se ha estudiado el uso concomitante de exenatida de liberación prolongada con insulina, derivados de D-fenilalanina (meglitinidas), inhibidores de la alfa-glucosidasa, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 u otros agonistas del receptor de GLP-1. El uso concomitante de exenatida de liberación prolongada y exenatida de liberación inmediata (Byetta) no ha sido estudiado y no se recomienda. **Interacción con warfarina.** Se han notificado, de forma espontánea, casos de aumento del INR (Razón Normalizada Internacional), algunas veces asociados con sangrado, con el uso concomitante de warfarina y exenatida (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Hipoglucemia.** En ensayos clínicos, el riesgo de hipoglucemia aumentó cuando se utilizó exenatida de liberación prolongada en combinación con una sulfonilurea. Además, en los ensayos clínicos, los pacientes en terapia combinada con una sulfonilurea y con insuficiencia renal leve presentaron un aumento en la incidencia de hipoglucemia en comparación con los pacientes con función renal normal. Para reducir el riesgo de hipoglucemia asociada al uso de una sulfonilurea, se debe considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea. **Pérdida de peso rápida.** Se han notificado casos de pérdida de peso rápida en pacientes tratados con exenatida, a un ritmo >1,5 kg a la semana. Una pérdida de peso tan rápida puede tener consecuencias perjudiciales. Los pacientes con pérdida de peso rápida se deben monitorizar por sus signos y síntomas de coleditias. **Suspensión del tratamiento.** El efecto de exenatida de liberación prolongada puede continuar tras la suspensión, ya que los niveles plasmáticos de exenatida disminuyen durante 10 semanas. La elección de otros medicamentos y la selección de la dosis debe hacerse teniendo esto en cuenta, ya que las reacciones adversas pueden continuar y la eficacia puede persistir, al menos parcialmente, hasta que los niveles de exenatida disminuyan. **Excipientes.** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente "libre de sodio". **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Sulfonilureas.** Puede ser necesario un ajuste de la dosis de sulfonilurea, debido al incremento del riesgo de hipoglucemia asociado con la terapia con sulfonilureas (ver las secciones "Posología y forma de administración" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Vaciado gástrico.** Los resultados de un estudio utilizando paracetamol como marcador del vaciado gástrico sugieren que el efecto de exenatida de liberación prolongada para alentar el vaciado gástrico es leve y no se espera que cause reducciones clínicamente significativas en el grado y la velocidad de absorción de medicamentos concomitantes administrados por vía oral. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis de medicamentos sensibles a un retraso del vaciado gástrico. Cuando se administraron comprimidos de 1.000 mg de paracetamol, con o sin comida, después de 14 semanas de tratamiento con exenatida de liberación prolongada, no se observaron cambios significativos en el AUC del paracetamol en comparación con el periodo control. La C<sub>max</sub> del paracetamol disminuyó un 16 % (en ayunas) y un 5 % (después de comer) y el t<sub>max</sub> aumentó de

aproximadamente 1 hora en el periodo control a 1,4 horas (en ayunas) y 1,3 horas (después de comer). Los siguientes estudios de interacción se han llevado a cabo utilizando 10 µg de exenatida de liberación inmediata, pero no exenatida de liberación prolongada: **Warfarina.** Cuando se administró warfarina 35 min después de exenatida de liberación inmediata, se observó un retraso en el t<sub>max</sub> de aproximadamente 2 h. No se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la C<sub>max</sub> o el AUC. Se ha notificado, de forma espontánea, un aumento del INR durante el uso concomitante de warfarina y exenatida de liberación prolongada. Se debe vigilar el INR al inicio del tratamiento con exenatida de liberación prolongada en pacientes en tratamiento con warfarina y/o derivados del cumarol (ver las secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas"). **Inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa:** Al administrar exenatida de liberación inmediata concomitantemente con una dosis única de lovastatina (40 mg), los valores de AUC y C<sub>max</sub> de lovastatina disminuyeron aproximadamente un 40 % y 28 % respectivamente, y el t<sub>max</sub> se retrasó aproximadamente 4 h en comparación con la administración de lovastatina sola. En los ensayos clínicos controlados con placebo de 30-semanas con exenatida de liberación inmediata, el uso concomitante de exenatida y de inhibidores de la HMG CoA reductasa no se asoció a cambios consistentes en los perfiles lipídicos (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"). No se requiere un ajuste predeterminado de la dosis, sin embargo se debe vigilar adecuadamente el perfil lipídico. **Digoxina y lisinopril.** En los estudios de interacción del efecto de exenatida de liberación inmediata sobre digoxina y lisinopril no se observaron efectos clínicamente relevantes en la C<sub>max</sub> o en el AUC, sin embargo se observó un retraso de aproximadamente 2 horas en el t<sub>max</sub>. **Etilin estradiol y levonorgestrel.** La administración de una combinación de anticonceptivos orales (30 µg de etilin estradiol y 150 µg de levonorgestrel) una hora antes de exenatida de liberación inmediata no alteró el AUC, ni la C<sub>max</sub> o la C<sub>min</sub> del etilin estradiol ni del levonorgestrel. La administración de los anticonceptivos orales 35 minutos después de exenatida no afectó al AUC, pero provocó una reducción de la C<sub>max</sub> de etilin estradiol de un 45 %, una reducción de la C<sub>max</sub> de levonorgestrel de un 27-41 % y un retraso en el t<sub>max</sub> de 2-4 h debido a un retraso en el vaciado gástrico. La reducción en la C<sub>max</sub> es de escasa relevancia clínica y no es necesario un ajuste de la dosis de los anticonceptivos orales. **Población pediátrica.** Los estudios de interacciones con exenatida se han realizado sólo en adultos. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Mujeres en edad fértil.** Debido al largo periodo de eliminación de exenatida de liberación prolongada, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con exenatida de liberación prolongada. Se debe suspender el tratamiento con exenatida de liberación prolongada al menos 3 meses antes de un embarazo planeado. **Embarazo.** No existen datos suficientes relativos al uso de exenatida de liberación prolongada en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad"). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No se debe utilizar exenatida de liberación prolongada durante el embarazo y se recomienda el uso de insulina. **Lactancia.** Se desconoce si exenatida se excreta en la leche materna. Exenatida de liberación prolongada no debe utilizarse durante la lactancia. **Fertilidad.** No se han realizado estudios de fertilidad en seres humanos. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de exenatida de liberación prolongada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Cuando se utiliza exenatida de liberación prolongada en combinación con una sulfonilurea, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conduzcan o utilicen máquinas. **Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas más frecuentes fueron principalmente gastrointestinales (náuseas que fue la reacción más frecuente, asociada con el inicio del tratamiento y que disminuyó con el tiempo y diarrea). Además, se dieron reacciones en el lugar de la inyección (prurito, nódulos, eritema), hipoglucemia (con una sulfonilurea) y dolor de cabeza. La mayoría de las reacciones adversas asociadas con exenatida de liberación prolongada fueron de intensidad leve a moderada. Desde la comercialización de exenatida de liberación inmediata se han comunicado raramente casos de pancreatitis aguda con una frecuencia no conocida e insuficiencia renal aguda notificada de forma poco frecuente (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Tabla de reacciones adversas.** En la Tabla 1, más abajo, se indica la frecuencia de las reacciones adversas de exenatida de liberación prolongada identificada en los ensayos clínicos y las notificaciones espontáneas (no observadas en ensayos clínicos, frecuencia no conocida). La fuente de estos datos de ensayos clínicos con exenatida comprende 18 ensayos controlados con placebo, 21 con comparador activo y 2 ensayos abiertos. Los tratamientos de base incluyeron dieta y ejercicio, metformina, una sulfonilurea, una tiazolidindiona o una combinación de agentes hipoglucemiantes orales. Las reacciones se enumeran a continuación según la terminología MedDRA, por sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. La frecuencia se clasifican 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 no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1: Reacciones adversas de exenatida de liberación prolongada identificadas a partir de ensayos clínicos y notificaciones espontáneas.**

Sistema de clasificación de órganos / términos de las reacciones adversas	Frecuencia de aparición					
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	No conocida
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>						
Reacción anafiláctica				X <sup>1</sup>		
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						
<b>Hipoglucemia (con una sulfonilurea)</b>	X <sup>1</sup>					
Disminución del apetito		X <sup>1</sup>				
Deshidratación			X <sup>1</sup>			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Cefalea		X <sup>1</sup>				
Mareos		X <sup>1</sup>				
Disgeusia			X <sup>1</sup>			
Somnolencia			X <sup>1</sup>			
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Obstrucción intestinal			X <sup>1</sup>			
Pancreatitis aguda (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")						X <sup>2</sup>
Náuseas	X <sup>1</sup>					
Vómitos		X <sup>1</sup>				
Diarrea	X <sup>1</sup>					
Dispepsia		X <sup>1</sup>				
Dolor abdominal		X <sup>1</sup>				
Enfermedad por reflujo gastroesofágico		X <sup>1</sup>				
Distensión abdominal		X <sup>1</sup>				
Eructación			X <sup>1</sup>			
Estreñimiento			X <sup>1</sup>			
Flatulencia			X <sup>1</sup>			

Sistema de clasificación de órganos / términos de las reacciones adversas	Frecuencia de aparición					
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	No conocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>						
Erupción macular y papular						X <sup>2</sup>
Prurito y/o urticaria		X <sup>1</sup>				
Edema angioneurótico						X <sup>2</sup>
Abscesos y celulitis en el lugar de la inyección						X <sup>2</sup>
Hiperhidrosis			X <sup>1</sup>			
Alopecia			X <sup>1</sup>			
<b>Trastornos renales y urinarios</b>						
Alteración de la función renal, que incluye insuficiencia renal aguda, empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal y aumento de la creatinina sérica (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")			X <sup>1</sup>			
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>						
Prurito en el lugar de la inyección		X <sup>1</sup>				
Fatiga		X <sup>1</sup>				
Eritema en el lugar de la inyección		X <sup>1</sup>				
Erupción en el lugar de la inyección			X <sup>1</sup>			
Astenia		X <sup>1</sup>				
Sensación de nerviosismo				X <sup>1</sup>		
<b>Exploraciones complementarias</b>						
Aumento de la razón normalizada internacional (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")						X <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Frecuencia basada en los estudios de eficacia y seguridad a largo plazo completados con exenatida de liberación prolongada n= 2.868 total, (pacientes tratados con sulfonilurea n= 1.002). <sup>2</sup> Frecuencia basada en los datos de las notificaciones espontáneas de exenatida de liberación prolongada (denominador desconocido).

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Hipoglucemia.** La incidencia de hipoglucemia aumentó cuando se utilizó exenatida de liberación prolongada en combinación con una sulfonilurea (24,0 % frente a 5,4 %) (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Para reducir el riesgo de hipoglucemia asociado con el uso de una sulfonilurea, se puede considerar una reducción en la dosis de la sulfonilurea (ver secciones "Posología y forma de administración" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Exenatida de liberación prolongada mostró una incidencia significativamente menor de episodios de hipoglucemia que insulina basal en pacientes en tratamiento concomitante con metformina (3 % frente a 19 %) y en pacientes en tratamiento concomitante con metformina y una sulfonilurea (20 % frente a 42 %). En los 11 estudios con exenatida de liberación prolongada, la mayoría de los episodios de hipoglucemia (99,9 % n=649) fueron menores y remitieron con la administración oral de carbohidratos. Un paciente notificó una hipoglucemia mayor, ya que tuvo valores de glucosa en sangre bajos (2,2 mmol/l) y necesitó asistencia con un tratamiento oral de carbohidratos que resolvió el acontecimiento. **Náuseas.** La reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue náuseas. En general, el 20 % de los pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada notificaron al menos un episodio de náuseas en comparación con el 34 % de los pacientes con exenatida de liberación inmediata. La mayoría de los episodios de náuseas fueron de leves a moderados. Al continuar con el tratamiento, disminuyó la frecuencia de las náuseas en la mayoría de los pacientes que inicialmente las presentaron. La incidencia de abandono debido a acontecimientos adversos durante el ensayo clínico controlado de 30 semanas fue del 6 % en pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada y del 5 % en pacientes tratados con exenatida de liberación inmediata. Los acontecimientos adversos más frecuentes que llevaron al abandono en ambos grupos de tratamiento fue náuseas y vómitos. Los abandonos debidos a náuseas o vómitos ocurrieron cada uno en < 1 % de los pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada y en el 1 % de los pacientes tratados con exenatida de liberación inmediata. **Reacciones en el lugar de la inyección.** Durante la fase de 6 meses controlada de los estudios las reacciones en el lugar de la inyección se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada frente a los pacientes tratados con comparador (16 % frente a un rango del 2-7 %). En general, estas reacciones en el lugar de la inyección fueron leves y normalmente no provocaron el abandono de los estudios. Los pacientes pueden recibir tratamiento para aliviar los síntomas mientras continúen con el tratamiento. Las siguientes inyecciones deberían hacerse cada semana en un lugar de inyección diferente. En experiencias tras la comercialización, se han notificado casos de abscesos y celulitis en el lugar de la inyección. En los ensayos clínicos se observaron muy frecuentemente pequeños nódulos subcutáneos en el lugar de la inyección, en concordancia con las propiedades conocidas de las formulaciones de microsferas del polímero poli (D, L-lactida-co-glicolida). La mayoría de los nódulos individuales fueron asintomáticos, no interfirieron con la participación en el ensayo y se resolvieron entre las 4 y las 8 semanas. **Inmunogenicidad.** De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos basados en proteínas y péptidos, tras el tratamiento con exenatida de liberación prolongada los pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a exenatida. En la mayoría de los pacientes que desarrollan anticuerpos, los títulos de anticuerpos disminuyen con el tiempo. La presencia de anticuerpos (títulos altos o bajos) no es predictiva del control glucémico para un paciente concreto. En ensayos clínicos con exenatida de liberación prolongada, aproximadamente el 45 % de los pacientes desarrollaron títulos bajos de anticuerpos frente a exenatida en el momento de la evaluación del estudio. En conjunto, el porcentaje de pacientes con anticuerpos positivos fue uniforme a lo largo de los ensayos clínicos. En general, el nivel de control glucémico (HbA<sub>1c</sub>) fue comparable al observado en aquellos pacientes sin títulos de anticuerpos. Por término medio, el 12 % de los pacientes en los estudios de fase 3 tuvieron títulos más altos de anticuerpos. En una proporción de éstos no existió respuesta glucémica a exenatida de liberación prolongada al final del periodo controlado de los estudios; el 2,6 % de los pacientes mostraron una ausencia de mejoría de la glucosa con títulos más altos de anticuerpos mientras que el 1,6 % no mostraron una mejoría de la glucosa en pacientes con anticuerpos negativos. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a exenatida tendieron a padecer más reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo: enrojecimiento de la piel y picor), pero por lo demás, tuvieron la misma frecuencia y tipo de acontecimientos adversos que aquellos sin anticuerpos frente a exenatida. Para los pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada, la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección potencialmente inmunogénicas (la más frecuente prurito con o sin eritema) fue del 9 % durante el estudio de 30 semanas y los dos estudios de 26 semanas. Estas reacciones fueron observadas con menor frecuencia en pacientes con anticuerpos negativos (4 %) en comparación

con pacientes con anticuerpos positivos (13 %) con una mayor incidencia en aquellos con títulos altos de anticuerpos. El examen de las muestras con anticuerpos positivos no reveló reactividad cruzada significativa con péptidos endógenos similares (glucagón o GLP-1). **Pérdida de peso rápida.** En un estudio de 30 semanas, aproximadamente un 3 % (n=4/148) de los pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada experimentaron al menos un periodo de pérdida de peso rápida (pérdida de peso corporal documentada entre dos visitas consecutivas del estudio superior a 1,5 kg/semana). **Aumento de la frecuencia cardíaca.** En los estudios clínicos agrupados con exenatida de liberación prolongada, se observó un aumento medio de la frecuencia cardíaca (FC) de 2,6 latidos por minuto (lpm) desde el valor inicial (74 lpm). Un quince por ciento de los pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada presentaron aumentos medios de la FC de  $\geq 10$  lpm; aproximadamente del 5% al 10% de los sujetos en los otros grupos de tratamiento presentaron aumentos medios de la FC de  $\geq 10$  lpm. **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>. **Sobredosis.** Los efectos de sobredosis con exenatida (de acuerdo con los ensayos clínicos con exenatida de liberación inmediata) incluyeron náuseas graves, vómitos graves y un descenso rápido de las concentraciones de glucosa en sangre. En caso de sobredosis, se debe iniciar el tratamiento de soporte apropiado en función de los signos y síntomas clínicos del paciente. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos usados en la diabetes, otros antidiabéticos orales, excluidas Insulinas, código ATC: A10BX04. **Mecanismo de acción.** Exenatida es un agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) que presenta varias acciones antihiper glucémicas del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1). La secuencia de aminoácidos de exenatida se solapa parcialmente con la del GLP-1 humano. Se ha demostrado *in vitro* que exenatida se une y activa el receptor conocido de GLP-1 humano, su mecanismo de acción está mediado por el AMP cíclico y/o otras vías de señalización intracelular. Exenatida incrementa, de forma glucosa-dependiente, la secreción de insulina de las células beta del páncreas. A medida que la concentración de glucosa sanguínea disminuye, la secreción de insulina decrece. Cuando se utilizó exenatida en combinación con metformina y/o una tiazolidindiona, no se observó un incremento de la incidencia de hipoglucemia en comparación con placebo combinado con metformina y/o una tiazolidindiona, lo que pudiera ser debido a este mecanismo insulínotropo glucosa-dependiente (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Exenatida suprime la secreción de glucagón, el cual se sabe que está anormalmente elevado en pacientes con diabetes tipo 2. Concentraciones menores de glucagón conllevan un descenso de la producción de glucosa hepática. Sin embargo, exenatida no afecta a la respuesta normal de glucagón ni de otras hormonas a la hipoglucemia. Exenatida entelece el vaciado gástrico y por ello reduce la velocidad a la cual la glucosa derivada de las comidas aparece en la circulación. Se ha visto que la administración de exenatida reduce la ingesta de comida, debido a una disminución del apetito y a un aumento de la saciedad. **Efectos farmacodinámicos.** Exenatida mejora el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 a través de los efectos mantenidos de disminución de las concentraciones de glucosa, tanto postprandial como en ayunas. A diferencia del GLP-1 nativo, exenatida de liberación prolongada tiene un perfil farmacocinético y farmacodinámico en humanos adecuado para la administración semanal. Un estudio farmacodinámico con exenatida en pacientes con diabetes tipo 2 (n=13) ha demostrado un restablecimiento de la primera fase de la secreción de insulina y una mejoría de la segunda fase de la secreción de insulina en respuesta a un bolo intravenoso de glucosa. **Eficacia clínica y seguridad.** A continuación se presentan los resultados de los ensayos clínicos a largo plazo con exenatida de liberación prolongada, estos estudios incluyeron 1.628 sujetos (804 tratados con exenatida de liberación prolongada), 54 % hombres y 46 % mujeres, 281 sujetos (141 tratados con exenatida de liberación prolongada) eran  $\geq 65$  años. **Control glucémico.** En dos estudios, se ha comparado exenatida de liberación prolongada 2 mg una vez a la semana con exenatida de liberación inmediata 5  $\mu$ g administrada dos veces al día durante 4 semanas seguido de exenatida de liberación inmediata 10  $\mu$ g administrada dos veces al día. Un estudio fue de 24 semanas de duración (n=252) y el otro de 30 semanas (n=295) seguido de una extensión abierta donde todos los pacientes fueron tratados con exenatida de liberación prolongada 2 mg una vez a la semana durante 22 semanas más (n=243). En ambos estudios, la disminución de la HbA<sub>1c</sub> fue evidente en ambos grupos de tratamiento ya en la primera medida post-tratamiento de la HbA<sub>1c</sub> (semana 4 ó 6). Exenatida de liberación prolongada mostró una reducción estadísticamente significativa de la HbA<sub>1c</sub> en comparación con los pacientes que recibieron exenatida de liberación inmediata (Tabla 2). En ambos estudios se observó un efecto clínicamente relevante sobre la HbA<sub>1c</sub> en los pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada y exenatida de liberación inmediata, independientemente de los tratamientos antidiabéticos previos. En los dos estudios, el número de sujetos que lograron una reducción clínica y estadísticamente significativa de la HbA<sub>1c</sub> de  $\leq 7$  % ó  $< 7$  % fue superior en exenatida de liberación prolongada en comparación con exenatida de liberación inmediata (p < 0,05 y p  $\leq$  0,0001 respectivamente). Tanto con exenatida de liberación prolongada como con la de liberación inmediata, los pacientes lograron una reducción del peso en comparación con el valor basal, aunque la diferencia entre ambas ramas de tratamiento no fue significativa. Los pacientes que completaron el estudio controlado de 30 semanas y la extensión del estudio no controlada, tuvieron reducciones adicionales en la HbA<sub>1c</sub> y pérdida de peso sostenida durante al menos 52 semanas. Los pacientes evaluables que cambiaron de exenatida de liberación inmediata a exenatida de liberación prolongada (n=121) lograron la misma mejoría en la HbA<sub>1c</sub> de -2,0 %, al final de la extensión de 22 semanas en comparación con el nivel basal, que los pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada durante 52 semanas.

**Tabla 2: Resultados de dos ensayos con exenatida de liberación prolongada frente a liberación inmediata en combinación con dieta y ejercicio solamente, con metformina y/o una sulfonilurea y metformina y/o tiazolidindiona (pacientes por intención de tratar).**

Estudio de 24 semanas	Exenatida de liberación prolongada 2 mg	Exenatida de liberación inmediata 10 $\mu$ g
N	129	123
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>		
Basal	8,5	8,4
Cambio con respecto al valor basal ( $\pm$ EE)	-1,6 ( $\pm$ 0,1)**	-0,9 ( $\pm$ 0,1)
<b>Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95 %)</b>	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
<b>Pacientes (%) que alcanzaron HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	58	30
<b>Cambio en la glucosa plasmática en ayunas (mmol/l) (<math>\pm</math> EE)</b>	-1,4 ( $\pm$ 0,2)	-0,3 ( $\pm$ 0,2)
<b>Peso corporal medio (kg)</b>		
Basal	97	94
Cambio con respecto al valor basal ( $\pm$ EE)	-2,3 ( $\pm$ 0,4)	-1,4 ( $\pm$ 0,4)
<b>Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95 %)</b>	-0,95 (-1,91; 0,01)	
<b>Estudio de 30 semanas</b>		
N	148	147
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>		
Basal	8,3	8,3
Cambio con respecto al valor basal ( $\pm$ EE)	-1,9 ( $\pm$ 0,1)*	-1,5 ( $\pm$ 0,1)
<b>Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95 %)</b>	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
<b>Pacientes (%) que alcanzaron HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	73	57
<b>Cambio en la glucosa plasmática en ayunas (mmol/l) (<math>\pm</math> EE)</b>	-2,3 ( $\pm$ 0,2)	-1,4 ( $\pm$ 0,2)

Estudio de 30 semanas	Exenatida de liberación prolongada 2 mg	Exenatida de liberación inmediata 10 µg
<b>Peso corporal medio (kg)</b>		
Basal	102	102
Cambio con respecto al valor basal (± EE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
<b>Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95 %)</b>	-0,08 (-1,29; 1,12)	

EE = error estándar, IC = intervalo de confianza; \* p < 0,05; \*\* p < 0,0001

Se realizó un estudio de 26 semanas de duración, en el que se comparó exenatida de liberación prolongada 2 mg frente a insulina glargina una vez al día. Exenatida de liberación prolongada demostró un cambio mayor en la HbA<sub>1c</sub> en comparación con insulina glargina. El tratamiento con exenatida de liberación prolongada disminuyó de forma significativa el peso corporal medio en comparación con el tratamiento con insulina glargina y estuvo asociado con menos eventos hipoglucémicos (Tabla 3).

**Tabla 3: Resultados de un ensayo de 26 semanas con exenatida de liberación prolongada frente a insulina glargina en combinación con metformina sola o metformina y una sulfonilurea (pacientes por intención de tratar).**

	Exenatida de liberación prolongada 2 mg	Insulina glargina <sup>1</sup>
N	233	223
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>		
Basal	8,3	8,3
Cambio con respecto al valor basal (± EE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
<b>Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95 %)</b>	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
<b>Pacientes (%) que alcanzaron HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	62	54
<b>Cambio en la glucosa sérica en ayunas (mmol/l) (± EE)</b>	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
<b>Peso corporal medio (kg)</b>		
Basal	91	91
Cambio con respecto al valor basal (± EE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
<b>Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95 %)</b>	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

EE = error estándar, IC = intervalo de confianza; \* p < 0,05

<sup>1</sup>La insulina glargina se dosificó para alcanzar una concentración de glucosa objetivo de 4,0 a 5,5 mmol/l (72 a 100 mg/dl). La dosis media de insulina glargina al inicio del tratamiento fue de 10,1 UI/día y se elevó hasta 31,1 UI/día para los pacientes tratados con insulina glargina.

Los resultados a la semana 156 fueron consistentes con lo observado previamente en el informe intermedio de la semana 26. El tratamiento con exenatida de liberación prolongada mejoró significativamente y persistentemente el control glucémico y el control de peso, en comparación con el tratamiento con insulina glargina. Los hallazgos de seguridad a las 156 semanas fueron consistentes con los notificados a las 26 semanas. En un estudio doble ciego de 26 semanas, se comparó exenatida de liberación prolongada con la dosis diaria máxima de sitagliptina y pioglitazona en sujetos que también tomaban metformina. Todos los grupos de tratamiento presentaron una reducción significativa en la HbA<sub>1c</sub> en comparación con la situación basal. Exenatida de liberación prolongada demostró superioridad tanto a sitagliptina como a pioglitazona respecto al cambio de la HbA<sub>1c</sub> frente al valor basal. Exenatida de liberación prolongada demostró reducciones de peso significativamente mayores en comparación con sitagliptina. Los pacientes con pioglitazona aumentaron de peso (Tabla 4).

**Tabla 4: Resultados de un ensayo de 26 semanas con exenatida de liberación prolongada frente a sitagliptina y frente a pioglitazona en combinación con metformina (pacientes por intención de tratar).**

	Exenatida de liberación prolongada 2 mg	Sitagliptina 100 mg	Pioglitazona 45 mg
N	160	166	165
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>			
Basal	8,6	8,5	8,5
Cambio con respecto al valor basal (± EE)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
<b>Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95 %) frente a sitagliptina</b>	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
<b>Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95 %) frente a pioglitazona</b>	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
<b>Pacientes (%) que alcanzaron HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	62	36	49
<b>Cambio en la glucosa sérica en ayunas (mmol/l) (± EE)</b>	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
<b>Peso corporal medio (kg)</b>			
Basal	89	87	88
Cambio con respecto al valor basal (± EE)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
<b>Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95 %) frente a sitagliptina</b>	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
<b>Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95 %) frente a pioglitazona</b>	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

EE = error estándar, IC = intervalo de confianza; \* p < 0,05; \*\* p < 0,0001

**Peso corporal.** En todos los estudios con exenatida de liberación prolongada se ha observado una reducción del peso corporal en comparación con el valor basal. Esta reducción en el peso corporal se observó en pacientes tratados con exenatida de

liberación prolongada independientemente de la presencia de náuseas, aunque la reducción fue mayor en el grupo con náuseas (reducción media de -2,9 kg a -5,2 kg con náuseas frente a -2,2 kg a -2,9 kg sin náuseas). La proporción de pacientes que presentaron tanto una reducción del peso como de la HbA<sub>1c</sub> osciló entre un 70 % y un 79 % (la proporción de pacientes que presentaron una reducción de la HbA<sub>1c</sub> osciló entre un 88 % y un 96 %). Glucosa plasmática/sérica. El tratamiento con exenatida de liberación prolongada resultó en reducciones significativas de las concentraciones de glucosa plasmática/sérica en ayunas, estas reducciones se observaron desde las 4 semanas. También se observaron reducciones adicionales en las concentraciones postprandiales. La mejoría de las concentraciones de glucosa plasmática en ayunas se mantuvo a lo largo de 52 semanas. **Función de la célula beta.** Los estudios clínicos con exenatida de liberación prolongada han mostrado una mejoría en la función de la célula beta, utilizando medidas como las evaluaciones del modelo de homeostasis (HOMA-B). La duración del efecto sobre la función de la célula beta se mantuvo a lo largo de 52 semanas. **Tensión arterial.** En los estudios con exenatida de liberación prolongada, se observó una reducción en la tensión arterial sistólica (de 2,9 mmHg a 4,7 mmHg). En el estudio de 30 semanas en el que se comparó con exenatida de liberación inmediata, tanto exenatida de liberación prolongada como exenatida de liberación inmediata redujeron significativamente la tensión arterial sistólica con respecto al valor basal (4,7±1,1 mmHg y 3,4±1,1 mmHg respectivamente), sin diferencia significativa entre los tratamientos. La mejoría en la tensión arterial se mantuvo a lo largo de 52 semanas. **Lípidos en ayunas.** Exenatida de liberación prolongada no ha mostrado efectos adversos sobre los parámetros lipídicos. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con exenatida de liberación prolongada en uno o más grupos de la población pediátrica con diabetes mellitus tipo 2 (ver sección "Posología y forma de administración" para consultar la información sobre el uso en población pediátrica). **Propiedades farmacocinéticas.** Las propiedades de absorción de exenatida reflejan las propiedades de liberación sostenida de la formulación de exenatida de liberación prolongada. Una vez absorbida en la circulación, exenatida es distribuida y eliminada siguiendo sus propiedades farmacocinéticas sistémicas conocidas (como se describe en esta sección). **Absorción.** Tras la administración semanal de 2 mg de exenatida de liberación prolongada, las concentraciones medias de exenatida excedieron las concentraciones mínimas eficaces (~ 50 pg/ml) en dos semanas con un aumento gradual en la media de la concentración de exenatida en plasma durante 6 a 7 semanas. Posteriormente, se mantuvieron concentraciones de exenatida de aproximadamente 300 pg/ml, indicando que se había alcanzado el estado de equilibrio estacionario. Las concentraciones de exenatida en estado de equilibrio estacionario se mantienen durante el intervalo de una semana entre dosis, con una fluctuación mínima de pico a valle de esta concentración terapéutica media. **Distribución.** El volumen de distribución aparente medio de exenatida tras la administración subcutánea de una dosis única de exenatida es de 28 l. **Biotransformación y eliminación.** Estudios no clínicos han mostrado que exenatida es eliminada principalmente por filtración glomerular y consiguiente degradación proteolítica. El aclaramiento aparente medio de exenatida es de 9 l/h. Estas características farmacocinéticas de exenatida son independientes de la dosis. Aproximadamente 10 semanas después de la suspensión del tratamiento con exenatida de liberación prolongada, las concentraciones plasmáticas medias de exenatida disminuyeron por debajo de las concentraciones mínimas detectables. **Poblaciones especiales. Insuficiencia renal.** El análisis farmacocinético poblacional de los pacientes con insuficiencia renal que recibieron 2 mg de exenatida de liberación prolongada indica que puede haber un incremento en la exposición sistémica de aproximadamente 74 % y 23 % (predicción de la mediana en cada grupo) en pacientes con insuficiencia renal moderada (N=10) y leve (N=56) respectivamente, en comparación con pacientes con función renal normal (N=84). **Insuficiencia hepática.** No se ha realizado ningún estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática. Exenatida se elimina principalmente por el riñón, y, por tanto, no es esperable que la disfunción hepática afecte a las concentraciones sanguíneas de exenatida. **Sexo, raza y peso corporal.** El sexo, la raza y el peso corporal no influyen de forma clínicamente significativa en la farmacocinética de exenatida. **Edad avanzada.** Los datos en pacientes de edad avanzada son limitados, pero sugieren que no hay cambios marcados en la exposición de exenatida con el aumento de edad hasta aproximadamente los 75 años. En un estudio farmacocinético de exenatida de liberación inmediata en pacientes con diabetes tipo 2, la administración de exenatida (10 µg) resultó en un aumento medio del AUC de exenatida del 36 % en 15 sujetos de edad avanzada, de 75 a 85 años de edad, en comparación con 15 sujetos de 45 a 65 años de edad, probablemente relacionado con la función renal reducida en el grupo de edad más avanzada (ver sección "Posología y forma de administración"). **Población pediátrica.** En un estudio farmacocinético a dosis única de exenatida de liberación inmediata al día en 13 pacientes con diabetes tipo 2 y con edades comprendidas entre los 12 y 16 años, la administración de exenatida (5 µg) resultó en una ligera disminución del AUC media (16 % menor) y de la C<sub>max</sub> (25 % menor) en comparación con los observados en adultos. No se ha realizado ningún estudio farmacocinético con exenatida de liberación prolongada en la población pediátrica. **Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad realizados con exenatida de liberación inmediata o exenatida de liberación prolongada. En un estudio de carcinogenicidad de 104 semanas con exenatida de liberación prolongada, se observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores tiroideos de células-C (adenomas y/o carcinomas) en ratas a todas las dosis (de 1,4 a 26 veces la exposición clínica en humanos con exenatida de liberación prolongada). Actualmente se desconoce la relevancia de estos hallazgos en humanos. Los estudios en animales con exenatida no indicaron efectos dañinos con respecto a la fertilidad; dosis altas de exenatida causaron efectos esqueléticos y redujeron el crecimiento fetal y neonatal. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Polvo: poli (D,L-lactida-co-glicólido); sacarosa. **Disolvente:** carmelosa sódica; cloruro sódico; polisorbato 20; monohidrato fosfato dihidrogeno láctico; heptahidrato fosfato disódico; agua para preparaciones inyectables; hidróxido sódico (para el ajuste del pH). **Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **Período de validez.** 3 años. **Después de la suspensión.** La suspensión se debe inyectar inmediatamente después de mezclar el polvo y el disolvente. **Precauciones especiales de conservación.** Conservarse en nevera (2 °C - 8 °C). No congelar. Las plumas se pueden conservar hasta 4 semanas por debajo de 30°C antes de su uso. Al final de este período, las plumas se deben utilizar o desechar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación tras la mezcla del medicamento, ver sección "Período de validez". **Naturaleza y contenido del envase.** Cada pluma de cámara doble contiene polvo de exenatida y disolvente en un cartucho de vidrio de tipo 1 sellado en un extremo con un tapón de goma de clorobutilo y un sello de aluminio y en el otro extremo con un émbolo de goma de clorobutilo. Las dos cámaras están separadas por un segundo émbolo de goma de clorobutilo. Se proporciona una aguja para cada pluma. Cada envase contiene también una aguja de repuesto. Solo se deben utilizar las agujas que se suministran con la pluma. Tamaño del envase de 4 plumas precargadas de dosis única y un envase múltiple que contiene 12 (3 envases de 4) plumas precargadas de dosis única. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La pluma precargada es para un solo uso. El polvo contenido en una cámara debe mezclarse con el disolvente contenido en la otra cámara de la pluma precargada. El disolvente se debe inspeccionar visualmente antes de su uso. El disolvente solo se debe usar si es transparente y libre de partículas. Después de la suspensión, la mezcla solo se debe usar si es entre blanca y blanquecina y turbia. Para mayor información sobre la suspensión y administración, consúltense el prospecto y las "Instrucciones para el Usuario". Solo se deben utilizar las agujas especiales que se suministran con la pluma. Exenatida de liberación prolongada se debe inyectar por vía subcutánea inmediatamente después de mezclar el polvo y el disolvente. No se debe utilizar exenatida de liberación prolongada si ha sido congelado. Se debe instruir al paciente para que deseche la pluma de forma segura, con la aguja todavía puesta, después de cada inyección. 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. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suecia. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/11/696/003-004. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 17 de junio de 2011. Fecha de la última renovación: 18 de febrero de 2016. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Febrero 2016. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Con aportación reducida (cíceros). Visado de inspección previo a su dispensación con cargo al Sistema Nacional de Salud. **PRESENTACIONES Y PRECIOS.** 4 plumas precargadas de dosis única: PVP: 137,68 €; PVP IVA: 143,19 €. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> **Para mayor información, dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444.**  
18.Feb.2016 (Renewal) /18.Dic.2015 (QRD).

Una vez a la semana  
 BYDUREON® PLUMA  
 2 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada en pluma precargada (exenatida)



-2% de reducción de HbA<sub>1c</sub> a 1 año<sup>2\*</sup>



7 años de eficacia duradera: -1,7% HbA<sub>1c</sub><sup>1</sup>



LO MIRES POR DONDE LO MIRES

Una vez a la semana  
 BYDUREON® PLUMA  
 2 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada en pluma precargada (exenatida)

1. Wysham CH, Philis-Tsimikas A, Klein EJ, Peter Öhman P, Iqbal N, Han J, Henry RR. DURATION-1 Extension in Patients With T2D: Efficacy and Tolerability of Exenatide Once Weekly Over 7 Years. Póster 1041 presentado en American Diabetes Association 76<sup>th</sup> Scientific Sessions New Orleans, LA, June 10-14, 2016.

## PÓSTERES

## 59 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

Barcelona, 18-20 de octubre de 2017

## Endocrinología básica y molecular

## 1. SEXUAL DIMORPHISM IN TYPE 2 DIABETES: A KEY ROLE OF ADIPOSE TISSUE

M. Gómez-Serrano<sup>a</sup>, E. Camafeita<sup>b</sup>, J.A. López<sup>b</sup>, M.Á. Rubio<sup>c</sup>, I. Bretón<sup>d</sup>, J. Lago<sup>e</sup>, A. Sánchez-Pernaute<sup>f</sup>, A. Torres<sup>f</sup>, J. Vázquez<sup>b</sup> and B. Peral<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (IIBM). Consejo Superior de Investigaciones Científicas y Universidad Autónoma de Madrid (CSIC-UAM). Madrid. España. <sup>b</sup>Laboratorio de Proteómica Cardiovascular. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC). Madrid. España. <sup>c</sup>Servicio de Endocrinología; <sup>d</sup>Servicio de Cirugía. Hospital Clínico San Carlos (IDISSC). Madrid. España. <sup>e</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>f</sup>Servicio de Cirugía. Hospital General Universitario Gregorio Marañón (IISGM). Madrid. España.

**Introduction:** The prevalence of type 2 diabetes (T2DM) is rising globally, due to, among other factors, obesity, physical inactivity, and aging superimposed on a genetic predisposition. The NIH recently highlighted the importance of sexual dimorphism and dictated inclusion of both sexes in clinical trials and basic research. Despite gender differences in adipose tissue distribution have been well-established very few studies have addressed the influence of sex on adipose tissue proteome, especially in the context of obesity-associated T2DM.

**Objectives:** In this work, we have aimed to better understand how adipose tissue proteome differs by sex and consequently the metabolic processes ending in T2DM in obese patients according to gender.

**Methods:** VAT samples were collected from morbidly obese following bariatric surgery. Proteomic differences between women and men suffering T2DM were assessed following a high-throughput approach encompassing isobaric labelling (iTRAQ) and high-performance liquid chromatography (HPLC) together with Systems Biology analyses.

**Results:** We have uncovered that the gender-specific hallmarks in diabetic patients were mainly related to the antioxidant machinery,

the immune response and the adipose tissue morphology. Our data has also highlighted that in women, compared to men, there is a worsening of the obese phenotype once T2DM emerges mostly due to increased pro-inflammatory state and adipocyte hypertrophy. Additionally, computational modelling based on artificial intelligence and pattern recognition techniques pointed out a set of pathways that could be differentially targeted in T2DM patients according to gender.

**Conclusions** The identification of new gender-matched targets in T2DM may enable clinicians to direct and personalize a better management of the therapeutic approaches based on gender in these patients.

**Acknowledgments:** This work was supported by Grant SAF-2012-33014 (MINECO) (to BP) and a fellowship from FPI-UAM Program (to MG-S). We also acknowledge all patients included in this study.

## 2. MAKING SENSE OF METABOLOMIC DATA: COMPREHENSIVE ANALYSIS OF ALTERED METABOLIC PATHWAYS IN DIABETES AND OBESITY

M. Palau-Rodríguez<sup>a</sup>, A. Marco-Ramell<sup>a</sup>, A. Alay<sup>b</sup>, S. Tulipani<sup>a</sup>, M. Urpi-Sarda<sup>a</sup>, A. Sánchez-Pla<sup>b</sup> and C. Andrés-Lacueva<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Biomarkers & Nutrimetabolomics Laboratory. Nutrition and Food Science Department. Xarxa. Insa. Ciberfes. Faculty of Pharmacy and Food Sciences, Pharmacy and Food Science Faculty. University of Barcelona. Spain. <sup>b</sup>Genetics, Microbiology and Statistics Department. Biology Faculty. University of Barcelona. Spain.

Bioinformatic analysis and visualization techniques for 'omics' data are key tools for understanding complex biological systems. They reduce the complexity of data and allow generating hypotheses and searching for disease biomarkers. The aim of this work is to analyse the suitability of bioinformatic tools to interpret metabolomics datasets of a range of diseases including type 1 and 2 diabetes and obesity. We examined several disease datasets from metabolomics studies through different bioinformatic approaches: metabolic pathways, networks and disease-/functional-based analyses. Then we have analysed the accuracy of these tools to identify several traits of the datasets and their suitability to perform enrichment analyses. The analysis of metabolic pathways, small-scale systems

of biochemical reactions and events of regulation and signalling, proved to be the most appropriate approach to analyse metabolomics datasets. Tools based on KEGG metabolic pathways were the most suitable ones as they allowed us examining metabolic alterations in type 1 and 2 diabetes and obesity and formulating hypotheses about the physiopathology of these diseases. For instance, alterations in the metabolism of amino acids, nitrogen, glutathione, sphingolipids and primary bile acids were revealed in diseased conditions. The study of altered metabolic pathways allowed us interpreting data from metabolomics studies and extracting very valuable information from them that might help identifying disease biomarkers and possible metabolic alterations related to diseases. This information could be translated to the clinical practice to predict metabolic alterations before the onset of diseases.

This work was supported by Project PI13/01172 and CIBERfes, co-funded by Fondo Europeo de Desarrollo Regional. 2014SGR1566 award from Generalitat de Catalunya's Agency AGAUR.

### 3. ALTERACIONES EN LOS COMPONENTES Y/O EN LOS GENES DE LA VÍA WNT/ $\beta$ -CATENINA EN LINFOCITOS CIRCULANTES HUMANOS DE PACIENTES CON DIABETES Y/O TUMOR

R.M. Martín Orozco<sup>a</sup>, J.M. Martínez García<sup>a</sup>, N. Palacios<sup>b</sup>, M. Gutiérrez Salmerón<sup>a</sup>, A. Chocarro Calvo<sup>d</sup>, A. de la Vieja<sup>c</sup> y C. García Jiménez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Universidad Rey Juan Carlos. Departamento de Ciencias Básicas de la Salud. Madrid. España. <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid. España. <sup>c</sup>Unidad Funcional de Investigación en Enfermedades Crónicas (UFIEC). Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. España. <sup>d</sup>Ludwig Institute for Cancer Research. University of Oxford. Reino Unido.

**Introducción:** La probabilidad de desarrollar cánceres gastrointestinales (GI) está aumentada en la población diabética y es urgente encontrar marcadores tumorales de detección temprana que pudieran ser usados en la clínica. Los tumores GI se caracterizan por exhibir alteraciones en la señalización por Wnt/ $\beta$ -catenina, siendo la acumulación nuclear de  $\beta$ -catenina un indicador de mal pronóstico. Por otra parte, entre las alteraciones metabólicas de la diabetes destacan los altos niveles de glucosa y de ácidos grasos circulantes y nuestro grupo ha demostrado previamente que la señalización nuclear por  $\beta$ -catenina es dependiente de altos niveles de glucosa. Hipotetizamos que al estar los glóbulos blancos circulantes expuestos frecuentemente a picos de glucosa y ácidos grasos (AG), podremos detectar en ellos antes las alteraciones que sufran los componentes de la vía, como LRP6, TCF7L2, CBP, etc.

**Objetivos:** Evaluar las alteraciones en los componentes de la vía de señalización tumoral Wnt/ $\beta$ -catenina en linfocitos circulantes de pacientes diabéticos y no diabéticos con y sin tumor.

**Métodos:** Linfocitos de individuos sanos y diabéticos con o sin cáncer y líneas tumorales de linfocitos T y B (Jurkat y Raji respectivamente). Analizamos los niveles de diferentes componentes de la Vía Wnt-B-Cat a nivel de expresión génica (qPCR), niveles de proteína (western blots) y exhibición de receptores (citometría de flujo).

**Resultados:** En estudios previos de nuestro grupo hemos podido observar un comportamiento diferencial en la exhibición del receptor LRP6 en linfocitos sanos comparados con las líneas de linfocitos T y B tumorales humanos Jurkat y Raji. Se presentarán los datos referentes a cambios en los niveles de exhibición del LRP6 en linfocitos circulantes de pacientes con distintas patologías.

**Conclusiones:** Hemos identificado posibles indicadores tempranos de alteraciones en los linfocitos circulantes relacionados con las condiciones metabólicas de la diabetes y/o cáncer.

### 4. PROYECTO BETAFATE: REDES DE REGULACIÓN GÉNICA EN ISLOTES PANCREÁTICOS E INSULINOMAS

R. Norris<sup>a</sup>, V. Sordi<sup>b</sup>, H. Raurell<sup>a</sup>, M. Ramos<sup>a</sup>, S. Pellegrini<sup>b</sup>, M. Falconi<sup>c</sup>, L. Piemonti<sup>b</sup> y L. Pasquali<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Endocrinology and Nutrition. Germans Trias i Pujol University Hospital and Research Institute. Program of Predictive and Personalized Medicine of Cancer and Ciber de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Badalona. España. <sup>b</sup>Diabetes Research Institute (DRI)-IRCCS San Raffaele Scientific Institute. Milán. Italia. <sup>c</sup>Chirurgia del Pancreas. Ospedale San Raffaele IRCCS. Università Vita e Salute. Milán. Italia.

El mantenimiento de la homeostasis de la glucosa es una función vital para el organismo humano y depende en buena parte del control de la secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas. Aunque la fisiología de las células beta se ha estudiado durante décadas, todavía no son del todo conocidos los mecanismos que controlan la secreción de insulina y la respuesta compensatoria a una mayor demanda de producción de la misma. Es más, los mecanismos moleculares específicos que regulan la masa de células beta todavía son desconocidos. En el presente proyecto, analizamos la expresión génica y diferentes marcas epigenéticas presentes en una colección de insulinomas, tumores poco comunes que se originan a partir de las células beta. Comparando islotes pancreáticos con insulinomas y combinando experimentos de biología molecular con análisis bioinformáticos, buscamos desenmascarar las redes de regulación fisiológicas y aberrantes en los islotes pancreáticos, presentes en diferentes niveles de regulación génica. Este proyecto tiene el potencial de suponer un importante avance en la identificación de las redes de regulación génica que facilitan la expansión de la masa de células beta, además de las redes que mantienen la identidad de las mismas. Consideramos que dicho estudio puede abrir nuevas vías en la identificación de dianas terapéuticas para los tumores neuroendocrinos pancreáticos, así como terapias sustitutivas para enfermedades que afectan al metabolismo de la glucosa.

### 5. DIFERENCIAS EN LA EXPRESIÓN Y EXHIBICIÓN DE LOS RECEPTORES DE INSULINA Y DE IGF1 ENTRE LINFOCITOS HUMANOS SANOS Y TUMORALES ASOCIADAS A LA DIABETES. ¿MARCADORES TUMORALES DE DETECCIÓN PRECOZ?

J.M. García-Martínez<sup>a</sup>, R.M. Martín-Orozco<sup>a</sup>, N. Palacios<sup>b</sup>, M. Gutiérrez-Salmerón<sup>a</sup>, A. Chocarro-Calvo<sup>a</sup>, A. de la Vieja<sup>c</sup> y C. García-Jiménez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Ciencias Básicas de la Salud. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid. España. <sup>b</sup>Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España. <sup>c</sup>Unidad Funcional de Investigación en Enfermedades Crónicas (UFIEC). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

**Introducción:** Según la Organización Mundial de la Salud, el 9% de la población adulta tiene diabetes y prevé un aumento del 70% de casos de cáncer en 2030. Estudios epidemiológicos muestran que las poblaciones con diabetes tienen mayor predisposición a padecer cánceres en órganos específicos, por ello es necesario encontrar marcadores tumorales de detección temprana. La diabetes y el cáncer comparten alteraciones metabólicas, hormonales e inmunológicas. Las alteraciones metabólicas más importantes son altos niveles prolongados de glucosa (hiperglucemia, HG) y de ácidos grasos libres (AG) circulantes. Nuestro grupo ha demostrado que la HG amplifica la señalización tumoral de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina. Esta vía regula los receptores de insulina (IR) y de IGF-1 (IGF1R). Estas vías se regulan

mutuamente, están alteradas en muchos tipos de cáncer y se utilizan para diagnóstico o como dianas terapéuticas.

**Objetivos:** Determinar si las condiciones metabólicas diabéticas regulan los niveles y la exhibición de IR e IGF1R en los linfocitos humanos sanos y tumorales.

**Métodos:** En linfocitos de voluntarios sanos y en células Jurkat y Raji (linfocitos T y B tumorales, respectivamente) cultivados en normogluceemia (NG, 5 mM) o en HG (25 mM de glucosa) y tratados o no con AG (imitando concentraciones plasmáticas de lípidos presentes en pacientes diabéticos) se analizan los niveles de IR e IGF1R y su exhibición por western-blot y citometría de flujo.

**Resultados:** El efecto de la HG y los AG en la exhibición de IR e IGF1R en linfocitos sanos y tumorales es antagónico, aunque los niveles son similares. Se comparan los efectos de la HG y los AG en la exhibición de estos receptores en líneas de linfocitos tumorales humanos T y B y en pacientes diabéticos y no diabéticos con y sin tumor.

**Conclusiones:** La exhibición de IR e IGF1R en linfocitos circulantes podría convertirse en un marcador de detección precoz de cánceres asociados a diabetes.

## 6. DESREGULACIÓN DE LA HOMEOSTAIS PROTEICA EN LOS PREADIPOCITOS EN LA OBESIDAD Y DIABETES TIPO 2

J. Sánchez Ceinos<sup>a</sup>, D. Ovelheiro<sup>c</sup>, M. del Río Moreno<sup>a</sup>, S. Pedraza Arévalo<sup>a</sup>, R. Vázquez Martínez<sup>a</sup>, R. Luque<sup>a</sup>, J. Pastor<sup>a</sup>, J. López Miranda<sup>d</sup>, M.M. Malagón<sup>b</sup> y R. Guzmán Ruiz<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Universidad de Córdoba (UCO). Hospital Universitario Reina Sofía (HURS). Córdoba. España. <sup>b</sup>Ciber Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). <sup>c</sup>Área de Innovación Tecnológica y Bioinformática. IMIBIC. Córdoba. España. <sup>d</sup>Unidad de Lípidos y Aterosclerosis. IMIBIC/HURS/UCO. Córdoba. España.

**Introducción:** En obesidad, los adipocitos presentan un conjunto de procesos de estrés celular (estrés oxidativo y de retículo endoplásmico) que comprometen su función y la aparición de diabetes tipo 2 (T2D). Recientemente, hemos demostrado que la acumulación de proteínas oxidadas y/o mal plegadas y la desregulación de la maquinaria de degradación (proteasoma), alteran la función de los adipocitos, contribuyendo al desarrollo de resistencia a insulina (IR) en obesidad. Se sabe que la adipogénesis también está alterada en obesos con T2D pero los cambios moleculares sufridos por los preadipocitos en este proceso aún no se conocen completamente. La identificación de nuevos factores moleculares y/o vías de señalización en estas células podría ser clave en la prevención y/o tratamiento de la obesidad y sus complicaciones metabólicas.

**Métodos:** Proteómica comparativa (iTRAQ-LC-MS/MS) de preadipocitos subcutáneos y omentales (SC/OM) de obesos normogluceémicos (NG) o con T2D. Análisis bioinformático (GO, IPA). Estudios funcionales, de expresión génica e inmunoblot.

**Resultados:** El estudio proteómico comparativo reveló cambios dependientes de depósito de grasa en preadipocitos de pacientes obesos NG vs T2D, indicativos de alteraciones en procesos de *splicing* de ARNm en SC y de plegamiento de proteínas en OM. Mediante estudios de expresión y funcionales, se confirmó la desregulación tanto de la maquinaria como de factores de *splicing* en los preadipocitos SC T2D, mientras que los preadipocitos OM T2D mostraron cambios en los sistemas de síntesis y plegamiento de proteínas frente a preadipocitos NG.

**Conclusiones:** La progresión a T2D durante obesidad parece asociarse a la desregulación de la maquinaria celular implicada en la biogénesis, plegamiento y degradación de proteínas en las células responsables de la renovación y mantenimiento del tejido adiposo, los preadipocitos.

Agradecimientos: BFU2013-44229-R; BFU2015-70454-REDT; BFU2016-76711-R; PI-0200/2013; CTS-6606; PIE14\_00005; CIBERObn (ISCIII).

## Neuroendocrinología

### 7. ACTUALIZACIÓN DEL SUBGRUPO ESPAÑOL DEL ESTUDIO PATRO ADULTOS: ESTUDIO NO INTERVENCIONISTA EN ADULTOS TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO HUMANA RECOMBINANTE BIOSIMILAR OMNITROPE®

N. Gros<sup>a</sup>, A. Soto<sup>a</sup>, J. Mesa<sup>b</sup>, E. Dios<sup>a</sup>, E. Venegas<sup>a</sup>, A. Casterás<sup>b</sup>, M. Palla<sup>c</sup>, E. Martínez<sup>c</sup> y F.J. Rebollo<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. España. <sup>b</sup>Endocrinología y Nutrición. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España. <sup>c</sup>Departamento Médico. Sandoz Farmacéutica. Madrid. España.

**Introducción:** La deficiencia de la hormona de crecimiento (GHD) es un trastorno reconocido entre los adultos, tratado con hormona de crecimiento humano recombinante (rhGH). Los principales objetivos del tratamiento son revertir las consecuencias metabólicas, funcionales y psicológicas provocadas por esa deficiencia.

**Objetivos:** Conocer la seguridad y eficacia de Omnitrope® a largo plazo en adultos, con especial enfoque en el riesgo de desarrollo de intolerancia a la glucosa o diabetes y normalización de los niveles de IGF-1. Se presentan los datos interinos del subgrupo español, recogidos hasta febrero de 2017.

**Métodos:** PATRO Adultos es un estudio multicéntrico, abierto, longitudinal, prospectivo, que cuenta con la participación de endocrinólogos de varios centros europeos. Se incluyen pacientes de ambos sexos con el diagnóstico de GHD tratados con Omnitrope®. Los pacientes tratados previamente con otra rhGH antes de empezar a recibir Omnitrope® pudieron ser incluidos.

**Resultados:** Hasta la fecha (febrero 2017), han sido incluidos en el estudio 35 pacientes de dos centros españoles; 24 (68,6%) habían recibido tratamiento previo con GH. La media de edad (DE) de los pacientes participantes fue de 45,5 (15,7) años y con un índice de masa corporal medio (DE) de 28,6 (6,7) kg/m<sup>2</sup>. Se han reportado 72 acontecimientos adversos (AAs) en 24 (68,6%) pacientes; los más comunes fueron astenia (7 pacientes [20%]), mareos y artralgia (ambos 5 [14%] pacientes). Se notificaron 10 AA graves en 7 (20%) pacientes. Sólo un paciente discontinuó el tratamiento.

**Conclusiones:** Los datos del sub grupo español del estudio PATRO indican que Omnitrope® es seguro y bien tolerado en pacientes adultos con GHD. El estudio PATRO Adultos contribuirá a ampliar el conocimiento sobre la seguridad del tratamiento con Omnitrope® y las rhGH en general.

### 8. COMPARACIÓN ENTRE TEST GHRH+ ARGININA VS. TEST DEL GLUCAGÓN PARA EVALUAR EL DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN UNA COHORTE DE ADULTOS CON SÍNDROME DE PRADER-WILLI (SPW)

L. Casamitjana, O. Giménez, R. Corripio, R. Pareja, M. Hurtado, E. Gabau, J.V. Cobo, E. Berlanga, M. Rigla y A. Caixà

Hospital Parc Taulí. Sabadell. España.

**Introducción:** El SPW es una enfermedad genética que comprende obesidad y déficit de hormona del crecimiento (DGH). En adultos con SPW es necesario evaluar el eje GH-IGF antes de empezar tra-

tamiento con rhGH. Los test de estímulo más utilizados son el de GHRH + arginina (GHRH+a) y el test de hipoglucemia insulínica. No hay datos prospectivos que comparen el test del glucagón (TG) con el de GHRH+a en adultos con SPW. El mecanismo por el cual el glucagón estimula la producción de GH no se conoce con exactitud, siendo una hipótesis el estímulo a través de la vía noradrenérgica.

**Objetivos:** Comparar dos test de estímulo para evaluar el estatus de secreción de GH en una cohorte de adultos con SPW.

**Métodos:** 25 pacientes con SPW (10V y 15M, edad media 29 [16-51], IMC  $35,3 \pm 10$  Kg/m<sup>2</sup>) participaron en el estudio. Después de un ayuno de 8-10 horas se sometieron en días diferentes a los dos test diagnósticos: GHRH (1 µg/Kg, máx. 100 µg) + arginina (5 g/kg, máx. 30 g) y TG (1 mg). Consideramos DGH de acuerdo con los cortes específicos para el IMC en el test de GHRH+a y cuando el pico de GH < 3 ng/ml en el TG.

**Resultados:** Un 68% (17 de 25) de pacientes cumplieron criterios de DGH con el test de GHRH+a mientras que un 92% (23 de 25) lo hicieron en el TG. Solamente dos pacientes no cumplieron criterios de DGH en los dos test. La mayoría alcanzaron el pico de GH en el minuto 45:3,1 ng/ml (1,48-9,24), mediana (rango intercuartil) en el test de GHRH+a mientras que la respuesta fue plana en el TG. Después de la administración de glucagón se observó un incremento de la glucosa plasmática con un pico a los 30 minutos. Un paciente sufrió una hipoglucemia asintomática durante el test.

**Conclusiones:** Aparentemente el glucagón no parece ser un buen estímulo de la GH en adultos con SPW. Serán necesarios más estudios para elucidar si la disfunción autonómica subyacente descrita en estos pacientes podría estar implicada en ello.

## 9. TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE HUMANA (RHGH) EN PACIENTES ADULTOS CON DÉFICIT DE GH: EVALUACIÓN DEL SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

B. Pla Peris, A.M. Ramos-Leví, C. Marijuán Sánchez, N. Aguirre Moreno, E. Fernández González, Í. Hernando Alday, S. Jiménez Blanco, A. Mossé Jordán, M. Lahera Vargas y M. Marazuela Azpiroz

*Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.*

**Introducción:** El déficit de GH conlleva alteraciones de composición corporal, metabolismo lipídico y calidad de vida. Se asocia a mayor morbimortalidad cardiovascular. Este estudio evalúa los cambios tras tratamiento con rhGH a largo plazo.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes de nuestro centro con déficit de GH que recibieron rhGH. Evaluación de datos demográficos (etiología, edad, dosis), antropométricos (composición corporal, densitometría), analíticos (perfil glucémico, lipídico, hepático, renal, IGF-I) y calidad de vida (cuestionario QoLAGHDA) al inicio y en la fecha de última dosis de rhGH.

**Resultados:** 37 pacientes (31 varones, edad inicio rhGH  $39,4 \pm 14$  años). 9 casos fueron de inicio en la infancia (7 hipoplasia congénita). Los 28 casos de inicio de adulto fueron principalmente tras intervención de macroadenoma (14) y craneofaringioma (4). Los pacientes recibieron rhGH durante 9,2 (2-15) años. Se realizó seguimiento durante 10,8 (1-23) años. La dosis de rhGH al inicio fue 0,20 (0,1-1,0) y 0,30 (0,1-1,2) mg al final ( $p = 0,05$ ). La IGF-I aumentó ( $88 \pm 57,2$  a  $177,4 \pm 50,6$  ug/L,  $p < 0,001$ ). Se objetivó una disminución de masa grasa ( $36,6 \pm 9,3$  a  $33,1 \pm 8,1\%$ ,  $p = 0,011$ ) y aumento del IMC ( $26,9 \pm 5,0$  a  $28,4 \pm 5,6$ ,  $p = 0,014$ ). El aumento de masa magra no alcanzó significación. Se observó un aumento de HbA1c ( $5,1 \pm 0,8$  a  $5,7 \pm 0,8\%$ ,  $p = 0,007$ ) y una mejora del perfil lipídico (aumento de c-HDL de  $51,45 \pm 15,0$  a  $59,88 \pm 21,7$  mg/dl,  $p = 0,003$ ; disminución de cLDL y triglicéridos no significativa). Se constató un aumento no significativo del T-score de las densitometrías en colum-

na y cuello femoral. La calidad de vida mejoró (de 13,7 a 6,5 puntos,  $p < 0,001$ ). 4 pacientes desarrollaron diabetes (sólo 2 la presentaban al inicio). La rhGH se suspendió por falta de eficacia ( $n = 3$ ), para reevaluación ( $n = 3$ ), o por aumento de restos tumorales ( $n = 1$ ).

**Conclusiones:** El tratamiento con rhGH mejora masa grasa, cHDL y calidad de vida. El efecto sobre el control glucémico o IMC puede no ser beneficioso. Otros cambios fueron menos relevantes. Queda por esclarecer si estas modificaciones pueden contribuir a la mejora global del riesgo cardiovascular de los pacientes con déficit de GH.

## 10. PROS Y CONTRAS DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) EN EL SÍNDROME DE PRADER-WILLI (SPW)

E. Moix, O. Giménez, L. Casamitjana y A. Caixàs

*Facultad de Medicina. Unidad Docente Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell. España.*

**Introducción:** El SPW es un trastorno genético raro causado por la ausencia de expresión de alelos paternos de la región 15q11.2-q13. La obesidad y los déficits hormonales, especialmente el de GH, son las manifestaciones con mayor implicación terapéutica. El tratamiento con GH es efectivo en población pediátrica y supone un pilar en su tratamiento; no obstante, la evidencia en adultos es escasa.

**Objetivos:** Revisar la evidencia publicada en relación a los efectos beneficiosos y adversos del tratamiento con GH en población pediátrica y adulta.

**Métodos:** Revisión de la bibliografía utilizando la base de datos PubMed de artículos que evaluaban los efectos de la GH en pacientes con SPW. Se emplearon los términos "Prader-Willi Syndrome", "Growth hormone", "treatment", "adverse effects", "safety", "benefits" y "effects", empleando los términos booleanos AND y OR. Se incluyeron un total de 62 artículos, 37 estudios en niños y 21 en adultos y 4 en ambos. Se consideró un tratamiento con GH a corto plazo si la duración del mismo era < 2 años y largo plazo si era > 2 años.

**Resultados:** 16 artículos en niños fueron a largo plazo, mientras que en adultos solo 3. En niños con SPW el tratamiento con GH provocó mejoras en la talla final, composición corporal (reducción de masa grasa y aumento de masa magra), agilidad y fuerza muscular, cognición, desarrollo psicomotor, función respiratoria y en la calidad de vida. Es controvertido si puede empeorar un síndrome de apnea obstructiva por hipertrofia amigdalar o una escoliosis ya existente. En adultos los beneficios están menos estudiados pero son similares a los observados en los niños, pero además mejoró la calidad ósea. Los efectos adversos más frecuentes fueron edemas, elevación de la glucemia en ayunas, y en algún caso la aparición de diabetes si ya existía una intolerancia oral a la glucosa.

**Conclusiones:** El tratamiento con GH en niños y adultos con SPW es efectivo y seguro.

## 11. INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE FÍSTULAS POSQUIRÚRGICAS DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO TRAS CIRUGÍA TRANSEFENOIDAL DE ADENOMAS HIPOFISARIOS

P. Mariño Martínez<sup>a</sup> y P. Riesgo Suárez<sup>b</sup>

*<sup>a</sup>Universidad Católica de Valencia. España. <sup>b</sup>Hospital Universitario de La Ribera. Alzira. España.*

El tratamiento de elección para la mayor parte de los adenomas hipofisarios es cirugía transfenoidal (CTE). Las fístulas postquirúrgicas de líquido cefalorraquídeo (LCR) constituyen una de las complicaciones más características y potencialmente graves de la CTE.

Su incidencia es variable con un rango de un 0,5-15%. El objetivo principal fue establecer la incidencia de fístulas de LCR tras CTE en una muestra de 302 pacientes intervenidos por adenomas hipofisarios en el Hospital Universitario de La Ribera, por un mismo equipo quirúrgico. Como objetivos secundarios se plantearon: conocer las características diferenciales entre pacientes con/sin fístulas posquirúrgicas de LCR, detectar factores de riesgo para su desarrollo, valorar la relación entre la técnica de cierre de la silla turca y la aparición de fístulas postquirúrgicas de LCR y valorar las diferentes pautas de tratamiento. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo basado en una revisión sistemática de 302 casos de adenomas hipofisarios intervenidos con CTE en el Hospital Universitario de la Ribera entre los años 1999 y 2017. La incidencia de fístulas postquirúrgicas de LCR tras CTE de adenomas hipofisarios en nuestra serie de 302 intervenciones, fue del 2,3% (concordante con la descrita en series amplias previamente publicadas). La aparición de una fístula intraoperatoria se correlacionó con macroadenomas y tumores con extensión supraselar ( $p < 0,05$ ). Fue posible establecer una relación entre la aparición de fístula intraoperatoria y fístula posquirúrgica de LCR ( $p < 0,05$ ). No fue posible identificar factores de riesgo para el desarrollo de fístulas postquirúrgicas de LCR tras CTE, debido a su baja incidencia.

## 12. ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE UNA SERIE DE CASOS DE APOPLEJÍA HIPOFISARIA SECUNDARIA A MACROADENOMAS HIPOFISARIOS TRATADOS QUIRÚRGICAMENTE EN EL HOSPITAL U. LA PAZ, MADRID

P.R. Chávez<sup>a</sup>, M. Zapatero<sup>a</sup>, C. Pérez<sup>a</sup>, Á. Pérez<sup>a</sup>, S. Noval<sup>a</sup>, J. Riveiro<sup>b</sup>, J. Ruiz<sup>a</sup>, R.M. García<sup>a</sup>, L. Herranz<sup>a</sup> y C. Álvarez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario La Paz. Madrid. España. <sup>b</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

**Introducción:** La apoplejía hipofisaria (AH) es un proceso vascular potencialmente mortal generalmente secundario a hemorragia de un adenoma hipofisario clínicamente identificado por síntomas neurológicos agudos que incluyen cefalea (95%), náuseas y vómitos (69%) y defectos visuales (78%). Asocia déficits hormonales: hipoadrenalismo, hipotiroidismo, hipogonadismo, etc. El diagnóstico es clínico, analítico, radiológico y el tratamiento es la sustitución hormonal y la descompresión quirúrgica transesfenoidal, salvo casos paucisintomáticos tratados con corticoides.

**Métodos:** Se analizan retrospectivamente las características epidemiológicas, clínicas, radiológicas, anatomopatológicas y de la evolución de una serie de 5 pacientes atendidos en urgencias con AH secundaria a hemorragia de macroadenomas, todos ellos intervenidos.

**Resultados:** La edad media fue de 36 años, la razón varón/mujer de 4:1, dos casos eran varones obesos mórbidos, la media y mediana de seguimiento fue de 20 y 9 meses. El 100% tuvieron alteraciones visuales, 80% cefalea y 40% náuseas y vómitos. Tres casos tuvieron confirmación de prolactinoma el resto eran adenomas no funcionantes. Los déficits hormonales en orden decreciente fueron hipoadrenalismo, hipotiroidismo, hipogonadismo, déficit de GH, con un caso de diabetes insípida (DI) en una gestante de 27 semanas. El caso 3 no recuperó la diplopía, resultando llamativa la afectación exclusiva del eje tiroideo. Existe relación proporcional entre la invasión de senos cavernosos y la presencia de restos posquirúrgicos.

**Conclusiones:** 1) La clínica más frecuente en nuestros pacientes fue la alteración visual (100%), sin cefalea en 20% de casos. 2) Los déficits hormonales más frecuentes afectaron los ejes adrenal y tiroideo. 3) La asociación con la obesidad aunque no aclarada puede ser un factor desencadenante. 4) La AH podría estar en relación al desarrollo de DI durante la gestación, aunque se trata de un hallazgo inusual.

## 13. APOPLEJÍA HIPOFISARIA: ANÁLISIS DE CASUÍSTICA LOCAL

J. Campos<sup>a</sup>, E. Venegas<sup>b</sup>, C. Gallego<sup>b</sup>, E. Dios<sup>b</sup>, P. Remón<sup>b</sup>, A. Kaen<sup>c</sup>, E. Cárdenas<sup>c</sup>, F. Roldán<sup>d</sup> y A. Soto<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España. <sup>b</sup>Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición; <sup>c</sup>Unidad de Gestión Clínica de Neurocirugía; <sup>d</sup>Unidad de Gestión Clínica de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

**Introducción:** La apoplejía hipofisaria (A.H.) es un síndrome secundario a hemorragia o infarto hipofisario. El tratamiento óptimo es controvertido. La herramienta PAS, basada en déficits neurooftalmológicos iniciales uniformiza la descripción clínica, puntuaciones  $\geq 4$  podrían indicar cirugía urgente.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo y analítico de 5 años de seguimiento. Incluidos pacientes diagnosticados de A.H. entre 2005-2017 en un hospital de tercer nivel. Se han evaluado las diferencias (visita final-inicial) en déficits hipofisarios, neurooftalmológicos y radiológicos. Se compararon diferencias terapéuticas y puntuación PAS. Realizándose análisis univariante y bivariante, significación estadística  $p < 0,05$  (SPSS Statistics®).

**Resultados:** Se incluyeron 28 pacientes, 19 varones, de 53,5 años (DE 15,6), con evolución de 4,82 años (DE 3,15). El 92,9% con macroadenoma hipofisario al diagnóstico. 5 adenomas funcionantes. 17 pacientes asociaban factores precipitantes. Clínicamente el 88,5% debutó con cefalea, 85,7% con afectación visual y 2 pacientes con Glasgow  $< 15$ . El 21,4% ( $n = 6$ ) tuvo puntuación PAS  $\geq 4$  y 5 de ellos fueron intervenidos. Del total de 14 operados (50%), en el 76,9% fue precozmente. Todos los intervenidos tenían afectación visual inicial ( $p = 0,031$ ), 11 déficit campimétrico ( $p = 0,022$ ). El grupo de tratamiento conservador no tuvo agudeza visual disminuida ( $p = 0,001$ ). Recientemente se han reducido las cirugías ( $p = 0,062$ ) a favor del manejo conservador. La puntuación PAS inicial se ha relacionado con mayor repercusión visual a 5 años (3 vs 1;  $p = 0,027$ ). En la RMN a 5 años, el 58,8% ( $n = 10$ ) no presentaba restos tumorales, 1 paciente silla turca vacía, ninguna recurrencia de A.H.

**Conclusiones:** Nuestra cohorte es similar a lo descrito en la literatura. El abordaje multidisciplinar y precoz podría favorecer un tratamiento conservador. La escala PAS resulta útil en la evaluación de la A.H., no solo para establecer indicación quirúrgica sino para ayudar en el pronóstico de recuperación visual a largo plazo.

## 14. ABSCESOS HIPOFISARIOS. DIAGNÓSTICO Y ABORDAJE TERAPÉUTICO EN UNA UNIDAD DE REFERENCIA

M. Cózar<sup>a</sup>, E. Dios<sup>a</sup>, E. Venegas<sup>a</sup>, P. Remón<sup>a</sup>, D. Cano<sup>b</sup>, E. Jiménez<sup>c</sup>, E. Cárdenas<sup>d</sup>, A. Kaen<sup>d</sup>, F. Roldán<sup>e</sup> y A. Soto<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Gestión Clínica Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS); <sup>c</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas; <sup>d</sup>Servicio de Neurocirugía; <sup>e</sup>Servicio de Radiología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

**Introducción:** Los abscesos hipofisarios constituyen una entidad poco frecuente, suponiendo menos del 1% de la patología que afecta a dicha glándula. Sólo existen 200 casos descritos, resultando complicado realizar un diagnóstico preoperatorio dada la ausencia de clínica y radiología específicas.

**Métodos:** Estudio observacional descriptivo transversal de variables demográficas, clínicas, tipo de cirugía, antibioterapia, afectación hormonal y recurrencia de abscesos hipofisarios a partir de la historia clínica.

**Resultados:** Serie de 7 casos con mediana de edad  $54 \pm 31$  años, predominio de mujeres (71,4%) y mediana de seguimiento de  $4 \pm$

10 años. Todos debutaron con cefalea, presentando además 4 de ellos (57,1%) diabetes insípida y 3 (42,9%) alteraciones visuales. En ningún caso se objetivó fiebre, con leucocitosis en el 57,1%. Tres casos (42,9%) fueron primarios. De los otros 4, 3 habían sido intervenidos de adenoma y 1 de quiste de la bolsa de Rathke, con mediana de tiempo desde la cirugía de  $4 \pm 15$  años y abordaje transfenoidal. Respecto a hallazgos endocrinológicos, 3 (42,9%) presentaron panhipopituitarismo, 2 (28,6%) déficit de ACTH, TSH y FSH/LH y 2 déficit aislado de GH Y TSH. El diagnóstico se realizó de forma intraoperatoria por salida de pus en 4 casos, con datos histológicos de inflamación en todos ellos. Se obtuvo cultivo positivo en el 85,7% (6), predominando *S. aureus* (3; 42,9%), seguido de *P. acnes* (1; 14,3%) y *Corynebacterium* (1). Realizaron antibioterapia secuencial pasando al alta a vía oral, 3 de ellos (42,9%) con linezolid. La tasa de curación fue del 85,7% con recidiva de un caso primario 3 años después del primer episodio, identificando sinusopatía crónica.

**Conclusiones:** Describimos una serie amplia de abscesos, comparada con las que hay descritas en la literatura. El porcentaje de curación es elevado, con sólo un caso de recurrencia, en probable relación con el tipo de cirugía y antibioterapia empleadas.

## 15. EMBARAZO EN MUJERES CON HIPOPITUITARISMO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN

N. Stantonoyong<sup>a</sup>, A. Aulinas<sup>a,d</sup>, A. García-Patterson<sup>a</sup>, J.M. Adelantado<sup>b</sup>, J.J. Espinós<sup>b</sup>, S.M. Webb<sup>a,d</sup> y R.R. Corcoy<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Departament de Medicina. UAB. Barcelona; <sup>b</sup>Servei de Ginecologia i Obstetrícia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Ciberbbn. ISCIII. IIB-Sant Pau. Barcelona. España. <sup>c</sup>Ciberer Unidad 747.

**Introducción:** El embarazo en pacientes con hipopituitarismo (HP) es una situación clínica infrecuente, de la que existen pocos datos en la literatura, presenta dificultades de manejo y se asocia a complicaciones maternofetales.

**Objetivos:** Conocer las características, evolución y resultados perinatales en pacientes con HP atendidas en nuestro centro.

**Métodos:** Los datos clínicos de las gestantes con HP (déficit de  $\geq 2$  ejes hormonales), parto y RN se recogen de forma prospectiva. Presentamos 8 gestaciones en 7 mujeres con este diagnóstico pregestacional. Estadística: descriptiva.

**Resultados:** Las pacientes tenían una edad mediana de 35 a y una evolución de HP de 19,5 a al inicio de la gestación. Etiología: 2 agenesia hipofisaria, 2 macroprolactinomas, 1 Cushing, 1 hipofisitis, 1 silla turca vacía, 1 tumor de células grandes. Las pacientes con enfermedad tumoral habían sido tratadas quirúrgicamente, ninguna con radioterapia. Al inicio de la gestación ninguna paciente presentaba hipersecreción hormonal. Déficits: 7 de GH y gonadotropinas (Gn), 6 de TSH, 3 de ACTH y 2 de ADH, en tratamiento sustitutivo excepto 3 de las pacientes con déficit de GH. Seis mujeres requirieron técnicas de reproducción asistida (4 inducción de ovulación, 1 FIV, 1 inseminación). Durante la gestación, se suspendió la GH, se ajustaron al alza las dosis de LT4 y DDAVP, y no fue necesario modificar la dosis de hidrocortisona. Una paciente desarrolló déficit de ADH. No se observaron complicaciones agudas. La finalización de la gestación fue a término en todos los casos, siendo electiva en 5 pacientes (5 cesáreas, 3 partos vaginales). No hubo sospecha de pérdida del bienestar fetal en ningún caso. Los RN (5 niñas, 3 niños) presentaron un peso de 3.200 g, Apgar a los 5 min 9, sin morbimortalidad perinatal relevante.

**Conclusiones:** Los resultados perinatales de estas pacientes con HP fueron satisfactorios. Es importante tener en cuenta la posibilidad de nuevos déficits hormonales durante la gestación.

## 16. NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HGU GREGORIO MARAÑÓN: CASOS RECOGIDOS EN LOS ÚLTIMOS AÑOS

J. Atencia, J.C. Percovich, B. Weber, M. Picallo, A. López, J. Ágreda, M.Á. Vélez, R. García-Centeno, M. Ernesto Sambó y S. Monereo

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

**Introducción:** La neurofibromatosis (NF) tipo 1 constituye una patología genética provocada por una mutación en el gen de la Neurofibromina con una prevalencia estimada de 1/3.000 personas. El espectro clínico de la enfermedad incluye numerosas manifestaciones, la mayoría de las cuales pertenecen al espectro tumoral debido a la disregulación de la proliferación celular generada por la mutación genética. Entre dichas manifestaciones encontramos feocromocitomas, tumores neuroendocrinos (TNE) y lesiones hipotalámicas entre otros. Nuestro objetivo es recopilar los casos de NF tipo 1 conocidos en el servicio y analizar la patología endocrina concomitante.

**Métodos:** Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo de una serie de casos. Los pacientes se buscaron en las bases de datos del departamento con la palabra clave NF. Se analizaron las historias clínicas correspondientes. Los datos fueron recogidos y analizados en SPSS.

**Resultados:** Del registro de pacientes se obtuvieron 11 resultados, diez pacientes con NF tipo 1 y uno con NF tipo 2 que fue excluido. De los pacientes restantes, 8 eran mujeres y 2 hombres con edades comprendidas entre los 27 y 69 años (media de 50,09). Los diagnósticos endocrinos principales fueron: 3 feocromocitomas, 2 TNE, 3 con patología tiroidea, 1 con hipoglucemias reactivas y 1 hiperprolactinemia farmacológica. Se descartó feocromocitoma en 2 pacientes más. Los TNE fueron un somatostatina y un tumor de páncreas sin AP disponible. En ese último paciente se observaron a su vez lesiones hepáticas aún pendientes de categorizar. No se encontraron asociados feocromocitoma y TNE.

**Conclusiones:** La NF tipo 1 requiere un abordaje multidisciplinar debido al amplio espectro de manifestaciones asociadas. La Endocrinología debe jugar un papel importante en el despistaje de patología potencialmente peligrosa en estos pacientes. La elaboración de un algoritmo de derivación al especialista podría resultar beneficioso para el manejo conjunto de la enfermedad.

## 17. PITUITICOMA Y OTROS TUMORES PRIMARIOS DE LA HIPÓFISIS POSTERIOR: UNA PATOLOGÍA INFRECUENTE

F. Guerrero<sup>a</sup>, N. Vidal<sup>b</sup>, A. Pia Marengo<sup>a</sup>, C. del Pozo<sup>c</sup>, C. Ferrer<sup>d</sup>, H. Pian<sup>e</sup>, J.J. Díez<sup>f</sup>, P. Iglesias<sup>f</sup> y C. Villabona<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. España. <sup>c</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>d</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Terrassa. España. <sup>e</sup>Servicio de Anatomía Patológica; <sup>f</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

**Introducción:** Los tumores de la hipófisis posterior (THP) agrupan diferentes tipos de neoplasias raras no bien caracterizadas, tales como pituiticomas, tumores de células granulares y oncocitomas. Datos recientes sugieren que todos derivan de un mismo tipo celular: los pituiticomas.

**Objetivos:** Analizar las características clínicas y evolución de 7 pacientes con THP.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con THP de 3 hospitales españoles.

**Resultados:** Se estudiaron 4 pacientes con pituitoma, 2 con tumor de células granulares y 1 con oncocitoma, edad media de 50 años (rango 30-74), 5 mujeres y 2 varones. En 4/7 el diagnóstico fue incidental y en 2/7 a partir de síntomas visuales. El estudio hormonal basal mostró hiperprolactinemia moderada en 4/7 ( $< 39,5$  ng/ml), panhipopituitarismo anterior completo en 2 casos y ninguno tenía diabetes insípida (DI). Todos los pacientes tenían masas selares/supraselares mayores de 10 mm (media  $30,8 \times 20,8$  mm) que simulaban por imagen adenomas hipofisarios y en ningún caso se sospechó THP previo a la intervención. En 4 pacientes se hizo cirugía transfenoidal, en 2 craneotomía y 1 paciente falleció antes de la intervención (diagnóstico por biopsia hipofisaria). En 5/7 se hizo estudio hormonal posquirúrgico, 4 tenían panhipopituitarismo anterior completo y 3 desarrollaron DI. En la mitad de los operados ( $n = 3$ ) la enfermedad persistió tras la cirugía y en 1 tras 2 intervenciones. El sangrado intraoperatorio ocurrió en 3/7, 1 paciente falleció por esta causa (diagnóstico a partir de muestra quirúrgica) y en otro fue necesaria una reintervención.

**Conclusiones:** Los THP aunque raros, se deben considerar en el diagnóstico diferencial de las masas selares/supraselares. Clínica y radiológicamente asemejan adenomas hipofisarios y pese a su localización, la DI no es frecuente previa a la cirugía. Las complicaciones intraoperatorias (hemorragia) y postoperatorias (hipopituitarismo, DI) así como la persistencia de la enfermedad son frecuentes.

## 18. TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS EN MEN1: EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

A. Pané<sup>a</sup>, J. Llopis<sup>b</sup>, S. Ruiz<sup>a</sup>, L. Boswell<sup>a</sup>, C. Viñals<sup>a</sup>, J. Ferrer<sup>c</sup>, J. Oriola<sup>d</sup>, M. Mora<sup>a</sup>, F. Hanzu<sup>a</sup> e I. Halperin<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>c</sup>Servicio de Cirugía General y Digestiva; <sup>d</sup>Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic. Barcelona. España. <sup>b</sup>Departamento de Genética, Microbiología y Estadística. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

**Introducción:** Los tumores neuroendocrinos gastro-enteropancreáticos (NET-GEP), presentes en 70-80% de los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), constituyen la primera causa de mortalidad. Sin embargo, su tratamiento sigue siendo controvertido.

**Objetivos:** Describir las características y resultados terapéuticos de los NET-GEP/MEN1 atendidos en el Hospital Clínic de Barcelona.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de la cohorte de pacientes con MEN1 seguidos en nuestro centro desde 1992 hasta 2017.

**Resultados:** Se incluyeron 29 pacientes (8 familias) con MEN1, con tiempo medio de seguimiento de 13 (rango intercuartil, 7-16) años. Un 55% eran mujeres y la mediana de edad, 50 (33-59) años. Veintitrés (79,31%) presentaban NET-GEP: 9 (39,13%) funcionantes, 14 (60,87%) multifocales y 2 (8,70%) con M1 al diagnóstico. El tamaño medio por imagen era 1,3 (1-1,8) cm. La elección terapéutica inicial fue cirugía en 16 (69,57%), análogos de somatostatina en 1 (4,35%) y seguimiento activo en 6 (29,09%). Entre los intervenidos, 9 (56,25%) eran multifocales y 8 (50%) funcionantes, con un tamaño medio de 1,75 (1,2-2) cm. La pancreatectomía corporocaudal LPS fue la cirugía más frecuente (50%). Se observaron complicaciones quirúrgicas en 56,25% y diabetes postquirúrgica en 41,18%. Al final del seguimiento, 6 (26,09%) se encontraban en remisión completa, 13 (56,52%) estaban estables, 2 (8,70%) mostraban enfermedad bioquímica, 1 (4,35%) recidivó y 1 (4,35%) falleció. La progresión tras la 1ª opción terapéutica se objetivó a los 3 (1-5) años. Entre los tumores  $\leq 2$  cm ( $n = 18$ ), en 5/11 intervenidos se documentó curación y en 3/11, estabilidad; en aquellos con seguimiento, se observó estabilidad en 6/6.

**Conclusiones:** Algunos NET-GEP tienen un comportamiento indolente y se diagnostican a una edad relativamente joven. En los de tamaño  $\leq 2$  cm, no se observan diferencias en cuanto a estabilidad en función del tratamiento elegido. Por ello, su terapia no sólo debe considerar las características tumorales, sino también el contexto individual de cada paciente.

## 19. ALTERACIONES INMUNES ENDOCRINOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO CON ANTICUERPOS ANTI-CTLA-4 EN PACIENTES CON MELANOMA AVANZADO

S. Ruiz<sup>a</sup>, F. Hanzu<sup>a</sup>, C. Carrera<sup>c</sup>, A. Pané<sup>a</sup>, A. de Hollanda<sup>a</sup>, L. Boswell<sup>a</sup>, M. Mora<sup>a</sup>, A. Arance<sup>d</sup>, S. Puig<sup>c</sup> e I. Halperin<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>c</sup>Servicio de Dermatología; <sup>d</sup>Servicio de Oncología. Hospital Clínic. Barcelona. España. <sup>b</sup>Instituto de Investigaciones Pi August i Sunyer. Barcelona. España.

**Introducción y objetivos:** Ipilimumab, anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4 indicado para el tratamiento del melanoma avanzado, inhibe la inmunotolerancia del organismo frente a los antígenos tumorales. Sin embargo, esto conlleva la aparición de efectos adversos inmunomediados. Nuestro objetivo es describir, en una serie de pacientes con melanoma avanzado tratados en nuestro centro con ipilimumab, la prevalencia de las alteraciones inmunes endocrinológicas secundarias, sus características clínicas y su evolución.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con melanoma en estadio IIIb-c y IV tratados con ipilimumab en el Hospital Clínic de Barcelona desde 2007 hasta 2016.

**Resultados:** 49 pacientes recibieron tratamiento con ipilimumab (3 o 10 mg/kg/3 semanas). 4 (8%) presentaron hipofisitis grado 2-3. 2 eran mujeres y la mediana de edad al diagnóstico fue 46 años (41-78). El diagnóstico se realizó después de recibir la 4ª dosis de ipilimumab en 3 pacientes y tras la 3ª dosis en el cuarto. Las manifestaciones clínicas fueron astenia (100%) y cefalea (75%); no se reportó afectación visual ni diabetes insípida. Los ejes hipofisarios afectados fueron el corticotropo (100%), el tirotrópico (100%), el somatotropo (75%) y el gonadotropo (50%). En 3 pacientes se objetivaron signos radiológicos (RMN) de hipofisitis. Todos recibieron tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y 2 de ellos también con levotiroxina y testosterona. Tras una mediana de seguimiento de 10 meses (2-48) sólo observamos la recuperación del eje tiroideo en 1 paciente. 3 presentaron también efectos secundarios inmunomediados hepatointestinales. La supervivencia fue del 25% a los 48 meses.

**Conclusiones:** En nuestra serie observamos efectos adversos endocrinológicos sólo a nivel hipofisario. Probablemente debido al diagnóstico precoz no observamos afectación visual. La mortalidad y los efectos secundarios generales fueron similares a los detectados en los pacientes sin efectos endocrinos inmunomediados.

## 20. EVALUACIÓN DEL PERFIL METABÓLICO EN PACIENTES CON PROLACTINOMA

C. Novo<sup>a</sup>, M. Hayón<sup>a</sup>, D. Blánquez<sup>b</sup>, V. Ávila<sup>a</sup> y E. Torres<sup>a</sup>

<sup>a</sup>UGC Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>UGC Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. España.

**Objetivos:** Analizar el perfil metabólico en pacientes con micro- o macroprolactinoma, sin antecedentes de diabetes mellitus ni de dislipemia conocidos, antes y después del tratamiento con agonistas dopaminérgicos (AD).

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con micro- (81,1%) o macroprolactinoma (18,9%). Se registraron datos demográficos (edad y sexo) y datos bioquímicos

(prolactina (PRL), FSH, LH, colesterol total (CT), triglicéridos (TG) y glucemia (GLU)) tanto basales como tras un periodo de tratamiento de al menos 6 meses. Análisis estadístico (SPSS v.20.0): t Student para muestras relacionadas.

**Resultados:** Se evaluaron 37 pacientes (4 V y 33 M) con una edad al diagnóstico (media  $\pm$  DE) de 31,6  $\pm$  12,7 años. Previo al tratamiento, los niveles de PRL eran 173,2  $\pm$  256,7 ng/ml, FSH 5,6  $\pm$  4,8 mmUI/ml, LH 5,1  $\pm$  4,8 mmUI/ml. Las concentraciones de CT 178,65  $\pm$  33,1 mg/dl, TG 94,11  $\pm$  40,9 mg/dl y GLU basal 81,3  $\pm$  9,8 mg/dl eran normales. Tras un periodo medio de tratamiento con análogos dopaminérgicos (cabergolina 86,5%, bromocriptina 5,4% y quinagolida 8,1%) de 3,1  $\pm$  3,1 años, se observó una reducción significativa de los niveles de PRL 154,5  $\pm$  249,3 ng/ml  $p < 0,001$ , sin cambios significativos en los niveles de gonadotropinas. El tratamiento con análogos dopaminérgicos tampoco modificó las concentraciones de glucosa (81,3  $\pm$  14,9 mg/dl) de CT (178,7  $\pm$  34,8 mg/dl) ni de TG 95,32  $\pm$  40,6 mg/dl.

**Conclusiones:** Algunos estudios han relacionado la hiperprolactinemia con alteración del perfil metabólico y su normalización tras el tratamiento con AD. Estos resultados difieren de los de este estudio, ya que el perfil metabólico no se modificó con el tratamiento prolongado con AD, a pesar de conseguir una normalización de los niveles elevados de prolactina. Se necesitan más estudios para evaluar las implicaciones del tratamiento con AD en el control del perfil metabólico en pacientes con prolactinoma.

## 21. ANÁLISIS DE LA CASUÍSTICA DE PACIENTES REMITIDOS POR HIPERPROLACTINEMIA A LA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA HOSPITALARIA

A.M. García, A. Ramos, C. Ríos y P. Rossetti

*Hospital Francisc de Borja. Gandía. España.*

**Introducción:** El aumento de las concentraciones plasmáticas de prolactina (PRL) es un hallazgo frecuente. Su prevalencia varía en función de la población estudiada, siendo del 0,4% en población general y de 5-45% en pacientes con síntomas (oligomenorrea, infertilidad, galactorrea, disfunción eréctil...). La correcta evaluación del paciente con hiperprolactinemia puede evitar estudios y consultas innecesarias. El objetivo del presente estudio es evaluar la prevalencia de hiperprolactinemias patológicas y sus características para crear protocolos de actuación que optimicen su diagnóstico.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de 82 pacientes remitidos a consulta de Endocrinología desde enero de 2016 a marzo de 2017 por PRL elevada. Se determinaron variables de filiación, clínicas y analíticas. El análisis estadístico se realizó con SPSS 19. Las variables cuantitativas se presentan como mediana y cuartiles (Q1-Q3), y las cualitativas como porcentaje.

**Resultados:** La edad media fue 34 (25,5-42) años, siendo el 87,7% mujeres. La PRL basal de los pacientes remitidos fue de 61,9 (43,8-86,8) ng/mL. El 59,5% presentaron valores de PRL normales cuando se repitió la medición en condiciones clínicas adecuadas. Además, el 26,8% no presentaba síntomas que justificaran la determinación de PRL. Las causas de la hiperprolactinemia en el resto de casos fue: adenoma secretor (36,7%), farmacológica (26,7%), hipotiroidismo (13,3%), SOP (6,7%), y otras causas (16,7%).

**Conclusiones:** El número de pacientes remitidos a Endocrinología por hiperprolactinemia es pequeño con respecto a la prevalencia estimada en nuestra área (195.000 habitantes). El 26,8% de las determinaciones de PRL que se realizan no tienen ninguna justificación clínica. Más de la mitad de los pacientes remitidos presentaron valores de PRL normales cuando se repitió la determinación en condiciones clínicas adecuadas. La protocolización del diagnóstico de hiperPRL es necesario para evitar exploraciones y tratamientos innecesarios.

## 22. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RESULTADOS DEL TRATAMIENTO EN 22 MACROPROLACTINOMAS

L. García García-Doncel, G. Baena-Nieto, R. Márquez-Pardo, I. Torres-Barea, R. López-Velasco y M. Cayón-Blanco

*Hospital de Jerez. Cádiz. España.*

**Introducción:** El objeto de este estudio es describir las características clínicas, los aspectos terapéuticos y los resultados obtenidos en pacientes con macroprolactinoma en un Hospital de segundo nivel.

**Métodos:** Recopilación de datos de forma retrospectiva de pacientes diagnosticados de macroprolactinoma entre 2002 y 2016.

**Resultados:** Se obtuvieron datos en 22 pacientes. La edad media al diagnóstico fue de 40,32  $\pm$  18,3 años (varones: 52,9  $\pm$  14,2, mujeres: 27,7  $\pm$  12,4). 50% varones (v) y 50% mujeres (m). Los niveles de prolactina al diagnóstico: 856,8  $\pm$  1.139 ng/ml (v: 1.253,6  $\pm$  1.332,3, m: 460  $\pm$  779) y el tamaño del adenoma al diagnóstico: 20,6  $\pm$  12,3 mm (v: 28,8  $\pm$  12,6, m: 12,4  $\pm$  3,2). El síntoma de presentación más frecuente fue hipogonadismo/oligomenorrea: 90,9% (v: 45%, m: 55%), seguido de cefalea 40,9% (v: 55,5%, m: 44,4%), galactorrea 22,7% (m: 100%) y 9,1% (m: 100%) con afectación visual al diagnóstico. Se obtuvieron diferencias significativas entre ambos sexos en el tamaño del tumor al diagnóstico ( $p < 0,0001$ ), el tamaño tras el tratamiento ( $p < 0,050$ ) y en la presencia de galactorrea ( $p < 0,011$ ). Se obtuvo una prolactina nadir de 31,5  $\pm$  53,9 ng/ml, normalizándose los valores de prolactina en el 71,4% de los casos, en un tiempo de 8,2  $\pm$  3,9 meses. Precizando una dosis media de cabergolina de 1,5  $\pm$  1,4 mg/semana y de bromocriptina de 5  $\pm$  3,5 mg/d. Se observó disminución del tamaño tumoral en el 94,7%, con disminución del diámetro tumoral mayor de 5,4  $\pm$  4,7 mm, en un tiempo de 31,6  $\pm$  34,7 meses. Un paciente precisó cirugía por resistencia a tratamiento médico. Las alteraciones visuales al diagnóstico, mejoraron tras iniciar tratamiento médico. No se observó ningún caso de fistula de líquido cefalorraquídeo, ni de apoplejía hipofisaria.

**Conclusiones:** La respuesta al tratamiento médico es adecuada en la gran mayoría de los pacientes con macroprolactinoma, sin observar complicaciones. En mujeres el diagnóstico se realiza a edad más temprana y el tamaño del adenoma al diagnóstico es menor que en varones.

## 23. DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON ACROMEGALIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA EN ESPAÑA: RESULTADOS PRELIMINARES DEL PROGRAMA ACROPRAXIS

J.J. Díez<sup>a</sup>, C. Fajardo<sup>b</sup>, N. Valdés<sup>c</sup>, C. Álvarez<sup>d</sup>, P. de Miguel<sup>e</sup>, I. Bernabéu<sup>f</sup>, B. Biagetti<sup>g</sup>, N. González<sup>h</sup>, P. de Pablos-Velasco<sup>i</sup> y M. Paja<sup>j</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España. <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de La Ribera. Valencia. España. <sup>c</sup>Servicio de Endocrinología.

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España. <sup>d</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España. <sup>e</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid. España. <sup>f</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela. España. <sup>g</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España. <sup>h</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España. <sup>i</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas. España. <sup>j</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Basurto. Bilbao. España.

<sup>g</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España. <sup>h</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas. España. <sup>i</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Basurto. Bilbao. España.

<sup>h</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España. <sup>i</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas. España. <sup>j</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Basurto. Bilbao. España.

<sup>i</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Basurto. Bilbao. España.

<sup>j</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Basurto. Bilbao. España.

<sup>k</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Basurto. Bilbao. España.

**Introducción:** El objetivo del programa ACROpraxis es consensuar pautas para el manejo de pacientes con acromegalia según la práctica clínica habitual en España.

**Métodos:** Cuestionario online elaborado por un comité de expertos, con 45 preguntas sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la acromegalia.

**Resultados:** Un panel de 93 endocrinólogos respondió el cuestionario, cuyos resultados se discutieron en 13 reuniones locales. En cuanto al diagnóstico, el cribado de acromegalia se realiza mayoritariamente mediante la determinación de IGF-1 (64%). Si su concentración sérica está alterada, se determina GH tras sobrecarga oral de glucosa (SOG; 85%), descartándose acromegalia con niveles  $\leq 0,4$  (53%) o  $< 1 \mu\text{g/L}$  (37%). Tras confirmación bioquímica, se realiza RM hipofisaria con gadolinio (96%). La cirugía es el tratamiento de elección en caso de micro o macroadenoma con compresión de vía óptica ( $> 96\%$ ). Los análogos de la somatostatina (ASS) prequirúrgicos se indican de rutina por el 45% de los panelistas. Si persisten restos macroscópicos no compresivos tras cirugía, un 68% opta por ASS, evaluando posible resistencia a los 6-12 meses (78%). La primera GH basal se evalúa pasado un mes y antes de 3 meses tras la cirugía (82%), mientras que el 65% demoran 3 meses su evaluación tras SOG. La concentración de IGF-1 se valora a los 2-4 meses (64%), reevaluándola a los 1-3 meses (43%) o solicitando GH tras SOG (33%) si los valores son elevados. El intervalo mayoritario (67%) para la evaluación radiológica posquirúrgica es de 3-4 meses. Alcanzado el control con ASS, el 45% de los panelistas optan por alargar el intervalo posológico.

**Conclusiones:** A partir de la práctica clínica descrita el comité propondrá recomendaciones para el manejo de la acromegalia, que deberán validarse por todo el panel en un estudio Delphi online.

**Financiación:** los autores agradecen a Ipsen Pharma España el apoyo logístico.

## 24. ACROMEGALIA Y FACTORES NO CLÁSICOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR

B. Biagetti<sup>a</sup>, A. Aulinas<sup>b</sup>, R. Ferrer<sup>c</sup>, G. Obiols<sup>a</sup>, B. Dalama<sup>a</sup>, A. Ciudin<sup>a</sup>, N. López<sup>a</sup>, E. García-Fernández<sup>a</sup>, M.J. Arnau-Vives<sup>a</sup> y J. Mesa<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología; <sup>b</sup>Servicio de Bioquímica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. España. <sup>c</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitari de Vic. España.

**Introducción:** La acromegalia (ACRO) se asocia a una mayor morbi-mortalidad cardiovascular, sin embargo, esta no se explica en su totalidad por el aumento de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos. La proteína C reactiva, galectina 3, adiponectina, péptido natriurético de tipo B (BNP), apolipoproteína E, eritropoietina (EPO) e interleucina-6, se han sugerido como FRCV no clásicos en la población general. Nuestra hipótesis es que estos FRCV no clásicos podrían estar aumentados en la ACRO y contribuir a esta mayor morbi-mortalidad cardiovascular.

**Objetivos:** Evaluar si existen diferencias en FRCV no clásicos, en pacientes con ACRO comparado con controles apareados por edad sexo e IMC.

**Métodos:** Estudio de casos y controles. A 30 pacientes con ACRO (16 hombres, 5 con enfermedad activa, edad media de  $53,9 \pm 11,0$  años e índice de masa corporal (IMC)  $29,7 \pm 5,7 \text{ Kg/m}^2$ ), y 30 controles apareados, se les registró FRCV clásicos y se les realizó estudio analítico con determinación FRCV no clásicos.

**Resultados:** Ambas cohortes eran homogéneas respecto a la presencia de FRCV clásicos como (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, y hábito tabáquico. Se objetivó mayor BNP y EPO en el grupo ACRO respecto a los controles ( $32,93 \pm 5,50$  vs  $11,96 \pm 2,16 \text{ pg/mL}$ ,  $p < 0,0026$  y  $14,45 \pm 1,93$  vs  $10,08 \pm 0,82 \text{ mUI/mL}$ ,  $p < 0,024$  respectivamente) No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de marcadores estudiados. En el modelo de regresión lineal múltiple que incluyó los FRCV clásicos, la presencia de ACRO el IMC y

EPO fueron predictores independientes de BNP ( $\beta: 16,8$ ,  $p < 0,005$ ,  $\beta: -1,3$ ,  $p < 0,020$  y  $\beta: 1,27$ ,  $p < 0,001$ ; respectivamente,  $R^2 0,49$ ).

**Conclusiones:** En los pacientes con acromegalia respecto a sus controles apareados y homogéneos en los FRCV clásicos, se encontró mayor nivel de BNP y EPO; ambos marcadores se han relacionado con aumento de las complicaciones cardiovasculares en la población general y podrían explicar el exceso de riesgo cardiovascular en la acromegalia.

## 25. ALTERACIONES PSICOMOTRICES Y DE VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN EN PACIENTES CON ACROMEGALIA

A. Santos<sup>a</sup>, I. Crespo<sup>a</sup>, M.A. Martínez-Momblan<sup>b</sup>, S.M. Webb<sup>a</sup> y E. Resmini<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamentos de Endocrinología/Medicina. Hospital de Sant Pau. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (Ciber-Er. Unidad 747). IIB-Sant Pau. ISCIII y Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Barcelona. España. <sup>b</sup>Escuela de Enfermería. UAB. Hospital de Sant Pau. Barcelona. España.

**Introducción:** Los pacientes con acromegalia pueden sufrir alteraciones en memoria y funciones ejecutivas. Se desconoce si existen también alteraciones en otros aspectos neuropsicológicos como la motricidad fina y la velocidad de procesamiento de la información (VPI). El objetivo del estudio fue analizar el rendimiento en funciones motoras y VPI en pacientes con acromegalia, estableciendo correlaciones con parámetros clínicos, en comparación con controles sanos.

**Métodos:** Se incluyeron 29 pacientes con acromegalia, 21 curados y 8 controlados con terapia médica (13 mujeres,  $48,0 \pm 7,4$  años), y 29 controles sanos (13 mujeres,  $47,6 \pm 7,1$  años) apareados por edad, sexo y años de educación. Completaron tests de funciones motoras (Trail Making Test A-TMT-A y Grooved Pegboard), VPI (Symbol Dytig Modality Test-SDMT), calidad de vida (AcroQoL), depresión (BDI-II) y ansiedad (STAI), una entrevista clínica y una analítica de sangre. Se analizaron los datos con U de Mann Whitney y correlación de Spearman.

**Resultados:** Los pacientes presentaron peores puntuaciones que los controles sanos en cuanto a velocidad motora (TMT-A,  $p = 0,008$ ), motricidad fina (Grooved Pegboard,  $p < 0,001$  para mano dominante y  $p = 0,002$  para mano no dominante) y VPI (SDMT  $p = 0,025$ ). La velocidad motora (TMT-A) correlacionó con la depresión (BDI-II  $P = 0,038$ ,  $R = 0,387$ ) y la ansiedad (STAI-Rasgo  $p = 0,010$ ,  $R = 0,468$ ). La VPI correlacionó con la ansiedad (STAI-E,  $p = 0,17$ ,  $R = -0,441$ ), al igual que la atención dividida (STAI-E:  $p = 0,020$ ,  $R = 0,430$  STAI-R:  $p = 0,024$ ,  $R = 0,417$ ). No hubo correlaciones entre variables neuropsicológicas y clínicas (colesterol, triglicéridos tensión arterial, demora diagnóstica, IGF-1, GH) ni calidad de vida.

**Conclusiones:** Los pacientes con acromegalia presentan alteraciones neuropsicológicas en funciones motoras y VPI, asociadas con el estado de ánimo. Un adecuado tratamiento para la depresión y ansiedad podría mejorar estas funciones neuropsicológicas.

Agradecimientos: FIS080302/PHP800200.

## 26. EFICACIA DE LA CABERGOLINA EN EL TRATAMIENTO DE LA ACROMEGALIA. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA

N. Bengoa, I. Andrés, L. Prieto, V. Osés, A. Sánchez, M.S. Segurado, L. Armengod, A. Abad, J. Aller y N. Palacios

Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid. España.

**Introducción:** Entre las opciones de tratamiento médico de la acromegalia la cabergolina (CAB) constituye una opción de 2<sup>a</sup>/3<sup>a</sup>

elección debido a su teórica menor eficacia respecto a otros tratamientos, pero los estudios al respecto son escasos. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia de CAB en el control bioquímico de la acromegalia e identificar factores predictivos de respuesta.

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó a pacientes con acromegalia tratados con CAB. Se analizó la eficacia para el grupo global y los subgrupos definidos en función del tratamiento de fondo (ninguno, análogos de somatostatina [ASS], pegvisomant). Se denominó escape a la documentación de un IGF-1 por encima del límite superior de la normalidad (LSN) tras haber alcanzado un IGF-1 normal.

**Resultados:** Treinta y un pacientes (edad media 42 años, 64% mujeres) recibieron 41 ciclos de tratamiento (1,3 ciclos/paciente; duración 457 días). La dosis media inicial de CAB fue 1,6 mg/sem y la dosis máxima 2,1 mg/sem. El descenso medio de GH fue de 26% y se alcanzó una GH < 2,5 y < 1 ng/ml en 25% y 12,5% de los ciclos respectivamente. El descenso medio de IGF-I fue de 24%, y en 41% de los ciclos se logró un IGF-I normal. Se alcanzó el criterio combinado de control (IGF-I normal y GH < 2,5 o < 1 ng/ml) en 18% y 12% de los ciclos. No hubo diferencias entre los subgrupos analizados. El IGF basal fue inferior en el grupo que logró normalizar IGF-I en algún momento (1,39 vs 2,04 xLSN;  $p = 0,03$ ). Un IGF-I pre-tratamiento < 1,88xLSN predijo ausencia de respuesta. En 6 casos no controlados con la dosis inicial, el incremento de dosis logró normalizar IGF-I en 1 caso (17%). Ocho pacientes (53%) sufrieron escape tras una media de 219 días y presentaron un IGF-I basal significativamente más elevado.

**Conclusiones:** La cabergolina muestra una eficacia moderada en el control bioquímico de la acromegalia, aunque la tasa de escape es elevada. En ausencia de control el incremento de dosis logra normalizar IGF-I en una minoría de pacientes.

## 27. EVALUACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL Y MICROARQUITECTURA ÓSEAS EN PACIENTES CON ACROMEGALIA Y ASOCIACIÓN DE RIESGO DE FRACTURAS

M. Calatayud, M. Mediero, L. Pérez, S. Librizzi, C. Rodríguez, M. Partida, A. Serracarla y G. Martínez

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

**Introducción:** Los pacientes con acromegalia presentan una incidencia mayor de fracturas vertebrales no predecible por la densidad mineral ósea (DMO). La fragilidad ósea valorada a través del TBS (Trabecular Bone Score) parece verse alterada en estos pacientes, pudiendo ser utilizada como predictor del riesgo de fractura.

**Objetivos:** Valorar el TBS en pacientes con acromegalia, analizar su capacidad para valorar el estado de la microarquitectura ósea (MO) y predictor del riesgo de fractura (RF) y su relación con variables clínicas que pudieran asociarse con mayor alteración de la MO.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, caso-control, en pacientes con acromegalia en seguimiento en nuestro servicio comparados con un grupo control de los que se disponía de datos sobre número de fracturas, valores de DMO lumbar derivados de densitometría (DXA) y el TBS recogidos durante 2016 y 2017.

**Resultados:** Se incluyeron 15 (53,3% mujeres) pacientes con acromegalia con media de edad  $58,13 \pm 16,58$  años, media de seguimiento  $174,4 \pm 104,23$  meses, cumpliendo el 100% criterios de control por niveles de IGF1 en el momento de realizar el estudio y 117 (49,5% mujeres) controles con media de edad  $50,73 \pm 20,95$  años. La media del TBS en el grupo con acromegalia resultó menor ( $1,28 \pm 0,15$  vs  $1,35 \pm 0,17$ ,  $p = 0,0962$ ) pese a una DMO lumbar según Z-score mayor ( $0,77 \pm 1,75$  vs  $-0,2 \pm 1,45$ ,  $p = 0,0285$ ). El RF en cualquier localización fue mayor en el grupo con acromegalia (OR = 5,451; IC95% 1,156-25,696). Presentaron una tendencia de MO más degradada en el grupo con acromegalia las mujeres frente a los hombres (75% vs 25% MO parcialmente degradada o degradada,  $P = 0,4049$ ) y los pacien-

tes que habían recibido radioterapia (86,33% vs 44,44% MO parcialmente degradada o degradada,  $p = 0,3071$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con acromegalia presentan una MO ósea medida por TBS más degradada y un mayor RF independiente de la DMO. El TBS podría ser una herramienta útil para predecir el RF en esta población.

## 28. CORTICOTROPINOMAS SILENTES: ESTUDIO PRELIMINAR DEL SILENCIAMIENTO DE ESTOS TUMORES

A. Picó<sup>a</sup>, A. García<sup>a</sup>, J. Sottile<sup>a</sup>, C. Lamas<sup>b</sup>, P. Riesgo<sup>c</sup>, J.A. Simal<sup>d</sup>, J. Gil<sup>e</sup>, M. Jordá<sup>e</sup>, E. Valassi<sup>f</sup> y A. Soto<sup>g</sup>

<sup>a</sup>Grupo Vinculado Ciberer 13. Laboratorio de Apoyo a la Investigación y Servicio de Endocrinología. Hospital General Universitario de Alicante. ISABIAL-Fisabio. Alicante. España.

<sup>b</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital General de Albacete. España.

<sup>c</sup>Servicio de Neurocirugía. Hospital La Ribera. Alzira. España.

<sup>d</sup>Servicio de Neurocirugía. Hospital La Fe. Valencia. España. <sup>e</sup>Grupo Vinculado Ciberer 14. IGTP. Servicio de Endocrinología. Badalona. España.

<sup>f</sup>Grupo U747 Ciberer. IIB y Hospital Sant Pau. UAB.

<sup>g</sup>Grupo Vinculado Ciberer 15. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario del Rocío. Sevilla. España.

**Introducción:** Los corticotropinomas silentes (CTS) pueden clasificarse molecularmente (POMC, AVPR1b y CRH +) en CTS con inmunohistoquímica positiva (ACTH+) o negativa (ACTH-) para ACTH. La secuenciación de la proopiomelanocortina (POMC) y el estudio de la expresión génica de los factores implicados en su transcripción, síntesis y procesamiento pueden ayudar a comprender el silenciamiento de estos tumores.

**Métodos:** De la colección de adenomas hipofisarios de la red de biobancos de los hospitales de Alzira, Alicante, La Fe y Albacete, se han seleccionado 15 CTS, 8 ACTH+ y 7 ACTH-. Se ha realizado secuenciación Sanger de POMC mediante el diseño de 13 pares de primers que abarcan las regiones exónicas e intrónicas en el ABIPRISM 3500 con el kit *Invitrogen Platinum SuperFi DNA Polymerase*. El estudio de expresión génica de los factores de transcripción de estirpe corticotropa (TPIT y NEUROD1) y de los genes de las proconvertisas implicadas en la producción de ACTH (PC1/3) y en su procesamiento en  $\alpha$ MSH (PC2, CPE y PAM), se ha realizado mediante RT-qPCR con sondas TaqMan. Los datos se expresan como la media del Fold Change (FC) y las diferencias entre los grupos se han analizado mediante el test Mann-Whitney o la t-Student.

**Resultados:** No se encuentra diferencias significativas entre CTS ACTH+ y ACTH- en el procesamiento de POMC en ACTH (PC1/3 ( $p = 0,779$ ), NEUROD1 ( $p = 0,149$ ), TPIT ( $p = 0,189$ ) ni en el procesamiento de ACTH en  $\alpha$ -MSH (CPE ( $p = 0,152$ ), PC2 ( $p = 0,336$ ) y de PAM ( $p = 0,431$ ). La secuenciación preliminar de POMC no ha mostrado ninguna alteración genética.

**Conclusiones:** No se encuentra, a nivel de expresión génica, un mayor procesamiento de POMC ni una menor degradación de ACTH en los CTS ACTH+ que en los ACTH-. Pero la muestra estudiada es pequeña, presenta algunos valores extremos y es necesario evaluar la expresión proteica.

Financiación del CIBERER: Proyecto de Investigación Traslacional ER15TRL2EOI9.

## 29. ADENOMAS CORTICOTROPOS SILENTES VS. FUNCIONANTES: TIMIDEZ BIOQUÍMICA Y AGRESIVIDAD TUMORAL

B. Ghio<sup>a</sup>, A. Pané<sup>a</sup>, C. Viñals<sup>a</sup>, S. Ruiz<sup>a</sup>, J. Enseñat<sup>b</sup>, M. Squarcia<sup>c</sup>, A. Orois<sup>a</sup>, M. Mora<sup>a</sup>, F. Hanzu<sup>a</sup> e I. Halperin<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Neurocirugía; <sup>c</sup>Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Clinic. Barcelona. España.

**Introducción:** Los adenomas corticotropos silentes (ACS) son una forma poco frecuente de adenomas hipofisarios con un comportamiento agresivo. Suelen presentar recurrencias más tempranas y frecuentes que los no funcionantes y que los adenomas productores de ACTH (APA)-síndrome Cushing. A raíz de esto nos propusimos evaluar las características y resultados terapéuticos de los pacientes afectados de ACS y APA en nuestro centro.

**Métodos:** Se valoraron pacientes con ACS y APA seguidos en el Hospital Clínic de Barcelona entre los años 1997 y 2017.

**Resultados:** Se seleccionaron un total de 23 pacientes, 14 con ACS y 9 con APA, con un seguimiento medio de 7,0 ( $\pm$  5,5) años. El 62,5% eran mujeres y la media de edad 48,6 ( $\pm$  15) años. En los ACS el tamaño medio fue de 18 mm ( $\pm$  0,6) y un 54% presentó afectación paraselar. Los APA tuvieron un tamaño medio de 16 mm ( $\pm$  0,93) y un 30% presentó extensión paraselar. En los ACS primó la clínica compresiva con alteraciones de la visión como forma de presentación al debut (77,8% ACS vs 28,6% APA). 50% de los ACS y 30% de los APA presentaron algún déficit hormonal previo a la cirugía, siendo lo más frecuente la afectación tirotrópica y somatotropa en los primeros y el déficit gonadotrópico y somatotrópico en los APA. El estudio anatómopatológico mostró coexpresión hormonal en el 15% de las muestras de ACS y esto se asoció a menor necesidad de segundo tratamiento ( $p = 0,03$ ). Los APA mostraron un mayor índice proliferativo (Ki67 > 3%,  $p = 0,008$ ) y presentaron un mayor requerimiento de segundo tratamiento (57,1% vs 21,4%,  $p = 0,043$ ). Al final del seguimiento no hubo diferencias significativas en cuanto a la tasa de curación.

**Conclusiones:** A pesar de la ausencia de expresión hormonal en los ACS, es frecuente que presenten un comportamiento agresivo con extensión paraselar, déficits hormonales, persistencia y recidiva postquirúrgica. Sin embargo, en nuestra serie los APA presentaron una recidiva mayor que los ACS. La coexpresión inmunohistoquímica hormonal en los ACS se asoció a menor necesidad de segundo tratamiento.

### 30. DINÁMICA DE CORTISOL Y ACTH PLASMÁTICOS TRAS LA CIRUGÍA POR ENFERMEDAD DE CUSHING

C. Fajardo Montañaña<sup>a</sup>, P. Abellán Galiana<sup>b</sup>, P.A. Riesgo Suárez<sup>c</sup>, M. Pérez Bermejo<sup>d</sup>, C. Ríos Pérez<sup>e</sup>, J. Gómez Vela<sup>a</sup>, J. Piquer Belloch<sup>c</sup>, J.L. Llácer Ortega<sup>c</sup>, V. Rovira Lillo<sup>c</sup> y G. Alamán Laguarda<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología; <sup>b</sup>Servicio de Neurocirugía; <sup>c</sup>Unidad de Medicina Intensiva. Hospital Universitario de La Ribera. Alzira. España. <sup>d</sup>Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Castellón. España. <sup>e</sup>Facultad de Enfermería. Universidad Católica de Valencia. España. <sup>f</sup>Hospital San Francesc de Borja. Gandía. España.

**Introducción:** En la enfermedad de Cushing (EC), la dinámica de cortisol y ACTH plasmáticos tras la resección quirúrgica podría tener valor pronóstico.

**Métodos:** Estudio prospectivo, de 65 casos con EC intervenidos desde 2005 hasta 2016. Tras la cirugía, se determinó ACTH y cortisol cada 4-6 h, sin cobertura corticoidea, para construir gráficas con patrones, y determinar las velocidades (mcg/dL/h) a: nadir, 24h, 48h y 24-48h. Un signo negativo implica descenso.

**Resultados:** 65 casos (58 pacientes, 53 mujeres, 66% microadenomas, 24,6% macroadenomas). Dinámica de cortisol: para la no persistencia, diferencias solo significativas para la velocidad hasta nadir (-0,55 vs -0,15  $\mu$ g/dL/h). Para remisión precoz, remisión tardía y recurrencia, existen diferencias, pero solo significativas, y entre todos los tiempos, para la remisión precoz. El descenso hasta nadir, es mayor en microadenomas (-0,59 vs -0,21  $\mu$ g/dL/h). En las primeras 24 h, el cortisol aumenta 0,04  $\mu$ g/dL/h en macroadenomas, disminuyendo -0,49  $\mu$ g/dL/h en microadenomas. Entre las 24 y 48 horas, desciende más rápido en los macroadenomas, pero de forma no significativa. Dinámica de ACTH: diferencias significativas en la

velocidad para no persistencia y remisión precoz hasta nadir (-1,6 vs 0,3 pg/ml/h y -2,03 vs -0,82 pg/ml/h) y en las primeras 24 h (-1,9 vs -0,3 pg/ml/h y -2,4 vs -0,9 pg/ml/h) respectivamente. Las diferencias entre microadenomas y macroadenomas, no son significativas. En microadenomas, hay un descenso más rápido hasta el nadir, con una mayor caída en las primeras 24h mientras en macroadenomas el descenso es mayor entre 24-48h.

**Conclusiones:** Las dinámicas de cortisol y ACTH tras la cirugía, pueden orientar a un mejor pronóstico de la EC, a corto y largo plazo. Objetivamos patrones diferenciados en la dinámica de cortisol y ACTH entre microadenomas y macroadenomas, así como en función de si cumplen o no criterios de remisión precoz y tardía.

### 31. CORTISOL BASAL AL 3.ER DÍA TRAS ADENOMECTOMÍA HIPOFISARIA COMO PREDICTOR DE RESERVA HIPOFISARIA ADRENAL

A. Irigaray, L. Ollero, A. Iriarte, M. García, R. Rodríguez, A. Ernaga, N. Eguilaz y J.M. Zubiria

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. España.

**Objetivos:** Analizar la validez de los valores de cortisol posquirúrgicos como predictores de insuficiencia adrenal o de funcionalidad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal en pacientes sometidos a cirugía hipofisaria, determinar la incidencia de ins adrenal (IA) en nuestro centro y su posible asociación a otros factores perquirúrgicos.

**Métodos:** Se ha recogido de manera prospectiva los datos de pacientes intervenidos de cirugía transfenoidal en 2012-2017 en nuestro centro ( $n = 54$ ). Recibieron cobertura perquirúrgica con corticoide (día 0, cirugía): 50 mg/8h hidroaltesona iv, día 1: 25 mg/8h hidroaltesona iv; día 2: 30 mg oral a las 9 am) y se analizó el cortisol basal al 3er día tras la intervención. Al alta, si cortisol < 5 ug/dl recibían 30 mg de hidroaltesona diarios, entre 5-10 ug/dl 20 mg, entre 10-16 ug/dl 10 mg, y por encima de 16ug no recibieron tratamiento corticoideo. Se excluyeron pacientes con E. Cushing ( $n = 8$ ), IA previa ( $n = 11$ ) y los que precisaron mayores dosis de corticoides ( $n = 8$ ). Análisis estadístico con Stata 14.

**Resultados:** Se incluyen 27 pacientes, 16 mujeres, y con una edad media de 56,9 ( $\pm$  17,5) años. El 14,8% ( $n = 4$ ) presentó IA, definida como la continuidad de tratamiento con hidroaltesona pasado un año de la intervención. El punto de corte para la IA de 5 ug/dl tiene una sensibilidad del 95,7% y una especificidad del 50%, y el límite superior de 16 ug/dl muestra una especificidad del 100%, y sensibilidad del 60%. Por debajo de 3,8 ug/dl tendríamos una certeza para el diagnóstico de IA del 100% ( $S = 100\%$ ), y por encima de 10,5 ug/dl ningún paciente ha desarrollado IA ( $E = 100\%$ ). Se observa una tendencia en los pacientes con IA a presentar mayor incidencia de complicaciones quirúrgicas ( $p = 0,08$ ).

**Conclusiones:** Valores de cortisol < 3,8 ug/dl al tercer día poscirugía predicen con validez IA, y > 10,5 ug/dl detectan una adecuada reserva del eje HHA. Las concentraciones 3,8-10,5 ug/dl requieren tratamiento glucocorticoideo hasta reevaluación posterior de la funcionalidad del eje.

### 32. NUEVOS CANDIDATOS EN LA ATROFOTROMBOSIS EN EL SÍNDROME DE CUSHING ACTIVO: LOS EXOSOMAS

G.B. Aranda Velázquez<sup>a</sup>, M. Romo<sup>b</sup>, G. Xifra<sup>c</sup>, G. García-Eguren<sup>b</sup>, M. Mora<sup>a</sup>, G. Casals<sup>a</sup>, J.M. Fernández-Real<sup>c</sup>, I. Halperin<sup>a</sup> y F.A. Hanzu<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Grupo de Trastornos Endocrinos. IDIBAPS. Servicio de Endocrinología. Hospital Clínic de Barcelona. España. <sup>b</sup>Grupo de Trastornos Endocrinos. IDIBAPS. Barcelona. España. <sup>c</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. IDIBGI/ Ciberobn. Girona. España.

**Introducción:** Los exosomas son nano-vesículas extracelulares que se encuentran en la mayoría de los fluidos corporales y se consideran una nueva modalidad de comunicación intercelular. Se ha aportado evidencia de que los exosomas provenientes de las células inmunes como los monocitos y las plaquetas tienen un efecto protrombótico y apoptótico sobre el endotelio. Los glucocorticoides inducen alteraciones importantes en la respuesta trombótica y en la respuesta inmune. En el presente trabajo analizamos por primera vez los niveles circulantes de exosomas en pacientes con síndrome de Cushing (SC) endógeno.

**Métodos:** Estudio trasversal en pacientes con SC y controles. El diagnóstico del SC se realizó siguiendo las guías de la Endocrine Society y ECE. Se obtuvieron muestras de sangre de pacientes con SC activo, no tratados con fármacos inhibidores de la esteroidogénesis (n = 20) y controles pareados por edad y sexo (n = 20). Los exosomas circulantes se cuantificaron en plasma mediante ensayo inmunoenzimático (ExoTESTIM), que utiliza un anticuerpo monoclonal anti-CD9 humano.

**Resultados:** Los pacientes con SC presentaron un aumento significativo del número de exosomas CD9 positivos ( $2,35 \times 10^{10}$  vs  $7,74 \times 10^9/100 \mu\text{l}$ ; p = 0,005). El número absoluto de monocitos y los niveles de cortisoluria de 24h se correlacionaron con el número de exosomas ( $r = 0,391$  p = 0,022;  $r = 0,467$  p = 0,005) respectivamente. La determinación específica etiológica de los exosomas está en curso.

**Conclusiones:** Los niveles circulantes de exosomas de probable origen monocitario están aumentados en el síndrome de Cushing endógeno y podrían contribuir al riesgo aterotrombótico elevado de estos pacientes.

### 33. DIABETES INSÍPIDA TRAS CIRUGÍA HIPOFISARIA: INCIDENCIA Y ASOCIACIÓN CON FACTORES DE RIESGO

J.M. Zubiría, A. Irigaray, M.D. Ollero, M. García, A. Iriarte, R. Rodríguez y N. Eguílaz

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. España.

**Introducción:** El objetivo es evaluar la incidencia de diabetes insípida (DI) en nuestro centro y su asociación con otros parámetros clínicos que pudieran asociarse.

**Métodos:** Estudio observacional prospectivo de los pacientes intervenidos en nuestro centro mediante adenomectomía hipofisaria entre 2012 y 2017 (n = 51), excluyendo tres pacientes con alteración del metabolismo del agua previa a la cirugía. Se monitorizó balance hídrico e ionograma seriado hasta el 4º día del postoperatorio. Definimos DI como la presencia de poliuria hipotónica ( $> 3\text{l}/24\text{h}$  y osmolaridad urinaria  $< 300 \text{mOsm}/\text{kg}$ ) asociada a osmolaridad plasmática elevada. Se recogió el tipo de cirugía, tamaño tumoral, complicaciones quirúrgicas (infecciones, hemorragia, fistula...) y el diagnóstico anatomo-patológico de la pieza quirúrgica.

**Resultados:** La muestra estaba compuesta por 48 pacientes, 21 de los cuales son varones (43,7%), con una edad media de 53,8 ( $\pm 16,3$ ) años. Presentaron DI el 22,9% de los pacientes (n = 11), 8 de

ellos de forma transitoria y 3 permanente. Se observaron diferencias significativas en las complicaciones quirúrgicas, siendo mayores en el grupo que presentó DI (54,4% vs 13,5%; p = 0,004). También se detectó una incidencia de DI significativamente mayor en los pacientes intervenidos mediante cirugía transcraneal en comparación con los intervenidos mediante cirugía transesfenoidal (100% vs 17,8%; p = 0,001). Se observó una importante diferencia no significativa en el tamaño tumoral, siendo mayor en el grupo que presentó DI ( $25 \pm 4,2 \text{ mm}$  vs  $19,8 \pm 1,7 \text{ mm}$ ; p = 0,12). No se encontraron diferencias en relación a la edad, el sexo, el tipo de tumor, la hiperprolactinemia o la reintervención.

**Conclusiones:** 1) Prácticamente 1 de cada 4 pacientes intervenidos presentó diabetes insípida, siendo la mayoría de los casos de forma transitoria; 2) la diabetes insípida se asoció de forma significativa con las complicaciones quirúrgicas y con haber sido intervenido mediante cirugía transcraneal.

## Tiroides

### 34. RESULTADOS DE UN PROGRAMA DE CRIBADO DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN EL EMBARAZO

S. González<sup>a</sup>, F. García<sup>a</sup>, J. Ares<sup>a</sup>, P. Pujante<sup>a</sup>, A. Martín<sup>a</sup>, L. Díaz<sup>b</sup>, R. Rodríguez<sup>a</sup>, C. Sánchez<sup>a</sup>, L. Cacho<sup>a</sup> y E. Menéndez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

<sup>b</sup>Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón. España.

**Introducción:** El descubrimiento de disfunción tiroidea en el embarazo es un hecho muy frecuente, debido a su alta prevalencia en población general y a alteraciones propias del embarazo. Hoy en día, debido a las consecuencias que dicha disfunción pueden ocasionar, el cribado de patología tiroidea se realiza en todas las embarazadas de nuestra área sanitaria.

**Métodos:** Estudio prospectivo descriptivo que analiza la función tiroidea (FT) de gestantes de nuestra área sanitaria entre los años 2010-2014.

**Resultados:** Durante 5 años se obtuvieron datos de 10,822 gestaciones, en mujeres con edad media de 32,89 años. Los resultados de FT, utilizando valores de referencia propios de nuestra área, desglosados por años se presentan en la tabla. En los hipotiroidismos se solicitaron Ac. TPO, siendo positivos en 67,9% de hipotiroidismos previos al embarazo, en 60,7% de hipotiroidismos clínicos, en 39,7% de hipotiroidismos SC y en 11,3% de hipotiroxinemias maternas. En el caso del hipertiroidismo se solicitaron Ac. TSI, siendo positivos en 3 pacientes diagnosticadas previamente de enf. Graves, así como en el 37,8% de hipertiroidismos clínicos y en el 12,4% de hipertiroidismos SC.

**Conclusiones:** En el estudio se detecta una prevalencia de disfunción tiroidea en el embarazo del 17,9%. Así mismo, se observa aumento del hipotiroidismo previo al embarazo, junto con descenso

Tabla P-34

	Hipotiroidismo tratado	Hipotiroidismo clínico	Hipotiroidismo SC	Hipotiroxinemia materna	Hipertiroidismo clínico	Hipertiroidismo SC	Normal
2010	0,6%	2,0%	3,3%	11,1%	1,1%	0,7%	81,3%
2011	0,5%	1,7%	3,9%	8,3%	0,9%	0,7%	83,9%
2012	1,1%	1,6%	4,8%	9,0%	1,0%	1,1%	81,4%
2013	1,0%	1,6%	3,9%	8,9%	1,0%	0,8%	82,8%
2014	2,1%	1,2%	5,4%	8,9%	1,0%	0,6%	81,0%

del hipotiroidismo clínico en el embarazo, probablemente como consecuencia del propio estudio, debido al inicio de tratamiento sustitutivo en gestaciones previas, o al cribado en población general, cada vez más frecuentes.

### 35. SITUACIÓN ACTUAL DEL CRIBADO DE DISFUNCIÓN TIROIDEA GESTACIONAL (DTG) EN ESPAÑA

A. Oleaga<sup>a</sup>, S. Donnay<sup>b</sup>, M.P. Alberiche<sup>c</sup>, M.O. Bandrés<sup>d</sup>, G. Maldonado<sup>e</sup>, E. Menéndez<sup>f</sup>, P. Santiago<sup>g</sup>, J. Sastre<sup>h</sup>, F. Tortosa<sup>i</sup> y L. Vila<sup>j</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Basurto. Bilbao. España. <sup>b</sup>Fundación Hospital Alcorcón. Madrid. España. <sup>c</sup>Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria. España. <sup>d</sup>Hospital Royo Villanova. Zaragoza. España. <sup>e</sup>Hospital Universitario Araba. España. <sup>f</sup>Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España. <sup>g</sup>Complejo Hospitalario de Jaén. España. <sup>h</sup>Complejo Hospitalario de Toledo. España. <sup>i</sup>Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España. <sup>j</sup>Hospital Moisès Broggi. Sant Joan Despí. España.

**Introducción:** Los valores de referencia (VR) de TSH según trimestre (T) y la realización del cribado universal de DTG son temas controvertidos. La relación entre hipotiroidismo clínico (HC) y complicaciones materno-fetales está bien establecida, aunque el beneficio del tratamiento del hipotiroidismo subclínico (HSC) está cuestionado. En nuestro país, según los resultados del estudio Tirogest, en la mayoría de los Centros Sanitarios el hipotiroidismo gestacional (HG) está infra o inadecuadamente diagnosticado.

**Objetivos:** Conocer la situación del cribado de la DTG en las distintas áreas de España.

**Métodos:** Se elaboró una encuesta con preguntas relativas a la disponibilidad de VR de TSH y a la realización del cribado, que fue remitida a los jefes de Servicio de Endocrinología del país.

**Resultados:** De 118 encuestas remitidas, se obtuvieron 47 respuestas (39,6%). En 43 Centros (91,5%) se realiza cribado de DTG, universal en 40 (93%) y selectivo en 3 (7%), entre la semana 8-12, fundamentalmente por la matrona o médico de Familia. 16 centros (37%) disponen de VR propios de TSH para 1<sup>er</sup> T, siendo los valores del rango inferior 0,1-1,13 mU/mL y del rango superior 2,63-4,58 mU/mL, pero solo 6 de VR para los 3 T. Existe un protocolo conjunto con Obstetricia en 35 centros (74,5%), siendo el obstetra quien mayoritariamente inicia el tratamiento con LT4. En los centros sin VR propios de TSH, se inicia tratamiento cuando TSH > 2,5 o > 4 mU/mL, según recomendaciones de Sociedades Científicas.

**Conclusiones:** Aunque la mayoría de los Centros, realiza cribado universal para DTG, aún son muy pocos los que disponen de VR propios de TSH según T. La implicación de Obstetricia en el manejo de la DTG es destacable. La realización del cribado de forma más precoz y precisa constituye un objetivo prioritario para una mejor asistencia a las pacientes con HG.

### 36. TSH IN PREGNANCY: ARE WE IN NEED OF A LOWER CUT-OFF VALUE?

K. Elfayoumy, M. Midan, W. Elbassiony and A. Elpelshy

New Damietta Faculty of Medicine. Al-Azhar University. El Cairo. Egypt.

**Introduction:** Thyroid peroxidase antibody (TPOAb) positivity is frequently found in middle aged women. Both TPOAb and TSH levels in early pregnancy may impact obstetric outcome in euthyroid women. Therefore, the cut-off value for TSH in early pregnancy remains controversial. We noticed increasing incidence of thyroid autoim-

munity in our coastal area with iodine-supplemented salt in northern Egypt. The aim of the study was to determine the impact of TSH levels and TPOAb positivity on miscarriage among Egyptian euthyroid women.

**Methods:** The study was a prospective case control study, conducted at Al-Azhar University Hospital in New Damietta. It included 80 newly diagnosed pregnant euthyroid women, divided into two groups: Group 1: included 40 women with unexplained recurrent miscarriage (subdivided into 2 subgroups according to TPOAb positivity) and Group 2: included 40 control cases who had no history of miscarriage. Free T4, TSH and TPOAb assays were performed at 8 week gestational age. We follow all cases periodically till 28 week gestation.

**Results:** There was significant higher frequency of +ve TPOAb in group 1 than group 2 ( $P = 0.045$ ). During the study observation, miscarriage occurred more than two-fold higher in group 1 than group 2 (17.5% vs 7.5% respectively,  $p = 0.176$ ), but was significantly higher among TPOAb +ve than TPOAb -ve women within group 1 (54.5% vs 3.4% respectively,  $p < 0.001$ ). Interestingly, 75% of cases who were positive for TPOAb and at the same time had a family history of autoimmune thyroid disease (AITD) were aborted. In group 1, there was a positive correlation between TSH and TPOAb titer ( $p < 0.001$ ), and abortion occurred more frequently with TSH > 2.5 mU/L ( $p = 0.021$ ).

**Conclusions:** TPOAb is a useful marker for identifying the risk for subsequent miscarriage among Egyptian euthyroid women. The risk is augmented when TSH exceeds 2.5 mU/L in the first trimester of pregnancy, and in the presence of a family history of AITD.

### 37. IMPACTO DE LA AUTOINMUNIDAD POSITIVA EN LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES DE GESTANTES CON HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR

A. Lara, J. Barcala, C. López, B. Sánchez, D. Medina, F.J. Vilchez y M. Aguilar

UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Puerta del Mar. Cádiz. España.

**Introducción:** El impacto del hipotiroidismo subclínico (HSC) y la autoinmunidad antitiroidea positiva en los resultados obstétricos y perinatales, permanece en controversia y sigue siendo objeto de interés. En la actualidad, se recomienda por todas las sociedades científicas, establecer valores de referencia (VR) de hormonas tiroideas que permitan definir el HSC u otra alteración en la función tiroidea en cada población. En nuestro medio, hemos establecido recientemente nuestro punto de corte de tirotrópina (TSH) en 3,86  $\mu$ UI/ml.

**Objetivos:** Evaluar el impacto del HSC (definido según nuestros VR locales) y autoinmunidad positiva sobre las complicaciones obstétricas y perinatales, y describir su relación con otros factores epidemiológicos y clínicos.

**Métodos:** Estudio de cohortes retrospectivo en 435 mujeres con HSC (TSH > 3,86  $\mu$ UI/ml y < 10  $\mu$ UI/ml y Ft4 normal) en el primer trimestre de la gestación, con seguimiento durante el embarazo. Se analizaron parámetros epidemiológicos, clínicos y analíticos y se relacionaron con complicaciones obstétricas y perinatales en función de la presencia de autoinmunidad positiva (definida por la presencia de anticuerpos antiperoxidasa (aTPO) > 34 UI/ml).

**Resultados:** La edad media fue 31,36  $\pm$  5,20 años. El 17% de las pacientes presentaban aTPO positivos. La presencia de autoinmunidad positiva se asoció con los antecedentes familiares de hipotiroidismo ( $p = 0,043$ ) y con una mayor probabilidad de aborto ( $p = 0,009$ ). En el análisis multivariante, los aTPO positivos suponen un aumento de probabilidad de aborto de 10,25 veces con respecto a las gestan-

tes que no la presentan. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con el resto de las complicaciones obstétricas y perinatales.

**Conclusiones:** En nuestro medio, las gestantes con HSC y autoinmunidad positiva tienen mayor riesgo de aborto pero no presentan diferencias en el resto de las complicaciones obstétricas y perinatales con respecto a las gestantes con autoinmunidad negativa.

### 38. RESULTADOS OBSTÉTRICOS EN UNA POBLACIÓN DE GESTANTES REMITIDAS A LA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA POR DISFUNCIÓN TIROIDEA

B. Lardiés<sup>a</sup>, O. Bandrés<sup>a</sup>, N. Martín<sup>a</sup>, A.M. Carrera<sup>a</sup>, A. Villacampa<sup>b</sup>, D. Corruchaga<sup>a</sup>, C. Vidal<sup>a</sup>, M.J. Pamplona<sup>a</sup>, P. Gracia<sup>a</sup> y C. Cabrejas<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Royo Villanova. Zaragoza. España. <sup>b</sup>Hospital Miguel Servet. Zaragoza. España.

**Objetivos:** Analizar los valores de TSH, T4L y autoinmunidad tiroidea en gestantes remitidas por disfunción tiroidea y comprobar si existe relación con los resultados obstétricos.

**Métodos:** Estudio descriptivo observacional en el que se analizaron datos de 670 gestantes remitidas entre enero de 2013-enero 2017. Se recogieron las variables edad, peso materno, TSH y T4L en los 3 trimestres, autoinmunidad tiroidea, motivo de derivación, antecedentes obstétricos, consumo de sal yodada y suplementos de yodo. Como resultados obstétricos: aborto, tipo de parto, peso del recién nacido (RN), complicaciones obstétricas. En ese momento se utilizaban los criterios de la ATA (2011). Se analizaron estadísticamente.

**Resultados:** La edad media fue 33,18 ( $\pm$  4,9) años y el peso medio 68,4 ( $\pm$  13,6) kg. La semana de realización del análisis fue la 9,57 ( $\pm$  4,3). El motivo de derivación más frecuente fue TSH elevada (19,9%), seguido de hipotiroidismo subclínico (14,4%). El 53,9% tenían autoinmunidad tiroidea positiva. El 35,4% tenían antecedente de al menos un aborto previo, de las cuales el 91,1% tenían autoinmunidad positiva. El 61,1% tomaban sal yodada y el 84,8% tomaban suplementos de yodo (dosis media 166,7  $\mu$ g). La semana media de parto fue 39,24 ( $\pm$  1,5) y el peso medio del RN 3,22 ( $\pm$  0,6) kg. Se encontró correlación entre autoinmunidad tiroidea y parto por cesárea y entre autoinmunidad tiroidea y tiroiditis postparto. No se encontró relación significativa entre niveles de TSH y T4L en los 3 trimestres con la presencia de aborto, complicaciones obstétricas, tipo de parto o peso del RN ( $p > 0,05$ ). No hubo diferencias significativas entre ingesta de suplementos de yodo y sal yodada y niveles de TSH y T4L.

**Conclusiones:** Las pacientes con autoinmunidad tiroidea presentaron una mayor incidencia de aborto, parto por cesárea y tiroiditis postparto. No se encontraron diferencias significativas en función de los niveles de TSH y T4L en los diferentes trimestres con los resultados obstétricos analizados.

### 39. RIESGO DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN GESTANTES CON AUTOINMUNIDAD TIROIDEA POSITIVA

M.D. Ollero García-Agulló<sup>a</sup>, J. Pineda Arribas<sup>a</sup>, E. Anda Apiñániz<sup>a</sup>, M. Toni García<sup>b</sup>, J.P. Martínez de Esteban<sup>b</sup>, M. Espada Sáez<sup>c</sup> y P. Sánchez Valverde<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. España. <sup>b</sup>Hospital García Orcoyen. Estella. España. <sup>c</sup>Laboratorio de Salud Pública. Departamento de Salud. Gobierno Vasco. España.

**Objetivos:** Determinar el porcentaje de gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva y TSH  $< 2,5$  mUI/l en primer trimestre que desarrolla hipotiroidismo subclínico a lo largo del embarazo (TSH  $\geq$

4 mUI/l) y compararlas con un grupo control con autoinmunidad negativa.

**Métodos:** Se evaluaron prospectivamente 400 gestantes sin antecedentes de patología tiroidea. Se realizó determinación de TSH, T4L, y anticuerpos antitiroideos (TPO y anti tiroglobulina) en los 3 trimestres, yoduria y ecografía tiroidea en 1<sup>er</sup> trimestre. Se excluyeron aquellas con alteraciones ecográficas significativas, embarazo múltiple y/o TSH en 1<sup>er</sup> trimestre  $\geq 2,5$  mUI/l, quedando una población de 300 gestantes. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 20.

**Resultados:** Se incluyeron 300 gestantes de 33,4  $\pm$  4,1 años, 95% caucásicas, 47,7% nulíparas, con IMC 23,7  $\pm$  4,4. La mediana de yoduria (semana 10) fue 242  $\mu$ g/l. El 17,7% ( $n = 53$ ) tenían autoinmunidad positiva en 1<sup>er</sup> trimestre: 15,1% TPO (+), 47,2% anti tiroglobulina (+) y 37,7% ambos anticuerpos (+). Las características basales de las gestantes con autoinmunidad positiva (edad, IMC, yoduria, volumen tiroideo, TSH y T4L en 1er trimestre) fueron similares a las de las gestantes con autoinmunidad negativa. La evolución de la cifras de TSH y T4L a lo largo del embarazo fue similar en ambos grupos. El título de anticuerpos disminuyó entre el 1<sup>er</sup> y 3<sup>er</sup> trimestre un 68%. A lo largo del seguimiento la TSH fue  $\geq 4$  mUI/l en el 1,9% de las gestantes con autoinmunidad positiva (1/53) y en el 2% de aquellas con autoinmunidad negativa (5/247). Las gestantes en las que la TSH aumentó por encima de 4 mUI/l ( $n = 6$ ) tenían cifras basales de TSH superiores comparadas con las que mantuvieron TSH  $< 4$  mUI/l a lo largo del embarazo (1,8 vs 1,3;  $p = 0,047$ ).

**Conclusiones:** En nuestra población, las gestantes con enfermedad tiroidea autoinmune y TSH  $< 2,5$  mUI/l al inicio del embarazo tienen un riesgo mínimo (1,9%) de desarrollar hipotiroidismo subclínico durante la gestación.

### 40. HIPERTIROIDISMO GESTACIONAL: SEGUIMIENTO Y RESULTADOS MATERNO-FETALES EN UNA UNIDAD ESPECIALIZADA DE ENDOCRINOLOGÍA Y GESTACIÓN

M. Pérez, C. Díaz, M.C. Muñoz, M.S. Marín, E. Saura, J.M. Guardia, M. Fernández y A.M. Hernández

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

**Introducción:** Las enfermedades tiroideas son la segunda alteración endocrina en frecuencia en mujeres en edad reproductiva en nuestro medio. La incidencia de estos procesos ha aumentado con el despistaje de las alteraciones tiroideas en la gestación.

**Métodos:** Se realiza un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. La muestra se selecciona entre las gestantes atendidas en la Unidad de Endocrinología y Gestación de nuestro hospital en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2016. Como criterios de inclusión se utiliza: Niveles hormonales compatibles con el diagnóstico de hipertiroidismo en algún momento de la gestación.

**Resultados:** La edad media de las 783 mujeres es de 32 años. 15 presentan hipertiroidismo, con una prevalencia en la muestra del 1,92%. De ellas, 12 gestantes (el 80% de los casos) presentaban hipertiroidismo transitorio o "falso hipertiroidismo" del primer trimestre, 2 gestantes (13,3%) hipertiroidismo primario establecido y 1 (6,7%) hipertiroidismo subclínico. Las pacientes habían tenido una media de 1,67  $\pm$  0,72 gestaciones, y el 26,7% padecía o había padecido diabetes gestacional. Con respecto a la clínica: 26,66% asintomáticas, 60% molestias intestinales, 20% palpitaciones, y 13,3% hiperémesis gravídica. En cuanto a la vía de finalización de la gestación, según el tipo de hipertiroidismo: hipertiroidismo transitorio: 55,5% parto vaginal y 44,5% cesárea. Hipertiroidismo establecido: 1 caso parto vaginal y el otro caso aborto en la semana 11 de gestación. Hipertiroidismo subclínico: El día de la recogida de datos, se encuentra en la semana 25 de gestación. Sobre los resultados fetales: 100% recién nacidos a tér-

mino. Test de Apgar compatible con la normalidad. El 83,4% peso normal (2.500-4.000 gramos). Sólo 8,3% bajo peso (2.155 gramos) y 8,3% peso por encima del establecido normal (4.350 gramos).

**Conclusiones:** El hipertiroidismo gestacional es una patología no infrecuente en nuestro medio, presente en el 2% de las gestantes. La situación más frecuente es un hipertiroidismo transitorio del primer trimestre que se acompaña de una mayor tasa de cesáreas. Sólo el 0,15% supone un hipertiroidismo establecido, siendo en estos reducidos casos donde se produce una mayor tasa de abortos.

#### 41. FUNCIÓN TIROIDEA POSPARTO EN MUJERES TRATADAS CON L-TIROXINA DURANTE LA GESTACIÓN

I. Ramos<sup>a</sup>, A. Marín<sup>a</sup>, E. Pérez-Campos<sup>a</sup>, M. Yago<sup>a</sup> y J. Gírbés<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital General de Requena. Valencia. España. <sup>b</sup>Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

**Introducción:** La prevalencia de disfunción tiroidea postparto es del 10% y se recomienda cribado de la misma solamente en grupos de riesgo.

**Objetivos:** Analizar la necesidad de tratamiento con L-tiroxina a los 6 meses posparto en mujeres que habían recibido dicho tratamiento de *novo* durante la gestación.

**Métodos:** En el marco de un "Protocolo multidisciplinar de Tiroides y Gestación" de un Departamento de Salud, se han incluido en el estudio todas mujeres tratadas con L-tiroxina durante el embarazo excepto aquéllas con tratamiento crónico previo. La indicación de tratamiento fue TSH > 2,5  $\mu$ U/mL inicialmente y TSH > 4,2  $\mu$ U/mL después (valor de referencia de nuestra población de gestantes). En la primera visita se recogieron antecedentes familiares y personales de patología tiroidea y se determinaron Ac-TPO. A criterio del facultativo, se retiraba o no el tratamiento tras el parto y en el 6º mes posparto se hacía un control clínico y analítico (TSH y T4-libre). Se ha analizado la proporción de mujeres que requieren tratamiento con L-tiroxina a los 6 meses postparto, en relación con los siguientes factores: antecedentes familiares y personales de patología tiroidea, TSH al inicio del embarazo y Ac-TPO (comparación de proporciones mediante chi-cuadrado).

**Resultados:** 132 mujeres (70% de la muestra) acudieron al control postparto. De ellas, 31 (23,5%) requerían tratamiento con L-tiroxina. Dicha proporción era significativamente mayor en caso de tener antecedentes familiares (34%), antecedentes personales (48%), TSH inicial > 4,2  $\mu$ U/mL (39,3%) y Ac-TPO positivos (63,2%).

**Conclusiones:** En mujeres tratadas con L-tiroxina durante la gestación, la presencia de antecedentes familiares o personales de patología tiroidea, una TSH > 4,2  $\mu$ U/mL al inicio del embarazo y unos Ac-TPO positivos, son factores que predisponen a la necesidad de tratamiento a los 6 meses posparto. Estos factores podrían considerarse de riesgo para hacer cribado de disfunción tiroidea postparto.

#### 42. DISFUNCIÓN TIROIDEA Y GESTACIÓN. ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS

A. Durán<sup>a</sup>, N. García de La Torre<sup>a</sup>, C. Assaf<sup>a</sup>, N. Gangotena<sup>a</sup>, N. Izquierdo<sup>b</sup>, M.Á. Herráiz<sup>b</sup> y A. Luis Calle<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

**Introducción:** La SEEN y la SEGO recomiendan la evaluación precoz de la función tiroidea a todas las gestantes y disponer de niveles de referencia para la correcta definición de hipotiroidismo.

**Objetivos:** Valorar función, autoinmunidad tiroidea y consumo de yodo (dieta, suplementos y sal) en gestantes no diabéticas antes de la semana 12.

**Métodos:** Estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo, unicéntrico con una muestra amplia (1.407 mujeres), utilizando la base de datos activa desde 2014.

**Resultados:** De las 1.686 gestantes disponemos de hormonemia en 1.407. La edad media fue de 32,7 con un IMC 23,2. La media de TSH fue de 1,97  $\mu$ UI/mL y de T4l 8,69 pg/dl. El consumo semanal de yodo fue de 251 mcg. Consumían suplementos el 9,9% y sal yodada el 41,2%. La cohorte se distribuyó en: 1. 8,3% ET pregestacional ya tratada, con TSH < 2,5 el 91,68%. 2. 5,3% ETA desconocida (Ac Anti-TPO > 50). 3. 30,5% HT subclínico (TSH  $\geq$  2,5). 4. 1,6% hipotiroxemia absoluta (T4l  $\leq$  6) y 5. 19,8% hipotiroxemia relativa (T4l < 7,5). Los niveles de consumo de sal y suplementos fueron diferentes entre cada subgrupo.

**Conclusiones:** 1. El estudio avala el cribaje universal en gestantes por su elevada prevalencia. 2. El uso de suplementos yodados en población general es deficiente, aunque los datos mejoran de 2015 a 2016. 3. Los niveles de TSH confirman otros estudios de nuestro país. 4. Las pacientes con HT conocido deben ser monitorizadas para lograr niveles de TSH < 2,5 pregestación (TSH < 1,5 idealmente). 5. Las necesidades de tiroxina aumentan durante la gestación entre un 30-50% y las mujeres deben aumentar las dosis un 50% tras test de gestación positivo. 6. El HT subclínico gestacional (TSH > 2,5) debe ser tratado precozmente y monitorizado a las 4 semanas. 7. La hipotiroxemia aislada debe ser valorada. 8. Se requieren actuaciones coordinadas para diagnóstico y seguimiento de las enfermedades tiroideas en población fértil de los diversos servicios implicados.

#### 43. INFLUENCIA DE ANTICUERPOS ANTIPEROXIDASA TIROIDEA (ATPO) EN VALORES DE TSH DE GESTANTES Y EN PREMATURIDAD

M. Fernández Villar, P. Fernández Martínez, R. Aguado García, D.E. Barajas Galindo, A. Rodríguez Domínguez, M. Alejo Ramos, C. Fernández Fernández, M.D. Ballesteros-Pomar e I.M. Cano Rodríguez

Complejo Asistencial Universitario de León. España.

**Introducción:** Los ATPO en la gestación pueden influir en la reducción de la reserva funcional tiroidea y aumentar el riesgo de desarrollar hipotiroidismo subclínico en la gestación (HSG). Ambas entidades parecen asociarse a partos prematuros. El objetivo de este estudio es analizar si existe relación entre la presencia de ATPO y los valores de TSH durante el embarazo y la prematuridad.

**Métodos:** En el área sanitaria de León (CAULE) se realiza cribado universal para disfunción tiroidea gestacional. Se recogen datos de TSH, ATPO, complicaciones gestacionales y perinatales de los partos de 2016. Se considera ATPO+ si  $\geq$  35 U/ml (*Immulate 2000*). En estudio previo se estableció valor TSH > 3,72 mU/l (*kit Roche*) como corte para HSG. Las variables cualitativas se expresaron mediante números absolutos y %; las cuantitativas en términos de media y desviación estándar. Se utilizó el  $\chi^2$  para valorar las diferencias entre proporciones y t Student para la diferencia de medias. El análisis estadístico se realizó mediante IBM SPSS versión 19. El valor significación fue  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se analizaron registros correspondientes a 1.980 partos en CAULE, 21 abortos y 18 partos fuera del centro. Se eliminaron 88 por tratamiento previo con tiroxina. De 1.670 cribadas: 142 (8,50%) tuvieron ATPO+, 286 (17,13%) niveles TSH > 3,72 y en 55 (3,29%) coexiste TSH > 3,72 y ATPO+ con asociación entre la ATPO+ e HSG ( $p < 0,001$ ). La media de TSH en grupo ATPO+ fue 3,51 mU/l (2,14) vs 2,46 mU/l (2,72) en grupo ATPO- ( $p = 0,030$ ). La aparición de parto prematuro es ligeramente más frecuente si ATPO+ (7,63% vs 7,00%), pero sin diferencias significativas ( $p = 0,788$ ).

**Conclusiones:** La prevalencia de ACTPO+ en la población gestante es de 8,50% en el área. La presencia de AC.TPO+ se asocia con valores de TSH más elevados, pero no incrementa la prematuridad.

#### 44. IMPACTO DE LOS VALORES DE ANTICUERPOS ANTIPEROXIDASA TIROIDEA (ATPO) DETECTABLES PERO EN RANGO NORMAL (ATPOD) EN LA FUNCIÓN TIROIDEA GESTACIONAL Y EN LA PREMATURIDAD

A. Rodríguez Domínguez, P. Fernández Martínez, R. Aguado García, D.E. Barajas Galindo, M. Fernández Villar, A. Hernández Moreno, C. Fernández Fernández, M.D. Ballesteros-Pomar e I.M. Cano Rodríguez

Complejo Asistencial Universitario de León. España.

**Introducción:** Estudios recientes muestran que los ATPO por encima del valor de corte (ATPO+) incrementan el riesgo de hipotiroidismo subclínico gestacional (HSG) y, por lo tanto, modifican los criterios de tratamiento con tiroxina. Sin embargo, hay dudas del impacto de los valores detectables inferiores al nivel de corte (TPOD) sobre el nivel de TSH y la prematuridad, que son los objetivos de este estudio.

**Métodos:** En el área sanitaria de León (CAULE) se realiza cribado universal para disfunción tiroidea gestacional. Se recogen datos de TSH, ATPO, complicaciones gestacionales y perinatales de los partos de 2016. Se considera ATPO+ si  $\geq 35$  U/ml (*Immulate 2000*). En estudio previo se estableció valor TSH  $> 3,72$  mU/l (*kit Roche*) como corte para HSG. Las variables cualitativas se expresaron mediante números absolutos y %; las cuantitativas en términos de media y desviación estándar. Se utilizó el test t Student y  $\chi^2$  para relacionar las variables. El análisis estadístico se realizó mediante IBM SPSS versión 19. Valor significación  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se analizaron registros correspondientes a 1.980 partos en CAULE, 21 abortos y 18 partos fuera del centro. Se eliminaron 88 registros por tratamiento previo con tiroxina. El cribado alcanzó 1.670 (82,71%) gestantes; 142 (8,50%) con ATPO+. En 1.153 (69,04%) el valor ATPO fue indetectable (grupo 0) y en 256 (15,33%) el TPO osciló entre 10-35 U/ml (grupo1). En el grupo1, el 17,97% ( $n = 46$ ) tuvieron TSH  $> 3,72$  mU/l. En el grupo 0 la media de TSH fue de 2,44 mU/l (2,89) vs TSH: 2,53 mU/l (1,69) en grupo 1, pero sin diferencias significativas ( $p = 0,891$ ). En el grupo ATPO+ el valor TSH fue 3,51 mU/l (2,14). En total, hubo 97 partos prematuros ( $< 37$  semanas) y 14,43% ( $n = 14$ ) en grupo1 ( $p = 0,328$ ).

**Conclusiones:** El valor de TPO inferior al del corte de referencia del Kit utilizado no supone impacto sobre el valor de TSH ni sobre la prematuridad.

#### 45. IMPACTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE TIROXINA EN LA EVOLUCIÓN DE LA AUTOINMUNIDAD DURANTE LA GESTACIÓN

P. Fernández Martínez, R. Aguado García, D.E. Barajas Galindo, A. Hernández Moreno, S. García Arias, A.M. Urioste Fondo, A. Vidal Casariego, M.D. Ballesteros-Pomar e I.M. Cano Rodríguez

Complejo Asistencial Universitario de León. España.

**Introducción:** Los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea por encima del valor de corte (ATPO+) incrementan el riesgo de complicaciones perinatales y, por tanto, podrían modificar los criterios de tratamiento con tiroxina. El objetivo del presente estudio es considerar el impacto de administración de tiroxina sobre la evolución de ATPO+ en la gestación.

**Métodos:** En el área sanitaria de León (CAULE) se realiza cribado universal para disfunción tiroidea gestacional. Se recogen datos de TSH, ATPO, complicaciones gestacionales y perinatales de los partos de 2016. ATPO+  $\geq 35$  U/ml (*Immulate 2000*). En estudio previo se estableció valor TSH  $> 3,72$  mU/l (*kit Roche*) como corte para hipotiroidismo subclínico gestacional. Las variables cualitativas se expresaron mediante números absolutos y %; las cuantitativas en

términos de media y desviación estándar. Se utilizó el  $\chi^2$  para valorar las diferencias entre proporciones. El análisis estadístico se realizó mediante IBM SPSS versión 19. El valor de significación fue  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se analizaron registros correspondientes a 1.980 partos en CAULE, 21 abortos y 18 partos fuera del centro. Se eliminaron 88 registros por tratamiento previo con tiroxina. El cribado alcanzó 1670 gestantes (82,71%). El ATPO+ por trimestre fue de 8,50 ( $n = 142$ ) en 1º, de 4,73% ( $n = 79$ ) en 2º y de 3,41% ( $n = 57$ ) en 3º. Se negativizaron ( $< 35$  U/ml) 21,83% ( $n = 31$ ) en 2ºT y 30,28% ( $n = 43$ ) en 3ºT respecto al número inicial. De los pacientes ATPO+ en el cribado, 47,18% ( $n = 67$ ) se trataron con tiroxina. La mediana de ATPO+ en el 1ºT fue de 143 U/ml. En el grupo de pacientes no tratados, se mantuvieron ATPO  $> 143$  U/ml: 21 embarazadas en el cribado frente a 12 en el 3ºT (57,14%). En el grupo de tratados, se pasó de 30 gestantes a 16 en el 3ºT con ATPO  $>$  mediana (53,33%) ( $\chi^2 0,02$ ,  $p = 0,88$ ).

**Conclusiones:** El tratamiento con tiroxina parece no influir en la autoinmunidad durante la gestación.

#### 46. PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO EN EL ÁREA DE SALUD DE LA RIBERA SEGÚN PRESCRIPCIÓN DE LEVOTIROXINA

J. Espuiga<sup>a</sup>, P. Platero<sup>b</sup>, E. Hernández<sup>c</sup>, J. Gómez<sup>d</sup> y C. Fajardo<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Facultad de Medicina. Universidad Católica de Valencia. España.

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna; <sup>c</sup>Servicio de Endocrinología.

Hospital Universitario de La Ribera. Alzira. España. <sup>d</sup>Centro Sanitario Integrado de Benifaió. España.

**Introducción y objetivos:** El hipotiroidismo es una enfermedad muy prevalente en nuestro medio. En España existen pocos estudios sobre su prevalencia y muy pocos son recientes. Nuestro objetivo es conocer la prevalencia de hipotiroidismo en el área de salud de la Ribera mediante la prescripción de levotiroxina y de forma secundaria observar si la dosis media en nuestro medio es similar o inferior a la dosis definida por la OMS así como conocer la comorbilidad y riesgo clínico de la población de nuestra área de salud.

**Métodos:** Se registran un total de 8.857 pacientes que tienen recetado levotiroxina en el área de salud de la Ribera (256.000 habitantes) desde el sistema GAIA, quedando 7.977 tras eliminar casos duplicados y revisar aquellos con dosis extremas o aberrantes. Se recogen variables clínicas (edad, sexo), código CIE asociado a la prescripción, zona básica de salud, nivel asistencial prescriptor, dosis prescrita así como si esta implica 1 o 2 presentaciones y código CRG.

**Resultados:** La prevalencia de hipotiroidismo según prescripción de levotiroxina en el área de salud de la Ribera es de 3,12%, con una edad media de  $60,71 \pm 16,87$  años y un claro predominio femenino (86,3%). La dosis media de levotiroxina es de  $83,9 \mu\text{g}/\text{día}$  y el rango de comorbilidad y riesgo clínico en la tabla CRG se estima en 2,06 en mujeres y 1,93 en hombres. La dosis media de levotiroxina prescrita es significativamente mayor en hombres ( $92,81$  vs  $82,46 \mu\text{g}$ ;  $p < 0,05$ ). En pacientes atendidos por especialista, la dosis media también es mayor ( $93,64$  vs  $81,02 \mu\text{g}$ ;  $p < 0,001$ ) mientras que la edad es significativamente menor ( $53,26$  vs  $62,37$  años en atención primaria;  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** La prevalencia de hipotiroidismo estimada por prescripción de levotiroxina es del 3,12% predominante en mujeres y aumentando con la edad. La etiología más común es hipotiroidismo adquirido, fundamentalmente no específico o posquirúrgico. La prevalencia se sitúa en la media española y europea y por debajo de la de EEUU. La dosis media prescrita es inferior a la definida por la OMS y en general la población con hipotiroidismo tienen una comorbilidad y riesgo clínico bajo.

#### 47. NUESTRA EXPERIENCIA DE UN AÑO EN LA ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA DE NÓDULOS TIROIDEOS ÚNICOS

M.C. Muñoz, M. Santa-Olalla, M. Pérez, M.S. Marín, E. Saura, A. Aragón, M.Á. Campillo y A.M. Hernández

*Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.*

**Introducción:** La radiofrecuencia es una técnica novedosa en el tratamiento de los nódulos tiroideos benignos, en la que mediante la introducción de un electrodo de radiofrecuencia de manera percutánea por control ecográfico efectuando una ablación térmica por agitación y fricción entre partículas de dicho nódulo. Exponemos nuestros resultados en el año 2016, en cuanto a la técnica, complicaciones y evaluación de los resultados obtenidos.

**Métodos:** Se ha seleccionado a 6 pacientes con nódulo tiroideo único benigno a los que se les ha efectuado dicha técnica. Los criterios de selección fueron: tamaño medio de 4 cm sin sobrepasar los 6 cm; no funcionalidad; 2 PAAF benignas; consentimiento informado y preanestesia. Las causas por las que se realizó el tratamiento fueron: problemas estéticos, molestias cervicales o extensión intratorácica. La evaluación del resultado de la técnica, en forma de reducción del volumen del nódulo, complicaciones locales y aparición de hipotiroidismo tras el tratamiento se hace mediante datos clínicos, necesidad de tratamiento sustitutivo y datos del nódulo mediante ecografía cervical al mes, a los 3 meses, a los 6 meses y al año.

**Resultados:** De los 6 pacientes, 5 son mujeres. La edad media es de  $53,83 \pm 18,8$  años. En 3 casos se observó un hematoma mínimo perinodular visto por ecografía de los 3 días, sólo uno de ellos manifestó dolor. En cuanto a reducción de volumen, se partió de un volumen medio inicial de  $43,90 \pm 29,11$  mm. Al mes este volumen medio era de  $29,64 \pm 21,63$  mm. A los 3 meses fue de  $14,55 \pm 11,28$  mm. A los 6 meses fue de  $12,65 \pm 8,36$  mm. Al año era de  $7,08 \pm 4,72$  mm. Ello supone una reducción calculada de volumen del 83,9%. Ninguno ha presentado hipotiroidismo posterior.

**Conclusiones:** Nuestra experiencia nos muestra que el tratamiento con radiofrecuencia de los nódulos tiroideos únicos benignos es un tratamiento eficaz en la reducción del tamaño, con complicaciones mínimas y sin alteración de la función tiroidea.

#### 48. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS CON RADIOFRECUENCIA

J. Monroy, I. Esparcia, I. Escuer, E. Santos, J. Pi, L. de la Maza, E. Ruiz, J. Aldea y J.L. López

*Hospital Universitario de Burgos. España.*

**Introducción:** Desde 2006 la radiofrecuencia es una opción terapéutica que permite reducir el tamaño de los nódulos benignos y mejorar la sintomatología compresiva local.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia de la radiofrecuencia en la reducción de tamaño de los nódulos tiroideos, síntomas y efectos secundarios derivados de dicha técnica.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo, de pacientes de nuestras consultas externas. Criterios de inclusión: mayoría de edad, clínica local compresiva, dos citologías categoría Bethesda I o II, sin criterios ecográficos de malignidad, no candidato a cirugía, con seguimiento al menos de 6 meses. Se utiliza la técnica *moving shot* mediante aguja de 18G con potencia media 45W y duración media de 15 minutos. El seguimiento posterior fue realizado en consultas externas a los 1-3-6 meses y 1-2-3 años.

**Resultados:** Se recogen datos de 22 pacientes entre 18 y 83 años con predominio del sexo femenino. Normofunción tiroidea en el 90%

de los pacientes. El tamaño medio de los nódulos fue de 29,58 cc, siendo el 54,54% sólidos y 45,46% sólido-quísticos. El volumen medio en los mixtos era de  $9,24 \text{ cc} \pm 7,48$  y sólidos  $33,6 \pm 69,19$ . Tras la primera sesión hubo un descenso del 39% en el volumen de los nódulos mixtos y un 12,5% en los sólidos. Las complicaciones contempladas han sido hematoma local y sangrado intraquístico siendo el 100% leves con resolución espontánea.

**Conclusiones:** La radiofrecuencia es una técnica segura para el tratamiento de los nódulos tiroideos benignos sintomáticos. El volumen de los nódulos tratados tras la primera sesión fue de un 39% en los mixtos y 12,5% en los sólidos.

#### 49. ANTES Y DESPUÉS DE LAS TIROIDECTOMÍAS TOTALES EN EL ÁREA HOSPITALARIA DE HUELVA

M.J. López, I. González, P. Rodríguez, M. Láinez, A. Justel, E. Roldán y M.I. Rebollo

*UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.*

**Introducción:** Realizamos un estudio observacional retrospectivo de pacientes tiroidectomizado pre y post cirugía (qx), para objetivar quién y cómo se deriva a Cirugía, y resultados y complicaciones de dicha qx.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo basado en la revisión de las historias de pacientes a los que se realiza tiroidectomía total desde enero 2015 a septiembre 2016 (ambos inclusive) en las áreas del H. Juan Ramón Jiménez y H. Infanta Elena. La clasificación de los PAAF se realizó por el sistema Bethesda y se analizan los datos con el sistema SPSS 15.

**Resultados:** Datos de 238 pacientes: 10,9% varones y un 89,1% mujeres, con una edad media de 51,7 años (DE 13,19). Se realizó PAAF preqx en el 69,3%, en su mayoría realizados por el servicio de Rx (61,6%) con los siguientes resultados: Bethesda (B) 1: 34,4%; B.2: 26,3%; B.3: 11,3%; B.4: 20%; B.5: 2,5%; B.6: 4,4% e inclasificable un 1,3%. La derivación a cirugía fue realizada por Endocrino en un 80,7% y las indicaciones de cirugía fueron: PAAF sospechoso o no diagnóstico: 32,4%; tamaño o aumento nodular: 25,6%; clínica compresiva: 20,2%; BMN tóxico: 10,1%; Graves: 7,1%; otros: 4,6%. Complicaciones postqx: hipocalcemia 31,8% (transitorias: 24,6%, permanentes: 7,2%); disfonía 13,1% (transitorias: 9,7%, permanentes: 3,4%), otras: 3,4% (seromas, hematomas, infección). Resultados AP postqx: benignos: 82,4%, malignos: 16,8% (microCa unifocal 80%, multifocal 2,5%; ca. diferenciado de tiroides (CDT) > 1 cm: 62,5%; ca. medular: 2,5%; otros: 2,5%); indeterminados 0,8%.

**Conclusiones:** 1. El Servicio de Endocrino realiza la mayoría de las derivaciones. 2. Un 69,3% tenían PAAF preqx, la mayoría no diagnósticos, motivo importante de derivación junto con los PAAFs sospechosos o el aumento nodular. 3. Un 7,2% y un 3,4% presentaron hipoparatiroidismo y disfonía permanentes respectivamente, siendo el resto de las complicaciones transitorias. 4. La AP postqx fue en un 82,4% benigna y en un 46,8% maligna (80% microCas unifocales, 62,5% CDT).

#### 50. THYROTOXICOSIS AND PSYCHO-EMOTIONAL ABNORMALITIES IN ADOLESCENTS

S. Muratova

*Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. Tashkent. Uzbekistan.*

**Introduction and objectives:** Involvement in the pathological process of the central nervous system in thyrotoxicosis is so obvious,

but little attention is paid to the peculiarities of the psychological state in children and adolescents, to the characteristics of the individual, which worsens the patient's mental state. The purpose of the study: to study the features of the psycho-emotional state in adolescents with thyrotoxicosis.

**Methods:** On the basis of the clinic of the MC of Endocrinology of Uzbekistan, 16 adolescence with Graves' disease were examined. And 15 healthy adolescents were examined. The method of investigating anxiety syndrome in adolescents with Graves disease c was the STPI questionnaire (State Trait Personal Inventory) and Drawing test "House-Tree-Man" (HTM) proposed by John Buk.

**Results:** According to the results of the study of the anxiety test in adolescents, we found that among children with thyrotoxicosis anxiety prevailed ( $26.0 \pm 1.26$  vs  $19.5 \pm 1.78$ ) and negative emotional experiences ( $25.3 \pm 4.14$  against  $12.8 \pm 1.24$ ), while cognitive activity ( $25.4 \pm 2.16$ ) was lower, compared with those of the control group ( $32.1 \pm 4.26$ ). At the same time, in a group of teenagers with toxic goiter, 100% of children had a high level of anxiety (scoring range 24-40), in the same group, children (75% (12)) prevailed with a high degree of negative emotional feelings, and a third of children (31, 3% (5)) the average degree of negative emotional experiences is diagnosed. According to the results of the picture test, it was found that in all the indices, in children with thyrotoxicosis, the indicators of insecurity, anxiety, self-distrust, feelings of inferiority and hostility, propensity to conflict prevailed in 2.1-6.4 times, communication difficulties and depressiveness were noted.

**Conclusions:** All teenagers with thyrotoxicosis were characterized by anxiety and negative emotional experiences, while cognitive activity in these children was lower in comparison with those of the control group.

## 51. SWITCH DESDE EL HIPOTIROIDISMO AUTOINMUNE HACIA EL HIPERTIROIDISMO: "ENFERMEDAD DE GRAVES HIPOTIROIDEA"

B. González<sup>a</sup>, H. Valdés-Socin<sup>b</sup>, A. Beckers<sup>b</sup>, N. Gros<sup>a</sup>, I. Jiménez<sup>a</sup>, E. Gómez<sup>a</sup>, B. Fernández<sup>a</sup> y A. Aliaga<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Quirón Sagrado Corazón. Sevilla. España. <sup>b</sup>Centre Hospitalier Universitaire de Liège. Bélgica.

**Introducción:** El fenómeno de conversión del hipotiroidismo al hipertiroidismo autoinmune es poco conocido y existen pocos casos descritos. El mecanismo fisiopatogénico de este "switch" no es del todo bien conocido. Se hipotetiza la contribución de anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH (TBII) que pueden ser estimuladores (TSAb) o bloqueadores (TBAb). Un factor de riesgo potencial constituye un mayor título de anticuerpos antitiroperoxidasa (TPO) al diagnóstico.

**Métodos:** Estudio de casos y controles de 32 pacientes seleccionados al azar con hipotiroidismo autoinmune. El grupo A (n = 18) tuvo un viraje posterior hacia enfermedad de Graves (EG). Se comparó con un grupo control (n = 14) sin fase posterior hacia la EG (grupo B). Se analizaron las variables: edad, sexo, cifra inicial de TSH y T4, título de anticuerpos anti TPO y TBII en la fase hipo y en la fase hipertiroidea, tiempo de evolución entre la fase de hipo e hipertiroidismo, dosis de levotiroxina (LT) y presencia o no de oftalmopatía de Graves.

**Resultados:** Ambos grupos tenían una igual distribución por edad y sexo (grupo A 41 años vs 42 años grupo B; grupo 85% mujeres grupo A y 94% grupo B). El título de anti TPO inicial fue mayor en el grupo A ( $474 \pm 1.114$ ) que en el grupo B ( $8,64 \pm 3,47$ ) (p = 0,00). El grupo A desarrolló hipertiroidismo con una media de TBII de  $8,6 \pm 7,6$  U/L (límite normal < 2). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos respecto al volumen tiroideo inicial, cifras iniciales de TSH o T4 ni dosis de levotiroxina.

**Conclusiones:** La conversión del hipotiroidismo por tiroiditis de Hashimoto a la EG es infrecuente y no debe ser confundida con la hashitoxicosis. El switch entre TBAb a TSAb puede ocurrir en estos pacientes. Un título alto de ac anti TPO puede ser un factor de riesgo para este fenómeno. Se requieren estudios inmunológicos y genéticos de cohortes más extensas para dar una explicación a este inusual cambio autoinmune.

## 52. LA ECOGRAFÍA DOPPLER CON FLUJO EN COLOR EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

O. Rubio, S. Pérez, R. Querol, P. Cubells, P. Abellán y Á. Merchante

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Castellón. España.

**Introducción:** La ecografía tiroidea doppler con flujo en color (ED) es una técnica útil en diagnóstico de enfermedad de Graves-Basedow (EGB), utilizándose como punto de corte velocidad pico sistólico arteria tiroidea inferior (VPS-ATI) > 40 cm/s.

**Objetivos:** Evaluar eficacia ED en diagnóstico diferencial entre EGB y tiroiditis y compararlo con gammagrafía tiroidea 99mTc.

**Métodos:** Estudio prospectivo de 68 pacientes diagnosticados de tirotoxicosis entre abril 2016-abril 2017. Se realiza ED en primera visita, analizándose volumen tiroideo, VPS-ATI, índice resistencia y pulsatilidad y mapeado Doppler. Se solicita gammagrafía tiroidea como gold estándar. Se analiza: TSH, T4L, Anticuerpos anti R TSH y Anticuerpos antiperoxidasa.

**Resultados:** 47 pacientes fueron diagnosticados EGB y 21 tiroiditis. Parámetros ecográficos: no diferencias en volumen tiroideo ( $19,08 \pm 1,28$  vs  $16,67 \pm 2,07$  cm<sup>3</sup>; p = 0,19), índice resistencia ( $0,51 \pm 0,17$  vs  $0,53 \pm 0,03$ ; p = 0,56 e índice pulsatilidad ( $1,03 \pm 0,06$  vs  $1,31 \pm 0,15$ ; p = 0,33). Si hubo diferencias en VPS-ATI media ( $55,67 \pm 2,61$  vs  $31,38 \pm 3,56$  cm/s; p < 0,01), mapeado Doppler 0/1 (8,5% vs 80%; p < 0,01) y mapeado Doppler 2/3 (91,5% vs 20%; p < 0,01). Valores analíticos: no diferencias en valores TSH ni anticuerpos antiperoxidasa. Si diferencias en T4L ( $2,91 \pm 0,16$  vs  $2,23 \pm 0,18$  ng/dL; p = 0,014) y Ac anti R TSH ( $10,93 \pm 1,28$  vs  $1,71 \pm 0,78$  U/L; p < 0,01). El punto de corte 40,3 cm/s VPS-ATI media ofrece S 74% y E 81%. El punto de corte de más S y E fue 38,7 cm/s: S 81% y E 81%. Para punto de corte 40 cm/s, VPP 90% y VPN 60%. El mapeado Doppler 2/3 vs patrón 0/1, VPP 91% y VPN 80% para diagnóstico EGB. La correlación entre VPS-ATI media y Ac anti R TSH fue 0,331; p < 0,01.

**Conclusiones:** La ED permite diagnóstico diferencial rápido y seguro en pacientes con tirotoxicosis, siendo alternativa aceptable a gammagrafía. El punto de corte 38,7 cm/segundo obtiene mayor S y E para diagnóstico EGB en nuestra muestra y presencia de mapeado Doppler 2/3 presenta VPP del 91%.

## 53. TIROIDECTOMÍAS EN TIROTOXICOSIS POR AMIODARONA REFRACTARIAS A TRATAMIENTO MÉDICO. EXPERIENCIA EN EL COMPLEJO HOSPITALARIO DE BADAJOZ

E. Delgado<sup>a</sup>, J.M. Redondo<sup>b</sup>, C. García<sup>a</sup>, L. Martín<sup>a</sup>, L.M. Luengo<sup>a</sup>, M. Nicolás<sup>a</sup>, R. Hernández<sup>a</sup>, F.M. Morales<sup>a</sup>, J. Díaz de la Madrid<sup>a</sup> y P.I. Beato<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología; <sup>b</sup>Servicio de Anestesia y Reanimación. Complejo Hospitalario de Badajoz. España.

**Introducción:** La amiodarona es un fármaco antiarrítmico con una estructura química similar a las hormonas tiroideas pudiendo generar trastornos en la función tiroidea.

**Métodos:** Se analizaron retrospectivamente datos obtenidos entre enero 2015 y mayo 2017 de pacientes sometidos a tiroidectomía por tirotoxicosis refractarias a tratamiento médico.

**Resultados:** Se realizaron 7 tiroidectomías (4 hombres), de un rango de edad de 46 a 75 años. En todos los casos se inició la amiodarona por fibrilación auricular. El tiempo de tratamiento con amiodarona hasta inicio de la tirotoxicosis osciló de 5 días a 52 meses. Cuatro de los casos se catalogaron como tirotoxicosis tipo 1. Los principales síntomas del cuadro fueron: dos pacientes astenia intensa y palpitaciones, en otros dos, cuadro de insuficiencia cardiaca en relación con arritmia de base, en un paciente cuadro diarreico y pérdida de peso, otro con dolor torácico y uno asintomático. En dos de los pacientes se retiró la amiodarona. En 5 de los casos se inició tratamiento con antitiroideo (tiamizol) 12 comprimidos, y el resto con 9. A todos se asoció 60 mg de prednisona. En dos se añadió litio (dosis: 800 mg) y en cuatro perclorato potásico (dosis: 800 mg). En cuanto a los valores analíticos máximos oscilaba: TSH 0,002-0,016 (0,5-5 uUI/ml) T4l 28,9 a 120 (8-18 pg/ml) T3l 3,5 a 11,4 (2,3-4,2 pg/ml). En todos los casos se realizaron tiroidectomías completas, con un riesgo quirúrgico ASA 4 en la mitad de los pacientes y la otra mitad ASA 3. Entre las complicaciones quirúrgicas asociadas hubo dos hipoparatiroidismos crónicos y dos casos de parálisis de cuerdas vocales. La dosis media de tiroxina tras la intervención fue de 91 µg, con buena evolución clínica posterior.

**Conclusiones:** En la tirotoxicosis por amiodarona refractaria a tratamiento médico a altas dosis, la tiroidectomía resulta ser la única opción terapéutica a pesar del elevado riesgo quirúrgico. Tras ella, el cuadro se resuelve siendo necesario tratamiento sustitutivo de forma crónica.

#### 54. DESPUÉS DE MÁS DE 80 AÑOS DE USO, ¿ES EL I131 UN TRATAMIENTO EFECTIVO Y SEGURO PARA EL TRATAMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO?

A. Sanfiel, J. Cardona, S. Seijas, I. Plaza, R. de Teresa, L. Rodríguez, A. Prieto, C. Field y M. Mitjavila

*Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.*

**Objetivos:** El tratamiento con radioyodo es una de las alternativas más usadas en aquellos pacientes con hipertiroidismo con resistencia a antitiroideos, teniendo una alta tasa de efectividad. A continuación exponemos la experiencia en nuestro centro.

**Métodos:** Se realiza un estudio retrospectivo y descriptivo revisando los tratamientos de hipertiroidismo por bocio multinodular (BMN) y enfermedad de Graves (GB) tratados con I131 desde 06/2011 hasta 12/2012 con un seguimiento a los 5 años. Con estos criterios se valoraron 95 pacientes (72 mujeres y 23 hombres), de edades comprendidas entre los 18 y los 86 años, 54 de ellos GB y 41 BMN. Se valoró individualmente en cada uno de ellos la TSH pretratamiento y la TSH postratamiento, así como el tratamiento previo con antitiroideos y con dosis previa I131. En el seguimiento se valoró el tiempo hasta la normalización de la función tiroidea y/o desarrollo de hipotiroidismo.

**Resultados:** De los 54 pacientes tratados por GB se observó una efectividad de 76% tras la primera dosis con radioyodo (296 MBq), y de un 100% tras 2 o más dosis (370-555 MBq), durante el seguimiento. Del total de pacientes con GB, 46 de ellos (85%) desarrollaron hipotiroidismo a lo largo del seguimiento, siendo este más frecuente en mujeres (91%). La media de tiempo desde el tratamiento hasta el diagnóstico de hipotiroidismo fue de 3,65 meses. De los 41 pacientes tratados por BMN se observó una efectividad de 95% tras la primera dosis con radioyodo (555 MBq), y de un 100% tras 2 o más dosis (555 MBq) durante el seguimiento. Del total de pacientes con BMN, 19 de ellos (49%) desarrollaron hipotiroidismo a lo largo del seguimiento, siendo este más frecuente en mujeres (53% frente a

20% en hombres). La media de tiempo desde el tratamiento hasta el diagnóstico de hipotiroidismo fue de 4,4 meses.

**Conclusiones:** El tratamiento con radioyodo en nuestro centro a dosis estándar ha probado ser muy efectivo (100%) con una incidencia de hipotiroidismo dentro de lo esperable en el GB (85%) y en el BMN (49%) durante del periodo de seguimiento.

#### 55. EXPERIENCIA DE TRATAMIENTO CON TOCILIZUMAB EN LA ORBITOPATÍA DE GRAVES

R. Cáceres Martín, A. Herrero Ruiz, J.M. Recio Córdoba, A.I. Sánchez Marcos, C. Higuera Mínguez, H.S. Villanueva Alvarado, C. Robles Lázaro, M. Beaulieu Oriol, R.A. Iglesias López y J.J. Corrales Hernández

*Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. España.*

**Introducción:** La orbitopatía de Graves (OG) es la manifestación extratiroidea más frecuente de la enfermedad. El tratamiento de primera línea son los corticoides iv en OG moderada-grave activa. Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-receptor de IL-6, aprobado en el tratamiento de la artritis reumatoide, en fase de investigación para pacientes con OG refractaria a corticoides.

**Objetivos:** Valorar la experiencia con tocilizumab en pacientes con OG en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de 4 pacientes tratados con tocilizumab por OG desde 2014. El CAS era  $\geq 3$  y los ActSI positivos. Se administró una dosis de 8 mg/kg iv, con periodicidad mensual. La finalización del tratamiento se basaba en la mejoría clínica (CAS  $\leq 2$ ) o en la negativización de ActSI.

**Resultados:** La edad media fue  $45 \pm 9,5$  años siendo el 50% varones. La mitad eran fumadores activos y el resto exfumadores. Dos eran diabéticos. Todos presentaban OG moderada-severa bilateral y tres habían recibido corticoides previos (dosis de 4,5 gramos), sin mejoría. Una paciente había recibido tratamiento con rituximab sin resultado. El tiempo medio entre la última dosis de CES y la administración de tocilizumab fue de 5 meses. Tras  $6,5 \pm 2,6$  ciclos todos los pacientes presentaron mejoría del CAS ( $6 \pm 2,3$  previo y  $2,3 \pm 0,5$  tras último ciclo ( $p = 0,036$ )). En todos ellos mejoró el exoftalmos, la agudeza visual y la motilidad ocular. Dos pacientes precisaron cirugía descompresiva y uno radioterapia. Los Ac TSI se normalizaron en todos los casos. El seguimiento desde la última dosis ha sido de  $18,3 \pm 6,3$  meses, sin recidiva. No se observó ninguno de los efectos secundarios descritos, aunque dos de los pacientes presentaron elevaciones de CK asintomáticas.

**Conclusiones:** Tocilizumab puede ser una alternativa a los corticoides en pacientes con OG no respondedores o con contraindicación para los mismos. Son necesarios más estudios para valorar la eficacia y seguridad del fármaco.

#### 56. HIPOTIROIDISMO PRECOZ TRAS TRATAMIENTO CON RADIOYODO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GRAVES

S. Jiménez, Í. Hernando, V. Castillo, P. Martín, N. Aguirre, E. Fernández, B. Pla, C. Marijuán, M. Marazuela y A. Arranz

*Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.*

**Introducción:** El tratamiento con radioyodo constituye una de las alternativas terapéuticas del hipertiroidismo por enfermedad de Graves (EG). La respuesta hormonal a corto plazo tras el  $I^{131}$  es bastante heterogénea y poco predecible.

**Objetivos:** Examinar la incidencia de hipotiroidismo precoz tras radioyodo en nuestro medio y su relación con factores clínicos que pudieran influir en su aparición.

**Métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo de 52 pacientes con EG que han recibido tratamiento con radioyodo en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de La Princesa en los últimos 12 meses. Los datos han sido obtenidos de las historias clínicas y analizados estadísticamente con SPSS.

**Resultados:** La edad media es de 54,02 ( $\pm$  17,76) años, siendo el 65,4% mujeres. El 88,5% había recibido antitiroideos (ATS) previamente. La T4L inicial media es de 3,84 ( $\pm$  2,68) ng/dL (0,93-1,7) y los TSI medios de 8,83 ( $\pm$  9,1) U/L (negativo < 0,5 U/L). El primer control analítico tras el I131 se realizó a los 43,9 ( $\pm$  23,21) días y el 44,2% de los pacientes ya presentaba datos hormonales de hipotiroidismo, mientras que el 36,5% presentaba eutiroidismo y el 17,3% permanecían hipertiroideos. El 44,2% de pacientes continuaba recibiendo ATS tras el I131 a dosis bajas. Los TSI iniciales se relacionan con los niveles de T4L en el primer control ( $p = 0,004$ ), pero no observamos relación entre los niveles de T4L iniciales, el tratamiento con ATS previo o posterior al I131 y la aparición de hipotiroidismo en el primer control.

**Conclusiones:** El hipotiroidismo precoz tras radioyodo ocurre en un alto número de pacientes con EG y se relaciona con los niveles de TSI al diagnóstico. Es preciso monitorizar la función tiroidea de forma estrecha durante los primeros 1-2 meses para corregir de forma temprana las alteraciones que pudieran presentarse.

## 57. VALORACIÓN RÁPIDA DEL NÓDULO TIROIDEO. UNA APROXIMACIÓN MULTIDISCIPLINAR

J. Gargallo<sup>a</sup>, M. Llaveró<sup>a</sup>, C. Perdomo<sup>a</sup>, M. García<sup>a</sup>, J. Larrache<sup>b</sup>, M.D. Lozano<sup>c</sup>, J. Echeveste<sup>c</sup>, J. Alcalde<sup>d</sup>, F. Regueira<sup>e</sup> y J.C. Galofré<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Radiología; <sup>c</sup>Servicio de Anatomía Patológica; <sup>d</sup>Departamento de Otorrinolaringología; <sup>e</sup>Departamento de Cirugía General. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España.

**Introducción:** El manejo (diagnóstico y tratamiento) del nódulo tiroideo necesita el concurso de varios servicios, por lo que es un claro ejemplo de colaboración multidisciplinaria. Frecuentemente este trabajo puede originar demoras innecesarias y generar preocupación y angustia en los pacientes.

**Métodos:** Desde hace 5 meses se ha establecido en nuestro Centro un programa piloto dos veces por semana de consulta rápida de nódulos tiroideos de alta resolución, según el siguiente esquema: 9:00-10:00: historia + TSH + ecografía + punción con aguja fina (PAAF); 13:30: comunicación de resultados. 16:00: interconsulta cirujano (si es necesario). Si se indica la cirugía puede ofrecerse en los siguientes 7 días. El programa logra coordinar el trabajo de todos los especialistas y dar el resultado diagnóstico y orientación terapéutica en 5 horas, disminuyendo considerablemente la ansiedad del paciente.

**Resultados:** Se evaluaron 61 sujetos (73,8% mujeres) con una edad media de 50,5 años. El 18% residían en la comunidad foral, 78,7% en otras comunidades españolas y 3,3% en el extranjero. El 86,9% presentaba un nódulo con componente sólido, con un tamaño medio del nódulo dominante de 23,4 mm y el 60,7% multinodularidad. Se realizó PAAF en el 73,8% siendo el resultado de categoría Bethesda I 6,6%; II: 55,7%; III: 4,9%; IV 4,9%; V: 1,6% y VI: 0%. Se recomendó llevar a cabo cirugía en el 27,9% de los casos (70,6% por tamaño > 4 cm y 29,4% por resultado citopatológico). La cirugía se llevó a cabo en nuestro Centro en el 58,8% de los casos: en el 60% dentro de la primera semana tras la consulta y en el 90% en menos de un mes.

**Conclusiones:** La adecuada coordinación multidisciplinaria facilita una respuesta rápida y logra disponer de la información necesaria para establecer el tratamiento indicado en pocas horas. Este esfuer-

zo redundaba en beneficio de la calidad asistencial y disminuye la preocupación e incertidumbre en los pacientes.

## 58. ESPECIFICIDAD Y SENSIBILIDAD DE LA ECOGRAFÍA DE NÓDULO TIROIDEO Y CORRELACIÓN ECOGRÁFICO-ANATOMOPATOLÓGICA EN PACIENTES EVALUADOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE ENDOCRINOLOGÍA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

M. Sifontes Dubón<sup>a</sup>, N. González Ortega<sup>b</sup>, J.M. García López<sup>a</sup>, C. Díaz Ortega<sup>a</sup>, M.G. Rodríguez Carnero<sup>a</sup>, M. Pazos Couselo<sup>a</sup>, M. Ventura Victoria<sup>c</sup>, F. Gude Sampedro<sup>d</sup>, A. Pombo Fernández<sup>a</sup> y F. Casanueva<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Anatomía Patológica; <sup>c</sup>Radiología; <sup>d</sup>Epidemiología Clínica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. A Coruña. España.

**Introducción:** El nódulo tiroideo (NT) es una patología común en la consulta externa de Endocrinología (CEE). Dada la alta prevalencia de esta patología y la importancia de la detección temprana del cáncer de tiroides (CT), se inició una vía rápida de nódulo tiroideo (VRNT) en la CEE desde Mar/2014 para agilizar su diagnóstico y tratamiento.

**Objetivos:** Determinar la sensibilidad y especificidad, y correlación ecográfica con la clasificación ATA 2015 y resultados de Anatomía Patológica (AP) de pacientes tiroidectomizados evaluados previamente en la VRNT durante mar/2014-ago/2016.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de 114 NT correspondientes a 99 pacientes. La ecografía fue realizada por un endocrinólogo. No se incluyeron en el estudio resultados de AP en los que se reportó CT o adenomas foliculares en NT diferentes a los estudiados en VRNT. Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico G-Stat 2.0. Para obtener la sensibilidad y especificidad se consideraron NT benignos a los clasificados como Muy Baja Sospecha (MBS) y Baja Sospecha (BS); y como sospechosos o malignos a Sospecha Intermedia (SI) y Alta Sospecha (AS). La clasificación ATA para los NT evaluados antes del 2015 fue hecha a posteriori con el apoyo de una radióloga sin conocimiento previo del resultado de AP.

**Resultados:** Edad media 54  $\pm$  14 años, 79% mujeres. De 99 pacientes, 30 fueron diagnosticados con CDT y el 69 de benignidad. De los 114 NT, AP reportó como benigno a 84 y malignos a 30. Según la ecografía-ATA 2015: MBS: 32, BS: 61, SI: 8 y AS: 13. verdaderos negativos: 81, falsos positivos 3, falsos negativos 12, verdaderos positivos 18. Sensibilidad 60%, especificidad 96%, VPP 86% y VPN 87%. En la tabla de contingencia AP y ecografía, se obtuvo una  $p < 0,0001$ .

**Conclusiones:** En nuestro estudio, la ecografía de tiroides tiene una sensibilidad de 60%, especificidad del 96%, VPP de 86% y VPN del 87%. Hay una correlación estadísticamente significativa entre la ecografía de tiroides y AP.

## 59. CURVA DE APRENDIZAJE DE UN ENDOCRINÓLOGO EN ECOGRAFÍA-PAAF TIROIDEA

M. López, M. Tolosa, C. Marco, P. Sanz, B. Voltas, J.C. Ferrer y C. Sánchez

Unidad de Endocrinología y Nutrición. Consorcio Hospital General de Valencia. España.

**Introducción:** Hay endocrinólogos interesados en la ecografía tiroidea, incluyendo la realización de técnicas asociadas tales como punción-aspiración por aguja fina (PAAF), radiofrecuencia, láser o microondas. Estos procedimientos complejos requieren formación teórica y tiempo de práctica para poder realizarlos con la máxima efectividad y seguridad.

**Objetivos:** Demostrar la existencia de una curva de aprendizaje en la ecografía-PAAF en nuestro medio.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas. Se recogieron los resultados de anatomía patológica (AP) de los pacientes a los que se realizó una ecografía-PAAF por el mismo endocrinólogo en el período 2014-2016. Fue valorado sólo el primer resultado de cada paciente. Para evaluar la curva de aprendizaje, el criterio de valoración compuesto consistió en la existencia de muestra suficiente de la AP en función al momento de realización de la punción. Para el análisis estadístico se realizó una regresión logística mediante el programa estadístico *STATA-14*. La variable dependiente binaria fue la validez de la muestra de AP (válido vs no), y la variable independiente la fecha de realización de la ecografía-PAAF. La hipótesis fue que con el paso del tiempo se advertirían menos resultados no válidos.

**Resultados:** Se analizó un total de 103 pacientes, cumpliendo requisitos válidos 97. El análisis de los datos indica la existencia de relación significativa entre la fecha de realización de la prueba y la validez de las muestras ( $p = 0,037$ ) con tendencia positiva (más posibilidad de válidas con el paso del tiempo). La edad del paciente y el anatomopatólogo no se comportaron como confusores ni modificadores del efecto en el modelo final.

**Conclusiones:** Se confirma un caso de curva de aprendizaje en ecografía-PAAF, ya que con el tiempo se obtuvieron mejores resultados. Destacar que ni la edad ni la valoración de la muestra de AP por diferentes profesionales fueron factores de confusión en el presente trabajo.

## 60. CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS CON PUNCIÓN CATEGORÍA BETHESDA I

C. Crespo Soto<sup>a</sup>, M.C. Terroba Larumbe<sup>a</sup>, L. Urbón López de Linares<sup>a</sup>, M. Mendo<sup>b</sup>, M. Ventosa Viña<sup>a</sup>, J.M. Palacio Mures<sup>a</sup>, L. Cuellar Olmedo<sup>a</sup> y T. Martín González<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Radiología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. España.

**Introducción:** La citología tiroidea se clasifica según el Sistema Bethesda que abarca 6 categorías. La I incluye las muestras no diagnósticas/insatisfactorias, resultado que dificulta la toma de decisiones.

**Objetivos:** Evaluar las características ecográficas de los nódulos tiroideos cuya punción fue categoría I y su rentabilidad en los < 2 cm.

**Métodos:** Es un estudio observacional, descriptivo, en el que se incluyeron los pacientes en los que se realizó punción aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía durante el año 2016 en la consulta de alta resolución de nódulo tiroideo de nuestro hospital. Variables analizadas: sexo, tamaño nodular, rasgos ecográficos de malignidad, contenido quístico/sólido/mixto, ecogenicidad y resultado de la biopsia definitiva en caso de haber precisado cirugía.

**Resultados:** De un total de 266 nódulos valorados, 43 (16%) presentaron citología Bethesda I. 6 varones (13,6%), 37 mujeres (86,4%). El tamaño era < 1 cm en 8 (18,6%), entre 1-2 cm en 25 (58,2%), entre 2-4 cm en 7 (16,2%) y > 4 cm en 3 (7%). 7 (16,2%) presentaban características ecográficas sospechosas de malignidad (bordes irregulares, microcalcificaciones, hipervascularización), 9 (20,9%) fueron nódulos mixtos y 34 (79,1%) sólidos. 10 (23,2%) eran hipoecogénicos, 29 (67,5%) isoecogénicos y 4 (9,3%) hiperecogénicos. 3 pacientes fueron operados con resultado histológico: 2 benignos, 1 tumor folicular de potencial maligno incierto.

**Conclusiones:** En nuestro hospital las punciones con Bethesda I suponen el 16% del total, cifra asumible y acorde con la bibliografía (10-20%). Dentro de los de esta categoría, el% de nódulos < 2 cm es sensiblemente mayor comparando con el global de nódulos analizados (76,8% vs 38%) y la mayoría de ellos tienen características

ecográficas benignas. Dada la baja rentabilidad de la PAAF guiada con ecografía en los nódulos de este tamaño y, siempre que esté indicada una 2ª punción, podría ser aconsejable realizarla con aguja gruesa.

## 61. CORRELACIÓN ENTRE RESULTADOS CITOLÓGICOS Y SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN ECOGRÁFICA PARA LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE MALIGNIDAD DE NÓDULOS TIROIDEOS: BTA/ATA/AACE

M. Sevillano<sup>a</sup>, V. Hernando<sup>a</sup>, L. Florencio<sup>a</sup>, A.J. Martínez<sup>b</sup>, R. Domínguez<sup>a</sup>, C. García<sup>a</sup>, A. Torres<sup>a</sup> y T. Martín<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

<sup>b</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

**Introducción:** Ante la aparición, en los últimos años, de nuevos sistemas de estratificación del riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos de acuerdo a sus características ecográficas (guías BTA, ATA, AACE) surge la necesidad de validación de dichos sistemas enfrentándolos al estudio citológico y comparándolos entre ellos.

**Objetivos:** Determinar si existe adecuada correlación entre la categoría de riesgo asignada a los nódulos según dichas guías y los resultados citológicos tras PAAF.

**Métodos:** Estudio prospectivo, observacional. 235 nódulos estudiados con el mismo equipo por un profesional con formación y experiencia en ecografía tiroidea y PAAF ecoguiadas. Resultados citológicos expresados según clasificación Bethesda. Estudiamos concordancia entre resultados citológicos y categoría de riesgo asignada.

**Resultados:** 235 nódulos estudiados. Muestra: 72,3% mujer; 27,7% varón. Edad  $51,08 \pm 14,18$  años. Grupos realizados según sistema de clasificación y características ecográficas: BTA: Benigno: 158 nódulos (74,5%) citológicamente, 99,3% es II y 0,7% es VI. Probablemente benigno: 19 nódulos (8,96%) de los que 52,6% son II; 5,2% son III, 15,7% IV y el 26,3% VI. Indeterminado/sospechoso: 35 nódulos (16,5%) de los que el 80% fueron V-VI, 5% IV, 14% II. ATA: benigno/muy baja sospecha/baja sospecha: 170 nódulos (80,1%) de los que 100% fueron II. Riesgo intermedio: 20 nódulos (9,4%) de los que 10% fueron II, 5% III, 25% IV y 60% V-VI. Muy sospechoso: 22 nódulos (10,37%) de los cuales 100% fueron VI. AACE: Bajo riesgo: 166 nódulos (78,3%) de los que 100% fueron II; riesgo intermedio: 11 nódulos (5,1%) y alto riesgo: 35 nódulos (16,5%) de los que 2,8% fue II, 5,7% IV y 91,4% V-VI. Análisis de concordancia entre los sistemas de clasificación y los resultados citológicos, obtenidos mediante test chi-cuadrado, evidenciando asociación estadísticamente significativa en los 3 casos. Lo expresamos mediante coeficiente kappa (BTA = 0,70/ATA = 0,80/AACE = 0,86).

**Conclusiones:** Buena correlación entre los distintos sistemas de estratificación de riesgo de malignidad y los resultados citológicos, pudiendo ser considerados como herramientas válidas para mejorar la caracterización de los nódulos tiroideos y decidir cuáles deben estudiarse mediante PAAF, evitando procedimientos innecesarios.

## 62. ANÁLISIS DE LA TASA DE FALSOS NEGATIVOS EN NÓDULOS TIROIDEOS DE GRAN TAMAÑO. ¿ES EL TAMAÑO UN CRITERIO QUIRÚRGICO?

M.G. Baena-Nieto, R. Márquez-Pardo, L. García García-Doncel, M. Díaz-Oteros, M. Cayón-Blanco, R. López-Velasco e I.M. Torres-Barea

Hospital de Jerez. España.

**Introducción:** La patología nodular tiroidea constituye una de las causas más frecuentes de consulta en endocrinología. Algunas guías de práctica clínica recomiendan la cirugía cuando el tamaño del

nódulo supera los 3-4 cm basándose en el aumento de falsos negativos en los nódulos de gran tamaño. Sin embargo, en las últimas guías este criterio no está tan claro. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar las características de los nódulos tiroideos derivados a cirugía con el criterio de tamaño y estudiar el porcentaje de falsos negativos que se obtuvieron.

**Métodos:** Se recogieron las historias clínicas de los pacientes sometidos a cirugía tiroidea cuya indicación fue el tamaño (> 3,5 cm). Se realizó ecografía y PAAF previa, excluyéndose aquellos con resultado sospechoso de malignidad.

**Resultados:** Se evaluaron un total de 94 pacientes (87,5% mujeres). En un 74,45% de los casos la indicación se realizó exclusivamente por el tamaño (un 15,05% presentaban síntomas y en un 9,75% los nódulos habían presentado crecimiento significativo). El tamaño medio del nódulo tiroideo fue de  $43,43 \pm 7,8$  mm, siendo la mitad nódulos únicos y la otra mitad en el contexto de BMN. Un 77% resultaron nódulos sólidos ecográficamente y un 22,5% sólido-quísticos. En un 54,7% se realizó tiroidectomía total y en un 45,3% hemitiroidectomía. La PAAF previa a la intervención fue benigna en un 94,4% e indeterminada en un 5,5%. El estudio histológico definitivo mostró que un 92% de los nódulos fueron benignos y un 6,35% carcinoma papilar. La tasa de falsos negativos fue del 7,44% y el VPN de la PAAF fue de 92%.

**Conclusiones:** En nuestro trabajo encontramos una tasa de falsos negativos para los nódulos grandes (> 3,5 cm) similar a otros trabajos publicados. Esta tasa es discretamente superior a la que encontramos al analizar la efectividad de la PAAF en nuestro hospital. Son necesarios más estudios para evaluar si tamaño del nódulo tiroideo debe incluirse como criterio quirúrgico.

### 63. RELACIÓN ENTRE CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-ECOGRÁFICAS Y MALIGNIDAD EN NÓDULOS CON CATEGORÍA DE SIGNIFICADO INCIERTO

J. Lago, C. Marisela Pacheco, M. Barragans, M. Gándara, L. Juaneda-Magdalena, B. Sanmillán, J. García, C. Martínez y M.A. Penín

*Xerencia Xestión Integrada de Vigo. España.*

**Introducción:** La ATA recomienda que el manejo de los nódulos tiroideos con citología atípica de significado incierto (ASI/LFSI) dependa de sus características ecográficas. Hemos analizado la correlación de sexo, edad y ecografía de estos nódulos con la probabilidad de que se demuestren cancerosos tras la tiroidectomía.

**Métodos:** Se seleccionó a todos los pacientes con una citología ASI/LFSI en nuestro hospital entre 2014 y 2016. En todos los casos se recogió información sobre edad, sexo, características ecográficas de los nódulos y anatomía patológica post-tiroidectomía.

**Resultados:** En el tiempo del estudio se realizaron 1612 PAAF, de las que 164 (9,9%) fueron ASI/LFSI. 148 de estos pacientes fueron intervenidos, de los que 58 (39,1%) tenían un cáncer de tiroides. El 81,8% de los pacientes operados eran mujeres, que tenían un porcentaje de malignidad de 39,7%. En varones fue 37%. El 60,8% tenía una edad igual o superior a 50 años y un 34,4% de malignidad. Este porcentaje en los menores de 50 años fue 46,6%. Se evaluaron las características ecográficas de 142 nódulos. La hipocogenicidad estaba presente en el 47,2% de ellos, microcalcificaciones en 48,8%, bordes irregulares en 16,2% y proporciones patológicas en 19%. La característica con mayor sensibilidad para detectar malignidad fue la hipocogenicidad (55,3%, IC95% 41-69;  $p = 0,125$ ) y la de mayor especificidad las microcalcificaciones (75,5%, IC95% 65-85;  $p = 0-185$ ).

**Conclusiones:** La probabilidad de que un nódulo ASI/LFSI sea un cáncer en nuestra área es elevada. Los criterios ecográficos y clínicos no parecen útiles para predecir la malignidad de estos nódulos.

Sugerimos que la cirugía es la actitud adecuada en el manejo de estos pacientes.

### 64. UTILIDAD CLÍNICA DE LAS NUEVAS CATEGORÍAS DE RIESGO ECOGRÁFICO ATA 2015 EN UNA COHORTE DE 433 NÓDULOS TIROIDEOS DIAGNOSTICADOS EN EL PERIODO ENERO 2015-FEBRERO 2017

M.A. Guillén Sacoto, T. Antón Bravo y G. Riesco Eizaguirre

*Hospital Universitario de Móstoles. España.*

**Introducción:** La patología nodular tiroidea es muy prevalente en la población general siendo la mayoría de las veces benigna. En 2015 la ATA propuso una nueva clasificación ecográfica del nódulo tiroideo según el riesgo de malignidad en cinco categorías para racionalizar la indicación de PAAFs.

**Objetivos:** Validar el riesgo de malignidad e indicación de PAAF de nódulo tiroideo según criterios ecográficos de la guía ATA 2015.

**Métodos:** Estudio observacional en el que se incluyeron todos los pacientes valorados por primera vez en la consulta de alta resolución de nódulo tiroideo en el periodo enero 2015 y febrero de 2017. A todos los pacientes se les hizo ecografía tiroidea en la primera visita y los nódulos fueron clasificados según las categorías de riesgo ATA 2015.

**Resultados:** Se evaluaron 433 nódulos pertenecientes a 375 pacientes, siendo el 84,5% mujeres con una edad media 52 años. Se indicaron 175 PAAFs y se practicaron 73 tiroidectomías (parciales o totales), habiendo un total de 14 casos de malignidad. Según categorías ATA 2015 los nódulos fueron: 9,6% quísticos; 17,5% de muy bajo riesgo; 45,6% de bajo riesgo, 18,2% de riesgo intermedio y 6,3% de riesgo alto. Hubo un 2,8% de nódulos que no encajaban en ninguna categoría y fueron denominados "indeterminados". El porcentaje de PAAFs y el riesgo de malignidad en cada categoría fue: quísticos, 4 PAAFs/0 malignos (0%); muy bajo riesgo, 21 PAAFs/0 malignos (0%); bajo riesgo, 88 PAAFs/2 malignos (2,3%), intermedios, 26 PAAFs/malignos 0 (0%), alto riesgo, 25 PAAFs/malignos 10 (40%). Respecto a los "indeterminados" hubo 11 PAAFs/malignos 2 (18,2%).

**Conclusiones:** en nuestra serie de pacientes la categoría ATA intermedia tiene un menor riesgo de malignidad del esperado, equiparable a los de bajo riesgo. Existen algunos nódulos no clasificables según categorías ATA o "indeterminados" cuyo riesgo de malignidad es del 18,2%, correspondientes a un riesgo intermedio.

### 65. EFECTO DE LA GESTACIÓN SOBRE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LAS PACIENTES DIAGNOSTICADAS DE CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

A. Martínez, A. Vicente, J. Sastre, M. Olivar, O. Llamazares, V. Peña, I. Luque y J. López

*Endocrinología. Complejo Hospitalario de Toledo. España.*

**Introducción:** El efecto que la gestación (GEST) tiene sobre la evolución del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) es motivo de debate. Nuestro objetivo fue valorar el riesgo de progresión del CDT en mujeres que tienen una GEST tras el tratamiento inicial.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de pacientes con CDT diagnosticadas entre 1985-2015 y que tuvieron una GEST a término. Se analizaron las características clínicas y de tratamiento inicial, los datos analíticos y la respuesta al tratamiento antes y después de la GEST utilizando los criterios de estratificación dinámica: respuesta excelente (RE), indeterminada (RIND), bioquímica incompleta (RBQi), estructural incompleta (REi) y la necesidad de tratamiento adicional tras la GEST.

**Resultados:** De las 217 mujeres seleccionadas con edad fértil al diagnóstico, 44 tuvieron una GEST: 6 abortos y 37 gestaciones a término. Fueron tratadas con tiroidectomía intencionadamente total el 97% de los casos y con linfadenectomía en el 55,6%. El 89,2% de la cohorte recibió tratamiento con I-131. Clasificación AJCC estadio 1 100% de los casos. Riesgo de recurrencia inicial bajo 60% y riesgo intermedio 40% de los CDT. No hubo diferencias significativas en los niveles de Tg antes y después de la GEST. En 3 pacientes se objetivó elevación de Tg tras el embarazo (1 con RE, 1 con RIND y 1 con RBQj). Respuesta al tratamiento antes de la GEST: RE 83,8%, RIND 8,1%, RBQj 8,1%. REi 0%. Tras GEST no hubo cambio en el estatus de respuesta excepto en 1 paciente con RE que tras el embarazo cumple criterios de RIND. En un caso tratado con hemitiroidectomía se completó la tiroidectomía sin encontrar patología maligna. Resto de pacientes no han precisado nuevos tratamientos ni se han objetivado lesiones estructurales.

**Conclusiones:** En mujeres con CDT de riesgo bajo o medio de recurrencia con RE, RIND o RBQj al tratamiento inicial, la GEST no produce cambios en su estatus de estratificación dinámica y no se ha objetivado progresión estructural.

## 66. NÓDULO TIROIDEO CON CITOLOGÍA BETHESDA III AUS/FLUS. RESULTADOS TRAS CIRUGÍA

I. Esparcia, J. Pi, I. Escuer J. Monroy, M. Baraia-Etxaburu, E. Santos, J. Palacios, M.J. Cáceres L. de la Maza y P. Álvarez

*Hospital Universitario de Burgos. España.*

**Introducción:** Desde la clasificación de la citología tiroidea con el sistema Bethesda, la categoría Bethesda III es la que más controversia crea en cuanto a la actitud a seguir. Según la literatura el 4-20% de las PAAF resultan Bethesda III, con una probabilidad del 5-15% de malignidad en la anatomía patológica definitiva.

**Objetivos:** Estudiar la frecuencia de malignidad definitiva en los nódulos tiroideos categoría Bethesda III en nuestro hospital. Estudiar posible relación con parámetros clínicos, analíticos o ecográficos.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de pacientes con PAAF Bethesda III entre junio 2015 y junio 2017 en los que se decidió cirugía.

**Resultados:** El total de pacientes categoría Bethesda III fueron 70 (5,16%, n = 1.356), con edad media de 51,5 ± 13,6 años, de los cuales fueron operados 21 (30%), edad media 43,3 ± 13,5 años. De los 21 operados, 2 tenían enfermedad de Hashimoto, 3 BMN tóxico, uno había recibido I131, y otros dos radioterapia en región torácica. En 5 ocasiones se repitió la PAAF, resultando Bethesda II y III en dos ocasiones y I en uno de ellos. El tamaño medio ecográfico fue 2,6 ± 1,2 cm y un 33% de ellos presentaba microcalcificaciones. Se analizó la mutación BRAF en 8 nódulos, siendo positivo en 3. Anatomía patológica definitiva: 28,6% papilar. Los 3 pacientes con BRAF mutado y los 2 con enfermedad de Hashimoto tuvieron una AP definitiva de malignidad. Ninguno presentaba microcalcificaciones. En el 19% de nódulos benignos se halló un carcinoma papilar en la pieza quirúrgica. El 42,8% resultó hiperplasia; el 9,5% adenoma folicular.

**Conclusiones:** En el 28,6% de los nódulos tiroideos categoría Bethesda III operados la anatomía patológica definitiva fue de malignidad.

## 67. ATIPIA TIROIDEA DE SIGNIFICADO INCIERTO. RIESGO DE MALIGNIDAD

C. Trigo<sup>a</sup>, R. Boente<sup>a</sup>, I. Fernández<sup>a</sup>, J.L. Lamas<sup>a</sup>, W. Guanipa<sup>a</sup> y M. de Sas<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Povisa. Vigo. España.

**Introducción:** El sistema Bethesda clasifica la atipia de significado incierto en la categoría III, y la prevalencia de malignidad de esta es muy dispar entre los distintos estudios, con un rango que varía entre el 5 y el 37%. Por este motivo existe discrepancia entre el manejo de estos nódulos, bien repetir PAAF o derivar directamente a cirugía. El objetivo de este trabajo es analizar el riesgo de malignidad en nuestra área sanitaria para determinar la actitud clínica más adecuada.

**Métodos:** Desde mayo de 2010 a marzo de 2017 se analizaron en nuestro hospital 1.229 citologías tiroideas, de las cuales 99 fueron clasificadas en la categoría III del sistema Bethesda, lo que supone un 8%. Analizamos el resultado de los pacientes en los cuales se repitió la PAAF y el resultado de los operados. También correlacionamos las características ecográficas con el riesgo de malignidad.

**Resultados:** En 11 pacientes (11,1%) se hizo seguimiento. En 30 (30,3%) se repitió la PAAF. De los que se repitió la citología, 15 (50%) resultaron benignas, 6 (20%) insuficientes, 7 (23,3%) atipia de significado incierto y 2 (6,76%) sospechosas de malignidad. Se operaron 67 pacientes, 56 se mandaron directamente y 11 se remitieron tras la segunda PAAF. De estos 33 (49,2%) fueron benignas y 34 (50,7%) malignas: 9 (26,5%) microcarcinoma papilar de tiroides, 1 (2,9%) carcinoma medular, 1 (2,9%) carcinoma papilar bien diferenciado con potencial maligno incierto, 6 (17,6%) carcinoma papilar variante folicular y 17 (50%) carcinoma papilar. Ninguna de las características ecográficas tuvo significación estadística como factor de riesgo de malignidad, sin embargo, una edad inferior a 50 años sí.

**Conclusiones:** De las 99 citologías informadas como atipia de significado incierto, el 34,4% mostraron cáncer de tiroides tras la cirugía. Ante estos resultados recomendamos que todos los pacientes se sometan a tiroidectomía, al contrario de lo que recomienda el sistema Bethesda.

## 68. ATIPIA DE SIGNIFICADO INCIERTO/LESIÓN FOLICULAR DE SIGNIFICADO INCIERTO (AUS/FLUS), ¿Y AHORA? RESULTADOS DEL HGU SAN JUAN 2012-2016

R.M. Mirete, F.J. Pomares, J.R. Domínguez, L. López, R.M. Pinedo y C. Martínez

*Hospital San Juan de Alicante. España.*

**Introducción:** Según el sistema Bethesda, AUS/FLUS se define como frotis con atipia arquitectural/nuclear superior a la aceptable para la categoría benigna o insuficiente para categoría superior, implicando un riesgo de malignidad del 5-15% con la recomendación de repetir la PAAF en un intervalo mayor a 3 meses. Se precisan nuevos estudios para validar la utilidad clínica de los hallazgos ecográficos como ayuda para toma de decisiones en su manejo clínico y terapéutico.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes con resultado de PAAF AUS/FLUS del Hospital San Juan desde 2012 a 2016. Estudio estadístico: Descriptivo de% de pacientes con diagnóstico final.

**Resultados:** PAAF totales 2012-2016: 1.054, de las cuales AUS/FLUS: 77 (7,3%). Mujeres 63 (82%), edad media de 55 ± 28 años. Nueva PAAF 50/77 (65%). Resultados nueva PAAF; sin cambio: 19 (38%), cambio: 27 (54%), de los cuales benigno: 17 y potencial maligno: 10 (3 confirmados histológicamente) y Nd/Insatisfactoria: 4 (8%). Sin nueva PAAF: 27, directamente Qx: 12 con resultados de malignidad: 4 (30%). En total 15 casos presentaban malignidad (19,5%), la secuencia de PAAF de casos malignos fue: FLUS + FLUS: 8/19 (42%), FLUS + QX: 4/15 (26%) y FLUS + categoría superior: 3/10 (30%). Casuística para malignidad fue carcinoma papilar: 11 (73%); tumor bien diferenciado de potencial maligno incierto: 2, carcinoma folicular mínimamente invasivo: 1 y carcinoma Hürtle: 1.

**Conclusiones:** Ante un resultado de AUS/FLUS se debería repetir siempre PAAF (plazo 3-6 meses), no debiendo superar el 10% de diagnóstico PAAF. En nuestra muestra de pacientes se objetiva un valor predictivo significativo del 19,5%. El valor predictivo de FLUS + FLUS fue del 42%, por lo que se debería valorar la cirugía como primera opción. El valor predictivo de FLUS + CAT sup fue del 30% siendo recomendable la cirugía. El valor predictivo absoluto de FLUS + benigno fue 0% por lo que recomendamos seguimiento. Nuestros resultados fueron concordantes con el consenso internacional.

### 69. UTILIDAD DE LA GAMMAGRAFÍA TIROIDEA CON SESTAMIBI PARA LA VALORACIÓN DE NÓDULOS TIROIDEOS CON CITOLOGÍAS BETHESDA III

M. Sánchez Pérez<sup>a</sup>, F. Rius Riu<sup>a</sup>, M. Hernández García<sup>a</sup>, A.G. Villas Tomé<sup>b</sup>, M.J. Díez Castro<sup>b</sup>, T. Canela Coll<sup>b</sup>, C. Mizab Mellah<sup>a</sup>, L.P. Gutiérrez Carrasquilla<sup>a</sup> y M.D. Santos Rey<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>IDI-Medicina Nuclear. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. España.

**Introducción:** Hasta un 30% de los nódulos tiroideos estudiados por punción aspiración con aguja fina (PAAF) se informan como Bethesda III, categoría que no permite descartar malignidad. Una técnica que podría ayudar a decidir si hay indicación quirúrgica es la gammagrafía con (99m)Tc-sestaMIBI (MIBI).

**Métodos:** Se incluyeron de forma prospectiva los pacientes con resultado de PAAF Bethesda III y se realizó gammagrafía con <sup>99</sup>Tc y MIBI previo a la cirugía. Se informó la gammagrafía en función de la retención de contraste a los 10 minutos y a las 3 horas, con gradación de la intensidad en cada una de ellas, considerando captación patológica aquellos casos con retención tardía moderada-intensa y aquellos con retención tardía leve si la temprana era intensa. Finalmente se comparó con el resultado histológico tras la intervención.

**Resultados:** Se incluyeron 103 pacientes, 51 de los cuales están operados (44 (86,3%) mujeres, edad media 50,6 ± 13,1 años). Entre los resultados del MIBI se obtuvieron 36 (70,6%) benignos y 15 patológicos. Tras la cirugía 12 (23,5%) se informaron como cáncer de tiroides (CT (75% papilar, 16,7% folicular, 8,3% poco diferenciado) y 39 (76,5%) como benignos (incluyendo 3 casos de carcinoma papilar variante folicular encapsulados). Presentaron captación patológica en MIBI 10 (25,6%) pacientes con resultado histológico de benignidad y 5 (41,7%) con resultado de cáncer. La captación patológica en MIBI muestra una sensibilidad del 41,7% y especificidad del 74,4%, con un valor predictivo positivo del 33,3% y valor predictivo negativo del 80,6% para el CT, pero sin significación estadística ( $\chi^2_{(gl. = 1)} = 0,157$ ;  $p = 0,692$ ).

**Conclusiones:** En nuestro centro no podemos confirmar los resultados de publicaciones previas, que indican que los nódulos captantes en el MIBI son malignos con mayor frecuencia, aunque sí se observa una tendencia con alto valor predictivo negativo. Será necesario ampliar la muestra para confirmar o descartar estos resultados.

### 70. RIESGO DE MALIGNIDAD EN NÓDULOS TIROIDEOS INTERVENIDOS CON CLASIFICACIÓN BETHESDA III Y IV EN LA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA

O. Díaz y M. Riestra

Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón. España.

**Introducción:** El sistema Bethesda para el estudio citológico tiroideo distingue 6 categorías diagnósticas. Las citologías indeterminadas, Bethesda III (BIII) o IV (BIV), representan habitualmente un 15-20% de las PAAF (punción-aspiración con aguja fina) sobre los

nódulos tiroideos, y su actitud frente a ellos continúa siendo controvertida. Según la American Thyroid Association, el riesgo actual de malignidad en nódulos intervenidos quirúrgicamente es del 14% (6-48) para el B III y 25% (14-34) para el BIV.

**Objetivos:** Analizar el riesgo de malignidad de las citologías tiroideas catalogadas como BIII y BIV realizadas en un servicio de Endocrinología.

**Métodos:** Estudio retrospectivo descriptivo de las PAAF (punción-aspiración con aguja fina) realizadas en un servicio de Endocrinología desde enero de 2011 hasta diciembre de 2016. Se seleccionaron aquellas clasificadas dentro de las categorías BIII y BIV y se compararon con los resultados de la anatomía patológica tras la cirugía en aquellos que fueron intervenidos. Para el procesamiento estadístico se utilizó el sistema SPSS v19.

**Resultados:** Se analizaron un total de 867 PAAF, clasificándose como categorías BIII a 71 pacientes (8,2%) y BIV a 39 (4,5%). El 87,3% del total eran mujeres. Había una mayor proporción de hombres con citologías BIV (15,4%) frente a BIII (11,3%,  $p = 0,02$ ). Se realizó cirugía al 80% del total (100% en el caso de BIV y 60% en BIII). La histopatología de los 89 pacientes intervenidos demostró presencia de carcinoma tiroideo en 8 pacientes con BIII (11,2%) y en 8 pacientes con BIV (20,6%).

**Conclusiones:** La incidencia de malignidad detectada en nuestra serie es consistente con la esperada. El riesgo de malignidad en nódulos BIV intervenidos es casi el doble que el de BIII.

### 71. RELACIÓN ENTRE LOS ANTICUERPOS ANTITIROGLOBULINA Y LA EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTES CON CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

C. Puig<sup>a</sup>, M.L. Granada<sup>b</sup>, I. Rosas<sup>b</sup>, C. Esteve<sup>c</sup>, B. Quirant<sup>c</sup>, I. Salinas<sup>a</sup>, A. Lucas<sup>a</sup>, M. Puig<sup>a</sup>, D. Mauricio<sup>a</sup> y J. Reverter<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Bioquímica Clínica; <sup>c</sup>Servicio de Inmunología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. España.

**Introducción:** El seguimiento bioquímico de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) se basa en la determinación de tiroglobulina (Tg). La presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina (AcTg) interfiere en su determinación dando lugar a concentraciones séricas falsamente disminuidas. Se ha propuesto la evolución de las concentraciones de AcTg como marcador subrogado para el seguimiento de la enfermedad.

**Objetivos:** Evaluar las variaciones en las concentraciones de AcTg en pacientes con CDT y su relación con la remisión clínica o recidiva de la enfermedad, respectivamente.

**Métodos:** Un total de 321 pacientes (73,7% mujeres; 15-84 años) diagnosticados de CDT y tratados mediante tiroidectomía total y ablación de restos y con más de 2 determinaciones seriadas de Tg y AcTg. La Tg se determinó por Immulite<sup>®</sup> hasta 2010 y Elecsys<sup>®</sup> posteriormente. Los AcTg se determinaron por Immulite<sup>®</sup> hasta 2010 y después mediante Liaison<sup>®</sup>, considerando un resultado positivo un valor superior a la sensibilidad funcional (SF) > 20 UI/mL y > 10 UI/mL, respectivamente.

**Resultados:** El 80% (n = 257) de los pacientes mantuvieron los AcTg negativos en todas las determinaciones. Los 15 pacientes (4,7%) con AcTg iniciales positivos y que disminuyeron por debajo de la SF durante el seguimiento se hallaban en situación de remisión clínica. En 16 pacientes (5%) los AcTg se positivizaron: de ellos, siete se hallaban en situación de respuesta bioquímica o estructural incompleta y dos casos en respuesta indeterminada. En 33 pacientes (10,3%) los AcTg se mantuvieron positivos en todas las determinaciones. De ellos, en 6 casos los AcTg disminuyeron más del 50% en 6 meses de seguimiento y todos se encontraban en situación de remisión clínica.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos confirman que la negativización de los títulos de AcTg o su disminución en más del 50% se asocia con ausencia de enfermedad. Por su parte, su positividad parece tener relación con recurrencia o persistencia.

## 72. NIVELES DE TG POSCIRUGÍA Y SU RELACIÓN COMO FACTOR PREDICTIVO DE EVOLUCIÓN EN EL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

C.M. Díaz, A. Sebastián, J. García, C. Hernández, M. Damas, A. Muñoz, M. Molina, I.M. Cornejo y F.J. Tinahones

*UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. España.*

**Introducción:** En la guía ATA 2015 no se determinaron los niveles de corte de tiroglobulina postoperatoria (TgpostCx) que orienten a la dosis de tratamiento con I131 en pacientes de cáncer diferenciado de tiroides.

**Objetivos:** Valorar los niveles de TgpostCx en nuestro medio y su relación con la respuesta a tratamiento y riesgo de recurrencia.

**Métodos:** Estudiamos a pacientes atendidos en el Hospital Virgen de la Victoria que acudieron por primera vez a las consultas específicas para el manejo de cáncer de tiroides con tiroglobulina a los menos 4 semanas tras cirugía bajo tratamiento con levotiroxina.

**Resultados:** Se analizaron 81 pacientes con edad media al diagnóstico de 46,3 ± 14,1 años con la siguiente distribución TNM: Tà T1: 22,5%; T2: 36,6%; T3: 37,2%; T4: 3,7%. Nà N0: 35,8%; NX: 27,2%; N1a: 22,2% y N1b: 14,8%. Presentaron el siguiente perfil de riesgo de recurrencia: 35% de bajo riesgo, el 55% riesgo intermedio y el 10% riesgo alto. El 33,3% recibieron dosis de 30 mCi, el 58,3% dosis 100 mCi y el 6,2% 150 mCi. Evolución tras 9-12 meses de tratamiento con I131 o cirugía: 43,6% respuesta excelente, 3,8% respuesta bioquímica incompleta, 17,9% respuesta indeterminada, 6,4% estructural incompleta y 28,2% pendiente de evolución. La media de TgpostCx fue de 6,1 ± 17 y mostró una correlación significativa con los niveles de tiroglobulina estimulada en el momento del yodo ( $r: 0,436, p < 0,00$ ), dosis de yodo administrada ( $r: 0,249, p < 0,028$ ) y edad al diagnóstico ( $r: 0,255, p < 0,02$ ). Los pacientes que tuvieron respuesta excelente a tratamiento presentaron una TgpostCx media 2,49 ± 5,6, con respuesta indeterminada 2 ± 12,1, en respuesta bioquímica incompleta 2,6 ± 20,1 y en respuesta estructural incompleta 1,8 ± 1,16.

**Conclusiones:** Los niveles de TgpostCx en nuestro medio suponen un dato más para determinar el riesgo de recurrencia y/o persistencia de enfermedad y podría ayudar a la toma de decisiones terapéuticas.

## 73. ANÁLISIS DE LA PREVALENCIA DE CÁNCER DE TIROIDES EN LA PROVINCIA DE MÁLAGA

V. Kishore Doulatram<sup>a</sup>, C. García<sup>b</sup>, I. Ruiz<sup>a</sup>, J. Abuín<sup>a</sup>, F.J. Sánchez<sup>a</sup>, V. Morillas<sup>a</sup>, M. Gonzalo<sup>a</sup>, I. González<sup>a</sup>, S. González<sup>a</sup> y G. Oliveira<sup>a</sup>

*<sup>a</sup>Hospital Regional Universitario de Málaga. España. <sup>b</sup>Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. España.*

**Introducción:** El cáncer de tiroides constituye la neoplasia endocrina más frecuente. Entre sus variantes, el papilar de tiroides es el que aparece con más frecuencia en nuestra población (90% de todas las neoplasias diferenciadas de tiroides).

**Objetivos:** Analizar la prevalencia del cáncer de tiroides en la provincia de Málaga; diferenciando por variantes histopatológicas y localidad en la que residen.

**Métodos:** Se hizo un estudio descriptivo retrospectivo a partir de los datos de anatomía patológica de los diferentes centros de la

provincia con diagnóstico de cáncer de tiroides entre los años 2010 y 2015.

**Resultados:** Se recogieron 545 casos, el porcentaje de mujeres fue 79,63%. La edad media al diagnóstico fue de años 50 ± 15 años. Divididos los casos por áreas; el 30,1% pertenece a Málaga Este; 12,5% a Málaga Oeste, 30,1% Costa del Sol, 10,3% Valle del Guadalquivir, 1,5% Serranía de Ronda/Sierra de las Nieves, 7,3% Axarquía, 3,1% Antequera, 2,4%, 2,7% Melilla. La variante histológica más frecuente fue la papilar (69,72%). En Málaga Este: 76,22% fueron papilares, 9,15% foliculares, 6,71% micropapilares, 3,65% medulares, 1,83% anaplásicos, 1,22% cel Hurtle, 1,22% oncocíticos. En Málaga Oeste; 63,25% fueron papilares, 11,76% foliculares, 13,23% micropapilares, 4,41% medulares, 4,41% oncocíticos, 2,94% cel Hurtle; no hubo ningún anaplásico. Se observó tejido tumoral que sobrepasaba la cápsula de resección (y, por tanto con más posibilidad de recidiva y extensión tumoral) en 19,08% (sin datos 11,93%). Respecto a la extensión a ganglios linfáticos: en el 33% no fueron extirpados, en el 21,6% se encontró alguno con metástasis y se hallaron metástasis a distancia en > 1%.

**Conclusiones:** La prevalencia de cáncer de tiroides en nuestra población fue similar a la descrita a nivel nacional. En el análisis de las distintas variantes el papilar fue el más frecuente seguido de la variante folicular y los micropapilares. El pronóstico global es bueno.

## 74. DIFERENCIAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS ENTRE LOS ADENOMAS Y CARCINOMAS DE CÉLULAS DE HÜRTHLE

A. Ernaga<sup>a</sup>, I. Migueliz<sup>b</sup>, N. Eguílaz<sup>b</sup>, A. Irigaray<sup>b</sup>, E. Anda<sup>b</sup>, J. Pineda<sup>b</sup>, M. Toni<sup>b</sup>, J.P. Martínez<sup>b</sup> y M.C. Hernández<sup>b</sup>

*<sup>a</sup>Hospital García Orcoyen. Estella. España. <sup>b</sup>Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. España.*

**Introducción:** Los tumores de Hürthle se consideran un subtipo de tumores foliculares de tiroides. El objetivo de este estudio es evaluar las diferencias clínico-patológicas que existen entre los adenomas y carcinomas de células de Hürthle.

**Métodos:** Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de tumor de Hürthle desde enero de 2000 hasta diciembre de 2015. Se analizaron las características clínicas de los pacientes y del propio tumor. Se realizó un análisis estadístico con el programa SPSS versión 20.

**Resultados:** Se compararon los datos de 62 pacientes, de los cuales 31 (50%) tenían un adenoma y 31 (50%) un carcinoma de células de Hürthle. La edad media fue similar en ambos grupos (53,26 ± 15,58 años los pacientes con adenoma y 55,9 ± 15,44 años los carcinomas,  $p = 0,505$ ). Encontramos una mayor prevalencia de varones entre los carcinomas respecto a los adenomas (35,5% vs 9,7%,  $p = 0,016$ ). No se observaron diferencias en el tamaño (32,52 ± 18,4 mm los adenomas y 37,65 ± 19,12 los carcinomas,  $p = 0,286$ ), con una prevalencia similar de tumores mayores de 4 cm (32,3% adenomas y 41,9% carcinomas,  $p = 0,3$ ). Entre los adenomas existía una mayor frecuencia de anticuerpos anti-TPO positivos (25,8% vs 3,2%,  $p = 0,011$ ). Respecto a los resultados de la PAAF, en el 71% de los adenomas y 54,8% de los carcinomas se identificaron células de Hürthle ( $p = 0,146$ ). Entre los adenomas, el 9,7% presentaban una categoría de Bethesda II, el 3,2% III y el 87,1% IV. Entre los carcinomas, el 12,9% eran Bethesda II, el 74,2% IV, el 6,5% V y el 6,5% VI ( $p = 0,243$ ).

**Conclusiones:** Los tumores de células de Hürthle son tumores infrecuentes considerados un subtipo de tumor folicular. En nuestro estudio, encontramos una mayor prevalencia de varones entre los pacientes con carcinoma y una mayor frecuencia de anticuerpos anti-TPO positivos en los pacientes con adenoma. Existe una mayor frecuencia de citologías sospechosas o malignas entre los carcinomas, pero las diferencias no son estadísticamente significativas.

## 75. CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA PAPILAR VARIANTE FOLICULAR ENCAPSULADO

E. Anda<sup>a</sup>, P. Fernández<sup>b</sup>, J. Pineda<sup>a</sup>, M. Toni<sup>a</sup>, J.P. Martínez<sup>a</sup>, P. Salvador<sup>c</sup> y A. Ernaga<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica; <sup>c</sup>Servicio de Cirugía General. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. España.

**Introducción:** Revisar las características de los pacientes diagnosticados de carcinoma papilar variante folicular según los subtipos histológicos, teniendo en cuenta el reciente cambio en la clasificación anatomopatológica.

**Métodos:** Estudiamos 155 pacientes diagnosticados de carcinoma papilar variante folicular estudiados, intervenidos y seguidos en nuestro medio entre 2001-2016, tras excluir los microcarcinomas.

**Resultados:** De los 155 pacientes, 109 (70,3%) corresponden a la variante encapsulada, y 46 a la forma infiltrativa (29,7%). No hay diferencia en la distribución por sexo ni en la multinodularidad. Los pacientes con la variante encapsulada tienen tumores de mayor tamaño (p 0,002) y menor frecuencia de adenopatías (p 0,04) y extensión extratiroidea (p 0,016) sin diferencias en la invasión vascular (p 0,38). Además hay diferencias significativas en las características ecográficas preoperatorias por criterios ATA (p 0,016) y en el diagnóstico citológico por Bethesda (p 0,07). Dentro de la variante encapsulada, 34 pacientes de los 109 cumplen criterios de NIFTP (31,1%) sin diferencias en la edad, sexo, tamaño tumoral o presencia de anticuerpos antitiroglobulina frente a la forma encapsulada invasiva. Pero sí encontramos diferencias con los criterios ecográficos (p 0,022) y citológicos (p 0,043) preoperatorios.

**Conclusiones:** Dentro de la variante folicular del carcinoma papilar, en nuestra serie, el 21,9% corresponden a NIFTP. Los pacientes con carcinoma papilar variante folicular encapsulada presentan tumores de mayor tamaño y con menor frecuencia de adenopatías y extensión extratiroidea que los de la forma infiltrativa. Los datos preoperatorios tanto de ecografía como de citología fueron significativamente diferentes entre la variante encapsulada comparada con la infiltrativa y también encontramos diferencias entre los NIFTP frente a la encapsulada invasiva en ambos estudios quirúrgicos.

## 76. EFECTO DE LA SUPRESIÓN PROLONGADA DE TSH SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y EL TBS EN MUJERES CON CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

M.L. de Mingo<sup>a</sup>, S. Guadalix<sup>a</sup>, B. López<sup>a</sup>, G. Martínez<sup>a</sup>, E. Ferrero<sup>b</sup> y F. Hawkins<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología; <sup>b</sup>Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

**Introducción:** Existe controversia acerca del efecto de la supresión prolongada de TSH sobre la densidad mineral ósea (DMO) y la calidad del hueso en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT).

**Objetivos:** Conocer el impacto de la supresión de TSH en la DMO y la microarquitectura trabecular (TBS) en pacientes tratados con levotiroxina de acuerdo con los criterios de la ATA (2015) en un periodo de 12,2 ± 6 años.

**Métodos:** Se incluyeron 101 mujeres postmenopáusicas y 69 premenopáusicas, seguidas en nuestra Unidad de CDT. No habían recibido tratamiento con fármacos antiosteoporóticos ni tenían enfermedades que afectaran al metabolismo óseo. Todas las pacientes siguieron un protocolo autorizado por nuestro Comité Ético, con revisiones de su patología tiroidea (TSH, HT, tiroglobulina y Ac) y de su metabolismo óseo (DMO, marcadores óseos). Los resultados de DMO y TBS fueron ajustados por edad, IMC, historia de fracturas, estatus menopáusico y situación de hipoparatiroidismo posquirúrgico.

**Resultados:** De acuerdo con los grados de supresión al final del estudio, las pacientes fueron clasificadas en: TSH < 0,1 UI/ml = supresión fuerte (26,8%), TSH 0,1-0,5 UI/ml = supresión moderada (25,6%) y TSH > 0,5 UI/ml = no supresión (47,6). El estudio a los 6-10 años, demostraba disminución significativa de TBS y no de DMO en las pacientes con supresión fuerte + moderada. Estas pacientes también tuvieron disminución significativa de DMO-L (0,978 ± 0,856, p = 0,00) y en DMO-CF (0,817 ± 0,809, p = 0,00), y de TBS (1,411 ± 1,273, p = 0,01) a los 10 años de seguimiento.

**Conclusiones:** La afectación de la calidad del hueso (TBS) en el CDT se objetiva a partir del sexto año de supresión de TSH; mientras que la afectación de la DMO en nuestra serie ha sido posterior a los 10 años de seguimiento.

## 77. SOBRETAMIENTO DEL MICROCARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES DE BAJO RIESGO

B. Pérez Corral

Complejo Asistencial Universitario de León. España.

**Introducción:** El uso de dosis ablativa de I131 en el cáncer de tiroides es discutible sobre todo en casos de cáncer de tiroides de bajo riesgo. El sobretamiento con I131 aumenta el coste sanitario y puede asociarse con alguna complicación. Hasta un 25% de pacientes reciben tratamiento con I131 innecesariamente.

**Objetivos:** Revisar los casos de microcarcinoma papilar de tiroides que han recibido tratamiento ablativo con I131, valorar las características y causas que pudiera justificarlo.

**Métodos y resultados:** Se realiza una revisión retrospectiva de los 101 pacientes diagnosticados de microcarcinoma papilar de tiroides entre 1985 y 2015. El tamaño medio tumoral fue de 0,585 (DE 0,288) mm, el 85,1% fueron mujeres, la edad media al diagnóstico fue de 49,52 (DE 12,8) años. Recibieron tratamiento ablativo con I131 el 61%, de éstos, 24 presentaban metástasis ganglionares al diagnóstico, alguna variedad considerada agresiva por lo que se han excluido del estudio. Los que recibieron dosis ablativa con I131 fueron significativamente más grandes (0,6 vs 0,4 mm, p < 0,001) y más multicéntricos (24% vs 5,5%, p < 0,023). El tratamiento quirúrgico realizado fue tiroidectomía total (100%) en los pacientes que recibieron dosis ablativa de I131 y 80,5% en los que no la recibieron y linfadenectomía central en el 14, 6 y 8,3% respectivamente. La dosis media de I131 recibido fue de 99,79 mCi. Según estos datos, el 53% de los pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides que cumplen los criterios de bajo riesgo recibieron tratamiento inapropiado de I131, En todos los casos se objetivó la misma tasa de remisión.

**Conclusiones:** En nuestra serie, el 53% de los pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides de bajo riesgo que no cumplían criterios para tratamiento con I131 lo recibieron a altas dosis (99,79 µl). El mayor tamaño tumoral y ser tumores multicéntricos se asoció al tratamiento con I131. Es importante difundir las guías de manejo de cáncer de tiroides entre todos los profesionales que valoran esta patología y coordinar entre todos el tratamiento individualizado más indicado para evitar el sobretamiento.

## 78. ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA EN EL MICROCARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES (MPT)

E. Fernández González<sup>a</sup>, M. A. Sampedro Núñez<sup>a</sup>, J.L. Muñoz<sup>a</sup>, I. Huguet Moreno<sup>a</sup>, N. Aguirre Moreno<sup>a</sup>, B. Pla Peris<sup>a</sup>, C. Marijuán Sánchez<sup>a</sup>, M. Luque Ramírez<sup>b</sup>, M. Marazuela Azpíroz<sup>a</sup> y M. Lahera Vargas<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España. <sup>b</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

**Introducción:** La incidencia de MPT ha aumentado en los últimos años. Aunque la mayoría tiene muy buen pronóstico, algunos presentan crecimiento y/o metástasis en el seguimiento.

**Métodos:** Estudio cohorte unicéntrica retrospectiva, 114 pacientes diagnosticados de MPT de 1998-2012 (86% mujeres, edad  $48 \pm 14,6$  años, riesgo recurrencia ATA inicial 1, 2, 3 (n = 70, 34, 10). Análisis multivariante factores predictores de respuesta a 2 años, clasificada según tratamiento recibido con los criterios validados como: excelente (E), indeterminada (IDT), incompleta (IN).

**Resultados:** Análisis descriptivo cohorte según grupos ATA 1, 2 y 3: edad ( $53,2 \pm 14,4$ ,  $41,7 \pm 12,2$ ,  $33 \pm 18$  años,  $p = 0,004$ ), sexo varón (4,3, 26,5, 40%  $p < 0,001$ ), dx incidental (51,4, 17,6, 0%,  $p < 0,001$ ), localización istmo (7,1, 14,7, 0%  $p = 0,01$ ), invasión capsular (4,3, 44, 40%,  $p < 0,001$ ). ATA1 frente 2/3: tamaño tumoral ( $5,9 \pm 0,4$ ,  $6,7 \pm 0,4$   $p = 0,02$ ), TSH previa ( $1,8 \pm 1,4$ ,  $2,4 \pm 2,6$ ,  $p = 0,09$ ), afectación microvascular (0, 4,5%,  $p = 0,07$ ). La localización en istmo se relacionó con N1 ( $p = 0,005$ ). Tratamiento recibido: linfadenectomía central (8,6, 26,5, 40%), lateral (1,4, 50, 80%), iodo (32,8, 100, 100%), hemitiroidectomía (8,5, 0, 0%). En el grupo ATA2/3 precisaron a 2 años: 2 relinfadenectomía, 3 nueva dosis iodo, 1 etanolización. Posteriormente se realizó análisis univariante con grupos clasificados según respuesta a 2 años: E, IDT, IN (64,4, 23,1, 12,5%). Resultados localización istmo (3,5, 23,8, 10%,  $p = 0,03$ ), N1 (10,5, 25, 92,3%,  $p < 0,001$ ), multifocalidad (32,8, 37,5, 69,2,  $p = 0,04$ ); edad ( $49,1 \pm 13,9$ ,  $48,6 \pm 15,5$ ,  $39,6 \pm 11,9$ ,  $p = 0,06$ ), sexo masculino (10,5, 12,5, 38,5%,  $p = 0,06$ ). Regresión logística respuesta 2 años E vs IDT + IN: OR 13,9 (IC95% 1,9-104,1,  $p = 0,01$ ) si localización istmo, 8,5 (IC95% 2,1-35,1,  $p = 0,003$ ) si N1 y 5,30 (IC95% 1,70-16,5,  $p = 0,004$ ) si multifocalidad.

**Conclusiones:** En nuestra cohorte la afectación ganglionar, localización en istmo y multifocalidad son factores predictores de mala respuesta durante el seguimiento. Menor edad y sexo masculino parecen relacionarse también con peor respuesta evolutiva.

## 79. LINFOMAS PRIMARIOS TIROIDEOS. REVISIÓN DE CASOS

S. Herranz<sup>a</sup>, E. Castro<sup>b</sup>, A. Vicente<sup>b</sup>, J. Sastre<sup>b</sup> y M. Aguirre<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario de Guadalajara. España. <sup>b</sup>Complejo Hospitalario de Toledo. España. <sup>c</sup>Hospital General de Ciudad Real. España.

**Objetivos:** Presentar la experiencia en el manejo de los linfomas primarios tiroideos (LPT) en 3 hospitales de Castilla-La Mancha.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de 7 casos. Se seleccionaron aquellos casos con histología de LPT o ese diagnóstico codificado en el informe de alta.

**Resultados:** 7 mujeres con nódulos tiroideos no dolorosos y síntomas compresivos asociados en todos los casos. En ningún caso se produjo recidiva ni muerte por LPT.

**Conclusiones:** El LPT es una entidad rara que se debe sospechar en mujeres con crecimiento rápido tiroideo asociado a clínica compresiva. En muchas ocasiones el diagnóstico con eco-PAAF es difícil y se requieren otras técnicas. En nuestra serie los pacientes presentaban mayoritariamente una ETA. Todos fueron tratados con QT asociada a RT en 3 de los casos. No se ha producido ninguna recidiva ni muerte por LPT.

Tabla P-79

	1	2	3	4	5	6	7
Edad	65	26	79	53	68	68	56
Tº evolución (s)	1	4	6	1	2	8	12
Función tiroidea	HT	Normal	HT	HT	HT	Normal	Normal
ETA	Sí	Sí	-	Sí	Sí	Sí	Sí
Eco cervical	N hipocog 42 × 26 mm	N sólido 50 × 40 mm	N sólido 51 × 57 × 80 mm	N sólido 49 mm-	TC: masa en LTI-istmo	BMN	BMN
PAAF	Proliferación linfoide atípica	Linfoma de alto grado	Proliferación linfoide atípica BAG: linfoma bajo grado	-	BAG: LBDCG	Tiroiditis y proliferación papilaroide con atipias	No concluyente
	Biopsia gg: LNH-B inclasificable (intermedio entre LBDCG y LB)						
Estadio (Ann Arbor)	IIE	IE	IIE	IE	IE	IIE	IIE
Cirugía	TT postQT	TT	No	HT	No	TT	TT
AP	Tiroiditis con áreas de proliferación linfoide atípica	LB		LBDCG		LBDCG CPT	LNH-B de alto grado MicroCPT
QT	1 R-CHOP	2 CODOX-M-R	6 R-bendamustina	5 R-CHOP	5 R-CHOP + A	3 R-CHOP	6 R-CHOP
RT	No	No	No	Sí	Sí	No	Sí
Supervivencia (meses)	13	138	21	146	100	87	280

ETA: enfermedad tiroidea autoinmune; LBDCG: linfoma B difuso de células grandes; LB: linfoma de Burkitt; R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; R-DA-EPOCH: rituximab, etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina; CODOX-M-R: ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona, vincristina, metotrexate, rituximab; A: adriamicina.

## 80. BÚSQUEDA DE GENES IMPLICADOS EN EL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES (CDT) FAMILIAR NO SINDRÓMICO

A. Orois Añón<sup>a</sup>, M. Mora Porta<sup>a</sup>, I. Halperin Rabinovich<sup>a</sup>, F. Hanzu<sup>a</sup>, J. Oriola Ambrós<sup>b</sup> y Grupo de Trabajo Multicéntrico CDT Familiar

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic. Barcelona.

**Introducción:** El CDT familiar representa el 3-9% de los carcinomas de tiroides. Si bien se conocen los genes implicados en algunas formas sindrómicas que incluyen CDT, en la mayoría de las formas familiares se desconocen sus causas genéticas.

**Métodos:** Estudio multicéntrico de recogida retrospectiva de datos clínico-patológicos y muestras de sangre para extracción de DNA. Se realizó secuenciación del exoma en 10 individuos afectados de familias con al menos 3 casos de CDT. Los cambios de interés se comprobaron mediante secuenciación directa/enzimas de restricción, y se validaron en población control.

**Resultados:** Hemos reclutado 35 familias (29 de 2 miembros afectados; 6 de 3 o más miembros afectados) de 11 centros nacionales. 66% mujeres, con edad media de diagnóstico 42,6 ± 14 años. 90,4% son papilares variante clásica con 26% de bilateralidad y 46% de multifocalidad. Entre las variantes posiblemente patogénicas (VPP) no encontramos mutaciones en genes previamente descritos implicados en el CDT familiar sindrómico o no sindrómico, o en genes responsables del desarrollo del tiroides. Explorando las VPP únicas o con frecuencias poblacionales descritas < 5%, hemos obtenido 9 VPP de interés (en 5 genes y 1 microRNA), de las que hasta ahora hemos estudiado 4:1 cambio no se confirmó por secuenciación directa; en 2 casos la frecuencia del cambio en nuestras familias fue semejante a la de la población control; en el otro caso la frecuencia del cambio en nuestras familias fue superior (20%) a la descrita en población europea (3%), pero cuando exploramos nuestra población fue similar (13%), lo que hace menos probable su implicación. A fecha de hoy estamos estudiando las 5 VPP restantes.

**Conclusiones:** Hasta ahora nuestro abordaje por secuenciación exómica no ha permitido identificar mutaciones potencialmente causales del CDT familiar no sindrómico. Es necesario comprobar la frecuencia de los cambios genéticos hallados en población control propia para evitar la malinterpretación de resultados.

Fuentes de financiación/agradecimientos: Beca de la S. Catalana de Endocrinología y Nutrición 2015/16 y Premi Fi de Residència 2016/17 del H. Clínic de Barcelona.

## 81. ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS DURANTE EL TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA. NUESTRA EXPERIENCIA

M. Llaveró<sup>a</sup>, G. Gutiérrez<sup>a</sup>, J. Gargallo<sup>a</sup>, C. Perdomo<sup>a</sup>, B. Pérez<sup>b</sup>, C. Perdomo<sup>a</sup>, I. Baraibar<sup>c</sup>, M. de la Higuera<sup>a</sup>, J.L. Pérez<sup>c</sup> y J.C. Galofré<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Endocrinología y Nutrición; <sup>c</sup>Departamento de Oncología Médica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España. <sup>b</sup>Division of Diabetes, Endocrinology & Metabolism. Imperial College London. Reino Unido.

**Introducción:** Las alteraciones endocrinológicas relacionadas con la inmunoterapia son cada vez más reconocidas como uno de los efectos adversos más comunes. Determinamos la prevalencia de estas alteraciones en una población oncológica tratada con inmunoterapia en el contexto de ensayo clínico.

**Métodos:** Incluimos a 109 pacientes (73,4% varones), edad media 58,9 años (rango 24-88), con enfermedad oncológica avanzada (86,1%, en Estadio IV), que habían recibido al menos un ciclo de

inmunoterapia (anti-PD1, anti-LAG3 o anti-OX-40) y de los que disponíamos de función tiroidea por protocolo. Las neoplasias primarias más frecuentes fueron: melanoma (29,4%), pulmón (23,9%) y cáncer urotelial (17,4%). Revisamos las historias prestando atención a síntomas sugestivos de hipofisitis. Consideramos únicamente como alteración tiroidea, la disfunción tiroidea franca (T4 libre anormal, y TSH superior a 10 mUI/mL en el caso del hipotiroidismo). Realizamos estudios descriptivos y de asociación mediante análisis de  $\chi^2$ .

**Resultados:** El 14,7% (16/109) de los pacientes presentaron algún tipo de alteración tiroidea: 11% (12/109) hipotiroidismo y 3,7% (4/109) tirototoxicosis franca. Tres de los 4 pacientes con hipertiroidismo franco presentaban ausencia de captación gammagráfica, existiendo en 2 de ellos, administración de contraste yodado el mes previo. En 4 de los 12 (30%) hipotiroidismos, existía ya un hipotiroidismo previo, que se descompensó tras el inicio de la inmunoterapia. Los anticuerpos anti-TPO estaban presentes en 6 de los 16 (37,5%) pacientes que desarrollaron algún tipo de alteración tiroidea y su presencia fue la única diferencia significativa entre el grupo caso y control ( $p < 0,001$ ). Ningún paciente se encontraba recibiendo corticoides. No se observaron hipofisitis.

**Conclusiones:** La disfunción tiroidea es relativamente común en los pacientes tratados con inmunoterapia. La tiroiditis destructiva reversible y el hipotiroidismo manifiesto son las presentaciones clínicas más comunes.

## 82. DISFUNCIÓN TIROIDEA INDUCIDA POR NIVOLUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER AVANZADO

A. Simó<sup>a</sup>, J.A. Otero<sup>a</sup>, A.P. Marengo<sup>a</sup>, F. Guerrero<sup>a</sup>, J.C. Ruffinelli<sup>c</sup>, E. Nadal<sup>c</sup>, P. Iglesias<sup>d</sup>, J.J. Díez<sup>d</sup>, C. Villabona<sup>a</sup> e I. Peiró<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat. España. <sup>b</sup>Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia (ICO). Hospitalet de Llobregat. España. <sup>c</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España. <sup>d</sup>Unidad Funcional de Nutrición Clínica. Institut Català d'Oncologia-IDIBELL. Hospitalet de Llobregat. España.

**Introducción:** El nivolumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) del linfocito T, potenciando la respuesta inmune contra las células tumorales. La disfunción tiroidea (DT) secundaria a nivolumab es uno de los efectos adversos inmuno-inducidos más frecuentes.

**Métodos:** Revisión de todos los pacientes con DT inducida por nivolumab durante 2016. Se registraron: función, autoinmunidad y estudios de imagen tiroideos antes y durante el tratamiento.

**Resultados:** 12 pacientes oncológicos (5 pulmonares, 4 melanomas y 3 linfomas; 9 mujeres, edad media 56,7 años) de los 68 tratados con nivolumab desarrollaron DT (17,6%). 10 pacientes fueron tratados con nivolumab 3 mg/kg (con o sin quimioterapia) cada 15 días y 2 con inmunoterapia combinada (nivolumab 1 mg/kg más ipilimumab 3 mg/kg). 5 pacientes tenían DT previa bien controlada. La TSH sérica basal fue normal en todos los pacientes. 7 pacientes (58,3%) desarrollaron hipertiroidismo; 6 tras el ciclo 2 (C2) y uno después del C3. De ellos, 3 fueron subclínicos y 3 con autoinmunidad positiva. Un paciente con hipertiroidismo precisó dosis altas de esteroides (prednisona 0,8 mg/kg/día) y retirada temporal de nivolumab. 4 de los 7 casos con hipertiroidismo desarrollaron posteriormente hipotiroidismo, requiriendo levotiroxina. 5 pacientes desarrollaron hipotiroidismo primario (41,7%) entre C4-C7; 2 eran subclínicos y, 3 con autoinmunidad positiva. Ninguno precisó suspensión de nivolumab.

**Conclusiones:** En nuestra serie, la DT inducida por nivolumab es muy prevalente (17,6%). El hipertiroidismo es más frecuente y aparece más temprano que el hipotiroidismo. En un tercio de los pa-

cientes se observa un patrón de tiroiditis transitoria seguido de hipotiroidismo. Sugerimos controlar la función tiroidea basal y antes de cada C para detectar precozmente la DT.

### 83. CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES (CMT). EXPERIENCIA CLÍNICA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO ARABA

L. Pérez<sup>a</sup>, L. Isasa<sup>a</sup>, N. González<sup>a</sup>, M.Á. Antón<sup>a</sup>, M.C. Fernández<sup>a</sup>, V. Arosa<sup>a</sup>, C. Cabrejas<sup>b</sup> y G.F. Maldonado<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Araba. Vitoria. España. <sup>b</sup>Hospital Royo Villanova. Zaragoza. España.

**Introducción:** Varios factores se han relacionado con el pronóstico del CMT.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo, 16 pacientes (1995-2016).

**Resultados:** 56,3% varones y 43,8% mujeres, 48,7 años de edad media, con seguimiento de 8,73 años. Consultaron por clínica local (37,5%), hallazgo en pruebas de imagen (37,5%), sospecha de neoplasia endocrina múltiple (MEN) (12,5%) y screening familiar (6,3%). El 31,3% tenían adenopatías en ecografía. La PAAF/BAG fue de CMT en el 37,5%, 12,5% bocio multinodular, 6,3% atipia, 6,3% proliferación fusocelular y 6,3% categoría IV Bethesda. En el 50% se realizó tiroidectomía total y linfadenectomía ipsilateral y central y en el 25% paratiroidectomía profiláctica. El tamaño tumoral fue 31,1 ± 22,6 mm. El 37,5% tenía invasión vascular, 18,8% capsular, 25% hiperplasia de células C, 25% focos de microCMT y 12,5% de microcarcinoma papilar. El número de adenopatías afectas fue de 7,4 ± 10,3. La mediana de calcitonina (Ctn) posquirúrgica fue 8 ± 5.115,7 pg/ml (en un 43,8% fue indetectable) y del CEA 13,75 ± 86,6 ng/ml. El 56,3% fue esporádico y el 31,3% RET positivo (12,5% en codón 618, 12,5% en 634 y 6,3% en 918). El 12,5% tuvo feocromocitoma (FC) y el 12,5% FC e hiperparatiroidismo. El 25% fue reintervenido por recidiva. El 18,8% tuvo metástasis a distancia. El 12,5% requirió inhibidores de la tirosinkinasa, el 6,3% quimioterapia, el 12,5% radioterapia (RT) cervical y el 6,3% RT sobre metástasis. El 56,3% estaba libre de enfermedad (L), el 12,5% con enfermedad bioquímica estable (EBE) y el 31,3% falleció (F) (el 80% debido al CMT). No hubo diferencias significativas en el CEA posquirúrgico ( $p = 0,677$ ), tamaño tumoral ( $p = 0,233$ ) ni número de adenopatías afectas ( $p = 0,269$ ) entre los grupos (L, EBE, F). La Ctn postquirúrgica fue significativamente mayor en F (8.631,7 ± 9.088,2 ng/ml), que en EBE (17,5 ± 2,1 ng/ml) y en L (14 ± 33,4 ng/ml) ( $p = 0,014$ ).

**Conclusiones:** La Ctn posquirúrgica es el principal factor pronóstico en este estudio.

### 84. TRATAMIENTO CON VANDETANIB EN EL CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES EN PROGRESIÓN. EXPERIENCIA EN UN CENTRO HOSPITALARIO DE TERCER NIVEL

M.S. Marín, P. Segura, M.Á. Campillo, E. Saura, M.C. Muñoz, M. Pérez, A. Hernández, A. Aragón, J.M. Guardia y A.M. Hernández  
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

**Introducción:** Vandetanib pertenece al grupo de fármacos inhibidores de las tirosinkinasa, EGFR y RET. Es una opción terapéutica con indicación en el cáncer medular de tiroides (CMT) agresivo y sintomático en aquellos pacientes con enfermedad irreseccable localmente avanzada o metastásica. Se presentan los resultados de los pacientes tratados con este fármaco en nuestro centro.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de pacientes con CMT en progresión tratados con vandetanib en el S. Endocrinología y Nutrición desde 2014. Se valoran las características de 4 casos, evolución y efectos adversos del tratamiento.

**Resultados:** Disponemos de 4 casos, edad al diagnóstico del CMT de 32 ± 20 años, uno de ellos varón. Tres pacientes en el contexto de MEN2A. La mayoría reintervenidos en más de 4 ocasiones y todos se encontraban en estadio IV con progresión analítica de la enfermedad sin ser subsidiarios de nuevo acto quirúrgico antes de iniciar vandetanib. Venían recibiendo tratamiento con análogos de somatostatina. Las metástasis más frecuentes se han presentado a nivel ganglionar, pulmonar, óseo y hepático. Valores medios pre-fármaco de CEA (ng/ml) y calcitonina (pg/mL): 47,9 y 1.835 respectivamente. Con vandetanib, CEA y calcitonina media: 45,8 y 709,2 (1º mes); 18 y 304,7 (6º mes); 15,6 y 413,8 (1 año). En CMT esporádico la evolución de CEA y Calcitonina: calcitonina 294 (1º mes); 6,4 y 14 (6º mes); 4 y 7,2 (1 año). Se apreció mejoría radiológica de la enfermedad en 1 caso, ninguna respuesta completa. La supervivencia fue del 100%. Efectos secundarios en el 75% de los casos, el más frecuente la córnea verticilada, se suspendió el fármaco en un paciente por toxicidad. Media de duración del tratamiento 24 meses.

**Conclusiones:** Se necesita más experiencia pero vandetanib parece ser eficaz a corto plazo en la enfermedad en progresión del CMT metastático e irreseccable, mejoría más evidente en CMT esporádico. Sin embargo, sus efectos secundarios son frecuentes y potencialmente graves.

### 85. METÁSTASIS ÓSEAS EN EL CÁNCER DE TIROIDES. CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN Y EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE REFERENCIA

C. Viñals, A. Pané, L. Boswell, S. Ruiz, F. Lomeña, J.J. Grau, F.A. Hanzu, M. Mora e I. Halperin

Hospital Clínic de Barcelona. España.

**Introducción:** Las metástasis óseas (MO) afectan a menos del 20% de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) y se asocian a menor supervivencia (SV). Nuestro objetivo es describir una serie de casos de CDT con MO en un centro de referencia de tercer nivel.

**Métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes de CDT con MO diagnosticados en nuestro centro entre 1984 y 2016, con seguimiento mínimo de un año.

**Resultados:** Del registro de 490 casos de CDT se identificaron 17 pacientes (53% mujeres), edad media al diagnóstico 59,7 ± 10,6 años; 29% de estirpe papilar, 64% folicular y 6% papilar y folicular. La MO fue el motivo de consulta en 41%; en el resto se diagnosticó a los 29,1 ± 44,9 meses. El tumor fue multifocal en 20%; 43% presentaron adenopatías al diagnóstico ( $\geq 2$ ) en 33% y 67% con estadio IV inicial. Un 25% presentó una MO, 25% 2, 31% 3 y 19% 4; 31% fueron en raquis, 25% costal, 13% calota, 13% pelvis y 20% en otras localizaciones. Un 47% presentó metástasis pulmonares en el seguimiento. Un 80% recibió <sup>131</sup>I como tratamiento de la MO (número medio de dosis 3,94 ± 2,08, dosis acumulada media 402 ± 213 mCi). El 79% recibió TSH recombinante previo a la administración de <sup>131</sup>I. Un 82% se trató con cirugía y/o RDT. La tiroglobulina (TG) inicial fue de 1.391,6 ± 1.974,7 ng/mL, en el diagnóstico de la MO 11.117,6 ± 24.436 ng/mL. Un 69% presentó progresión de la enfermedad, estabilización en 25% y regresión de las metástasis en 6%. El 29% recibió inhibidores de tirosinkinasa; de ellos 40% murió, y 60% presentó progresión de la enfermedad, con tiempo medio de tratamiento de 56 ± 37,8 meses. Globalmente el 59% murió durante el seguimiento, 86% de ellos por el CDT. La SV media fue 135,2 ± 61,7 meses.

**Conclusiones:** Las MO del CDT son más frecuentes en la estirpe folicular. Presentan una TG inicial elevada. La tasa de progresión y mortalidad por causa tumoral son elevadas, si bien la SV puede ser muy prolongada. Su abordaje terapéutico requiere un enfoque multidisciplinario y diversas modalidades terapéuticas.

## 86. CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL EN LOS ÚLTIMOS 15 AÑOS

B. Torres, M. López, Á. García, F. del Val, F. Gómez, J. Silva, P. González e I. Gómez

Hospital La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. España.

**Objetivos:** Analizar los casos de Cáncer Medular Tiroides (CMT) en nuestro hospital.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes con diagnóstico histológico confirmado de CMT intervenidos en el Hospital General La Mancha Centro (área de 206.301 pacientes) entre 2001-2015. Se revisaron las historias clínicas de los 212 pacientes diagnosticados de cáncer de tiroides en dicho periodo. Los datos de la población fueron obtenidos del INE.

**Resultados:** Se obtuvieron 11 pacientes (4 hombres y 7 mujeres). La edad media en el momento de la cirugía fue 44,85 años (6,07-72,16). Se detectaron 5 casos índices. Casos hereditarios 8, esporádico 1 y no tienen estudio genético 2. Las mutaciones del RET encontradas fueron C634Y (4 pacientes) y C634S (4 pacientes), ambas de alto riesgo. Los casos hereditarios pertenecen a 4 familias no emparentadas, todos presentan una neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN2A): 6 con feocromocitoma y 2 con hiperparatiroidismo primario. Se les realizó tiroidectomía total a todos los pacientes y linfadenectomía inicial a 3. El estadiaje al diagnóstico fue: I (7 pacientes), II (2), IVa (2). La calcitonina media preoperatoria fue  $452,57 \pm 599,95$  pg/ml (20,90-1.387,00) (calcitonina normal < 14 pg/ml) y la calcitonina media a los tres meses de la cirugía fue  $12,5$  pg/ml  $\pm 11,84$  (2,6-33). Cuatro pacientes presentaron una persistencia y/o recidiva durante el seguimiento.

**Conclusiones:** El CMT representa el 5,19% de los cánceres de tiroides. Tiene una prevalencia de 5,33 casos por 100.000 habitantes. El 45,45% fueron diagnósticos de novo. Hay más casos familiares (8 pacientes) que esporádicos (1 paciente). La mutación C634Y está presente en 3 de las 4 familias. El 63,64% de los casos presentó un estadio I al diagnóstico. La calcitonina se normalizó a los tres meses de la cirugía en el 63,64% de los casos. De estos el 14,28% presentó valores indicativos de recidiva durante el seguimiento.

## 87. EVOLUCIÓN CLÍNICA A LARGO PLAZO DE PACIENTES CON CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES (CDT) EN LOS QUE PERSISTEN NIVELES DE TIROGLOBULINA (TG) ELEVADOS TRAS EL TRATAMIENTO INICIAL

E. Fernández<sup>a</sup>, M. Esteban<sup>b</sup>, B. González<sup>a</sup>, F.J. Santamaría<sup>a</sup>, T. Ruiz de Azúa<sup>a</sup> y M.S. Gaztambide<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Laboratorio de Hormonas. Hospital Universitario Cruces. Vizcaya. España.

**Introducción y objetivos:** En pacientes con CDT tratados con cirugía y ablación con I-131, persisten en ocasiones niveles detectables de Tg sin que se evidencien en las pruebas de imagen restos tiroideos o tumorales. Nuestro objetivo es conocer la evolución clínica a largo plazo de este grupo de pacientes.

**Métodos:** Seleccionamos pacientes con CDT tratados mediante tiroidectomía total y ablación con I-131, en los que persistían niveles detectables de Tg tras estímulo con TSH recombinante humana (rTSH), sin evidencia radiológica de restos tiroideos o adenopatías patológicas. Obtuvimos una muestra de 54 pacientes, 47 mujeres y 7 varones de edades comprendidas entre 13 y 83 años. Se realizó seguimiento mediante ecografía cervical y Tg anual, y nueva estimulación con rTSH cada 3 años. El seguimiento en aquellos casos en los que no se detectó recidiva fue de entre 18 y 144 meses (media de  $81 \pm 38$  meses). En todos los casos, los anticuerpos antitirog-

lobulina se mantuvieron negativos y no recibieron tratamiento adicional durante este periodo, salvo supresión de su TSH endógena.

**Resultados:** Se detectaron 16 recidivas (14 adenopatías, 1 metástasis pulmonar y una recidiva local) tras 6-147 meses de seguimiento. El 70% de nuestra serie (38 casos) no presentaron evidencia clínica ni radiológica de recidiva al finalizar el seguimiento. La única diferencia significativa entre los paciente en que se detectó recidiva y los que se mantuvieron en remisión fue una Tg estimulada mayor en los casos de recidiva ( $8,5 \pm 8,7$  vs  $3,5 \pm 6,4$  ng/mL,  $p = 0,028$ ). Entre los casos que no recidivaron, la Tg. estimulada en el último control había disminuido en un 53% de los casos (32 pacientes), siendo indetectable en 12. Otros 13 mantuvieron niveles estables de Tg y 4 presentaron progresión. No había diferencias significativas en los niveles iniciales de Tg. estimulada de estos grupos, aunque en los que finalmente se negativizó tendía a ser menor que en los del resto ( $1,8 \pm 1,3$  vs  $4,2 \pm 8,1$  ng/ml;  $p = 0,33$ ).

**Conclusiones:** Cuando persisten Tg elevadas después del tratamiento inicial de los CDT la recidiva tumoral es relativamente infrecuente (30% en nuestra serie). En más del 50% de los casos los niveles de Tg disminuyen con el tiempo pudiendo llegar a negativizarse.

## 88. UTILIDAD DE LA 18FDGPET-TC EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES REFRACTARIO A I131 EN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSINAQUINASAS

S. Seijas<sup>a</sup>, J. Cardona<sup>a</sup>, A. Prieto<sup>a</sup>, I. Plaza<sup>a</sup>, R. de Teresa<sup>a</sup>, L. Canales<sup>a</sup>, A. Sanfiel<sup>a</sup>, N. Palacios<sup>b</sup>, J. Aller<sup>b</sup> y M. Mitjavila<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Nuclear; <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid. España.

**Introducción:** Recientemente se ha aprobado el uso de inhibidores de tirosinaquinasas (ITKs) para el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides refractario a I131 (RAIRDTC). Se desconoce cuál es el método óptimo para evaluar la respuesta a dicho tratamiento. Tanto sorafenib como lenvatinib pueden proporcionar una elevada supervivencia libre de progresión (SLP) incluso en ausencia de respuesta radiológica objetiva.

**Objetivos:** Analizar el valor de la evaluación precoz (3 meses) de la <sup>18</sup>FDGPET-TC en pacientes con RAIRDTC en tratamiento con ITKs en la predicción de la SLP.

**Métodos:** Revisión retrospectiva de las historias clínicas y los estudios <sup>18</sup>FDGPET-TC realizados desde junio 2012. Se valoró el número, el tamaño, y la intensidad de captación de las lesiones y se evaluó la respuesta de acuerdo con criterios PERCIST y RECIST 1,0. Se estudió la correlación entre la respuesta por <sup>18</sup>FDGPET-TC a los 3 meses y la SLP a cada uno de los tratamientos así como con la respuesta bioquímica. Se empleó SPSS v21.0 para el análisis estadístico.

**Resultados:** Se revisaron un total de 22 tratamientos en 9 pacientes con RAIRDTC (65 estudios <sup>18</sup>FDGPET-TC): edad media 62,1 años (47-82), 7 varones, 5 papilares y 4 foliculares, todos con enfermedad metastásica (media 2,1 localizaciones: 7 pulmonares, 6 óseas, 3 hepáticas, 3 mediastínicas). Se administraron una media de 2,44 líneas de tratamiento (rango 1-5: 7 lenvatinib, 7 sorafenib, 4 pazopanib, 3 axitinib, 1 vandetanib). Un análisis preliminar no encontró asociación estadísticamente significativa entre la respuesta funcional ni morfológica precoz y la SLP. Se presentarán los resultados detallados de dicho análisis y un análisis de subgrupos con las dos opciones de tratamiento más frecuentemente empleadas (sorafenib y lenvatinib).

**Conclusiones:** No se ha establecido qué criterios de evaluación (PERCIST/RECIST) deben emplearse en pacientes con RAIRDTC tratados con ITKs. Son necesarios estudios con mayor número de pacientes y seguimiento a largo plazo.

## 89. ALTERACIONES TIROIDEAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD NEOPLÁSICA AVANZADA TRATADOS CON INHIBIDORES DE LOS CHECKPOINT INMUNES

E. Fidilio, M.A. Velasquez, Á.M. Ortiz, C. Zafón y J. Mesa

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Vall d'Hebron. España.*

**Introducción:** El uso de los inhibidores de los checkpoint inmunes (ICPI) en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer avanzado ha abierto una nueva ventana terapéutica. La disfunción tiroidea es un efecto secundario descrito con frecuencia en estos fármacos.

**Objetivos:** Describir las alteraciones tiroideas encontradas en pacientes en tratamiento con ICPI.

**Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo de pacientes con alteraciones tiroideas que reciben tratamiento con ICPI en nuestro centro desde 2015 hasta la fecha.

**Resultados:** Se detectaron 11 pacientes, edad media  $58,09 \pm 8,04$  años, 54,54% mujeres. El tumor primario fue distinto en cada caso; 5 casos (45,45%) recibieron pembrolizumab, 3 (27,27%) nivolumab, 2 (18,18%) atezolizumab, 1 (9,09%) tremelimumab. Antes de iniciar el tratamiento, 9 de los 11 casos (81,81%) estaban eutiroideos, un paciente presentaba un hipotiroidismo no autoinmune en tratamiento sustitutivo con levotiroxina y en un caso se desconocía el estado tiroideo previo. El 45,5% presentó hipertiroidismo transitorio asintomático a las  $8,63 \pm 6,94$  semanas de iniciar el fármaco. El resto desarrolló hipotiroidismo asintomático como primera alteración tiroidea con una media de  $37,29 \pm 40,44$  semanas después de iniciar el fármaco, requiriendo tratamiento sustitutivo hormonal. Durante el seguimiento el 80% de los pacientes con hipertiroidismo desarrollaron hipotiroidismo, todos recibieron sustitución hormonal. El viraje de hiper a hipotiroidismo se observó a las  $7,75 \pm 4,81$  semanas. En alrededor de la mitad de los pacientes (54,54%) fue necesario detener el inmunofármaco, en ningún caso debido a las alteraciones tiroideas.

**Conclusiones:** En nuestra serie la mitad de pacientes se presentaron inicialmente con hipertiroidismo transitorio con posterior hipotiroidismo y el resto con hipotiroidismo como primera disfunción.

## 90. CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES METASTÁSICO: REVISIÓN DE UNA SERIE

C. Sánchez Ragnarsson<sup>a</sup>, A. Martín Nieto<sup>a</sup>, M. Diéguez Felechosa<sup>b</sup>, S. González Martínez<sup>a</sup> y E. Menéndez Torre<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

<sup>b</sup>Hospital de Cabueñes. Gijón. España.

**Introducción:** Las aparición de metástasis (mtts) a distancia en el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es relativamente rara pero ensombrece su generalmente buen pronóstico.

**Objetivos:** Estudiar la supervivencia y factores relacionados en una serie de paciente con CDT y mtts a distancia.

**Métodos:** Se analizaron retrospectivamente datos de todos los pacientes seguidos por CDT en un centro, entre 1983 y 2011, que desarrollaron mtts a distancia.

**Resultados:** Se encontraron 52 pacientes (71,2% mujeres), con una mediana de edad al diagnóstico (dxco) del CDT de 59 años. El 46,2% ya tenían las mtts al dxco del CDT, siendo la mediana de tiempo transcurrido hasta el hallazgo de las mtts desde el dxco inicial del cáncer de 10,9 meses, con un amplio rango, de hasta 23 años. En cuanto a la histología, el tipo más frecuente fue folicular (36,5%); seguido de papilar (27%), pobremente diferenciado (23%) y Hürthle (13,5%). El 19,1% tenía mtts única y el 80,9% múltiples. En cuanto a la localización en el 61,6% eran solo pulmonares, en el 23,1% solo óseas y el 10% en múltiples combinadas (en el 6% en SNC u otras). Con una media de seguimiento desde el hallazgo de las mtts de 68,5 meses (103 desde el dxco de CDT), fallecieron 39 pacientes (75%), de los

que un 82% murieron debido al CDT. La supervivencia global (SG) fue del 86,5%, del 46,1% y del 34,6% respectivamente al año, 5 años y 10 años. La supervivencia específica de la enfermedad fue del 88,5%, del 53,8% y del 42,3% a los 1, 5 y 10 años. Se encontró relación estadísticamente significativa entre mayor T inicial y menor supervivencia.

**Conclusiones:** En nuestra serie, la SG del CDT metastásico fue del 46,1% a los 5 años y del 34,6% a los 10 años.

## 91. CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES. NUESTRA EXPERIENCIA

L. Isasa, N. González, L. Pérez, M.Á. Antón, C. Fernández, V. Arosa y G.F. Maldonado

*Hospital Universitario Araba. Vitoria. España.*

**Introducción:** El carcinoma anaplásico de tiroides es una variante poco prevalente pero de muy mal pronóstico.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de carcinomas anaplásicos diagnosticados en el Hospital Universitario Araba desde 1997.

**Resultados:** De los 16 pacientes, 11 son mujeres (68, 8%) y 5 varones (31, 3%), con edad media al diagnóstico de  $69,59 \pm 9,67$  años. El 31,3% tenía un diagnóstico previo de bocio. En un 62,5% el diagnóstico se hizo por una imagen de escáner. Un 31,3% tuvo un diagnóstico citológico previo de benignidad. En el momento del diagnóstico había metástasis sólo localregionales en un 50% y a distancia en un 37,6% (mayoría pulmonares). Un 31,3% no recibió ningún tipo de tratamiento, a un 12,5% se le realizó una intervención quirúrgica (IQ) local, un 6,3% recibió sólo radioterapia (RT) y el resto recibieron tratamientos combinados entre cirugía, radioterapia y quimioterapia (QT). El tiempo medio de supervivencia desde el diagnóstico fue de  $15,92 \pm 47,64$  meses (0,49-194,3), con una mediana de 3,94 meses. La media de supervivencia fue menor en el grupo que no recibió tratamiento ( $1,5 \pm 1,42$  meses) frente al que se trató con QT y RT ( $6,38 \pm 1,82$  meses) ( $p = 0,014$ ), pero no hubo diferencias significativas entre el grupo que recibió RT y QT y el que se trató con IQ, RT y QT ( $p = 0,8$ ), ni tampoco entre este último y el grupo que no recibió ningún tratamiento ( $p = 0,095$ ). Tampoco hubo diferencias significativas en el tiempo de supervivencia en el grupo con metástasis exclusivamente localregionales frente al grupo con metástasis pulmonares ( $p = 0,683$ ).

**Conclusiones:** Algunos carcinomas anaplásicos aparecen sobre bocios previamente conocidos con diagnóstico citológico de benignidad (casi un tercio en nuestro estudio). La mayoría (87,6%) tienen metástasis localregionales o a distancia en el momento del diagnóstico. El pronóstico continúa siendo malo, sin que en muchos de los pacientes (casi un tercio) se pueda llegar a realizar ningún tipo de tratamiento.

## Suprarrenales, gónadas, identidad y diferenciación sexual

### 92. CIRUGÍAS DE REASIGNACIÓN SEXUAL EN PERSONAS TRANSEXUALES: SATISFACCIÓN GENERAL Y SEXUAL PRE- Y POSQUIRÚRGICA

M.C. Almaraz<sup>a</sup>, I. Esteva<sup>a</sup>, J. Martínez<sup>a</sup>, V. Clamagirand<sup>a</sup>, O. Weshahy<sup>b</sup>, R. Toquero<sup>b</sup>, M. Raigosa<sup>b</sup>, E. Gómez<sup>b</sup> y Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual (GIDSEEN)

<sup>a</sup>Hospital Regional Universitario de Málaga. España. <sup>b</sup>Hospital Clínic de Barcelona. España.

**Introducción y objetivos:** En personas transexuales, las cirugías de reasignación (CR) tienen un impacto muy importante en su vida.

En España, estas cirugías se inician en el sistema público en el año 2000, siendo pionera Andalucía. A partir de 2007 se incorporan Madrid, Cataluña y País Vasco. Otras CCAA aún no las incluyen y derivan a la Unidad de Málaga. El objetivo de este estudio es evaluar la satisfacción y la percepción de cambios tras la vaginoplastia en mujeres transexuales y la mastectomía en hombres transexuales.

**Métodos:** Incluimos 72 mujeres transexuales y 133 hombres transexuales atendidas en la unidad de identidad de género de Andalucía (HRU de Málaga) y de Cataluña (Hospital Clínic) que fueron intervenidas en el hospital o en clínicas privadas. Tras la cirugía firman y completan un cuestionario diseñado para evaluar pre y postcirugía tres facetas: general, social y sexual.

**Resultados:** La satisfacción general y la percepción de imagen corporal fue significativamente mayor tras la vaginoplastia (83% y 93% vs 7% y 17% antes de la cirugía) y la mastectomía (94% y 95% vs 10% y 6%). Cinco personas (vaginoplastia) y 1 (mastectomía) se arrepienten de su decisión (4 por insatisfacción estético-funcional y 2 sin explicación). En conjunto, el 90% refirió satisfacción tras la cirugía (frente a 0 antes). Más del 80% reciben apoyo socio-familiar y laboral antes de la cirugía, y sube a más del 95% tras ésta. El interés sexual se incrementó del 46% al 66% (vaginoplastia) y del 65% al 87% (mastectomía). El 40% (vaginoplastia) y el 21% (mastectomía) no tenía relaciones antes de la cirugía, y persiste sólo en el 12% después. La satisfacción con la vida sexual mejoró del 34% (vaginoplastia) y 46% (mastectomía) al 70% y 80% respectivamente. No se encontraron diferencias entre clínica pública y privada.

**Conclusiones:** La mayoría de personas transexuales perciben que la CR tiene un impacto muy positivo en su satisfacción general, social y sexual. Aunque muy bajo, existe el riesgo de arrepentimiento.

### 93. CARACTERÍSTICAS, EPIDEMIOLOGÍA Y EVOLUCIÓN DE LA DISFORIA DE GÉNERO EN LA CONSULTA DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA (HCUVA), MURCIA

P. Segura, J.F. Sánchez, M. Ferrer, M.V. García, A.B. Hernández, P. Portillo, E. Saura, M.C. Muñoz, M.S. Marín y A.M. Hernández

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.*

**Introducción:** Dejando a un lado la nosología, y la controversia entre manuales y colectivos, es importante conocer la realidad asistencial de los pacientes con este perfil que acuden a las consultas de nuestros hospitales. En España, algunos hospitales cuentan con unidades específicas, multidisciplinarias, donde estas personas son derivadas. En la Comunidad Autónoma de Murcia no existe esta unidad de referencia. **Objetivos:** Describir algunas características, y la evolución, de los pacientes del Servicio de Endocrinología del HCUVA.

**Métodos:** Estudio retrospectivo. Pacientes con 1ª consulta en el servicio entre 2010-2016. Las variables determinadas fueron sexo (THM, TMH), edad de 1ª consulta en el servicio, tratamiento hormonal cruzado (THC), atención y patología psico/psiquiátrica, cirugía de reasignación. La muestra se dividió en dos grupos según el año de la primera visita (< 2015 vs > 2015).

**Resultados:** Muestra con 23 pacientes donde el 56,5% era transexual hombre a mujer (THM). La edad media en la 1ª visita fue de 29,1 ± 11,5 años, en THM fue de 33,3 ± 12,9 años y en TMH de 23,6 ± 6,4 años (p = 0,88). El 91,3% recibe THC, un 17,3% había recibido cirugía de reasignación parcial, y un 8,3% total. Casi el 40% se encontraban en lista de espera quirúrgica. El 90% había recibido atención psico/psiquiátrica, y un 43,8% de estos sufría patología psico/psiquiátrica. El grupo < 2015 estuvo formado por un 33,3% de TMH frente al 50% del grupo > 2015. La edad media fue de 34,3 ± 11,8 años y 25,8 ± 10,4 años, respectivamente (p = 0,72).

**Conclusiones:** En general, la edad de la 1ª consulta en nuestro servicio tiende a ser mayor en la transexualidad THM. Casi el total de los pacientes reciben THC y alrededor de la mitad se encuentra en lista de espera quirúrgica de reasignación parcial/total. La alta incidencia de patología puede reflejar el sufrimiento de estos pacientes. Se observa un ascenso en las consultas de TMH, así como un descenso en la edad de la primera consulta en el servicio.

### 94. DESPISTAJE DE ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO EN MUJERES CON SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO E HIPERANDROGENISMO OVÁRICO FUNCIONAL

A.E. Ortiz, E. Fernández, F. Álvarez, E. Santacruz, V. de Dios, M. Luque y H. Escobar

*Grupo de Investigación en Diabetes, Obesidad y Reproducción Humana. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ramón y Cajal y Universidad de Alcalá de Investigación Sanitaria. Irycis y Ciberdem. Madrid. España.*

**Introducción:** Las mujeres con hiperandrogenismo ovárico funcional (HOF), incluyendo el síndrome de ovario poliquístico (SOP), tienen mayor riesgo de presentar alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono (AMHC). Aunque algunas guías clínicas recomiendan el despistaje inicial de AMHC en todas las pacientes, otras lo indican sólo en mujeres > 40 años, obesas y/o en presencia de algún factor de riesgo para diabetes mellitus, e incluso hay autores que restringen el despistaje a fenotipos hiperandrogénicos del SOP.

**Métodos:** Estudio observacional longitudinal (n = 495), en mujeres con HOF. Se determinó la glucemia basal (GB) y tras 2 horas de una sobrecarga oral de 75 g de glucosa (SOG) y se estableció la concordancia diagnóstica entre ambas determinaciones tanto en el global de pacientes, como en función del índice de masa corporal (IMC), edad y presencia de hiperandrogenemia (HA) definida por las concentraciones de testosterona libre calculada (TLC).

**Resultados:** Un 13% de los pacientes presentaron una GB alterada. La SOG detectó AMHC en el 11% de mujeres con GB normal, porcentaje que subió al 52% en pacientes con GB ≥ 100 mg/dl. En pacientes con GB normal, la SOG detectó AMHC en el 4% de pacientes con normopeso, en el 13% de aquellas con sobrepeso y en el 17% de las pacientes obesas. La edad no influyó en el rendimiento diagnóstico de la SOG, ya que los porcentajes de mujeres con GB normal pero AMHC tras SOG fueron similares (11% en < 40 años y 13% en mayores de esta edad), mientras que la AMHC detectada tras SOG en presencia de GB normal fue más frecuente en pacientes con HA (14%) que con fenotipos normoandrogénicos (7%). El grupo de pacientes con menor riesgo de AMHC tras SOG pese a GB normal (3,6%) eran mujeres < 40 años sin exceso de peso.

**Conclusiones:** La SOG es el método de elección para el despistaje de AMHC en mujeres con HOF. En las pacientes más jóvenes con normopeso, una GB aislada identificaría el estado prediabético en más del 96% de los casos.

### 95. MUTACIONES MÁS FRECUENTES ASOCIADAS A LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA NO CLÁSICA EN NUESTRA ÁREA

M. Hayón<sup>a</sup>, D. Blázquez<sup>b</sup>, M.C. Serrano<sup>a</sup> y J.M. Gómez<sup>c</sup>

*<sup>a</sup>UGC Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>UGC Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. España. <sup>c</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico San Cecilio. Granada. España.*

**Introducción:** La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una de las enfermedades más frecuentes en endocrinología pediátrica.

En las formas moderadas o no clásicas el déficit es parcial y se manifiestan en la infancia o adolescencia. La gran mayoría de estas formas ocurre por déficit de 21-hidroxilasa codificada por el gen CYP21A2.

**Objetivos:** Describir las mutaciones del gen de la 21-hidroxilasa (CYP21A2) más frecuentes en nuestra área geográfica en pacientes en edad pediátrica con diagnóstico clínico y bioquímico de hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSC-NC) y determinar el avance de edad ósea respecto a la edad cronológica al diagnóstico.

**Métodos:** Se solicitó el estudio genético de las mutaciones más frecuentes de 21-hidroxilasa en pacientes prepúberes con diagnóstico clínico y bioquímico de HSC-NC. También se determinó la edad ósea al diagnóstico usando los métodos de lectura Grewlich y Pyle.

**Resultados:** Se evaluaron 18 pacientes (12 mujeres y 6 hombres) con una edad media al diagnóstico de  $7,61 \pm 2,23$  años. La clínica de presentación más frecuente fue pubertad precoz (66,7%) seguido de virilización (22,2%) y pubertad precoz + olor apocrino (5,6%), en 1 paciente se solicitó el estudio genético por antecedente familiar de HSC-NC sin presencia de síntomas. En el estudio genético, los genotipos más frecuentes fueron: V281L en heterocigosis (61,1%) y en homocigosis (11,1%), I2splice en heterocigosis (5,6%), V281L/I2splice (5,6%), V281L/P453S (5,6%), P453S en heterocigosis (5,6%) y Cluster E6/V281L/L307 frameshift/Q318X (5,6%). De los 36 alelos estudiados, la mutación V281L se encontró en el 75%. El avance de edad ósea medio respecto a la edad cronológica al diagnóstico fue de  $1,83 \pm 0,71$  años.

**Conclusiones:** La HSC-NC es más frecuente en el sexo femenino, la pubertad precoz es el motivo más común de consulta y la mutación V281L la más frecuente en nuestro medio. Los pacientes afectados suelen presentar un avance de edad ósea respecto a la edad cronológica al diagnóstico de aproximadamente 2 años.

## 96. PREVALENCIA DE POSIBLES COMPLICACIONES RELATIVAS AL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON GLUCOCORTICOIDES EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA (ISP)

L. Mola Reyes, M. Calatayud Gutiérrez, J.C. Romero Rodríguez, I. Hoya Rodríguez, S. Guadalix Iglesias, D.A. Males Maldonado, A. Martín González, G. Martínez Díaz-Guerra y M. León Sanz

*Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.*

**Introducción:** Los pacientes con ISP requieren tratamiento con glucocorticoides de por vida, necesarios para prevenir complicaciones agudas, estando en riesgo de complicaciones relativas al tratamiento a nivel cardiovascular y óseo.

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y osteoporosis y su posible asociación con las dosis de glucocorticoides en pacientes con ISP. Relacionar la dosis de glucocorticoides con el desarrollo de crisis adrenal.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo en pacientes seguidos en los últimos treinta años a partir de los datos de las historias clínicas.

**Resultados:** Se incluyen 34 pacientes (24 mujeres), edad media al diagnóstico:  $36,6 \pm 22$  años. La etiología fue: 19 (55,9%) autoinmune; 8 (23,5%) postquirúrgica; 5 (14,7%) hiperplasia suprarrenal congénita; 2 (5,88%) tuberculosis. El tipo de glucocorticoide recibido fue: 30 (88,2%) hidrocortisona; 3 (8,8%) dexametasona y 1 (2,9%) con prednisona. Dosis media de hidrocortisona o equivalentes  $18,9 \pm 6,3$  mg/día. Posibles complicaciones debidas al tratamiento: 26 (76,5%) manifestaron al menos una complicación durante el seguimiento: 13 (38,2%) osteoporosis, 13 (38,2%) dislipemia, 8 (23,5%) prediabetes, 6 (17,7%) diabetes tipo 2 (DM2), 8 (23,53%) hipertensión arterial (HTA). 1 (2,9%) presentó un evento cardiovascular. El 75% de los pacientes con HTA, el 62,5% con prediabetes, 66,7% con DM2 66,7%, el 61,5% con dislipemia y el 69,2% con osteoporosis recibían

dosis  $\geq 20$  mg/día de HC o equivalente. Complicaciones agudas: 7 pacientes (20,6%) presentaron crisis adrenales. La mayoría de los pacientes que sufrieron crisis adrenal recibían  $\geq 20$  mg/día de hidrocortisona (71,4% vs 28,6% p: 1,000).

**Conclusiones:** La prevalencia de FRCV y osteoporosis es frecuente en los pacientes con ISP, mayor en los pacientes tratados con dosis más altas de glucocorticoides. Mayores dosis de glucocorticoides no parecen prevenir las complicaciones agudas. El ajuste de la dosis a la mínima necesaria podría prevenir complicaciones relativas al tratamiento sin un mayor riesgo de sufrir crisis adrenal.

## 97. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL POSTERIOR AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO (HAP)

I. Modrego<sup>a</sup>, A. Yugueros<sup>b</sup>, S. Garzón<sup>a</sup>, V. Atienza<sup>a</sup>, E.M. Riera<sup>a</sup>, J.D. Salazar<sup>a</sup>, L. Pallardó<sup>b</sup> y A. Hernández<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología; <sup>b</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Doctor Peset. Valencia. España.

**Introducción:** Nuestro objetivo fue analizar el comportamiento de la función renal (FR) en pacientes con HAP seguidos en consultas externas tratadas médica o quirúrgicamente.

**Métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de HAP entre 2012 y 2015. Se valoraron parámetros analíticos de FR previo, al mes, seis meses y un año posterior al tratamiento.

**Resultados:** Se incluyeron 9 pacientes con HAP. Las características de la muestra fueron: edad media 65 años (rango: 51-77), 2 mujeres y 7 hombres. 5 pacientes procedían de Nefrología, 1 de Cardiología, 1 de Corta Estancia, 1 de Nutrición y 1 de Urgencias. La media de potasio previo al tratamiento era de 3,5 mEq/L (4 de los 9 pacientes tomaban suplementos). La media de fármacos antihipertensivos previo al tratamiento era de 3,3. Tres pacientes presentaban proteinuria, que puede corresponder a patología renal previa, 2 de ellos presentando además diabetes y 1 ERC III no filiada. De los 9 pacientes, 2 recibieron tratamiento quirúrgico (adrenalectomía unilateral) y 7 tratamiento médico (2 con eplerenona y 5 con espironolactona). La media de potasio posterior al tratamiento fue de 4,5 mEq/L. La media de fármacos antihipertensivos posterior al tratamiento se redujo a 1. En cuanto a la evolución de la FR se observó un deterioro inicial, con una caída del filtrado glomerular desde 86,1 hasta 68,2 ml/min/1,73 de media. A los 6 meses mejoró este filtrado llegando a 76 ml/min/1,73 de media. Al año de tratamiento la FR finalmente se estabilizó en una media de 70,8 ml/min/1,73.

**Conclusiones:** Se observó un deterioro de la FR, con una caída inicial al mes de tratamiento médico o quirúrgico que, de acuerdo a la literatura, podría corresponder a una corrección de un estado de hiperfiltración glomerular previo atribuido a la HTA sostenida y a niveles elevados de aldosterona. El FR posteriormente se recuperó pero sin alcanzar los niveles basales.

## 98. HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO EN CANTABRIA: UN "ICEBERG" DIAGNÓSTICO

P. Monge Rafael, E. Pérez, G. Fernández, J.L. Lozano, M.T. García y F. Pazos

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.*

**Introducción:** El hiperaldosteronismo primario (HP) es la causa más frecuente de hipertensión arterial (HTA) secundaria (10-15% de HTA) y asocia con mayores índices de morbimortalidad cardiovascular que los pacientes con HTA primaria. El objetivo de nuestro estudio es conocer frecuencia del HP, la caracterización clínica y hormonal.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de HP en nuestro hospital en los últimos 20 años (1996-2016).

**Resultados:** En nuestra serie de 46 pacientes, 26 hombres y 20 mujeres, edad media de 52 años (29-81). El motivo del cribado en el 80% fue HTA asociada a hipocaliemia, 17% HTA grave, y 3% HTA asociada a incidentaloma adrenal. El tiempo de evolución de la HTA hasta la sospecha fue de media 12 años, mínimo 0 (4 casos al debut de HTA), máximo 43 años, y percentil 50 en 10 años. En el momento del diagnóstico, el 60% HVI, el 35% isquemia, el 22% PAD, el 24% ECV; 35% alteraciones en metabolismo hidrocarbonado (13% DM); 41% obesidad; 44% dislipemia; 26% síndrome metabólico. Los niveles de ALD fueron de 49 ng/dl (10,7-134,2 ng/ml), 6% inferiores a 15 ng/dl; La media de ARP fue 0,33 ng/ml/h (< 0,02-1,48); Relación ALD/ARP 371,5 (18-3545). En el 22% se realizó test de confirmación con sobrecarga salina endovenosa, en 9% con sobrecarga salina oral, y en 1 caso test de supresión con fludrocortisona; el test de ortostatismo se realizó en el 26%. En todos los casos se hizo TAC y/o RNM; En el 31% se realizó gammagrafía con I-colesterol (en sospecha de hiperplasia suprarrenal) y en 3 casos de hizo cateterismo de venas suprarrenales. El 56,5% se diagnosticó de adenoma suprarrenal unilateral y recibió tratamiento quirúrgico; 4% adenoma bilateral y 39,5% hiperplasia suprarrenal en tratamiento médico.

**Conclusiones:** El número de casos es inferior al esperado. Hay una demora en el diagnóstico. Recomendamos que el cribado se realice con ALD mayores de 10 ng/dl. No se han realizado test bioquímicos de confirmación en todos los pacientes. El cateterismo de VS no es una práctica habitual en nuestro medio.

## 99. FORMAS DE PRESENTACIÓN ATÍPICA DE FEOCROMOCITOMA

M. Esteve, M. Recasens, D. Sandoval, J. Biarnés, G. Xifra, M. Negre, J.I. Rodríguez y W. Ricart

*Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona. España.*

**Introducción:** La mayoría de pacientes con feocromocitoma se presentan con clínica típica, algunos son diagnosticados en el contexto de síndrome familiar y otros en el estudio de incidentaloma adrenal.

**Objetivos:** Describir formas de presentación atípica de pacientes con feocromocitoma.

**Métodos:** Se han revisado 39 casos de feocromocitoma (edad media 51 ± 17 años, 18 hombres y 21 mujeres; 8 asociados a neoplasia endocrina múltiple tipo 2A, 2 asociados a enfermedad de Von Hippel Lindau y 3 asociados a neurofibromatosis) diagnosticados en los últimos 30 años en nuestro centro. Se ha revisado la clínica asociada y pruebas diagnósticas. Se describe como presentación atípica cuando las manifestaciones clínicas han sido raramente descritas en la bibliografía, la gammagrafía con meta-yodo-benzil-guanidina (MIBG) es negativa o el estudio analítico es negativo.

**Resultados:** Se describen 6 pacientes con presentación atípica. Los casos 1 y 2 son por manifestaciones raramente descritas: Mujer de 58 años con HTA grave y necrosis distal de dedos del pie e isquemia de dedos de la mano de rápida instauración y varón de 46 años con feocromocitoma y descenso segmento ST difuso que revirtió después de la cirugía. Los casos 3 y 4 son varones de 47 y 62 años con estudio gammagráfico con MIBG negativo, el primero de ellos está diagnosticado de una enfermedad de VHL. Los casos 5 y 6 (mujer de 40 y varón de 70 años) presentaban nódulo suprarrenal incidental radiológicamente atípico con estudio de metanefrinas plasmáticas y urinarias repetidamente negativo. El primero fue diagnosticado por punción y el segundo con la gammagrafía con MIBG.

**Conclusiones:** La gammagrafía con MIBG ha sido para confirmar el diagnóstico de feocromocitoma en los dos pacientes con nódulo adrenal radiológicamente atípico y estudio analítico negativo. El hecho de tener dos pacientes con gammagrafía negativa concuerda con la sensibilidad de la técnica.

## 100. FEOCROMOCITOMA: ESTUDIO MULTICÉNTRICO CLÍNICO Y PATOLÓGICO

E. Santacruz<sup>a</sup>, A. Ortiz Flores<sup>a</sup>, R. Dawid de Vera<sup>a</sup>, A. Pía Marengo<sup>b</sup>, P. García Sancho<sup>b</sup>, I. Peiró<sup>b</sup>, H. Pián<sup>a</sup>, J.J. Díez<sup>a</sup>, C. Villabona<sup>b</sup> y P. Iglesias<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España. <sup>b</sup>Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. España.

**Objetivos y métodos:** Estudiar de forma retrospectiva las características clínicas, metodología diagnóstica, tratamientos empleados y resultados en el feocromocitoma intervenido quirúrgicamente en las 3 últimas décadas en 2 hospitales terciarios.

**Resultados:** Se estudiaron 81 pacientes [45 mujeres (56%); edad 51 ± 15 años (rango, 13-76)]. El 84% de los feocromocitomas fueron esporádicos y 13 casos fueron familiares, siendo más frecuente el MEN 2 (n = 6). La mayoría de los pacientes (66%) presentó síntomas al diagnóstico. Las principales manifestaciones fueron la tríada clásica (27%) y las palpitaciones (27%) y la crisis HTA (27%). El 40% de los feocromocitomas fueron diagnosticados de forma incidental. El 47% de los pacientes presentó HTA al diagnóstico. Las catecolaminas en orina de 24h se determinaron en el 80% de los pacientes, estando elevadas en un 75% de ellos. La prueba de imagen más utilizada fue la TAC abdominal (87%), seguida de la gammagrafía con <sup>123</sup>I-MIBG (54%) la cual mostró captación en el 88% de ellos. La RMN fue realizada en la mitad de los casos, de los cuales el 87% mostró una lesión hiperintensa en T2. Un 22% de los pacientes tuvo alguna complicación durante la cirugía, siendo la crisis hipertensiva (13%) la más frecuente. El tamaño medio del tumor fue 5,9 ± 2,8 cm (rango 1,5-13). El 15% presentó invasión vascular, el 15% invasión capsular y el 23% necrosis. Sólo un 6% presentaron metástasis ganglionares o a distancia. Entre los 68 pacientes que realizaron el seguimiento sólo 5% presentaron persistencia y 11% recidiva tras la cirugía.

**Conclusiones:** En nuestra serie, el feocromocitoma es un tumor generalmente esporádico, de gran tamaño y sintomático. El feocromocitoma incidental es frecuente. Las complicaciones quirúrgicas son frecuentes. En el estudio histopatológico el desarrollo de metástasis ganglionares y a distancia es pequeño. La persistencia y recidiva tras cirugía, aunque infrecuente, está presente por lo que se requiere un seguimiento a largo plazo.

## Oncología endocrinológica

### 101. SOLICITUD DE PRUEBAS GENÉTICAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE FEOCROMOCITOMA Y/O PARAGANGLIOMA EN EL ÁREA DE SALUD DE ALBACETE ENTRE 2010-2015

C.M. Jiménez<sup>a</sup>, C. Gonzalvo<sup>b</sup>, R.P. Quílez<sup>d</sup>, P. Pinés<sup>c</sup>, M. Olmos<sup>a</sup>, A.E. Sirvent<sup>a</sup> y C. Lamas<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital General Universitario de Albacete. España. <sup>b</sup>Hospital General de Hellín. España. <sup>c</sup>Hospital General Almansa. España. <sup>d</sup>Hospital General de Villarrobledo. España.

**Introducción:** Objetivos: determinar la proporción de solicitud de pruebas genéticas en pacientes con PPGL en Área Salud Albacete, el % de pacientes con mutación germinal y el análisis de factores asociados a la solicitud de pruebas genéticas y a la presencia de mutación

**Métodos:** 47 pacientes con PPGL en Albacete entre 2010-2015, seleccionando 38 casos con histología + y 1 con claro diagnóstico. Se

recogieron: edad, localización PPGL, secreción hormonal, cuadro sindrómico, antecedentes familiares (AF) y servicio responsable.

**Resultados:** 18 varones y 21 mujeres. Edad media  $53,92 \pm 17,8$ . 18 feocromocitomas (F) (1 bilateral), 19 paragangliomas (P) [13 cabeza/cuello (c/c) (3 múltiples) y 6 torácico, abdominal o pélvico (1 recurrente y 1 maligno)] y 2 paraganglioma + feocromocitoma (P+F). 21 secretores, 14 no secretores y 4 desconocido. 3 síndrome asociado (3 MEN2A). 5 AF+ (3 Ca medular tiroideas, 2 PPGL). 23 a cargo Endocrino, 9 Vascular, 2 Interna, 2 Otorrino, 1 Urología, 1 Nefrología y 1 Neurocirugía Se realizó estudio genético en 21 pacientes (54%). Eran más jóvenes ( $46,6 \pm 18,4$  vs  $62,4 \pm 12,9$ ,  $p = 0,004$ ), con más AF+ ( $5/21$  vs  $0/18$ ,  $p = 0,026$ ), más múltiples ( $7/21$  vs  $0/18$ ,  $p = 0,006$ ), más secretores ( $15/19$  vs  $6/16$ ,  $p = 0,012$ ) y vistos por endocrino ( $18/21$  vs  $5/18$ ,  $p = 0,0002$ ) y menos P c/c unilateral ( $1/21$  vs  $9/18$ ,  $p = 0,001$ ). No hubo diferencias en sindrómicos ( $3/21$  vs  $0/18$ ,  $p = 0,095$ ) ni en localización: P+F ( $2/21$  vs  $0/18$ ), F ( $10/21$  vs  $8/18$ ), P ( $9/21$  vs  $10/18$ ). Se encontraron 7 mutaciones germinales (33%): 3RET, 3SDHB y 1SDHD. Eran más jóvenes ( $33,7 \pm 11,3$  vs  $53 \pm 18,1$ ,  $p = 0,018$ ), más sindrómicos ( $3/7$  vs  $0/14$ ,  $p = 0,0082$ ), más AF+ ( $5/7$  vs  $0/14$ ,  $p = 0,0003$ ) y más múltiples ( $5/7$  vs  $2/14$ ,  $p = 0,008$ ) pero no más F ( $3/7$  vs  $7/14$ ,  $p = 0,75$ ), P ( $3/7$  vs  $6/14$ ,  $p = 1$ ) o P+F ( $1/7$  vs  $1/14$ ,  $p = 0,59$ ).

**Conclusiones:** Aunque las guías actuales recomiendan estudio genético a todo PPGL, en nuestro medio sólo se hizo al 54%, siendo más jóvenes, con AF+, múltiples, secretores y vistos por endocrino. Un 33% de ellos tenían mutación germinal, y eran más jóvenes, con AF+, MEN2A o múltiples.

## 102. FEOCROMOCITOMA EN PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

P. García<sup>a</sup>, A. Pia Marengo<sup>a</sup>, F. Guerrero<sup>a</sup>, I. Peiró<sup>b</sup>, E. Santacruz<sup>c</sup>, J.J. Díez<sup>c</sup>, P. Iglesias<sup>c</sup> y C. Villabona<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. España. <sup>b</sup>Unidad de Nutrición Clínica. Institut Català d'Oncologia (ICO). L'Hospitalet de Llobregat. España. <sup>c</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

**Introducción:** Los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) presentan un riesgo elevado de desarrollar feocromocitoma (FEO). La estrategia de detección no ha sido claramente establecida, pero la mayoría de expertos recomiendan el cribado si el paciente presenta hipertensión arterial (HTA).

**Objetivos:** Evaluar las características del FEO en pacientes con NF1 (grupo-NF1) y compararlos con los FEO no asociados a NF1 (grupo no-NF1).

**Métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con resección de FEO en 2 hospitales terciarios españoles, desde 1980 hasta 2016.

**Resultados:** De los 77 pacientes sometidos a resección de FEO, 5 (6,4%) tenían NF1. Los pacientes con NF1 eran más jóvenes que los del grupo no-NF1 (edad mediana 31 frente a 54 años,  $p = 0,12$ ). Eran varones el 40% del grupo-NF1 y el 56,9% del grupo no-NF1. El diagnóstico de FEO fue incidental en 3 de 5 (60%) del grupo-NF1 y en 26 de 72 (36,1%) del grupo no-NF1. Los 2 casos restantes del grupo-NF1 se diagnosticaron por cribado: HTA ( $n = 1$ ) y clínica adrenérgica ( $n = 1$ ). Dos pacientes (40%) del grupo-NF1 y 33 (45%) del grupo no-NF1 tenían HTA. Se detectó elevación de las catecolaminas urinarias y/o plasmáticas en todos los pacientes con NF1 y en 55 (71%) del grupo no-NF1. No hubo diferencias significativas ( $p = 0,31$ ) en el tamaño tumoral entre ambos grupos (mediana 3,5 cm frente a 5,5 cm en los grupos NF1 y no-NF1, respectivamente).

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren algunas características particulares del FEO asociado a NF1, tales como: menor edad al diagnóstico, mayor aparición incidental y predominio del sexo fe-

menino. Aunque todos los FEO en NF1 fueron funcionantes, sólo 2 de los 5 pacientes presentaron HTA. Se recomienda, por tanto, considerar periódicamente la posibilidad de desarrollar un FEO en la NF1, incluso sin HTA. Asimismo sería aconsejable descartar la presencia de signos clínicos de NF1 en todos los pacientes con FEO para evitar un diagnóstico tardío.

## 103. ESTUDIO GENÉTICO DE 3 GENERACIONES DE UNA MISMA FAMILIA PORTADORA DE MUTACIÓN SDH-D Y SUS DIFERENTES FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

M.J. Picón, M. Molina, I.M. Cornejo, C. Hernández y F.J. Tinahones  
Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. España.

**Introducción:** Los feocromocitomas-paragangliomas son tumores neuroendocrinos que se originan a partir de células cromafines neuroendocrinas y que tienen una incidencia anual de 0,8/100.000 hab/año. Suelen ser esporádicos pero, en ocasiones, se asocian a síndromes genéticos derivados de mutaciones de genes susceptibles. Dependiendo de la mutación, hasta el 50% de las personas portadoras de la misma van a desarrollar tumores.

**Métodos:** Presentamos el mapa genético de una familia portadora de mutación del gen de la succinato deshidrogenasa tipo D que se hereda de forma autosómica dominante con un fenómeno de imprinting materno. El caso índice (mujer de 21 años) se presenta como un paraganglioma maligno retroperitoneal con carcinomatosis diseminada en 2006 que actualmente se encuentra con la enfermedad controlada radiológicamente y bajo tratamiento con análogos de somatostatina. Se recogieron los datos de cuatro generaciones de la misma familia, partiendo de 5 hermanos, todos ya fallecidos de causas no relacionadas con cuadros de paragangliomas. En las tres generaciones siguientes se realizaron un total de 21 estudios genéticos.

**Resultados:** De los 21 pacientes estudiados, 11 resultaron positivos para la mutación: 6 por línea materna (a los que se procedió a consejo genético) y 5 por línea paterna (a los que se realizó despistaje de la enfermedad). De este último grupo, 3 sujetos presentaron enfermedad en forma de paraganglioma de cabeza, cuello y tórax. 2 sujetos están, *a priori*, libre de enfermedad. Las pruebas diagnósticas realizadas fueron: determinación de catecolaminas, metanefrinas y dopamina en orina de 24 horas (siempre normal), ecografía cervical, TAC toraco-abdominal y Octreoscan. Siendo el Octreoscan la prueba radiológica que detectó más fácilmente los tumores.

**Conclusiones:** Mantener un nivel de alerta en cuanto a la posibilidad de cuadros genéticos en estos tumores puede permitir el diagnóstico precoz de las lesiones en familiares asintomáticos.

## 104. DETECCIÓN DE PARAGANGLIOMAS EN PORTADORES DE MUTACIÓN EN SDHB: PENETRANCIA Y RELEVANCIA DE LOS "MICROPARAGANGLIOMAS"

A. Casteràs<sup>a</sup>, N. Stjepanovic<sup>b</sup>, C. Zafón<sup>a</sup>, X. Merino<sup>c</sup>, J. Balmaña<sup>b</sup>, J. Capdevila<sup>b</sup> y J. Mesa<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Oncología Médica; <sup>c</sup>Servicio de Radiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

**Introducción:** La penetrancia de paragangliomas (PG) en portadores de mutaciones en el gen succinato deshidrogenasa B (SDHB+) se estima en 75%, siendo a los 40 años entorno al 40%, que desciende al 12% si se desestiman los casos índice. Se recomienda iniciar el cribado a partir de los 7-10 años de edad. Se ha apuntado a que sexo masculino y ciertas mutaciones propician un desarrollo más precoz.

**Objetivos:** Estudiar la frecuencia de PG en familiares SDHB+, características y evolución clínica.

**Métodos:** Se revisan las familias afectas de PG SDHB+ en seguimiento en nuestro centro (estudio incluye catecolaminas/metaneprinas urinarias, RM de cuerpo entero y gammagrafía funcional).

**Resultados:** Se describen 23 casos SDHB+ pertenecientes a 5 familias (16 mujeres, edad media  $37,6 \pm 18,9$ ). La edad de presentación de PG en los casos index fue  $37 \pm 18,5$  años [17-59], 4 casos abdominales retroperitoneales, 1 mediastínico. Tres de ellos fallecieron con enfermedad metastásica diseminada a pesar de múltiples abordajes. Se realiza seguimiento de los 18 familiares que resultaron SDHB+ (13 mujeres, edad media actual  $37,6 \pm 18,9$  [13-83]). En 5/18 (27,7%) se detectó PG (edad media  $23 \pm 9,38$  años [12-36]), 3 de ellos con enfermedad macroscópica al diagnóstico (niña 12a con PG torácico, 2 hermanos de 22 y 28a con PG de cuello). Dos casos (varones de 17 y 36a) muestran lesiones múltiples infracentimétricas en área tóraco-cervical, sospechosas de PG por imagen, con estudio hormonal y gammagráfico (MIBG y octreoscan) negativos. Dada la estabilidad/crecimiento milimétrico de las lesiones en el seguimiento a 2 años, mantenemos conducta conservadora.

**Conclusiones:** En familiares SDHB+ se ha detectado PG en aproximadamente un cuarto de los casos, todos en menores de 40 años, debido probablemente a un cribado exhaustivo. Se han hallado PG en diferentes estadios, incluso muy precoz, que podríamos catalogar de "microparaganglioma", del que desconocemos el grado de progresión y malignidad en contexto SDHB+. Deberían establecerse protocolos de seguimiento adecuados en estos casos.

#### 105. PARAGANGLIOMAS CERVICOCEFÁLICOS: ESTUDIO GENÉTICO Y SEGUIMIENTO DE 97 CASOS

J.M. Recio, Á. Muñoz, J.M. Miralles, J.J. Corrales, C. Higuera, R. Cáceres, H. Villanueva, C. Robles y R. González

Hospital Universitario de Salamanca. España.

**Introducción:** Los tumores derivados del s. paraganglionar son infrecuentes. El 90% se encuentra en la glándula suprarrenal y el 10% restante son extrasuprarrenales de los cuales el 85% se localizan en el abdomen, el 12% en el tórax y el 3% en la región cervicocefálica (PgCC). Su proximidad estructuras importantes, suponen una gran dificultad para su resección. Esto hace necesaria la derivación de estos pacientes a centros de referencia con equipos multidisciplinares y un adiestramiento quirúrgico específico.

**Objetivos:** Determinar si existe correlación entre la mutación genética de los paragangliomas cervicocefálicos, su localización y supervivencia.

**Métodos:** Estudio retrospectivo. Criterios de inclusión: pacientes con paragangliomas cervicocefálicos (PgCC) tratados en nuestro hospital entre los años 2000 a 2016. Se incluyeron 97 pacientes, 65 mujeres (66%) y 32 varones (33%), con edades comprendidas entre 14 y 84 años (edad media: 49 años). Fueron estudiados los genes SDHB, C Y D.

**Resultados:** El 98% eran no funcionantes (metaneprinas/or. 24 horas N). De los 97 pacientes 24 (23%) presentaron mutaciones genéticas. De entre ellos 9 pacientes tenía la mutación SDHB (41%); 8 pacientes tenía la mutación SDHC (37%); 5 pacientes tenía la mutación SDHD (20%). No hubo correlación entre la mutación genética y la localización tumoral. De los pacientes con la mutación SDHB el 11% tuvieron metástasis en el momento del diagnóstico, comparados con el 3% de del grupo con tumores esporádicos. Los PgCC vagales constituyeron el 11% (10 pacientes) y tuvieron la mayor tasa de malignidad 15% de los casos.

**Conclusiones:** En los PgCC de nuestra serie la mutación encontrada con mayor frecuencia fue la SDHB, que no se correlacionó con la localización y que en los casos con metástasis tuvieron una supervivencia más corta.

#### 106. TRATAMIENTO CON LUTECIO Y MIBG EN EL PACIENTE CON PARAGANGLIOMA METASTÁSICO

M. del Olmo<sup>a</sup>, P. Bello<sup>a</sup>, A. Ballesteros<sup>a</sup>, I. Tena<sup>b</sup>, M. Fonfría<sup>b</sup> y J.F. Merino-Torres<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España.

<sup>b</sup>Hospital Provincial de Castellón. España.

**Introducción:** El paraganglioma (PGG) es un tumor poco frecuente derivado de las células cromafines. Hasta un 40% de ellos se desarrolla en el seno de un síndrome hereditario (17 genes descritos). La incidencia del PGG metastásico (PGGMtx) en la población general es de 1 por 4.000.000/hab. El manejo terapéutico del PGGMtx es complejo, no existen guías ni algoritmos a seguir y el número de pacientes reportados es escaso, limitándose la mayor parte de ellos a estudios unicéntricos. El objetivo del presente estudio es describir la respuesta a tratamiento con LU-DOTATE y MIBG en 5 pacientes afectos de PGGMtx.

**Métodos:** Se trata de un estudio unicéntrico y descriptivo de 5 pacientes afectos de PGGMtx. A todos se les realizó estudio completo en el servicio de Medicina Nuclear que incluyó: Octreoscan, MIBG y PET-TAC. Se decidió tratamiento en función de la captación: 3 de ellos recibieron tratamiento con LU-DOTATE y 2 con MIBG entre los años 2014-2016. Los resultados se presentan como media (DE).

**Resultados:** 5 pacientes (3 hombres). Edad media al diagnóstico del tumor primario fue de 31,2 años (14,5), la edad al tratamiento fue de 35,6 (17,4). 2 de ellos presentaban mutación en SDHB, 1 en NF1, y los otros 2 están pendientes de resultados de estudio genético. En el momento del tratamiento la localización más frecuente de metástasis fueron las óseas. El LU-DOTATE se administró en 3-4 ciclos con una dosis media de 215 mCi; la MIBG se administró en 1-2 ciclos con dosis media de 170 mCi. Tras la administración se observó una reducción media en los valores de metaneprinas de un 55% respecto a basal. La supervivencia libre de progresión fue de 12,8 meses (9-36). La tolerancia fue buena, en 1 apareció hipotiroidismo y en otro se tuvo que espaciar el ciclo por anemia que se recuperó de manera espontánea.

**Conclusiones:** El estudio funcional en los pacientes con paraganglioma y en especial en PGGMtx posibilita nuevos tratamientos. Los tratamientos con LU-DOTATE y MIBG no sólo presentan una buena respuesta en SLP sino que también mejoran el síndrome catecolaminérgico con buena tolerancia y escasos efectos secundarios. Se precisan más estudio que consoliden mejores estrategias terapéuticas.

#### 107. TUMORES AVANZADOS CON RECEPTORES POSITIVOS DE SOMATOSTATINA TRATADOS CON 177LU-DOTATE: EXPERIENCIA EN UN CENTRO TERCIARIO

A. Ballesteros, M.I. del Olmo, Á.A. Segura, P. Bello, J.A. Méndez y J.F. Merino

Hospital Universitari i Politènic La Fe. Valencia. España.

**Introducción:** Los resultados del NETTER 1 han mostrado un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión (PFS) en los pacientes tratados con 177Lu-Dotate, además de un beneficio preliminar en supervivencia global. Presentamos la experiencia en nuestro centro entre 2014-2016 con los pacientes tratados con 177Lu-Dotate.

**Métodos:** Estudio descriptivo de pacientes con tumores avanzados con positividad para el receptor de somatostatina tratados con 177Lu-Dotate tras progresión a tratamiento previo. El programa utilizado para el análisis estadístico fue el SPSS, versión 22.

**Resultados:** Se trataron 8 pacientes. 6 mujeres, con edad media de 43,4 años. Histológicamente: 5 tumores neuroendocrinos (62,5%) (3 pancreáticos y 2 ileales), 2 paragangliomas (25%) y 1 carcinoma folicular de tiroides (12,5%). Todos los pacientes presentaban un estadio IV, siendo las localizaciones más frecuentes de metástasis: hueso 75% (6 pacientes), hígado 50% (4 pacientes) y pulmones 25% (2 pacientes). Todos los pacientes habían recibido tratamiento previo: 2 cirugía exclusiva, 5 recibieron tratamiento multimodal: 1 paciente fue tratado con análogos de la somatostatina (SA) y cirugía, 2 con SA exclusivamente y 1 paciente recibió cirugía, SA, temsirolimus y sunitinib. El paciente con carcinoma folicular de tiroides recibió tratamiento con cirugía, radioyodo, sorafenib, sunitinib, everolimus, adriamicina y SA. La infusión de lutecio se realizó cada ocho semanas, por cuatro ciclos. 2 pacientes recibieron solo tres, dada la excelente respuesta. A día del análisis estadístico, la PFS fue de 21 meses (3-30 meses).

**Conclusiones:** En nuestro centro estamos utilizando lutecio en tumores con histología diversa pero con expresión de receptores de la somatostatina como punto en común, obteniendo unos excelentes resultados con baja frecuencia de efectos adversos. Probablemente, la tendencia próxima sea la de administrar <sup>177</sup>Lu-Dotate como tratamiento de segunda línea tras progresión a SA.

### 108. EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA EN PACIENTES CON TUMORES NEUROENDOCRINOS GÁSTRICOS GRADO 1

E. Perelló<sup>a</sup>, I.M. Ortega<sup>a</sup>, C. Súaia<sup>a</sup>, R.I. Lorente<sup>a</sup>, S. Martínez<sup>b</sup>, J.T. Real<sup>b</sup> y J.F. Ascaso<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia. España.

<sup>b</sup>Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. Ciberdem. Hospital Clínico Universitario de Valencia. España.

**Introducción:** El tratamiento actual de los tumores neuroendocrinos gástricos (TNEg) de grado 1 es controvertido, realizándose preferentemente polipectomía gástricas de repetición. Esto supone numerosas endoscopias y procedimientos. Nuestro objetivo es demostrar que el uso de análogos de somatostatina (ASMT) como terapia adyuvante a las resecciones endoscópicas es de utilidad para el control de la enfermedad.

**Métodos:** Se trata de un estudio pre- y post-tratamiento en 5 pacientes (4 hombres y 1 mujer) con TNEg multicéntricos (ver criterios de inclusión) que recibieron tratamiento, durante al menos 12 meses con ASMT en forma depot como adyuvante de la resección endoscópica. Criterios de inclusión: TNEg grado 1 definidos por un Ki67  $\leq$  2% y un índice mitótico  $<$  2, excluyendo aquellos que recibieron tratamiento quirúrgico. Los pacientes fueron incluidos de forma consecutiva de consultas externas de Endocrinología de varios hospitales de la provincia de Valencia. El diagnóstico se hizo entre 2011-2014, con una edad media al diagnóstico de 60,8  $\pm$  9,43 años.

**Resultados:** En las endoscopias previas al inicio de ASMT se identificaron una media 3,2  $\pm$  2,64 pólipos tumorales con un diámetro medio de 1,43  $\pm$  0,64 cm. Todos los pacientes presentaron metaplasia intestinal y 4 de ellos, anemia perniciosa. En 3 casos no se detectó recidiva tras al menos 12 meses de tratamiento y 2 endoscopias de control consecutivas, siendo la media de tiempo libre de enfermedad de 32  $\pm$  9,12 meses. La media de tiempo desde el fin de tratamiento es de 27,6  $\pm$  8,45 meses. 2 casos presentaron recidiva, uno tras la retirada de tratamiento y otro durante el tratamiento. En ambos hubo remisión de la enfermedad con la prolongación del ASMT. No hubo intolerancia al tratamiento en ningún caso.

**Conclusiones:** Los ASMT son eficaces y seguros en el tratamiento adyuvante de TNEg grado 1, planteándose como una buena alternativa al clásico seguimiento endoscópico con polipectomías de repetición.

### 109. QUIMIOEMBOLIZACIÓN DE METÁSTASIS HEPÁTICAS DE TUMORES NEUROENDOCRINOS (TNE): EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA. ¿CRITERIOS CHOI O RECIST?

P. Escribano Taioli, A. Mejías Espada, E. Atienza Sánchez, M. Gamo Gallego, L. Villalobos León y C. Blanco Carrera

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. España.

**Introducción:** Los Criterios RECIST modificados se basan en la reducción del tamaño tumoral tras tratamiento. Los Criterios Choi incorporan además el valor de atenuación como variable de respuesta. El objetivo de nuestro estudio es valorar la respuesta a la quimioembolización (TACE) de metástasis hepáticas de TNE comparando ambos criterios.

**Métodos:** Serie de casos de 5 pacientes con metástasis hepáticas de TNE no resecables tratadas mediante TACE (esferas 200 micras con 150 mg doxorubicina) entre octubre 2015 y Abril 2017. Se evaluó la respuesta según criterios RECIST modificados y Choi en el TAC realizado 3 meses después.

**Resultados:** Realizamos 17 TACE (media 3 TACE/paciente) en 5 casos (3 mujeres, edad media 62 años) con TNE G1-G2 (Ki-67 1-15%) no funcionante de páncreas (3), recto (1) y uno de origen desconocido con síndrome carcinoide. Habían recibido tratamiento previo con cirugía: 3 casos, análogos de somatostatina: 5 casos y everolimus: 1 caso. La media de la suma de los diámetros de las lesiones diana antes y después del tratamiento fue respectivamente de 11,62 y 9,58 cm. La reducción del tamaño de las lesiones diana en los 5 pacientes fue: 26%, 12%, 22,5%, 11% y 13%. Mientras que la reducción de la densidad fue: 37%, 82%, 54%, 64% y 58,7%. Así, según los Criterios RECIST modificados los 5 casos presentaban estabilidad de la enfermedad, mientras que según Criterios Choi todos tuvieron una respuesta parcial. En el seguimiento posterior, 2 de los pacientes han progresado.

**Conclusiones:** El empleo de criterios Choi en la evaluación de la respuesta de las metástasis hepáticas de TNE a la TACE, modifica el resultado de respuesta al tratamiento, lo cual tiene implicaciones en el manejo posterior de estos pacientes. Necesitamos ampliar el número de casos para conocer si la respuesta según criterios Choi guarda mejor relación con la evolución clínica de los pacientes que la respuesta según criterios RECIST.

## Diabetes mellitus

### 110. TEMPERATURA AMBIENTE Y PREVALENCIA DE DIABETES EN POBLACIÓN ADULTA ESPAÑOLA. ESTUDIO DI@BET.ES

S. Valdés<sup>a</sup>, C. Maldonado-Araque<sup>a</sup>, V. Doulatram<sup>a</sup>, A. Goday<sup>b</sup>, A. Calle<sup>c</sup>, L. Castaño<sup>d</sup>, E. Delgado<sup>e</sup>, J. Franch-Nadal<sup>f</sup>, F. Sorriquer<sup>a</sup> y G. Rojo-Martínez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga. IBIMA. Ciberdem. España. <sup>b</sup>Endocrinología y Nutrición. Hospital del Mar. Barcelona. España. <sup>c</sup>Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Carlos. Ciberdem. Madrid. España. <sup>d</sup>Hospital Universitario Cruces. Biocruces. UPV/EHU. Ciberdem. Barakaldo. España. <sup>e</sup>Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España. <sup>f</sup>EAP Raval Sud. Institut Català de la Salut. Red GEDAPS. Primary Care. Unitat de Suport a la Recerca (IDIAP-Fundació Jordi Gol). Ciberdem. Barcelona. España.

**Introducción:** La actividad del tejido adiposo marrón (BAT) es sensible a cambios en la temperatura ambiente. Una menor actividad de BAT podría resultar en una mayor insulinresistencia y mayor riesgo de desarrollar DM.

**Métodos:** El estudio di@bet.es es un estudio epidemiológico de ámbito nacional, transversal. Población diana: toda la población española > 18 años. Muestra: 5.072 personas en 100 conglomerados. Participación: 57%. Variables: encuesta sociodemográfica y clínica, encuesta sobre actividad física (IPAQ) y frecuencia de consumo de alimentos, exploración física (peso, talla, IMC, cintura, cadera, tensión arterial), extracción de sangre en ayunas y post-SOG (75g). Variable específica para este análisis: temperatura media anual del municipio de residencia según datos de la Agencia estatal de Meteorología (1971-2000).

**Resultados:** En modelos de regresión lineal ajustados a edad, sexo, IMC, nivel educacional, score de dieta mediterránea, actividad física (IPAQ) y altitud, se encontró una asociación positiva entre  $t^a$  media anual y la glucemia en ayunas ( $\beta$  0,091,  $p < 0,001$ ), la glucemia 2h post SOG ( $\beta$  0,050,  $p = 0,007$ ) y el HOMA-IR ( $\beta$  0,050,  $p = 0,003$ ). En modelos de regresión logística multivariante ajustados a estas mismas variables, las odds ratios de diabetes (vs normogluce-mia) en los diferentes cuartiles según su  $t^a$  media anual, fueron 1 (referencia) en el cuartil 1 ( $t^a$  10-14 $^o$ ), 1,08 (0,83-1,41) en el cuartil 2 ( $t^a$  14-15,1 $^o$ ), 1,42 (1,10-1,84) en el cuartil 3 ( $t^a$  15,1-17,3 $^o$ ), y 1,73 (1,32-2,28) en el cuartil 4 ( $t^a$  17,3-21,3 $^o$ ) ( $p$  para diferencia  $< 0,001$ ,  $p$  para tendencia  $< 0,001$ ).

**Conclusiones.** Los datos sugieren una asociación entre la temperatura media anual de la zona de residencia y la prevalencia de Diabetes en la población española en modelos controlados por variables demográficas, de estilo de vida y adiposidad.

Financiación: CIBERDEM, Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III (PI14/00710), Sociedad Española de Diabetes.

## 111. OBSERVACIONES SOBRE DIABETES: DESCONTROL EN INGRESADOS EN CIRUGÍA VASCULAR Y MORTALIDAD

P. Losada<sup>c</sup>, M. Molina<sup>a</sup>, A. Garrido<sup>b</sup> y J.L. Carrillo<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Medicina Interna; <sup>c</sup>Cardiología. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. España.

**Objetivos:** Analizar la prevalencia de descompensación de diabetes (DM) y su influencia sobre la mortalidad (M) de los pacientes ingresados en la planta de Cirugía Vascular (CV).

**Métodos:** Análisis descriptivo de pacientes ingresados en CV que sufrieron algún tipo de descompensación médica que precisó avisar a un equipo (E) de Medicina Interna, Endocrinología y Cardiología. Se evaluó la prevalencia de cifras de glucemia anormales según el criterio del Cirujano Vascular que realizó la consulta y la M de los pacientes con antecedentes de DM.

**Resultados:** Desde 02/2011 a 12/2014 se realizan 173 consultas a E respecto a pacientes ingresados en CV que sufrieron alguna descompensación médica. De éstos, 94 (49,1%) presentaban antecedentes de DM. El motivo de consulta fue "DM mal controlada" en 8 pacientes (4,6%); presentaban hiperglucemia 4 (50%) e hipoglucemia otros 4 (50%), así como "control de factores de riesgo vascular" en 18 (10,4%). Tras el análisis de todos los pacientes, solo se diagnosticaron al alta de DM descompensada 22 (12,7%). Esto supone una descompensación real del 23,4% de los pacientes con DM conocida. Su M fue, casualmente, también del 23,4% (22 pacientes), siendo la M de los descompensados del 16,76%.

**Conclusiones:** La DM es causa única de descompensación médica en el 4,6% de los ingresados en CV. Asociada a descompensación de otros factores de riesgo vascular, 1/4 de los diabéticos conocidos presentó cifras anormales de glucemia. Los pacientes con antecedentes de DM presentan una M muy superior a la global de pacientes

descompensados en esta área. Sugerimos que una evaluación precoz de las cifras de glucemia y una estricta vigilancia a los pacientes diabéticos que sufren alguna descompensación médica en CV, por parte de E podría ser beneficioso en términos de morbi-mortalidad, ya que estudios previos asocian el descontrol diabético en ingresados en Cirugía Vascular a una estancia media 9 días superior con respecto a los no diabéticos.

## 112. OBSERVACIONES SOBRE DIABETES: DESCONTROL EN INGRESADOS EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y MORTALIDAD

A. Garrido<sup>b</sup>, M. Molina<sup>a</sup>, P. Losada<sup>c</sup> y J.L. Carrillo<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Medicina Interna; <sup>c</sup>Cardiología. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. España.

**Objetivos:** Analizar la prevalencia de episodios de descompensación diabética y la tasa de mortalidad (M) en pacientes ingresados en el área de Cirugía Ortopédica y Traumatología (COT).

**Métodos:** Análisis descriptivo de pacientes ingresados en el Servicio de COT que presentaron cifras de glucemia anormalmente elevadas o disminuidas según el criterio del Cirujano Ortopédico que realizó la consulta. Se analizan los pacientes que presentaban DM conocida y su M.

**Resultados:** Desde junio de 2008 a diciembre de 2014 se realizan 1486 interconsultas e un equipo (E) de Medicina Interna, Cardiología, y Endocrinología respecto a pacientes ingresados en el área de COT que han sufrido alguna descompensación médica durante el ingreso. De éstos, 437 (29,4%) presentaban antecedentes de DM. El motivo de consulta fue DM mal controlada en 124 pacientes (8,3%); presentaban hiperglucemia 111 pacientes (89,5%) e hipoglucemia 13 (10,5%). Sin embargo, dado que las consultas se realizaron a criterio del cirujano ortopédico que la solicitaba, tras la evaluación inicial de todos estos pacientes, sólo se procedió al diagnóstico de DM mal controlada al alta en 108 (el 7,4% del total de pacientes descompensados), ya que el resto, a pesar de presentar glucemias superiores a 125 en ayunas, se consideraron controladas teniendo en cuenta su situación clínica particular. Esto supone una descompensación real del 24,7% de los pacientes con DM conocida. Su M fue del 11,21% (49 pacientes), siendo la M de los descompensados del 10,3%.

**Conclusiones:** La DM es causa de descompensación médica en el 8,3% de los pacientes ingresados en COT. Uno de cada cuatro diabéticos conocidos presentó cifras anormales de glucemia. Los pacientes con antecedentes de DM, descompensada o no, presentan una M ligeramente superior a la global de pacientes descompensados en esta área. Sugerimos que una evaluación precoz de las cifras de glucemia por parte de E podría ser beneficiosa en términos de morbi-mortalidad.

## 113. ANÁLISIS DEL MANEJO DE LA HIPERGLUCEMIA EN NUESTRO CENTRO

F. del Val, J. Silva, F.J. Gómez, Á. García Manzanares, M. López, I. Gómez y B.M. Torres

Hospital General La Mancha-Centro. Alcázar de San Juan. España.

**Objetivos:** Analizar el manejo de la hiperglucemia en nuestro centro en pacientes no críticos con DM2 conocida o con hiperglucemia durante el ingreso y la influencia del grado de control previo. Comparar el manejo y resultados en las áreas médica y quirúrgica.

**Métodos:** Estudio observacional (dos cortes). Se revisaron historias de pacientes con > 3 días de ingreso. Se excluyó unidades de críticos, pediatría y ginecología y obstetricia y pacientes DM1. Se recogió tratamiento antidiabético y HbA1c previos y tratamiento, controles

de glucemia capilar e hipoglucemias en ingreso de forma global y por áreas.

**Resultados:** Se revisaron 438 pacientes, 105 (23,9%) con hiperglucemia o DM2 previa (21,9% sin DM2 conocida). El 63% eran varones, con una edad de  $78,2 \pm 10,0$  años. El 86,8% estaban ingresados en el área médica. En los pacientes con DM-2 conocida el 5,6% en tratamiento con dieta, 33,7% 1 antidiabético (ADO), 28,1% > 1 ADO, 15,7% ADOs + insulina y 16,9% insulina. El 50,9% contaban con HbA1c 6 meses antes del ingreso ( $7,3\% \pm 1,6$ ). En el ingreso, glucemia capilar  $182 \pm 56$  mg/dl, realizándose  $7,98 \pm 1,91$  glucemias capilares al día. El 7,1% presentó hipoglucemias (< 70 mg/dl). El 90,4% recibió tratamiento con insulina (43,3% basal y basal-bolo, 56,7% correcciones con insulina prandial), dosis  $20,75 \pm 16,5$  UI/d. Un 2,6% de los pacientes mantuvo ADOs domiciliario. No hubo diferencias en las características de los pacientes, control metabólico previo y durante el ingreso ni en la tasa de hipoglucemias entre el área médica y quirúrgica. En el área quirúrgica se utilizó más la pauta correctora de insulina rápida (66,6% vs 53,9%, ns). Los pacientes con HbA1c > 8% preingreso presentaron peor control (glucemia media  $249 \pm 73$  vs  $174 \pm 48$  mg/dl).

**Conclusiones:** El grado de control previo parece determinar el control glucémico durante el ingreso. Existen áreas de mejora en el manejo de la hiperglucemia en el hospital (HbA1c previo al ingreso y alto uso de pautas correctoras de insulina).

#### 114. ESTUDIO COMPARATIVO DEL MANEJO DE LA HIPERGLUCEMIA HOSPITALARIA EN HOSPITALES DE CASTILLA-LA MANCHA

M.Á. Valero<sup>a</sup>, M. Olmos<sup>b</sup>, J. Silva<sup>c</sup>, A. Martínez<sup>d</sup>, E. Costilla<sup>e</sup>, B. Blanco<sup>a</sup>, F. Botella<sup>b</sup>, F.J. Gómez<sup>c</sup>, M. Olivares<sup>d</sup> y S. Herranz<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Hospital General Nuestra Señora del Prado. Toledo. España.

<sup>b</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. España.

<sup>c</sup>Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. España.

<sup>d</sup>Complejo Hospitalario de Toledo. España. <sup>e</sup>Hospital Universitario de Guadalajara. España.

**Introducción:** La hiperglucemia aumenta la morbimortalidad en pacientes hospitalizados.

**Objetivos:** Describir la situación del paciente con hiperglucemia y diabético hospitalizado; comparar pautas de tratamiento con su grado de control; y comparar el manejo y control glucémico entre los diferentes hospitales de Castilla la Mancha.

**Métodos:** Estudio observacional de los pacientes adultos no críticos con diagnóstico previo de DM2 o hiperglucemia hospitalaria. Se recogieron datos de tratamiento y control glucémico ambulatorio (HbA1c), así como de manejo, utilización de protocolos de DM, pautas de tratamiento, controles de glucemia capilar y presencia de hipoglucemias. Se excluyeron los pacientes ingresados en UVI, coronaria, REA, UCE, pediatría, ginecología y obstetricia, así como los DM tipo 1.

**Resultados:** De 2.738 historias, 918 pacientes presentaron hiperglucemia hospitalaria (15%), o tenían DM conocida (85%). De los DM conocidos el 4% no tenía tratamiento farmacológico, el 30% un único hipoglucemiante no insulina y el 34% insulina ± hipoglucemiantes. En el 60% de los conocidos se disponía de HbA1c dentro de los 6 meses previos, con una HbA1c mediana de 6,9%; siendo esta el mejor predictor del grado de control en hospitalización. Casi el 10% de los pacientes con hipoglucemiantes previo al ingreso, los mantuvieron durante este, en > 40% de forma inadecuada. En hospitales con protocolo, este fue seguido en el 54%, presentando en ellos una mayor utilización de insulinas basales y menor porcentaje de pacientes con glucemias > 200 mg/dl.

**Conclusiones:** La HbA1c previa fue el mejor indicador de control glucémico en adultos hospitalizados no críticos. Se debería reevaluar

las causas del irregular uso de los protocolos de hiperglucemia hospitalarios.

#### 115. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS CON DESCOMPENSACIONES AGUDAS EN TRATAMIENTO CON SULFONILUREAS EN UN SERVICIO DE URGENCIAS HOSPITALARIO

L.Á. Cuéllar Olmedo<sup>a</sup>, M. Sanz Almazán<sup>b</sup>, R. López Izquierdo<sup>a</sup>, M. Gutiérrez Martínez<sup>a</sup>, V. Carbajosa Rodríguez<sup>a</sup>, C. Crespo Soto<sup>a</sup>, T. Martín González<sup>a</sup>, J.M. Palacio Mures<sup>a</sup>, M.C. Terroba Larumbe<sup>a</sup> y M. Ventosa Viña<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. España. <sup>b</sup>C.S de Riaza. Segovia. España.

**Introducción:** Las sulfonilureas (SU), fármacos eficaces en el tratamiento de la diabetes mellitus 2 (DM2) han visto reducido su uso asociado a su dudosa seguridad cardiovascular, riesgo de hipoglucemia y aumento de peso.

**Objetivos:** Características clínicas del uso de SU en DM2 que acuden a un Servicio de Urgencias (SU) por descompensaciones.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo realizado en el SU de un hospital de tercer nivel. Se evaluaron DM2 en tratamiento con SU con descompensación hiper/hipoglucémica de julio a diciembre 2014. Variables: edad, género, tipo descompensación, comorbilidad (Índice Charlson (IC)), niveles de creatinina e ingreso. Comparación variables cualitativas: Chi-cuadrado, cuantitativas: U de Mann-Whitney. Significación:  $p < 0,05$ . Software: SPSS 20.0 para Windows.

**Resultados:** Acudieron al SUH 100 DM2, 56 (56%) en tratamiento antidiabéticos orales (ADO); de ellos 35 (62,5%) solo ADOs y 21 (37,5%) insulina más ADOs. 19 (19%). Los pacientes que tomaban SU: Monoterapia: 6 (31,6%), doble terapia: 10 (51,7%), triple terapia: 3 (16,7%). De todos hay 2 que usaban también insulina. Edad: mediana hombres (78 (53-89)), mujeres (72 (54-92))  $p > 0,05$ . Comorbilidad: alta: 89,5%, baja-media: 10,5%. Descompensación: hiperglucemias 11 (57,9%). Hipoglucemias 8 (42,1%) por grupos Monoterapia: hipoglucemia: 5 (83,3%); Doble terapia: hiperglucemia: 7 (70%); Triple terapia: hiperglucemia: 3 (100%).  $p < 0,05$ . La creatinina era mayor de 1,5 mg/dl en 5 pacientes (27,8%) y mayor de 2 mg/dl en 2 (11,1%). Ingresaron 8 (42,1%): 5 (62,5%) hipoglucemia, 3 (27,3%) Hiperglucemia ( $p > 0,05$ ).

**Conclusiones:** Pacientes con DM 2 que toman SU con descompensación en un SUH: 1. Es frecuente el uso de SU, un alto porcentaje en mono y doble terapia. 2. La hiperglucemia es la descompensación más importante. 3. La edad de los pacientes es avanzada. 4. Alta comorbilidad. 5. Es frecuente el deterioro de la función renal. 6. Ingresan más de la mitad de los pacientes por hipoglucemia.

#### 116. EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE UN PROTOCOLO INTRAHOSPITALARIO DE MANEJO DEL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS (DM) EN TRATAMIENTO CON CORTICOIDES

A. Agudo Tabuenca<sup>a</sup>, J.A. Gimeno Orna<sup>a</sup>, D. Sáenz Abad<sup>a</sup>, C. Lahoza Pérez<sup>a</sup>, J. Campos Fernández<sup>b</sup>, L. Borau Maorad<sup>a</sup>, J.J. Ortez Toro<sup>a</sup>, C.M. Peteiro Miranda<sup>a</sup>, I.I. Murillo Díaz de Cerio<sup>a</sup> y M. Jordán Domingo<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.

<sup>b</sup>Hospital San Pedro. Logroño. España. <sup>c</sup>Fundación Hospital Calahorra. España.

**Objetivos:** El objetivo fue evaluar la eficacia de un protocolo destinado a mejorar el control glucémico hospitalario de los pacientes con DM en tratamiento con corticoides.

**Métodos:** Estudio cuasi experimental (no aleatorizado) prospectivo con 2 grupos: grupo con aplicación del protocolo (GpoP) y grupo control (GpoC). Se incluyeron pacientes con DM tipo 2 previa al ingreso y tratados con dosis de prednisona de  $\geq 0,5$  mg/Kg/día durante  $\geq 72$  horas. Todos los pacientes recibieron insulina programada. Las variables dependientes fueron la glucemia media (GM) y el riesgo de presentar una GM  $\geq 200$  mg/dl durante el ingreso. La intervención fue un protocolo basado en insulinización basal-bolo con 1 o 2 dosis de análogo basal y 4 dosis de análogo rápido. Las diferencias de GM entre los grupos se ajustaron para glucemia al ingreso, HbA1c, tratamiento con insulina en domicilio, índice de masa corporal, índice de Charlson y dosis de corticoide. Se utilizaron regresión lineal y logística para el análisis multivariante. Se consideraron significativos valores de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se incluyeron 131 pacientes (71 GpoP y 60 GpoC) con edad de 72,2 (DE 11,2) años. El motivo de ingreso más frecuente fue EPOC (74%). La duración del ingreso fue 13,4 (DE 10,5) días y la dosis media de prednisona 55 (DE 25) mg/día (53 GpoP vs 57 GpoC;  $p = ns$ ). Los pacientes del GpoP recibieron mayor dosis de insulina por Kg que los del GpoC (0,94 vs 0,53;  $p < 0,0001$ ). La GM fue inferior en el GpoP que en el GpoC (192 vs 205 mg/dl;  $p = 0,03$ ). La diferencia media ajustada fue de -15 (IC95%: -26 a -3) mg/dl. La aplicación del protocolo redujo el riesgo de presentar en el ingreso una GM  $\geq 200$  mg/dl (OR = 0,31; IC95% 0,11-0,91;  $p = 0,031$ ). No hubo diferencia significativa en la proporción de hipoglucemias entre el GpoP y el GpoC (27 vs 15%).

**Conclusiones:** La aplicación de un protocolo basal-bolo con 4 dosis de análogo rápido puede mejorar el manejo hospitalario del paciente con DM en tratamiento con corticoides.

### 117. VALORACIÓN DE LA IMPLANTACIÓN DE UN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA SECUNDARIA A GLUCOCORTICOIDES EN PACIENTES RESPIRATORIOS

D.E. Barajas Galindo, A. Vidal Casariego, P. Fernández Martínez, T. Ramos Martínez, E. González Arnáiz, A. Hernández Moreno, M. Alejo Ramos, S. García Arias, M.D. Ballesteros Pomar e I. Cano Rodríguez

Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Asistencial Universitario de León. España.

**Introducción y objetivos:** La hiperglucemia secundaria al uso de corticoides es una constante clínica, cuyas consecuencias han sido poco valoradas. Se desarrolló un protocolo de diagnóstico y tratamiento en el Complejo Asistencial Universitario de León en enero de 2016, basado en la determinación de glucemia a las 20:00 horas en pacientes con corticoterapia y el tratamiento con insulina subcutánea de forma estructurada. El objetivo de este estudio es comparar los resultados en práctica clínica en cuanto al control glucémico y las posibles complicaciones asociadas tras la implantación del mismo.

**Métodos:** Estudio de cohortes en pacientes con patología respiratoria tratada con corticoterapia. Como grupo control, se valoraron pacientes ingresados entre noviembre 2014 y febrero 2015, se compararon con grupo de pacientes ingresado entre diciembre de 2016 y febrero 2017. Se recabó información de datos clínicos, tratamiento para el control glucémico, y perfil glucémico durante el ingreso (se definió hiperglucemia como la glucemia  $> 180$  mg/dl en cualquier momento).

**Resultados:** Se compararon 57 pacientes ingresados en el periodo 2014-15 con 37 pacientes del periodo 2016-17, las características de ambos grupos se resumen en la tabla. En los pacientes con hiperglucemia, encontramos diferencias a favor del grupo de protocolo en glucemia media durante el ingreso -23,80 mg/dl ( $p = 0,03$ ) y menor dosis media de insulina rápida -42,71 UI ( $p = 0,02$ ) aunque se registró mayor incidencia de hipoglucemias 3 vs 0 ( $p < 0,01$ ). No hubo diferencias en cuanto a mortalidad, reingresos ni estancia media.

**Conclusiones:** La aplicación del protocolo diseñado parece mejorar el control glucémico de los pacientes ingresados, sin embargo no se puede extrapolar un beneficio clínico del mismo con los datos actuales.

### 118. BENEFICIOS DE LA TELEMEDICINA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2): ESTUDIO ENREDA2. PERSPECTIVA DE MÉDICOS Y PACIENTES

P. Rodríguez-Fortúnez<sup>a</sup>, J. Franch-Nadal<sup>b</sup>, J. Fornos-Pérez<sup>c</sup>, F. Martínez-Martínez<sup>d</sup>, H. de Paz<sup>e</sup> y M.L. Orera-Peña<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento Médico de Mylan. Madrid. España. <sup>b</sup>CAP Drassanes Raval-Sud. Barcelona. España. <sup>c</sup>Coordinador Grupo de Trabajo de Diabetes SEFAC. Pontevedra. España. <sup>d</sup>Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. España. <sup>e</sup>Outcomes'10. Castellón. España.

**Objetivos:** Describir la situación actual del uso de la telemedicina (TM) en España en la gestión de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e identificar sus beneficios y preferencias de uso.

**Métodos:** Estudio transversal, multicéntrico realizado en ámbito nacional y aprobado por el CEIC del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid). Para el análisis de los datos se ha usado el paquete estadístico SPSS versión 19,0.

**Resultados:** Se analizaron datos de 1.036 pacientes con DM2 (50,5% hombres y edad media 60 años) y 1.030 médicos (65,15% hombres y edad media 52 años). El 76,6% de los pacientes y el 63,7% de los médicos residían en áreas urbanas. El 95,5% de los pacientes recibían tratamiento para su diabetes y según el test de Morisky Green, el 64% eran adherentes. La prevalencia de uso de TM ascendió a un 9,8% en pacientes vs a un 23,8% en médicos. La mayoría (73% vs 93% respectivamente) manifestaron que volverían a participar en otro programa de TM. No obstante, los médicos mostraron más interés que los pacientes ( $p < 0,001$ ). De manera general, el 70% de los médicos y el 74% de los pacientes consideraron que la TM había mejorado notablemente el cuidado de la enfermedad. Más del 50%

Tabla P-117

Datos epidemiológicos de ambos grupos

	Edad (años)	Sexo masculino (%)	Índice de Charlson	HbA1c (%)	Hiperglucemia (%)	Dosis equivalente diaria corticoides(mg)
2014-15 (Control)	74,65 (DE 11,93)	50,88	4,47 (DE 1,77)	6,96 (DE 0,22)	65,52	202,96 (DE 18,68)
2016-17 (Protocolo)	74,30 (DE 10,49)	64,86	4,11 (DE 1,41)	6,77 (DE 0,36)	83,33	196,63 (DE 14,67)
P	0,44	0,18	0,15	0,32	0,07	0,40

de los médicos y pacientes opinaron que con su uso se reducen el nº de visitas al médico y a enfermería ( $p < 0,01$ ). La mayoría de los médicos y pacientes consideraron que la TM desempeñaba un papel relevante en lo referente a: conocimiento de la enfermedad y su tratamiento, motivación del paciente, mejora de adherencia y satisfacción con el tratamiento, cumplimiento de las recomendaciones de dieta y ejercicio, reducción de hipoglucemias, prevención de efectos secundarios y reducción de desplazamientos.

**Conclusiones:** La telemedicina se perfila como una herramienta emergente en el manejo de la DM2 aunque su uso en España es limitado. Médicos y pacientes consideran que mejora el manejo de la enfermedad, incluso pudiendo optimizar el uso de recursos sanitarios.

### 119. ESTUDIO DE LOS DIFERENTES FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO EN LA DIABETES TIPO 2 (DM2) EN ESPAÑA POR MEDIO DE UN ANÁLISIS DAFO CUANTITATIVO

J.A. Marinich, A. González del Castillo, A. Izarra, A. Jiménez, E. Martínez León, G. Quintana Terriza, S. Saldaña Tamarit, A. Rodrigo, P. Viguera Esther y M. Gutiérrez

*Astrazeneca. Medical Department. Madrid. España.*

**Introducción:** La prevalencia de DM2 crece de forma alarmante siendo el 13,8% y llegando hasta el 24,8% en varones de 65-75 años. Además, en la DM2 confluyen patologías como la hipertensión, complicaciones micro y macrovasculares, la obesidad, etc. Estas características exigen un abordaje multifactorial. Recientemente se han publicado estudios que demuestran que fármacos para DM2 reducen la tasa de eventos cardiovasculares y alertas de farmacovigilancia. La gran cantidad de información aumenta la complejidad para definir una terapia y en este contexto se inició el proyecto NEXT. Siendo uno de sus objetivos el análisis de los factores de prescripción.

**Métodos:** Participaron 8 grupos de trabajo a nivel nacional, integrados por 6 expertos. Se realizó un DAFO cuantitativo individual y por grupos. Los factores analizados fueron: HbA1c, obesidad, efectos adversos, entre otros. La importancia de cada variable fue cuantificada. El análisis comparó a los arGLP1 vs otras terapias, y un grupo comparó prevención primaria y secundaria.

**Resultados:** Una vez analizados los DAFO se encontró una mayor valoración de las propiedades internas de los arGLP1 vs las externas. Los factores más relevantes en los que el experto piensa al iniciar una terapia fueron: la HbA1c (16%), la obesidad (16%), los resultados cardiovasculares (12%), RWE (10%) y los efectos adversos (7%). No obstante, hubo un mayor acuerdo en la importancia de: la obesidad, HbA1c y una mayor discusión en los otros factores. Hubo una buena correlación entre el análisis individual y por grupos, siendo en este último la seguridad y el control glucémico donde hubo un mayor consenso.

**Conclusiones:** Se demostró la gran complejidad a la hora de definir una terapia antihiper glucemiantes y la gran importancia del control del peso, el entorno cardiovascular, los resultados en RWE y el precio; además del control glucémico.

**Agradecimientos:** a los diferentes profesionales sanitarios que han participado en el proyecto NEXT.

### 120. MULTIMORBILIDAD EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. LA COHORTE EPICHRON

G. Rojo-Martínez<sup>a</sup>, A. Gimeno<sup>b</sup>, B. Poblador<sup>b</sup>, C. Laguna<sup>b</sup>, S. Valdés<sup>a</sup>, M.S. Ruiz de Adana<sup>a</sup>, M.J. Forjaz<sup>c</sup>, I. Guerrero<sup>d</sup>, I. Delcura<sup>e</sup> y A. Prados<sup>f</sup>

<sup>a</sup>UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario. IBIMA. Ciberdem. Málaga. España. <sup>b</sup>IACS. IIS Aragón. REDISSEC.

GRISSA. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España. <sup>c</sup>ISCIII. ENS. REDISSEC. Madrid. España. <sup>d</sup>IACS. Unidad Docente MPySP. Zaragoza. España. <sup>e</sup>UAI. GAAP. Servicio Madrileño de Salud. REDISSEC. URJC. Madrid. España. <sup>f</sup>IACS. IIS Aragón. Redisecc. GRISSA. Hospital Universitario Miguel Servet. Universidad de Zaragoza. España.

**Introducción:** La mayoría de los adultos con DM2 tienen al menos alguna otra patología presente.

**Objetivos:** Identificar patrones de multimorbilidad (MM) en la población con DM2, describir sus componentes clínicos y analizar los cambios en los patrones en función de la edad y el sexo. Un 2º objetivo es generar hipótesis acerca del proceso patofisiológico subyacente a la MM para comprender las interacciones entre las enfermedades.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo y multicéntrico, basado en la Cohorte EpiChron que integra, a nivel de paciente, información demográfica, clínica y farmacéutica de toda la población de Aragón (1,3 M de habitantes). Para el presente trabajo, se utilizó la información clínica del 2010-11. Para identificar los patrones de MM se realizó un análisis factorial exploratorio (AFE) con las diferentes morbilidades registradas en 60,008 pacientes con DM2, mayores de 18 años. El análisis se ha estratificado por edad y sexo.

**Resultados:** El 46% fueron mujeres y el 95,7% presentó MM. El número medio de patologías presentes en un mismo paciente fue de  $5,2 \pm 2,8$ . Al aumentar la edad aumenta el número de enfermedades presentes, tanto en hombres como en mujeres, existiendo importantes diferencias entre los sexos globalmente y en todos los estratos, salvo en los > 85 años. En todos los casos, la bondad del ajuste de los modelos AFE fue adecuada ( $KMO > 0,5$ ), con un porcentaje de varianza explicada entre 20,4-33,7%. El número de factores extraídos ha variado de 1 a 3, tiende a aumentar con la edad en mujeres, pero no en hombres y en 3 de los 5 grupos de edad fue mayor en mujeres que en hombres. Hemos identificado 8 patrones diferentes con significación clínica.

**Conclusiones:** En esta población aparecen patrones de MM consistentes en asociaciones de enfermedades no debidas al azar. Existen mecanismos patofisiológicos subyacentes que explicarían estas asociaciones y que permitirían ejercer acciones a nivel de paciente y de salud pública.

### 121. EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA GLOBAL A ANTIDIABÉTICOS ORALES, ANTIHIPERTENSIVOS E HIPOLIPEMIANTES, Y DEL GRADO DE CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO (HbA1C, PA Y LDL) EN PACIENTES CON DT2 EN ESPAÑA

D. Orozco<sup>a</sup>, F. López<sup>b</sup>, S. Cinza<sup>c</sup>, J. Escribano<sup>d</sup>, E. García<sup>e</sup>, F. Ponce<sup>f</sup>, J.M. Fernández<sup>g</sup>, K. Ferreira<sup>h</sup>, M. Cedenilla<sup>h</sup> y A. Gómez<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Investigación Clínica. Hospital Universitario de San Juan de Alicante. España. <sup>b</sup>Centro de Salud Buenos Aires. Martorell. España. <sup>c</sup>Centro de Salud Porto do Son. A Coruña. España. <sup>d</sup>Centro de Salud San Roque. Cádiz. España. <sup>e</sup>Centro de Salud Fontenla Maristany. Ferrol. España. <sup>f</sup>Centro de Salud Marina Española. Elda. España. <sup>g</sup>Centro de Salud Ribeira. A Coruña. España. <sup>h</sup>Merck Sharp and Dohme de España. Madrid. España.

**Introducción:** La adherencia global y el grado de control en los pacientes DT2 considerando otras comorbilidades han sido poco estudiados en España. El objetivo de este estudio fue evaluar la adherencia de los pacientes DT2 a los antidiabéticos orales (ADO), antihipertensivos (AHT) e hipolipemiantes (HL) y su relación con el control de la HbA1c, presión arterial (PA) y colesterol LDL (cLDL).

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo realizado en Atención Primaria, con 457 pacientes DT2 tratados con ADO, AH e HL. Se

consideraron “adherentes” los pacientes con una Proporción de Días Cubiertos  $\geq 80\%$  para los fármacos retirados en farmacia durante 1 año. Se evaluó el grado de control de los 3 factores de riesgo (FR) según los objetivos: HbA1c  $< 7\%$ , PA  $< 140/90$  mmHg y cLDL  $< 100$  mg/dl (alto riesgo) y cLDL  $< 70$  mg/dl (muy alto riesgo), comparándolo con la opinión del médico.

**Resultados:** La media de edad fue 71 años, los niveles medios de HbA1c, cLDL y PA fueron 6,67%, 85,78 mg/dl y 133/75 mmHg. La adherencia global al tratamiento (ADO, AH e HL) fue del 70,2%. El porcentaje de adherencia a los ADO, AH y HL fue 83,5%, 88,8% y 83,6%, respectivamente. No hubo diferencias según sexo, edad, utilización de fármacos o comorbilidades. Según los objetivos de control establecidos, el 30,5% de los pacientes estaban controlados para los 3 FR (72,6% para HbA1c, 66,5% para PA y 64,3% para cLDL). Según el criterio del médico, el control para los 3 FR fue del 58% (85,8% para HbA1c, 82,9% para PA y 76,4% para cLDL), con una discordancia médico-guías del 33,19% (IC 28,3-37,7%). No se observaron diferencias significativas en el grado de control entre los grupos adherentes y los no adherentes.

**Conclusiones:** Según este estudio, cerca de un 30% de los pacientes DT2 no retira la totalidad de la medicación para el control de la HbA1c, cLDL y PA y más de un 60% no alcanza el objetivo de control para estos 3 FR, habiendo una discrepancia entre el grado de control según los objetivos establecidos y la opinión del médico.

Financiación: MSD España.

## 122. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, COMPLICACIONES METABÓLICAS Y COMORBILIDADES CARDIOVASCULARES EN 45 PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN SEGUIMIENTO EN UN CENTRO DE ESPECIALIDADES

C. Rodríguez, J.C. Romero, J.M. Puerta, M. Calatayud, C. Silva, M. Maíz, M. Partida, S. Guadalix y M. León

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

**Introducción:** Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) tienen un riesgo significativo de complicaciones metabólicas agudas/crónicas y comorbilidades que aumentan su riesgo cardiovascular, por lo que requieren un seguimiento médico exhaustivo.

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de complicaciones agudas/crónicas y comorbilidades cardiovasculares en pacientes DM1 con terapia insulínica intensiva.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo. Incluye una muestra de pacientes con DM1 en terapia multidosis con insulina subcutánea, en seguimiento en consulta de Endocrinología de un Hospital Universitario de tercer nivel. La información fue recogida de las historias clínicas electrónicas.

**Resultados:** En 45 pacientes (51,1% varones) con una edad media al diagnóstico de  $20,9 \pm 9,43$  años, tiempo medio de evolución de la enfermedad de  $19,82 \pm 12,80$  años, un seguimiento medio de  $63,4 \pm 48,11$  meses y una HbA1c media de  $7,76 \pm 1,21\%$ , se detectaron: 8 episodios de cetoacidosis y 4 de hipoglucemias severas. Doce de los 45 pacientes (26,66%) presentó al menos una complicación metabólica crónica (retinopatía, neuropatía, nefropatía, vasculopatía, cardiopatía, dermatopatía), siendo la nefropatía la complicación más prevalente (13,33%). Las complicaciones crónicas aparecieron más frecuentemente en los pacientes con mayor tiempo de evolución: el 66,66% se detectaron en pacientes con  $\geq 30$  años de evolución. En relación a las comorbilidades cardiovasculares asociadas: 24,44% de los pacientes padecen hipertensión arterial y 31,11% dislipemia.

**Conclusiones:** Las complicaciones metabólicas y las comorbilidades cardiovasculares son frecuentes en pacientes con DM1, especialmente cuando la evolución de la enfermedad es avanzada. La optimización del control metabólico desde el diagnóstico de la enfermedad y un control exhaustivo de las comorbilidades cardiovas-

culares podría prevenir el desarrollo de complicaciones y de mortalidad cardiovascular en esta población.

## 123. IMPACTO DE UN PROGRAMA DE EDUCACIÓN AVANZADA EN EL CONTROL METABÓLICO DE PACIENTES CON DM TIPO 1

M. Ocaña<sup>a</sup>, E. Cancer<sup>b</sup>, E.M. Delgado<sup>b</sup> y R. Gil<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Universidad Rey Juan Carlos. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. España. <sup>b</sup>Sección de Endocrinología y Nutrición. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. <sup>c</sup>Departamento de Medicina y Cirugía, Psicología, Medicina Preventiva y Salud Pública e Inmunología, Microbiología Médica y Enfermería y Estomatología. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid. España.

**Introducción:** Declaración de Saint Vicent (1989): el objetivo de mejora del tratamiento de la diabetes no puede ser cumplido si no se desarrollan programas de educación en todos los niveles asistenciales.

**Objetivos:** Valorar el impacto de un programa de educación avanzada en pacientes con DM tipo 1. Evaluar si mejora el control metabólico (HbA1c, número de hipoglucemias, visitas a urgencias).

**Métodos:** Estudio de intervención (diseño cuasi experimental del tipo antes-después) longitudinal con sujetos como su propio control. Pacientes con DM tipo 1 y LADA, que recibieron educación en el Hospital de Fuenlabrada (2012-2016). Variables: sexo, edad, edad al diagnóstico, años de evolución, tipo de DM, cumplimiento de visitas, adhesión a educación, calculador de bolos, HbA1c, dosis de insulina basal-total, tipos de hipoglucemia-inadvertidas, CAD, atenciones en urgencias.

**Resultados:** Datos de 93 pacientes, edad media al diagnóstico 22,8 años, años de enfermedad 14,5 años. Observamos diferencias significativas entre la media de HbA1c al inicio de la educación (8,24%) y después (7,6%). Tras la educación: 77,3% de pacientes descenso de HbA1c, 16% aumento y 7% estabilidad. El% de pacientes con HbA1c entre 8-10% se redujo de 46,6% a 30,7%; entre 7,1-8% aumentó de 30,7% a 35,2%; y por debajo de 6,5% de 4,5% a 20,5%. El número de pacientes con HbA1c  $< 8\%$  aumentó en 22,7%. En el 75,5% el número de hipoglucemias se mantuvieron igual, o mejoraron. Las visitas a urgencias se redujeron de forma estadísticamente significativa.

**Conclusiones:** Un programa de educación avanzada disminuye la HbA1c y a corto plazo las complicaciones agudas. Por tanto es efectivo en términos de control metabólico. Es fundamental que el paciente esté interesado en adquirir dichas destrezas, y motivado en lograr una mejora del control metabólico. La enfermera educadora desempeña una labor clave en el manejo del paciente diabético. Sería importante la inclusión de cuestionarios de calidad de vida.

## 124. ESTUDIO DE LA EVOLUCIÓN DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON MELLITUS TIPO 2 TRAS SU VALORACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA. ESTUDIO A 26 SEMANAS

V. Álvarez de Frutos, S. Herranz-Antolín y M. Torralba-González Suso

Hospital Universitario de Guadalajara. España.

**Objetivos:** Evaluar el grado de control metabólico en una cohorte de pacientes con DM2 a las 26 semanas de ser valorados en endocrinología.

**Métodos:** Se incluyeron 465 pacientes que fueron vistos en endocrinología durante los años 2013-2016. Se hizo una valoración inicial en la primera visita y la segunda a las 26 semanas de seguimiento.

Se perdieron 106 pacientes. El estudio fue aprobado por el CEIC del Hospital Universitario de Guadalajara y todos los participantes firmaron el consentimiento informado. Se usó la t Student para muestras dependientes en variables cuantitativas y el test de McNemar en variables cualitativas. Una  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativa.

**Resultados:** 61,5% varones con edad media de  $63,4 \pm 12,5$  años. Tiempo de evolución de la DMT2:  $< 1$  año 8,6%,  $\geq 1$  y  $< 5$  años 21,5%,  $\geq 5$  y  $< 10$  años 24,3% y  $\geq 10$  años 54,4%. HbA1c en los 2 años previos a la inclusión en el estudio  $7,9 \pm 1,7\%$ .

**Tabla 1. Evolución de los datos clínicos y antropométricos**

	Basal	26 semanas	p
PAS (mmHg)	141,1 $\pm$ 81,1	135,5 $\pm$ 20,3	< 0,0001
PAD (mmHg)	78 $\pm$ 13,6	75,7 $\pm$ 12,9	0,002
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	33,3 $\pm$ 7,4	32,4 $\pm$ 6,8	< 0,0001
Glucosa (mg/dL)	182,5 $\pm$ 66,3	136,7 $\pm$ 44,6	< 0,0001
HbA1c (%)	8,3 $\pm$ 1,8	6,6 $\pm$ 0,9	< 0,0001
cLDL (mg/dL)	104,7 $\pm$ 34,2	91 $\pm$ 29,9	< 0,0001
cHDL (mg/dL)	42,8 $\pm$ 11,9	43,4 $\pm$ 10,6	0,395
Tg (mg/dL)	163,7 $\pm$ 124,4	128,6 $\pm$ 81,1	< 0,0001

**Tabla 2. Cumplimiento de objetivos según la ADA**

	Basal	26 semanas	p
HbA1c < 7	33,1	71,3	< 0,0001
PAS < 140	50,7	60,5	0,003
PAD < 90	77	87	< 0,0001
cLDL < 100	48,4	63,2	< 0,0001
cHDL > 40 en hombres y > 50 en mujeres	37,6	42,6	0,027
Tg < 150	55,4	73,8	< 0,0001
Todos	3,2	9,6	< 0,0001
% pacientes con hipoglucemias moderadas-graves	1,3	1,4	0,763

**Conclusiones:** En esta cohorte de pacientes se produce una mejoría del control metabólico a las 26 semanas, con una disminución del IMC y sin un aumento de las hipoglucemias moderadas-graves. Se produce una mejoría del cumplimiento de los objetivos de control propuestos por la ADA.

## 125. INCIDENCIA DE LA DIABETES EN UNA POBLACIÓN LABORAL EN ESPAÑA: DATOS DEL ESTUDIO ICARIA

L.A. Vázquez<sup>a</sup>, A. Goday<sup>b</sup>, J. Reviriego<sup>c</sup>, C. Catalina<sup>d</sup>, E. Caveda<sup>e</sup>, M. Cabrera<sup>d</sup> y E. Calvo<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España. <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital del Mar. Barcelona. España. <sup>c</sup>Departamento Médico; <sup>e</sup>Comunicaciones Científicas Internacional. Lilly S.A. Alcobendas. España. <sup>d</sup>Ibermutuamur Mutua de Accidentes de Trabajo y Enfermedades Profesionales de la Seguridad Social. Madrid. España.

**Introducción:** Los datos de población laboral son más difíciles de capturar en estudios poblacionales y son por tanto de especial inte-

rés. El objetivo del estudio fue evaluar la incidencia de diabetes en una población laboral en España.

**Métodos:** Se analizó una cohorte del estudio ICARIA que incluye trabajadores de toda España con cobertura por Ibermutuamur. Se incluyeron trabajadores que realizaron al menos un examen de salud laboral entre mayo 2004 y diciembre 2007 con una medida de glucemia en ayunas  $< 126$  mg/dl, sin diagnóstico y sin medicación para la diabetes y que tenían reconocimientos posteriores, al menos 9 meses después, hasta el fin del seguimiento en mayo 2016. La variable dependiente fue la aparición de diabetes, definida por presentar en algún reconocimiento posterior glucemia  $\geq 126$  mg/dl o haber sido diagnosticado o tratado de diabetes. Se emplearon estadísticos descriptivos y cálculo de incidencia por 1.000 personas-año.

**Resultados:** Se evaluaron 380.366 trabajadores. Edad media (DE) 36,4 (10,4) años, 28% mujeres, media (DE) de seguimiento 5,2 (3,6) años. La incidencia de diabetes por 1.000 personas-año (IC95%) fue 5 (4,9-5,1). En las personas con valores de glucemia en el rango de pre-diabetes (100-125 mg/dl) al inicio, fue 24,2 (23,6-24,8), y en el grupo con valores de glucemia normales ( $< 100$  mg/dl) al inicio, fue 2,3 (2,2-2,4). La incidencia en hombres versus mujeres fue 6,3 (6,2-6,4) y 1,9 (1,8-2) respectivamente. Por grupos de edad fue 1,3 (1-1,7) en trabajadores  $< 29$  años; 2,9 (2,8-2,9) en 30-39 años; 7,9 (7,7-8,1) en 40-49 años; 15,4 (14,7-16,1) en 50-59 años; 24,9 (17,9-31,9) en trabajadores  $\geq 60$  años.

**Conclusiones:** Se observó una mayor incidencia de diabetes en trabajadores con glucemia basal en el rango de prediabetes. La incidencia fue mayor en hombres que en mujeres y en trabajadores de más edad. Los chequeos médicos periódicos son una herramienta muy útil para detectar trabajadores con alto riesgo de desarrollar diabetes.

## 126. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A MAYOR RIESGO DE DIABETES EN UNA POBLACIÓN LABORAL EN ESPAÑA

A. Goday<sup>a</sup>, L.A. Vázquez<sup>b</sup>, J. Reviriego<sup>c</sup>, C. Catalina<sup>d</sup>, E. Caveda<sup>e</sup>, M. Cabrera<sup>d</sup> y E. Calvo<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital del Mar. Barcelona. España. <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España. <sup>c</sup>Departamento Médico; <sup>e</sup>Comunicaciones Científicas Internacional. Lilly S.A. Alcobendas. España. <sup>d</sup>Ibermutuamur Mutua de Accidentes de Trabajo y Enfermedades Profesionales de la Seguridad Social. Madrid. España.

**Introducción:** Se han analizado las características clínicas asociadas con el desarrollo de diabetes en una población laboral en España.

**Métodos:** Se analizó una cohorte del estudio ICARIA (Ibermutuamur Cardiovascular Risk Assessment Study) incluyendo trabajadores con al menos un examen de salud laboral entre mayo 2004 y diciembre 2007, con una medida de glucemia en ayunas  $< 126$  mg/dl, sin diagnóstico y sin medicación para la diabetes, y que tenían reconocimientos posteriores, al menos 9 meses después, hasta el fin del seguimiento en mayo 2016. La variable dependiente fue la aparición de diabetes, definida por una glucemia posterior  $\geq 126$  mg/dl o diagnóstico o tratamiento de diabetes. Se emplearon estadísticos descriptivos y regresión logística por etapas hacia delante (nivel de confianza 95%).

**Resultados:** En una población de 380.366 trabajadores, edad media (DE) 36,4 (10,4) años, 28% mujeres, y periodo de seguimiento medio (DE) 5,2 (3,6) años, la variable con mayor asociación con riesgo de diabetes fue la glucemia basal inicial:  $< 100$  mg/dl (referencia); 100-104,99 mg/dl (OR = 2,84; IC95%: 2,65-3,04); 105-109,99 mg/dl (OR = 4,86; IC95%: 4,52-5,23); 110-114,99 mg/dl (OR = 8,66; IC95%: 8,00-9,36); 115-119,99 mg/dl (OR = 14,58; IC95%: 13,34-

15,93);  $\geq 120$  mg/dl (OR = 27,41; IC95%: 24,86-30,22). Otros predictores significativos fueron: ser varón, edad a partir del grupo 30-39 años, IMC a partir del rango 25-29,99 (Kg/m<sup>2</sup>), obesidad abdominal, ocupación manual, consumo de tabaco, colesterol total ( $\geq 200$  mg/dl), HDL ( $\leq 40$  H/50 M mg/dl), triglicéridos ( $\geq 150$  mg/dl) e hipertensión arterial ( $\geq 130/85$  mmHg).

**Conclusiones:** Los niveles basales de glucemia en ayunas en el rango de prediabetes mostraron una creciente asociación con el desarrollo de diabetes en esta población activa. Otros parámetros (sexo, edad e IMC) mostraron asociación significativa. Los reconocimientos médicos de empresa, son una herramienta útil para detectar personas con alto riesgo de desarrollar diabetes.

## 127. INCIDENCIA DE DIABETES POR TIPO DE OCUPACIÓN LABORAL EN ESPAÑA: DATOS DEL ESTUDIO ICARIA

J. Reviriego<sup>a</sup>, L.A. Vázquez<sup>b</sup>, A. Goday<sup>c</sup>, C. Catalina<sup>d</sup>, E. Caveda<sup>e</sup>, M. Cabrera<sup>d</sup> y E. Calvo<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Departamento Médico; <sup>b</sup>Comunicaciones Científicas Internacional. Lilly S.A. Madrid. España. <sup>c</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España. <sup>d</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital del Mar. Barcelona. España. <sup>e</sup>Ibermutuamur Mutua de Accidentes de Trabajo y Enfermedades Profesionales de la Seguridad Social. Madrid. España.

**Introducción:** El objetivo de este análisis fue evaluar la incidencia de diabetes en distintas categorías profesionales en España.

**Métodos:** Se analizó una cohorte del estudio ICARIA que incluye trabajadores de toda España con cobertura por Ibermutuamur que realizan chequeos médicos periódicos. Se incluyeron personas que tenían al menos un reconocimiento entre mayo 2004 y diciembre 2007 con medida de glucemia en ayunas  $< 126$  mg/dl, sin diagnóstico y sin medicación para la diabetes, y que tenían reconocimientos posteriores, al menos 9 meses después, hasta el final del seguimiento en mayo 2016. La variable dependiente fue la aparición de diabetes, definida por presentar en algún reconocimiento posterior glucemia  $\geq 126$  mg/dl o haber sido diagnosticado o tratado por diabetes. Se utilizaron estadísticos descriptivos, cálculo de incidencia por 1.000 personas-año (IC95%) y el código nacional de ocupaciones.

**Resultados:** Se analizaron los datos de 380.366 trabajadores. Edad media (DE) 36,4 (10,4) años, 28% mujeres, y media (DE) de seguimiento 5,2 (3,6) años. La incidencia de diabetes por 1.000 personas-año (IC95%) en trabajadores manuales versus no manuales fue 6,3 (6,1-6,4) y 3,2 (3,1-3,3). La incidencia por categorías profesionales fue más alta en los profesionales de agricultura y pesca (8,0 [6,5-9,5]). En directivos, industria de la manufacturación, construcción y minería, operadores y trabajadores no cualificados estuvo entre 5,9-6,9. En técnicos científicos e intelectuales, técnicos e intelectuales de apoyo y profesionales de restauración, protección y comercio estuvo entre 3,0-4,3. La incidencia más baja se observó en los profesionales administrativos (2,7 [2,4-2,9]).

**Conclusiones:** Mostramos por primera vez el riesgo de desarrollar diabetes según las distintas categorías profesionales en España. Se observó una mayor incidencia de diabetes entre los trabajadores manuales. Estos datos pueden contribuir al diseño de estrategias de prevención en población laboral.

## 128. ESTUDIO RETROSPECTIVO EN PACIENTES CON DIABETES GESTACIONAL. RELACIÓN ENTRE HEMOGLOBINA GLICOSILADA, TIPO DE TRATAMIENTO Y PERCENTIL DE PESO NEONATAL

C. Gonzalvo<sup>a</sup>, A. Lomas<sup>a</sup>, M.J. Sebastián<sup>a</sup>, M. Martínez<sup>b</sup>, A.B. Oliva<sup>c</sup>, G. Tejada<sup>c</sup>, N. Gutiérrez<sup>c</sup>, M.C. Jiménez<sup>d</sup>, M. Olmos<sup>d</sup> y F. Botella<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Ginecología y Obstetricia. Hospital de Hellín. España. <sup>c</sup>Nefrología; <sup>d</sup>Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Albacete. España.

**Introducción:** La HbA1c se utiliza para el control de la DM en pacientes no gestantes y cada vez se utiliza más para el control de la diabetes gestacional (DG), habiéndose demostrado peor pronóstico en embarazos con HbA1c  $\geq 5,9\%$  en cuanto a HTA, incidencia de cesárea en el parto y macrosomía.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de todas las mujeres diagnosticadas de DG en 2016 en el Hospital de Hellín, analizando factores como la HbA1c al diagnóstico, variación gestacional de HbA1c, IMC, tipo de parto, tratamiento recibido por la madre y percentil de peso neonatal según tablas realizadas en población española en 2014. Para el análisis estadístico se ha utilizado SPSS 21.

**Resultados:** Se incluyen 21 mujeres, con una edad media de 34,6 años, con IMC medio de 33,6 Kg/m<sup>2</sup> y HbA1c al diagnóstico de 5,16  $\pm$  0,32%, con una variación media de HbA1c durante la gestación de + 0,11%. El peso fetal medio fue de 3.237  $\pm$  490 g. El 33,3% de los neonatos tuvieron un percentil de peso entre p76 y p90. Al comparar la relación entre la media de HbA1c al diagnóstico y el tipo de tratamiento necesario mediante Kruskal-Wallis se obtienen diferencias significativas entre los diferentes grupos ( $p = 0,04$ ) (dieta y ejercicio HbA1c = 4,86%; insulina basal = 5,3%, insulina prandial = 5,26%; insulina basal y prandial = 5,37%). También se demuestra mediante U-Mann Whitney que existen diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,003$ ) en cuanto a HbA1c al diagnóstico en el grupo que precisó insulina (HbA1c 5,3%) y el grupo que sólo precisó dieta y ejercicio (HbA1c 4,86%). En cambio, no se halló relación entre HbA1c al diagnóstico y el percentil de peso neonatal ( $p = 0,29$ ).

**Conclusiones:** La HbA1c al diagnóstico de la DG puede ayudar a discernir a las pacientes con mayor o menor riesgo de precisar insulino terapia durante la gestación. La HbA1c al diagnóstico no ayuda a predecir el percentil de peso neonatal, aunque haría falta una muestra de mayor tamaño para poder esclarecer esta afirmación.

## 129. MONITORIZACIÓN CONTINUA DE LA GLUCOSA Y PREDICCIÓN DE COMPLICACIONES MATERNO-FETALES EN LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

R. Márquez, I.M. Torres, M.G. Baena, C. Cruzado, M. Cayón, R. López y L. García

Hospital de Jerez. España.

**Introducción:** La diabetes mellitus gestacional (DMG) está relacionada con un mayor riesgo de complicaciones materno-fetales. Mediante los sistemas de monitorización continua de glucosa (SMCG) se pueden determinar parámetros de variabilidad glucémica (VG) que podrían ayudar a predecir la aparición de dichas complicaciones.

**Métodos:** Estudio observacional prospectivo realizado en mujeres con DMG. Se implanta un SMCG (Ipro™2) entre las 26-32 semanas de gestación durante 6 días, tras el diagnóstico. Parámetros analizados: SMCG: glucosa media, desviación estándar (DE), amplitud media de las excursiones glucémicas (MAGE). Software utilizado EasyGV. Complicaciones materno-fetales: cesárea, macrosomía, grande para la edad gestacional (GEG), pequeño para edad la gestacional (PEG), hipoglucemia en recién nacido (RN), hiperbilirrubinemia RN, necesidad de oxigenoterapia en RN.

**Resultados:**  $n = 42$ . Edad materna = 34  $\pm$  4,22 años ( $> 35$  años = 38,1%), antecedentes personales de diabetes = 26,2%, IMC pregestacional = 25,73  $\pm$  4,78 kg/m<sup>2</sup> ( $> 30$  kg/m<sup>2</sup> = 21,4%), ganancia ponderal = 7,8  $\pm$  5,09 kg, HbA1c 4,9%, tratamiento con insulina = 28,6%. SMCG: glucosa media = 97,71 mg/dl, DE = 19,90 mg/dl, MAGE = 48,56 mg/dl. Complicaciones materno-fetales: cesárea = 28,6%, macrosomía = 11,9%, GEG = 21,4%, PEG = 7,1%, hipoglucemia RN = 28,6%, hiperbilirrubinemia RN = 7,1%, oxigenoterapia RN = 4,8%. Correlación

SMCG y complicaciones materno-fetales (odds ratio ajustada e intervalo de confianza al 95%): Media con cesárea = 1,02 [0,92-1,15], GEG = 1,04 [0,94-1,14] e hipoglucemia = 0,99 [0,90-1,09]. DE con cesárea = 0,96 [0,81-1,15], GEG = 1,05 [0,87-1,27] e hipoglucemia = 0,98 [0,83-1,17]. MAGE con cesárea = 1,02 [0,95-1,09], GEG = 0,96 [0,90-1,03] e hipoglucemia = 0,99 [IC 0,94-1,05].

**Conclusiones:** No existe correlación entre VG y las complicaciones materno-fetales más frecuentes en la DMG. Son necesarios futuros estudios con un mayor número de pacientes para una adecuada evaluación.

### 130. RELACIÓN DE LOS VALORES DE AUTOMONITORIZACIÓN DE GLUCEMIA CAPILAR Y RIESGO DE RECIÉN NACIDO GRANDE PARA LA EDAD GESTACIONAL EN PACIENTES CON DIABETES GESTACIONAL

M.O. Bandrés<sup>a</sup>, N. Martín<sup>a</sup>, A.M. Carrera<sup>a</sup>, J.A. Gimeno<sup>b</sup>, A. García<sup>a</sup>, P. Fuertes<sup>a</sup>, E. López<sup>a</sup>, M. Pinillos<sup>a</sup>, A. Orga<sup>a</sup> y D. Corruchaga<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Royo Villanova. Zaragoza. España. <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. España.

**Introducción:** El objetivo fue evaluar la importancia pronostica de los valores de automonitorización de glucemia capilar (AMGC) en el riesgo de recién nacidos grandes para la edad gestacional (RNGEG) en pacientes con diabetes gestacional (DG).

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo, con vertientes descriptiva y analítica. Se incluyeron DG controladas en Sector Zaragoza i desde enero-2013 a febrero-2017. Se realizó AMGC pre y postprandial. Se obtuvo la media de glucemia preprandial (Gpre), posprandial (Gpos) y total (GT) durante la gestación. Se recogieron datos clínicos de la madre (edad, antecedentes, tabaco, alcohol, índice de masa corporal (IMC), tipo de parto y semana de parto) y del feto (perímetro abdominal (PA) y céfálico (PC)) y datos analíticos (valores estandarizados de glucemia en la sobrecarga oral de glucosa (GSD), HbA1c, y perfil lipídico). Se determinó el riesgo de RNGEG (peso > p90) mediante regresión logística. Se seleccionaron los modelos mediante procedimiento de exclusión secuencial.

**Resultados:** Se incluyeron 524 mujeres con edad de 34,6 (DE 4,3 años) y EG inicial de 25,9 (DE 5,7) semanas. Se insulinizaron 267 (51%) pacientes. El parto se produjo a las 39 (DE 1,5) semanas, siendo prematuro en el 4,6%. La prevalencia de RNGEG fue de 8,1%. Las DG con RNGEG tenían mayores valores de Gpre (91,7 vs 86,7; p < 0,001), Gpos (123,5 vs 120,2; p = 0,13) y GT (107,6 vs 103,5 mg/dl; p = 0,005), mayor GSD basal (0,34 vs -0,03 DE; p = 0,022), mayor HbA1c (5,4 vs 5,2% p = 0,004), menor HDL-colesterol (65 vs 71 mg/dl; p = 0,046), mayor PC (319 vs 312; p = 0,019) y PA (329 vs 311; p < 0,0001). En análisis multivariante, los factores predictivos de RNGEG fueron la GT (OR = 1,09; IC95% 1-1,19; p = 0,043) y el PA (OR = 1,08; IC95% 1,03-1,12; p < 0,0001). La Gpre pero no la Gpos quedó incluida en el modelo final (OR = 1,06; IC95% 0,99-1,14; p = 0,08).

**Conclusiones:** La media de AMGC durante la gestación predice el riesgo de RNGEG, siendo más importante el componente preprandial.

### 131. RESULTADOS MATERNOFETALES EN PACIENTES GESTANTES CON DIABETES TIPO 1 TRATADAS CON MÚLTIPLES DOSIS DE INSULINA (MDI) O INFUSOR SUBCUTÁNEO DE INSULINA (ISCI)

B. Dalama<sup>a</sup>, Á.I. Ortiz<sup>a</sup>, A.M. Ortiz de Urbina<sup>a</sup>, M. Goya<sup>b</sup>, C. Zafón<sup>a</sup> y J. Mesa<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Unidad de Alto Riesgo Obstétrico. Servicio de Obstetricia. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

**Introducción:** Un estricto control glucémico es esencial en diabéticas gestantes para reducir el riesgo de complicaciones materno-fetales y perinatales. El objetivo es describir y comparar el control glucémico y los resultados materno-fetales en pacientes DM 1 gestantes tratadas con ISCI y con MDI.

**Métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo de 63 gestaciones únicas en 58 pacientes DM1 (49 MDI, 14 ISCI) de 34 años (20-41) de edad y 20 años (1-35) de evolución seguidas desde 2013 a 2016. Se evaluaron las características pregestacionales y en cada trimestre, los resultados materno-fetales de manera global y en cada grupo de tratamiento.

**Resultados:** La HbA1c pregestacional fue 6,4% (5,1-8,9), en el primer trimestre (1T) 6% (5,1-7,8), en 2T 6% (4,9-7,0) y en 3T 5,9% (5,0-6,8). El 23,8% desarrollaron preeclampsia, parto prematuro (PP) el 25,3%, instrumental (PI) el 15,8% y cesárea el 44,4%. El peso neonatal fue de 3.260 g (2.220-4.280), 6,3% de macrosomas, 28,5% recién nacidos grandes para edad gestacional (LGA) y 15,8% recién nacidos pequeños para edad gestacional (PEG). El 11,1% presentaron hipoglucemia, el 9,5% distrés respiratorio y distocia de hombro el 3,1%. Ambos grupos tenían una edad, tiempo de evolución e IMC similar, difiriendo en % de obesidad (4,8% MDI vs 21,4% ISCI p < 0,03). La HbA1c preconcepcional del grupo MDI frente a ISCI fue 6,2 vs 6,9% (p: ns) y en 1T de 5,9 vs 6,3% (p: ns), en 2T de 5,8 vs 6,2% (p: ns) y en 3T de 5,9 vs 6,1% (p: ns) sin diferencias en la ganancia ponderal. Las pacientes tratadas con ISCI vs MDI presentaron 14,2% de PP vs 26,5% (p: ns) también sin diferencias en PI (14,2% vs 16,3%) ni cesáreas (42,8% vs 44,8%). No difirieron en los resultados neonatales: macrosomía (11,2% vs 4,08%), LGA (28,5% vs 28,5%), PEG (14,3% vs 16,3%), distocia hombro (7,1 vs 2,04%), hipoglucemias (7,1 vs 12,2%) y distrés (7,1% vs 10,2%).

**Conclusiones:** El control glucémico y los resultados materno-fetales son similares con ambas alternativas terapéuticas.

### 132. UTILIDAD DEL PERFIL METABÓLICO EN LA DIABETES GESTACIONAL A LOS 3 MESES Y AL AÑO TRAS EL PARTO

R. Bahamondes, A.D. Herrera-Martínez, R. Palomares, A. Barrera Martín, Á. Rebollo-Román, P. Moreno y M.A. Gálvez

UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

**Introducción:** Se ha descrito en pacientes con diabetes gestacional (DG), y en su descendencia, un mayor riesgo de DM-2, enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico. Se desconoce la utilidad de incluir otros parámetros de síndrome metabólico y sistematizar el tiempo de seguimiento en estas pacientes.

**Métodos:** Estudio longitudinal prospectivo, se evaluaron 50 pacientes con DG, 3 meses y al año tras el parto, se recogieron variables epidemiológicas, antropométricas y bioquímicas de síndrome metabólico.

**Resultados:** Se incluyeron 50 pacientes (edad 34,7 ± 4,6 años), 26% con sobrepeso, 24% obesidad preconcepcional, 32,7% fueron insulinizadas. El sobrepeso preconcepcional se relacionó con mayor IMC/triglicéridos (Tg) > 140 mg/dL a los 3 meses y > 110 mg/dL al año (p < 0,05). La insulinización durante la gestación se relacionó con glucemia basal alterada y mayor HbA1c al año; la necesidad de insulina basal se relacionó con glucemia basal alterada a los 3/12 meses, así como con niveles de LDL a los 3 meses, SOG y HDL al año (p < 0,05). La macrosomía se relacionó con Tg > 190 mg/dL al año. La HbA1c a los 3 meses se relacionó con la glucemia basal y HbA1c en la gestación (p < 0,05). La glucemia basal alterada a los 3 meses se relacionó durante la gestación con: glucemia basal > 90 mg/dL, test de O'Sullivan > 180 mg/dL, IMC preconcepcional > 30 Kg/m<sup>2</sup>; a los 3 meses con: presencia de obesidad, mayores noveles en la SOG y triglicéridos > 130 mg/dL; y al año con: la glucemia basal alterada

y menor HDL ( $p < 0,05$ ). La SOG alterada a los 3 meses se relacionó con glucemia basal/SOG alterada y HDL  $< 40$  mg/dL al año ( $p < 0,05$ ). La HbA1c  $> 5,7\%$  al año se relacionó durante la gestación con: mayor glucemia basal, HbA1c y menor HDL; mayor IMC a los 3 meses, glucemia basal/SOG patológicas al año ( $p < 0,05$ ). La lactancia materna durante los 3 primeros meses de la gestación se relacionó con menores niveles de Tg al año ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Valorar pacientes con DG al año del parto incorporando el perfil lipídico puede ayudar a detectar pacientes que requieren intensificación de tratamiento para prevenir complicaciones por síndrome metabólico.

### 133. ANÁLISIS DEL SEGUIMIENTO POSTPARTO DE LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

M.L. Aizpeolea, L. Agea, I. Sangil, L. Ramos, E. Bats, R. de la Pedraja, F. Pazos, C. Montalbán, L. Vázquez y M. Piedra  
*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.*

**Introducción:** La diabetes gestacional (DG) evidencia un fallo en la secreción y/o acción de la insulina. Estos defectos persisten en el postparto e incrementan el riesgo de padecer glucemia basal alterada, intolerancia a los hidratos de carbono y DM tipo 2. El riesgo acumulado aumenta marcadamente en los primeros 5 años postparto. Por ello, se recomienda la reclasificación metabólica en las semanas siguientes al parto, así como una reevaluación periódica posterior.

**Objetivos:** Evaluar el seguimiento postparto de las mujeres con DG.

**Métodos:** Estudio retrospectivo longitudinal. Se incluyeron mujeres con DG en 2014. Todas recibieron las siguientes recomendaciones: estilo de vida saludable y reclasificación con SOG 75 g a las 6-8 semanas del parto y/o tras la lactancia. Se evaluaron los siguientes parámetros: número de partos, insulinización gestacional, control analítico postparto, DG en las sucesivas gestaciones.

**Resultados:** Se estudiaron 212 gestantes (66,8% primigestas y 22,3% secundigestas). Se observó que solo el 17,5% de las gestantes siguieron las recomendaciones de reclasificación, el 47,6% realizó una analítica de rutina y el 34,9% no realizó ningún control. No se ha demostrado relación estadísticamente significativa entre la necesidad de insulinización durante la gestación y el seguimiento en el postparto. La HbA1c fue determinada en el 66% de las mujeres. En las mujeres insulinizadas la mediana de la HbA1c a los tres meses fue de  $5,20 \pm 0,45$  frente a las no insulinizadas que fue de  $5,00 \pm 0,34$ . El 10% tuvo un embarazo posterior con DG.

**Conclusiones:** La reevaluación postparto del metabolismo hidrocarbonado es esencial. Sin embargo, la mayoría de las gestantes no recibe un adecuado seguimiento de su situación metabólica. Ante la falta de adherencia al actual sistema de reclasificación, resulta fundamental comunicar su importancia a las gestantes y a los profesionales responsables, así como examinar los protocolos vigentes.

### 134. PREVALENCIA DE LA LACTANCIA MATERNA EN LA DIABETES GESTACIONAL. POSIBLES VARIABLES EXPLICATIVAS

M.Á. María<sup>a</sup>, N. López<sup>b</sup>, C. Montejo<sup>c</sup>, T. Méndez<sup>d</sup>, P. Prieto<sup>e</sup> y R. Tomás<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Consultorio Local Perales de Tajuña. Madrid. España. <sup>b</sup>Medicina Familiar y Comunitaria. CS Rivas. Madrid. España. <sup>c</sup>CS Canillejas. Madrid. España. <sup>d</sup>Unidad Docente Multiprofesional de Medicina Familiar y Comunitaria. SESCAM. Toledo. España. <sup>e</sup>Enfermería Familiar y Comunitaria. SERMAS. Madrid. España. <sup>f</sup>CS Villena 1. Alicante. España.

**Introducción:** La lactancia materna (LM) en España se calcula en torno al 75% en las 4 primeras semanas. Se desconocen datos de prevalencia de LM exclusiva o mixta en mujeres que fueron diabetes gestacional (DGM) en las 4 primeras semanas de vida. Proponemos determinar el citado porcentaje en nuestro medio y los factores determinantes del inicio de la misma.

**Métodos:** En nuestro hospital se diagnosticaron 71 y 55 DGM durante los años 2013 y 2014. A todas ellas se les ofrece una consulta de revisión postparto con reclasificación metabólica (TTOG 75 g). Una de las variables recogidas es LM mayor a 4 semanas. Se recogen otros datos antropométricos, analítica con perfil lipídico, así como antecedentes obstétricos.

**Resultados:** 24 DGM 2013 y 25 DGM 2014 fueron incluidas en el estudio. 38% y 45% respectivamente fueron pérdidas (no acudieron a controles del embarazo y/o parieron en otros hospitales y/o no revisión postparto). 83% y 88% respectivamente fueron LM a las 4 semanas. En 2013 edad media fue 34 años, peso medio 71,1 Kg, número gestaciones media 2,4, insulina 62%, nacidos niños 60%, parto vaginal 62,5%, completaron reclasificación 25%, españolas 60%. No hubo diferencias estadísticas en ambos grupos: las no lactantes eran más fumadoras, más cesáreas, más delgadas (no lactantes = 3). En 2014 edad media fue 36 años, peso medio 71,9 Kg, número de gestaciones media 2,6, Insulina 68%, nacidos niños 60%, parto vaginal 56%, completaron reclasificación 72%, españolas 75%. No hubo diferencias estadísticas en ambos grupos: las no lactantes eran más fumadoras, menos cesáreas, ninguna con insulina (no lactantes = 4).

**Conclusiones:** El porcentaje alto de pérdidas hace difícil extrapolar los resultados. El porcentaje de LM es alto por encima de la prevalencia en población general. El número de mujeres no lactantes es escaso (7) y no permite conclusiones estadísticamente significativas. Puede que la DGM entienda que la LM es beneficiosa en sus hijos y ellas mismas. Las tasas de TTOG postparto son aún muy bajas. Debemos insistir en las revisiones postparto.

### 135. GRADO DE CONTROL METABÓLICO DE UNA COHORTE DE DIABETES TIPO 1 DE MÁS DE 30 AÑOS EN LA COMUNIDAD DE MADRID (EVODIAB1)

N. González<sup>a</sup>, A. Arranz<sup>b</sup>, E. Lecumberri<sup>c</sup>, M. Alpañes<sup>d</sup>, G. Cánovas<sup>e</sup>, M. Durán<sup>f</sup>, P. Parra<sup>g</sup>, E. Cruces<sup>h</sup>, Á. Maillo<sup>h</sup> y V.M. Andía<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario La Paz. Madrid. España. <sup>b</sup>Hospital Universitario La Princesa. Madrid. España. <sup>c</sup>Fundación Jiménez Díaz. Madrid. <sup>d</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España. <sup>e</sup>Hospital Universitario Fuenlabrada. España. <sup>f</sup>Hospital Universitario de Getafe. Madrid. <sup>g</sup>Hospital Universitario Infanta Elena. Madrid. España. <sup>h</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

**Introducción:** No hay datos publicados en la Comunidad de Madrid (CAM) de pacientes con diabetes tipo1 (DM1) de más de 30 años de evolución.

**Objetivos:** Describir las características generales, evaluar el grado de control y la frecuencia de complicaciones de una cohorte de la CAM, comparándolos con el grupo intensivo del DCCT/EDIC a 30 años.

**Métodos:** Se recogieron datos demográficos y bioquímicos de pacientes vistos en distintos hospitales de la CAM durante 2016 (cohorte EVODIAB1). Se calculó la media de las determinaciones de A1c y lípidos (colesterol total, LDLc, HDL, TG) de los últimos 3 años, la frecuencia de complicaciones (retinopatía, nefropatía, cardiopatía isquémica, neuropatía) y comorbilidades (hipertensión arterial dislipemia, tabaquismo). Se recogió el tipo de tratamiento (basal-bolo, ISCI) y dosis de insulina.

**Resultados:** Se incluyeron 264 pacientes con DM1. En comparación con la cohorte intensiva EDIC, EVODIAB1 tiene más mujeres (58,7%

vs 48,7%), más duración de la DM (37,9 vs 30,7 años), tabaquismo (14,3 vs 11,5%), más % retinopatía (64,8 vs 51), nefropatía (23,9 vs 18,5%) y cardiopatía isquémica (7,2 vs 0,4%). La edad media (53,3 ± 6,7 vs 52,3 ± 5 años), el % de neuropatía (24,4 vs 23,6) y el % pacientes con basal-bolo o ISCI es similar (96,6 vs 97,6%). Sin embargo, la A1c media (7,5 ± 0,9 vs 8 ± 1%), el % HTA (42,8 vs 66,6) y el IMC (23,3 ± 9,3 vs 29,1 ± 5,7 kg/m<sup>2</sup>) fueron menores. No hubo diferencias en perfil lipídico ni albuminuria. En la cohorte EVODIAB1 sólo el 26,9% tienen un A1c ≤ 7% y el 62,1% un LDL ≤ 100. La dosis de insulina media/kg de peso es 0,6 ± 0,2. El 27,3% llevan ISCI hallando diferencias en control metabólico y complicaciones comparado con no ISCI.

**Conclusiones:** A pesar de mejor A1c y peso (IMC), y similar control lipídico, los pacientes de la cohorte EVODIAB1 presentan más retinopatía, nefropatía y cardiopatía isquémica que el grupo intensivo del EDIC. Un mayor índice de tabaquismo y mayor duración de la diabetes podrían ser factores a valorar.

### 136. CALIDAD DE VIDA MEDIDA CON EL CUESTIONARIO ESDQOL EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE MÁS DE 30 AÑOS DE EVOLUCIÓN (EVODIAB1)

V.M. Andía<sup>a</sup>, N. González<sup>b</sup>, E. Lecumberri<sup>c</sup>, M. Alpañés<sup>d</sup>, L. Nattero<sup>d</sup>, M. Brito<sup>e</sup>, E. García<sup>f</sup>, M. Gargallo<sup>g</sup>, P. Parra<sup>h</sup> y A. Arranz<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España. <sup>b</sup>Hospital Universitario La Paz. Madrid. España. <sup>c</sup>Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España. <sup>d</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España. <sup>e</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España. <sup>f</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España. <sup>g</sup>Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. España. <sup>h</sup>Hospital Universitario La Princesa. Madrid. España.

**Introducción:** La mejora progresiva en el tratamiento de la diabetes tipo 1 (DM1) y sus complicaciones ha aumentado la expectativa de vida de los pacientes, por lo que cada vez es más frecuente encontrar casos de muy larga evolución. Pese a ello, existen pocos estudios centrados en este segmento de la población con diabetes.

**Objetivos:** Evaluar la calidad de vida de una cohorte de pacientes con DM1 de más de 30 años de evolución mediante el cuestionario EsDQoL y determinar posibles factores que influyan en esta apreciación.

**Métodos:** Se estudió una cohorte de 264 pacientes (EVODIAB1, compuesta por 155 mujeres y 109 varones) con DM1 diagnosticada antes de 1987, a los que se proporcionó el cuestionario EsDQoL y se evaluaron sus características demográficas y clínicas. Este cuestionario consta de 43 ítems agrupados en 4 áreas: satisfacción, impacto, preocupación social y preocupación relacionada con la diabetes. Cada ítem se califica mediante una escala de Likert, siendo 1 la mejor calidad posible y 5 la peor. Para facilitar su interpretación se ha recalculado el total para que 0 sea el peor resultado posible y 100 el mejor. Los resultados se expresan como media (DE) y se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Completaron el cuestionario 236 pacientes (136 mujeres y 100 varones) con una edad de 52,3 (10,4) años y un tiempo de evolución de 37,7 (6,5) años. La puntuación total media fue de 73,2 (12,4). No hubo diferencias significativas en función del sexo, edad, tiempo de evolución o edad al diagnóstico de la DM1. Solo se observó asociación de una peor calidad de vida con la presencia de retinopatía o de complicaciones agudas (hipoglucemias graves o cetoadicosis) de repetición.

**Conclusiones:** En nuestra población la calidad de vida de los pacientes con DM1 de larga evolución es similar a otras series publicadas y los factores con mayor influencia negativa son la presencia de retinopatía y de complicaciones agudas de repetición.

### 137. PERCEPCIÓN DE HIPOGLUCEMIAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 DE MÁS DE 30 AÑOS DE EVOLUCIÓN EN LA COMUNIDAD DE MADRID (EVODIAB1)

A. Arranz<sup>a</sup>, V. Andía<sup>b</sup>, E. Lecumberri<sup>c</sup>, M. Alpañés<sup>d</sup>, L. Nattero<sup>d</sup>, M. Brito<sup>e</sup>, G. Cánovas<sup>f</sup>, E. García<sup>g</sup>, Á. Maíllo<sup>h</sup> y N. González<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. <sup>b</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. <sup>c</sup>Hospital Universitario Jiménez Díaz. Madrid. España. <sup>d</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España. <sup>e</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España. <sup>f</sup>Hospital Universitario de Fuenlabrada. España. <sup>g</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España. <sup>h</sup>Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

**Introducción:** La hipoglucemia (hG) inadvertida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) supone, además de un evidente riesgo clínico, una de las principales barreras para lograr un buen control metabólico crónico.

**Objetivos:** Valorar el grado percepción sintomática ante la hG en una cohorte de pacientes con DM-1 de larga evolución, analizar su relación con episodios de hG graves y otras variables clínicas.

**Métodos:** 264 pacientes fueron incluidos en la cohorte EVODIAB1 consistente en pacientes con DM-1 seguidos en consultas y diagnosticados < 1987. Previo consentimiento informado, recogimos datos incluidos en la historia clínica (HC) y les entregamos un cuestionario validado de 8 preguntas dirigido a valorar el grado de percepción de hG (test de Clarke). ≤ 2 puntos indica un buen reconocimiento de hG, ≥ 4 puntos percepción anormal (hG inadvertidas), 3 puntos dudoso/indeterminado. El análisis estadístico se realizó con el programa GradPad Prism 6.01.

**Resultados** 250 test fueron completados. 142 pacientes tenían buena percepción de hG (46-0 puntos, 55-1, 41-2), 36 resultado indeterminado (3 puntos), 72 percepción anormal (33-4 puntos, 24-5, 9-6, 6-7). Los episodios de hG grave con/sin pérdida de conciencia fueron más frecuentes en aquellos que tenían un umbral de hG < 50 mg/dl ( $p < 0,001$ ), con valores < 70 mg/dl sin síntomas ( $p < 0,05$ ) y con la pérdida de algún síntoma de hG ( $p < 0,001$ ). Las respuestas de los test fueron concordantes con los registros sobre hG graves recogidos en la HC ( $p < 0,01$ ). La alteración de la percepción de hG guarda asociación con la edad ( $p < 0,05$ ), el tiempo de evolución ( $p < 0,01$ ) y peores resultados del test de calidad de vida ( $p < 0,05$ ). No vimos diferencias según el grado de control o el sistema de administración de insulina.

**Conclusiones:** La presencia de hG inadvertida es frecuente -aunque no generalizada- en pacientes con DM-1 de larga evolución y supone un alto riesgo clínico al predisponer a episodios de hG grave.

### 138. EVALUACIÓN MEDIANTE UN CUESTIONARIO DEL RIESGO DE HIPOGLUCEMIAS EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 QUE ACUDEN A CONSULTAS EXTERNAS DE ENDOCRINOLOGÍA DE UN CENTRO HOSPITALARIO

M. Velasquez, O. Simó, C. Hernández, C. Creus, D. Romero, A. Ciudin, J. Mesa y R. Simó

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

**Introducción:** Los cuestionarios para la detección de hipoglucemias de los que disponemos en la actualidad están dirigidos a los pacientes diabéticos tipo 1 (DT1) y no tienen en cuenta algunas características de los pacientes con DT2 (i.e. no realizan tantos controles glucémicos). Por ello, se ha diseñado un cuestionario para valorar la frecuencia y gravedad de hipoglucemias en DT2.

**Métodos:** Estudio prospectivo basado en la realización de un cuestionario dirigido a la detección de hipoglucemias en pacientes diabéticos atendidos en la consulta externa de Endocrinología de un centro hospitalario entre julio y diciembre de 2016.

**Resultados:** Se evaluaron 310 pacientes diabéticos (160 DT2, 76% de los cuales estaban tratados con insulina). Un 53,75% de los pacientes DT2 refirió haber presentado algún episodio de hipoglucemia (el 88% de los cuales recibía tratamiento con insulina) y un 20% de los DT2 mencionó síntomas de hipoglucemia nocturna. De forma destacable, el 33% de los DT2 refirió haber padecido episodios de hipoglucemia asintomática. Respecto a la gravedad, un 10,6% de los DT2 presentó una hipoglucemia que requirió ayuda de una tercera persona (vs 17,4% de los DT1) y un 3,7% necesitó atención sanitaria (vs 3,3% de los DT1). Se ha observado una tendencia a la infravaloración (tanto por parte del paciente como del médico) de los episodios de hipoglucemia en los pacientes DT2 respecto a los DT1: 1/3 de los DT2 con hipoglucemias nocturnas no lo comunican a su médico y en 1/3 de los casos el médico no interroga sobre episodios de hipoglucemia.

**Conclusiones:** Un porcentaje importante de los pacientes DT2 presenta hipoglucemias, en ocasiones graves y/o nocturnas. El uso del presente cuestionario dirigido a la detección de hipoglucemias en los DT2 puede ser de gran utilidad, aunque son necesarios más estudios para su validación.

### 139. LA VARIABILIDAD INTERDÍA EN LAS MEDIDAS DE AUTOCONTROL DE GLUCEMIA EN AYUNAS CORRELACIONA CON EL RIESGO DE HIPOGLUCEMIAS EN ADULTOS CON DIABETES TIPO 1 (DM1) Y TIPO 2 (DM2)

I. Miñambres<sup>a</sup>, M. Galán<sup>b</sup>, T.S. Bailey<sup>c</sup>, A. Bhargava<sup>d</sup>, J.H. Devries<sup>e</sup>, G. Gerety<sup>f</sup>, J. Gumprecht<sup>g</sup>, W. Lane<sup>h</sup>, C. Wysham<sup>i</sup> y B.A. Bak<sup>j</sup>

<sup>a</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. Madrid. <sup>b</sup>Novo Nordisk Pharma SA. Madrid. España. <sup>c</sup>AMCR Institute. Escondido, CA, EE. UU. <sup>d</sup>Iowa Diabetes and Endocrinology Research Center. Des Moines, IA. EE. UU. <sup>e</sup>University of Amsterdam. Academic Medical Center (AMC). Department of Endocrinology. Amsterdam. Holanda. <sup>f</sup>Albany Medical Center. Division of Community Endocrinology. Albany, NY. EE. UU. <sup>g</sup>Medical University of Silesia. Department of Internal Diseases Diabetology and Nephrology. Zabrze. Polonia. <sup>h</sup>Mountain Diabetes and Endocrine Center. Asheville, NC EE. UU. <sup>i</sup>Rockwood Clinic. Endocrinology, Diabetes & Metabolism. Spokane, WA. EE. UU. <sup>j</sup>Novo Nordisk. Biostatistics Department. Søborg. Dinamarca.

**Introducción:** La relación entre hipoglucemias y la variabilidad inter día en el control glucémico no ha sido establecida todavía.

**Métodos:** Análisis *post hoc* de dos estudios doble ciego cruzados que comparaban insulina degludec una vez al día con insulina glargina U100 en adultos con diabetes tipo 1 (SWITCH 1, n = 501) o adultos con diabetes tipo 2 intensificados con insulina (SWITCH 2, n = 721). Se estudió la relación entre la variabilidad inter día de las medidas de autocontrol de glucemia capilar y la aparición de hipoglucemias. Las medidas de autocontrol de glucemia capilar (SMPG) disponibles se usaron para determinar una varianza semanal de cada paciente, usando el logaritmo de los valores de SMPG para realizar comparaciones relativas. Para cada paciente y tratamiento, se calculó la media geométrica de las varianzas semanalmente y estos valores fueron categorizados en bajo, medio y alto como una medida de variabilidad inter días. Los efectos de tener baja o alta variabilidad se compararon con la variabilidad media y se analizó en relación a la presencia de hipoglucemia global (grave o glucosa en sangre [ $< 56$  mg/dL] confirmada), sintomática nocturna (00:01-05:59), e hipoglucemia grave (definida como la que se requirió la asistencia de una tercera persona y fue confirmada por un comité de adjudicación ciego).

**Resultados:** La variabilidad inter días en las medidas de autocontrol de glucemia capilar fue un predictor significativo del riesgo de hipoglucemias globales y nocturnas en DM1 y DM2, e hiperglucemia grave en DM1.

**Conclusiones:** La variabilidad glucémica interdías se relaciona con el riesgo de hipoglucemias.

### 140. ¿ES LA RESILIENCIA UNA HERRAMIENTA PARA MEJORAR EL CONTROL METABÓLICO EN ADULTOS CON DM1? ESTUDIO CORRELACIONAL TRANSVERSAL

M.V. García<sup>a</sup>, A. Navarro<sup>a</sup>, J.F. Sánchez<sup>b</sup>, R. Ballesteros<sup>a</sup>, J. Herrero<sup>a</sup>, T. Martín<sup>a</sup>, P. Escribano<sup>a</sup>, L. Marín<sup>a</sup>, M. Chiang<sup>a</sup> y L. Ramírez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital General Universitario Santa Lucía. Murcia. España.

<sup>b</sup>Departamento de Psicobiología. Universidad de Murcia. España.

**Introducción:** El bienestar psicológico es necesario en los pacientes con DM1. La resiliencia (RES) es la adaptación positiva o habilidad de mantener la salud mental a pesar de la adversidad. Este proceso mejora el autocuidado en enfermedades crónicas y en adolescentes con DM1 el control metabólico.

**Objetivos:** Conocer en una muestra de adultos con DM1: a) el bienestar psicológico (BPS), b) la RES y c) La relación entre BPS, RES y control metabólico.

**Métodos:** Estudio correlacional transversal donde se utilizaron los cuestionarios de Ryff para BPS y Wagnild para RES, con un  $\alpha$  de Cronbach 0,88 y 0,82 respectivamente. Las diferencias de medias se hizo con la prueba de U de Mann-Whitney se realizó una correlación de Pearson entre variables cuantitativas. Significación estadística  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se estudiaron 39 pacientes del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena (Murcia) en mayo de 2017 con DM1. El 58% eran hombres. La evolución medio de la DM1 fue de  $17 \pm 13$  años. El 73,7% tenía una hemoglobina glicosilada (HbA1c) por encima de los objetivos. El 36,8% de los pacientes tenía complicaciones crónicas. Además el 26,3% padecía hipoglucemias inadvertidas. El 47,4% de ellos tenía sensación de enfermo, y el 57,9% tenía estrés a causa de la enfermedad. La media de RES fue de  $121,16 \pm 30,52$  y la de BPS  $145,79 \pm 23,9$ . En la comparación de medias hubo diferencias significativas en el género respecto a los años de evolución (varones 23,18 vs mujeres 9,38 años,  $p = 0,033$ ), en aquellos que se sentían enfermos o no y los años de evolución (24,56 años vs 10,9 años;  $p = 0,037$ ) y en los que sentían que la enfermedad estaba controlada o no y el BPS (156,56 vs 136,1;  $p = 0,049$ ). Se observó una correlación positiva y significativa ( $r = 0,72$ ) entre los niveles de resiliencia y bienestar psicológico con una  $p = 0,01$ .

**Conclusiones:** Una mayor resiliencia no parece estar asociada a un mejor control metabólico en pacientes adultos con DM1 pero sí a mayor bienestar psicológico.

### 141. GENERABILIDAD DE LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN LOS ESTUDIOS DE EVENTOS CARDIOVASCULARES DE LOS AR GLP-1 EN LA POBLACIÓN CON DIABETES TIPO 2 EN EE. UU.

G. Quintana Terriza<sup>a</sup>, E.T. Wittbrodt<sup>a</sup>, J. Green<sup>b</sup>, K. Laham<sup>a</sup>, D. Enhoffer<sup>a</sup>, J.M. Eudicone<sup>a</sup> y K.F. Bell<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Astrazeneca. <sup>b</sup>Duke University Medical Center. EE. UU.

Desde 2008 para la aprobación de nuevos fármacos antidiabéticos, la FDA solicita obligatoriamente los datos sobre los eventos cardiovasculares. El diseño de los estudios de seguridad cardiovascular (CVOT) puede variar, incluyendo los criterios de inclusión, lo que dificulta la extrapolación uniforme de los datos de los CVOT a la población general. Este estudio retrospectivo examinó la proporción de pacientes adultos con DT2 en los Estados Unidos que cumplen los criterios de elegibilidad para los 7 estudios de eventos cardiovasculares de los agonistas del receptor GLP1 (AR GLP-1) actualmente en marcha o finalizados. Este

estudio utilizó las características de los pacientes (excluyendo la medicación utilizada), el examen y los resultados de las pruebas de laboratorio de la encuesta representativa 2009-2010 y 2011-2012 de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSN). Utilizando un análisis ponderado para estimar estas proporciones en la población de los EE. UU., identificamos los individuos que cumplen los criterios de elegibilidad para la inclusión en los CVOT siguientes: EXSCEL (exenatide QW), LEADER (liraglutida), ELIXA (lixisenatide), REWIND (dulaglutide), HARMONY (Albiglutide), SUSTAIN 6 (semaglutida) y FREEDOM-CVO (ITCA-650). Este análisis indica que entre los CVOT de AR GLP-1, la proporción de adultos estadounidenses con DT2 que hubieran cumplido los criterios de inclusión varía sustancialmente. Una gran mayoría de adultos estadounidenses con DT2 (79,6%) habría cumplido criterios para la inclusión en por lo menos uno de los CVOT de AR GLP-1. Entre los estudios, EXSCEL fue el más incluyente de los 7 estudios.

#### 142. EFECTOS SOBRE EL CONTROL GLUCÉMICO Y PÉRDIDA PONDERAL DE LOS ANÁLOGOS DEL GLP-1 A LARGO PLAZO EN UN ESTUDIO DE VIDA REAL

M.S. Gogorza Pérez, S. Tofe Povedano, A. Jiménez Portilla, M. Noval Font, I. Argüelles Jiménez, H. García Fernández y V. Pereg Macazaga

*Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca. España.*

**Objetivos:** Analizar la evolución del peso (índice de masa corporal - IMC), glucemia plasmática en ayunas (GPA) y HbA1c en una cohorte de pacientes que inician tratamiento con análogo de GLP-1 durante un periodo de seguimiento medio de 38 meses.

**Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo. Selección de cohorte a partir de listado de pacientes tratados con un análogo de GLP-1, desde 2009 a primer trimestre 2015. Evaluación de historiales clínicos para obtener información en visita inicial (en la que se indica el tratamiento con análogo de GLP-1) y sucesivas a los 6, 12, 18, 24 meses y última visita realizada. Las variables principales, recogidas en cada visita son: peso, (talla), IMC, GPA y HbA1c.

**Resultados:** Listado original 707 pacientes. Se obtiene información suficiente de 571. Los cambios de HbA1c y GPA son paralelos: HbA1c media en la visita inicial 8,1% y GPA de 175, en las visitas sucesivas van disminuyendo a 7,2% y 156 (0-6 meses), 7,3% y 153 (6-12 meses), 7,1% y 146 (12-18 meses), 7,2% y 159 (18-24 meses) y 7,2% y 153 (> 24 meses), todos con significancia estadística ( $p < 0,001$ ). La evolución del peso y el IMC muestran un patrón similar (peso inicial medio 105,3 kg e IMC 38,6 y en la visita > 24 meses peso 100,6 kg e IMC 36,9) significativo estadísticamente  $p < 0,05$ .

**Conclusiones:** El tratamiento con análogos de GLP-1 es eficaz en la reducción de peso (IMC), HbA1c y GPA con una reducción significativa y sostenida a largo plazo (> 3 años). 237 pacientes (41,5% del total) suspendieron el tratamiento durante el periodo de seguimiento (entre un 11-20% en cada visita). Un 12% de pacientes presenta inicialmente eventos adversos gastrointestinales, pero este porcentaje se reduce notablemente en las sucesivas visitas. Dada la naturaleza descriptiva del estudio, podemos afirmar que la población de pacientes que inicia tratamiento con análogos de GLP-1 en nuestro medio, presenta una diabetes evolucionada, con una importante obesidad y una diabetes subóptimamente controlada.

#### 143. USO DE AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 (AR-GLP-1) EN LA PRÁCTICA REAL EN ESPAÑA

I. Romera<sup>a</sup>, A. García<sup>a</sup>, I. Fregenal<sup>a</sup>, T. Dilla<sup>a</sup>, J.L. Enríquez<sup>b</sup> y J. Reviriego<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Lilly, S.A. Alcobendas. España. <sup>b</sup>Real Life Data S.L.U. Madrid. España.

**Objetivos:** Describir los patrones de uso de los AR-GLP-1 en la práctica real en España.

**Métodos:** Se identificaron los pacientes adultos con diabetes tipo 2 (Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª Revisión) tratados con AR-GLP-1 en diciembre de 2016 de la base de datos BIG-PAC (REAL LIFE DATA S.L.U) procedente de registros médicos electrónicos (Atención Primaria y Especializada) de 7 comunidades autónomas en España (representan el 52% de la población española). Se presentan datos extrapolados a toda la población de España.

**Resultados:** Del número total de pacientes identificados ( $n = 72.705$ ), el 15,0% ( $n = 10.891$ ) recibía AR-GLP-1 en monoterapia, mientras que el 49,6% ( $n = 36.036$ ) en combinación con uno o dos antidiabéticos orales (ADOs) sin insulina; siendo más frecuente la asociación con un sólo ADO (65,4%;  $n = 23.580$ ) que con dos (34,6%;  $n = 12.456$ ). La insulina (con o sin ADOs) se asoció en el 31,5% ( $n = 22.944$ ) de los pacientes, mayoritariamente insulina basal (90,6%,  $n = 20.798$ ). En el 55,3% ( $n = 40.206$ ) del total de pacientes, los AR-GLP-1 se combinaron con metformina, principalmente sola ( $n = 20.103$ ) o asociada a insulina basal ( $n = 7.415$ ). El 10,5% ( $n = 7.648$ ) del total de pacientes recibían AR-GLP-1 en combinación con sulfonilureas, y el 10,4% ( $n = 7.589$ ) en combinación con inhibidores del transportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), principalmente asociados a metformina.

**Conclusiones:** En el contexto de la práctica clínica real en España, el uso más frecuente de los AR-GLP-1 es en combinación con un ADO, seguido de la asociación con insulina basal. Dentro de la combinación con ADOs, los AR-GLP-1 se asocian más frecuentemente con metformina, seguido de sulfonilureas e iSGLT-2.

#### 144. ANÁLISIS COMPARATIVO DE RESULTADOS EN PACIENTES QUE INICIAN TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DEL GLP-1 SEMANAL EN FUNCIÓN DE LA HbA1C Y PESO. DULAGLUTIDA VS. EXENATIDA-LAR

L. Agea, M.L. Aizpeolea, L. Ramos, I. Sangil, E. Bats, M.A. Gómez, M. del Castañar García, R. Batanero, D. Ruiz y M. Piedra

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.*

**Introducción:** Tanto la dulaglutida como la exenatida-LAR son agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (arGLP-1) desarrollados para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y obesidad de administración semanal. El objetivo del estudio es evaluar y comparar la eficacia de ambos sobre pérdida de peso y disminución de la HbA1c en pacientes con DM2 y obesidad.

**Métodos:** Estudio observacional prospectivo de pacientes en tratamiento con exenatida LAR vs dulaglutida que iniciaron tratamiento entre enero y junio del 2016. Se recogieron datos demográficos, antropométricos además de HbA1c e IMC al inicio, a los 3 meses y al año de tratamiento.

**Resultados:** Reclutamos 45 pacientes de los cuales 23 fueron tratados dulaglutida y 22 con exenatida-LAR, sin diferencias entre ambos grupos salvo en la edad ( $61,27 \pm 8,23$  vs  $54,23 \pm 13,48$  ( $p < 0,05$ )) y años de evolución ( $13,64 \pm 7,56$  vs  $8,77 \pm 6,30$  ( $p < 0,05$ )), respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos en cuanto a la HbA1c al inicio  $8,1$  ( $7,5-8,6$ ) vs  $8,16$  ( $7,07-9,27$ ), a los 3 meses  $6,8$  ( $6-7,5$ ) vs  $6,54$  ( $5,85-7$ ) y al año  $7,1$  ( $5,60-7,4$ ) vs  $6,49$  ( $5,60-7,40$ ), IMC al inicio  $35,97 \pm 5,2$  vs  $37,13 \pm 5,62$ , a los 3 meses  $35,01 \pm 4,45$  vs  $35,54 \pm 4,21$  y al año  $34,27 \pm 4,01$  vs  $35,42 \pm 4,09$  (dulaglutida vs exenatida-LAR respectivamente). El% pérdida de peso con dulaglutida vs exenatida-LAR fue el siguiente: no perdieron peso o engordaron  $9,52\%$  vs  $25\%$ ,  $< 5\%$  un  $33,33\%$  vs  $40\%$ , entre un 5-10% un  $42,85\%$  vs  $20\%$  y entre un 15-20% un  $14,28\%$  vs  $15\%$ , diferencias no significativas.

**Conclusiones:** El tratamiento con exenatida-LAR vs dulaglutida, en obesidad y DM2 ha demostrado ser beneficioso de forma similar

en el peso, el IMC y la disminución de la HbA1c a pesar del largo tiempo de evolución de la diabetes en nuestros pacientes. Quizá parece haber una tendencia a pautar dulaglutida a pacientes de mayor edad y tiempo de evolución puede que motivado por el dispositivo de administración.

#### 145. RESULTADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA AL AÑADIR DULAGLUTIDA AL TRATAMIENTO DE PACIENTES DM2 Y OBESOS

L.U. López de Linares<sup>a</sup>, M.C. Crespo Soto<sup>b</sup> y S. Garrote Matesanz<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospitales Recoletas Castilla y León. España. <sup>b</sup>Hospital Río Hortega. Valladolid. España.

En los últimos años está cobrando gran interés el enfoque adipocéntrico en el tratamiento de la DM2. Las opciones terapéuticas con efecto combinado en peso y glucemia han adquirido gran relevancia. Una de ellas es dulaglutide, la última incorporación a la familia de los agonistas de GLP1 de administración semanal y con un novedoso dispositivo que facilita la aplicación y la adherencia. Presentamos un estudio observacional retrospectivo con datos de evolución de peso y HbA1c de 30 pacientes tras iniciar dulaglutide 1,5 mg semanal. Presentamos los datos de 30 pacientes con DM2 y obesidad a los que se les añade al dulaglutide a su tratamiento. Se recogen datos basales y 6 meses tras la introducción de dulaglutide (1,5 mg semanal). La edad media fue 57,6 años ( $\pm 15$ ). El 35% fueron mujeres. El tiempo medio de evolución de la diabetes fue de 7,3 años ( $\pm 3$ ). Previamente todos los pacientes estaban en tratamiento con al menos 2 ADOs (metformina + 2º ADO) y 4 pacientes estaban en tratamiento con insulina. La HbA1c media inicial fue de 8,1% ( $\pm 1,3$ ). A los 6 meses fue 7,1% ( $\pm 1,2$ ). El peso medio inicial fue de 100,8 kg ( $\pm 19,5$ ). A los 6 meses fue 97 kg ( $\pm 18,1$ ). Los resultados de esta cohorte mostraron por tanto una reducción media de la HbA1c de 1% y una reducción media del peso de 3,8 kg. Un 20% presentaron náuseas/clínica gastrointestinal. En todos los casos los síntomas fueron autolimitados y no se suspendió el tratamiento. No hubo otros efectos adversos ni abandonos. Ningún paciente presentó problemas relacionados con la vía administración y todos la definieron como indolora. En los 4 pacientes en tratamiento con insulina se requirió un descenso del 30% ( $\pm 22$ ) de insulina total diaria sin deterioro del control glucémico. Dulaglutide añadido al tratamiento habitual mejoró el control glucémico en pacientes DM2. Dulaglutide añadido al tratamiento habitual consiguió reducción del peso. El principal efecto secundario fueron las náuseas. Todos valoraron positivamente la posología semanal.

#### 146. EFICACIA Y SEGURIDAD DE SEMAGLUTIDA VS. EXENATIDA ER SEMANAL DESPUÉS DE 56 SEMANAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 (SUSTAIN 3)

D. Fernández<sup>a</sup>, J.L. Portero<sup>b</sup>, A. Ahmann<sup>c</sup>, M. Capehorn<sup>d</sup>, G. Charpentier<sup>e</sup>, F. Dotta<sup>f</sup>, E. Henkel<sup>g</sup>, I. Lingvay<sup>h</sup>, A. Gaarsdal Holst<sup>i</sup> y V. Aroda<sup>j</sup>

<sup>a</sup>Hospital de Benalmádena. Málaga. España. <sup>b</sup>Novo Nordisk Pharma SA. Madrid. España. <sup>c</sup>Harold Schnitzer Diabetes Health Center. Portland. EE. UU. <sup>d</sup>Rotherham Institute for Obesity. Reino Unido. <sup>e</sup>Centre Hospitalier Sud Francilien. Corbeil-Essonnes. Francia. <sup>f</sup>University of Siena. Italia. <sup>g</sup>Technical University. Dresden. Alemania. <sup>h</sup>UT Southwestern Medical Center. Dallas. EE. UU. <sup>i</sup>Novo Nordisk A/S. Søborg. Dinamarca. <sup>j</sup>Medstar Health Research Institute. Hyattsville. EE. UU.

Semaglutida es un análogo de GLP-1 en fase 3 de desarrollo para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En un estudio

abierto de 56 semanas, 813 adultos con DM2 y mal controlados en tratamiento con 1-2 antidiabéticos orales (ADOs; MET, SU, TZDs), fueron aleatorizados 1:1 a semaglutida 1,0 mg o exenatida ER 2,0 mg, una vez a la semana. El criterio principal de valoración fue el cambio en la HbA1c desde el estado basal hasta la semana 56. Las características basales fueron similares en ambos brazos; con una media de edad de 56,6 años y una duración de la DM2 de 9,2 años. La HbA<sub>1c</sub> media (basal 8,3%) fue reducida un 1,5% con semaglutida y 0,9% con exenatida ER (diferencia estimada en el tratamiento vs exenatida ER [ETD] -0,62%; P < 0,0001). El 67% y el 40% de los pacientes tratados con semaglutida y exenatida ER alcanzaron una HbA<sub>1c</sub> < 7%. El peso corporal medio (BW; basal 95,8 Kg) disminuyó 5,6 Kg con semaglutida y 1,9 Kg con exenatida ER (ETD -3,73 Kg; p < 0,0001). Se registraron un 9,4% y un 5,9% de eventos adversos graves (EAs) en los pacientes tratados con semaglutida y exenatida; y un 9,4% y 7,2% tuvieron EAs que produjeron la discontinuidad del tratamiento. Un 41,8% y un 33,3% de los pacientes mostraron EAs gastrointestinales; y un 1,2% y un 22,0% presentaron reacción en los sitios de inyección, respectivamente. En el brazo de semaglutida, tuvieron lugar 2 eventos mortales (ambos fueron neoplasmas no relacionados con el tratamiento). Semaglutida administrada semanalmente fue superior a exenatida ER con respecto a la mejora del control glucémico y reduciendo el BW en pacientes con DM2 mal controlados con el tratamiento con 1-2 ADOs. Semaglutida presentó buena tolerancia con un perfil de seguridad similar a otros agonistas del receptor GLP-1.

#### 147. LOS EFECTOS DE LA SEMAGLUTIDA SOBRE LA FUNCIONALIDAD DE LAS CÉLULAS $\beta$ EN PACIENTES CON DM2

F.J. Tinahones<sup>a</sup>, J.L. Portero<sup>b</sup>, C. Kapitza<sup>c</sup>, K. Dahl<sup>d</sup>, J.B. Jacobsen<sup>d</sup>, M.B. Axelsen<sup>d</sup> y A. Flint<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Unidad Intercentros de Endocrinología y Nutrición de los Hospitales de Málaga. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España. <sup>b</sup>Novo Nordisk Pharma SA. Madrid. España. <sup>c</sup>Profil. Neuss. Alemania. <sup>d</sup>Novo Nordisk A/S. Søborg. Dinamarca.

En este estudio, pacientes con diabetes tipo 2 (DM2; n = 75, con una HbA<sub>1c</sub> media de 7,3%, una progresión de la DM2 de 8,5 años, un IMC de 29,6 kg/m<sup>2</sup>, una edad de 56 años y con un 68% de hombres) fueron aleatorizados 1:1 para recibir semaglutida, un análogo de GLP-1 semanal (escalado a 1,0 mg) o placebo, durante 12 semanas. Los sujetos sanos no tratados (n = 12, con IMC medio de 26,8 kg/m<sup>2</sup>, una edad de 43 años y un 67% de hombres) fueron incluidos en un test de administración de glucosa gradual. La ratio de la variación del área bajo la curva (AUC) semaglutida: placebo, desde el estado basal hasta el final del tratamiento, tras los test de tolerancia a la glucosa intravenosa, estimulación de arginina y GGI; mostraron una mayor respuesta a la insulina en el tratamiento con semaglutida (p < 0,0001). Después de 12 semanas, la ratio de secreción de insulina durante los test de GGI mostraron que la respuesta de las células  $\beta$  de los pacientes con DM2 tratados con semaglutida fue similar a la de controles sanos no tratados. No hubo problemas de seguridad ni tolerabilidad en el estudio.

#### 148. SUSTAIN 6: ANÁLISIS POST HOC DEL EFECTO DE LA SEMAGLUTIDA SOBRE FACTORES CARDIOVASCULARES EN INDIVIDUOS CON DM2

J. Escalada<sup>a</sup>, J.L. Portero<sup>b</sup>, E. Jódar<sup>c</sup>, J. Seufert<sup>d</sup>, L. Holm Damgaard<sup>e</sup>, A. Gaarsdal Holst<sup>e</sup> y L.A. Leiter<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. España. <sup>b</sup>Novo Nordisk Pharma SA. Madrid. España. <sup>c</sup>Hospital Universitario

*Quirón Salud Madrid. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Europea de Madrid. España. <sup>a</sup>University of Freiburg Medical Center. Faculty of Medicine. University of Freiburg. Alemania. <sup>e</sup>Novo Nordisk. Søborg. Dinamarca. <sup>f</sup>Li Ka Shing Knowledge Institute and Keenan Research Centre for Biomedical Science. St. Michael's Hospital. University of Toronto. Ontario. Canadá.*

SUSTAIN 6 es un estudio cardiovascular, abierto, aleatorizado y controlado con placebo, de una duración de 2 años, llevado a cabo en 3297 adultos con DM2 y alto riesgo cardiovascular (CV). La adición de semaglutida subcutánea (0,5 o 1,0 mg) al tratamiento estándar, permitió una reducción significativa del 26% del riesgo del criterio de valoración principal (muerte CV, infarto de miocardio no mortal [IAM] o ictus no mortal) frente a placebo, debido a reducciones del riesgo de IAM no mortales (26%; HR: 0,74; IC95%: 0,51-1,08) e ictus no mortales (39%; HR: 0,61; IC95%: 0,38-0,99). Se realizó una regresión de Cox con el efecto variable del tratamiento en el tiempo, para calcular el coeficiente de tratamiento acumulativo (logaritmo del HR) y así poder evaluar el efecto global del tratamiento. Estos resultados fueron comparados con la incidencia acumulada en el tiempo de pacientes con un episodio CV, para cada tratamiento. El efecto beneficioso observado sobre el criterio de valoración principal con semaglutida frente a placebo fue constante en el tiempo. Asimismo, una menor ratio de episodios CV acumulados con semaglutida frente a placebo durante los 2 años del estudio, confirma un efecto del tratamiento que persiste desde el inicio hasta el final del ensayo. Esto fue consistente con la continua divergencia de las incidencias acumuladas en los pacientes con episodios. Similares resultados fueron observados para los IAM no mortales e ictus no mortales. En el ensayo SUSTAIN 6 los pacientes con DM2 y alto riesgo CV tratados con semaglutida mostraron un beneficio clínico relevante, constante y persistente sobre el riesgo de padecer episodios CV durante los 2 años del estudio.

#### 149. LA SEMAGLUTIDA REDUCE LA HBA1C EN LOS SUBGRUPOS CATEGORIZADOS SEGÚN LA HBA1C BASAL EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS SUSTAIN 1-5

D. Bellido<sup>a</sup>, J.L. Portero<sup>b</sup>, S. Bain<sup>c</sup>, E. Araki<sup>d</sup>, C. Desouza<sup>e</sup>, S. Garg<sup>f</sup>, L. Rose<sup>g</sup>, G. Tsoukas<sup>h</sup>, E. Quamme Bergan<sup>i</sup> y J. Derving Karsbøl<sup>j</sup>

*<sup>a</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. España. <sup>b</sup>Novo Nordisk Pharma SA. Madrid. España. <sup>c</sup>School of Medicine. Swansea University. Wales. Reino Unido. <sup>d</sup>Department of Metabolic Medicine. Kumamoto University. Kumamoto. Japón. <sup>e</sup>University of Nebraska Medical Center. Omaha, NE. EE. UU. <sup>f</sup>School of Medicine. Barbara Davis Center for Diabetes. University of Colorado. Colorado. EE. UU. <sup>g</sup>Institute for Diabetes Research. Münster. Alemania. <sup>h</sup>Department of Medicine. McGill University. Montreal. Canadá. <sup>i</sup>Novo Nordisk A/S. Søborg. Dinamarca.*

Semaglutida, un análogo de GLP1 que se encuentra en desarrollo para el tratamiento semanal subcutáneo de la DM2, demostró superioridad en la reducción de la HbA<sub>1c</sub> y el peso corporal a través de los ensayos clínicos SUSTAIN 1-5. La eficacia de semaglutida 0,5 mg y 1,0 mg vs comparadores (placebo, sitagliptina, exenatida ER, insulina glargina) en los subgrupos según su HbA<sub>1c</sub> basal ( $\leq 7,5\%$ ,  $> 7,5$  a  $8,0\%$ ,  $> 8,0$  a  $8,5\%$ ,  $> 8,5$  a  $9,0\%$  and  $> 9\%$ ) se evaluó en un análisis post-hoc de SUSTAIN 1-5. Semaglutida redujo la media de HbA<sub>1c</sub> basal (%) en todos los subgrupos frente a todos los comparadores. La media de HbA<sub>1c</sub> disminuyó de 0,7 a 2,5% con semaglutida de 0,5 mg y de 0,9 a 2,8% con semaglutida de 1,0 mg, frente a un incremento de 1,8% a 0,6% con los comparadores. A través de los ensayos, la reducción de HbA<sub>1c</sub> fue mayor en los casos con mayor HbA<sub>1c</sub> basal. En los pacientes con mayor HbA<sub>1c</sub> basal ( $> 9\%$ ), se re-

gistró una HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$  en el 33-47% y 40-61% de los individuos tratados con semaglutida 0,5 mg y 1,0 mg, respectivamente, frente al 3-21% con los comparadores; mientras que el 61-79% y el 71-94% frente al 7-60% registraron niveles de HbA<sub>1c</sub>  $< 8\%$ . Se observó una mayor reducción del peso con semaglutida frente a comparadores en todos los subgrupos en función de la HbA<sub>1c</sub> basal. No se observó ningún nuevo evento de seguridad y tolerabilidad con semaglutida. Semaglutida mostró de forma estable una mayor eficacia en la disminución de la HbA<sub>1c</sub> frente a comparadores, independientemente de la HbA<sub>1c</sub> basal. Partiendo de una HbA<sub>1c</sub> basal  $> 9\%$ , más del 40% de los individuos registraron una HbA<sub>1c</sub> final  $< 7\%$  con semaglutida de 1,0 mg.

#### 150. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA SEMAGLUTIDA SEMANAL FRENTE A PLACEBO COMO SUPLEMENTO A LA INSULINA BASAL SOLA O EN COMBINACIÓN CON METFORMINA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 (SUSTAIN 5)

C. Morales Portillo<sup>a</sup>, J.L. Portero<sup>b</sup>, H. Rodbard<sup>c</sup>, I. Lingvay<sup>d</sup>, J. Reed<sup>e</sup>, R. de la Rosa<sup>f</sup>, L. Rose<sup>g</sup>, D. Sugimoto<sup>h</sup>, E. Araki<sup>i</sup> y C. Pei-Ling<sup>j</sup>

*<sup>a</sup>Hospital de Día y Unidad de Investigación de Diabetes. Hospital Virgen Macarena. Sevilla. España. <sup>b</sup>Novo Nordisk Pharma SA. Madrid. España. <sup>c</sup>Endocrine and Metabolic Consultants. Rockville, MD. EE. UU. <sup>d</sup>University of Texas Southwestern Medical Center. Dallas, Texas. EE. UU. <sup>e</sup>Endocrine Research Solutions. Inc. Roswell, GA. EE. UU. <sup>f</sup>Four Rivers Clinical Research. Paducah, KY. EE. UU. <sup>g</sup>Institut of Diabetes Research. Münster. Alemania. <sup>h</sup>Cedar-Crosse Research Center. Chicago, IL. EE. UU. <sup>i</sup>Department of Metabolic Medicine Kumamoto University. Kumamoto. Japón. <sup>j</sup>Novo Nordisk Inc. Plainsboro, NJ. EE. UU.*

Semaglutida es un análogo del péptido-1 (GLP-1) que se encuentra en desarrollo para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2). Este estudio evaluó la eficacia y seguridad de la semaglutida s.c. semanal (0,5 y 1,0 mg) frente a placebo (PBO) en individuos DM2 en tratamiento estable con insulina basal  $\pm$  metformina. En este estudio doble ciego de fase 3a, 397 adultos con DM2 se aleatorizaron 2:2:1:1 a semaglutida semanal 0,5 o 1,0 mg o PBO 0,5 o 1,0 mg durante 30 semanas, como complemento al tratamiento con insulina basal  $\pm$  metformina. Individuos con una HbA<sub>1c</sub>  $\leq 8,0\%$  redujeron su dosis de insulina basal un 20% al inicio del ensayo, con una titulación ascendente (no superior a la dosis previa al ensayo) permitida durante las semanas 10-16. El criterio principal de valoración fue el cambio en la HbA<sub>1c</sub> basal hasta la semana 30. La HbA<sub>1c</sub> media disminuyó con semaglutida 0,5 y 1,0 mg un 1,4% y 1,8%, respectivamente, frente al 0,1% con PBO. Se observaron valores de HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$  en un 61% y 79% de los individuos tratados con 0,5 y 1,0 mg de semaglutida frente a un 11% con PBO; y valores de HbA<sub>1c</sub>  $\leq 6,5\%$  se detectaron en un 41%, un 61% y un 5%, respectivamente. El peso corporal medio disminuyó en 3,7 kg, 6,4 kg y 1,4 kg con semaglutida 0,5, 1,0 mg y PBO, respectivamente. Un 68,9%, 64,1% y 57,9% de los pacientes tratados con semaglutida 0,5; 1,0 mg, y PBO, registraron eventos adversos (AEs), respectivamente. Un 6,1%, 9,2% y 6,8% presentaron AEs graves. En un 4,5%, 6,1% y 0,8% de los individuos respectivamente, se produjo discontinuidad en el tratamiento como consecuencia de los AEs. Se registró hipoglucemia grave (glucosa en plasma  $< 3,1$  mmol/L [56 mg/dL]) en un 8,3%, un 10,7% y un 5,3% de los individuos, respectivamente. Semaglutida semanal s.c. permitió un mayor control glucémico y una pérdida de peso mayor frente a PBO en pacientes de DM2 tratados con insulina basal. Semaglutida fue bien tolerada y tuvo un perfil de seguridad similar al de otros agonistas del receptor GLP-1.

### 151. LA SEMAGLUTIDA PROPORCIONA UN MAYOR CONTROL GLUCÉMICO EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS SUSTAIN 1-5

I. Llorente<sup>a</sup>, J.L. Portero<sup>b</sup>, A. Ahmann<sup>c</sup>, F. Chow<sup>d</sup>, V. Fonseca<sup>e</sup>, R. Mehta<sup>f</sup>, H.F. Thomsen<sup>g</sup>, D. Thielke<sup>h</sup> y J. Petrie<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Clinica Privada Dr. Ignacio Llorente. Santa Cruz de Tenerife. Madrid. <sup>b</sup>Novo Nordisk Pharma S.A. España. <sup>c</sup>Harold Schnitzer Diabetes Health Center. OR. EE. UU. <sup>d</sup>Prince of Wales Hospital. The Chinese University of Hong Kong. Hong Kong. China. <sup>e</sup>School of Medicine. Tulane University. LA. EE. UU. <sup>f</sup>National Institute of Medical Sciences And Nutrition. Salvador Zubirán. Mexico City. México. <sup>g</sup>Novo Nordisk A/S. Søborg. Dinamarca. <sup>h</sup>Institute of Cardiovascular and Medical Sciences. University of Glasgow. Reino Unido.

Los estudios SUSTAIN 1-5 evaluaron el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) con semaglutida subcutánea, un análogo de GLP-1, en comparación con placebo, sitagliptina, exenatida de liberación prolongada, insulina glargina y como suplemento al tratamiento con insulina. Los análisis previamente especificados incluían la reducción en la HbA<sub>1c</sub>, la glucemia plasmática en ayunas (GPA) y los pacientes que alcanzaban los objetivos de HbA<sub>1c</sub> con semaglutida 0,5 y 1,0 mg. La reducción de la media de HbA<sub>1c</sub> fue mayor con semaglutida frente a los comparadores (1,2-1,8% vs 0,02-0,9%, p < 0,0001). La mayoría de los pacientes alcanzaron el objetivo de una HbA<sub>1c</sub> < 7% y ≤ 6,5% cuando fueron tratados con semaglutida (ambos p < 0,0001). Las reducciones en la media de GPA fueron mayores con semaglutida vs comparadores (29,1-51,2 vs 8,5-38,2 mg/dL; p < 0,0002 excepto semaglutida 0,5 mg vs insulina glargina). Semaglutida proporcionó mejoras en el control glucémico superiores y clínicamente significativas frente a comparadores en pacientes sin problemas de seguridad nuevos.

### 152. EFICACIA DE LA DULAGLUTIDA VS. INSULINA GLARGINA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 USANDO UN OBJETIVO COMPUESTO: HBA1C

I. Conget<sup>a</sup>, I. Romera<sup>b</sup>, R. Gentilella<sup>c</sup>, J. Lebrech<sup>d</sup> y J. Reviriego<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Diabetes. Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. España. <sup>b</sup>Lilly S.A. Alcobendas. España. <sup>c</sup>Eli Lilly Italia. Sesto Fiorentino. Italia. <sup>d</sup>Lilly Deutschland GmbH. Bad Homburg. Alemania.

**Introducción:** Este análisis post-hoc del estudio AWARD-2 (NCT01075282) explora el beneficio de un análisis compuesto para estimar la eficacia de dos tratamientos antidiabéticos, analizando un objetivo combinado de reducción de HbA<sub>1c</sub>, sin eventos hipoglucémicos y sin ganancia de peso.

**Métodos:** El estudio AWARD-2 incluyó pacientes con diabetes tipo 2 para recibir dulaglutida 1,5 mg semanal o insulina glargina, junto con metformina y glimepirida. El objetivo primario del presente estudio es un análisis combinado de la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción de HbA<sub>1c</sub> < 7% o reducción ≥ 1% desde el estado basal, sin eventos hipoglucémicos (< 3,0 mmol/L y/o eventos hipoglucémicos graves) y sin ganancia de peso a las 26 semanas. Se analizaron datos de la población con intención de tratar (N = 535) a las 26 semanas, excluyendo las visitas posteriores a medicación de rescate (imputación de la última observación realizada (LOCF)). Las comparaciones de tratamiento se realizaron por regresión logística con ajustes para HbA<sub>1c</sub> basal y efectos dependientes del país.

**Resultados:** A las 26 semanas el 78,3% de los pacientes con dulaglutida consiguieron el objetivo de reducción HbA<sub>1c</sub> < 7% o reducción desde el estado basal ≥ 1% vs 51,5% con insulina glargina. Si añadimos la ausencia de hipoglucemias el 64,8% de los pacientes con dulaglutida alcanzaron el objetivo vs 42,7% con insulina glargina. Finalmen-

te, añadiendo el criterio "sin ganancia de peso" a los dos anteriores (objetivo primario del análisis post-hoc), dulaglutida fue superior a insulina glargina (50,9%, n = 139/273 vs 14,9%, n = 39/262; OR 6,46; [IC95% 4,20; 9,94], p < 0,0001).

**Conclusiones:** El tratamiento con dulaglutida semanal resultó en un mayor número de pacientes con una reducción de HbA<sub>1c</sub> significativa sin hipoglucemias y sin ganancia de peso a las 26 semanas vs insulina glargina. Estos datos usando un análisis combinado más allá del control de HbA<sub>1c</sub> refuerzan el perfil de eficacia de dulaglutida semanal.

### 153. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INSULINA DEGLUDEC/LIRAGLUTIDA (IDeGLIRA) FRENTE A TERAPIA BOLO-BASAL (BB) EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 (DM2): ENSAYO DUAL VII

F. Merino<sup>a</sup>, M. Rubio<sup>b</sup>, L.K. Billings<sup>c</sup>, A. Doshi<sup>d</sup>, D. Gouet<sup>e</sup>, A. Oviedo<sup>f</sup>, H. Rodbard<sup>g</sup>, N. Tentolouris<sup>h</sup>, R. Grøn<sup>i</sup> y N. Halladin<sup>i</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario La Fe. Valencia. España. <sup>b</sup>Novo Nordisk Pharma SA. España. <sup>c</sup>Northshore University Healthsystem Evanston. University of Chicago Pritzker School of Medicine. Chicago, IL. EE. UU. <sup>d</sup>Primecare Medical Group. Houston, TX. EE. UU. <sup>e</sup>La Rochelle Hospital. La Rochelle. Francia. <sup>f</sup>Santojanni Hospital and Cenudiab. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. <sup>g</sup>Endocrine and Metabolic Consultants. Rockville, MD. EE. UU. <sup>h</sup>National and Kapodistrian University of Athens. Medical School. Athens. Grecia. <sup>i</sup>Novo Nordisk A/S. Søborg. Dinamarca.

En un estudio abierto de 26 semanas, 506 pacientes con DM2 mal controlados con el tratamiento con metformina y 20-50 unidades (U) de insulina glargina U100 (IGlar) fueron aleatorizados 1:1 a IDegLira o terapia BB (IGlar + insulina aspart más de 4 veces al día). La HbA<sub>1c</sub> media disminuyó del 8,2% basal a 6,7% al final del estudio en ambos brazos; por lo que se confirmó la no inferioridad (para < 0,3%) de IDegLira (p < 0,0001). Una proporción similar de pacientes registraron valores similares de HbA<sub>1c</sub> con IDegLira frente a BB (66,0% vs 67,0% para < 7%/49,6% vs 44,6% para ≤ 6,5%, respectivamente). La dosis de Insulina diaria total fue menor para IDegLira (40,4 U) vs BB (84,1 U) (p < 0,0001). El peso corporal disminuyó con IDegLira y aumentó con BB (p < 0,0001); el ratio de episodios hipoglucémicos (HEs) fue menor con IDegLira vs BB (p < 0,0001). Más pacientes registraron un objetivo compuesto (A1C < 7% sin episodios hipoglucémicos en las últimas 12 semanas y sin aumento de peso) con IDegLira vs BB (34,9% vs 4,7%; ratio odds 12,56 [6,46; 24,45] p < 0,0001). El incremento medio de glucosa en plasma de pre- y post-prandial disminuyó más en BB vs IDegLira (p = 0,0032). SF-36 (resumen del componente mental) y TRIM-D (valores totales) mejoraron más con IDegLira vs BB (p = 0,0074 y p < 0,0001 respectivamente). Las ratios de eventos adversos fueron similares. En conclusión, en pacientes con HbA<sub>1c</sub> > 7% tratados con metformina e IGLar, IDegLira vs BB resultó en reducciones similares, dosis de insulina menor, pérdida de peso y menor riesgo de episodios hipoglucémicos.

### 154. EL CAMBIO A INSULINA DEGLUDEC/LIRAGLUTIDA (IDeGLIRA) ES EFICAZ INDEPENDIENTEMENTE DE LA DOSIS DE INSULINA PREVIA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 (DM2) MAL CONTROLADOS CON INSULINA GLARGINA U100 (IGLAR)

S. Tofe<sup>a</sup>, M. Rubio<sup>b</sup>, L.F. Meneghini<sup>c</sup>, E. Jaeckel<sup>c</sup>, L. Leiter<sup>d</sup>, I. Lingvay<sup>e</sup>, J.N. Harvey<sup>f</sup>, K. Begtrup<sup>g</sup>, K. Chandarana<sup>g</sup> y T. Vilsbøll<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Hospital Son Espases. Palma de Mallorca. España. <sup>b</sup>Novo Nordisk Pharma SA. Madrid. España. <sup>c</sup>Dallas, TX. EE. UU. <sup>d</sup>Hannover. Alemania. <sup>e</sup>Toronto. Canadá. <sup>f</sup>Wrexham. Reino Unido. <sup>g</sup>Søborg. Dinamarca. <sup>h</sup>Hellerup. Dinamarca.

Este análisis *post hoc* de DUAL V investigó la eficacia y seguridad de la iniciación con IDegLira una vez al día con 16 unidades (U) (16 U IDeg; 0,58 mg liraglutida) en adultos con DM2 mal controlados con 20-50 U IGLar, vs IGLar de titulación continuada, en grupos categorizados en función de su dosis diaria de iniciación. Con IDegLira, las reducciones de A1C desde el estado basal hasta el final del estudio (EOT, semana 26) fueron significativamente mayores vs IGLar para todos los grupos en función de la dosis. En comparación con IGLar, IDegLira fue una insulina que produjo reducción de peso vs la ganancia de peso corporal, y ratios menores de hipoglucemias, para todos los grupos ( $p < 0,05$ , todos los tratamientos contrastados). No hubo incrementos clínicamente significativos de los niveles de glucosa en plasma en los autocontroles cuando cualquier grupo de dosis se cambiaba a 16 U de IDegLira, y ninguna retirada como consecuencia de hiperglucemias con IDegLira durante las primeras 8 semanas. Las reducciones de glucosa en plasma en ayunas fueron similares en los dos brazos de tratamiento para todos los grupos de dosis. Para todos los puntos finales, excepto la dosis de insulina EOT, el efecto del tratamiento fue estable en todos los grupos de dosis. En conclusión, independientemente del grupo de dosis de iniciación, IDegLira obtuvo mayores reducciones de HbA1C y peso corporal y ratios menores de hipoglucemias vs IGLar con una menor dosis de insulina EOT y de manera importante, sin pérdida de control glucémico cuando se cambia de cualquier dosis de 20-50 U de IGLar a una dosis inicial de 16 U de IDegLira.

### 155. LA INSULINA DEGLUDEC/LIRAGLUTIDA (IDeGLIRA) PROPORCIONA BENEFICIOS CLÍNICOS A LO LARGO DE TODO EL INTERVALO DE DOSIS AL FINAL DEL ENSAYO (EOT): ANÁLISIS DE DUAL I Y V

F.G. Peralta<sup>a</sup>, M. Rubio<sup>b</sup>, L.A. Leiter<sup>c</sup>, E. Jaeckel<sup>c</sup>, I. Lingvay<sup>d</sup>, L.F. Meneghini<sup>e</sup>, T. Vilsbøll<sup>f</sup>, K. Begtrup<sup>g</sup>, I.H. Langbakke<sup>g</sup> y J.N. Harvey<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Hospital General de Segovia. España. <sup>b</sup>Novo Nordisk Pharma SA. Madrid. España. <sup>c</sup>Toronto. Canadá. <sup>d</sup>Hannover. Alemania. <sup>e</sup>Dallas, TX. EE. UU. <sup>f</sup>Hellerup. Dinamarca. <sup>g</sup>Søborg. Dinamarca. <sup>h</sup>Wrexham. Reino Unido.

El programa de desarrollo clínico DUAL investigó la eficacia y seguridad de la relación fija combinada de IDegLira en varias poblaciones con Diabetes tipo 2. IDegLira (1U = 1U IDeg + 0,036 mg Lira; max 50U) disminuyó la glucemia de forma más efectiva que IDeg (DUAL I) y que insulina glargina U100 (IGlar; DUAL V), sin llegar a la dosis máxima de las insulinas basales. Este análisis *post hoc* evaluó la eficacia, el riesgo de hipoglucemias y la variación del peso en los grupos con dosis de insulina diaria EOT comparables a la titulación objetivo del tratamiento, evaluando de este modo el efecto de la variación de dosis de Lira dentro de IDegLira. Las reducciones de HbA1C fueron mayores con IDegLira (-1,5 a -2,1%) vs IDeg (-1,1 a 1,9%) o IGLar (-1,2 a -1,6%) para todos los grupos de dosis. El porcentaje de pacientes que registraron una HbA1C EOT < 7% fue mayor con IDegLira vs IDeg o IGLar para todos los grupos de dosis, excepto IDegLira vs IDeg en el grupo  $\geq 30$ - < 40 U. En Dual V, con IDegLira la variación en la HbA1C (ambos -1,8%) y la proporción de pacientes con HbA1C < 7% (68,4 vs 73,8%) fue similar para la dosis EOT de 50 U vs < 50 U. Con IDegLira se observó una pérdida de peso en todo el rango de dosis mientras que las insulinas basales resultaron en un incremento de peso, excepto en el grupo con IGLar  $\geq 30$ - < 40 U. Los ratios de hipoglucemias fueron menores para IDegLira vs IDeg e IGLar, excepto en el grupo < 20 U del DUAL I. En conjunto, el efecto de bajada de glucosa, el menor riesgo de hipoglucemias y la ganancia de peso con IDegLira parecieron estables, apoyando que se trata de un efecto del componente Lira en el rango de dosis.

### 156. LA INSULINA DEGLUDEC/LIRAGLUTIDA (IDeGLIRA) ES EFICAZ Y SEGURA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 (DM2) CON COMPLICACIONES RENALES NORMALES, MEDIAS O MODERADAS: ANÁLISIS EN ESTUDIOS DE FASE 3

R. Reyes<sup>a</sup>, M. Rubio<sup>b</sup>, B.W. Bode<sup>c</sup>, J. Davidson<sup>d</sup>, H.W. Rodbard<sup>e</sup>, A. Andersen<sup>f</sup>, A. Kaas<sup>g</sup> y T. Vilsbøll<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería. España. <sup>b</sup>Novo Nordisk Pharma SA. Madrid. España. <sup>c</sup>Hyattsville, MD. EE. UU. <sup>d</sup>Atlanta, GA. EE. UU. <sup>e</sup>Dallas, TX. EE. UU. <sup>f</sup>Rockville, MD. EE. UU. <sup>g</sup>Søborg. Dinamarca. <sup>h</sup>Hellerup. Dinamarca.

Los ensayos clínicos DUAL I-V evaluaron la eficacia y seguridad de IDegLira frente a diferentes comparadores; insulina basal, agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1) y placebo. Este análisis *post hoc* estuvo orientado a evaluar los efectos de IDegLira vs comparadores en pacientes con DM2 así como su papel sobre la función renal del estado basal. Los pacientes fueron agrupados por su función renal (complicaciones normales, medias o moderadas, con ratios de filtración glomerular estimados [eGFR] de  $\geq 90$ ,  $\geq 60$ - < 90 y  $\geq 30$ - < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente). Las reducciones de HbA1C desde el estado basal hasta el final del estudio fueron estadísticamente mayores con IDegLira vs comparadores en todos los grupos categorizados según la función renal en el estado basal. En los grupos de función renal, los ratios de hipoglucemias fueron menores con IDegLira vs insulina basal pero mayores vs arGLP-1 y placebo, y eGFR no varió al final del estudio en ningún tratamiento. El ratio de eventos adversos (por paciente-año de exposición) fue similar para los pacientes con complicaciones renales normales, medias y moderadas (IDegLira [4,1, 3,8 y 4,6]; insulina basal [3,6, 3,6 y 3,5]; GLP-1 RA [4,8, 4,9 y 4,5]; placebo [3,0, 4,1 y 4,6]). En conclusión, IDegLira es seguro y más eficaz que los comparadores, en pacientes con complicaciones renales medias o moderadas. Los resultados se parecen a los obtenidos en pacientes con función renal normal.

### 157. IDEGLIRA MEJORA LOS MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 MAL CONTROLADOS CON INSULINA BASAL: ANÁLISIS DE DUAL II Y DUAL V

P. Mezquita<sup>a</sup>, M. Rubio<sup>b</sup>, T. Vilsbøll<sup>c</sup>, T. Blevins<sup>d</sup>, B. Bode<sup>e</sup>, L. Leiter<sup>f</sup>, N. Poulter<sup>g</sup>, J. Thurman<sup>h</sup>, E. Jaeckel<sup>i</sup>

<sup>a</sup>Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería. España. <sup>b</sup>Novo Nordisk Pharma SA. Madrid. España. <sup>c</sup>Gentofte Hospital and University of Copenhagen. Dinamarca. <sup>d</sup>Texas Diabetes and Endocrinology. Austin, TX. EE. UU. <sup>e</sup>Emory University School of Medicine. Atlanta, GA. EE. UU. <sup>f</sup>University of Toronto. Canadá. <sup>g</sup>Imperial College London. Reino Unido. <sup>h</sup>S&M Medical Group. St. Charles, MO. EE. UU. <sup>i</sup>Hannover Medical School. Hannover. Alemania.

La eficacia y seguridad de la insulina degludec/liraglutida (IDegLira) ha sido demostrada en pacientes con diabetes tipo 2 mal controlados con insulina basal, con reducciones mayores de HbA1C vs insulina basal. El beneficio cardiovascular (CV) de liraglutida vs placebo ha sido también demostrado en el estudio CV LEADER. Este análisis examina el efecto de IDegLira vs insulina degludec (IDeg; DUAL II) y vs insulina glargina U100 (IGlar; DUAL V) sobre los marcadores de riesgo CV, ambos grupos con metformina durante 26 semanas. En ambos ensayos, hubo un gran descenso de la presión sistólica con IDegLira, y se observó un incremento pequeño pero estadísticamente significativo de la ratio media cardíaca con IDegLira vs comparadores de insulina (ambos  $p < 0,001$ ). IDegLira se asoció con pérdida de peso vs al aumento de peso producido con los comparadores insulínicos. El perfil lipídico mejoró con IDegLira en

ambos estudios; el colesterol total y el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) fueron significativamente menores vs comparadores insulínicos. En DUAL II, la apolipoproteína B (Apo-B) y el péptido natriurético cerebral (BNP) fueron significativamente menores con IDegLira vs IDeg, mientras que la proteína C reactiva altamente sensible (hsCRP) fue similar después de 26 semanas de tratamiento. En conclusión, IDegLira está asociado a una mejora general del riesgo CV vs el tratamiento con insulina basal después de 26 semanas, siendo atribuible al componente liraglutida.

### 158. EL USO DE IDEGLIRA EN VIDA REAL MEJORA EL CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES CON DM2

L. Masmiquel<sup>a</sup>, M. Rubio<sup>b</sup>, H. Price<sup>c</sup>, B. Schultes<sup>d</sup>, R. Prager<sup>e</sup>, T. Phan<sup>f</sup>, B.L. Thorsted<sup>g</sup> y M. Blüher<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Hospital Quirónsalud Palmaplanas. Palma de Mallorca. España. <sup>b</sup>Novo Nordisk Pharma SA. Madrid. España. <sup>c</sup>Bournemouth. Reino Unido. <sup>d</sup>Gallen. Suiza. <sup>e</sup>Vienna. Austria. <sup>f</sup>København. Dinamarca. <sup>g</sup>Bagsværd. Dinamarca. <sup>h</sup>Leipzig. Alemania.

IDegLira es una combinación fija de una insulina de acción ultraprolongada (insulina degludec) y un agonista del receptor de GLP-1 (arGLP-1), liraglutida. El programa de desarrollo clínico de IDegLira demostró un perfil de eficacia y seguridad favorable en pacientes con insulina basal y que están mal controlados con ambos, insulina basal y arGLP-1. Este estudio tiene como objetivo, medir la efectividad de IDegLira en vida real. Este estudio europeo, multicéntrico y retrospectivo, incluyó pacientes con DM2, con una edad  $\geq$  18 años, que iniciaron su tratamiento con IDegLira, al menos 6 meses antes de la recogida de datos. Las características clínicas fueron medidas en el estado basal (definido como el dato más reciente en los 6 meses previos a la primera prescripción de IDegLira), y 6 y 12 (si están disponibles) meses ( $\pm$  45 días de cada periodo de tiempo) posteriores al comienzo del tratamiento con IDegLira. Los valores registrados son la media (SD) o (95%IC). Se incluyeron un total de 611 pacientes en el estudio. Los pacientes fueron un 64% hombres con una edad de 61,9 (10,5) años, con una duración de la diabetes de 12,1 (7,3) años, un IMC de 35,1 (6,5) Kg/m<sup>2</sup>, un peso corporal de 102,8 (21,2) Kg, con una HbA1C de 8,5 (1,5)%. Las condiciones basales incluyeron antidiabéticos orales (85,1%), GLP-1RA (34%), y/o algún tratamiento con insulina (69,7% [basal: 60,4%; prandial: 26,7%]). A los 6 y 12 meses después del inicio con IDegLira, el 7,6 y el 7,7% correspondían a reducciones de HbA1C de -0,9 [-1,0, -0,8] y -0,6 [-0,8, -0,4] respectivamente (ambos  $p < 0,0001$ ). Las dosis de los componentes insulina degludec y liraglutida fueron 30,2 (12,9) U y 1,1 (0,5) mg a los 6 meses, y 32,0 (13,6) U y 1,2 (0,5) mg a los 12 meses. El peso corporal se redujo 0,7 (4,8) Kg a los 6 meses vs condiciones basales ( $p < 0,05$ ). La proporción de pacientes con HbA1C  $< 7\%$  fue de un 12,5% en condiciones basales y un 33,5% a los 6 meses. Los ratios de hipoglucemia se redujeron un 84% (ratio de riesgo 0,16;  $p < 0,0001$ ) en los 6 meses posteriores vs al inicio del tratamiento con IDegLira. En la práctica clínica real, después de 6 meses con dosis moderadas de IDegLira, se observaron reducciones sustanciales en HbA1c y peso corporal y una disminución del riesgo de hipoglucemias.

### 159. IMPACTO DE LA INSULINA DEGLUDEC EN EL CONTROL METABÓLICO Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

P. Platero<sup>a</sup>, C. de Diego<sup>b</sup>, J. Gómez<sup>c</sup> y C. Fajardo<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna; <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de La Ribera. Alzira. España. <sup>c</sup>Facultad de Medicina. Universidad Católica San Vicente Mártir. Valencia. España.

**Introducción y objetivos:** Degludec (IDeg) es una nueva insulina basal con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas diferenciales. El objetivo es estudiar el impacto en control metabólico y calidad de vida en diabetes tipo 1 (DM1) tras el cambio a IDeg.

**Métodos:** De una población de 227 pacientes con DM1 tratados al menos durante 3 meses con IDeg, se seleccionan consecutivamente 46, con edad media de 39,46  $\pm$  13,98 años, que acuden a la consulta entre enero-marzo 2017. Cumplimentan cuestionario que se analiza con los resultados de variables clínicas y analíticas.

**Resultados:** Tras el cambio, objetivamos reducción media de 4 hipoglucemias y 3,7 autocontroles semanales. Se evidencia disminución significativa de HbA1c (0,24  $\pm$  0,79%), unidades/día de basal (5  $\pm$  8,84) y unidades/día (2,71  $\pm$  6,93) e inyecciones/día de rápida (0,28  $\pm$  0,5). La reducción de dosis es mayor en los pacientes con dos inyecciones diarias de basal previa (29,4%). La satisfacción global media es 4,38/5, con mejoría en aspectos propios de la acción de IDeg o de la propia enfermedad. Teniendo en cuenta la reducción de autocontroles y dosis de insulina, el tratamiento supone un ahorro que es mayor en aquellos con dos dosis previas de basal (122,4 euros/año/paciente).

**Conclusiones:** El tratamiento con IDeg implica reducción significativa en la dosis de insulina basal y prandial, número de inyecciones diarias y autocontroles, además de menor número de hipoglucemias y mejoría significativa del control metabólico. El cambio ejerce un impacto positivo en la calidad de vida, demostrando ser un tratamiento coste-efectivo.

### 160. EXPERIENCIA CON INSULINA DEGLUDEC EN DIABETES TIPO 1 Y TIPO 2 EN ATENCIÓN ESPECIALIZADA

M.M. Roca, A. Lara, D. Medina, J. Ortego, B. Sánchez, J. Barcala, C. López, I. Mateo, F.J. Vilchez y M. Aguilar

UGC de Endocrinología y Nutrición. Hospital Puerta del Mar. Cádiz. España.

**Introducción:** Degludec es una insulina de acción ultraprolongada con efecto hipoglucemiante estable y baja variabilidad.

**Objetivos:** Evaluar la tolerancia a Degludec y sus efectos sobre el control metabólico de pacientes con diabetes en consultas de Atención Especializada.

**Métodos:** Estudio prospectivo con medidas de cambio intrasujeto antes-después de pacientes con diabetes que inician tratamiento con Degludec en consultas externas de Endocrinología y Nutrición.

**Resultados:** Evaluamos 95 pacientes (50,5% varones) con DM-1 (69,5%), DM-2 (24,2%), diabetes secundaria (4,2%) y diabetes MODY (2,1%). Edad media 48,7  $\pm$  17,3 años y duración media de diabetes 21,9  $\pm$  12 años. El tiempo medio tras inicio de Degludec 4,8  $\pm$  2,2 meses. Visita basal: 1) DM-1: insulina basal 33,5  $\pm$  20,9UI, insulina rápida 24,1  $\pm$  15,7 UI, no hipoglucemias 14,1%, leves y sintomáticas 31,3%, leves y asintomáticas 15,6%, graves y sintomáticas 32,8% y severas asintomáticas 6,3%. 2) DM-2, secundaria y MODY: insulina basal 39,1  $\pm$  38,6 UI, insulina rápida 26,7  $\pm$  36,2 UI, no hipoglucemias 32,1%, leves y sintomáticas 50%, leves y asintomáticas 14,3% y graves y sintomáticas 3,6%. Tras cambiar a Degludec: 1) DM-1: insulina basal 29,6  $\pm$  15,6 UI ( $p = 0,006$ ), insulina rápida 23,7  $\pm$  17,3 UI ( $p = 0,577$ ), no hipoglucemias 26,3%, leves y sintomáticas 33,3%, leves y asintomáticas 29,8%, graves y sintomáticas 7% y graves y asintomáticas 3,5% 2) DM-2: insulina basal 32,9  $\pm$  32,4 UI ( $p = 0,002$ ), insulina rápida 26,9  $\pm$  31,1 UI, reducción HbA1c ( $p = 0,031$ ), no hipoglucemias 72%, leves y sintomáticas 24%, y leves y asintomáticas 4%. No hubo reacciones adversas ni problemas de tolerancia con Degludec.

**Conclusiones:** Degludec consigue disminución de los requerimientos de insulina basal y mejora el perfil de hipoglucemias en diabetes tipo 1 y tipo 2.

### 161. EXPERIENCIA EN VIDA REAL CON INSULINA DEGLUDEC EN DIABETES TIPO 1

S. Pérez Naranjo, P. Abellán Galiana, A.Á. Merchante Alfaro, O. Rubio Puchol, P. Cubells Cascales y R. Querol Ripoll

*Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Castellón. España.*

**Introducción:** El tratamiento con insulina degludec en diabetes mellitus (DM) tipo 1 se ha asociado a disminución de hipoglucemias, con mejora del control metabólico en estudios en vida real.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, en vida real, de pacientes con DM tipo 1, en los que se ha realizado el cambio a insulina degludec por mal control glucémico e hipoglucemias desde diciembre de 2014 hasta septiembre 2016. Se analiza control glucémico, e impacto en las hipoglucemias referidas a los 6 y 12 meses del cambio.

**Resultados:** Se incluyen a 190 pacientes (51,6% mujeres), edad  $39,5 \pm 1,1$  años, tiempo medio de evolución de su DM tipo 1 de  $21,9 \pm 1,1$  años. Como insulina basal previa: glargina U100 una vez al día (77,4%), glargina U100 dos veces al día (1,6%), detemir una vez al día (0,5%) y detemir dos al día (20,5%). El motivo del cambio fue por hipoglucemias (63,2%), mal control (13,2%) o ambos (23,2%). Observamos a los 6 meses, reducción significativa, de la glucemia basal ( $147$  vs  $135$  mg/d) y la HbA1c ( $7,8 \pm 0,1$  vs  $7,6\%$ ) que sin embargo se perdió a los 12 meses (glucemia  $153$  mg/dL y HbA1c  $8,1\%$ ). Así mismo, hubo una reducción significativa de las hipoglucemias leves diurnas referidas por paciente de los últimos 3 meses (12,3 episodios), en las visitas a los 6 y a los 12 meses posteriores al cambio ( $1,2$  y  $0,5$  respectivamente), al igual que las nocturnas ( $7,3$  vs  $0,3$  a los 6 meses y  $0,1$  al año). No hubo hipoglucemias graves. Las dosis de insulina basal y total de insulina prandial se redujeron significativamente a los 6 meses y 12 meses: insulina basal (inicial, 6 y 12 meses) =  $35,7 \pm 21,1$  U;  $29,9 \pm 15,9$  U;  $31,9 \pm 17,7$  U; insulina prandial =  $14,0 \pm 5,7$  U;  $11,16 \pm 4,8$  U;  $10,5 \pm 4,4$  U).

**Conclusiones:** En DM tipo 1 el cambio a insulina degludec da lugar a una reducción marcada de las hipoglucemias diurnas y nocturnas, a los 6 y 12 meses, con menor dosis de insulina basal y prandial. El control glucémico, mejora en los 6 primeros meses de forma discreta.

### 162. EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON INSULINA DEGLUDEC EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1

I. Torres, R. Márquez, L. García, G. Baena, M. Cayón y R. López

*Hospital de Jerez. España.*

**Introducción:** En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), la insulina degludec ha demostrado ser igual de eficaz en el control glucémico que la insulina glargina U100, con una reducción de los episodios de hipoglucemias nocturnas y sin diferencias significativas en las hipoglucemias totales.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia de la insulina degludec tras al menos 6 meses de tratamiento en pacientes con DM1 con hipoglucemias de repetición.

**Métodos:** Estudio observacional que incluye 40 pacientes atendidos en la consulta monográfica de DM1, a los que se les cambia el tratamiento insulínico basal (glargina/detemir) a insulina degludec. Se analizaron variables clínicas y analíticas, así como número de hipoglucemias y variabilidad glucémica mediante glucómetro.

**Resultados:** Edad media  $36,3 \pm 14,7$  años, tiempo de evolución de la diabetes  $18,3 \pm 11,2$  años. Se observó una reducción significativa de la dosis de insulina (U/día) tanto basal ( $30,68 \pm 12,04$  vs  $27,05 \pm 11,48$ ;  $p = 0,000$ ) como en bolos ( $21,68 \pm 13,54$  vs  $18,75 \pm 10,53$ ;  $p = 0,016$ ), sin existir cambios significativos en el peso (kg) ( $69,32 \pm 11,39$  vs  $69,01 \pm 20,38$ ) ni en los niveles de HbA1c (%) ( $7,49$

$\pm 1,03$  vs  $7,42 \pm 0,84$ ). En los 20 pacientes en los que se analizaron los datos del glucómetro de las 2 semanas previas a la consulta, se recogieron similares parámetros de variabilidad glucémica. Sin embargo, se evidenció una disminución del número de episodios tanto de hipoglucemias totales ( $7,78 \pm 3,15$  vs  $5,77 \pm 4,8$ ;  $p 0,032$ ) como nocturnas ( $3,33 \pm 2,14$  vs  $1,22 \pm 1,39$ ;  $p 0,000$ ). No hubo ningún episodio de hipoglucemia grave con insulina degludec.

**Conclusiones:** En pacientes con DM1, el tratamiento con insulina degludec reduce el número de episodios de hipoglucemias tanto totales como nocturnas, sin empeoramiento del control glucémico y con una menor dosis de insulina tanto basal como en bolos.

### 163. EXPERIENCIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA CON NUEVAS INSULINAS BASALES EN DIABETES TIPO 2 (DM2)

M. Molina, A. Muñoz, M. Damas, I. Cornejo, C. Díaz, C. Hernández, I. Mancha y F. Tinahones

*Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.*

**Objetivos:** Evaluar los resultados obtenidos con las nuevas insulinas basales en DM2.

**Métodos:** Analizamos datos de 44 pacientes que han iniciado tratamiento (22 glargina U300 -iG300-, 22 degludec -iDeg-) en el último año. Describimos características basales y comparamos ambos grupos en el momento inicial y tras 3-6 meses.

**Resultados:** 44 pacientes: 61,4% mujeres, edad  $60,5 \pm 10,2$  años; duración DM2  $15,4 \pm 8,6$  años; IMC  $31 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup>; HbA1c  $9,2 \pm 1,7\%$ . Al inicio: 16% sin insulina (4,6% sólo ADO, 11,4% ADO+aGLP1), 84% con IB (34,1% glargina, 31,8% detemir, 6,8% premezcladas, 11,4% NPH)+otras terapias (61,4% ADO, 31,8% aGLP1, 25% insulina rápida). Motivo del cambio: con IG300: 91% mal control, 4,5% 2 dosis de IB, 4,5% hipoglucemias; con IDeg: 54,5% mal control, 27,3% dos dosis de IB, 18,2% hipoglucemias ( $p 0,025$ ). Se eligió IG300 en el 85,7% de no insulinizados. Momento inicial: no diferencias en edad, evolución DM2, IMC, ni HbA1c. Los que iniciaron IDeg tenían mayor dosis IB ( $50,7 \pm 31,7$  vs  $29,4 \pm 19,8$ ;  $p 0,033$ ), dosis total de insulina -DTI- ( $59 \pm 30,3$  vs  $37,7 \pm 44,9$ ,  $p 0,036$ ) y unidades por kg -U/kg- ( $0,8 \pm 0,4$  vs  $0,4 \pm 0,5$ ;  $p 0,031$ ) vs IG300. A los 3-6 meses: No diferencias entre grupos. Con IDeg descenso significativo en HbA1c ( $1 \pm 1,3\%$ ;  $p 0,003$ ), dosis IB ( $7,7 \pm 14,5$  U;  $p 0,008$ ), DTI ( $8,9 \pm 13,3$ ) y U/kg ( $0,8 \pm 0,4$  vs  $0,6 \pm 0,3$ ;  $p 0,02$ ), sin cambios en peso; con IG300 descendió HbA1c ( $0,8 \pm 1,7\%$ ;  $0,037$ ), sin cambios en dosis IB, DTI, U/kg ni peso. Hay que destacar que con IDeg se requirió menor dosis IB y U/kg que antes del cambio de IB, al contrario que con IG300 ( $-7,7 \pm 14,5$  vs  $5,5 \pm 14,2$  U;  $p 0,003$  y  $0,13 \pm 0,1$  vs  $1,7 \pm 0,2$  U/kg;  $p 0,011$ ).

**Conclusiones:** Se eligió IDeg en pacientes con altos requerimientos de insulina, no sólo para mejorar el control, sino también para mejorar las hipoglucemias y reducir las dosis, mientras que IG300 fue más utilizada para primera insulinización y en pacientes con mal control. Con ambas se produce mejoría del control metabólico, requiriéndose, con IDeg, menores dosis.

### 164. INSULINAS EN VIDA REAL: DEGLUDEC VS. GLARGINA U300

M.R. Alhambra, P. Moreno, M.I. Prior y M.Á. Gálvez

*Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.*

**Introducción:** En el último año han aparecido dos análogos de muy larga duración que han demostrado el descenso de hipoglucemias y mejoras en el control glucémico en ensayos clínicos. Sin embargo, tenemos pocos datos en la práctica clínica real.

**Objetivos:** Comparar las dos insulinas ultralargas en la práctica clínica real.

Tabla P-164

	Inicial					Final				
	Media (mg/dl)	DE	Hipo (%)	Hiper (%)	% CV DE/Media × 100	Media (mg/dl)	DE	Hipo (%)	Hiper (%)	% CV DE/Media × 100
Toujeo®	159 ± 48	63 ± 27	8 ± 8	44 ± 29	39	1.546 ± 40	65 ± 32	6 ± 4	34 ± 29	40,2
Tresiba®	195 ± 57	83 ± 30	10 ± 10	52 ± 25	47	160 ± 40	83 ± 31	10 ± 15	41 ± 24	55,3

**Resultados:** 123 pacientes (68% Toujeo® vs 42% Tresiba®), edad media 53 ± 20 años; hombres: 58%. El motivo de consulta en el hospital de día de diabetes fue: intensificación (85%), DM de inicio (9%), transferencia desde pediatría (3%) e hipoglucemia (3%). El 84% de los pacientes estaban en tratamiento con insulina glargina U100. Tras 3-6 meses, la glucemia basal se redujo significativamente en ambos grupos [(de 233 ± 88 a 132 ± 66 mg/dl en el grupo Toujeo®; p < 0,001) y (de 238 ± 86 a 143 ± 67 mg/dl, en el grupo Tresiba®; p < 0,001)]. También se objetivó un descenso de HbA1c [(Toujeo® 2 ± 2%, IC95% 1,5-2,6; p < 0,001) y (Tresiba 1,2 ± 1,5%, IC95% 0,6-1,7; p < 0,001)]. Sin embargo, no hubo diferencias entre grupos (0,5 ± 0,3%; p = 0,185). La media de unidades en el grupo de Toujeo® aumentaron una media de +5 ± 18 UI (p = 0,014), mientras que los requerimientos de Tresiba® se redujeron -4 ± 7 UI (p 0,001). No hubo diferencias en ganancia de peso (diferencia media +0,2 ± 1,4; p = 0,885). En la descarga del glucómetro, no había diferencias en glucemia media, desviación estándar o porcentaje de hipo - hiperglucemias en el momento inicial ni al final entre ambos grupos (tabla). La media de coste por persona fue 436 ± 252 € en el grupo de Toujeo® frente a 602 ± 419€ en el grupo de Tresiba® (p = 0,027).

**Conclusiones:** Ambas insulinas basales son efectivas en la reducción de la glucemia basal, HbA1c y variabilidad glucémica. Sin embargo, la insulina Toujeo® es más económica que la Tresiba®.

### 165. EXPERIENCIA EN VIDA REAL CON INSULINA DEGLUDEC EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2; DATOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD

A. Muñoz Garach<sup>a</sup>, E. Lecumberri Pascual<sup>b</sup>, C. Tejera Pérez<sup>c</sup> y V. Bellido Castañeda<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España. <sup>b</sup>Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España. <sup>c</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. España. <sup>d</sup>Hospital Universitario Cruces. Bilbao. España.

**Introducción:** La insulina Degludec (IDeg) fue aprobada en España en enero 2016. El objetivo de este trabajo es describir el efecto del cambio a IDeg en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en la práctica clínica habitual.

**Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo. Se incluyeron pacientes con DM2 en los que se cambió la insulina basal por IDeg. Se analizaron datos de HbA1c, peso y dosis de insulina al inicio y a los 6 meses.

**Resultados:** 80 pacientes con DM2 cambiaron a IDeg entre enero y junio 2016. La edad media fue 68,6 ± 9,8 años, 56% hombres/44% mujeres. El 52,5% utilizaba régimen bolo basal, 16,3% bolo basal y antidiabéticos orales (ADOs) y 31,3% insulina basal más ADOs. El 44,3% usaban glargina, el 50% detemir y el 6% NPH. Las razones para el cambio incluyeron hipoglucemia (28,8%), insulina basal en dos dosis (28,8%), mal control metabólico, definido como HbA1c > 8%, (38,8%) y necesidad de flexibilidad horaria (3,8%). La HbA1c media (SD) disminuyó de 8,4 ± 1,4% a 7,7 ± 1,1% (p < 0,001). En aquellos

con HbA1c basal > 8,5%, se redujo de 9,5 ± 1,0% a 8,1 ± 1,2% (p < 0,001). El 32% alcanzaron una HbA1c < 7% a los 6 meses. La reducción media de la dosis total de insulina fue de 10,8 ± 15,5 UI. La dosis diaria de insulina basal se redujo un 16,7% en los pacientes que recibieron una inyección diaria al inicio (50,3 ± 27,1 frente a 41,9 ± 23,7 UI, p < 0,001) y 24,3% en los que recibían 2 inyecciones diarias (59,6 ± 28,8 vs 45,1 ± 24,6 UI, p < 0,001). 2 pacientes informaron de uno o más episodios de hipoglucemia grave durante los 6 meses previos al tratamiento. No se evidenciaron episodios graves después de cambiar a IDeg. No hubo diferencias significativas en el peso (84,6 ± 18,3 kg visita basal frente a 85,2 ± 18,4 kg a los 6 meses).

**Conclusiones:** El cambio de otra insulina basal a IDeg en DM2 puede ayudar a mejorar el control glucémico, con una reducción significativa de la dosis de insulina y sin aumento de peso. Cambiar a IDeg parece proporcionar un riesgo reducido de hipoglucemia grave.

### 166. EFECTIVIDAD, EFICIENCIA Y SEGURIDAD A MEDIO PLAZO DE LA INSULINA DEGLUDEC EN VIDA REAL (ALC-RW-D)

Ó. Moreno-Pérez<sup>a</sup>, L. Delegido<sup>b</sup>, R.M. Mirete-López<sup>c</sup>, V. González-Sánchez<sup>b</sup>, R. Sánchez-Ortiga<sup>b</sup>, P. López-Mondéjar<sup>b</sup>, P. Revert<sup>b</sup>, J. Serrano<sup>a</sup>, F. Pomares<sup>c</sup> y A. Picó<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Alicante. Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández; ISABIAL-FISABIO. Murcia. España. <sup>b</sup>Sección de Endocrinología y Nutrición. ISABIAL-FISABIO. Hospital General Universitario de Alicante; España. <sup>c</sup>Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Juan de Alicante. España.

**Introducción:** Los estudios SWITCH 1 (DM1) y 2 (DM2), han demostrado que la sustitución de insulina glargina por insulina degludec reduce el número de hipoglucemias graves e hipoglucemias sintomáticas confirmadas, sin embargo existen pocos estudios que evalúen su efectividad en "vida real".

**Objetivos:** Analizar la efectividad y seguridad de degludec, en sustitución de la insulina basal habitual; analizar la eficiencia.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, no intervencionista; muestreo secuencial de pacientes ≥ 18 años con DM en medio ambulatorio, con instauración de degludec en sustitución de insulina basal. Variable de resultado principal: cambio en la HbA1c y número de hipoglucemias graves a los 3, 6 y 12 meses (m) del cambio del tratamiento. Objetivos secundarios: cuantificar el cambio en UI/día de insulina basal y prandial, coste paciente/día. Estadística: descriptivo, t-Student/Wilcoxon (datos apareados); p < 0,05; SPSS v15.0.

**Resultados:** 284 pacientes; 77,5% DM1, 21,5% DM2, 54,6% mujeres; edad 48,4 ± 18,1 años; evolución DM 17,9 ± 11,1 años; HbA1c al inicio 8,2 ± 1,5%. Insulinoterapia previa 98,2%, bolo-basal 82%. Retirada degludec en 7 pacientes (2,5%). Objetivo principal. Cambio global Hb1Ac -0,23% 3 meses (p 0,005), -0,4% 6 meses (p 0,005); subpoblación de DM1 y HbA1c ≥ 8%, -0,42% 3m (p 0,005), -1,3% 6m (p 0,001). 62,2% de los pacientes referían menos hipoglucemias tras

cambio de terapia. Hipoglucemias graves 4,3, 3,6, 1,5 y 1,4% de forma previa, 3, 6 y 12 m tras cambio. Objetivos secundarios: cambio UI insulina basal -12,6% ( $p < 0,001$ ), prandial -8,27% ( $p < 0,02$ ), coste a los 3 m + 19%; cambio UI insulina basal -19,8% ( $p < 0,003$ ), prandial -14,5% ( $p < 0,02$ ), coste a los 12 m + 14%, ( $n = 74$ ).

**Conclusiones:** En “vida real” a medio plazo, la sustitución de la insulino terapia basal habitual por insulina degludec conlleva mejoría en el control metabólico y menos hipoglucemias, suponiendo un aumento del 14-19% del coste de la insulino terapia.

### 167. EFICACIA EN LA DISMINUCIÓN DE PESO Y HBA1C CON MENOR DOSIS DE INSULINA EN PACIENTES CON DM TIPO 1 AL CAMBIAR A INSULINA DEGLUDEC

M. Laínez<sup>a</sup>, M. Mancilla<sup>b</sup>, A. Justel<sup>a</sup>, I. González<sup>a</sup>, P. Rodríguez<sup>a</sup>, M.J. López<sup>a</sup> y M.I. Rebollo<sup>a</sup>

<sup>a</sup>UGC Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>UGC Medicina Interna Hospital Juan Ramón Jiménez Huelva. España.

**Introducción:** Según los estudios SWITCH la insulina degludec tiene menor variabilidad, mayor duración, menor hipoglucemias y disminución de dosis que insulina glargina en DM tipo 1.

**Métodos:** Evaluación de disminución dosis de insulina, de HbA1c, peso y dosis de insulina en nuestros paciente DM tipo 1 desde enero de 2016 a mayo de 2017 tras cambio a insulina degludec. Uso de SPSS versión 20.

**Resultados:** 116 pacientes. 62 mujeres y 54 varones con 36,83 años de edad media y 17,84 años de evolución media. Tipo de insulina previa al cambio: 75 glargina, 36 detemir, 4 glargina U300 y 1 NPH. Causa del cambio 50% por hipoglucemias y 50% por mal control. Dosis basal 35,04 UI, DE 21,18;  $\pm$  3-6 meses 29,52 UI (DE 13,97;  $p < 0,05$ ) 1 año 25,97 UI (DE 8,97;  $p < 0,05$ ). Ratio rápida 1,69 UI/ración;  $\pm$  3-6 meses 1,28 UI/ración (DE 0,69;  $p < 0,05$ ) 1 año 1,18 UI/ración (DE 0,57;  $p < 0,05$ ). Peso basal 74,5 kg;  $\pm$  3/6 meses 75,19 kg, DE 17,56;  $p < 0,05$ ). 1 año 72,56 kg (DE 17,62;  $p < 0,05$ ). HbA1c basal 8,12%, DE 1,37;  $\pm$  3-6 meses 7,92% (DE 1,16;  $p < 0,05$ ). 1 año 7,93% (DE 1,24;  $p < 0,05$ ). Subgrupo glargina: dosis basal 29,04 UI;  $\pm$  3-6 meses 7,28 UI (DE 12,7;  $p < 0,05$ ). 1 año 23,86 UI (DE 8,7;  $p < 0,05$ ). Ratio rápida 1,96 UI/ración;  $\pm$  3-6 meses 1,39 UI/ración ( $p < 0,05$ ). 1 año 1,21 UI/ración ( $p < 0,05$ ). Peso basal 73,17 kg;  $\pm$  3-6 meses 75,83 kg ( $p < 0,05$ ). 1 año 67,94 kg ( $p < 0,05$ ) HbA1c basal 8,1%;  $\pm$  3-6 meses 7,9% ( $p < 0,05$ ). 1 año 8% ( $p < 0,05$ ). Subgrupo detemir: DOSIS basal 45,42 UI;  $\pm$  3-6 meses 33,13 UI (DE 15,77;  $p < 0,05$ ). Ratio rápida 1,15 UI/ración;  $\pm$  3-6 meses 1,09 UI/ración ( $p < 0,05$ ). Peso basal 77,72 kg, (DE 17,84)  $\pm$  3/6 meses 75,14 kg (DE 18,14;  $p < 0,05$ ). HbA1c basal (8,06%)  $\pm$  3-6 meses 7,8% ( $p < 0,05$ ) 7 pacientes abandonaron el tratamiento por 3 por gestación.

**Conclusiones:** La insulina degludec mejora el control de glucemia con menos dosis de insulina y bajando peso en DM tipo 1 independientemente del tipo de insulina basal previa.

### 168. MEJORÍA DEL CONTROL GLUCÉMICO Y REDUCCIÓN DE DOSIS TRAS CAMBIO A INSULINA DEGLUDEC EN PACIENTES CON DIABETES DE TIPO 2

M. García<sup>a</sup>, I. Martín<sup>b</sup>, C. Sevillano Collantes<sup>b</sup> y F.J. del Cañizo Gómez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital del Sureste. Arganda del Rey. España. <sup>b</sup>Hospital Infanta Leonor. Madrid. España.

**Introducción:** Degludec es una insulina basal de vida media larga. Nuestro objetivo es investigar parámetros de eficacia, dosis y satisfacción con el tratamiento tras cambiar a degludec a pacientes con DM tipo 2.

**Métodos:** Se consultaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes que acudieron a consulta de Endocrino durante marzo y abril, a quienes se les había prescrito insulina degludec. Se recogieron parámetros basales y a los 3 meses de tratamiento. Un subconjunto fueron preguntados sobre satisfacción con el tratamiento y frecuencia de hipoglucemias.

**Resultados:** Se estudiaron 69 pacientes con edad media de 67,8 años e IMC medio de 30,5 kg/m<sup>2</sup>. El 46,4% recibían tratamiento con glargina, 37,7% con detemir, 7,2% con NPH y 5,8% con insulinas mixtas. Se observó una reducción significativa de HbA1c desde 8,2  $\pm$  1,1% hasta 7,6  $\pm$  0,7 ( $p < 0,001$ ). Asimismo, hubo una reducción de dosis de insulina basal desde 37,9  $\pm$  23,1 U a 30,7  $\pm$  17,7 U a los 3 meses ( $p = 0,052$ ); 0,48  $\pm$  0,28 vs 0,39  $\pm$  0,2 UI/kg ( $p = 0,058$ ). En los pacientes que procedían de un solo pinchazo se observó reducción estadísticamente significativa de A1c (8,3  $\pm$  1,0% vs 7,6  $\pm$  0,67%,  $p < 0,05$ ) y tendencia a la reducción de dosis (31,1  $\pm$  17,5 vs 28,4  $\pm$  14,8U;  $p = ns$ ). En los pacientes que procedían de dos pinchazos de insulina se observó reducción significativa de dosis y de A1c: 45,8  $\pm$  26,4 vs 33,1  $\pm$  18,5 U ( $p < 0,05$ ); 0,56  $\pm$  0,32 vs 0,41  $\pm$  0,22 ( $p < 0,05$ ); 8,1  $\pm$  1,2 vs 7,5  $\pm$  0,8% ( $p < 0,05$ ). 18/18 pacientes se sentían satisfechos o muy satisfechos con el tratamiento. Preguntados sobre con qué frecuencia consideran que su azúcar ha sido demasiado bajo últimamente, el 61% de los pacientes respondieron nunca; y el 38,9% casi nunca. El 66% consideran el tratamiento práctico y cómodo. El 100% se sentían satisfechos de continuar con su actual tratamiento.

**Conclusiones:** Existe reducción significativa de A1c y dosis con degludec. Los pacientes están satisfechos con el tratamiento y redujeron una baja frecuencia de hipoglucemia.

### 169. CALIDAD DE VIDA Y SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 E HIPOGLUCEMIAS TRATADOS CON INSULINA DEGLUDEC

P. Barrio<sup>a</sup>, M. Ortega<sup>a</sup>, M. Iturregui<sup>a</sup>, J.A. Quesada<sup>b</sup>, C. Vázquez<sup>a</sup>, D. Orozco<sup>b</sup> y E. Lecumberri<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España. <sup>b</sup>Facultad de Medicina. Universidad de Elche. España.

**Introducción:** La frecuencia de hipoglucemias en pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) es elevada condicionando una peor calidad de vida y baja satisfacción con el tratamiento.

**Objetivos:** Demostrar en práctica clínica habitual el efecto del cambio de insulina basal (glargina o detemir a insulina degludec) motivado por la presencia de hipoglucemias.

**Métodos:** Estudio observacional analítico de una cohorte de 110 pacientes con DM1. Se administraron 3 cuestionarios diferentes para valorar satisfacción con el tratamiento (cuestionario DTSQ-s), auto-percepción de hipoglucemias e hiperglucemias (HFS-II) y calidad de vida (EQ-5D y EVA), antes del cambio y a los 6 meses. Análisis estadístico para medidas repetidas.

**Resultados:** 110 pacientes con DM1 de 19,1 (11,6) años de evolución; 53,6% hombres, 43,4 (15,4) años de edad e IMC de 25,2 (4,2) kg/m<sup>2</sup>. A los 6 meses del cambio, mejoría en el DTSQ-s (24,3 (5,5) a 27,3 (5,4);  $p < 0,001$ ). Descenso de la puntuación media de la frecuencia hipoglucemias percibidas (2,9 (1,4) a 2,3 (1,4);  $p = 0,003$ ) e hiperglucemias percibidas (de 3,5 (1,3) a 2,7 (1,4);  $p < 0,001$ ). Descenso en la puntuación media del HFS-II (de 24,1 (14,0) a 20,0 (13,0);  $p < 0,001$ ). No se observan diferencias significativas en índice EQ-5D (0,91 (0,14) a 0,89 (0,16);  $p = 0,13$ ). Sin embargo, se observa mejoría significativa del EQ-5D mediante EVA (70,5 (16,5) a 73,6 (14,4);  $p = 0,04$ ). Reducción significativa en glucemia basal (159,1 (68,6) a 132,9 (56,6) mg/dL;  $p < 0,001$ ) y en HbA1c (7,8 (1,2) a 7,6 (1,2)%;  $p = 0,002$ ). Se objetivó aumento en la proporción de pacientes con buen control (HbA1c  $< 7\%$ ; 22,7 vs 30,9%;  $p < 0,001$ ),

reducción en la dosis de insulina total utilizada (50,9 (20,6) vs 43,1 (21,8);  $p < 0,001$ ) y en la dosis de insulina basal (32,0 (21,9) vs 24,4 (16,0);  $p < 0,001$ ), y reducción en número medio de hipoglucemias severas (0,17 (0,5) vs 0,05 (0,2);  $p = 0,03$ ).

**Conclusiones:** El cambio a insulina degludec en pacientes con DM1 e hipoglucemias, mejora el control metabólico y aumenta la satisfacción del paciente con el tratamiento insulínico, ofreciendo una mejoría de su calidad de vida.

### 170. LA INSULINA DEGLUDEC (IDEG) DISMINUYE EL RIESGO DE HIPOGLUCEMIA, A TRAVÉS DE LAS DIFERENTES DEFINICIONES DE HIPOGLUCEMIA UTILIZADAS, EN COMPARACIÓN CON LA INSULINA GLARGINA U100 (IGLAR) EN LOS ESTUDIOS SWITCH-1 Y 2

E. Lecumberri<sup>a</sup>, M. Galán<sup>b</sup>, C. Wysham<sup>c</sup>, J. Gumprecht<sup>d</sup>, W. Lane<sup>e</sup>, L. Nørgård Troelsen<sup>f</sup>, D. Tutkunkardas<sup>g</sup> y S. Heller<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España. <sup>b</sup>Novo Nordisk Pharma S.A. Madrid. España. <sup>c</sup>Rockwood Clinic. Endocrinology, Diabetes & Metabolism Department. Spokane, WA. EE. UU. <sup>d</sup>Medical University of Silesia. Department of Internal Diseases Diabetology and Nephrology. Katowice. Polonia. <sup>e</sup>Mountain Diabetes and Endocrine Center. Asheville, NC. EE. UU. <sup>f</sup>Medical & Science. Insulin & Devices Department; <sup>g</sup>Global Medical Affairs. Novo Nordisk A/S. Søborg. Dinamarca. <sup>h</sup>University of Sheffield. Academic Unit of Diabetes. Endocrinology and Metabolism. School of Medicine and Biomedical Sciences. Sheffield Reino Unido.

Dos estudios de 64 semanas, doble ciego, con tratamiento cruzado, compararon el riesgo de hipoglucemia, a través de diferentes definiciones, con IDeg una vez al día vs IGLar una vez al día en sujetos con diabetes mellitus tipo 1 (SWITCH-1) y tipo 2 (SWITCH-2). No se encontraron diferencias en HbA1c en los dos grupos de tratamiento en ambos estudios. En el estudio SWITCH-1 se objetivó una reducción significativa de las hipoglucemias en el periodo de mantenimiento a través de las diferentes definiciones de hipoglucemia utilizadas con IDeg vs IGLar. En el estudio SWITCH-2 también se observó una disminución significativa de las hipoglucemias con IDeg en el periodo de mantenimiento, a través de las diferentes definiciones de hipoglucemias utilizadas, a excepción de los episodios de hipoglucemia grave (en probable relación a la escasez de casos reportados), aunque la relación de tasas era comparable con las otras definiciones. Se observaron reducciones similares durante el periodo completo de tratamiento. En general, la reducción de la tasa de hipoglucemia fue consistente a través de las diferentes definiciones de hipoglucemia utilizadas, especialmente en el periodo nocturno.

### 171. EFECTIVIDAD DE LAS INSULINAS GLARGINA U-300 Y DEGLUDEC EN EL CONTROL DEL PACIENTE DIABÉTICO TIPO 1

D. Romero<sup>a</sup>, G. García<sup>a</sup>, B. Sánchez<sup>a</sup>, E. Sánchez<sup>a</sup>, M. Martínez<sup>b</sup>, M.E. Arjonilla<sup>a</sup>, Y. Suleiman<sup>a</sup>, A.J. Sánchez<sup>c</sup>, M.N. Bascuñan<sup>d</sup> y F. Illan<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. España. <sup>b</sup>Hospital del Noroeste. Caravaca de la cruz. España. <sup>c</sup>Hospital Virgen del Castillo. Yecla. España. <sup>d</sup>Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia. España.

**Objetivos:** Valorar la efectividad de las insulinas degludec y glargina U-300 en el control del paciente con DM1.

**Métodos:** Se estudiaron 72 diabéticos tipo 1 antes y a los 6 meses del cambio de insulina glargina U-100 a insulina glargina U-300 o insulina degludec. Se midieron variables antropométricas, analíticas,

número de hipoglucemias semanales (glucemia  $\leq 60$  mg/dl) y necesidad de unidades de insulina. Los resultados fueron analizados con el programa de análisis estadístico SPSS.

**Resultados:** El estudio incluyó a 72 pacientes, 38 mujeres y 34 hombres con una edad media de 38 años, un peso medio de 69,9 kg. El tiempo de evolución medio de su diabetes era 19 años. Se inició insulina degludec en 36 pacientes, evidenciándose a los 6 meses una disminución significativa en el número de hipoglucemias semanales (1,9 vs 0,8;  $p < 0,01$ ), dosis total de insulina (50 UI vs 40,2 UI;  $p < 0,01$ ), unidades de insulina rápida (20,8 vs 18,4;  $p < 0,05$ ), unidades de insulina lenta (28,9 vs 22,2;  $p < 0,01$ ), peso (69,9 vs 69,1;  $p < 0,05$ ), TAS (127,5 vs 118,3;  $p < 0,01$ ) y triglicéridos (107 vs 84;  $p < 0,05$ ). A 36 pacientes se les inició insulina glargina U-300 y a los 6 meses se objetivó una disminución significativa de las hipoglucemias semanales (1,3 vs 0,4;  $p < 0,01$ ) y un aumento significativo en la necesidad de unidades de insulina totales (46,3 vs 49,2;  $p < 0,05$ ) a expensas de la dosis de insulina basal. La Hb1ac disminuyó de 7,5% a 7,2% en el grupo de degludec y de 7,3% a 7,2% en el grupo de glargina U-300 aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas en ninguno de los grupos.

**Conclusiones:** En nuestra serie ambas insulinas demostraron efectividad para reducir el número de hipoglucemias asociando degludec una disminución en la cantidad de unidades de insulina y mejorando otros FRCV como son el peso, la TAS y los triglicéridos.

### 172. PATRÓN DE PRESCRIPCIÓN DE DEGLUDEC Y GLARGINA 300 Y RESULTADOS A 3 Y 6 MESES EN UN GRUPO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE LA REGIÓN SANITARIA DE GIRONA

L.M. Reyes<sup>a</sup>, M. Fernández<sup>a</sup>, L. Sojo<sup>a</sup>, E. Esteve<sup>a</sup>, P. Villarroel<sup>a</sup>, D. Sandoval<sup>a</sup>, C. Castillejo<sup>a</sup> y W. Ricart<sup>a</sup>

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Dr. Josep Trueta. Girona. España.

**Introducción:** En este último año se han incorporado dos nuevas insulinas basales: degludec (D) y glargina 300 (G300). El objetivo del presente trabajo es analizar el perfil de prescripción de estas nuevas insulinas y los resultados en cuanto a control metabólico, peso, dosis diaria de insulina (DDI y DDI/kg) e hipoglucemias.

**Métodos:** Registro de pacientes con DM1 que se sometían a cambio de insulina basal por D o G300 y recogida retrospectiva de incidencias, HbA1c, DDI, peso e hipoglucemias graves a 3 y 6 meses.

**Resultados:** Se iniciaron un total de 161 nuevos tratamientos [77D (39 mujeres); 84G300 (45 mujeres)  $p = ns$ ]. Los pacientes que recibieron D tenían mayor tiempo de evolución ( $21 \pm 12$ ; vs  $17 \pm 11$ ,  $p = 0,02$ ) y recibían menores DDI ( $46 \pm 17$  vs  $53 \pm 22$  UI,  $p = 0,03$ ) y DDI/peso ( $0,6 \pm 0,2$  vs  $0,7 \pm 0,2$  UI/kg,  $p = 0,03$ ); no hubo diferencias en cuanto a edad ( $45 \pm 14$  vs  $42 \pm 15$ ), HbA1c ( $8,0 \pm 1,2$  vs  $8,2 \pm 1,2$ ), peso ( $73 \pm 13$  vs  $74 \pm 19$ ) o IMC ( $26 \pm 4$  vs  $27 \pm 6$ ) a nivel basal. Se suspendieron un total de 18 (11%) tratamientos (5 D/13 G300), la mayor parte de ellos en el primer mes. Estos pacientes tenían niveles más bajos de HbA1c que los que mantuvieron el tratamiento ( $7,5 \pm 0,9\%$  vs  $8,2 \pm 1,2\%$ ,  $p = 0,005$ ), no hubo diferencias en otros parámetros. Los motivos de suspensión fueron: hiperglucemia 13, hipoglucemia 1, reacciones adversas y otros 4. En los pacientes que continuaron tratamiento, no se observaron cambios significativos en los niveles de HbA1c, peso, IMC, DDI o DDI/peso ni a los 3 ni a los 6 meses. En el análisis restringido a los individuos con HbA1c  $> 8\%$  ( $n = 65$ ; 32 D; 33 G300), tampoco hubo cambios significativos en los parámetros de seguimiento. Se registraron 8 hipoglucemias graves en el grupo de D y 4 en el grupo de G300 a lo largo del periodo de observación.

**Conclusiones:** En este análisis preliminar del perfil de prescripción de los nuevos análogos lentos no hemos detectado mejoras significativas en el grado de control metabólico medido por HbA1c.

### 173. DISEÑO Y OBJETIVOS DE UN ENSAYO EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL PARA EVALUAR LOS RESULTADOS CLÍNICOS DE LA INSULINA GLARGINA 300 U/ML EN COMPARACIÓN CON EL TRATAMIENTO INSULÍNICO ESTÁNDAR (REACH CONTROL)

D. Bellido Guerrero<sup>a</sup>, A. Soto González<sup>b</sup>, F. Tinahones Madueño<sup>c</sup>, G. Martínez Díaz-Guerra<sup>d</sup>, A. Ciudadín<sup>e</sup>, M. Rivas Fernández<sup>f</sup>, M. Borrell<sup>g</sup> y D. Mauricio<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. España. <sup>b</sup>Departamento de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. España. <sup>c</sup>Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España. <sup>d</sup>Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España. <sup>e</sup>Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España. <sup>f</sup>Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Quirónsalud Infanta Luisa. Sevilla. España. <sup>g</sup>Departamento Médico Sanofi. División Diabetes y Cardiovascular. España. <sup>h</sup>Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona España.

**Introducción:** Las insulinas disponibles en la actualidad son eficaces pero ocasionalmente relacionadas con efectos adversos indeseados como la hipoglucemia o la ganancia de peso. El presente ensayo clínico pretende demostrar los beneficios de la insulina glargina 300 U/mL (GLA-300) en la práctica clínica real.

**Objetivos:** El objetivo principal es demostrar la no inferioridad de GLA-300 respecto al tratamiento convencional con insulina basal medida mediante el cambio en HbA1c desde el inicio al 6º mes. Entre los objetivos secundarios se considera la proporción de pacientes que alcanzan los objetivos de HbA1c (< 6,5%, < 7,0%, < 7,5%, < 8,0%) al 6º mes sin hipoglucemias sintomáticas documentadas o graves (criterio ADA), en cualquier momento del día o durante la noche.

**Métodos:** REACH CONTROL es un ensayo clínico en práctica clínica real internacional, multicéntrico, abierto, aleatorizado, con dos brazos paralelos, de 26 semanas de duración con una extensión de 6 meses, con propósito de comparar los resultados clínicos de GLA-300 en comparación al tratamiento insulínico convencional en la insulinización de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mal controlada. Se espera incluir un total de 680 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 mal controlada (HbA1c > 7%) en tratamiento actual con anti-diabéticos orales con o sin AR GLP-1 (≥ 6 meses) elegibles para la insulinización con insulina basal por criterio del investigador. En el momento de inclusión los pacientes serán asignados al brazo de GLA-300 o del tratamiento estándar utilizando una aleatorización 1:1 y se les ofrecerá un programa de soporte al paciente. La elección del tratamiento estándar y el programa de soporte asociado quedarán a criterio del investigador. Durante el periodo de seguimiento los pacientes serán insulinizados en base a las instrucciones de prescripción de cada insulina y protocolo del centro. El régimen de visitas consistirá en una visita de selección seguida por 5 visitas de seguimiento.

### 174. DISEÑO Y OBJETIVOS DE UN ENSAYO EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL PARA EVALUAR LOS RESULTADOS CLÍNICOS DE LA TRANSICIÓN A INSULINA GLARGINA 300 U/ML RESPECTO AL TRATAMIENTO INSULÍNICO ESTÁNDAR (REGAIN CONTROL)

M. Pérez<sup>a</sup>, C. Morales<sup>b</sup>, C. de la Cuesta<sup>c</sup>, D. de Luis<sup>d</sup>, M. Rivas<sup>e</sup>, L.A. Gómez<sup>f</sup>, J. Flores<sup>g</sup> y M. Borrell<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. España. <sup>b</sup>Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen

Macarena. Sevilla. España. <sup>c</sup>Departamento de Endocrinología. Fundación Nuevas Tecnologías en Diabetes y Endocrinología. Sevilla. España. <sup>d</sup>Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. España. <sup>e</sup>Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Quirónsalud Infanta Luisa. Sevilla. España. <sup>f</sup>Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Quirónsalud Palmaplanas. Palma de Mallorca. España. <sup>g</sup>Departamento de Endocrinología. Hospital del Mar. Barcelona. España. <sup>h</sup>Medical Advisor Diabetes Departamento Médico. División Diabetes y Cardiovascular. Sanofi. España.

**Introducción:** La insulina glargina 300 U/mL (GLA-300) ha demostrado proporcionar una eficacia similar o superior al tratamiento estándar en ECAs. REGAIN CONTROL extenderá el conocimiento sobre el manejo de la diabetes con insulina basal en la práctica clínica real.

**Objetivos:** El objetivo principal es demostrar la no inferioridad de GLA-300 respecto al tratamiento estándar medida mediante el cambio en HbA1c desde el inicio al 6º mes. Los objetivos secundarios incluyen la proporción de pacientes que permanecieron en la terapia de insulina basal asignada al 6º y 12º mes; la proporción de pacientes que alcanzan los objetivos de HbA1c (< 6,5%, < 7,0%, < 7,5%, < 8,0%) al 6º y 12º mes sin hipoglucemias sintomáticas documentadas o graves (criterio ADA) y el cambio en HbA1c (%) desde el inicio al 12º mes.

**Métodos:** REGAIN CONTROL es un ensayo en práctica clínica real, internacional, multicéntrico, abierto, aleatorizado, con dos brazos paralelos, de 26 semanas de duración con una extensión de 6 meses con el propósito de evaluar los beneficios clínicos de GLA-300 en comparación al tratamiento insulínico basal de pacientes ya insulinizados con diabetes mellitus tipo 2 mal controlada. Se espera incluir un total de 580 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 mal controlada (HbA1c > 7%) en terapia actual con insulina basal con o sin anti-diabéticos orales o AR-GLP1 (≥ 6 meses). No se incluirán pacientes tratados con insulinas de acción rápida. En el momento de inclusión los pacientes serán asignados al brazo de GLA-300 o del tratamiento estándar utilizando una aleatorización 1:1. Durante el periodo de seguimiento los pacientes asignados al grupo experimental sustituirán su tratamiento por GLA-300 el cual será titulado de acuerdo a la práctica habitual del centro. Con los resultados de este estudio, el primer conjunto de datos del programa de estudios en práctica clínica real de GLA-300 estará disponible para los pacientes y la comunidad científica.

### 175. LA EXPERIENCIA DE UNA NUEVA UNIDAD DE ISCI

P. Sanz, A. Bartual, L. García, J.C. Ferrer, R.M. de la Leona, B. Voltas y C. Sánchez

Hospital General Universitario de Valencia. España.

**Objetivos:** Nuestro objetivo en este estudio consiste en analizar las diferentes características de los pacientes que inician esta terapia y los cambios metabólicos y antropométricos que se producen desde la primera visita en nuestra consulta.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo que incluye 27 pacientes (16 mujeres y 11 hombres) que inician terapia con ISCI entre marzo de 2014 y febrero de 2017. Se recogen las características de los pacientes antes de la consulta específica de ISCI y se analizan los cambios a los 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento en cuanto a control metabólico, peso, IMC y dosis de insulina basal.

**Resultados:** La media de edad de los pacientes que inicia ISCI en nuestro estudio es de 37,3 años, con una media de 16,4 años de evolución de su diabetes. La media de HbA1c previa fue de 7,84% y al año de implantación de la bomba de insulina la media descendió hasta 7,07%. No hubo diferencias importantes en cuanto a modifi-

cación de IMC. Del total, 6 pacientes (22,2%) presentaban alguna de las complicaciones crónicas de la diabetes. De forma general, la dosis media de insulina basal pasó de 27,1 unidades (U) al día a 21,9 U. En los pacientes que previamente llevaban insulina glargina U-100, la media de unidades de insulina basal pasó de 27,25 a 21,78 U/día; en aquellos con insulina detemir se disminuyó de 36 a 22,17 U/día; en cambio, en los pacientes con insulina degludec se aumentó la dosis de basal de 19,75 U a 21,98 U al día tras un año de tratamiento con ISCI. Durante el seguimiento, 3 pacientes se quedaron embarazadas, sufriendo un aborto una de ellas. Ninguno de los pacientes presentó hipoglucemia grave.

**Conclusiones:** Tras un año de tratamiento con bomba de insulina se consiguió una importante reducción en la hemoglobina glicosilada que mejora considerablemente con la intensificación en la educación diabetológica previa implantación de la bomba, sin presentar cambios significativos en el peso. Llama la atención el aumento de las necesidades de insulina que presentaron los pacientes que previamente llevaban insulina degludec.

#### 176. EXPERIENCIA DEL PACIENTE Y USO RUTINARIO DE SISTEMAS DE INFUSIÓN SUBCUTÁNEA DE INSULINA EN PERSONAS CON DIABETES TIPO 1 EN SEGUIMIENTO EN UNA UNIDAD DE REFERENCIA

C. Quirós<sup>a</sup>, M. Jansà<sup>a</sup>, C. Viñals<sup>a</sup>, A. Pané<sup>a</sup>, M. Giménez<sup>a</sup>, D. Roca<sup>a</sup>, J. Escarrabill<sup>b</sup>, F. García<sup>c</sup>, S. Pérez<sup>d</sup> e I. Conget<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. ICMDM; <sup>b</sup>Programa de Cronicidad; <sup>c</sup>Dirección de Estrategia y Dominios Web. Hospital Clínic de Barcelona. España. <sup>d</sup>Instituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas. Hospital Clínic de Barcelona. España.

**Introducción:** Existe escasa información acerca de la forma en que los pacientes manejan la terapia con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en la práctica clínica habitual así como de la experiencia en su uso reportada por los mismos. Nuestro objetivo ha sido analizar las características de uso de ISCI y la experiencia reportada por los pacientes en una cohorte de individuos con diabetes tipo 1 (DT1).

**Métodos:** Se incluyeron pacientes con DT1 en tratamiento con ISCI y seguimiento en la Unidad de Diabetes del Hospital Clínic de Barcelona. Se descargaron los datos de uso ISCI de 14 días del sistema CareLink Personal/Pro<sup>®</sup> y la HbA<sub>1c</sub> de la historia clínica. La experiencia del paciente acerca del uso de ISCI y del programa educativo asociado al inicio de esta terapia fue valorada a través de una encuesta anónima.

**Resultados:** Se incluyeron 380 sujetos (edad 45,3 ± 12,0 años; 62,1% mujeres; 27,8 ± 10,0 años de evolución de la DT1; 9,7 ± 4,7 años en tratamiento con ISCI y HbA<sub>1c</sub> de 7,7 ± 1,0). Los sujetos con una HbA<sub>1c</sub> < 7,5% realizaban más glicemias capilares (4,8 ± 2,1 vs 3,9 ± 2,0/día; p < 0,001), más bolus (5,0 ± 1,8 vs 4,5 ± 2,0/día; p = 0,02)

y tenían programado un objetivo superior del bolus ayuda durante la noche más bajo (125,9 ± 14,4 vs 130,5 ± 12,7; p = 0,002). El 60% de 373 pacientes respondieron la encuesta y sus características no diferían significativamente de las recogidas en la historia clínica. La respuesta a los diversos aspectos del cuestionario fue homogéneamente satisfactoria (≥ 3,5/4 puntos). El 77% calificaron el programa como muy útil y el 93% no volverían a la terapia previa con múltiples dosis de insulina.

**Conclusiones:** El uso de ISCI por los pacientes con DT1 no difiere de lo esperado y habitualmente recomendado. Algunas características concretas de este uso se relacionan con mejoría en la HbA<sub>1c</sub>. El grado de satisfacción con nuestro programa educativo asociado al inicio de terapia ISCI es altamente favorable.

#### 177. TRATAMIENTO CON BOMBA DE INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA DE INSULINA EN PACIENTES ADULTOS CON DIABETES TIPO 1. RESULTADOS DE EFICACIA Y DE SEGURIDAD A MÁS DE 5 AÑOS: ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LA COHORTE DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SEVERO OCHOA

P. Martínez de Icaya Ortiz de Urbina<sup>a</sup>, M. Pérez Pelayo<sup>a</sup>, B. Blázquez Cocaño<sup>a</sup>, L. Galán Avella<sup>b</sup> y R.J. Losada Buchillón<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Severo Ochoa. Madrid. España. <sup>b</sup>Hospital de Aranda de Duero. España.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo observacional realizado en 33 pacientes con DM tipo 1 en tratamiento con ISCI durante más de 5 años.

**Resultados:** Indicaciones para la terapia ISCI: tratamiento previo con múltiples dosis de insulina (MDI) y HbA<sub>1c</sub> > 7% (18,2%), hipoglucemias graves y/o frecuentes (27,3%), variabilidad (48,5%) y deseo gestacional o embarazo (6,1%). Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla. Los niveles de HbA<sub>1c</sub> a los 5 años fueron de 7,6 ± 1% (p = 0,505). La dosis diaria total de insulina a los 5 años fue menor, de 0,6 ± 0,1 U/kg/día, p = 0,000, estadísticamente significativa. Los porcentajes de insulina basal y prandial no se modificaron. Como datos de hipoglucemias, analizamos la información de los medidores de glucemia capilar: % en rango (70-180 mg/dl), % por encima, % por debajo preISCI, al año, a los 3 y a los 5 años. % en rango preISCI (n = 7) 37,1% ± 6,2; a los 5 años (n = 33) 48,5% ± 12,5. % por encima preISCI (n = 7) 53,9% ± 6,3; a los 5 años (n = 33) 40,5% ± 12,6. El tamaño muestral limita el estudio estadístico, pero observamos un mayor porcentaje de valores en rango, y un menor por encima, con la terapia ISCI frente a MDI. % por debajo preISCI (n = 7) 8,6% ± 6,0; al año (n = 20) 10,2% ± 8,6; a los 3 años (n = 31) 8,9% ± 7,4; y a los 5 años (n = 32) 10,6% ± 8,0. No encontramos diferencias significativas, probablemente porque sólo disponemos de los datos iniciales de 7 pacientes.

**Conclusiones:** El tratamiento con ISCI a largo plazo de los pacientes con diabetes tipo 1 no fue superior al tratamiento con MDI para

Tabla P-177

Indicación terapia ISCI	Total	MDI y HbA <sub>1c</sub> > 7%	Hipoglu graves	Variabilidad	Gestación o deseo gestacional
N	33	6	9	16	2
Edad (años)	40,2 ± 12,4	42,2 ± 9,7	42,9 ± 6,8	37,5 ± 16,1	44 ± 1,4
Edad al diagnóstico	16,8 ± 11,9	18,2 ± 8,2	15,6 ± 7,0	17 ± 15,7	16 ± 7,1
Duración diabetes (años)	23,5 ± 8,2	23,8 ± 8,9	27,6 ± 9,5	20,5 ± 6,4	28 ± 8,5
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,9 ± 4,6	24,2 ± 4,8	25,9 ± 3,4	24,7 ± 5,3	24 ± 4,2
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,5 ± 1,3	6,7 ± 0,7	7,7 ± 0,9	7,9 ± 1,4	5,7 ± 1,5

reducir la HbA1c. La terapia ISCI disminuye las necesidades de insulina después de 5 años de tratamiento. La percepción subjetiva de todos los pacientes con ISCI fue favorable en cuanto a la reducción en el número y en la gravedad de hipoglucemias totales y nocturnas, con respecto al tratamiento previo con MDI.

### 178. EFECTO PARADÓJICO DE LA TERAPIA ISCI SOBRE EL PESO Y LAS NECESIDADES DE INSULINA

M. Nivaldo Rivadeneira<sup>a</sup>, G. Miñón Sánchez<sup>b</sup>, A.D. Santana Suárez<sup>a</sup>, A. Kuzior<sup>a</sup>, P. López Quevedo<sup>a</sup>, V. Sánchez Moro<sup>a</sup> y P.L. de Pablos Velasco<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. España. <sup>b</sup>Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. España.

**Introducción:** Los sistemas de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) permiten un ajuste más preciso de la dosis de insulina. La mayor parte de los estudios han valorado su eficacia en el control metabólico, menos conocidos son los efectos a medio plazo sobre el peso y las necesidades de insulina.

**Objetivos:** Valorar en el mundo real el efecto de la infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) las necesidades de insulina y el peso.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de 44 pacientes con DM1 en tratamiento con ISCI, que estaban previamente con múltiples dosis de insulina (MDI), en seguimiento en nuestro servicio desde 2006 a 2017. Se analizaron variables: demográficas, de la enfermedad, antropometría, HbA1c, lípidos, función renal y requerimientos diarios de insulina. Todas las variables se registraron antes de la instauración de ISCI y al final del período de estudio.

**Resultados:** El 65,9% de las pacientes eran mujeres, la edad al debut y la edad al inicio del tratamiento con ISCI fue de  $16 \pm 8,5$  y  $33,8 \pm 9,4$  años respectivamente. En situación basal el 15,91%, 22,73%, 11,36% presentaban tabaquismo, dislipemia e hipertensión arterial respectivamente y el 31,82%, 20,45%, 9,09% retinopatía, nefropatía y polineuropatía respectivamente. El tiempo medio de seguimiento con ISCI fue de  $58,36 \pm 31,56$  meses. La evolución de las variables analizadas antes y después del ISCI se muestran a continuación. HbA1c  $7,90 \pm 1,42\%$  vs  $7,69 \pm 0,89\%$  (ns), dosis total diaria de insulina  $46,82 \pm 21,25$  UI vs  $39,70 \pm 11,50$  UI ( $p < 0,02$ ), dosis basal diaria de insulina  $28,28 \pm 15,30$  vs  $20,69 \pm 8,33$  UI ( $p < 0,001$ ), peso  $68,62 \pm 12,24$  vs  $70,42 \pm 13,21$  Kg ( $p = 0,01$ ), IMC  $24,81 \pm 4,52$  vs  $25,39 \pm 4,31$  Kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0,01$ ). No hemos hubo cambios en las prevalencias de HTA ni dislipemia.

**Conclusiones.** El tratamiento durante 5 años con ISCI, se asocia a una disminución de las necesidades de insulina y paradójicamente a un aumento moderado de peso.

### 179. EXPERIENCIA CLÍNICA DE LOS PROGRAMAS DE TITULACIÓN DE DOSIS DE INSULINA GLARGINA (100 Y 300 U/ML) VÍA TELEFÓNICA EN EL ÁREA SANITARIA CÁDIZ-SAN FERNANDO

I. Mateo<sup>a</sup>, A. Montero<sup>b</sup>, A. Abal<sup>b</sup>, D. Medina<sup>a</sup>, L. Larrán<sup>a</sup> y M. Aguilar<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Enfermería de Endocrinología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. España.

**Introducción:** Los programas eStar<sup>®</sup> y T-Coach<sup>®</sup> son programas de apoyo telemático a pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) tratados con insulina glargina (100 U/ml y 300 U/ml, respectivamente). Mediante consultas telefónicas periódicas se establecen ajustes de dosis de la insulino terapia basal y se facilita educación diabetológica dirigida a mejorar el empoderamiento del paciente.

**Objetivos:** Valorar la utilidad de los programas eStar<sup>®</sup> y T-Coach<sup>®</sup> en el control metabólico en pacientes con DM2.

**Métodos:** Estudio observacional, analítico, prospectivo en el que se incluyen mediante muestro consecutivo los pacientes con DM2 incluidos en el programa eStar<sup>®</sup> desde mayo de 2014 hasta mayo de 2015 y en el programa T-coach<sup>®</sup> desde octubre de 2016 hasta diciembre de 2016, atendidos en consultas de Endocrinología del Hospital Puerta del Mar de Cádiz. Se analizan datos demográficos, parámetros clínicos y analíticos basales, a los 3 y 6 meses de la inclusión en el programa.

**Resultados:** Se incluyen 53 pacientes (21 en eStar<sup>®</sup> y 32 en T-coach<sup>®</sup>), con una edad media de  $67,65 \pm 11,35$  años y  $13,07 \pm 8,87$  años de evolución de la DM2. El 46,9% ( $n = 23$ ) presentaba microangiopatía y el 14,6% ( $n = 7$ ) complicaciones macrovasculares. El 52,8% ( $n = 28$ ) iniciaron de novo el tratamiento con insulina glargina. La dosis de insulina basal inicial fue de  $30,65 \pm 18,36$  U/día. Los niveles de glucemia basal al inicio fueron de  $197,57 \pm 74,25$  mg/dl. La HbA1c media inicial fue  $8,93 \pm 1,93\%$  y a los 6 meses  $6,90 \pm 1,75\%$ , con una reducción de 2% en este período ( $p < 0,001$ ). El grado de satisfacción de los pacientes fue elevado en el 72% ( $n = 38$ ) de los casos.

**Conclusiones:** Los programas eStar<sup>®</sup> y T-Coach<sup>®</sup> se muestran como una herramienta útil para el ajuste de dosis de insulino terapia basal, con la consecuente mejora en el control glucémico de estos pacientes. El grado de satisfacción de los pacientes con el apoyo a la titulación de la dosis de insulina y el refuerzo de educación diabetológica es elevado en nuestro medio.

### 180. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PACIENTES DIABÉTICOS CON TRATAMIENTO INSULÍNICO MODIFICADO EN LOS ÚLTIMOS MESES A GLARGINA 300

A.M. Azcutia, L. Herraiz, I. Jiménez, E. Barrio, E. Ramos, R. Penso, A. Amengual, M. Cuesta, P. de Miguel y A. Díaz

Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

**Introducción:** Insulina glargina 300 U/mL (Toujeo) es un análogo de insulina basal con mayor estabilidad y un perfil farmacocinético más prolongado que insulina glargina 100 U/mL. En ensayos clínicos se ha observado menor fluctuación glucémica, con menor número de hipoglucemias en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2.

**Métodos:** Se realizó un análisis descriptivo retrospectivo de pacientes seguidos en consultas de Endocrinología del Hospital Clínico San Carlos durante el periodo comprendido entre octubre de 2016 y mayo de 2017. Estos pacientes se encontraban en tratamiento con insulina basal, habiéndose modificado en los 6 meses previos a glargina 300. Se utilizó el programa SPSS 21,0 para el análisis estadístico.

**Resultados:** Se recogieron un total de 59 pacientes, 64,4% varones. La edad media fue de 58,7 años (DE 16,6). El 59% eran diabéticos tipo 2. La mediana de años de evolución era de 19 años (RI 13-26). El 29% se encontraban previamente con insulina basal glargina 100, 20% con detemir y hasta un 27% con insulinas premezcladas. La mediana de la dosis de insulina con la pauta basal previa fue de 27 unidades (UI) (RI 18-37) mientras que la dosis mediana con glargina 300 fue de 31 UI (RI 20-43). El peso medio al inicio del cambio de tratamiento fue de 80,9 kg (DE 17,2) siendo reevaluados a los 6 meses con una media de 82,7 kg (DE 17,3). El 57,6% presentaban hipoglucemia leves con la insulina previa frente a un 25,4% con la insulina glargina ( $p < 0,05$ ). La hemoglobina glicada (HbA1c) media inicial fue de 8,22% (DE 1,4) siendo a los 6 meses del cambio de tratamiento de 7,78% (DE 1,2), con un descenso de 0,44% ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Insulina glargina 300 U/mL es un tratamiento efectivo que mejora los niveles de HbA1c y disminuye la frecuencia de hipoglucemias, aportando mayor estabilidad glucémica a los pacientes.

### 181. EVALUACIÓN DE LA SUPRESIÓN TEMPRANA DE LA PRODUCCIÓN DE GLUCOSA ENDÓGENA POSPRANDIAL CON FASTER ASPART EN COMPARACIÓN CON INSULINA ASPART

B. Soldevila Madorell<sup>a</sup>, M. Galán<sup>b</sup>, A. Basu<sup>c</sup>, T.R. Pieber<sup>d</sup>, A.K. Hansen<sup>e</sup>, S. Sach-Friedl<sup>d</sup>, K.M.D. Thomsen<sup>e</sup> y H. Haahr<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. España. <sup>b</sup>Novo Nordisk Pharma SA. Madrid. España. <sup>c</sup>Mayo Clinic. Rochester, MN. EE. UU. <sup>d</sup>Medical University of Graz. Graz. Austria. <sup>e</sup>Novo Nordisk A/S. Søborg. Dinamarca.

La insulina aspart de acción rápida (faster aspart) es la insulina aspart (IAsp) en una nueva formulación con excipientes añadidos que permite una absorción más rápida y una mejora del control de la glucosa postprandial (GPP). Este ensayo aleatorizado, doble ciego y cruzado, estudió el mecanismo por el que se observan menores niveles de glucosa posprandial con faster aspart vs IAsp. Se incluyeron pacientes con DM1 (N = 40; 21 mujeres/19 hombres; edad media de 42 ± 12 años, IMC de 24,1 ± 2,2 kg/m<sup>2</sup> y HbA<sub>1c</sub> de 7,3 ± 0,7%) que recibieron dosis idénticas de faster aspart e IAsp (individualizado por paciente; 0,060,28 U/kg s.c.) al inicio de una comida con una mezcla estandarizada (75 g de carbohidratos marcados con glucosa [1-<sup>13</sup>C]). La evolución de la GPP fue medida con el método comida de triple-trazado usando una infusión de glucosa continua, variando con glucosa [6<sup>3</sup>H] y glucosa [6,6-<sup>2</sup>H]. La exposición temprana a insulina fue mayor para faster aspart vs IAsp, permitiendo un menor incremento de la GPP a la hora ( $\Delta$ GP<sub>1h</sub>). El menor nivel de  $\Delta$ GP<sub>1h</sub> con faster aspart fue consecuencia de una mayor supresión de producción de glucosa endógena (EGP) y una mayor disminución de la glucosa ( $\Delta$ AUC<sub>Rd</sub>) con faster aspart vs IAsp durante la primera hora tras su administración. El 78% de los pacientes con las  $\Delta$ GP<sub>1h</sub> menores presentaron mayor disminución de la PGE de forma temprana con faster aspart vs IAsp. La supresión de los niveles de ácidos grasos libres (AOC<sub>FFA,0-1h</sub>) fue un 36% mayor para faster aspart vs IAsp. Por lo tanto, faster aspart permite un mejor control de la GPP vs IAsp, en parte, a través de una mayor supresión de PGE de forma más temprana.

### 182. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INSULINA ASPART DE ACCIÓN RÁPIDA MANTENIDA DURANTE 52 SEMANAS: COMPARACIÓN CON LA INSULINA ASPART EN ONSET-1

C. Tejera<sup>a</sup>, M. Galán<sup>b</sup>, C. Mathieu<sup>c</sup>, B. Bode<sup>d</sup>, E. Franek<sup>e</sup>, A. Philis-Tsimikas<sup>f</sup>, L. Rose<sup>g</sup>, T. Graungaard<sup>h</sup> y A.B. Østerskov<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario de Ferrol. España. <sup>b</sup>Novo Nordisk Pharma S.A. Madrid. España. <sup>c</sup>Clinical and Experimental Endocrinology, UZ Leuven. Leuven. Bélgica. <sup>d</sup>Atlanta Diabetes Associates. Atlanta, GA. EE. UU. <sup>e</sup>Central Clinical Hospital Mswia. Mossakowski Medical Research Center. Polish Academy of Sciences. Warsaw. Polonia. <sup>f</sup>Scripps Whittier Diabetes Institute. San Diego, CA. EE. UU. <sup>g</sup>Diabetes Research Center. Münster. Alemania. <sup>h</sup>Novo Nordisk A/S. Søborg. Dinamarca.

**Introducción:** Uno de los desafíos en el tratamiento de la DM1 es el control de la glucemia posprandial. Insulina aspart de acción rápida (FA) proporciona un inicio de acción más precoz que el resto de insulinas ultrarrápidas.

**Objetivos:** Analizar eficacia y seguridad de FA en adultos con DMT1 a 52 semanas.

**Métodos:** Estudio fase 3a para evaluar eficacia y seguridad de FA en adultos con DM1 a 52 semanas (2 períodos de 26 semanas). Los pacientes fueron aleatorizados a precomida FA, aspart (IAsp) (ciego) o FA poscomida (abierto), durante 26 semanas. La insulina basal fue detemir. Las ramas FA (381) e IAsp (380) precomida continuaron un período adicional de 26 semanas. Estudio de glucemia plasmática postprandial (GPP) con test de comida mixta.

**Resultados:** Tras 52 semanas, la HbA<sub>1c</sub> disminuyó (-0,08% FA vs +0,01% Asp) mostrando una diferencia estimada de tratamiento (DET) significativa, IC favorable para FA (DET: -0,10% [-0,19; -0,00]). La disminución de GPP-1 hora fue -1,05 mmol/L (FA) vs -0,14 mmol/L (IAsp) (DET: -0,91 mmol/L [-1,40; -0,43]; -16,48 mg/dL [-25,17; -7,80]). FA vs IAsp, disminuyó la GPP-2horas (DET [95% IC]: -0,42 mmol/L [-1,11; 0,27]; -7,60 mg/dL [-19,98; 4,78]). Los perfiles de glucemia en puntos 7-9-7 fueron ES para FA (DET: -0,23 mmol/L [-0,46; -0,00]; -4,14 mg/dL [-8,23; -0,06]). Dosis de insulina media de 0,77 U/kg (FA) vs 0,83 U/kg (IAsp). No se observaron diferencias en el peso (+1,18 kg [FA] vs +1,05 kg [IAsp]; DET: 0,13 kg [-0,38; 0,65]). Eventos adversos similares en ambas ramas. Las hipoglucemias graves (< 54 mg/dL) fueron similares: FA (53,29 eventos/paciente-año) vs IAsp (53,19 eventos/paciente-año) (1,01, IC: 0,88; 1,15).

**Conclusiones:** El control glucémico mejoró significativamente tras 52 semanas con FA vs IAsp, sin aumentar los efectos adversos ni hipoglucemias. La aproximación con FA a un perfil más cercano secreción fisiológica de insulina permite conseguir menor GPP y HbA<sub>1c</sub> en DM1 comparado con IAsp.

### 183. ANÁLISIS Y OPORTUNIDADES DE MEJORA EN EL MANEJO DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN UN SERVICIO DE URGENCIAS HOSPITALARIO

M. Olmos<sup>a</sup>, F.J. Lucas<sup>b</sup>, M. Ruipérez<sup>b</sup>, M. Minuesa<sup>b</sup>, C.M. Jiménez<sup>a</sup>, M.A. Galán<sup>c</sup>, F.J. Lucas<sup>c</sup>, R.P. Quílez<sup>d</sup>, P.J. Pinés<sup>e</sup> y J.J. Alfaro<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Centro de Salud Zona 8; <sup>c</sup>Servicio de Urgencias. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. España. <sup>d</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Villarrobledo. España. <sup>e</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Almansa. España.

**Introducción:** Nuestro objetivo principal es analizar el manejo de la cetoacidosis diabética (CAD) en el Servicio de Urgencias (SU) del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete de acuerdo con las guías de práctica clínica publicadas e identificar oportunidades de mejora en la atención de los pacientes.

**Métodos:** Realizamos un estudio observacional retrospectivo de pacientes adultos diagnosticados de CAD desde 2013 hasta 2016 en nuestro centro. Identificamos aquellos que reunían 3 criterios: 3-β-OH-butirato capilar ≥ 3 mmol/L o cetonuria ≥ 100 mg/dL, diabetes conocida o glucemia > 250 mg/dL y pH venoso < 7,3 o bicarbonato venoso < 15 mEq/L. Revisamos las historias clínicas para obtener datos demográficos, clínicos, analíticos y de tratamiento. Se evaluó la adherencia al protocolo de CAD de nuestro hospital basado en las recomendaciones recogidas en la guía de práctica clínica británica de 2013.

**Resultados:** Identificamos un total de 66 episodios. La edad media fue de 41,7 años. Un total de 71,2% de los episodios de CAD correspondían a diabéticos tipo 1. El 13,6% eran debuts diabéticos. El 63,6% de los episodios de CAD fueron estratificados como graves, con un 24,2% de ingresos en UCI. El motivo de consulta más frecuente fueron los vómitos (53%), siendo el principal factor desencadenante el incumplimiento terapéutico (39,4%). La adherencia al protocolo de manejo de la CAD fue del 24,2%, con medición del 3-β-OH-butirato hasta en un 42,4% y una correcta administración de potasio en el 27,3% de los casos. La complicación más frecuente fue la hipopotasemia (45,5%). El tiempo medio hasta el diagnóstico fue de 96,7 min. En cuanto a los tiempos medios de inicio de sueroterapia, insuliniación y corrección fueron 91 min, 102 min y 14 horas, respectivamente.

**Conclusiones:** Hemos observado un retraso en los tiempos de diagnóstico y corrección de la CAD, existiendo la posibilidad de mejora mediante una mayor adhesión a las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

### 184. ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LOS PACIENTES INGRESADOS CON CETOACIDOSIS DURANTE 5 AÑOS: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-METABÓLICAS

Á. González<sup>a</sup>, L. Gómez<sup>b</sup>, P. Monge<sup>b</sup>, E. Pérez<sup>b</sup>, F.A. Pazos<sup>b</sup>, C. Montalbán<sup>b</sup> y L. Ramos<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Araba. Vitoria. España. <sup>b</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

**Introducción:** La cetoacidosis es una descompensación metabólica aguda grave de la DM. Se caracteriza por un déficit absoluto relativo de insulina. Su diagnóstico se basa en la clínica y la presencia de glucemia elevada, cetonemia y acidosis metabólica. El tratamiento se basa en medidas generales, tratar la causa precipitante, hidratación, insulinización endovenosa y reposición iónica. El diagnóstico y el tratamiento deben de ser rápidos para evitar complicaciones. La mortalidad del cuadro es de un 2 a un 10%.

**Objetivos:** Analizar de manera descriptiva las características epidemiológicas, clínicas y analíticas de los pacientes ingresados con el diagnóstico de CAD, así como el tipo de tratamiento instaurado.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo con una cohorte de 76 pacientes diagnosticados de CAD, entre diciembre de 2010 a diciembre de 2015.

**Resultados:** El 65% eran hombres, el 35% mujeres. El 62,1% presentaban DM previa con una evolución media de 12 años. El 37,9% presentaban CAD como primera manifestación. La manifestación clínica más frecuente fue el dolor abdominal, en el 34% de los pacientes. La media de HbA1c en los pacientes que debutaban fue del 12,4% y en los pacientes con DM previa fue del 10,8%. La media de cetonemia fue 5,32 mg/dL, la media de glucemia venosa fue 561,2 mg/dL. El 22,4% de los pacientes presentaban IRA. El 56% ingresó en UCI. El 33,6% de las CAD fueron graves, el 27,5% moderadas y el 37,8% leves. Con respecto a las causas el 40,2% se clasificaron como idiopáticas, 28% se atribuyeron a fallos en la adhesión al tratamiento, 24,7% secundarias a infecciones y el 6,57% secundarias a tóxicos.

**Conclusiones:** En nuestra cohorte ha sido más frecuente la CAD en varones. La mayoría son diabéticos conocidos, en poco menos de la mitad de los casos se desconoce la causa de la descompensación. El tratamiento instaurado ha sido eficaz en todos los casos, como complicaciones de han producido hiperglucemia simple tras retirada del tratamiento endovenoso.

### 185. ICTUS Y DIABETES: ESTUDIO DESCRIPTIVO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

A. Barrera Martín, Á. Rebollo Román, P. Moreno Moreno, A.D. Herrera Martínez y M.Á. Gálvez Moreno

UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

**Introducción:** Los ictus cerebrales se engloban dentro de las complicaciones macrovasculares de la diabetes mellitus (DM). El buen control glucémico y del resto de factores de riesgo cardiovascular disminuye su riesgo de aparición.

**Objetivos:** Describir la prevalencia de diabetes en los pacientes ingresados con ictus, así como su tratamiento y control metabólico.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de la cohorte de pacientes ingresados en el servicio de Neurología en 2016 por ictus. Análisis estadístico: SPSS para Windows v.19.

**Resultados:** 407 pacientes, edad media 65,13 ± 12,57 años, 33,7% mujeres. 18 Pacientes fallecidos durante el ingreso, el 38,9% con antecedente de DM (p = 0,58): HbA1c media 7,18 ± 1,43%. DM conocida en 119 sujetos (29,2%): 1,7% DM1, 0,8% LADA y 97,5% DM2. Tratamiento: 56,3% ADO, 12,6% insulina, 14,3% ADO combinado con insulina y 16,8% desconocido. Solicitud de HbA1c: 76,5% diabéticos (media 7,65 ± 1,78%; 54,9% dentro de objetivo terapéutico) y 52,8%

no diabéticos, encontrando 11 pacientes con DM de reciente diagnóstico (3,82%, HbA1c media 7,2 ± 0,89%) y 54 con pre-diabetes (18,75%). Modificación del tratamiento al alta: 24,6% diabéticos conocidos (34,5% Endocrinología y 65,5% Neurología) y 2,1% nuevos diabéticos (16,7% Endocrinología y 83,3% Neurología). El control metabólico ambulatorio posterior mejoró en la mayoría de sujetos (66,1%), con disminución media de HbA1c de -0,78 ± 1,44% (a los 5,19 ± 2,48 meses). De los pacientes que empeoraron su HbA1c, ninguno había sido valorado por Endocrinología.

**Conclusiones:** 1) La prevalencia de DM en pacientes con ictus en nuestra serie es baja, no solicitándose la HbA1c de forma rutinaria. 2) Aunque no suele optimizarse el tratamiento antidiabético al alta, el control metabólico ambulatorio posterior mejora en la mayoría de pacientes. 3) Una minoría de diabéticos mal controlados son valorados por Endocrinología durante el ingreso, mejorando todos ellos su control metabólico en los meses sucesivos.

### 186. PATRÓN ETIOLÓGICO Y DE FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES DIABÉTICOS Y NO DIABÉTICOS CON ICTUS

I. Gómez<sup>a</sup>, J. Silva<sup>a</sup>, R. García<sup>b</sup>, F. del Val<sup>a</sup>, F.J. Gómez<sup>a</sup>, B. Torres<sup>a</sup>, P. González<sup>a</sup> y Á. García-Manzanares<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Sección de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Sección de Neurología. Hospital La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. España.

**Introducción:** El ictus es una complicación frecuente y a menudo devastadora de la diabetes mellitus (DM). Esta no sólo aumenta el riesgo, sino que la hiperglucemia crónica y aguda ensombrecen el pronóstico del ictus. Presentamos a continuación un estudio observacional sobre las diferencias en el patrón etiológico y de factores de riesgo en pacientes con y sin DM atendidos por ictus.

**Métodos:** Estudio observacional prospectivo en pacientes consecutivos con ictus evaluados por Neurología del Hospital Mancha Centro entre noviembre de 2014 y enero de 2016. Se recogieron datos sobre variables sociodemográficas, factores de riesgo vascular y diagnóstico etiológico. Se llevaron a cabo análisis descriptivo y bivariante.

**Resultados:** Se incluyeron 382 pacientes de los que 138 (36,13%) estaban diagnosticados de DM. 43 pacientes (11,3%) presentaron ictus hemorrágicos, menos frecuentes en DM (5,1% vs 14%; p = 0,001). De los isquémicos, los aterotrombóticos (19,8% vs 12,0%; p = 0,042) y lacunares (31,3% vs 21,1%; p = 0,048) fueron más frecuentes entre los diabéticos, mientras que los de causa inusual fueron menos frecuentes (1,5% vs 11,1%; p = 0,001). Los pacientes con DM portaban con más frecuencia HTA (90,6% vs 65,6%; p < 0,001), dislipemia (62,3% vs 32,0%; p < 0,001), obesidad o sobrepeso (73,9% vs 61,1%; p = 0,011), hábito sedentario (91,3% vs 70,1%; p < 0,001), ictus o AIT previo (31,2% vs 15,2%; p < 0,001), cardiopatía isquémica (21,7% vs 11,5%; p = 0,007) y enfermedad periférica (7,2% vs 2,5%; p = 0,025).

**Conclusiones:** Los pacientes diabéticos con ictus presentan un patrón etiológico diferenciado frente los no DM, con una menor frecuencia de ictus hemorrágicos y una mayor proporción de lacunares y aterotrombóticos, probablemente relacionados con una mayor carga de factores de riesgo vascular. Consideramos prioritario incidir en el conocimiento de los síntomas y actuación recomendada ante el ictus en pacientes diabéticos, máxime cuando portan otros FRV asociados.

### 187. FUNCIÓN PULMONAR EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1. ¿OCURRE LO MISMO QUE EN LA DIABETES TIPO 2?

C. López Cano<sup>a</sup>, E. Sánchez<sup>b</sup>, L.P. Gutiérrez Carrasquilla<sup>b</sup>, M. Sánchez<sup>a</sup>, C. Mizab<sup>a</sup>, M. Hernández<sup>a</sup>, F. Rius Riu<sup>a</sup>, A. Seminario<sup>c</sup> y A. Lecube Torelló<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Endocrinología y Nutrición; <sup>c</sup>Neumología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. España. <sup>b</sup>Institut de Recerca Biomèdica de Lleida. España.

**Introducción:** Cada vez hay más estudios que sugieren una asociación entre diabetes mellitus (DM) tipo 2 y la disfunción pulmonar. Se han descrito ciertos mecanismos fisiopatológicos como el daño microvascular, la inflamación crónica, la resistencia a la leptina y a la insulina. Pero existe escasa evidencia sobre el posible efecto adverso de la DM tipo 1 sobre la función pulmonar.

**Métodos:** En el marco de un estudio transversal realizado entre marzo 2016 y febrero 2017, se realizó un estudio espirométrico a 56 pacientes caucásicos (51,9% mujeres, edad  $35,8 \pm 11,3$ ; IMC  $23,4 \pm 3,3$  kg/m<sup>2</sup>) con DM tipo 1 ( $14,5 \pm 10,2$  años de duración), sin patología pulmonar conocida. Se excluyeron las mujeres gestantes y 4 pacientes corredores de maratón. Para la evaluación de la espirometría se usaron los valores de referencia de la European Respiratory Society.

**Resultados:** Basalmente, 5 pacientes (9,6%) exhibieron un volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEF1) < 80%, y 3 pacientes (5,7%) una capacidad vital forzada (CVF) < 80% del valor predicho. Los pacientes con valores de HbA1c  $\geq 6,5\%$  presentaron un VEF1 significativamente menor que aquellos pacientes con mejor control metabólico ( $92,5 \pm 14,2$  vs  $104,1 \pm 10,5\%$  del predicho:  $p = 0,020$ ). En el análisis univariante, la HbA1c se relacionó de manera negativa con el VEF1 ( $r = -0,332$ ,  $p = 0,016$ ) y con el volumen espiratorio forzado entre 25 y 75% (FEF25-75;  $r = -0,331$ ,  $p = 0,017$ ). Por último, el análisis de regresión multivariante mostró que la HbA1c (no así el IMC, la edad, el sexo ni la duración de la diabetes) predecía de forma independiente el valor tanto del VEF1 como del FEF25-75.

**Conclusiones:** Si bien los valores espirométricos de los pacientes con DM tipo 1 se encuentran en un rango cercano a la normalidad, puede observarse también un efecto deletéreo de la hiperglucemia crónica en el calibre de la vía aérea.

## 188. INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO Y DIABETES: ESTUDIO DESCRIPTIVO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Á. Rebollo, A. Barrera, P. Moreno, A. Herrera y M.Á. Gálvez

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

**Objetivos:** Describir la prevalencia de diabetes en los pacientes ingresados con infarto agudo de miocardio (IAM) así como su tratamiento y control.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de una cohorte de pacientes ingresados en el servicio de Cardiología entre noviembre de 2015 y noviembre de 2016 por IAM. Análisis estadístico con la versión 19 del programa SPSS.

**Resultados:** 421 pacientes ingresados por IAM. Edad media:  $65,06 \pm 13,98$  años. 26,8% Mujeres. 140 pacientes (33,4%) con diabetes (DM) conocida. 97,8% con DM tipo 2. 11 pacientes fallecieron durante el ingreso, 7 con antecedentes de DM. De los 279 pacientes sin DM conocida se solicitó hemoglobina glicosilada (HbA1c) a 141 pacientes (50,7%). HbA1c media de  $5,70\% \pm 0,43$ . Durante el ingreso 8 pacientes (5,7%) fueron diagnosticados de DM. En 6 de ellos (75%) no se instauró en 6 de ellos (75%) no se instauró tratamiento y en 2 (25%) se comenzó tratamiento con metformina. 140 pacientes con DM fueron ingresados por IAM. 65% en tratamiento con antidiabéticos orales (ADO), 15,7% en tratamiento con insulina y 15% en tratamiento con ADO + insulina. 5 pacientes no recibían tratamiento farmacológico. Se solicitó HbA1c al 53,8% de los tratados con ADO, al 59,1% de los tratados con insulina y al 52,4% de los tratados con ADO + Insulina. HbA1c media de  $7,49\% \pm 1,45$  en los pacientes tratados con ADO, de  $7,98\% \pm 0,93$  en los tratados con insulina y de  $7,62\% \pm 0,85$  en los pacientes que recibían insulina +ADO. 15,3% (36) pacientes presentaban una HbA1c superior a 7,5%. En el 86,1% de estos pacien-

tes no se modificó el tratamiento ni se derivó a Hospital de Día de diabetes para su ajuste.

**Conclusiones:** 1) La solicitud de HbA1c no es una práctica rutinaria en el ingreso de pacientes con IAM en nuestro hospital. 2) En nuestra serie, los pacientes diabéticos que sufren IAM presentan un control subóptimo de la glucemia. 3) En la mayoría de pacientes con un control glucémico inadecuado no se optimiza el tratamiento.

## 189. ENSAYO DECLARE-TIMI 58: DISEÑO Y CARACTERÍSTICAS BASALES

U. Aranda<sup>a</sup>, I. Raz<sup>b</sup>, M.P. Bonaca<sup>c</sup>, O. Mosenson<sup>b</sup>, E.T. Kato<sup>d</sup>, A. Cahn<sup>b</sup>, M.G. Silverman<sup>c</sup>, D.L. Bhatt<sup>e</sup>, L.A. Leiter<sup>e</sup> y D.K. McGuire<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Astrazeneca España. <sup>b</sup>Hadassah Hebrew University Medical Center. Jerusalén. Israel. <sup>c</sup>Timi Study Group. Brigham and Women's Hospital. Boston. Massachusetts. EE. UU. <sup>d</sup>Kyoto University Hospital. Kioto. Japón. <sup>e</sup>University of Texas Southwestern Medical Center. Dallas. Texas. EE. UU. <sup>f</sup>University of Texas Southwestern Medical Center. Dallas. Texas. EE. UU.

**Introducción:** Dapagliflozina (DAPA) es un inhibidor del cotransportador SGLT2 aprobado para su uso en diabetes tipo 2 (DM2) tras superar los requisitos de seguridad requeridos antes de su comercialización. Los ensayos de seguridad cardiovascular permiten llevar a cabo una evaluación de la seguridad y la eficacia de los nuevos fármacos antihiperglucemiantes desde un punto de vista cardiovascular.

**Métodos:** El ensayo DECLARE-TIMI 58 es un ensayo clínico multinacional de fase 4, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con DM2 y enfermedad CV establecida (ECV) o con múltiples factores de riesgo cardiovascular (FRCV). El objetivo de este ensayo es determinar el efecto de DAPA en cuanto a resultados de CV frente placebo cuando es añadido a la terapia de base de los pacientes. El primer objetivo es demostrar que DAPA no aumenta el riesgo cardiovascular compuesto por muerte CV, infarto de miocardio no letal, o accidente cerebrovascular isquémico no fatal (MACE). El segundo objetivo es probar la superioridad de DAPA en la reducción de eventos por MACE y el endpoint combinado de muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

**Resultados:** En el estudio se asignaron de forma aleatoria 17.276 pacientes con DM2, incluidos 6.978 pacientes con ECV y 10.228 con múltiples FRCV (hombres:  $\geq 55$  mujeres:  $\geq 60$  y al menos 1 de: dislipidemia, hipertensión o tabaquismo) para recibir dapagliflozina o placebo. Al tratarse de un ensayo condicionado por eventos, se encuentra actualmente en marcha hasta alcanzar la cifra de 1.390 eventos MACE.

**Conclusiones:** Se espera que el ensayo DECLARE-TIMI 58 proporcione datos concluyentes sobre el efecto de DAPA en relación a eficacia y seguridad CV en pacientes con DM2 con y sin enfermedad cardiovascular establecida.

## 190. IMPACTO DE LA ADICIÓN DE SGLT2 SOBRE EL PERFIL GLUCÉMICO Y CARDIOVASCULAR DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

R. Domínguez, L. Florencio, C. Morales, M. Sevillano, I. Serrano y M.A. Martínez

Hospital Virgen Macarena. Sevilla. España.

**Objetivos:** Analizar el efecto de la adición de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa renal (SGLT2), sobre el control glucémico, ponderal y perfil cardiovascular, en una cohorte de pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), previamente tratados con otras terapias farmacológicas antihiperglucemiantes.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de una cohorte de pacientes con DM tipo 2, atendidos en la Unidad de Día de Diabetes durante los años 2014-2016, a los cuales se les añade terapia con ISGLT2 a su tratamiento antidiabético previo: insulina, antidiabéticos orales o análogos GLP-1

**Resultados:** Se analiza una cohorte de 171 pacientes con DM tipo 2, con una proporción similar de hombres y mujeres y una edad media de  $69 \pm 10,37$  años. Basalmente presentan hemoglobina glicosilada (HbA1c) media de  $8,4 \pm 1,7\%$ . Colesterol total  $181 \pm 48,68$  mg/dl; LDL  $100 \pm 35,5$  mg/dl; HDL  $43,78 \pm 15,54$  mg/dl. Tensión arterial sistólica  $138 \pm 17,36$  mmHg y diastólica  $76 \pm 10,87$  mmHg. Filtrado glomerular  $97,19 \pm 29,26$  ml/min. Peso  $93,87 \pm 19,84$  kg, e IMC  $35,44 \pm 7,22$  Kg/cm<sup>2</sup>. Del total de la cohorte 37,86% (N = 65) realizaba tratamiento previo con antidiabéticos orales, 36,7% con insulina (N = 63), y 25% con AGLP1 (N = 43). El análisis, a los 3 meses, demostró significativamente mejora en perfil glucémico, tensional y ponderal, del grupo tratado inicialmente con AGLP1 respecto a los otros dos grupos; observándose una reducción de -2,5% en las cifras de HbA1c así como pérdida de -6,4 kg. Respecto al filtrado glomerular no hubo diferencias significativas, aunque se observó leve incremento en el grupo tratado con ADO. El perfil lipídico obtuvo mejor control en el grupo insulinizado al inicio. Por otra parte, se objetivó reducción de un 15% en la dosis total de insulina diaria (DTI) en el grupo insulinizado.

**Conclusiones:** Podemos concluir que la adición de ISGLT2 como 2ª línea de tratamiento en DM2 mejora el perfil glucémico, ponderal y cardioplipídico; siendo esta mejoría más significativa en el grupo tratado previamente con análogos GLP-1.

### 191. EVOLUCIÓN DEL CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES DIABÉTICOS CON ISGLT2 EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TERAPIA ASOCIADA

A. Justel<sup>a</sup>, M. Soto<sup>b</sup>, M. Laínez<sup>a</sup>, I. González<sup>a</sup>, M.J. López<sup>a</sup>, P. Rodríguez<sup>a</sup>, E. Roldán<sup>a</sup>, F.M. Molina<sup>c</sup> y M.I. Rebollo<sup>a</sup>

<sup>a</sup>UGC Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España. <sup>c</sup>Departamento de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte. Universidad de Sevilla. España.

**Introducción y objetivos:** El objetivo fue determinar la evolución de factores relacionados con el control metabólico de pacientes con DM2 de larga evolución, tras la introducción de Inhibidores SGLT2, en función del tipo de terapia antidiabética asociada.

**Métodos:** Diseño: estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron pacientes con DM2 en tratamiento con un iSGLT2. Se recogieron las siguientes variables: tratamiento asociado, peso, índice de masa corporal (IMC), HbA1c, presión arterial y efectos adversos a los 6, 12, 18 meses. Se analizaron las diferencias basales y los 18 meses de seguimiento. Se relacionaron los datos mediante test de correlación de Pearson, ANOVA y test no paramétricos. Se consideraron significativos los valores de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se incluyeron un total de 186 pacientes (21,5% dapagliflozina, 47,8% empagliflozina y 30,6% canagliflozina); 49,5% varones, con edad media de 61 años (DE 10,1), 15,5 (DE 10,1) años de evolución y un IMC medio de  $34,9$  kg/m<sup>2</sup> (DE 6,2). De todos ellos un 69,9% estaba en tratamiento con insulina y 65 pacientes llevaban asociado un análogo GLP-1. Entre el momento previo y a los 6, 12 y 18 meses tras el tratamiento, hubo un descenso progresivo de HbA1:  $9,32$  (DE 1,8)- $7,56$  (DE 1,05)- $7,6$  (DE 1,11)- $7,8\%$  (DE 1,34);  $p = 0,002$ ) e IMC:  $37,61$  (DE 7,21)  $36,36$  (DE 6,53)- $36,35$  (DE 7,04)- $36,25$  (DE 6,7) kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0,002$ ). En pacientes con A-GLP1 se observó una disminución superior de HbA1c al año (-2,2%;  $p = 0,032$ ) y a los 18m (-1,8%;  $p = 0,021$ ). El grupo con Insulina obtenía un mayor descenso en niveles de HbA1c (-1,23;  $p = 0,019$ ) pero menor en IMC ( $p = 0,001$ ) a

los 6m. En cuanto a efectos indeseables, se presentaron en el 15,6% de los pacientes (4,8% infecciones bacterianas y 6,5% micóticas urinarias, 4,3% otros) y un 13% de los pacientes abandonaron el tratamiento.

**Conclusiones:** La terapia con inhibidores SGLT2 se muestra como una opción válida y eficaz en el tratamiento de pacientes con DM2 de larga evolución, especialmente asociada a A-GLP1 y/o insulina.

### 192. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA EMPAGLIFLOZINA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

M.J. Vallejo, F.J. Sánchez, V.K. Doulatram, J. Abuín, S. Valdés, M. Gonzalo, R. Vallejo, I. Ruiz y G. Oliveira

UGC Intercentros de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga. España.

**Introducción:** Los resultados del estudio EMPA-REG hicieron que la empagliflozina se convirtiera en el primer antidiabético oral que reduce el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo de eventos cardiovasculares. El objetivo de nuestro estudio es analizar su uso en la práctica clínica habitual.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en pacientes con diabetes tipo 2 atendidos en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional de Málaga entre marzo de 2015 y abril de 2017, en los que se prescribió empagliflozina. Se accedió a los datos mediante una búsqueda dirigida por palabras clave en el soporte informático. Se recogieron peso, talla y tensión arterial, y así como datos bioquímicos de la visita de primera prescripción y a los 6 y 12 meses.

**Resultados:** Se recogieron datos de 53 pacientes, 24 varones y 29 mujeres (54,7%), con una edad media al diagnóstico de  $57,6 \pm 11,7$  años. El peso medio basal fue de  $97,7 \pm 17,7$  kg, con un IMC de  $35,7 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup>. Presentaban una media de  $12,2 \pm 9,3$  años de evolución de su diabetes y una HbA1c de  $7,9 \pm 1,3\%$ . Hasta un 73,6% padecía de hipertensión y un 73,6% de dislipemia. Se produjeron efectos indeseados en 6 pacientes (11,3%), que motivaron la retirada del fármaco. Se produjeron 5 casos de infección genitourinaria (9,4%). La HbA1c se redujo  $1,2 \pm 1,2\%$  a los 6 meses ( $p < 0,001$ ) y  $1,1 \pm 1,2\%$  a los 12 meses ( $p = 0,028$ ). El peso descendió en  $3,1 \pm 4,3$  kg a los 6 meses y en  $4,1 \pm 2,6$  kg al año ( $p < 0,001$ ). Esto se vio reflejado en el IMC a los 6 meses ( $-1,1 \pm 1,7$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,001$ ) y a los 12 meses ( $-1,6 \pm 1$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,001$ ). También encontramos un aumento de HDL ( $4,4 \pm 8,7$  mg/dl,  $p = 0,031$ ) a los 6 meses. No se observaron otros cambios significativos en el perfil lipídico ni a nivel de tensión arterial. En los pacientes en tratamiento previo con insulina (54,4%) se produjo una reducción significativa de la DDT a los 6 meses ( $8 \pm 15,2$  UI,  $p = 0,025$ ).

**Conclusiones:** Los resultados de nuestra serie son superponibles a los ya obtenidos en estudios publicados previamente, por lo que apoyan el uso de empagliflozina en diabetes tipo 2.

### 193. DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA A LA EXPERIENCIA CLÍNICA EN VIDA REAL DE LA DAPAGLIFLOZINA

P. Portillo<sup>a</sup> y A.M. Picó<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España. <sup>b</sup>Hospital General Universitario de Alicante. España.

**Objetivos:** 1. Cuantificar en la práctica clínica habitual el cambio de HbA1c y peso en DM2 tras el inicio de dapagliflozina 10 mg. 2. Estudiar qué pacientes se pueden beneficiar más del uso de DAPA.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo unicéntrico en pacientes DM2 no controlados con otros ADOs y/o insulina a los que se añade dapagliflozina (DAPA) 10mg en consultas especiali-

zadas en Diabetes del H.V. de la Arrixaca. El periodo de reclutamiento: desde mayo'14 hasta noviembre'16. Se analizan los datos de seguimiento a los 5, 10 y 15 meses. Criterios de Inclusión: DM2, > 18 años. Criterios de exclusión: ausencia de registro de visitas sucesivas, DM1 y embarazadas. Las características basales se analizan usando estadísticos descriptivos. Para las variables cuantitativas se utiliza la t Student o la prueba de Wilcoxon según sigan o no la distribución normal. Para investigar posibles asociaciones entre las características clínicas basales y los efectos del tratamiento se utilizan modelos de regresión lineal. Significación: Valores de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** 160 pacientes cumplieron criterios de inclusión. Resultados más significativos: reducción de la HbA1c a los 5 meses (-0,82%), a los 10 y 15 meses (-1,23% y -1,52%) ( $p < 0,0001$ ). Reducción del peso corporal a los 5 meses (-2,01 Kg) manteniéndose a los 10 y 15 meses (-2,64 Kg y -3,59 Kg) ( $p < 0,0001$ ). En el análisis multivariante, el nivel inicial de HbA1c y de peso resultan factores predictivos independientes para el cambio de HbA1c y peso respectivamente.

**Conclusiones:** 1. El tratamiento con dapagliflozina en pacientes con T2D insuficientemente controlada en la práctica real reproduce fielmente los resultados sobre la reducción de la HbA1c y del peso descritos en los estudios pivotaes. 2. La HbA1c y peso iniciales se consideran factores predictivos independientes.

#### 194. EXPERIENCIA DE VIDA REAL EN EL USO DE DAPAGLIFLOZINA EN DIABÉTICOS TIPO 2

J. Abuín, V.K. Doulatram, F.J. Sánchez, S. Valdés, M.J. Tapia, R. Vallejo, V. Morillas, I. Ruiz y G. Olveira

*Hospital Regional Universitario de Málaga. España.*

**Introducción:** Los inhibidores de SGLT2 han supuesto una revolución en el tratamiento antidiabético, mostrando mejoría en el control glucémico y en el perfil metabólico. A pesar de los muchos estudios existentes, no hay disponibles datos claros sobre uso en la práctica clínica habitual.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en pacientes con diabetes tipo 2 atendidos en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional de Málaga entre noviembre de 2014 y abril de 2017, en los que se prescribió dapagliflozina. Se accedió a los datos mediante una búsqueda dirigida por palabras clave en el soporte informático. Se recogieron peso, talla y tensión arterial, así como datos bioquímicos de la visita de primera prescripción y a los 6 y 12 meses.

**Resultados:** Se recogieron datos de 50 pacientes, 20 varones y 30 mujeres (60%), con una edad media al diagnóstico de  $56,1 \pm 11,5$  años. El peso medio basal fue de  $99,8 \pm 25,7$  kg, con un IMC de  $38,2 \pm 7,8$  kg/m<sup>2</sup>. Presentaban una media de  $10,6 \pm 8,1$  años de evolución de su diabetes y una HbA1c de  $8,0 \pm 1,1\%$ . Hasta un 64% padecía de hipertensión y un 60% de dislipemia. Hubo retirada de tratamiento en 10 casos (21,3%). Se produjeron 5 casos de infección genitourinaria (10,0%). La HbA1c se redujo  $0,8 \pm 1,2\%$  a los 6 meses y  $0,8 \pm 1,2\%$  a los 12 meses ( $p < 0,001$ ). El peso descendió en  $4,1 \pm 5,3$  kg a los 6 meses ( $p < 0,001$ ) y en  $3,4 \pm 4,4$  kg al año ( $p < 0,001$ ). También encontramos un descenso significativo del filtrado glomerular a los 6 meses ( $2,0 \pm 4,8$  mL/min;  $p = 0,041$ ) la TAS ( $11,6 \pm 22,1$  mmHg,  $p = 0,03$ ) y un aumento de HDL ( $5,0 \pm 7,8$  mg/dL,  $p = 0,009$ ) a los 6 meses. No se obtuvieron otros cambios significativos en el perfil lipídico. No hay diferencias significativas en reducción de las dosis de insulina.

**Conclusiones:** Estos resultados apoyan el uso de dapagliflozina como antidiabético, especialmente en pacientes con síndrome metabólico. Los resultados actuales son similares a los ya obtenidos en estudios pivotaes.

#### 195. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE LA CANAGLIFLOZINA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

F.J. Sánchez, J. Abuín, V.K. Doulatram, S. Valdés, M.J. Tapia, R. Nagib, V. Morillas, M.S. Ruiz de Adana y G. Olveira

*UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga. España.*

**Introducción:** Los recientes datos publicados en el estudio CANVAS colocan a la canagliflozina en una posición muy interesante dentro del arsenal terapéutico para la diabetes mellitus tipo 2. El objetivo de nuestro estudio es analizar su uso en la práctica clínica habitual.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en pacientes con diabetes tipo 2 atendidos en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional de Málaga entre noviembre de 2014 y abril de 2017, en los que se prescribió canagliflozina. Se accedió a los datos mediante una búsqueda dirigida por palabras clave. Se recogieron peso, talla y tensión arterial, y así como datos bioquímicos de la visita de primera prescripción y a los 6 y 12 meses.

**Resultados:** Se recogieron datos de 56 pacientes, 26 hombres y 30 mujeres (53,6%), con edad media de  $61,3 \pm 9,8$  años. El peso medio basal fue de  $91,9 \pm 22,7$  Kg, IMC de  $34,4 \pm 7,4$  kg/m<sup>2</sup>. Presentaban una media de  $12,4 \pm 6,6$  años de evolución de su diabetes y una HbA1c de  $8,4 \pm 1,4\%$ . Un 78,6% padecía de hipertensión y un 55,4% de dislipemia. Se produjeron efectos indeseados en 12 pacientes (21,4%), que motivaron la retirada del fármaco en 6 casos (10,7%). Se produjeron 9 casos de infección genitourinaria (16,1%), 2 de depleción de volemia (3,6%) y una cetoacidosis euglucémica (1,8%). La HbA1c se redujo  $1,3 \pm 1,3\%$  a los 6 meses y  $1,3 \pm 1,4\%$  a los 12 meses ( $p < 0,001$ ). El peso descendió en  $3,5 \pm 3,9$  Kg a los 6 meses ( $p < 0,001$ ) y en  $3,5 \pm 5,6$  Kg al año ( $p = 0,016$ ). Esto se vio reflejado en el IMC a los 6 meses ( $-1,4 \pm 1,3$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ) y a los 12 meses ( $-1,4 \pm 2$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,034$ ). También encontramos un descenso significativo de la TAS ( $11,4 \pm 21,5$  mmHg,  $p = 0,002$ ) y un aumento de HDL ( $4,4 \pm 8,2$  mg/dL,  $p = 0,009$ ) a los 6 meses. En los pacientes en tratamiento previo con insulina (53,4%) se produjo una reducción significativa de la DDT ( $11,4 \pm 18,7$  UI,  $p = 0,004$ ). No se hallaron diferencias significativas al estratificar por dosis de canagliflozina.

**Conclusiones:** Nuestros resultados sobre el efecto de canagliflozina a nivel de HbA1c, peso y tensión arterial son superponibles, incluso ligeramente más optimistas que los datos del estudio CANVAS a 6 y 12 meses. La tasa de efectos indeseados fue ligeramente superior a la esperada.

#### 196. HOSPITALIZACIÓN POR INSUFICIENCIA CARDIACA Y MORTALIDAD EN INICIADORES DE ISGLT2 EN PACIENTES CON Y SIN PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR. ESTUDIO CVD-REAL

J. Wilding<sup>a</sup>, J. Blanco<sup>b</sup>, M. Kosiborod<sup>c</sup>, M. Cavender<sup>d</sup>, A. Norhammar<sup>e</sup>, K. Khunti<sup>f</sup>, A.Z. Fu<sup>g</sup>, R.W. Holl<sup>h</sup>, K.I. Birkeland<sup>i</sup> y P. Fenici<sup>j</sup>

<sup>a</sup>*Institute of Ageing & Chronic Disease. Liverpool. Reino Unido.*

<sup>b</sup>*Astrazeneca Medical Department. Madrid. España.* <sup>c</sup>*Saint Luke's Mid America Heart Institute and University of Missouri-Kansas City. Kansas City. EE. UU.* <sup>d</sup>*University of North Carolina. North Carolina. EE. UU.* <sup>e</sup>*Karolinska Institutet. Stockholm. Suecia.*

<sup>f</sup>*Diabetes Research Centre. Leicester. Reino Unido.* <sup>g</sup>*Georgetown University Medical Center. Washington DC. EE. UU.* <sup>h</sup>*Institute for Epidemiology and Medical Biometry. University Ulm. Ulm.*

<sup>i</sup>*University of Oslo. Oslo. Noruega.* <sup>j</sup>*Astrazeneca Medical Department. Cambridge. Reino Unido.*

Se ha reportado una reducción en mortalidad CV e insuficiencia cardiaca (IC) con un iSGLT2 en pacientes con diabetes mellitus tipo

2 y patología CV establecida. Usando datos observacionales en práctica clínica comparamos IC y mortalidad en pacientes con y sin patología CV o IC previa, en iniciadores de iSGLT2 y otros antidiabéticos (oAD) en EEUU, Reino Unido, Suecia, Noruega y Dinamarca. Se aplicó la metodología de propensity score con apareamiento 1:1. IC y mortalidad se recogieron vía historias clínicas (Reino Unido), informes médicos, registros de salud y mortalidad (EEUU), y registros nacionales (países nórdicos). Se estimaron los Hazard Ratios (HR) para IC, mortalidad, y el objetivo compuesto de ambos, por país y el pool como promedio ponderado. Tras el apareamiento, las características basales están balanceadas entre los grupos. Se analizaron 306.156 pacientes, > 150.000 personas-año (PA) (100.947 PA en iSGLT2; 89.208 PA para oAD), y 950 nuevos eventos de IC. Los iSGLT2 se asociaron con menores tasas de IC en pacientes con y sin patología CV establecida, comparado con oAD (HR 0,69; IC95% 0,59-0,80; HR 0,55, IC95% 0,34-0,88). Resultados similares se vieron para mortalidad y mortalidad/IC independientemente de la historia de patología CV o IC. Los resultados fueron consistentes en los diferentes países con proporciones diferentes de iSGLT2. En esta gran cohorte de pacientes con y sin patología CV, los iSGLT2 se asociaron con una reducción significativa en IC y mortalidad vs oAD. Estos resultados sugieren que los beneficios de los iSGLT2 aplican a una población amplia de pacientes con DT2.

### 197. ACTUALIZACIÓN SOBRE LA SEGURIDAD DE LA DAPAGLIFLOZINA (DAPA) SEGÚN LOS RESULTADOS DEL PROGRAMA CLÍNICO DE FASE 2B Y 3

E. Martínez León<sup>a</sup>, S. Jabbour<sup>b</sup>, J. Seufert<sup>c</sup>, A. Scheen<sup>d</sup>, B. Clifford<sup>e</sup>, K. Cathrina<sup>f</sup> y A.M. Langkilde<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Astrazeneca. Medical Department. Madrid. España. <sup>b</sup>Jefferson Medical College of Thomas Jefferson University. Filadelfia, PA. EE. UU. <sup>c</sup>University Hospital of Freiburg Hugstetter. Friburgo. Alemania. <sup>d</sup>University of Liège Faculty of Medicine Division of Diabetes Nutrition and Metabolic Disorders Division of Clinical Pharmacology. Liège. Bélgica. <sup>e</sup>Diabetes Research. Life and Health Sciences Aston University. Birmingham. Reino Unido. <sup>f</sup>Mölnadal. Suecia.

Existe un gran interés en conocer la seguridad/tolerabilidad de los inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa (iSGLT2). DAPA es un iSGLT2 altamente selectivo para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los datos de 13 ensayos clínicos controlados con placebo (PBO) se agruparon. Para detectar eventos adversos raros (EA), se agruparon 21 ensayos grandes controlados por grupo PBO ( $\leq 208$  semanas, DAPA,  $n = 5.936$ , Control,  $n = 3.403$ ) y 30 ensayos ( $\geq 12$  semanas, DAPA,  $n = 9.195$ ; Control,  $n = 4.629$ ) donde se evaluó la cetoacidosis diabética (CDA) y las amputaciones de miembros inferiores, respectivamente. A más de 24 semanas, las tasas de EA y de EA serios fueron similares para DAPA vs PBO; 60 vs 56% y 5 vs 5%, respectivamente. Las tasas de hipoglucemia, los EA de depleción de volumen y las infecciones del tracto urinario fueron equilibrados entre los grupos. Las infecciones genitales fueron más frecuentes con DAPA vs PBO (6 vs 1%), las fracturas fueron similares entre los grupos (0,3 vs 0,7%) y la función renal se produjo en 3 vs 2% de los pacientes (la más frecuente fue la disminución del aclaramiento de creatinina;%). En el grupo de 21 estudios, 1 evento grave de CDA y 3 eventos de cetonuria/acidosis metabólica ocurrieron con DAPA; La incidencia estimada para cualquiera de estos eventos fue 0,03 (IC95%: 0,010; 0,089). En el grupo de 30 estudios, la amputación de miembros inferiores ocurrió en 8 (0,1%) DAPA frente a 7 (0,2%) pacientes control. En resumen, dapagliflozina fue bien tolerada en todo el programa de ensayos clínicos. Las tasas de EA fueron generalmente similares para DAPA vs PBO/Control, incluyendo EAs de interés especial como hipoglucemias, fracturas, amputaciones y CDA.

### 198. VARIABILIDAD DE LA EFICACIA DE LA CANAGLIFLOZINA ASOCIADA A DIFERENTES TIPOS DE TERAPIA HIPOGLUCEMIANTE

J. Pérez Yeboles<sup>a</sup>, I. Larrañaga Unanue<sup>a</sup> y A. Yoldi Arrieta<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital de Mendaro. Guipúzcoa. España. <sup>b</sup>Hospital Universitario Donostia. España.

**Introducción:** Se ha demostrado que los inhibidores de SGLT2 ejercen un efecto favorable sobre el control de glucosa, peso y TA, con bajo riesgo de hipoglucemia, siendo la infección genital el efecto secundario más frecuente. Describimos una serie de pacientes con DMT2 con mal control metabólico en cualquier escalón terapéutico a los que se les añade tratamiento (TTO) con CANA.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de 87 pacientes. Se recogieron datos demográficos, tipo de TTO y aparición de efectos secundarios. El objetivo primario del estudio fue valorar el cambio de peso y HbA1c a las 16 semanas tras la introducción de CANA.

**Resultados:** La edad media fue de 58 años (60% hombres). El tiempo de evolución de DM fue de 9,5 años, 46% presentaban complicaciones. 47/87 HTA, de los cuales 25 asociaban TTO diurético. 24/87 estaban tratados con ADOs, 24/87 con MDI (23/24 3 dosis de mezclas y 1/24 pauta bolo-basal) y 39/87 con ADOs más insulina basal. 15/87 estaban en tratamiento con AgGLP1. En 69/87 se añadió CANA 100 mg y a 16/87 CANA 300 mg. En 2/87 se suspendió CANA por ITU e infección genital resistentes al TTO de 1º línea. No se objetivó ningún episodio de CAD. 3/87 presentaron complicaciones vasculares periféricas. No se objetivaron diferencias en la reducción de HbA1c y peso entre CANA 100 y 300 por tratarse de una muestra reducida ( $p > 0,005$ ).

	Basal	4 meses	Diferencia
HbA1c	8,9 $\pm$ 1,14%	8,17 $\pm$ 1,26%	-0,8 p < 0,001
Peso	85,3 $\pm$ 12,8 kg	81,83 $\pm$ 15,4 kg	-3,46 p < 0,001

Tipo de tratamiento	Inicial		4 meses	
	HbA1c (%)	Peso (Kg)	HbA1c	Peso
MDI (24/87)	9,3	84,12	8,9	82,5
ADOs + I.basal y ADOs (63/87)	8,87	85,84	7,88	81,5

**Conclusiones:** La bajada de peso y la reducción de HbA1c en nuestra serie es similar a los datos publicados hasta la fecha. CANA en combinación con otros ADOs o insulina basal parece ser más eficaz que añadido a multidosis de insulina.

### 199. MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 TRATADOS CON UN AGONISTA DEL RECEPTOR DEL GLP-1, UN INHIBIDOR DEL SGLT-2 O SU COMBINACIÓN EN VIDA REAL: UN ESTUDIO RETROSPECTIVO DE COHORTE

J.J. Gorgojo, C. Serrano y F. Almodóvar

Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid. España.

**Introducción:** El objetivo de este estudio es comparar la incidencia de mortalidad cardiovascular (CV), síndrome coronario agudo

(SCA) e ictus no mortal en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) tratados con agonistas del receptor de GLP-1 (ARGLP1), inhibidores de SGLT-2 (iSGLT2) o su combinación.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes con DM2 que iniciaron tratamiento en nuestro centro con ARGLP1 (exenatida BID, liraglutida o exenatida LAR), iSGLT2 (dapagliflozina [DAPA]) o su combinación (DAPA añadida a ARGLP1). Se registró la incidencia de SCA, ictus, muerte CV, revascularización coronaria y objetivo combinado CV de los 3 primeros puntos (MACE3) a lo largo del seguimiento. Los tres grupos de tratamiento se compararon con la prueba de Mantel-Haenszel y se realizó un ajuste multivariado mediante regresión de Cox.

**Resultados:** 503 pacientes (51,7% con ARGLP-1, 20,7% con DAPA y 27,6% con la combinación ARGLP1/DAPA) fueron incluidos en el estudio. Las características basales (% o media) eran: edad 57,8 años, mujeres 53,9%, HbA1c 7,3%, IMC 38,9 kg/m<sup>2</sup>. Un 21,3% tenían enfermedad CV previa. La mediana de seguimiento fue 19,8 meses. Se registró una mortalidad total del 1% (0,53/100 p-año), mortalidad CV 0,6% (0,32/100 p-año), MACE3 1,6% (0,86/100 p-año), SCA 0,8% (0,43/100 p-año), revascularización coronaria 1,4% (0,76/100 p-año) e ictus 0,2% (0,11/100 p-año). El subgrupo con enfermedad CV previa tuvo una incidencia de MACE3 de 3,4/100 p-año. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de morbimortalidad CV entre los 3 grupos en el análisis no ajustado: incidencia MACE3/100 p-año (IC95%) con ARGLP1 1,2 (0,4-2,6), DAPA 0,5 (0,01-3,0) y ARGLP-1/DAPA 0,4 (0,01-2,4), p 0,439 entre grupos. Tampoco se apreciaron diferencias significativas tras ajuste multivariante por regresión de Cox.

**Conclusiones:** En este estudio no se encontraron diferencias en la incidencia de mortalidad CV, SCA e ictus no mortal en pacientes con DM2 tratados con ARGLP1, DAPA o su combinación.

## 200. INCIDENCIA DE ARRITMIAS E INGRESOS POR INSUFICIENCIA CARDIACA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 TRATADOS CON UN AGONISTA DEL RECEPTOR DEL GLP-1, UN INHIBIDOR DEL SGLT-2 O SU COMBINACIÓN EN VIDA REAL: UN ESTUDIO RETROSPECTIVO DE COHORTE

C. Serrano, F. Almodóvar y J.J. Gorgojo

Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid. España.

**Introducción:** El objetivo de este estudio es comparar la incidencia de arritmias e ingresos por insuficiencia cardiaca (IC) en pacientes con DM2 tratados con agonistas del receptor de GLP-1 (ARGLP1), inhibidores de SGLT-2 (iSGLT-2) o su combinación.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes con DM2 que iniciaron tratamiento en nuestro centro con ARGLP1 (exenatida BID, liraglutida o exenatida LAR), iSGLT-2 (dapagliflozina [DAPA]) o su combinación (DAPA añadida a ARGLP1). Se registró la incidencia de arritmias e ingresos por IC a lo largo del seguimiento. Los tres grupos de tratamiento se compararon con la prueba de Mantel-Haenszel y se realizó un ajuste multivariado mediante regresión de Cox.

**Resultados:** 503 pacientes (51,7% con ARGLP-1, 20,7% con DAPA y 27,6% con la combinación ARGLP1/DAPA) fueron incluidos en el estudio. Las características basales (% o media) eran: edad 57,8 años, mujeres 53,9%, HbA1c 7,3%, IMC 38,9 kg/m<sup>2</sup>. Un 6,0% tenían IC y un 8,5% arritmias antes del inicio del tratamiento. El grupo de ARGLP1 tenía una mayor prevalencia no significativa basal de arritmias (10,8% vs 4,8% y 7,2%) e IC (7,7% vs 3,8% y 4,3%) que los grupos de DAPA y ARGLP1. La mediana de seguimiento fue 19,8 meses. Se registró una incidencia de arritmias del 3,0% (1,65/100 p-año) y de ingresos por IC del 2,6% (1,42/100 p-año). No se observaron diferencias significativas en la incidencia de arritmias o ingresos por IC entre

los 3 grupos en el análisis no ajustado: incidencia de arritmias/100 p-año (IC95%) con ARGLP1 1,8 (0,8-3,5), DAPA 1,1 (0,1-3,9) y ARGLP-1/DAPA 1,7 (0,5-4,4), p 0,735; incidencia de IC con ARGLP1 1,8 (0,8-3,4), DAPA 0,5 (0,0-3,0) y ARGLP-1/DAPA 1,3 (0,3-3,8), p 0,333. Tampoco se apreciaron diferencias significativas tras ajuste multivariante.

**Conclusiones:** En este estudio no se encontraron diferencias en la incidencia de arritmias o ingresos por IC en pacientes con DM2 tratados con ARGLP1, DAPA o su combinación.

## 201. TRATAMIENTO COMBINADO CON ANÁLOGOS DEL GLP-1 E INHIBIDORES DEL SGLT-2 EN LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL

M. Damas, A. Muñoz, M. Molina, C.M. Díaz, C. Hernández, I.M. Cornejo, B. Bandera y F.J. Tinahones

UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

**Introducción:** La aparición de nuevos grupos de fármacos antidiabéticos (aGLP-1 e iSGLT-2) con mecanismos de acción complementarios abre nuevas opciones en el tratamiento de pacientes con DM2 con mal control.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia de la combinación aGLP-1 e iSGLT2 sobre control metabólico, peso, presión arterial y dosis de insulina en pacientes con DM2.

**Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, basado en la práctica clínica real. Se recogieron pacientes con DM2 y obesidad, a los que se había añadido un nuevo fármaco en la última visita por inadecuado control glucémico, combinando así aGLP-1 e iSGLT-2.

**Resultados:** Se incluyeron 25 pacientes (52% mujeres, edad 58,2 ± 10,5 años, tiempo de evolución 11,3 ± 6,5 años, 56% en tratamiento con insulina). 76% presentaba HTA, 68% dislipemia, 16% enfermedad cardiovascular, 8% retinopatía, 8% nefropatía y 4% neuropatía autonómica. Como aGLP-1, 40% utilizó liraglutide, 28% dulaglutide, 24% exenatide-LAR y 4% lixisentaide. Como iSGLT-2, 88% utilizó dapagliflozina, 8% empagliflozina y 4% canagliflozina. Tras 4 meses de tratamiento, observamos cambios significativos en reducción ponderal (peso 102,3 ± 29,8 Kg vs 99,1 ± 29 Kg, IMC 37,7 ± 9,3 kg/m<sup>2</sup> vs 36,3 ± 8,8 kg/m<sup>2</sup>) y control glucémico (HbA1c 8,38 ± 1,1% vs 7,65 ± 0,7%). Observamos también cambios cercanos a la significación estadística en glucemia basal (168,6 ± 37,9 mg/dL vs 147,7 ± 34,6 mg/dL; p = 0,058) y dosis de insulina (54,2 ± 48,5 UI vs 47,0 ± 38,6 UI; p = 0,052). No hubo cambios significativos en presión arterial sistólica/diastólica ni en niveles de triglicéridos, colesterol total, LDL o HDL.

**Conclusiones:** 1. Observamos que la combinación de aGLP-1 e iSGLT-2 disminuye de forma significativa el peso y HbA1c. 2. Se aprecia una disminución, no estadísticamente significativa, en dosis de insulina total y glucemia basal. 3. Se necesitan estudios a largo plazo para evaluar la eficacia, seguridad y el perfil de paciente que más se beneficia del uso combinado de estos fármacos.

## 202. VALORACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD A CORTO PLAZO DE UN PROTOCOLO DE USO COMPASIVO HOSPITALARIO CON INHIBIDORES DEL SGLT2 AÑADIDO A INSULINOTERAPIA INTENSIVA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1

A. Bayona<sup>a</sup>, S. Alonso<sup>a</sup>, M. Luque<sup>b</sup>, H.F. Escobar<sup>b</sup>, L. Nattero<sup>b</sup>, L. Montanez<sup>a</sup> y E. Benito<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España. <sup>b</sup>Grupo de Investigación en Diabetes, Obesidad y Reproducción Humana. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Centro de Investigación

*Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (Ciberdem). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.*

**Introducción:** Se ha descrito el beneficio del uso de los inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) en diabetes tipo 1 (DM1). El objetivo del presente estudio es determinar la eficacia y seguridad a corto plazo, de la instauración de un protocolo de uso compasivo hospitalario (UCH) de iSGLT2 añadido a insulino terapia intensiva en DM1.

**Métodos:** Estudio longitudinal no intervencionista. DM1 (n = 18) tratados con empaglifozina 5 mg/12h según protocolo UCH asociado a insulino terapia intensiva (MDI o ICSI). Variables de eficacia: peso, índice de masa corporal (IMC), tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica, HbA<sub>1c</sub> y parámetros de variabilidad glucémica (VG). Variables de seguridad: porcentaje de hipoglucemias, determinación de cuerpos cetónicos/cetoacidosis diabética (CAD) y/o infecciones genitourinarias (IGU).

**Resultados:** Edad = 47 años (21-81), tiempo de evolución 22 ± 10 años. IMC = 31 ± 5 kg/m<sup>2</sup>. El 44% presentaban HTA, 44% microangiopatía y 11% macroangiopatía. A los 3 meses del inicio protocolo de UCH se objetivó una mejoría del control metabólico con un descenso estadísticamente significativo de la HbA<sub>1c</sub> (-1,1%; p = 0,010) en paralelo a reducciones casi significativas en TAS (-16,6 mmHg; p = 0,057), peso (-1,5 kg) e IMC (-0,85 kg/m<sup>2</sup>; p = 0,051) y VG en términos de desviación estándar (-20,48 mg/dL, p = 0,053). No se produjeron efectos adversos graves; un caso precisó suspensión temporal del iSGLT2 ante cetonemia leve según protocolo, en el contexto de infección respiratoria, con reinicio posterior sin incidencias. No se observó ningún episodio de CAD ni de IGU.

**Conclusiones:** Nuestros resultados reflejan una mejoría marcada de los parámetros de control metabólico y VG a corto plazo tras el uso de empaglifozina en DM1. De forma paralela, se objetiva una disminución de otros parámetros de riesgo cardiovascular como la TAS y el IMC, sin observar efectos adversos graves tras la instauración de su uso compasivo hospitalario de forma protocolizada.

### 203. TRATAMIENTO COMBINADO DE ANÁLOGOS DEL GLP-1 CON GLUCOSÚRICOS: RESULTADOS EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL

C. Lorenzo González, E. Márquez Mesa, Y. Zambrano Huerta, J.G. Oliva García, R. Darias Garzón, B.E. Rivero Melián, I. Llorente Gómez y E. Palacio Abizanda

*Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife. España.*

**Objetivos:** 1) Estudiar la eficacia de la asociación a-GLP-1 + glucosúricos en nuestro entorno; 2) conocer las características de los pacientes tratados con dicha terapia combinada.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de los pacientes en tratamiento combinado con a-GLP-1 y glucosúricos (n = 54). Variables recogidas: edad; sexo; tiempo de evolución; presencia de complicaciones y de otros FRCV; fármacos para DM; peso e IMC; HbA<sub>1c</sub> inicial y a los 6 meses; efectos secundarios. Se distribuyó la muestra en 3 grupos (grupo 1: pacientes que estaban previamente con glucosúrico a los que se añadió un a-GLP-1 (n = 7); grupo 2: pacientes con a-GLP-1 a los que se añadió un glucosúrico (n = 39); grupo 3: pacientes a los que se introdujo de forma simultánea a-GLP-1+glucosúrico (n = 8)). Se analizó la reducción de peso y HbA<sub>1c</sub> a los 6 meses en los 3 grupos (Kruskal-Wallis).

**Resultados:** Edad: 58 ± 10 años; H/M: 50/50%; tiempo de evolución de la DM-2: 17 ± 9 años. Otros FRCV: HTA (80%); dislipemia (72%); obesidad (98%). Complicaciones: microvasculares (49%), macrovasculares (28%). Fármacos: metformina (91%), insulina (83%), sulfonilureas (2%), a-GLP-1 (100%), glucosúricos (100%). HbA<sub>1c</sub>: 8,8 -> 7,6% (-1,2%, p < 0,001); peso: 98,6 -> 95,5 kg (-3,1 kg, p < 0,001); IMC: 36,2 -> 34,8 kg/m<sup>2</sup> (-1,4 kg/m<sup>2</sup>, p < 0,001). La reducción de HbA<sub>1c</sub>

fue significativamente mayor en el grupo 3: -0,1 ± 1,3% (1) vs -1,1 ± 1,2% (2) vs -2,2 ± 1% (3). Efectos secundarios registrados: hipoglucemias (11,5%), candidiasis (3,8%), náuseas/vómitos (5,8%), diarrea (3,8%).

**Conclusiones:** 1) En nuestro entorno la combinación a-GLP-1 + glucosúricos se ha utilizado en diabéticos evolucionados y con muy elevado riesgo cardiovascular; 2) en ese perfil de paciente complejo, la adición simultánea de las 2 moléculas se asocia a mayor mejoría del control metabólico; 3) la incidencia de efectos secundarios del tratamiento combinado es muy baja.

### 204. DULAGLUTIDA VS. LIRAGLUTIDA EN TRATAMIENTO COMBINADO CON GLUCOSÚRICOS

J. García Fernández, C. Lorenzo González, Y. Zambrano Huerto, E. Márquez Mesa, J.G. Oliva García y E. González Melo

*Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife. España.*

**Introducción:** El tratamiento combinado a-GLP-1 + glucosúrico ha sido escasamente estudiado y ningún estudio ha comparado la eficacia de dos a-GLP-1 en este escenario clínico.

**Objetivos:** Comparar la eficacia de dulaglutide y liraglutide en tratamiento combinado con glucosúricos.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de pacientes en tratamiento con a-GLP-1 (liraglutide o dulaglutide) a los que se añadió un glucosúrico que acudieron a consultas de nuestro servicio en el periodo enero-junio/2016 (n = 35). Variables recogidas: edad; sexo; años de evolución de la diabetes; tratamiento farmacológico para la DM; peso previo al inicio de la combinación y a los 6 meses; HbA<sub>1c</sub> inicial y a los 6 meses. Se comparó la eficacia de los dos a-GLP-1 en función de la reducción de HbA<sub>1c</sub> y peso (U de Mann-Whitney).

**Resultados:** Edad: 57,9 ± 8,3 años; H/M: 45,7/54,3%; tiempo de evolución de la DM-2: 17,8 ± 8,9 años. Otros FRCV: HTA (80%); dislipemia (71,4%); obesidad (100%). Complicaciones: microvasculares (44,1%), macrovasculares (23,5%). 16 pacientes (45,7%) estaban en tratamiento con dulaglutide y 19 (54,3%) con liraglutide. Otros fármacos para la DM: metformina (88,6%), insulina (82,9%), sulfonilureas (2,9%), glucosúricos (100%). No se objetivaron diferencias significativas a los 6 meses en la reducción de HbA<sub>1c</sub> (-1,5% ± 1,4 vs -0,9 ± 0,8%, p = 0,309) (dulaglutide: 9-7,5%; liraglutide: 8,6-7,7%), ni de peso (-3,1 ± 3,8 kg vs -3,5 ± 4,1 kg, p = 0,977) (dulaglutide: 95,3-92,2 kg; liraglutide: 99,2-95,7 kg).

**Conclusiones:** En nuestra muestra (diabéticos de larga evolución, con muy elevado riesgo cardiovascular y mayoritariamente insulinizados), al añadir un glucosúrico, la reducción de HbA<sub>1c</sub> y de peso a los 6 meses fue similar en los que estaban de base en tratamiento con dulaglutide y con liraglutide.

### 205. INTENSIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO CON INHIBIDORES DEL SGLT2 EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN TRATAMIENTO PREVIO CON ANÁLOGOS DEL GLP-1

R. Manzanares<sup>a</sup>, M. Hayón<sup>a</sup>, D. Blánquez<sup>b</sup>, M.C. Serrano<sup>a</sup>, Gonzalo Piédrola<sup>a</sup> y M. Quesada<sup>a</sup>

<sup>a</sup>UGC Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>UGC Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. España.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia y seguridad de la adición de un inhibidor de SGLT2 (iSGLT2) a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en tratamiento previo con aGLP1 y mal control metabólico.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con DM2 en tratamiento previo con aGLP-1, a los

que debido a un mal control metabólico, se intensificó el tratamiento antidiabético de base con un iSGLT2. Se analizaron los efectos clínicos, bioquímicos y efectos secundarios tanto basal como tras un periodo de tratamiento medio de 6 meses. Análisis estadístico (SPSS v. 20,0): test de Wilcoxon.

**Resultados:** Se evaluaron 22 pacientes (11V y 11M) con una edad (media  $\pm$  DE) de 54,55  $\pm$  9,19 años y una evolución de la DM2 de 12,1  $\pm$  6,5 años. El 27,3% estaba en tratamiento con liraglutide + canagliflozina, el 22,7% liraglutide + empagliflozina, el 18,2% dulaglutide + canagliflozina, el 13,6% liraglutide + dapagliflozina, el 9,1% dulaglutide + empagliflozina, el 4,5% exenatide + empagliflozina y el 4,5% exenatide + canagliflozina. Al inicio presentaban una glucosa basal de 188,4  $\pm$  53,6 mg/dl, HbA1c 8,85  $\pm$  1,7%, TAS 133,7  $\pm$  12,5 mmHg, TAD 77,7  $\pm$  7,7 mmHg, peso 95,35  $\pm$  24,05 Kg, IMC 34,47  $\pm$  6,5 Kg/m<sup>2</sup> y una dosis de insulina basal (n = 12) 35,75  $\pm$  18,82 UI (0,38  $\pm$  0,21 UI/kg/d). Tras un tiempo medio de tratamiento de 5,5  $\pm$  3,24 meses, se observó una reducción significativa de la glucemia basal 46,04  $\pm$  61,01 mg dl (p = 0,003), de la HbA1c 1,2  $\pm$  1,7% (p = 0,002), del peso 2,49  $\pm$  5,75 Kg (p = 0,019) y del IMC 0,67  $\pm$  1,79 (p = 0,02). No fue significativo la reducción en las necesidades de insulina basal 4,16  $\pm$  11,76 UI/d (0,04  $\pm$  0,12 UI/Kg/d) (p = 0,49) ni de la tensión arterial, TAS 2,95  $\pm$  14,82 mmHg (p = 0,46) y TAD 2,27  $\pm$  10,42 mmHg (p = 0,25). No hubo ningún caso de abandono de tratamiento por efectos secundarios.

**Conclusiones:** Los resultados iniciales de este estudio, actualmente en marcha, muestran que la combinación de aGLP-1 e iSGLT-2 puede tener un efecto aditivo o sinérgico con potenciales resultados favorables en términos de mejora en el control de la glucemia y la reducción de peso.

## 206. RESULTADOS A 1 AÑO DEL ESTUDIO DURATION-8: EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA EXENATIDA 1 VEZ A LA SEMANA (EXQW) Y DAPAGLIFLOZINA DIARIA (DAPA) VS. EXQW O DAPA SOLAS

M. Gutiérrez<sup>a</sup>, C. Guja<sup>b</sup>, J.P. Frías<sup>c</sup>, A. Ahmed<sup>d</sup>, E. Hardy<sup>e</sup>, H. Wang<sup>e</sup>, P. Öhman<sup>e</sup> y S. Jabbour<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Astrazeneca España. España. <sup>b</sup>Department of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases. Carol Davila University of Medicine and Pharmacy. Bucarest. Rumanía. <sup>c</sup>National Research Institute. Los Angeles, CA. EE. UU. <sup>d</sup>Apex Medical Research. Chicago, IL. EE. UU. <sup>e</sup>Astrazeneca. Gaithersburg, MD. EE. UU. <sup>f</sup>Thomas Jefferson University. Filadelfia, PA. EE. UU.

**Introducción:** En pacientes con DM2 no controlados con metformina (HbA<sub>1c</sub> basal 8-12%), la doble terapia durante 28 semanas con ExQW + DAPA redujo glicemia, peso y presión arterial sistólica (PAS) significativamente más que con ExQW + placebo (PBO) o DAPA + PBO solas sin hallazgos inesperados de seguridad (estudio DURATION-8: NCT02229396).

**Métodos:** Aquí examinamos estos resultados después de 24 semanas adicionales de tratamiento doble ciego.

**Resultados:** De 695 pacientes aleatorizados, 523 (75,3%) completaron las 52 semanas con sólo 3,7% de interrupción del tratamiento debida a eventos adversos (EAs). En la semana 52 se observaron mayores reducciones (valor; DE) de HbA1c (-1,75%; 0,1), GPA (-63 mm/dL; 3), GPP a las 2 horas (-82,4 mm/dL; 4,8), peso corporal (-3,3 kg; 0,4) y PAS (-4,5 mmHg; 0,8) con ExQW + DAPA frente a ExQW + PBO o DAPA + PBO. En comparación con la semana 28, las reducciones de la HbA1c se mantuvieron en la semana 52 en todos los grupos de tratamiento, así como las diferencias entre los grupos. Las reducciones en la tasa estimada de filtración glomerular en la semana 1 con ExQW + DAPA y DAPA + PBO volvieron a los valores basales en la semana 52. Los EAs en  $\geq$  5% de los pacientes fueron diarrea, cefalea, nódulos en el lugar de la inyección, náuseas, infección del tracto respiratorio superior e infecciones urinarias. Hubo AEs graves en

4,8%, 5,2% y 5,2%, respectivamente. Hipoglucemia leve en 1,3%, 0% y 0,4%. No se registró ninguna hipoglucemia grave.

**Conclusiones:** En conclusión, ExQW + DAPA fue bien tolerado sin EAs inesperados, y los efectos sobre la glicemia, peso y TAS observados en la semana 28 se mantuvieron a las 52 semanas.

Fuentes de financiación: estudio patrocinado por AstraZeneca.

Agradecimientos: agradecemos a Cristian Guja, Juan P Frías, Azazuddin Ahmed, Elise Hardy, Hui Wang, Peter Öhman y Serge Jabbour y a la ADA su autorización para presentar este trabajo en el congreso de la SEEN 2017.

## 207. INHIBIDORES DEL SGLT-2 EN COMBINACIÓN CON AGONISTAS DEL GLP-1 EN EL TRATAMIENTO DE OBESOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

E. Parreño Caparrós<sup>a</sup>, L. Martínez González<sup>a</sup>, M. Tomás Fernández<sup>a</sup>, C. Palomares Avilés<sup>b</sup>, M. Martínez Martínez<sup>b</sup>, R. Ballester Sajardo<sup>c</sup> y A. Fornovi Justo<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Hospital de La Vega Lorenzo Guirao. Cieza. España. <sup>b</sup>Hospital Comarcal del Noroeste. Caravaca de la Cruz. España. <sup>c</sup>Hospital Virgen del Castillo. Yecla. España. <sup>d</sup>Hospital Vega Baja. Orihuela. España.

**Introducción:** Dado que la gran mayoría de los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2 tienen sobrepeso u obesidad, es necesario conseguir una pérdida de peso que lleve a una mejoría de la sensibilidad insulínica. Por lo tanto, deberíamos considerar en este tipo de pacientes la combinación de fármacos que permitan mejorar el control glucémico sin aumentar el riesgo de hipoglucemia y producir además una pérdida de peso. Nuestro objetivo fue evaluar la eficacia de los iSGLT-2 en pacientes en tratamiento previo con aGLP-1 durante al menos 6 meses.

**Métodos:** Estudio observacional, longitudinal y retrospectivo. Los sujetos de estudio fueron obesos con DM tipo 2 vistos en consulta de Endocrinología durante el año 2016 que llevaban tratamiento con aGLP-1 durante al menos 6 meses. Se les añadió un iSGLT-2 y se evaluaron de nuevo a los 6 meses. El objetivo primario fueron los cambios en la glicohemoglobina (HbA1c). El objetivo secundario fue la pérdida de peso y el perímetro de cintura (PC). Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  DE. Para la comparación de medias de las variables cuantitativas se utilizó la prueba t de Student.

**Resultados:** 31 pacientes incluidos en el estudio, 54,8% hombres y 45,2% mujeres, edad media 57,9  $\pm$  7,3 años y duración de DM 15,4  $\pm$  9 años. Características basales de los pacientes: peso 97,8  $\pm$  12,5 kg con índice de masa corporal (IMC) 36,6  $\pm$  4,4 kg/m<sup>2</sup>, PC 118,1  $\pm$  9,2 cm, HbA1c 8,1  $\pm$  1,0%. A los 6 meses de seguimiento: peso 94,4  $\pm$  11,7 kg, IMC 35,4  $\pm$  4,1 kg/m<sup>2</sup>, PC 115,4  $\pm$  8,7 cm, HbA1c 7,5  $\pm$  1,0%. La disminución de HbA1c conseguida fue de 0,6  $\pm$  0,8% (p < 0,001) y la pérdida de peso de 3,3  $\pm$  2,7 kg (p < 0,0001), con una disminución del PC de 2,7  $\pm$  2,1 cm (p < 0,0001).

**Conclusiones:** La adición de i-SGLT2 en obesos diabéticos mal controlados consiguió una pérdida de peso significativa adicional a la conseguida previamente con los aGLP, junto con una disminución del PC y una mejoría de la HbA1c.

## 208. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE LOS DISTINTOS GLUCOSÚRICOS EN TRATAMIENTO COMBINADO CON ANÁLOGOS DEL GLP-1

Y. Zambrano Huerta, J.G. Oliva García, E. Márquez Mesa, C. Lorenzo González y E. González Melo

Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife. España.

**Objetivos:** Comparar la eficacia de empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina en tratamiento combinado con a-GLP-1.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de pacientes en tratamiento previo con a-GLP-1 a los que se añadió un glucosúrico, en el periodo enero-junio/2016 (n = 39). Variables recogidas: edad; sexo; años de evolución; presencia de otros FRCV y de complicaciones asociadas a la DM; tratamiento para la DM; peso y HbA1c previo al inicio del glucosúrico y a los 6 meses. Se comparó la eficacia de los tres glucosúricos en función de la reducción de HbA1c y peso (test de Kruskal-Wallis).

**Resultados:** Edad:  $58 \pm 9$  años; H/M: 46/54%; tiempo de evolución de DM-2:  $17 \pm 9$  años. Otros FRCV: HTA (82%); dislipemia (74%); obesidad (97%). Complicaciones: microvasculares (45%), macrovasculares (26%). 26 pacientes (67%) recibieron tratamiento con empagliflozina, 7 (18%) fueron tratados con canagliflozina y 6 (15%) con dapagliflozina. Otros fármacos para la DM: metformina (87%), insulina (79%), sulfonilureas (3%), a-GLP-1 (100%). La reducción de HbA1c a los 6 meses fue de  $-1 \pm 1,4\%$ ,  $-1,6 \pm 0,8\%$  y  $-1,1 \pm 0,9\%$  para empagliflozina ( $8,5 > 7,5\%$ ), canagliflozina ( $9,8 > 8,2\%$ ) y dapagliflozina ( $8,8 > 7,7\%$ ) (respectivamente), siendo esta diferencia no significativa ( $p = 0,211$ ). La reducción de peso a los 6 meses fue de  $3,4 \pm 3,7$  kg ( $95,8 > 92,4$ ),  $3,1 \pm 5,1$  kg ( $107,9 > 104,8$ ) y  $1,7 \pm 2,5$  kg ( $91,6 > 89,9$ ) para empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina (respectivamente), siendo esta diferencia no significativa ( $p = 0,663$ ).

**Conclusiones:** 1) En nuestra muestra (diabéticos de larga evolución y mayoritariamente insulinizados), el tratamiento con glucosúricos añadido a a-GLP-1 fue eficaz (reducción de HbA1c de 1-1,6% y de 1,7-3,4 kg de peso); 2) no se detectaron diferencias significativas entre los tres glucosúricos en términos de mejoría del control glucémico y reducción de peso.

## 209. IDENTIFICATION OF OXYGEN-18 ISOTOPE OF BREATH CARBON DIOXIDE AS A NON-INVASIVE MARKER TO DISTINGUISH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES

C. Ghosh and M. Pradhan

S. N. Bose National Centre For Basic Sciences. India.

**Introduction:** There is a pressing need to develop a new and an effective strategy for early detection of T1D and to precisely distinguish T1D from type 2 diabetes (T2D). The aim of the present study was to find out the potential link between the erythrocytes carbonic anhydrase (CA) activity and  $^{18}\text{O}$ -isotopic exchange of breath  $\text{CO}_2$  in T1D and T2D.

**Methods:** Fasting and post-dose breath and blood samples were collected simultaneously after ingestion of 75-gm normal glucose dissolved in 150-mL water. Blood samples were analysed to measure the CA activity. The breath samples were utilised to measure the carbon dioxide isotopes ( $^{12}\text{C}^{16}\text{O}^{16}\text{O}$ ,  $^{13}\text{C}^{16}\text{O}^{16}\text{O}$  and  $^{12}\text{C}^{16}\text{O}^{18}\text{O}$ ) by a laser based high-precision carbon dioxide isotope analyzer.

**Results:** The CA activities are markedly altered during metabolism of T1D and T2D and this facilitates to oxygen-18 ( $^{18}\text{O}$ ) isotopic fractionations of breath  $\text{CO}_2$ . In our observations, T1D exhibited considerable depletions of  $^{18}\text{O}$ -isotopes of  $\text{CO}_2$ , whereas T2D manifested isotopic enrichments of  $^{18}\text{O}$  in breath  $\text{CO}_2$ , thus unveiling a missing link of breath  $^{18}\text{O}$ -isotopic fractionations in T1D and T2D. The optimal diagnostic cut-off points were determined to be  $\delta_{\text{p}_0}$ ,  $^{18}\text{O}\text{‰} = 2.1\text{‰}$  and  $\Delta\text{CA} = 3.15$  U/min/mL for screening T1D and T2D individuals.

**Conclusions:** Our findings suggest the changes in erythrocytes CA activities may be the initial step of altered metabolism of T1D and T2D, and breath  $^{18}\text{O}$ -isotope regulated by the CA activity is a potential diagnostic biomarker that can selectively and precisely distinguish T1D from T2D and thus may open a potential unifying strategy for treating these diseases.

## 210. RESULTADOS DE LA IMPLANTACIÓN DE UN PROGRAMA DE SCREENING DE RETINOPATÍA DIABÉTICA EN UN HOSPITAL DE DÍA ENDOCRINOLÓGICO (HDE)

A. Jiménez, C. Carretero, J.M. García de Quirós, J.Á. Romero, G. Martínez de Pinillos, I. Fernández y M.V. Cózar

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de Valme. Sevilla. España.

**Introducción:** La retinografía digital es una herramienta útil en el screening de la retinopatía diabética (RD). Mostramos los resultados de nuestro programa de screening.

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo. Se recogieron datos de las retinografías digitales realizadas en el HDE con un retinógrafo Topcom Pro NM. Se obtuvieron datos demográficos y de HbA1c, tiempo de evolución, tipos de insulina, dosis de insulina, peso, otros tratamientos, colesterol total, LDLc, HDLc, triglicéridos, tabaquismo, HTA, microalbuminuria, nefropatía diabética y pie diabético. Se analizaron además estas variables en los grupos de retinopatía diabética no proliferativa leve-moderada (RDNPLM) y severa (RDNPS). Se realizó análisis estadístico con el paquete SPSS v24.

**Resultados:** Se analizaron 177 pacientes (156 DM1, 16 DM2 y 5 otros tipos DM). 75 mujeres y 102 varones. La edad media fue  $41,03 \pm 15,19$  años. En 137 pacientes no se detectó RD (77,4%). En 36 se detectó RD no proliferativa leve-moderada (20,3%) y en 4 RD no proliferativa GRAVE (2,3%). El tiempo medio de evolución fue  $15,53 \pm 9,1$  años ( $19,86 \pm 1,62$  en RDNPLM y  $19,5 \pm 4,55$  en RDNPS). La media de HbA1c fue  $8,07 \pm 1,33\%$  ( $8,13 \pm 0,19\%$  en RDNPLM y  $8,62 \pm 0,44\%$  en RDNPS). La media de colesterol total fue  $181,11 \pm 35,63$  mg/dl, de LDLc  $100,16 \pm 30,3$  mg/dl, de HDLc  $62,34 \pm 19,22$  mg/dl ( $55,82 \pm 2,48$  mg/dl en RDNPLM y  $59,0 \pm 6,05$  mg/dl en RDNPS) y de triglicéridos  $94,99 \pm 60,4$  mg/dl ( $108,17 \pm 9,35$  mg/dl en RDNPLM y  $109,5 \pm 15,34$  mg/dl en RDNPS). La dosis media de insulina fue  $0,72 \pm 0,34$  UI/kg peso ( $0,87 \pm 0,05$  UI/kg en RDNPLM y  $0,72 \pm 0,05$  UI/kg en RDNPS). 6 pacientes del grupo de RDNPLM y 1 del grupo de RDNPS eran hipertensos.

**Conclusiones:** El screening de RD detectó un 22,59% de nuevos pacientes con retinopatía. Los niveles de HDLc y triglicéridos fueron menores y mayores respectivamente en el grupo de RD respecto al grupo sin RD aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

## 211. CRIBADO DE RETINOPATÍA DIABÉTICA CON RETINÓGRAFO NO MIDRIÁTICO: ENDOCRINO VS. OFTALMÓLOGO

I. Jiménez-Varas, M.C. Montañez, P. de Miguel, G. Arcos, C. Niño, A. Azcutia, L. Herráiz y A. Calle

Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

**Introducción:** La retinopatía diabética (RD) es la principal causa mundial de ceguera en la población en edad laboral. En 2007 se instauró en nuestro hospital el programa de cribado de RD con retinógrafo no midriático, informado por Endocrinología.

**Métodos:** Se recogieron 149 retinografías no midriáticas consecutivas de pacientes diabéticos realizadas entre Febrero y Marzo de 2017 previamente informadas por el endocrinólogo, y fueron valoradas de forma ciega por un médico residente de oftalmología de tercer año para estimar la concordancia. Se utilizó el programa SPSS 21.0 para el análisis estadístico.

**Resultados:** De los 149 pacientes (90% DM2) el 53% fueron varones con edad media de 62 años (DE 12 años). La mediana del tiempo de evolución fue de 9 años (RI 4-14) y la HbA1c media fue de 7,1% (DE 1,2). El 13,4% presentaban microalbuminuria. Los pacientes con retinografías diagnosticadas por oftalmología como RD presentaban

una HbA1c media de 8,1% frente al 7% de los pacientes sin RD. Un 8,9% de los varones tenían RD frente a un 1,4% de las mujeres ( $p < 0,05$ ). El diagnóstico del endocrinólogo coincidió en un 78,6% con el del oftalmólogo (alfa de Cronbach 0,7,  $p < 0,05$ ). De las 85 valoradas por el oftalmólogo como sin RD el 95% presentaban el mismo diagnóstico por el endocrinólogo (4,7% las consideró no evaluables). De los 8 pacientes con RD según el oftalmólogo todos menos uno fueron también diagnosticados por el endocrinólogo (RD leve con un solo microaneurisma).

**Conclusiones:** La alta concordancia entre el oftalmólogo y el endocrinólogo permite que dicha prueba se utilice como método de cribado de RD, disminuyendo por tanto el consumo de recursos y el número de consultas al servicio de Oftalmología.

## 212. PREVALENCIA DE COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA DM2 SEGÚN EL GRADO DE RETINOPATÍA DIABÉTICA

G. Verdes<sup>a</sup>, A. Ferreras<sup>b</sup>, B. Lardiés<sup>c</sup>, F. Bartol<sup>b</sup>, P. Calvo<sup>b</sup> y B. Abadía<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital de Alcañiz. España. <sup>b</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España. <sup>c</sup>Hospital Royo Villanova. Zaragoza. España.

**Introducción:** La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia con frecuencia a otras comorbilidades. El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de diferentes comorbilidades en función de la presencia y nivel de retinopatía diabética (RD) en pacientes con DM2.

**Métodos:** Se incluyeron 37 controles sin DM y 126 DM2 que fueron divididos en 5 grupos según el nivel de RD: sin RD, con RD no proliferativa (RDNP) leve, RDNP moderada, RDNP grave y RD proliferativa (RDP). Un retinólogo clasificó los grupos tras realizar una evaluación oftalmológica completa. La prevalencia de hipertensión arterial (HTA), esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), hipercolesterolemia (DLP) e hiperuricemia se compararon entre los grupos mediante el test de chi cuadrado. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

**Resultados:** No hubo diferencia en la edad entre los grupos. La prevalencia de HTA fue mayor en los grupos de DM sin RD (81%), RDNP moderada (75,6%) y RDP (87,5%) que en los controles (48,6%). Los DM2 sin RD (33,3%) y con RDNP grave (45,5%) tuvieron más EHNA que los normales (10,8%). Se observó más SAOS en los pacientes con RDNP moderada (24,4%) que en los controles (5,4%) y en los DM2 sin RD (7,1%). La prevalencia de DLP fue mayor en todos los grupos de DM2 (80,3%-100%) comparado con los sujetos sin DM (44,4%). Los DM2 sin RD (41,4%) y aquellos con RDNP grave (40,9%) tuvieron mayor prevalencia de hiperuricemia que los individuos sanos (16,7%).

**Conclusiones:** Los controles tuvieron menos comorbilidades que los demás grupos. La HTA y la DLP estuvieron marcadamente asociadas con lesiones más graves de RD.

## 213. IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS CANDIDATOS EN LA PATOGENIA DE LA HIPERPERMEABILIDAD VASCULAR DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA: ESTUDIO MEDIANTE ANÁLISIS PROTEÓMICO

O. Simó-Servat<sup>a</sup>, J.M. Sundstrom<sup>b</sup>, C. Hernández<sup>a</sup>, M. García-Ramírez<sup>a</sup>, T.W. Gardner<sup>c</sup> y R. Simó<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Vall d'Hebron Research Institute y Ciberdem. Barcelona. España. <sup>b</sup>Penn State Hersey Medical Center. Hersey, PA. EE. UU. <sup>c</sup>Kellogg Eye Center. University of Michigan. Ann Arbor, MI. EE. UU.

**Introducción:** La activación glial (AG) es un evento precoz en la patogenia de la retinopatía diabética (RD) y participa de forma activa en la disfunción microvascular la cual se caracteriza principalmen-

te por un incremento de la permeabilidad vascular a consecuencia de la rotura de la barrera hematorretiniana (BHR). La BHR se mantiene gracias a uniones intercelulares y adhesiones focales, con el soporte de las células de la glía. El objetivo del presente estudio es identificar aquellas proteínas implicadas en la rotura de la BHR en retinas humanas con AG.

**Métodos:** Se han obtenido muestras de retinas de 15 donantes: 5 controles y 10 diabéticos (5 sin AG y 5 con AG). Los donantes no presentaban signos de RD en las exploraciones oftalmoscópicas de los 2 años previos a la defunción. Las muestras se han sometido a una electroforesis de proteínas, y las bandas obtenidas se han analizado secuencialmente mediante cromatografía líquida de espectrometría de masas (LC/MS).

**Resultados:** Las retinas con AG presentan un incremento de las proteínas ERM (*ezrin*, *radixin*, *moesin*) comparado con aquellas sin AG o el grupo control ( $p < 0,01$ ). Las proteínas ERM regulan la conformación del citoesqueleto, y cuando se activan promueven la contracción endotelial, favoreciendo la permeabilidad paracelular. Por otro lado, la isoforma A2 de ZO-2 (que conforma las uniones intercelulares) y las proteínas talin-1 y -2 (que participan en las adhesiones focales) están reducidas en las retinas con AG ( $p < 0,01$ ). Éstos hallazgos se asocian con un incremento de la extravasación de albumina, indicando la presencia de hiperpermeabilidad vascular.

**Conclusiones:** El incremento de las proteínas ERM y la reducción de ZO-2, talin-1 y -2, podrían estar implicados en la rotura de la BHR en estadios precoces de RD. Aun así, son necesarios más estudios para esclarecer los mecanismos implicados en la regulación de éstas proteínas, así como su papel en la relación entre la AG y la hiperpermeabilidad vascular.

## 214. DISMINUCIÓN DE LA MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA TRAS AMPUTACIÓN EN PACIENTES DIABÉTICOS

M.E. López<sup>a</sup>, F. García<sup>a</sup>, V. Guerrero<sup>b</sup>, K.C. Martínez<sup>c</sup> y J. Aragón<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición Hospital San Pedro. Logroño. España. <sup>b</sup>Servicio de Geriatria Hospital San Jorge. Huesca. España. <sup>c</sup>Medicina Familiar y Comunitaria. Centro Salud Santo Grial. Huesca. España. <sup>d</sup>Unidad de Pie Diabético. Servicio de Cirugía Hospital La Paloma. Las Palmas de Gran Canaria. España.

**Introducción:** Las amputaciones de miembros inferiores influyen desde el periodo postoperatorio inmediato en la morbimortalidad del paciente diabético. El objetivo de este estudio es analizar la mortalidad intrahospitalaria en diabéticos que sufrieron una amputación durante los periodos 2005-2010 (A) y 2011-2015 (B).

**Métodos:** Análisis retrospectivo de pacientes amputados en el Hospital San Jorge desde el 01/01/2005 al 31/12/2015. Se incorporaron datos epidemiológicos, complicaciones micro y macrovasculares, tipo de amputación y mortalidad.

**Resultados:** 208 pacientes sufrieron alguna amputación menor o mayor; 29 pacientes fallecieron en el hospital durante el ingreso relacionado con dicha amputación (13,9%). La mortalidad en el periodo A fue de 18,6% y en el periodo B de 7,8% ( $p = 0,02$ ). No hubo diferencia significativa respecto a la edad de los pacientes, sexo, hipertensión, dislipemia, uso de insulina, aspirina, clopidogrel o de anticoagulantes orales. No hubo diferencia significativa entre las complicaciones microvasculares entre ambos periodos, sin embargo las complicaciones macrovasculares estuvieron presentes en el 97,4% en el periodo A y en el 80% en el periodo B ( $p < 0,01$ ). No hubo diferencia en las amputaciones mayores realizadas en ambos periodos; A 46,6%, B 50% ( $p = 0,62$ ) ni en la cirugía vascular realizada previamente a la amputación; A 22,9%, B 22,2% ( $p = 0,91$ ) a pesar de que la enfermedad arterial periférica fue significativamente mayor en el periodo A 95,7% que en el periodo B 63,3% ( $p < 0,01$ ).

**Conclusiones:** La mortalidad intrahospitalaria de los pacientes diabéticos que sufre una amputación descendió en el periodo B comparado con el periodo A lo cual puede ser debido a que los pacientes en este último periodo presentaban más complicaciones macrovasculares. La tasa de amputaciones mayores y la cirugía vascular realizada permaneció constante.

### 215. ÚLCERA DE PIE DIABÉTICO: ANÁLISIS DE LOS INGRESOS DE PIE DIABÉTICO EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS DE MADRID DE ENERO DE 2013 A ENERO DE 2016

L.A. Herráiz, A.M. Azcutia, I. Jiménez, M. Badiola, L. Medina, H. Peña, M.C. Montañez, Á. Díaz, Á.M. Molino y P. de Miguel

*Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.*

**Introducción y objetivos:** La diabetes mellitus (DM) es un problema de salud a escala mundial con un elevado consumo de recursos. Una de las complicaciones más graves es la úlcera del pie diabético (UPD). El objetivo de este estudio es determinar predictores de mala evolución de UPD (amputación) en una población seleccionada de pacientes ingresados.

**Métodos:** Análisis descriptivo retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de pacientes ingresados en el Servicio de Endocrinología del Hospital Clínico San Carlos (HCSC) entre 01/01/2013 y 01/01/2016. Se utilizó el programa SPSS 15,0 para el análisis estadístico.

**Resultados:** Se registraron 77 ingresos. El 74% varones con una edad mediana de 64,2 años (61,18-67,23). La duración mediana de la DM fue de 12,5 años (8,3-20). Un 88,3% diabéticos tipo 2. El 62,2% presentaron dos o más complicaciones crónicas; un 36,6% tenían amputación previa y un 71,4% UPD previa. Un alto porcentaje no hacia seguimiento en consulta específica. El germen más frecuente fue el *Staphylococcus aureus*. Al 66,2% se les realizó amputación, siendo menor en el 90,1%. En el análisis de regresión logística multivariante las variables asociadas a amputación fueron: celulitis OR 6,7(1,4-32,9)  $p < 0,05$ , necrosis húmeda OR 5,7 (1,6-20,1)  $p < 0,01$  y osteomielitis 4,3 (1,4-13,3)  $p < 0,05$ .

**Conclusiones:** Los pacientes ingresados por UPD en Endocrinología son predominantemente varones diabéticos tipo 2 pluripatológicos. El *S. aureus* es el germen más frecuentemente implicado. La celulitis, osteomielitis y necrosis húmeda fueron factores predictivos de mala evolución. Debe mejorarse el control de pacientes amputados y con UPD al alta para asegurar el seguimiento en consulta específica de pie diabético.

### 216. NEUROARTROPATÍA DE CHARCOT: DESCRIPCIÓN A 18 MESES DE LA IMPLANTACIÓN DE LA UNIDAD MULTIDISCIPLINAR DEL PIE DIABÉTICO

J. Samaniego, B. Biagetti, R. Busquets, A. Crespo, A. Gené, N. Fernández, A. Rivas, X. Jiménez y J. Mesa

*Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.*

**Introducción:** La neuroartropatía de Charcot (NAC) es una grave complicación de la diabetes, su fisiopatología persiste sin aclarar y la prevalencia varía entre 0,8 al 8% según las series.

**Objetivos:** Describir las características de los pacientes con NAC atendidos en nuestro centro, conocer la prevalencia y encontrar parámetros diferenciadores del pie diabético.

**Métodos:** Estudio descriptivo, que incluye 141 pacientes atendidos en la unidad de pie diabético (UPD) de nuestro hospital desde agosto de 2015 a marzo de 2017. Se seleccionaron los pacientes con el diagnóstico de NAC y los pacientes con úlcera pero sin NAC, se recogieron datos demográficos, clínicos y analíticos, y se compararon ambos grupos en busca de diferencias.

**Resultados:** De los 141 pacientes el 14,2% eran diabéticos tipo 1 (DM1) y el 85,8% diabéticos tipo 2 (DM2). La NAC estaba presente en 20 pacientes (2 DM1 y 18 DM2  $p$ : ns) que representa una prevalencia del 14,2% de la muestra. El grupo NAC respecto al No-NAC eran más jóvenes ( $57,5 \pm 2,6$  vs  $63,3 \pm 1,4$  años  $p < 0,05$ ), con menor tiempo de evolución DM ( $13,5 \pm 1,8$  vs  $16,7 \pm 0,93$  años  $p < 0,05$ ). No se encontraron diferencias significativas con respecto al IMC ( $29,8$  vs  $30,1$  Kg/m<sup>2</sup>), HbA1c al diagnóstico ( $8,27$  vs  $8,15\%$ ) o HbA1c media ( $8,71$  vs  $8,23\%$ ), tabaquismo ( $17,1$  vs  $27,2\%$ ), presencia de retinopatía ( $68,4$  vs  $62,3\%$ ), nefropatía ( $73,7$  vs  $52,3$ ), vasculopatía periférica ( $27,8$  vs  $45,0\%$ ) ni antecedente de AVC ( $10,5$  vs  $15,7\%$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con NAC son más jóvenes y con una DM conocida de menos tiempo, por lo que sospechamos especial susceptibilidad a lesiones neuropáticas. La mayor prevalencia de NAC en nuestro centro podría reflejar que la UPD impacta positivamente en el diagnóstico precoz de la misma.

### 217. INSTAURACIÓN DE UNA VÍA RÁPIDA DE PIE DIABÉTICO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

M.G. Rodríguez, L. Aradas, C. Díaz, M.A. Sifontes, A. Fernández, A. Santamaría, Á. López, T. Lord y V. Muñoz

*Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. España.*

**Introducción:** La diabetes mellitus es la causa más frecuente de amputación de miembro inferior (AMI). Existe más riesgo de desarrollar una úlcera del pie diabético (PD), en la diabetes mal controlada, en presencia de neuropatía, alteración vascular, o deformidades del pie. Así, la exploración y un correcto cuidado del pie cobra gran importancia para evitar el desarrollo de complicaciones.

**Métodos:** Se ha diseñado una guía de derivación a Endocrinología de pacientes con sospecha de PD. En la consulta se realizará un test de cribado: Neuropathy Disability Score modificado/Diabetic Neuropathy Symptom Score que de resultar positivo, el mismo día, el paciente tendrá una entrevista con la Enfermera Educadora. Aquí, se tratarán temas relacionados con el control de factores de riesgo y se mostrará cómo realizar una adecuada autoexploración del pie. Además, en esta visita inicial se evaluará la circulación arterial hacia miembros inferiores mediante el índice tobillo/brazo. Añadido a este estudio inicial, en un espacio menor de siete días, el paciente será valorado por la Podóloga que realizará un test más específico como es el Nerve Check dispositivo tipo QST, validado para detección precoz de Neuropatía así como intervenciones dirigidas: Examen podológico de los dos minutos y Memphis Neuropathy Instrument score. En presencia de datos de osteomielitis o isquemia grado III-IV se ha establecido, asimismo una vía rápida para la valoración en el mismo día por Cirugía Vascular; la derivación a dicho servicio podrá ser realizada tanto desde atención primaria como de cualquier servicio médico/quirúrgico del área sanitaria. El paciente será el centro del sistema sobre el cual pivotará la asistencia.

**Conclusiones:** Consideramos que la creación de la primera Vía Rápida de Pie Diabético en Galicia, multidisciplinar (médica diabética, podóloga, enfermera educadora, cirugía vascular) mejorará el pronóstico y la calidad de vida del paciente diabético.

### 218. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA EXPRESIÓN DE ESCLEROSTINA EN EL TEJIDO VASCULAR CALCIFICADO DE PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 Y EN EL TEJIDO VASCULAR NO CALCIFICADO DE SUJETOS SANOS

B. García-Fontana<sup>a</sup>, C. García-Fontana<sup>a</sup>, S. González-Salvatierra<sup>a</sup>, A.I. Buitrago-Calasanz<sup>a</sup>, F. Andújar-Vera<sup>a</sup>, S. Morales-Santana<sup>b</sup>, C. Novo-Rodríguez<sup>a</sup>, F. O'Valle-Ravassa<sup>c</sup> y M. Muñoz-Torres<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Metabolismo Óseo. UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Campus de la Salud. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. España. <sup>b</sup>Servicio de Proteómica. Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental-Alejandro Otero. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. España. <sup>c</sup>Departamento de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. España.

**Introducción:** La DM2 aumenta el riesgo de sufrir fracturas por fragilidad y complicaciones cardiovasculares. Existen evidencias que muestran una conexión entre metabolismo óseo y vascular a nivel sérico. Así, se han observado niveles elevados de esclerostina, inhibidor de la formación ósea, en suero de pacientes diabéticos con complicaciones vasculares. Sin embargo, existen pocos datos a nivel tisular. El objetivo de este estudio es el análisis transcripcional e inmunohistoquímico del nivel de esclerostina en tejido vascular calcificado de pacientes con DM2 y en tejido vascular no calcificado de controles sanos fallecidos.

**Métodos:** Se obtuvo cDNA a partir del RNA total procedente de 45 secciones de tejido femoral de los dos grupos de estudio (iScript cDNA kit BioRad). La PCR cuantitativa se realizó en todas las muestras por triplicado utilizando EvaGreen Master Mix (Biotium) en un termociclador CFX96 Real Time (BioRad). La expresión génica se normalizó en función de la expresión de dos genes constitutivos (23S rRNA y ubiquitina). La detección inmunohistoquímica de esclerostina se realizó sobre secciones de tejido vascular parafinado usando anticuerpo específico anti-esclerostina (Sigma Aldrich), a dilución 1:50 y detección cromogénica.

**Resultados:** Se observó una expresión incrementada entre 15 y 40 veces en el RNAm de esclerostina en tejido femoral de pacientes diabéticos con calcificación vascular con respecto a sujetos sanos. Paralelamente, se observó una tinción incrementada de esclerostina en células musculares lisas de la pared arterial y de la placa de ateroma así como en histiocitos espumosos de la placa de ateroma en las secciones de tejido femoral de pacientes con DM2 con respecto a las del control sano.

**Conclusiones:** Los niveles de esclerostina están aumentados en tejido vascular calcificado de pacientes con DM2 con respecto al tejido vascular de controles sanos sugiriendo la participación de esta proteína en la patología vascular.

## 219. FRAGILIDAD EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

M.D. Avilés, A. Gracia, B. García, C. Novo, S. Morales y M. Muñoz  
Hospital Parque Tecnológico de la Salud. Granada. España.

**Introducción:** La confluencia de la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome de fragilidad es cada vez más común y podría explicarse por la mayor predisposición a las caídas, el aumento de riesgo de fracturas por fragilidad y el deterioro de la función muscular que presenta el paciente diabético. Sin embargo, existe poca evidencia clínica que relacione ambas entidades.

**Objetivos:** Evaluar la prevalencia y factores predisponentes de fragilidad en diabetes mellitus tipo 2 y estudiar la relación con el metabolismo mineral, la densidad mineral ósea (DMO) y el riesgo de fractura.

**Métodos:** Estudio transversal de 75 pacientes diabéticos (65 ± 7 años, 55,3% varones) en los que recogemos datos de historia clínica, parámetros bioquímicos de metabolismo glucídico y mineral y densidad mineral ósea (DMO). Asimismo estimamos el riesgo de fractura mediante la escalas FRAX y QFracture y realizamos una encuesta de fragilidad validada (FRAL).

**Resultados:** El 20% (n: 15) de los pacientes cumplían criterios de fragilidad. La puntuación de la escala de fragilidad se correlacionó positivamente con el perímetro de cintura ( $r = 0,328$ ,  $p = 0,008$ ). Encontramos diferencias significativas entre los pacientes diabéticos

frágiles y no frágiles en el índice HOMA de secreción beta ( $p = 0,026$ ) y en el riesgo de fractura osteoporótica mayor (FOM) y fractura de cadera (FC) a los 10 años tanto en escala FRAX (FOM:  $4,7 \pm 4,2$  vs  $2,7 \pm 2,1$ ,  $p = 0,009$ ; FC:  $6,9 \pm 5,1$  vs  $3,8 \pm 3,2$ ,  $p = 0,009$ ) como en QFracture (FOM:  $8,9 \pm 6,8$  vs  $4,9 \pm 3,8$ ,  $p = 0,012$ ; FC:  $4,6 \pm 4,8$  vs  $2,3 \pm 2,3$ ,  $p = 0,018$ ). En el análisis de regresión lineal se mantuvo la asociación con el perímetro de cintura ( $\beta = 0,282$ ,  $p = 0,055$ ) y el índice HOMA de secreción beta ( $\beta = 0,328$ ,  $p = 0,1$ ). Sin embargo, no encontramos relación con la edad, la evolución de la diabetes, otros parámetros metabólicos ni con la DMO.

**Conclusiones:** Existe una alta prevalencia de fragilidad en los pacientes diabéticos con un mayor riesgo de fractura a 10 años. Por otro lado, la fragilidad en la diabetes mellitus se asoció positivamente con parámetros de adiposidad como el perímetro de cintura y metabólicos como el índice HOMA secreción beta.

## 220. EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN ORAL CON MAGNESIO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 E HIPOMAGNESEMIA

E. Sánchez Navarro, D. Romero Esteban, G. García Guzmán, M. Martínez Martínez, E. Arjonilla Sampedro, Y. Suleiman Martos y F. Illán Gómez

Hospital Morales Meseguer. Murcia. España.

**Introducción:** El magnesio (Mg) desarrolla un papel importante en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), fundamentalmente mediante su implicación en los mecanismos que determinan la aparición de la resistencia a la insulina.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia de la suplementación oral con Mg en el control glucémico y metabólico de un grupo de pacientes con DM2 e hipomagnesemia.

**Métodos:** Estudio de intervención realizado sobre 64 pacientes con DM2 e hipomagnesemia (punto de corte 1,9 mg/dl), aleatorizados en 2 grupos en los que comparamos el perfil metabólico antes y tras 6 meses de suplementación oral con Mg vs placebo. El análisis comparativo se realizó mediante test t de Student (significación  $p < 0,05$ ).

**Resultados:** Se estudiaron 64 pacientes con DM2 e hipomagnesemia, de los cuales 36 fueron aleatorizados en el grupo placebo y 28 en el grupo Mg. Tras 6 meses de tratamiento, en el grupo tratado con Mg encontramos una mejora en la glucemia en ayunas ( $139$  vs  $129$  mg/dl;  $p 0,05$ ), insulina plasmática ( $27$  vs  $15$   $\mu$ UI/ml;  $p 0,003$ ), índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) ( $9,7$  vs  $4,7$ ;  $p 0,005$ ), HbA1c ( $6,8\%$  vs  $6,6\%$ ;  $p 0,041$ ), HDL ( $46$  vs  $50$  mg/dl;  $p 0,016$ ), PAS ( $148$  vs  $141$  mmHg;  $p 0,028$ ) y PAD ( $89$  vs  $84$  mmHg;  $p 0,017$ ). Además comprobamos que, tras los 6 meses de tratamiento, existía una diferencia estadísticamente significativa en la mejoría de los niveles de glucemia en ayunas ( $p 0,002$ ), insulina ( $p 0,005$ ), HOMA-IR ( $p 0,003$ ) y PAS ( $p 0,029$ ) en el grupo tratado con magnesio respecto al grupo tratado con placebo.

**Conclusiones:** En nuestro estudio, los pacientes tratados con Mg oral presentaron una mejora de la resistencia a la insulina y del control glucémico, lipídico y tensional. Estos datos apoyan el papel del Mg en la fisiopatología de la DM2 y la importancia de evaluar y normalizar sus niveles en los pacientes diabéticos.

## 221. DIABETES MELLITUS Y ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y METABÓLICA, Y FACTOR PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA

E. Pérez, M.P. Monge, A. Herrera y F.A. Pazos

Servicio de Endocrinología y Nutrición y de Cirugía General. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

**Introducción:** El aumento de incidencia de cáncer de páncreas en pacientes con reciente diagnóstico de diabetes mellitus es un fenómeno ya conocido, que con el paso del tiempo se ha consolidado como una entidad con características específicas, hasta el punto de considerarse ya como un tipo 3c de diabetes mellitus. Sin embargo, el comportamiento y características clínicas y respuesta al tratamiento no está bien definido en las grandes series.

**Métodos:** Presentamos un estudio retrospectivo que reúne todos los adenocarcinomas de páncreas diagnosticados en nuestro centro en los últimos 10 años, este estudio inicial incluye 150 pacientes, con el objetivo de establecer características presentación, respuesta al tratamiento y relación con el AP. Se observó que la prevalencia de diabetes mellitus fue del 45%, y dentro de este grupo, el 50% fue diagnosticado en los 3 años anteriores al diagnóstico del cáncer de páncreas. La presentación inicial de la Diabetes fue insidiosa o asintomática en más del 90% de los pacientes. No obstante, el 17% de los pacientes diabéticos sufrió una descompensación hiperglucémica que requirió ingreso hospitalario o en el servicio de Urgencias en las semanas o meses previos al hallazgo de la neoplasia. Como factor pronóstico, se ha observado un aumento de la mortalidad de los pacientes diabéticos, del 95% contra 85% en sujetos no diabéticos en el momento del análisis de datos. Entre los pacientes diabéticos, el tiempo medio desde el diagnóstico de cáncer hasta el exitus es de 6,3 meses mientras que en los no diabéticos transcurren 8,5 meses.

**Conclusiones:** En pacientes con adenocarcinoma de páncreas, casi el 50% presentan diabetes mellitus, que presenta unas características ligeramente diferentes a la diabetes mellitus del resto de la población y que además tiene una repercusión en la historia natural del propio cáncer.

## Casos clínicos

### 222. PACIENTE DE 24 AÑOS CON DIABETES NEONATAL PERMANENTE

D.A. Males, E. García, A. Martín, L. Mola, I. Hoyas, G. Martínez y M. León

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.*

**Introducción:** La diabetes neonatal es una forma rara de diabetes diagnosticada antes de los seis primeros meses de vida. Exponemos el caso clínico de una paciente de 24 años con diabetes neonatal permanente.

**Caso clínico:** Se trata de una mujer de 24 años sin antecedentes familiares relevantes que consulta en Endocrinología para seguimiento de su diabetes. Fue diagnosticada de diabetes a los 3 meses de edad, iniciándose inmediatamente tratamiento con insulina en pauta bolo-basal. El control glucémico crónico había sido siempre óptimo con HbA1c por debajo de 6,7%. En el momento de nuestra valoración, no se detectaron complicaciones metabólicas crónicas y la autoinmunidad pancreática fue negativa. Teniendo en cuenta éste hecho y la edad temprana de diagnóstico, se sospechó un MODY 10. Se solicitó el estudio de las mutaciones para los genes KCNJ 11, ABCC8 e INS detectándose una mutación en heterocigosis en el gen INS (c.323 A > G) que produce el reemplazo de la tirosina de la posición 108 por una cisteína (p.Y108C). El estudio genético de los progenitores resultó negativo.

**Discusión:** La diabetes neonatal es una causa rara de hiperglucemia, con una incidencia estimada de 1/500.000 nacidos vivos. Es definida como una hiperglucemia persistente en los primeros meses de vida que requiere insulina para su manejo. Aproximadamente la mitad de

los pacientes con diabetes neonatal tiene una forma permanente. Los genes causantes más comúnmente mutados son el KCNJ 11 y el ABCC8. La mutación del gen INS es menos frecuente, suponiendo un 14% de los casos. El gen INS codifica la molécula de preproinsulina, y sus mutaciones alteran el plegamiento y la secreción normal de la insulina, produciendo además apoptosis de la célula beta por estrés del retículo endoplasmático. El tratamiento consiste en insulina, a diferencia de lo que ocurre con la diabetes asociada a mutaciones en el gen *KCNJ11* que codifica a la proteína Kir6.2 y *ABCC8*, que codifica al SUR1, que son tratadas con sulfonilureas.

### 223. DIABETES GCK-MODY Y GESTACIÓN MÚLTIPLE: TRATAR O NO TRATAR

M. Morón<sup>a</sup>, L. Albert<sup>b</sup>, A. Caixas<sup>b</sup>, I. Mazarico<sup>b</sup>, C. Fernández-Trujillo<sup>a</sup>, A.M. González<sup>a</sup>, A. Ibarra<sup>a</sup>, N. Pérez<sup>a</sup>, F.J. Nóvoa<sup>a</sup> y M. Rigla<sup>b</sup>

*<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria. España.*

*<sup>b</sup>Hospital Universitario Parc Taulí. Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí I3pt. UAB. Sabadell. España.*

**Introducción:** La GCK-MODY (MODY 2) es una diabetes monogénica de herencia AD causada por una mutación inactivadora del gen de la glucoquinasa (GCK), que actúa como sensor de la glucosa, controlando la secreción de insulina. Es característica la hiperglucemia leve en ayunas con buen pronóstico a largo plazo. Durante la gestación, se recomienda no tratar con insulina a las pacientes cuyos fetos sean portadores de la mutación por riesgo de bajo peso fetal. Dado que no está indicado hacer un estudio genético fetal, se recomienda la monitorización ecográfica del percentil de peso fetal (PF) y la circunferencia abdominal fetal (CF). Si estos parámetros están elevados, sugiere que el feto no es portador, recomendándose objetivos glucémicos estrictos.

**Caso clínico:** Mujer de 33 años, con SOPQ, normopeso y AF de DM. Diagnosticada de DM en 2011, se inicia metformina (HbA1c 6,6%, presentaba GBA desde 2002). Derivada a CCEE de Endocrinología por deseo gestacional, realizando estudio que descarta DM1. Se sospecha GCK-MODY, realizando estudio genético que lo confirma. Presenta una gestación espontánea gemelar bicorial biamniótica en 09/2016. Aunque inicialmente los objetivos de glucemia fueron menos estrictos que en un embarazo con DM pregestacional, se inició tratamiento con insulina preprandrial a las 9 semanas de gestación (SG) por glucemias postprandiales > 200 mg/dL (sugiriendo cierta insulino-resistencia) y posteriormente insulina basal. El seguimiento ecográfico durante el 3<sup>er</sup> trimestre mostró en los dos fetos un PF dentro del rango normal. Parto por cesárea a las 38 SG con un peso al nacer de 2.230 g (P10) y 3.050 g (P79).

**Discusión:** El diagnóstico de GCK-MODY en una gestante es esencial, dado que requiere un seguimiento y manejo terapéutico especial. En embarazos gemelares bicoriales el tratamiento no está protocolizado y el manejo es complejo (hay riesgo de que un feto herede la mutación y el otro no), debiendo tratar según la evolución ecográfica del PF y CF.

### 224. RETRASO DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN UN PACIENTE CON HEMOGLOBINOPATÍA SILENTE

R. Barahona<sup>a</sup>, D. Sandoval<sup>a</sup>, L.M. Reyes<sup>a</sup>, P. Villarreal<sup>a</sup>, D. Beneitez<sup>b</sup>, A. Blanco<sup>c</sup>, M. Montesinos<sup>d</sup>, N. Xifró<sup>e</sup>, M. Fernández<sup>a</sup> y L. Sojo<sup>a</sup>

*<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>d</sup>Unitat de Bioquímica-Anàlisi Clínica. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona.*

España. <sup>b</sup>Unitat d'Eritropatologia. Servicio de Hematología Clínica; <sup>c</sup>Unitat de Genètica Molecular Hematològica. Servicio de Hematología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España. <sup>e</sup>CAP La Selva. ABS Santa Coloma de Farnés. ICS Girona. España.

**Introducción:** La HbA1c es un parámetro utilizado para el diagnóstico de diabetes (DM) y como objetivo terapéutico en el seguimiento de los pacientes. Múltiples factores pueden interferir en su determinación, tanto clínicos (anemia, ferropenia, hemólisis, insuficiencia renal) como genéticos (hemoglobinopatías). Las hemoglobinopatías silentes pueden pasar desapercibidas fácilmente y pueden ser causa de alteración en la glicosilación de la HbA1c.

**Caso clínico:** Se describe el caso de un paciente masculino caucásico de 50 años de edad en cuyo seguimiento analítico desde 2005 hasta la actualidad se observan glucemias basales diagnósticas de DM (126-180mgdl) con HbA1c normales (3,6-5,5%) por cromatografía líquida (HPLC) siendo este el motivo de un retraso diagnóstico. Tras la sospecha de una hemoglobinopatía, se realiza fructosamina, HbA1c mediante turbidimetría, estudio de hemoglobina mediante técnicas de electroforesis y HPLC, así como estudio molecular. En el estudio de hemoglobinopatía se evidenció una hemoglobina anómala heterocigota de cadena beta de la globina compatible con Hb del grupo de las J. Se observaron diferencias clínicamente significativas entre la HbA1c por cromatografía y turbidimetría (4,3% vs 5,9%). La determinación de fructosamina fue de 303  $\mu\text{mol/L}$  [200-285]. Se realizó estudio molecular del gen HBB de las globinas (pendiente de resultados).

**Discusión:** La HbA1c es uno de los parámetros analíticos más importantes en el diagnóstico y seguimiento de la DM. Es necesario conocer los factores que interfieren en su determinación y tenerlos en cuenta en la práctica diaria para evitar errores en el diagnóstico y seguimiento. En casos de hemoglobinopatía, la turbidimetría como método de determinación de HbA1c y la fructosamina pueden ser más útiles.

## 225. ESCLEREDEMA DE BUSCHKE ASOCIADO A DIABETES MELLITUS TIPO 2

B.P. Villarroya, L. Sojo, D. Sandoval, L.M. Reyes, R. Barahona, E. Esteve, E. Costa, W. Ricart y M. Fernández

Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona. España.

**Introducción:** El esclerodema de Buschke (EB) es una patología del tejido conectivo de etiología desconocida perteneciente al grupo de las mucinosis cutáneas. Clínicamente, se caracteriza por induración cutánea difusa del cuello, hombros, dorso, tórax, cara y región proximal de los miembros superiores, respetando zonas acras. Se han descrito 3 tipos de esclerodema, el tipo 3 se relaciona con diabetes mellitus (DM). El diagnóstico es clínico y anatomopatológico. El pronóstico es variable y depende de la enfermedad asociada. No existe tratamiento específico, aunque se han evaluado múltiples terapias como glucocorticoides, inmunosupresores, penicilina a altas dosis, prostaglandina E, antifibróticos, hialuronidasa, terapia con baño de electrones, fotoforesis extracorpórea y PUVA entre otros, hasta ahora con resultados escasos.

**Caso clínico:** Se presenta el caso de un paciente de 69 años con DM tipo 2 asociada a obesidad en tratamiento habitual con metformina e insulina, mal control glucémico crónico y diagnóstico de EB. Se inicia tratamiento con análogos de GLP-1 (exenatide) observándose mejoría del control metabólico así como del esclerodema, teniendo que suspender posteriormente por intolerancia gástrica, con mantenimiento de la mejoría cutánea a pesar del empeoramiento glucémico. En el seguimiento, y debido al mal control glucémico, se inicia tratamiento con inhibidor de SGLT-2. A los 15 días de inicio del tratamiento presenta empeoramiento significativo del esclerodema con clínica constrictiva que obliga a hacer diagnóstico diferencial con

ángor. Se revisa el posible papel que los análogos de GLP-1 y los inhibidores de SGLT-2 podrían tener en la fisiopatología de esta entidad. No existen datos en la literatura científica sobre este tema.

**Discusión:** El EB es una complicación de la DM poco frecuente, en ocasiones grave, y de difícil tratamiento. Se desconoce cómo puede influir en su evolución la terapia con análogos de GLP-1 e inhibidores SGLT-2.

## 226. PENFIGOIDE AMPOLLOSO ASOCIADO A TRATAMIENTO CON LINAGLIPTINA

M. Martínez<sup>a</sup>, C.I. Palomares<sup>a</sup>, A.M. Victoria<sup>a</sup>, E. Sánchez<sup>b</sup>, D. Romero<sup>b</sup>, G. García<sup>b</sup>, E. Arjonilla<sup>b</sup>, Y. Suleiman<sup>b</sup>, E. Parreño<sup>c</sup> y M.J. Hernández<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Comarcal del Noroeste. Caravaca de la Cruz. España.

<sup>b</sup>Hospital Morales Meseguer. Murcia. España. <sup>c</sup>Hospital de La Vega Lorenzo Guirao. Cieza. España.

**Introducción:** El penfigoide ampuloso (PA) es una enfermedad ampulosa autoinmune. Determinados fármacos se han relacionado con el desencadenamiento de esta enfermedad, entre ellos, los IDPP-IV, como es el caso que presentamos a continuación.

**Caso clínico:** Mujer de 80 años con DM tipo 2, HTA, insuficiencia renal crónica y fístula enterocutánea crónica de colon con manejo conservador. En tratamiento crónico con linagliptina 5 mg; irbesartán 150 mg; omeprazol 20 mg; sertralina 50 mg; torasemida 5 mg; manidipino 10 mg. Varios meses después del inicio de linagliptina, comienza con erupción cutánea pruriginosa y presencia de ampollas con líquido seroso localizadas alrededor de la fístula, región anterior de tronco y parte superior de la espalda. Se extrae muestra de sangre para Inmunofluorescencia-indirecta antiépitelio que resulta positivo, lo que concuerda con diagnóstico de PA. Tras suspensión de linagliptina y tratamiento con corticoides tópicos, el cuadro se resuelve.

**Discusión:** El PA es una enfermedad ampulosa autoinmune en la que se producen anticuerpos dirigidos contra componentes de la membrana basal de la piel. Afecta sobre todo a personas mayores de 75 años. La patogenia del PA está definida básicamente por un componente inmunológico y un componente inflamatorio. Una larga lista de fármacos se ha relacionado con el desencadenamiento de PA, entre ellos, los IDPP-IV (con mayor frecuencia vildagliptina), aunque se desconoce el mecanismo preciso por el que esto ocurre. Puede ser que los IDPP-IV sean capaces de modificar la respuesta inmune en pacientes predispuestos genéticamente o bien, alterar los antígenos de la membrana basal de la piel. La mayoría de los pacientes responden bien con bajas dosis de corticoides sistémicos, tetraciclina, y/o corticoides tópicos de alta potencia. El PA es un efecto adverso posible en los pacientes tratados con IDPP-IV, sobre todo en ancianos. Son necesarios más estudios para establecer el mecanismo preciso por lo que esto ocurre.

## 227. GENOCOPIA DE HIPOPITUITARISMO (TSH, GH Y GONADOTROPINAS) E INCISIVO ÚNICO POR DELECCIÓN DE GENES CONTIGUOS EN EL CROMOSOMA X

S. Azriel<sup>a</sup>, M. García<sup>b</sup>, J. del Pozo<sup>c</sup>, S. García-Miñaur<sup>d</sup> y J.C. Moreno<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid. España. <sup>b</sup>Laboratorio Molecular de Tiroides. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM); <sup>c</sup>Servicio de Genética Clínica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España. <sup>d</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

**Introducción** El hipopituitarismo asocia un número variable de deficiencias hormonales y también con frecuencia malformaciones de línea media como displasia septo-óptica, labio leporino o incisivo

central, junto a las propias de la hipófisis (hipoplasia, ausencia de tallo, neurohipófisis ectópica). Clásicamente, se debe a defectos en factores de transcripción que afectan conjuntamente el desarrollo y la función de distintas líneas celulares hipofisarias, y de herencia típicamente unigénica.

**Caso clínico:** Varón de 29 años, adoptado, con antecedentes de talla baja (-3 DE), criptorquidia bilateral desde el nacimiento operada a los 4 años, disfunción hipofisaria con déficit de GH tratado y con escasa respuesta, hipotiroidismo central sustituido e hipogonadismo central no tratado, sin alteraciones morfológicas hipotálamo-hipofisarias ni del surco olfatorio, y que asocia una discapacidad intelectual con trastornos del comportamiento (rasgos autistas, descontrol de impulsos, conducta obsesivo-compulsiva) en tratamiento con varios psicofármacos. Es llamativa la dismorfia facial (macrocefalia relativa, puente nasal estrecho, boca pequeña con comisuras descendentes, incisivo central superior único) y corporal con mamilas hipoplásicas y cúbito valgo bilateral. También presenta estrabismo divergente derecho, nistagmo bilateral, múltiples nevos pequeños y sobrepeso troncular. Un array-CGH (hibridación genómica comparativa) identificó una pérdida de 9,6 Mb en la región Xp22.33-p22.2. La delección incluye diversos genes entre los que se encuentran *SHOX*, *TBLX1*, *KAL1* y *NLGN4* que justifican respectivamente individualmente la talla baja, el hipotiroidismo central, el hipogonadismo y el trastorno del espectro autista del paciente.

**Discusión:** Una delección parcial del cromosoma X constituye una genocopia poligénica de un trastorno típicamente monogénico como es el panhipopituitarismo. Ante hipopituitarismos con morfología hipofisaria normal y ausencia de mutaciones clásicas (en *POU1F1*, *PROP1*, *LHX3*, *LXX4*, *HESX1*, *SOX2*, *SOX3*, *OTX* o *GLI2*), el array-CGH puede revelar etiologías poligénicas por síndrome de genes contiguos, explicativas de los diferentes fallos hormonales individuales, que no son detectables por cariotipo.

## 228. PANHIPOPITUITARISMO COMO MANIFESTACIÓN DE NEUROSARCOIDOSIS. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Y. Fernández Cagigao, D. Meneses González, C. Álvarez Escolá, M. Gomes Porras y L. Herranz de La Morena

*Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.*

**Introducción:** Neurosarcoidosis es una entidad rara, que puede afectar el eje hipotálamo-hipofisario en el 0,5% de casos, cursando con diversas manifestaciones neuroendocrinas. Presentamos un caso de panhipopituitarismo y diabetes insípida central secundarios a neurosarcoidosis.

**Caso clínico:** Varón de 61 años que acude a urgencias por hematuria en portador de sondaje vesical, poliuria de 9 litros, polidipsia y mareo; objetivando Na plasmático 115,8 mEq/L, sin edema. Es ingresado detectándose TSH 0,24 mUI/ml; T4L 0,53 ng/dl; cortisol basal 2,8 mg/dl; IGF-1 73 ng/ml; testosterona < 0,10 ng/ml; FSH: 0,94 mUI/ml, prolactina: 7,12 ng/dl, compatible con panhipopituitarismo, iniciándose tratamiento sustitutivo. Posteriormente se objetivan datos de diabetes insípida central, pautándose desmopresina. En resonancia hipofisaria presenta lesión selar de 16 × 16 × 16 mm, cambios necróticos y hemorrágicos, engrosamiento del tallo y ausencia de neurohipófisis. La tomografía tóraco-abdominal mostró nódulos pulmonares, adenopatías parahiliares, paratraqueales, retroperitoneales e inguinales. Se realizó abordaje endoscópico endonasal transesfenoidal con estudio anatomopatológico (AP) de adenohipófisis con inflamación aguda y crónica, necrosis y células gigantes multinucleadas. El AP de prostatectomía mostró hallazgos similares a los de hipófisis. Además, presentó perniosis; y cifras de enzima convertidora de angiotensina: 14,0 U/L. Debido a estos hallazgos, se llega al diagnóstico de neurosarcoidosis con afectación hipofisaria.

**Discusión:** En una serie de 46 pacientes con neurosarcoidosis hipotálamo-hipofisaria, se observó hipopituitarismo anterior (LH/FSH: 88,8%; TSH: 67,4%; GH: 50,0%; ACTH: 48,8%), hiperprolactinemia (48,8%), diabetes insípida (65,2%) y alteraciones visuales (28,3%); coincidiendo con el cuadro clínico del paciente presentado. Concluimos que la neurosarcoidosis hipotálamo-hipofisaria debe considerarse como opción diagnóstica tras descartarse patologías comunes.

## 229. QUISTE DEL III VENTRÍCULO EN PACIENTE CON GIGANTISMO HIPOFISARIO, DISPLASIA FIBROSA Y ANTECEDENTE DE PUBERTAD PRECOZ: PROBABLE SÍNDROME DE MCCUNE ALBRIGHT

M. Gomes Porras<sup>a</sup>, B. de León Fuentes<sup>a</sup>, Á. Gómez de la Riva<sup>a</sup>, Á. Pérez Zamarrón<sup>a</sup>, M.I. Esteban Rodríguez<sup>a</sup>, J.J. Pozo Kreiling<sup>a</sup>, A. Royo Orejas<sup>a</sup>, J.C. Moreno Navarro<sup>a</sup>, G. Pérez de Nanclares<sup>b</sup> y B. Lecumberri Santamaría<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario La Paz. Madrid. España. <sup>b</sup>Laboratorio de (Epi)Genética Molecular. Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba. Osi Araba-Hospital Universitario. Vitoria-Gasteiz. Álava. España.

**Caso clínico:** Los quistes del III ventrículo (QV) suponen menos del 1% de las masas intracraneales con una incidencia de 3/1.000.000 personas/año. Pueden ser hallazgos incidentales o causar la muerte por herniación cerebelosa. El abordaje quirúrgico implica alta morbilidad. Presentamos el caso de un gran QV reseca de forma completa en paciente con gigantismo hipofisario por probable Sd. de McCune-Albright (MAC). Varón de 21 años diagnosticado, en otro centro, durante la infancia de pubertad precoz, DF fronto-orbitotomoido-esfenoidal e hipersecreción de GH. A los 11 años, ante hallazgo en RM de lesión hipofisaria nodular heterogénea quístico-necrótica de 2,2 cm, y difícil acceso por la DF, se propuso tratamiento con análogos de somatostatina (AS) que la familia rechazó. En 2013 fue derivado a Neurocirugía del Hospital Universitario La Paz para abordaje de alteraciones óseas y fue intervenido realizándose craneotomía bifrontal con liberación de ambos nervios ópticos y confirmación histológica de DF. En 2017, en estudio por alteración cognitiva, se detecta QV de 39 × 35 mm productor de hidrocefalia preacueductal con signos asociados de edema transependimario, por lo que es reintervenido mediante craneotomía frontal derecha y abordaje transcortical transventricular al III ventrículo con apertura de cisterna supraselar, y exéresis de QV y lesión hipofisaria. El estudio anatomopatológico reveló adenoma hipofisario con expresión de GH y PRL, con Ki67 9%. En el postoperatorio interconsultan a Endocrinología por diabetes insípida. Se diagnostica de acromegalia grave activa (GH 9,46 ng/mL, IGF1 1.202 ng/mL), déficit de ACTH, TSH y gonadotropinas y se inició tratamiento con AS y sustitución hormonal del resto de ejes.

**Discusión:** Presentamos el primer caso reportado de QV en gigantismo hipofisario por probable MAC. La DF dificulta la cirugía hipofisaria en estos pacientes. El desarrollo de QV debe ser descartado en pacientes con gigantismo activo y alteraciones del nivel de conciencia.

## 230. ENFERMEDAD DE MOYA-MOYA CON AFECTACIÓN HIPOFISARIA

C. Navea, I. Pavón, M. Merino, G. Guijarro, C. Pérez y P. Carrasco

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Getafe. España.*

**Introducción:** La enfermedad de Moya-Moya es una patología cerebrovascular crónica caracterizada por la estenosis bilateral pro-

gresiva de las arterias del polígono de Willis con aumento de circulación colateral anómala. Las manifestaciones clínicas incluyen ictus isquémico, ictus hemorrágico y epilepsia. Por lo general la sintomatología se resuelve progresivamente, quedando en algunos casos secuelas neurológicas, y en hasta un 50-70% de las ocasiones se instaura un deterioro progresivo de la función cognitiva. A continuación presentamos el caso clínico de un paciente con enfermedad de Moya-Moya con afectación hipofisaria, descrita en algunos casos en pacientes con esta patología.

**Caso clínico:** Paciente de 19 años con enfermedad de Moya-Moya, que presentaba como complicaciones secundarias epilepsia focal, infarto cerebral isquémico hemisférico derecho, coloboma ocular bilateral con discapacidad visual y dificultades de aprendizaje. Fue derivado a nuestras consultas en julio de 2015 por pubertad retrasada. A la exploración física presentaba un estadio de Tanner 3, con volumen testicular de 15 cc y un IMC de 34,9 kg/m<sup>2</sup>. Se había realizado cariotipo que fue normal (46XY). Se solicitó estudio hormonal que fue compatible con un panhipopituitarismo con déficit de gonadotropinas, GH y ACTH. Se completó estudio con una RMN hipofisaria que mostró un defecto de la línea media craneal con deformidad de la adenohipófisis y discreta desviación del tallo hipofisario. Se inició tratamiento sustitutivo con hidroaltesona y con testosterona. El paciente sigue revisiones en nuestras consultas con buena evolución.

**Discusión:** La enfermedad de Moya-Moya se caracteriza por una estenosis bilateral de las arterias del polígono de Willis y sus manifestaciones clínicas más frecuentes son ictus y epilepsia. A pesar de ser una manifestación clínica poco frecuente, es importante tener en cuenta la posible afectación hipofisaria.

### 231. USO DE PASIREOTIDE EN PACIENTES CON ACROMEGALIA NO CURADA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

P. León<sup>a</sup>, S.J. Galindo<sup>a</sup>, S. Berriel<sup>a</sup>, P. Guirado<sup>a</sup>, I. Aznar<sup>a</sup>, P. Soriano<sup>a</sup>, R. Ledesma<sup>a</sup> y Á. Caballero<sup>a</sup>

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. España.*

**Introducción:** Pasireotide se emplea como análogos de somatostatina (ASS) de 2ª generación en pacientes con acromegalia con fracaso de tratamiento quirúrgico y médico. Evaluar el control BQ con IGF-1 con el uso de pasireotide en 3 pacientes no curados.

**Casos clínicos:** Caso 1. Varón de 49 años remitido por hipogonadismo. Se confirmó sospecha de acromegalia por macroadenoma hipofisario de 1,4 × 1,4 cm e IGF-1 > 1.000 ng/ml. A pesar de cirugía y tratamiento con ASS durante 9 meses (octreotide LAR 30 mg), no se consiguió control BQ (IGF-1 605 ng/ml). En RMN no se detectó imagen y se desestimó pegvisomant por hepatopatía no filiada. Inició pasireotide 40 mg/mes con IGF-1 593 ng/ml y HbA1c 5,5%. Con la 1ª dosis se consiguió IGF1 normal, y tras 33 meses, persiste control BQ con IGF-1 205 ng/ml. Como efecto 2º, presentó GBA con HbA1c máxima 6,2%. Caso 2. Mujer de 60 años con macroadenoma hipofisario de 2,7 × 2,5 × 1,8 cm productor de GH (IGF-1 769 ng/ml). Inició lanreotide LAR 60-120 mg mensual con mal cumplimiento. Tras 6 meses poscirugía, persistencia BQ con IGF-1 de 771 ng/ml y en imagen restos de 1,2 cm. Se remitió a RT (50 Gy) e inició octreotide LAR 30 mg/mes, sin respuesta. Inició pasireotide 40 mg/mes con normalización de IGF-1 tras 1ª dosis y HbA1c 6,6%. Tras 3 dosis, IGF-1 normal y peor control glucémico con HbA1c 7,4%. Caso 3. Mujer de 37 años con macroadenoma hipofisario de 2,8 × 3,2 × 2,9 cm e IGF-1 1.195 ng/ml. Se inició lanreotide 60-90 mg/mes sin descenso de IGF-1. Se sometió a 1ª cirugía con persistencia en imágenes y BQ a 7 meses (IGF-1 869 ng/ml), reiniciando lanreotide 90 mg/mes y añadiendo pegvisomant 10 mg sc 3 v/sem. Se sometió a 2ª cirugía

(craneotomía parietal) con desarrollo de síndrome frontal, DI, hipotiroidismo central, diabetes y hemianopsia temporal de OI, sin control BQ, retomando lanreotide 120 mg/mes. Tras 9 meses, persistencia en imágenes con IGF1 405 ng/ml y HbA1c 6,4%. Se remitió a RT e inició pasireotide 40 mg/mes. Tras 1 dosis, descenso de IGF1 a 252 ng/ml y peor control glucémico con HbA1c 6,8%.

**Discusión:** Pasireotide presenta una eficacia superior en comparación con AAS 1ª generación. Como efecto secundario, se detectó un empeoramiento del control glucémico. Pasireotide podría ser el tratamiento estándar en pacientes inadecuadamente controlados con ASS.

### 232. LA TEMOZOLAMIDA EN MACROPROLACTINOMAS AGRESIVOS: NUESTRA EXPERIENCIA EN 2 CASOS

C. Gallego, E. Dios, E. Venegas, A. Martínez, F. Roldán, A. Kaen, E. Cárdenas, M. Chaves, M. Alonso y A. Soto

*Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.*

**Introducción:** Los prolactinomas son los tumores hipofisarios funcionales más comunes de la hipófisis. Aunque en la mayoría de los casos responden a agonistas dopaminérgicos, un pequeño porcentaje se hacen resistentes y presentan comportamiento agresivo. La temozolamida (TMZ) es un agente alquilante que en algunos estudios ha demostrado utilidad en estos casos. Presentamos la respuesta de dos de nuestros pacientes:

**Casos clínicos:** 1) Varón de 41 años de edad, diagnosticado a los 29 años de macroprolactinoma (17 × 16 × 15 mm y 10.016 mU/ml de PRL) por pérdida de visión. Comienza tratamiento con CAB, con buena respuesta, bajando PRL a 2.000 mU/ml, reduciendo tamaño a la mitad y normalizando visión. A los 3 años de tratamiento comienza a subir niveles de PRL y crece la lesión. Se interviene con una anatomía patológica (AP) de neoplasia de células cromóforas con atipia y Ki67 de 7%. Tras la cirugía a pesar de la reducción de tamaño, vuelve a presentar cifras elevadas de PRL con CAB 4 mg/semana y bromocriptina 2,5 mg/24h. Se inicia TMZ a dosis de 400 mg/24h durante 5 días al mes y disminuye tamaño y cifras de PRL tres años, volviendo a recrecer. Se reinterviene y se radia con 54 Gy. Lleva 39 ciclos de TMZ en tratamiento con resto estable y PRL elevada. 2) Mujer de 27 años, diagnosticada de macroprolactinoma (4 cm y 13.171 mU/ml de PRL) a los 19 años por amenorrea. Tras una evolución deficiente con tratamiento con CAB con 4 mg/semana, es operada vía transesfenoidal con AP de células adenoma acidófilo y Ki67 de 6-7%. Tras la cirugía de nuevo presenta mal control de PRL con CAB 4mg/semanal y bromocriptina 5 mg al día, por lo que radiamos con 46 Gy e iniciamos TMZ. Lleva 20 ciclos de TMZ de 400 mg/24h durante 5 días al mes durante dos años, una RM con resto de 8 × 11 × 12 mm y PRL controlada.

**Discusión:** La TMZ es una alternativa terapéutica en prolactinomas agresivos y resistentes a tratamientos convencionales. La respuesta en nuestra experiencia es parcial aunque mayor a la que presentan los análogos. El tiempo de mantenimiento en pacientes con larga expectativa de vida está por definir.

### 233. ADENOMA HIPOFISARIO PRODUCTOR DE GH Y TSH RESISTENTE A ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA

L. Díaz, S. González, A. Martín, F. García, N. Avello, A. Rabal, R. Rodríguez y E. Menéndez

*Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.*

**Caso clínico:** Mujer de 74 años con HTA, DL, DM2 de larga evolución con mal control, multidosis de insulina y RD, cardiopatía hipertensiva con hospitalizaciones múltiples por IC (ETT: dilatación de VI con

función severamente afecta), y sd ventilatorio mixto. En estudio por cefalea se realiza TC con masa hipofisaria. RMN: masa sellar de  $3,6 \times 3,3 \times 2,6$  cm con extensión supraselar. Sin afectación en el estudio oftalmológico. Estudio hormonal: TSH 2,28, T4L 3,46, T3L 5,57, AcTPO 93, TSI 1,1, GH 13,60, IGFI 426 [64-188], PRL 8,62, ACTH<sub>am</sub> 12,2, ACTH<sub>pm</sub> 12,4. Subunidad alfa libre 4,7 (N < 1,6). TSI negativos. Se inicia tratamiento con AASS. En 6 semanas se normaliza la IGFI pero no las hormonas tiroideas. Aumento progresivo de dosis hasta dosis máxima de ocreótideLAR, con respuesta sin normofunción. Se añade AASS de acción corta con buena tolerancia sin respuesta. Se procesan muestras por otros métodos y se descarta macroTSH. Se inician antitiroideos para alcanzar normofunción de cara a cirugía, que se consigue tras 6 semanas. Resección por vía transesfenoidal. En el postoperatorio presentó insuficiencia respiratoria con ingreso en UCI, recuperación lenta pero completa. AP: adenoma hipofisario, IHQ negativa para ACTH, LH, yTSH. Estudio de resistencia a hormonas tiroideas negativo. Persiste resto hipofisario e hipertiroidismo poscirugía, reinicia antitiroideos. Persiste IGFI elevada, reinicia AASS. Se administran 30 mCi de I131. 5 semanas tras su administración: TSH 7,6, T4L 1,64, T3L 2,4. Se inicia sustitución manteniéndose desde entonces en normofunción y estable clínicamente, con mejoría de las complicaciones de su hipertiroidismo.

**Discusión:** Los TSHomas son raros, 0,5-3% de los tumores hipofisarios funcionantes, y < 1% de las causas de hipertiroidismo. El tratamiento de elección es la cirugía vTE, previa restauración de normofunción. Más del 85% responden a AASS. En nuestro caso, ante persistencia tras tratamiento médico y alto riesgo para cirugía, se decidió administrar radioyodo para evitar la hiperfunción tiroidea.

### 234. NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA CAUSADA POR OSELTAMIVIR EN VARÓN CON ENFERMEDAD DE CUSHING

B. Lecumberri<sup>a</sup>, J. González<sup>b</sup>, T. Bellón<sup>b</sup>, C. Lamas<sup>c</sup>, E. Ramírez<sup>d</sup>, V. Lerma<sup>e</sup>, E. Ruiz<sup>f</sup> y L. Herranz<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario La Paz. Idipaz. Universidad Autónoma de Madrid. España. <sup>b</sup>Instituto de Investigación. Hospital Universitario La Paz. Idipaz. Madrid. España. <sup>c</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. España. <sup>d</sup>Servicio de Farmacología Clínica; <sup>e</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España. <sup>f</sup>Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Grupo Pielened. Madrid. España.

La necrolisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Lyell y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) son reacciones de hipersensibilidad retardada, graves y poco frecuentes secundarias a un fármaco. Sólo existe 1 caso reportado de enfermedad de Cushing (EC) y NET, y 2 de EC y SSJ. Presentamos un caso de EC por microadenoma hipofisario que 18 días tras inicio de oseltamivir (O) por gripe A, desarrolló una NET grave con resolución completa tras ciclosporina iv (C). Varón de 43 años que ingresó el 25-1-2014 en el Servicio de Traumatología del Hospital de Albacete por fracturas osteoporóticas múltiples. El estudio endocrinológico diagnosticó una EC por microadenoma hipofisario (5 mm). El 5-2-14 se confirmó gripe A e inició tratamiento con O y meropenem. El 6-2-14 inicia ketoconazol (K) 200 mg/12h y el 23-2-2014, 2 días tras inicio de teriparatida y testosterona, comenzó con eritrodermia rápidamente progresiva a despegamiento cutáneo > 30% de la superficie corporal (mucosa oral afectada, genital y ocular respetadas, signo de Nikolsky +, biopsia cutánea: NET). Tras suspensión de fármacos de sospecha y traslado a UCI del Hospital La Paz de Madrid por compromiso severo renal y respiratorio, se pautó C 5 mg/kg/día, se diagnosticó una bacteriemia por SARM que se trató con linezolid y un déficit de vitamina D grave que fue suplementado, con excelente evolución alcanzando reepitelización completa (> 95%) el 11-3-14. El 2-4-14 fue intervenido vía transesfenoidal con resección del adenoma

e insuficiencia adrenal postquirúrgica. El test de transformación linfocitaria fue + para O (> 2). La C e inmunoglobulinas iv son opciones de 1ª línea en la NET pero la utilidad de los corticoides sistémicos es controvertida. Su uso en pulsos en la fase inicial parece reducir la mortalidad. En nuestro paciente el hipercortisolismo anterior al inicio del O y posterior a la suspensión del K, así como su control durante el tratamiento con K, podría haber impactado de forma dual en el curso de la NET.

### 235. HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO COMO PRESENTACIÓN DEL SÍNDROME DE CUSHING

Ó. Moreno, D.P. Meneses y G. Fernández

Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

**Introducción:** Aunque el hipercortisolismo es una causa de hipogonadismo hipogonadotropo (Hh), es excepcional que el síndrome de Cushing (SC) se exprese clínicamente como Hh, en ausencia de otra semiología más o menos típica del exceso crónico de glucocorticoide, tal como, obesidad central y facial, síndrome metabólico, atrofia del tejido celular subcutáneo, depresión o miopatía proximal. Presentamos dos pacientes con SC cuya única manifestación clínica ha sido Hh.

**Casos clínicos:** Paciente 1: varón de 33 años que consulta por disminución de libido y astenia de 2 años de evolución. Se objetiva Hh (Testosterona 112 ng/dl, LH < 0,1, FSH < 0,4) e hipercortisolismo autónomo ACTH dependiente, con lesión hipofisaria de 4 mm. Clínicamente no presentaba ningún otro signo de Cushing (IMC 22, TA 128/76, glucemia y perfil lipídico normales, y ausencia de signos cutáneos). Tras cirugía transesfenoidal se obtiene curación del SC y normalización de la función testicular. Paciente 2: mujer de 27 años que consulta por amenorrea secundaria de 3 años de evolución. La exploración física (IMC 21,2, TA 130/85) y la bioquímica básica fueron normales. El estudio hormonal mostró Hh e hipercortisolismo autónomo ACTH independiente por adenoma suprarrenal derecho de 3,7 cm. La suprarrenalectomía normalizó la función glucocorticoide y restauró la función ovárica con ciclo regular, seguida de una gestación normal.

**Discusión:** 1. El SC es una causa de hipogonadismo hipogonadotropo reversible, que puede ser su única expresión clínica. Por tanto, es obligado descartar el SC ante la presencia de Hh adquirido, aparentemente idiopático. 2. La escasa repercusión metabólica y fenotípica en algunos pacientes con SC puede obedecer a una modulación de la amplificación de la acción intracelular pre-receptor de cortisol por menor actividad del enzima 11β-hidroxi-esteroide-dehidrogenasa tipo 1, que reduce la cortisona (inactiva) a cortisol, y de expresión fundamentalmente hepática y grasa visceral.

### 236. ABERRANT 5TH4 RECEPTORS AS CAUSE OF SUBCLINICAL CUSHING'S SYNDROME DUE TO ACTH-INDEPENDENT BILATERAL MACRONODULAR ADRENAL HYPERPLASIA: CASE REPORT

J.B. Quiñones<sup>a</sup>, P. Benavent<sup>a</sup>, B. Vega<sup>a</sup>, H.F. Escobar<sup>b</sup> and M. Luque<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Endocrinology and Nutrition. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. Spain. <sup>b</sup>Diabetes, Obesity and Human Reproduction Research Group. Universidad de Alcalá & Hospital Universitario Ramón y Cajal & Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria Irycis & Centro de Investigación Biomédica en Red Diabetes y Enfermedades Metabólicas. Madrid. Spain.

**Introduction:** Bilateral macronodular adrenal hyperplasia (BMAH) is a rare cause (< 1%) of endogenous Cushing's syndrome (CS). Aber-

rant ectopic or eutopic receptors to GIP, catecholamines, luteinizing hormone or serotonin (5-HT<sub>2</sub>) and many other receptors have been described as the cause of autonomous production of glucocorticoids by the adrenal cortex in this subtype of CS. Accordingly, in vivo protocols that study different responses to physiological and pharmacological tests have been developed for the screening of the involvement of such aberrant receptors in these particular CS cases.

**Case report:** A 66-year-old woman referred to our Department for the study of BMAH. After confirming the presence of ACTH-independent hypercortisolism by lack of suppression to dexamethasone and the presence of suggestive adrenal images, we performed a 4-day screening protocol to test functionally the presence of aberrant receptors. We found a positive response of cortisol to the stimulation with metoclopramide consisting of a 63% increase in serum cortisol concentrations, suggesting the presence of aberrant 5TH<sub>4</sub> receptors in the surface of the membrane in the *zona fasciculata* of the adrenal cortex. Because the only commercially available drug with antagonist 5TH<sub>4</sub> receptor properties is amitriptyline, we submitted the patient to metoclopramide stimulation test after a single 25 mg dose of oral amitriptyline. The abnormal serum cortisol response and the physiological aldosterone increase were partially blunted. Hence, we started a therapeutic trial with amitriptyline 75 mg once a day with no apparent immediate side effects.

**Discussion:** Screening for aberrant receptors in patients with BMAH and mild CS is mandatory as it may result into a chance to pharmacologic therapy as an alternative to adrenal surgery.

### 237. SÍNDROME DE CUSHING SECUNDARIO A ADENOMA ADRENOCORTICAL ECTÓPICO

M. Merino, I. Pavón, G. Guijarro, C. Navea, N. Modroño, S. Gómez, C. Pérez, P. Carrasco, A. Broccoli y R. Elviro

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Getafe. España.*

**Introducción:** Los adenomas adrenocorticales son responsables del 10-20% de todos los síndromes de Cushing (SC). La secreción ectópica de cortisol por este tipo de adenomas es extremadamente rara.

**Caso clínico:** Mujer de 53 años remitida a la consulta por mal control DM2; realizaba tratamiento con insulina glargina 34 UI c/24h. Presentaba peso 67,8 Kg, talla 152 cm, IMC: 29,4 kg/m<sup>2</sup>, TA: 140/90, perímetro de cintura 113 cm, sin estrías. Mal control el último año (HbA1C 8,3-10,6%) con ganancia progresiva de peso. Se solicitaron más pruebas complementarias: CLU 222,4 µg/T. diuresis, cortisol tras 1 mg DXM 17,5 µg/dl, cortisol tras 0,5 mg DXM c/6h durante 2 días 16,5 µg/dl y ACTH < 5 pg/ml; compatible con SC ACTH independiente. En CT abdomen, se visualizaban glándulas suprarrenales de tamaño y morfología normal; en pelvis menor adyacente al canto uterino izquierdo de identificaba masa sólida de 5,5 cm. Se realizó gammagrafía con iodo-colesterol, sin captación en la zona teórica de las suprarrenales y en la pelvis izquierda sí se apreciaba captación que correspondía a la masa descrita en CT. Se intervino quirúrgicamente, siendo la AP compatible con adenoma corticosuprarrenal originado en tejido adrenal ectópico del área del ligamento ancho izquierdo. Tras la cirugía mejoró el control metabólico: P 59.800 kg (IMC 25,8 kg/m<sup>2</sup>), TA 120/70, GL basal 97 mg/dl, HbA1C 5,9%.

**Discusión:** La secreción ectópica de cortisol supone una causa excepcional de SC ACTH independiente. En este caso, la localización de la masa se justifica porque en la quinta semana de gestación, el mesoblastoma comienza a proliferar y diferenciarse, y ocasionalmente forma células adrenocorticales y sexuales. Posteriormente, estos dos tipos de células se separan y migran; fragmentos del tejido adrenocortical se dispersan formando las glándulas adrenales ectópicas (en ovario, testículo, riñón...). Cuando se considera la

producción ectópica de cortisol hay que revisar la patología, embriología y el perfil hormonal.

### 238. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE MASA GÁSTRICA: EL TUMOR GLÓMICO. A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Zapatero<sup>a</sup>, M. Gomes<sup>a</sup>, Y. Fernández<sup>a</sup>, J. González<sup>b</sup>, L. Guerra<sup>c</sup>, Ó. Cerezo<sup>c</sup>, A. Truco<sup>c</sup>, T. García<sup>d</sup>, L. Herránz<sup>a</sup> y C. Álvarez<sup>a</sup>

*<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Cirugía General; <sup>c</sup>Servicio de Anatomía Patológica; <sup>d</sup>Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.*

**Introducción:** El tumor glómico (TG) es una lesión de comportamiento generalmente benigno, derivado de las células musculares lisas del glomus vascular. Las localizaciones extracutáneas son raras; en el estómago se han descrito alrededor de 130 casos.

**Caso clínico:** Varón de 35 años, con funduplicatura de Nissen por hernia de hiato, con epigastralgia intensa de meses de evolución. En la gastroscopia se detectó lesión de 12 mm no ulcerada, en antro prepilórico, que parecía depender de la submucosa. En el estudio anatomopatológico de la muestra se observó una población celular monomorfa, en nidos, con expresión inmunohistoquímica de CD56, pero no de sinaptofisina ni cromogranina, y mínimamente proliferativa (1% Ki67). Analíticamente, CgA 55 ng/mL, NSE 10,24 ng/mL, gastrina 25,8 pg/mL y 5HIAA 3,24 mg/24h (todos en de rango de normalidad). En la resonancia magnética (RM) de abdomen no se evidenció afectación ganglionar ni enfermedad a distancia y en Octreoscan no hubo captación patológica. Con la sospecha de probable tumor neuroendocrino (TNE) gástrico tipo 3 se realizó gastrectomía subtotal con reconstrucción en Y de Roux. En la pieza de resección se observó una masa expansiva centrada en la muscular propia, constituida por células epitelioides de núcleos ovales y citoplasmas claros con bordes bien definidos. El panel inmunohistoquímico orientado según la morfología mostró expresión de marcadores de músculo liso y negatividad de la mayor parte de los neuroendocrinos, así como una tinción pericelular individual de colágeno IV. El diagnóstico final fue de TG gástrico sin signos de malignidad, con invasión vascular focal de significado incierto.

**Discusión:** 1) El TG gástrico puede por su forma de presentación confundirse inicialmente con TNE gástrico tipo 3. 2) La rareza del TG en esta localización puede dificultar su tipificación, especialmente en muestras pequeñas. Es imprescindible, por tanto, incluirlo en el diagnóstico diferencial de las masas gástricas.

### 239. ANTICUERPOS HETEROFÍLICOS: INTERFERENCIA EN LA MEDICIÓN DE HORMONAS TIROIDEAS

C.M. Peteiro Miranda, A. Agudo Tabuenca, J.J. Ortez Toro, B. Sanz Martínez, L. Irigoyen Cucalón, L. Borau Maorad, J. Campos Fernández, A.L. Medrano Navarro, E. Aguillo Gutiérrez y M.A. Sancho Serrano

*Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.*

**Introducción:** La valoración funcional del eje tiroideo se realiza mediante inmunoanálisis. En pacientes con T4L y/o T3L elevadas, y valores normales o aumentados de TSH, es necesario realizar un diagnóstico diferencial que incluya interferencia en la determinación de laboratorio por presencia de anticuerpos y yatrogenia farmacológica, entre otros. Los anticuerpos heterofílicos son anticuerpos humanos contra inmunoglobulinas de otras especies animales que pueden producir interferencias método-específicas. Su prevalencia es del 20-40%, y aumenta en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales.

**Caso clínico:** Paciente de 56 años sin antecedentes médicos ni hábitos tóxicos conocidos, en contacto permanente con animales. Remitida desde Atención Primaria por objetivarse en analítica T4L y TSH elevadas, sin clínica tiroidea ni neurológica. Constantes vitales, exploración física e IMC dentro de la normalidad. En análisis seriados persiste la elevación de T4L y TSH con T3L normal, anticuerpos anti-tiroideos positivos y TSI negativos. Ecografía tiroidea con tiroides de tamaño normal, ligeramente hipocogénico y moderadamente hipervascularizado. Dada la discordancia clínico-analítica se contacta con el laboratorio ante la sospecha de una posible interferencia en las determinaciones. Se detectan anticuerpos heterofílicos que provocan valores de T4L falsamente elevados. Finalmente, se diagnostica a la paciente de hipotiroidismo primario autoinmune y se inicia tratamiento sustitutivo.

**Discusión:** Ante resultados de hormonas tiroideas persistentemente discordantes es fundamental la realización de una anamnesis y exploración física detallada, descartar problemas metodológicos y detectar interferencias con el fin de evitar la toma de decisiones terapéuticas equivocadas, estudios y exploraciones innecesarias.

#### 240. HIPERTIROIDISMO COMO MANIFESTACIÓN INICIAL DE ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL INVASIVA

R. Ballester<sup>a</sup>, L. Martínez<sup>a</sup>, E. Parreño<sup>b</sup>, A. Fornovi<sup>d</sup>, M.V. García<sup>e</sup>, C. Palomarés<sup>c</sup>, M. Martínez<sup>c</sup>, E. Saura<sup>f</sup>, M.C. Muñoz<sup>f</sup> y M.S. Marín<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Hospital Virgen del Castillo. Yecla. España. <sup>b</sup>Hospital de La Vega Lorenzo Guirao. Cieza. España. <sup>c</sup>Hospital Comarcal del Noroeste. Caravaca de La Cruz. España. <sup>d</sup>Hospital Vega Baja. Orihuela. España. <sup>e</sup>Hospital Santa Lucía. Cartagena. España. <sup>f</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

**Introducción:** La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) es una entidad que engloba dentro de sí misma varias entidades relacionadas con el embarazo y caracterizada por la proliferación anormal de tejido trofoblástico y secreción de b-HCG. Incluye un amplio espectro que abarcan desde la enfermedad trofoblástica premaligna hasta patologías malignas caracterizadas por su potencial invasivo y metastásico. Proceden habitualmente de la mola hidatiforme pero pueden originarse de una gestación normal, un aborto o un embarazo ectópico. Pueden complicarse con un hipertiroidismo por estimulación del receptor de TSH por b-HCG debida a reactividad cruzada.

**Caso clínico:** Mujer de 39 años, sin AP de interés, remitida a consulta por cuadro clínico de nerviosismo, palpitaciones y pérdida ponderal y hallazgos analíticos compatibles con hipertiroidismo primario. Autoinmunidad tiroidea negativa y ecografía cervical sin alteraciones. Buena respuesta inicial a tratamiento con tiamidas y propranolol. En revisión refiere tose seca irritativa y disnea progresiva con TAC Tx que muestra patrón reticulointersticial y nódulos sólidos bilaterales de hasta 3 cm. Rehistoriando a la paciente refiere oligomenorrea desde primera gestación, la cual requirió extracción manual placentaria, sin legrado. Ante sospecha clínica se solicita b-HCG que muestra un valor de 345.419,0 mUI/L. Estudio ginecológico confirma el diagnóstico de ETG con metástasis pulmonares e hipertiroidismo por b-HCG que responden, ambos, a tratamiento específico quimioterápico sin requerir tiamidas desde 4º ciclo.

**Discusión:** La concomitancia de alteraciones en el perfil tiroideo en pacientes con ETG es relativamente común, por lo que no debemos olvidar esta rara causa de hipertiroidismo en mujeres en edad fértil, con gestaciones recientes o alteraciones menstruales, siendo de vital importancia su reconocimiento y tratamiento adecuados en caso de adicción de síntomas generales como tos, disnea o dolor torácico.

#### 241. HIPERTIROIDISMO POR ENFERMEDAD DE GRAVES Y STRUMA OVARI: UN CASO CLÍNICO

C. Fernández-Trujillo Moujir<sup>a</sup>, C.A. Rodríguez Pérez<sup>a</sup>, M. Morón Díaz<sup>a</sup>, A.M. González Lleó<sup>a</sup>, A. Ibarra Santana<sup>a</sup>, A.M. Sánchez García<sup>a</sup>, F.J. Nóvoa Mogollón<sup>b</sup> y M. del Pino Alberiche Ruano<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Insular de Las Palmas de Gran Canaria. España. <sup>b</sup>Hospital San Roque. Las Palmas de Gran Canaria. España.

**Introducción:** El struma ovarii es un teratoma especializado compuesto predominantemente de tejido tiroideo maduro (más del 50% del tejido ovárico total) siendo el hipertiroidismo clínico y bioquímico poco frecuente (5-8% de casos). Describimos el caso de una paciente con struma ovarii asociado a enfermedad de Graves y compararlo con la literatura disponible.

**Caso clínico:** Mujer de 57 años diagnosticada de enfermedad de Graves a los 54 años. Tras 1 año y medio de tratamiento con metimazol recibió tratamiento con 15 mCi <sup>131</sup>I, sin embargo, analíticamente persiste hipertiroidea por lo que continúa con antitiroideos. 6 meses más tarde tras episodio de trombosis yugular interna izquierda espontánea es diagnosticada de neoplasia de ovario derecha realizándose histerectomía + doble anexectomía + omentectomía parcial. La anatomía patológica evidencia struma ovarii de 9 cm consistente en neoplasia folicular con cambios de células de Hürthle de potencial maligno incierto. Un mes más tarde se evidencia en analítica hipotiroidismo franco (rastreo corporal total en ese momento negativo) por lo que se inicia tratamiento con levotiroxina lográndose la normalización de la función tiroidea. Sin embargo, comienza con oftalmopatía no presente previamente, probablemente debido a la rápida normalización de la función tiroidea. Se trata de una paciente con enfermedad de Graves e hipertiroidismo refractario que finalmente es diagnosticada de un struma ovarii. Realizando una revisión de la literatura disponible sólo se han descrito 16 casos en la literatura desde 1970 hasta la fecha. Además, se trata del primer caso descrito con proliferación folicular de células de Hürthle.

**Discusión:** El struma ovarii puede estar enmascarado por una enfermedad de Graves lo cual puede retrasar años su diagnóstico. Por este motivo, aunque se trate de una condición rara, debemos sospecharlo en mujeres de edad media con hipertiroidismo refractario.

#### 242. HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS EN PACIENTE CON HIPERTIROIDISMO POR ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

A. Jiménez, E. Mena, M. Noval, G. Serra, I. Argüelles, S. Tofé, M. Codina, H. García y J.R. Urgelés

Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca. España.

**Introducción:** La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad granulomatosa rara de etiología desconocida. La presentación clínica es muy variable según el órgano afectado y puede ser sistémica o localizada. La afectación del tiroides es extremadamente rara.

**Caso clínico:** Mujer de 26 años fumadora y asmática. Remitida a la consulta por hipertiroidismo diagnosticado por clínica de astenia, palpitaciones, pérdida de 4 kg de peso, intolerancia al calor, aumento del número de deposiciones, nerviosismo e irritabilidad de 2 meses de evolución. A la exploración física destacaba bocio difuso grado 1, exoftalmos bilateral, temblor distal y taquicardia (120 lpm). Analítica con TSH < 0,01 µUI/mL, T4L 1,48 ng/dL, T3L 7,93 ng/dL y anticuerpos anti-receptor TSH y anti-TPO positivos. Gammagrafía tiroidea con captación aumentada de forma difusa. Se confirmó hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow. La paciente

recibió tratamiento con fármacos antitiroideos durante más de 3 años, con persistencia del hipertiroidismo por mal cumplimiento. Se propuso cirugía por la afectación ocular, realizándose una tiroidectomía total. En la histología destacaban nódulos con acúmulos histiocitarios de núcleo alargado, irregular, con hendiduras y positivos para CD1a y S-100. Se diagnosticó de una histiocitosis de células de Langerhans en contexto de una tiroiditis autoinmune. El estudio de extensión mostró afectación pulmonar leve. Se remitió a la consulta de Hematología para seguimiento.

**Discusión:** En la HCL, la manifestación endocrina más frecuente es la diabetes insípida. La afectación tiroidea es excepcional, se presenta más frecuentemente con bocio eutiroideo o con hipotiroidismo, aunque suele diagnosticarse mediante el estudio histológico tras cirugía del tiroides. El estudio de extensión es necesario para descartar afectación sistémica y seguimiento posterior.

#### 243. ALTERACIÓN DEL FACTOR DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDO, RABDOMIÓLISIS Y BRADICARDIA COMO SÍNTOMAS GUÍA DE HIPOTIROIDISMO

M.D. Andreu<sup>a</sup>, F. Pazos<sup>b</sup>, Í. Tejada<sup>a</sup>, C. Marcote<sup>b</sup>, L. Ruiz<sup>c</sup>, L. Agea<sup>a</sup> y Á. González<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Endocrinología. Hospital Sierrallana. Torrelavega. España.

<sup>b</sup>Endocrinología; <sup>c</sup>Cardiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

**Introducción:** El hipotiroidismo constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes en Endocrino. Siendo varias las etiologías, la clínica típica suele ser astenia, ganancia de peso e intolerancia al frío. Dado el acceso a la sanidad hoy en día, no es frecuente encontrarnos con hipotiroidismos evolucionados con repercusiones sistémicas tan severas como el caso que presentamos a continuación.

**Caso clínico:** Mujer de 72 años, inicialmente sin antecedentes de interés, que acude a urgencias, derivada desde MAP, por bradicardia sintomática con FA bloqueada, Insuficiencia renal aguda con filtrado glomerular estimado de 13, hiperpotasemia, elevación de CK, LDH y transaminasas, pancitopenia y alteración de la coagulación. Clínicamente: consciente y orientada con aceptable estado general, semiología de insuficiencia cardíaca congestiva, rasgos toscos con piel engrosada, madarosis y edemas en EEII. No bocio palpable. No exoftalmos. Ingresada en U. Coronarias con respuesta incompleta a tratamiento, precisando fármacos cronotrópicos, se sospecha alteración del factor de Von Willebrand, planteándose el diagnóstico de un hipotiroidismo primario como causa. Rehistoriando a la paciente comenta que recibió I-131 hacía más de 30 años sin seguimiento posterior. Datos posteriores: T4L indetectable, T3L 0,48 pg/ml, TSH 5,58 mIU/L, gonadotropinas y eje corticotropo normal, prolactina 1,6 ng/ml. RMN hipotálamo-hipofisaria: sin hallazgos patológicos. Evolución: tras inicio del tratamiento progresivo con levotiroxina, la paciente presenta mejoría espectacular de todos los parámetros y corrección de todas las alteraciones previas, sin precisar de otros tratamientos al alta.

**Discusión:** El diagnóstico diferencial en las presentaciones clínicas atípicas resulta una herramienta fundamental para llegar al diagnóstico correcto. Nuestro caso es un claro ejemplo de adaptación crónica a un hipotiroidismo primario que finalmente presenta las manifestaciones musculares, cardíacas y hematológicas descritas en la literatura, pero no habituales en nuestras consultas.

#### 244. QUISTE CERVICAL COMO MANIFESTACIÓN DE UN CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

M.T. Gallego<sup>a</sup>, L. Vera<sup>b</sup>, M. Martín<sup>a</sup>, G. Kyriakos<sup>a</sup>, A. Meoro<sup>a</sup> y C. del Peso<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia. España.

<sup>b</sup>Hospital Rafael Méndez. Lorca. España.

**Introducción:** Las masas quísticas cervicales representan múltiples entidades patológicas. La edad de presentación y el examen clínico nos dan el diagnóstico diferencial. En adultos se consideran malignas hasta demostrar lo contrario. La eco es a menudo usada para la evaluación inicial. La PAAF tiene un rol suplementario para la confirmación del diagnóstico, pero su éxito depende de la experiencia del patólogo.

**Caso clínico:** Se presenta a una mujer de 41 años, con una masa en el triángulo cervical posterior izquierdo, con una plexopatía braquial severa. La RMN mostró una masa tabicada de 72 × 57 × 47 mm con componentes sólidos y quísticos, con desplazamiento contralateral de la vía aérea y anterior del músculo ECM y carótida y yugular izquierdas, así como micronódulos tiroideos bilaterales (descritos en la eco tiroidea previa). La PAAF fue no diagnóstica pero el diagnóstico inicial fue un Linfangioma quístico y la paciente fue tratada con Picinabil (OK-432) sin ningún resultado. 6 meses más tarde se sometió a una resección quirúrgica informando la AP de nódulo linfático metastásico quístico de Ca papilar de tiroides. La Eco cervical repetida encontró un nódulo en el lóbulo izquierdo del tiroides de 1 cm, pobremente definido, con microcalcificaciones. Se realizó una tiroidectomía total con linfadenectomía cervical bilateral. El diagnóstico final fue un Ca papilar de tiroides de 12 mm con gran afectación linfática bilateral.

**Discusión:** Los nódulos metastásicos de cánceres de cabeza-cuello, especialmente el Ca papilar de tiroides son los tipos más comunes de metástasis nodales que se presentan como masas quísticas en el cuello. El 80% de estas masas en mayores de 40 años se deben a nódulos linfáticos necróticos. En eco la presencia de calcificaciones punteadas dentro del componente sólido del nódulo quístico obliga a la búsqueda de un papilar primario del tiroides. Las lesiones quísticas cervicales son comunes en los estudios de imagen. La presentación clínica junto a las características de la imagen por eco doppler y/o TAC ayudan en el diagnóstico. Estas modalidades de imagen también ayudan para un plan óptimo preoperatorio.

#### 245. NÓDULO TIROIDEO TÓXICO COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE UN CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES

F.J. Santamaría<sup>a</sup>, E. Fernández<sup>a</sup>, V. de Diego<sup>a</sup>, N. Utrilla<sup>a</sup>, I. Martín<sup>b</sup> e I. Fernández<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Radiodiagnóstico; <sup>c</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Cruces. Vizcaya. España.

**Introducción:** La presencia de hiperfunción tiroidea por un nódulo tiroideo virtualmente excluye la posibilidad de malignidad del mismo. Presentamos el caso de una paciente con hipertiroidismo y un nódulo tiroideo hipercaptador en la gammagrafía que enmascaraba la presencia de un carcinoma anaplásico adyacente al mismo.

**Caso clínico:** Mujer de 64 años remitida por aparición reciente de bulto en cuello. Refería decaimiento general, nerviosismo y pérdida de 3-4 Kg de peso. A la exploración nódulo tiroideo izquierdo de unos 6 cm, duro. FC 100 lpm, temblor fino distal. Se objetiva hipertiroidismo (FT4 2,8 ng/dL, TSH < 0,01 µU/mL, TSI < 0,1 UI/L). Se realizó gammagrafía tiroidea que mostraba un gran nódulo hipercaptante que ocupa LTI, inhibiendo el resto de la glándula. Debido a las características palpatorias y aparición brusca del nódulo se realizó valoración ecográfica del mismo apreciándose un bocio multinodular con nódulo dominante izquierdo sospechoso de malignidad (masa heterogénea que ocupa el LTI de 52 × 35 mm, con calcificaciones groseras y finas, bordes mal delimitados, con vascularización central y periférica) y adenopatías laterocervicales izquierdas patológicas en nivel IV. Se realizó biopsia del nódulo en la que se apreció infil-

tracción del tejido tiroideo por carcinoma indiferenciado, y similar resultado en adenopatía del nivel IV izquierdo. Se solicitó PET en el que se objetiva LTI multinodular con calcificaciones en su interior, hipometabólico en su porción superior (hipercaptante en la gammagrafía tiroidea) y gran masa hipermetabólica, que prácticamente engloba el anterior nódulo, de elevada intensidad (Suv máximo 15,6) que desplaza cartílago tiroideo y tráquea hacia la derecha, compatible con naturaleza maligna.

**Discusión:** La coexistencia de estas dos patologías es excepcional, habiéndose descrito previamente un único caso en la literatura. El juicio clínico siempre debe prevalecer sobre la aplicación estricta de los protocolos de estudio de los nódulos tiroideos.

## 246. CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES DE LARGA SUPERVIVENCIA

S. Berriel, S.J. Galindo, P. León, P. Guirado, I. Aznar, P. Soriano y Á. Caballero

*Hospital Universitario de Canarias. España.*

**Introducción:** El carcinoma anaplásico de tiroides es una neoplasia indiferenciada derivada del epitelio folicular tiroideo, poco frecuente (corresponde aproximadamente al 5% de todos los cánceres tiroideos), más frecuente en mujeres (7:1). Su comportamiento es muy agresivo y tiene una elevada mortalidad, con una supervivencia media desde el diagnóstico de 3 a 7 meses.

**Caso clínico:** Paciente mujer de 52 años, remitida a las consultas de Endocrinología del Hospital Universitario de Canarias por aparición de tumoración cervical en el mes previo, con aumento progresivo de tamaño, asociado a odinofagia, disfagia para sólidos y disnea nocturna. Sin antecedentes personales de interés, ni antecedentes familiares de tireopatía. Laboratorio: TSH 2,43  $\mu$ U/ml. Ecografía cervical: nódulo tiroideo heterogéneo de 30 x 32 x 39 mm en LTD de predominio sólido, con algún área quística en su interior, de bordes bien definidos, con aumento de la vascularización y halo hipoeoico. No se apreciaron adenopatías sospechosas de malignidad. PAAF del nódulo: carcinoma pobremente diferenciado con áreas anaplásicas de tiroides. TAC cuello, tórax, abdomen y pelvis: aumento del tamaño del LTD con extensión a mediastino superior, a expensas de gran nódulo de 34 x 34 x 53 mm condicionando un discreto desplazamiento contralateral de la tráquea. Sin evidencia de metástasis a distancia. Se realizó tiroidectomía total bilateral con vaciamiento ganglionar funcional dcho, (compartimentos I,II,III y IV). Informe anatomopatológico: carcinoma indiferenciado (anaplásico) de tiroides: T4aN0M0, estadio IVa. Todos los ganglios linfáticos remitidos se encontraban libres de infiltración tumoral. Recibió radioterapia adyuvante (59,4 Gy) con buena tolerancia, y tratamiento sustitutivo con levotiroxina, calcio y 1-25 dihidroxivitamina D. Sin evidencia de recidiva de la enfermedad a los 3 años de seguimiento.

**Discusión:** El carcinoma anaplásico de tiroides es poco frecuente, pero de baja supervivencia a corto plazo. Motiva la comunicación de este caso la presencia de una supervivencia libre de enfermedad prolongada en una paciente que al diagnóstico presentaba un estadio IVa.

## 247. MUTACIÓN SDHA. UN CAMBIO DE ENFOQUE EN EL SEGUIMIENTO

D.G. Ariadel, M.Á. Valero, M.G. Llaro, I. Quiroga, P. de Diego y B. Blanco

*Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. España.*

**Introducción:** Los paragangliomas son tumores raros, derivados de células cromafines; uno de cada 3 pacientes con paragangliomas

presenta mutaciones germinales. A continuación presentamos el caso clínico de un paraganglioma con mutación genética infrecuente.

**Caso clínico:** Mujer con antecedentes de miocardiopatía dilatada diagnosticada a los 6 meses de vida, portadora de VHC. A la edad de 21 años fue valorada por dolor abdominal y tras pruebas de imágenes se identificó una masa anexial derecha. En laparotomía exploradora se encontró una masa retroperitoneal de 5,1 cm sugestiva de paraganglioma muy vascularizada y próxima a la arteria iliaca interna, suspendiéndose la cirugía para completar estudio. Se constató clínica de crisis adrenérgicas, TAS de 140 mmHg, normetanefrinas en orina elevadas y la MIBG confirmó la presencia de una masa pélvica derecha, sin otras captaciones patológicas. Se procedió al alfa y beta bloqueo según protocolo y se intervino. Los test genéticos fueron negativos para mutaciones en SDHD-C-B-AF1-AF2. Las catecolaminas y metanefrinas tras intervención fueron normales. Al cabo de 5 años de la intervención y sin seguimiento de la paciente por incomparecencia; se nos informa de la presencia de mutación en el gen de la SDHA c.457-1 G > A, se indica estudio genético a sus padres y de ser positivo alguno de ellos a sus tres hermanos, se retoma el seguimiento de la paciente con pruebas tanto bioquímicas como de imagen por el riesgo alto de nuevos paragangliomas.

**Discusión:** La presencia de mutaciones en pacientes con paraganglioma es alta, y mucho mayor al tratarse de jóvenes, cuando los test genéticos son negativos debemos reservar muestras, para realizar estudios genéticos en el futuro. La mutación en la SDHA se ha encontrado en niños con miocardiopatía dilatada, lo que puede justificar la cardiomiopatía de esta paciente.

## 248. PRESENTACIÓN ATÍPICA DEL SÍNDROME PARAGANGLIOMA TIPO 4: PARAGANGLIOMA/ FEOCROMOCITOMA (PHEO/PGL) Y ADENOMA HIPOFISARIO

I. Berges-Raso<sup>a</sup>, O. Giménez-Palop<sup>a</sup>, I. Capel<sup>a</sup>, L. Albert<sup>a</sup>, L. Casamitjana<sup>a</sup>, A. Cano<sup>a</sup>, D. Subías<sup>a</sup>, A. Caixàs<sup>a</sup>, G. Llorb<sup>b</sup> y M. Rigla<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Oncología. Hospital Universitario Parc Taulí. Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí 13pt. UAB. Sabadell. España.

**Introducción:** Los paragangliomas son tumores neuroendocrinos extra-adrenales derivados del sistema nervioso autónomo. Un 33-50% están asociados a síndromes genéticos, algunos relacionados con mutaciones de genes que codifican el complejo enzimático succinil-deshidrogenasa (SDH). Se han descrito 5 síndromes derivados de las diferentes mutaciones. El síndrome paraganglioma 4 (PGL4) se relaciona con una mutación en el gen SDHB en el locus 1p. 36,1-35 e incluye el complejo pheo/PGL.

**Caso clínico:** Varón de 56 años remitido para estudio de macroadenoma hipofisario. A raíz de la muerte de su hermano gemelo a los 40 años tras una cirugía de un feocromocitoma, se inicia el estudio del paciente por HTA secundaria. Es diagnosticado de un paraganglioma del órgano de Zuckerkandle del que se intervino en 1998. En una RM solicitada en 2014 dentro de un estudio de alteración de la marcha, se objetivó un macroadenoma hipofisario con crecimiento supraselar de 30 x 24 mm. El estudio hormonal hipofisario fue normal excepto por la presencia de una hiperprolactinemia de 42,2 ng/mL. cromogranina A (CA) de 2.795,8 ng/mL (8-100) y dopamina (DA) en orina de 24 h discretamente elevada en dos determinaciones. Ante la sospecha de recidiva del paraganglioma se le sometió a un gammagrafía con MIBG y un Octreoscan-Indio<sup>111</sup> que fueron negativos. Se realizó una resección completa del macroadenoma por vía endoscópica transesfenoidal con bloqueo alfa con fenoxibenzamina previo. La inmunohistoquímica fue positiva para prolactina, LH, FSH y sinaptofisina. El estudio genético demostró que era portador de la mutación c.166-170delCCTCA en el gen SDHB. Tras la cirugía desta-

có una disminución de CA (933,1 ng/mL) y una normalización de la DA en orina.

**Discusión:** Mutaciones causantes del complejo pheo/PGL pueden estar asociadas a adenomas hipofisarios, especialmente el complejo enzimático SDH. Debería considerarse el estudio genético en todos los pacientes con pheo/PGL y adenoma hipofisario.

#### 249. PARAGANGLIOMAS MÚLTIPLES FAMILIARES

Y. Suleiman, C. Escobar, E. Arjonilla, M. Martínez, E. Sánchez, D. Romero, G. García y F. Illán

*Hospital Morales Meseguer. Murcia. España.*

**Introducción:** Los paragangliomas familiares pueden ser debidos a distintas mutaciones germinales, suelen ser multifocales, localizados en cabeza y cuello y también en mediastino, abdomen y pelvis. La edad de presentación es menor en relación a los tumores esporádicos.

**Caso clínico:** Presentamos el caso de una familia con síndrome de paraganglioma familiar tipo 1 por mutación en el gen de la succinato deshidrogenasa tipo D. Se trata de 2 hermanos afectos. Uno de ellos tiene un hijo afecto. Se trata de una mutación c.337\_340 del GACT en el exón 4 del gen SDHD que provoca un cambio p.As-p113fsx20 presente en todos los miembros afectos de la familia. El primer hermano es un paciente de 57 años diagnosticado de glomus timpánico derecho tratado con radioterapia y de paragangliomas carotídeos derecho e izquierdo y yugular derecho intervenidos. Como complicaciones queda con parálisis laríngea y de pares bajos precisando traqueostomía. Posteriormente se realiza adrenalectomía suprarrenal por feocromocitomas bilaterales. Tras recidiva del glomus yugular izquierdo se pauta tratamiento con análogos de somatostatina que no tolera, recibiendo finalmente radiocirugía. Actualmente en seguimiento de posible paraganglioma retroperitoneal, no funcionante. Este paciente tiene un hijo que presenta un glomus carotídeo izquierdo intervenido y otro yugulotimpánico izquierdo tratado mediante radiocirugía. Durante el seguimiento se detectan varios glomus carotídeos derechos en observación. El segundo hermano tiene 52 años y presenta glomus carotídeos bilaterales. Tras cirugía del glomus carotídeo derecho presenta una trombosis carotídea perioperatoria y un accidente cerebrovascular isquémico. Posteriormente recibe radioterapia. Durante el seguimiento se detecta una masa yugulocarotídea izquierda de 3 × 2,1 × 5,5 cm, una recidiva del glomus derecho y un adenoma suprarrenal izquierdo no funcionante en observación.

**Discusión:** Este caso de síndrome de paraganglioma familiar tipo 1 muestra la complejidad de la presentación de los casos, la dificultad en el seguimiento de este tipo de tumores, en su mayoría no secretores así como el tratamiento de los mismos.

#### 250. NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE MEN 2A. FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA ASOCIADOS

A. Lizarraga, A. Zabalegui, E. Etxeberria, M. Pérez de Ciriza, M. Dublang y M.T. Gutiérrez

*Hospital Universitario de Basurto. Vizcaya. España.*

**Caso clínico:** Describimos el caso de una mujer de 39 años que consulta por bultoma en cuello. Antecedentes: esquizofrenia paranoide en tratamiento con paliperidona. No otros antecedentes personales o familiares de interés. Acude a nuestra consulta a petición de su médico por palpación de bocio asintomático. Refiere astenia, tratada con suplementos nutricionales. Exploración física, se palpan varios nódulos en ambos lóbulos tiroideos de unos 2-3 cm. Eco tiroidea, en LTD nódulo de 2,2 × 1,7 cm, y en LTI nódulo de 2,3 × 3,6 cm

ambos hipoecogénicos con calcificaciones groseras. Se objetivan adenopatías laterocervicales subcentrímetricas con pérdida de hilio. Se realiza BAG y la anatomía patológica muestra positividad para cromogranina y calcitonina. Análisis: PTH 245 pg/mL, Ca 11,21 mg/dL, calcitonina 6.889 pg/dl, metanefrina. 10.215 µg/24h, normetanefrina 5.412 µg/24h, cromogranina A 590 pg/ml. TAC: tiroides aumentado de tamaño con lesiones hipodensas en ambos lóbulos. Suprarrenal izquierda con gran tumoración de 7,5 × 6,6 cm de características heterogéneas y varias adenopatías próximas a la tumoración. Se sospecha un síndrome de neoplasia endocrina múltiple; MEN 2A. Estudio del genético: presenta la alteración c.1900T > C/p. Cys634 en heterocigosis localizada en el exón 11. Se interviene inicialmente de la masa suprarrenal realizándose una suprarrenalectomía izquierda. Anatomía patológica: feocromocitoma de 7 cm y paraganglioma adyacente de 1,5 cm. Una semana tras la cirugía normalizan las cifras de metanefrinas, con un valor de 55 µg/24h y normetanefrina 240 mµg/24h. Semanas después se practica tiroidectomía total, paratiroidectomía múltiple dejando in situ un remanente de paratiroides superior izquierda, linfadenectomía central bilateral niveles VI-VII y disección radical modificada bilateral niveles II-III-IV y V. Anatomía patología confirma el diagnóstico de carcinoma medular bilateral limitado al tiroides con 2 focos de 3,5 y 3,6 cm y múltiples ganglios positivos en ambos lados. Queda pendiente el estudio genético de los familiares.

**Discusión:** Los MEN 2A son poco frecuentes y el hallazgo de un feocromocitoma junto a un paraganglioma lo hace más excepcional aún. Describimos un caso que debutó con un desarrollo franco de las neoplasias típicas de este síndrome.

#### 251. ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS EN PACIENTE CON MEN1

M. Martín<sup>a</sup>, M.T. Gallego<sup>a</sup>, A. Meoro<sup>a</sup>, L. Vera<sup>b</sup>, M. Ruiz<sup>a</sup>, M. Candela<sup>a</sup>, E. Terol<sup>a</sup>, C. del Peso<sup>a</sup>, M.B. Gómez<sup>a</sup> y N. García-Talavera<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia. España.*

<sup>b</sup>*Hospital Rafael Méndez. Lorca. España.*

**Introducción:** El síndrome MEN1, se debe a la mutación de un gen en el cromosoma 11q13 y se caracteriza por la asociación de tumores de las paratiroides, pancreáticos y la hipófisis anterior. Se han descrito tumores en la suprarrenal, carcinoides, lipomas, angiofibromas... El desarrollo de un adenocarcinoma (ADC) de páncreas es extremadamente infrecuente.

**Caso clínico:** Mujer 63 años, con hipoparatiroidismo tras paratiroidectomía por HPT1° recidivante. En estudio por cuadro constitucional se objetiva en TAC nódulo de 1,5cm en unión de cabeza-cuerpo pancreático con dilatación de conducto pancreático e infiltración de VMS sin otras lesiones. La RM evidencia lesión microquística compatible con cistoadenoma seroso vs ADC pancreático. El estudio citológico sospechó malignidad. El estudio de extensión evidenció aumento de un nódulo pulmonar conocido. La citología informó de TNE de bajo grado tipo carcinóide. El estudio de hormonas del tracto GI fue normal; destacaba CA19,9 elevado y cromogranina A discretamente elevada. Se decidió cirugía, objetivándose tumoración irrecusable con infiltración de mesocolon y VMS (AP: ADC de páncreas). El análisis genético detectó la mutación c.1521delC/p. Arg521GlyfsTer43 en MEN1.

**Discusión:** En el síndrome MEN1 los tumores neuroendocrinos (TNE) se localizan fundamentalmente en el tracto gastrointestinal, se dan en el 30-70% de los pacientes. Un 50% producen hormonas, asociándose con distintos síndromes clínicos. De los pancreáticos los más frecuentes son los gastrinomas. En nuestra paciente el aumento del CA19.9 sugirió la posibilidad de una histología no compatible con TNE. La excepcionalidad del caso la constituye la histología del tumor pan-

creático de ADC, cuya sospecha inicial fue un TNE pancreático en el contexto de un posible MEN 1 que a posteriori se confirmó. El estudio exhaustivo de lesiones pancreáticas con estudios hormonales, marcadores tumorales y la iconografía es indispensable para su evaluación. La existencia de este tumor en el seno del MEN 1 es excepcional.

## 252. HIPERANDROGENISMO GRAVE

L. Vera<sup>a</sup>, M.T. Gallego<sup>b</sup>, M.S. García<sup>a</sup>, C. del Peso<sup>b</sup>, A. Meoro<sup>b</sup>, N.V. García-Talavera<sup>b</sup>, M.B. Gómez<sup>b</sup> y M. Romero<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Rafael Méndez. Lorca. España. <sup>b</sup>Hospital Universitario Reina Sofía. Murcia. España.

**Introducción:** La hipertecosis ovárica es un cuadro de hiperandrogenismo e insulinoresistencia graves, de aparición típica en mujeres posmenopáusicas.

**Caso clínico:** Niña de 12 años que acude con cuadro de virilización. No antecedentes personales de interés y como antecedentes familiares: abuela materna con diabetes mellitus tipo 2. Desde hace 10 meses crecimiento progresivo de vello terminal en cara, abdomen superior, mamas, zona interpectoral y zona lumbar, caída abundante del cabello, acné facial y cambios en la voz. Pubarquia y axilarquia a los 10 años. No menarquía. No contacto con preparados de testosterona exógenos. Puntuación en la Escala de Ferriman Gallewey de 28, acantosis nigricans cervical, hipertrofia marcada de clitoris y botón mamario. Analítica: glucemia 78 mg/dl, HbA1c 4,8%, FSH 7,47 (3,6-12,5 mU/ml), LH 10,33 (1,7-12,5), prolactina 21,47 (6-30 ng/ml), 17 OH-PG 2,8 (0,1-1,4 ng/ml), DHEAS 96,3 (33,9-280 µg/dl), androstendiona 3,1 (0,5-4,7 ng/ml), testosterona total 4,23 (0,06-0,82 ng/ml), testosterona libre 6,2 (0,2-3,2 pg/ml), SHBG 7 (20-140 nmol/l), cortisol basal 28 (6,2 -19,4 µg/dl), insulinemia 100,9 uU/ml (2,6-24,9). El estudio del hipercortisolismo y déficit de 21 hidroxilasa fueron negativos. RMN pélvica: ovarios aumentados de tamaño con múltiples imágenes quísticas periféricas con estroma central hipointenso. Glándulas suprarrenales normales. Se sometió a una laparoscopia con una resección en cuña ovárica bilateral. Anatomía patológica: hipertecosis ovárica con receptos positivos para andrógenos. Tras cirugía: testosterona total 4,12 ng/ml. Inició tratamiento con flutamida 250 mg/día y metformina 2.000 mg/día. La paciente presentó la menarquía a los dos meses de iniciar el tratamiento.

**Discusión:** El interés clínico de nuestro caso, radica en la gravedad del cuadro, la temprana edad de aparición y el difícil manejo terapéutico de esta patología en mujeres premenopáusicas.

## 253. TUMOR OVÁRICO DE CÉLULAS ESTEROIDEAS SIN OTRA ESPECIFICACIÓN (NOS) EN 2 ETAPAS DE LA VIDA

P. Benavent<sup>a</sup>, J.B. Quiñones<sup>a</sup>, E. Benito<sup>a</sup>, S. Alonso<sup>a</sup>, A. Bayona<sup>a</sup>, L. Montañez<sup>a</sup>, B. Vega<sup>a</sup>, M. Luque<sup>b</sup> y H.F. Escobar<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España. <sup>b</sup>Grupo de Investigación en Diabetes, Obesidad y Reproducción Humana. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ramón y Cajal y Universidad de Alcalá de Investigación Sanitaria. IRYCIS & Ciberdem. Madrid. España.

**Introducción:** La clínica es la clave del proceder diagnóstico-terapéutico en casos de hiperandrogenismo tumoral.

**Casos clínicos:** Presentamos 2 casos clínicos que acuden a la Consulta Monográfica de Endocrinología Reproductiva, con diagnóstico final común de hiperandrogenismo por tumor de los cordones sexuales. La paciente 1 consultó a los 15 años de edad por hirsutismo de inicio brusco y rápida progresión, acné y amenorrea de 12 meses de evolución, tras haber presentado ciclos regulares tras la menarquía

ocurrida a los 10 años de edad. A la exploración destacaban acantosis nigricans retrocervical y Ferriman-Gallwey modificado (FGm) de 20 (+ depilación), sin otros signos de virilización. Ante esta clínica sugerente de origen tumoral se solicitó valoración sonográfica urgente evidenciándose lesión ovárica izquierda compatible con neoplasia germinal. Una TC abdomino-pélvica descartó patología suprarrenal. La analítica demostró testosterona total en rango tumoral (504 ng/dl). Tras tumorectomía laparoscópica, el diagnóstico anatomopatológico fue de tumor de células esteroideas NOS. La paciente 2 consultó a los 68 años de edad por alopecia de distribución androgenética de 4 años de evolución. La exploración física confirmó la alopecia (Ludwig: II-2/III), FGm de 4, hipertrofia muscular y clitoromegalia. La TC abdomino-pélvica evidenció una masa ovárica izquierda sospechosa de neoplasia. La testosterona total fue de 423 ng/dl con un DHEAS de 2270 ng/ml. Tras anexectomía bilateral el diagnóstico final fue de tumor de células esteroideas NOS.

**Discusión:** El hiperandrogenismo tumoral puede acontecer en cualquier etapa de la vida de la mujer. La anamnesis y exploración física guían el diagnóstico de estas pacientes, que requiere una exploración radiológica prioritaria que no debe verse retrasada a la espera de determinaciones hormonales. El tumor ovárico de células esteroideas NOS es una entidad poco frecuente que debe incluirse en este diagnóstico diferencial.

## 254. PROBABLE RESISTENCIA A LA PTH CON DEFECTO MOLECULAR DESCONOCIDO (IPPSDX) EN UNA PACIENTE CON DERMATITIS A LA PROGESTERONA

B. de León<sup>a</sup>, M. Gomes<sup>a</sup>, N. Hernández<sup>b</sup>, A. Sánchez<sup>b</sup>, J.J. Salazar<sup>a</sup>, P. Lafuente<sup>c</sup>, P. Barranco<sup>d</sup>, L. Herranz<sup>a</sup> y B. Lecumberrí<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario La Paz. Idipaz. Universidad Autónoma de Madrid. España. <sup>b</sup>Servicio de Dermatología; <sup>c</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia; <sup>d</sup>Servicio de Alergología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

El trastorno inactivador de la señalización PTH/PTHrP con defecto molecular desconocido (IPPSDX, inactivating PTH/PTHrP signalling disorder) se refiere a un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por una alteración en la respuesta a la PTH, que cursa habitualmente con hipocalcemia, hiperfosfatemia y PTH elevada, en las que no se logra identificar una causa (epi)genética. Se trata de una mujer de 44 años que consultaba por brotes de lesiones cutáneas pruriginosas, que se iniciaron tras el segundo parto y resurgían en la segunda mitad de cada ciclo menstrual. Durante el tercer embarazo desaparecieron, reapareciendo tras el parto una vez más. Desde entonces con brotes severos días antes de la menstruación. El aspecto de las lesiones variaba, y mejoraban con ciclos orales de corticoides. El estudio dermatológico concluyó una dermatitis autoinmune por progesterona y se inició tratamiento con dapsona con mejoría de las lesiones en ausencia de efectos secundarios. Destacaban también niveles de calcio sérico (Ca) bajos y elevados de PTH en presencia de valores normales de vitamina D. El estudio inmunológico no detectó anticuerpos anti-PTH, anti-tiroideos, anti-hipófisis y anti-ovario y el estudio genético no reveló mutaciones del gen GNAS. Esta situación de probable resistencia a PTH encajaría dentro del diagnóstico de IPPSDx. Se inició tratamiento con calcio vía oral; tras lo cual los valores de Ca normalizaron, persistiendo niveles de PTH levemente elevados con normalizaciones transitorias coincidiendo con periodos en los que seguía tratamiento con corticoides. Aunque sí hay casos reportados de pacientes con IPPSD y enfermedades autoinmunes (lupus, síndrome de Sjögren, síndrome de Evans, tiroiditis de Hashimoto), este sería el primer caso de IPPSD asociado a una dermatitis autoinmune a la progesterona. La normalización transitoria de los niveles de PTH durante la corticoterapia apoyaría la hipótesis de un probable origen autoinmune de la hipocalcemia.

### 255. HIPOCALCEMIA GRAVE EN UNA PACIENTE ASINTOMÁTICA TRAS DENOSUMAB. UN RETO DIAGNÓSTICO

J. Altemir<sup>a</sup>, A. Barragán<sup>a</sup>, J.A. Chena<sup>a</sup>, J.F. Martínez<sup>b</sup> y J. Artal<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Hospital San Jorge. Huesca. España. <sup>b</sup>Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza. España. <sup>c</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

**Introducción:** Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que tiene un efecto antiosteolítico y se puede recomendar como fármaco de primera línea para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica con riesgo de fractura. La incidencia global de efectos adversos de denosumab es similar a la de placebo, describiéndose la hipocalcemia como efecto secundario muy raro, más frecuente en pacientes con insuficiencia renal grave.

**Caso clínico:** Mujer de 55 años, con antecedentes de cirugía bariátrica (Scopinaro) en 2007, depresión, y fractura de Colles reciente, ingresada desde Urgencias por hipocalcemia grave (calcio total 5,1 mg/dl). En la anamnesis dirigida refiere ligera debilidad muscular y sensación de parestesias en extremidades superiores e inferiores sin tetania. Presenta un síndrome diarreico de larga evolución como consecuencia de la derivación biliopancreática, técnica malabsortiva, y reconoce abandono del tratamiento habitual de calcio y vit D en los últimos 2 meses, lo que inicialmente nos orienta al diagnóstico de una hipocalcemia por mala absorción post cirugía bariátrica y falta de adherencia al tratamiento. Durante el ingreso precisa la administración de calcio parenteral a dosis elevadas para su resolución. Una vez iniciado el tratamiento oral, y a pesar de incrementar los suplementos de calcio y vit D, se objetiva de nuevo una hipocalcemia grave y persistente (calcio 6,6 mg/dl) sin clínica característica, lo que nos lleva a considerar la etiología de la hipocalcemia y preguntar a la paciente, que confirma el tratamiento previo con denosumab, 3 semanas antes. La paciente es dada de alta tomando 3 g de calcio al día y vit D con recuperación posterior de la calcemia. El interés de la comunicación radica en la hipocalcemia tan grave en ausencia de sintomatología característica en una paciente en tratamiento previo con denosumab, con función renal conservada intervenida de cirugía bariátrica.

## Nutrición

### 256. EFFECTIVENESS OF VARIOUS NUTRITION EDUCATION METHODS ON NUTRITION KNOWLEDGE ATTITUDE AND PRACTICES OF SCHOOL GOING CHILDREN

A. Chughtai<sup>a</sup>, K. Jamil<sup>a</sup>, S. Iqbal<sup>a</sup> and T. Hussain<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Food Science and Human Nutrition. University of Veterinary and Animal Sciences. <sup>b</sup>Agha Khan University Hospital. Pakistan.

**Introduction and objectives:** Imparting nutrition education in schools may help students to make healthier food choices. The aim of the study was to compare the effectiveness of three nutrition education methods on knowledge, attitude and practices (KAP) of school going children and to identify the most effective approach.

**Methods:** It was a quantitative, pretest and posttest nutrition education intervention study. The study participants included students (n = 166) of ages 10-11 years which were randomly divided into three groups. Three nutrition education sessions on balanced diet were carried out with a time interval of one week. They were delivered by three different approaches (audio-visual, verbal, handouts). A closed ended KAP questionnaire and a food frequency ques-

tionnaire was used for data collection. Data was collected prior to and after the study. Comparisons were made between the three methods using paired t test. ANOVA was used to determine the differences between three delivery methods.

**Results:** A statistically significant difference was observed post-nutrition education intervention in the three groups with audio-visual method being the most effective when compared with the other two methods. The mean nutrition knowledge scores were statistically (p < 0.05) higher in the audio-visual group (83.4 ± 10.7) when compared with the verbal lecture (68 ± 11.2) and handouts (57.8 ± 14.0). The mean score of attitude for audiovisual group (92 ± 7) were higher when compared with handouts (80 ± 13) and verbal lectures (80 ± 15). The practices mean scores were also higher in the audio-visual group (58 ± 08) when compared with other two delivery methods which were handouts (54 ± 12) and verbal lectures (56 ± 7). There was statistical significant (p < 0.05) improvement in the consumption of milk, yogurt, flat bread and mutton after nutrition education intervention.

**Conclusions:** The audio-visual method was the most effective method in improving the KAP of school going children.

### 257. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN ADULTA CON FENILCETONURIA ATENDIDA EN LA UNIDAD DE METABOLOPATÍAS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO

S. Dueñas Disotuar<sup>a</sup>, E. Moreno Venegas<sup>a</sup>, E. Dios Fuentes<sup>a</sup>, M. Bueno de Dios<sup>b</sup>, A. González Meneses<sup>b</sup>, C. Gallego Casado<sup>a</sup> y A. Soto Moreno<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición;

<sup>b</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

**Introducción:** La fenilcetonuria (PKU) es un error innato del metabolismo de la fenilalanina donde la acumulación de fenilalanina no tratada de forma precoz puede llevar a deterioro neurocognitivo irreversible, convulsiones, conductas aberrantes, síntomas psiquiátricos, entre otros. De aquí la importancia de conocer las características clínicas y el grado de control de los pacientes con esta patología atendidos en nuestra unidad.

**Métodos:** Estudio descriptivo que incluye todos los pacientes > 18 años con PKU atendidos en nuestra Unidad de Metabolopatías desde 2013-16. Se analizaron las siguientes variables: sexo, edad actual, edad al diagnóstico, grado de gravedad, diagnóstico tardío, genotipo, tipo de tratamiento, grado de control, embarazos y presencia de comorbilidades.

**Resultados:** Se estudiaron 45 pacientes, 55,6% (25) de los cuales eran mujeres con edad media de 32 [21-55] años. 86,7% (39) tenían un diagnóstico de PKU clásica, 11,1% (5) PKU moderada y solo un 2,2% (1) eran PKU leve, siendo el 31,1% (14/45) de diagnóstico tardío. Entre las comorbilidades podríamos citar: sobrepeso/obesidad en el 33,3%, dislipemia 17,8%, HTA en el 8,9%, osteopenia/osteoporosis 22,2%, déficit de B12 en el 13,3% y déficit de ácido fólico en el 11,1%. Se encontraron 51 mutaciones diferentes, siendo las más comunes: IVS10nt-11g > a (10), I65T (6), V388M (6), IVS4nt+5g > 1 (6). En cuanto a la edad del diagnóstico 67,4% (29) se diagnosticaron en el primer mes de vida, 2,3% (1) entre 1-3 meses, 4,7% (2) entre los 3 meses- 1 año, 23,3% (10) entre los 1-5 años y solo 2,3% (1) con > 10 años. Actualmente, 84,4% (38) de los pacientes se encuentran en tratamiento nutricional y 15,6% (7) con sapropterina, teniendo el 53,3% (24) niveles de fenilalanina < 10 mg/dl. El 47,4% (18/38) de los pacientes con tratamiento nutricional tenían niveles de fenilalanina < 10mg/dl a diferencia del 100% (7) de los pacientes con sapropterina.

**Conclusiones:** A pesar de que la mayoría de los pacientes analizados tenían un diagnóstico inicial de PKU clásica, gracias a un diag-

nostico precoz en un porcentaje considerable de los casos se ha logrado actualmente un control adecuado de los niveles de fenilalanina con dieta y sapropterina al menos en la mitad de los pacientes. El tratamiento con sapropterina es un tratamiento muy efectivo para aquellos pacientes sensibles.

## 258. EFECTO METABÓLICO Y NUTRICIONAL DE UNA DIETA HIPOCALÓRICA DE FORMA AGUDA EN UN PERIODO CORTO DE TIEMPO

M. Elena López, M. Martínez García, I. Azcona Monteal, P. Trincado Aznar, F.J. Acha Pérez y L. Pérez Fernández

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.*

**Introducción y objetivos:** Modificar el estilo de vida mejora a medio plazo el perfil lipídico, junto a pérdida de peso, poco relevante en práctica clínica frecuentemente. Analizamos los cambios del perfil metabólico y nutricional con una ingesta baja en calorías de forma aguda.

**Métodos:** Ensayo clínico, 19 varones voluntarios sanos, sin obesidad, dislipemia ni hipertensión. Durante 9 días se sustituye su dieta habitual por 2 litros de Nutrison® bajo en sodio, que aporta 2.000 kcal al día (78 g de grasa). El día previo y último de la intervención se determina en sangre colesterol total (Col-T), triglicéridos (TGL), LDL-col y HDL-col. Junto, transferrina, albúmina, prealbúmina, proteína transportadora del retinol (RBP) y glucemia. Los sujetos se pesan diariamente.

**Resultados:** Edad media entre 18 y 30 años, talla 178,47 ± 5,75 cm; peso 81,4 ± 8,8 kg. Los resultados analíticos fueron, previo y último día de intervención, respectivamente: Col-T (mg/dl): 177,8 ± 29,4 y 137,3 ± 20,6, descenso de 40,5 mg/dl (22,7%, p < 0,00001); LDL-col (mg/dl): 107,4 ± 29,2 y 78,8 ± 17,8 descenso de 28,6 mg/dl (26,6%, p < 0,000001); HDL-col (mg/dl): 52,6 ± 11,8 y 44,7 ± 10,2 descenso de 7,9 mg/dl (15%, p < 0,00003); TGL (mg/dl): 88,7 ± 55,3 y 67,4 ± 37,1 (descenso de 21,3 mg/dl, 24%, p < 0,0008); LDL-col/HDL-col: 2,19 ± 0,88 y 1,89 ± 0,72 descenso de 0,3 (13,7%, p < 0,01). En el perfil nutricional disminuyó significativamente, la prealbúmina (30,3 ± 7,4 y 24,8 ± 5,8 mg/dl), albúmina (4,5 ± 0,3 y 4,36 ± 0,3 mg/dl), RBP (3,9 ± 0,9 y 3 ± 0,7 mg/dl) no así, la transferrina (241,9 ± 29,6 y 228,1 ± 30,8 mg/dl), y glucemia (85,9 ± 6 y 83,5 ± 5,5 mg/dl). Pérdida de 1,7 kg de peso de forma significativa, al inicio y manteniéndose estable a lo largo del estudio.

**Conclusiones:** Con una dieta hipocalórica se observa una reducción en los valores lipídicos, en un periodo de tiempo muy corto y junto a ello, una pérdida de peso inicial mantenida. No se producen alteraciones nutricionales grandes, sin alcanzar valores analíticos patológicos próximos.

## 259. IMPACTO DE LA INTERVENCIÓN DIETÉTICA EN LA EVOLUCIÓN DE LA INGESTA PROTEICA Y LA SARCOPENIA EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO

L.M. Gajete, B. Pintor, P. Fernández, M.L. González, D.E. Barajas, M. Alejo, A. Hernández, S. García, I. Cano y M.D. Ballesteros

*Complejo Asistencial Universitario de León. España.*

**Introducción:** La sarcopenia (SC) es la pérdida de masa muscular y fuerza de etiología multifactorial, frecuente durante la hospitalización y con consecuencias pronósticas para el paciente.

**Objetivos:** Valorar el impacto de la educación nutricional en la evolución de ingesta proteica, SC y parámetros clínicos.

**Métodos:** Estudio prospectivo realizado en marzo-abril 2017 a pacientes adultos ingresados en Medicina Interna. Una dietista-nu-

tricionista realizó valoración nutricional completa al ingreso y a la semana de hospitalización, recogiendo peso, talla, recuerdo de 24h y bioimpedancia eléctrica (BIA) mediante BIA 101 [masa muscular (MM), masa grasa (MG), agua corporal (AC) y ángulo de fase (AF)]. Se calculó el índice de masa apendicular (IMA). Se realizó una educación nutricional básica para mejorar ingesta proteica. Tras 30 días se revisaron reingresos, exitus y días de estancia hospitalaria. El análisis estadístico incluyó pruebas t-Student.

**Resultados:** Se incluyeron 44 pacientes (26 mujeres), con edad media 70,8 (DE 17,5) años. Al ingreso el peso medio fue 67,2 (DE 15,6) Kg. La ingesta fue de 1.551,3 (DE 703,7) Kcal y 62,4 (DE 30,3) g de proteínas. La composición corporal fue de 20,7 (DE 9,3) kg de MG, 26,2 (DE 7,7) kg y 34,1 (DE 7,3) kg, AF 5,5 (DE 0,9)° e IMA 3,1 (DE 1,6) kg/m<sup>2</sup>. A la semana, solo 20 pacientes seguían ingresados y no hubo diferencias estadísticamente significativas en su composición corporal. La ingesta aumentó a 1831,1 (DE 554,0) Kcal (p = 0,045) y 76,0 (DE 25,4) g (p = 0,047). Hubo una tendencia no significativa a un mayor número de reingresos en aquellos que redujeron el consumo de proteínas.

**Conclusiones:** Una educación nutricional adecuada parece aumentar la ingesta proteica y energética de los pacientes hospitalizados, lo que evita la pérdida de masa magra durante la hospitalización.

## 260. CONSULTA NUTRICIONAL PARA VALORACIÓN E INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA EN PACIENTES PENDIENTES DE INTERVENCIÓN DE CARCINOMA COLORRECTAL

J.Á. Romero, E. Jiménez, C. Carretero, J.I. López, L.F. Sánchez, M. de la Calle, J.A. Irlles, G. Martínez de Pinillos y M.V. Cózar

*Hospital de Valme. Sevilla. España.*

**Introducción:** Los pacientes candidatos a cirugía de cáncer colorrectal pueden presentar desnutrición por la propia patología tumoral. Esto debe corregirse preoperatoriamente para alcanzar buenos resultados quirúrgicos.

**Objetivos:** Determinar el estado nutricional en nuestra población y conocer el tipo de soporte nutricional necesario.

**Métodos:** Estudio descriptivo incluyendo a pacientes en preoperatorio de cirugía programada por carcinoma colorrectal, excluyendo a los que precisan neoadyuvancia o cirugía urgente, durante un periodo de 12 meses (mayo de 2016 a abril de 2017). En el mes previo a la intervención, se valoran en consulta de Nutrición, indicándose el soporte nutricional acorde con su estado.

**Resultados:** Estudiados 123 pacientes, edad 68,8 ± 10,19 años, el 59,3% varones. La valoración subjetiva global fue de 51,2% tipo A (bien nutridos), 39% B (desnutrición moderada o en riesgo) y 8,9% C (desnutrición grave). Las variables antropométricas analizadas fueron peso en varones de 82,40 kg ± 17,14 y en mujeres de 69,52 kg ± 14,71, IMC en varones 28,92 ± 5,31 Kg/m<sup>2</sup> y en mujeres 28,90 ± 5,32 Kg/m<sup>2</sup>. Perímetro abdominal de 105,8 ± 12,1 cm. En cuanto a los valores analíticos: albúmina de 3,66 ± 6,13 g/dL y transferrina de 270,4 ± 61,7 mg/dL. Los resultados indicaron alta prevalencia de obesidad abdominal y una desnutrición proteica leve. Recibieron nutrición enteral domiciliar completa oral el 4,4% de los pacientes, generalmente por cuadro suboclusivo intestinal, desde la valoración hasta la intervención. En el 91,1% precisaron suplementos nutricionales orales los 5 días previos a la cirugía.

**Conclusiones:** Los pacientes con cáncer colorrectal, en preoperatorio de cirugía programada presentaron baja prevalencia de desnutrición grave, requiriendo nutrición enteral total hasta la intervención. La prevalencia de obesidad abdominal fue elevada. Son necesarios estudios que valoren la repercusión quirúrgica de la mejoría del estado nutricional en estos pacientes.

### 261. INFLUENCIA DEL DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO, EL ESTADIO TUMORAL Y LA CAQUEXIA EN ASPECTOS NUTRICIONALES

A. Hernández<sup>a</sup>, A. Vidal<sup>a</sup>, B. Pintor<sup>a</sup>, M.C. Guindel<sup>b</sup>, D.E. Barajas<sup>a</sup>, M. Pedraza<sup>c</sup>, M.A. Rodríguez<sup>c</sup>, A. Urioste<sup>a</sup>, I. Cano<sup>a</sup> y M.D. Ballesteros<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Sección de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria; <sup>c</sup>Servicio de Oncología. Complejo Asistencial Universitario de León. España.

**Introducción:** Los pacientes oncológicos suelen presentar alteraciones de la ingesta y de la composición corporal, debido a factores relacionados con la propia enfermedad y con los tratamientos recibidos.

**Objetivos:** Evaluar la capacidad funcional, la presencia de desnutrición, la ingesta y la composición corporal de pacientes oncológicos en función de: tipo de tumor, estadio tumoral y caquexia.

**Métodos:** Estudio prospectivo en 106 pacientes remitidos a consulta de Nutrición entre marzo-2013 y junio-2016, tras cribado de desnutrición positivo mediante *Malnutrition Screening Tool*. Se recogieron los siguientes datos: diagnóstico y estadio tumorales, parámetros antropométricos (peso habitual y en consulta, talla, masa grasa -MG- y magra, cálculo del índice de masa magra-IMM-), ingesta dietética y dinamometría. La caquexia se definió con los criterios del *Cancer-Cachexia Study Group* y la presencia de desnutrición con la valoración subjetiva global.

**Resultados:** El 60,4% eran varones de 66,7 (1,2) años, con un peso al inicio del tratamiento de 65,2 (1,2) kg. El tumor más prevalente fue el gástrico (27,4%) y el estadio más prevalente, el IV (29,2%). El 81,2% de los pacientes tenían desnutrición y el 37% caquexia. La desnutrición fue más prevalente en los pacientes con cáncer de páncreas (94,6%) y de estómago (89,7%), siendo significativas las diferencias en la prevalencia según el tipo de tumor ( $p = 0,009$ ) y también en función de la presencia o no de caquexia (84,9% vs 76,3%;  $p = 0,007$ ). Por tipo de tumor se objetivaron diferencias en la pérdida de peso previa ( $p < 0,001$ ) y en la MG ( $p = 0,035$ ). También se encontraron diferencias en relación con la presencia o ausencia de caquexia en la dinamometría (24 (8,4) vs 28,7 (9,8) kg;  $p = 0,02$ ), pérdida de peso (13,4 (6,1) kg vs 7,8 (6,5) kg;  $p < 0,001$ ) e ingesta tanto global (1.397 (625) vs 1.960 (475) kcal/día;  $p < 0,001$ ) como proteica (59,9 (28,3) vs 81,5 (24,1) g/kg/día;  $p < 0,001$ ). No se encontraron diferencias significativas en los parámetros evaluados en función del estadio tumoral.

**Conclusiones:** El tipo de tumor y la caquexia influyen en las alteraciones de la composición corporal, en la prevalencia de desnutrición y en la pérdida de peso de los pacientes oncológicos. La caquexia además se asocia con reducción de la ingesta y de la capacidad funcional.

### 262. LA HOSPITALIZACIÓN COMO FACTOR DE RIESGO DE DESNUTRICIÓN EN EL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

T. Ramos Martínez, R. Villar Taibo, A. Vidal Casariego, M.P. García Pérez, D. Barajas Galindo, A. Hernández Moreno, S. García Arias, A. Urioste Fondo, I. Cano Rodríguez y M.D. Ballesteros Pomar

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Asistencial Universitario de León. España.

**Introducción:** La malnutrición en el enfermo oncohematológico hospitalizado es muy prevalente y aumenta su morbimortalidad y estancia, más marcada en los que ingresan normonutridos y se desnutren durante el ingreso.

**Objetivos:** Estudiar la incidencia de desnutrición durante la hospitalización en pacientes oncohematológicos que ingresaron normonutridos, y el efecto de la intervención nutricional.

**Métodos:** Estudio de cohorte longitudinal en pacientes ingresados en Hematología en 2016. Se evaluó el riesgo de desnutrición al ingreso en todos los pacientes (exclusión: ingresos < 24 horas y situaciones terminales) mediante el *Malnutrition Screening Tool* (MST) y se repitió semanalmente en aquellos con resultado normal. Se incluyeron todos los enfermos con MST normal al inicio y alterado en la reevaluación, a los que se les efectuó una valoración nutricional completa (VN) (antropometría y proteínas viscerales) y soporte nutricional (SN) en los casos indicados.

**Resultados:** Cumplieron criterios para realizar MST 276/336 ingresos totales en Hematología. De ellos, el 48,2% (133) tuvieron un MST normal inicial, detectándose 28 casos de deterioro nutricional en la reevaluación semanal, que constituyen nuestra población de estudio. Esto representa un 21,1% (28/133) de los pacientes que ingresaron con buen estado nutricional. La edad media 63,4 (18,5) años, el 60,7% eran varones y el diagnóstico más habitual neoplasia hematológica (71,4%). La positividad del MST se produjo a los 14,7 (8,6) días y la estancia ascendió a 22,5 (9,3) días. La VN demostró desnutrición en todos los pacientes (grave en 1 de cada 3). Se revisó la dieta oral para adecuarla a sus necesidades y se pautó SN en el 64% (suplementos orales, excepto 2 casos de nutrición parenteral). La intervención nutricional aumentó el aporte diario (+623 kcal, +27,3 g proteína) y la estabilización de los parámetros analíticos proteicos a pesar de persistir una bajada de peso.

**Conclusiones:** En pacientes oncohematológicos bien nutridos es necesario repetir el cribado nutricional durante el ingreso ya que uno de cada 5 pacientes puede desarrollar desnutrición en la evolución. La intervención nutricional logra aumentar el aporte calórico-proteico y estabilizar la desnutrición proteica.

### 263. EVOLUCIÓN DEL PESO Y PARÁMETROS NUTRICIONALES EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN NAVARRA

N. Eguílaz, D. Pamela Millacoy, A. Irigaray, A. Ernaga, T. García, E. Petrina y A. Zugasti

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. España.

**Introducción:** La desnutrición y pérdida de peso son factores de riesgo de morbimortalidad en pacientes hematológicos, más aun en los sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). El objetivo es valorar la evolución del peso y parámetros nutricionales en pacientes sometidos a TPH desde el ingreso hasta el día +100 postrasplante.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de 85 pacientes sometidos a alo-TPH y auto-TPH entre 2015 y 2016 en el Complejo Hospitalario de Navarra. Se realizó evaluación nutricional al ingreso, al día +10, al alta y al día +100 postrasplante. Se incluyeron medidas antropométricas (peso e IMC) y parámetros analíticos (proteínas totales, albúmina y colesterol).

**Resultados:** La edad media fue 52,5 ± 14,1 años, siendo el 64,7% hombres (n = 55). Se realizó alo-TPH y auto-TPH en 30 y 55 pacientes, respectivamente. La estancia media hospitalaria de los alo-TPH fue de 39,1 ± 19,4 días y de los auto-TPH de 29,5 ± 14,5 días. Los pacientes perdieron 4,55 ± 4,08 kg peso durante el ingreso ( $p < 0,001$ ), recuperando 1,57 ± 4,67 kg desde el alta al día +100 ( $p = 0,003$ ). Por grupos, durante el ingreso los alo-TPH y los auto-TPH perdieron 5,28 ± 5,25 kg y 4,13 ± 3,20 kg, respectivamente. En los alo-TPH, las proteínas totales fueron 6,2, 5,6, 6,1 y 6,6 g/dL al ingreso, al día +10, al alta y al día +100 postrasplante, respectivamente. En los auto-TPH fueron 5,9, 5,1, 5,4 y 6,4 g/dL respectivamente.

En cuanto a la albúmina, en los alo-TPH fue 3,9, 3,5, 3,7 y 4 g/dL respectivamente, y en los auto-TPH fue 3,8, 3,2, 3,4 y 4,3 g/dL, respectivamente. Según cambios de categoría en IMC, el 30,0% de los alo-TPH y el 19,2% de los auto-TPH presentaron pérdida de alta, mientras que al día +100, solo el 11,5% de los auto-TPH presentaban esa pérdida, manteniéndose el 30,0% en los alo-TPH.

**Conclusiones:** La desnutrición es una consecuencia frecuente del TPH. Los pacientes pierden peso durante el ingreso (mayor en los alo-TPH), que posteriormente recuperan, sobre todo los auto-TPH.

## 264. VALORACIÓN NUTRICIONAL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS PREVIA A LA QUIMIOTERAPIA

M. Argente, K. García, A. Mico, S. Martín, J. Delgado, R. López, R. Navarro, J. Caudet, A. Ballesteros y F. Merino

*Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España.*

**Introducción:** La prevalencia de la desnutrición en los pacientes oncológicos es muy variable y depende del tipo y localización del tumor o de los tratamientos recibidos.

**Objetivos:** Estudiar la situación nutricional basal de los pacientes diagnosticados de cáncer antes del inicio del tratamiento quimioterápico (QT).

**Métodos:** Estudio transversal, unicéntrico y descriptivo de 84 pacientes diagnosticados de cáncer, sometidos a valoración nutricional en su primera visita a Hospital de Día, entre mayo-junio de 2016. Se recogieron datos clínicos, analíticos y antropométricos. El cálculo de requerimientos calórico-proteicos se realizó para peso ideal. Se utilizó el NRS2002 y la valoración global subjetiva (VGS) para el diagnóstico de desnutrición. En el análisis estadístico se utilizó SPSS-22.0. Los resultados se expresan como media (DE) o porcentaje (%).

**Resultados:** El 52,4% eran mujeres de 59,3 (13,9) años. Los tumores más frecuentes fueron cáncer colo-rectal (22,6%), cáncer de mama (16,7%) y cáncer de pulmón (11,9%). El 40,5% referían pérdida de peso, con una diferencia de 6,7 (4,7) kg con respecto a su peso habitual. El IMC en el momento de la valoración fue de 27,0 (5,1) kg/m<sup>2</sup> para los hombres y de 25,1 (4,7) kg/m<sup>2</sup> en las mujeres. El 48,8% y el 56,1% de los pacientes cubría más del 75% de sus requerimientos calóricos y proteicos, sólo el 7,3% y 20,3%, respectivamente los cubría al 100%. Los niveles de linfocitos fueron de 1.816 (895) × 10<sup>3</sup>/μL, PT: 7,1 (0,7) g/dL, albúmina: 4,3 (0,6) g/dL y colesterol total: 190,5 (42,7) mg/dL. Según el NRS2002, el 20,2% presentaban desnutrición al diagnóstico, confirmada en el 14,4% al emplear la VGS: siendo una desnutrición grave en el 2,4%. El 17,8% y el 15,5% presentaba la CB y el PMB por debajo del percentil 10 (< p10), respectivamente; el 3,5% presentaba el PT < p10. El 40% de los pacientes desnutridos presentaba un cáncer gástrico (el 80% de pacientes con este tipo de tumor estaba desnutrido), el 20% un cáncer de páncreas o colo-rectal y el 10% un cáncer de zona ORL o pulmonar.

**Conclusiones:** Previo a la administración de QT, la prevalencia de la desnutrición es baja en la mayoría de los tumores pero muy prevalente en los cánceres gástricos. La mitad de los pacientes no cubre el 75% de sus requerimientos calórico-proteicos. El compartimento graso se afecta en menor medida que el muscular.

## 265. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE ALTERACIONES NUTRICIONALES EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO. EXPERIENCIA DE LA CONSULTA DE NUTRICIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA

N. Aguirre, C. Morencos, E. Fernández, B. Pla, C. Marijuán, M.M. Rodríguez, M.D. Sendra, M.A. Sampedro-Núñez, B. Molina y G. Martín-Peña

*Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.*

**Introducción:** La desnutrición es causa importante de morbilidad y deterioro de la calidad de vida en los pacientes con cáncer, por lo que es importante tener protocolos de cribado en estos pacientes, ya que son un grupo de alto riesgo nutricional (RN).

**Objetivos:** Describir la desnutrición y las características de los pacientes de una consulta de nutrición oncológica en un hospital de tercer nivel.

**Métodos:** Estudio descriptivo de pacientes oncológicos seguidos en la consulta de nutrición del Hospital Universitario de La Princesa. Las variables cuantitativas están expresadas como media/desviación estándar o mediana/rango intercuartílico y las cualitativas como porcentajes. Los pacientes se clasificaron según la valoración global subjetiva (VGS) y el tratamiento quimio (QT)/radioterápico (RT) se estratificó según el RN en bajo, moderado y alto.

**Resultados:** Se incluyeron 97 pacientes con una edad de 66 ± 12 años, el 59% eran hombres. Las visitas se realizaron cada 3 ± 2 meses. Datos antropométricos: peso inicial 72,8 ± 15,9 kg; talla 166 ± 8 cm; IMC 24,2 ± 4,5 kg/m<sup>2</sup>. El tumor más frecuente fue el otorrinolaringeo (40%), seguido de páncreas (16%), gástricos (12%), colon (11%) y el 21% restante eran otros tumores. Según la VGS, el 78% se clasificaron como B y el 14% como C. La pérdida de peso en el seguimiento fue de 10,3 (3,9-19,5) kg. Respecto al tratamiento, el 44% fueron operados, el 58% recibió QT y el 32% RT. De los pacientes tratados con QT/RT, el 64% tenían un RN alto y el 26% moderado. El porcentaje de pacientes que presentaba pérdida adiposa (PA) y muscular (PM) grave, respectivamente, fue: en la visita inicial 17% y 18%, en la 1ª revisión 21% y 15%, en la 2ª el 38% y 22% y en la 3ª el 25% tenían PA grave pero no hubo pacientes con PM grave.

**Conclusiones:** A pesar de las medidas nutricionales específicas, se produjo pérdida adiposa/muscular, lo que refuerza la importancia del cribado nutricional de estos pacientes, así como la instauración de un tratamiento nutricional óptimo.

## 266. CREACIÓN DE LA CONSULTA DE NUTRICIÓN PARA VALORACIÓN Y SOPORTE NUTRICIONAL A PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL

M.S. Leyva Martínez, V. Ávila Rubio, A. Martín Leyva, C. Yeste Doblaz y M.L. Fernández Soto

*Hospital Campus de la Salud. Granada. España.*

**Introducción:** Los enfermos que van a ser intervenidos de Ca colo-rectal presentan un aumento de riesgo de desnutrición. El objetivo es realizar la valoración nutricional (VN) preoperatoria para determinar el riesgo/desnutrición con un soporte nutricional (SN) oral inmunomodulador y conocer si el tratamiento nutricional discrimina la morbi-mortalidad.

**Métodos:** Estudiamos 64 pacientes con Ca colo-rectal desde enero de 2016, procedentes de Cirugía. Se analiza riesgo de desnutrición con método de screening nutricional: MUST, parámetros antropométricos (IMC, %PP, PCT, CB) y parámetros analíticos: proteínas totales (PT), albúmina y colesterol total). Registramos comorbilidades, SN prequirúrgico (SNpq) con fórmula inmunomoduladora (Atempero®) y curso posoperatorio según SNpq.

**Resultados:** Edad 67 ± 12 años. 58% hombres (H). VN: IMC 28 ± 4 kg/m<sup>2</sup>; PCT (M): percentil 25, PCT (H): percentil < 50, CB (M): percentil > 75, CB (H): percentil > 50. El 79% pierden peso los últimos 6 meses (%PP: 7,8 ± 5%, %PP > 10%: 23%), el 46% no cubren requerimientos C-P. Criterios analíticos de desnutrición: PT ≤ 6,5 en el 54% (media 6,4 ± 5,8 g/dl), albúmina ≤ 3,5 g/dl en el 20% (media 3,7 ± 0,5 g/dl), colesterol total ≤ 150 mg/dl en el 25% (media 175 ± 43 mg/dl). Riesgo de desnutrición en el 45% y desnutrición grave en el 23%. Comorbilidades asociadas: dislipemia 36%, HTA 62%, DM 31%, EPOC 12%, cardiopatía 19%. Se estableció SNpq en el 68%. No hubo diferencias estadísticamente significativas según SNpq (si/no) en la

estancia hospitalaria  $13 \pm 8/14 \pm 8$  ( $p = 0,72$ ), ni en la mortalidad  $0/5\%$  ( $p = 0,13$ ) pero sí clínicamente relevantes en esta última.

**Conclusiones:** A pesar del alto porcentaje de VN de pacientes y seguir las recomendaciones dictadas por las sociedades de nutrición americana y europea que recomiendan la suplementación nutricional con inmunonutrientes en el pre y postoperatorio, el pronóstico en términos de morbi-mortalidad del SNpq es insuficiente, necesitaremos ampliar la muestra para resultados más concluyentes en nuestro medio.

## 267. ANÁLISIS DEL CUMPLIMIENTO DEL CRIBADO NUTRICIONAL AL INGRESO EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

Á.P. Morales, M.L. Carrascal, C. Velasco, L. Frías, M.C. Cuerda, I. Bretón, M. Cambor, M. Motilla, L. Arhip y P. García

*Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.*

**Introducción:** La correcta identificación de pacientes en situación de riesgo nutricional es importante dada la alta prevalencia de desnutrición hospitalaria. Por ello, se implantó en el 2014 una herramienta de cribado nutricional (CN) (NRS-2002).

**Objetivos:** Valorar el grado de cumplimiento del protocolo de CN y la correcta realización del mismo.

**Métodos:** Se evaluaron los pacientes que ingresaron en las unidades de cardiología, neurología y digestivo desde el 25 de enero hasta el 3 de marzo de 2017, con una estancia hospitalaria superior a 48 horas. Se registró el CN realizado al ingreso por Enfermería de planta y se repitió por una dietista de la unidad de nutrición. Se recogió el momento en el que se realizó el CN. Se establece como estándar de calidad realizar el CN de más del 75% de los pacientes en las primeras 48 horas tras el ingreso. El análisis con la prueba chi-cuadrado se ha llevado a cabo con el paquete estadístico del IBM-SPSS21.0<sup>®</sup>.

**Resultados:** Se incluyeron 182 pacientes, 57,7% hombres con una edad media de  $65,63 \pm 18,58$  años. El 79,7% fueron cribados por enfermería. El 66,4% de los cribados se ha realizado en las primeras 48 h tras el ingreso. El estándar de calidad se cumple en cardiología (79%) y neurología (91,1%), pero no en digestivo 73,3% ( $p = 0,023$ ). Estaban en riesgo al ingreso según el CN-Enfermería 15,2% frente al 38,7% por el CN-Nutrición ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** El grado de cumplimiento del protocolo de CN en el HGUGM ha sido buena y su realización es una práctica integrada en el trabajo diario en planta. Se ha de incidir en la importancia de la realización del CN a todos los pacientes al ingreso y reforzar la formación al personal de enfermería para detectar el total de pacientes en riesgo nutricional y así poder actuar precozmente.

## 268. ALBÚMINA, PREALBÚMINA Y MICRONUTRIENTES COMO FACTORES PRONÓSTICOS EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

I. Bretón<sup>a</sup>, C. Velasco<sup>a</sup>, M. Cambor<sup>a</sup>, M. Motilla<sup>a</sup>, P. Sanz<sup>a</sup>, A. Juane<sup>a</sup>, Á. Morales<sup>a</sup>, I. Catalina<sup>b</sup>, J.L. Muñoz<sup>b</sup> y P. García<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Neurología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España.

**Introducción:** La desnutrición es un factor pronóstico en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Existen menos datos sobre el efecto de nutrientes específicos.

**Objetivos:** Evaluar la relación entre los niveles plasmáticos de albúmina, prealbúmina y micronutrientes y la supervivencia en pacientes con ELA.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de una población de pacientes con ELA. Se han analizado datos clínicos, antropométricos y bioquímicos (albúmina, prealbúmina, fólido, vit B12, A, D y E, Cu y Zn) en la primera evaluación en una consulta especializada y el tiempo hasta el fallecimiento o hasta diciembre 2016. Análisis estadístico (SPSS 21.0) con estudio descriptivo, correlación de Pearson y test de Kaplan-Meier. Sig  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se han evaluado 210 pacientes (120 varones) con ELA (68,6% inicio espinal), edad media  $62,1 \pm 13,7$ , IMC  $25,7 \pm 4,2$  kg/m<sup>2</sup> y tiempo medio de seguimiento de  $33,4 \pm 28$  meses. El 87% de los pacientes presentaba vit D  $< 30$  ng/ml (62,8%  $< 20$ ), 17,1% prealbúmina  $< 20$  mg/dl, 33% Zn  $< 70$  µg/dl y 11,2% Cu  $< 80$  µg/dl. El resto de los parámetros fueron normales en  $> 95\%$  de los casos. Los pacientes con albúmina y prealbúmina superiores a la mediana de la población (4,4 g/dl y 25 mg/dl respectivamente) presentaron una mayor supervivencia ( $p = 0,008$  y  $0,046$ ). Los pacientes con vit D  $< 20$  ng/dl presentaron una mayor mortalidad ( $p = 0,047$ ). Se observó una correlación negativa entre los niveles de Cu y la supervivencia ( $r = -0,24$   $p = 0,018$ ); los pacientes con Cu plasmático superior al percentil 75 presentaron una mayor mortalidad ( $p = 0,031$ ). No se observó relación entre los niveles de folato, vitaminas B12, A, E o Zn y la supervivencia.

**Conclusiones:** En una serie amplia de pacientes con ELA, aquellos con albúmina y prealbúmina superiores a la mediana en la primera evaluación presentaron una mayor supervivencia. Un descenso de los niveles de vit D y un aumento del Cu se relacionan con una mayor mortalidad. Son necesarios más estudios para confirmar esta relación.

## 269. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN PACIENTES CON ELA Y NUTRICIÓN ENTERAL DOMICILIARIA

G. Feo Ortega<sup>a</sup>, C. Serrano Moreno<sup>b</sup>, L. Arhip<sup>a</sup>, A. Sanz Velasco<sup>b</sup>, M.L. Carrascal Fabián<sup>a</sup>, C. Cuerda Compés<sup>a</sup>, M. Motilla de la Cámara<sup>a</sup>, R. Barahona Hernández<sup>a</sup>, R. Jiménez Bautista<sup>a</sup> e I. Bretón Lesmes<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

<sup>b</sup>Hospital Fundación de Alcorcón. Madrid. España.

**Introducción:** El impacto del soporte nutricional sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con ELA no está bien documentado.

**Objetivos:** Evaluar la CVRS en pacientes con ELA y nutrición enteral domiciliaria (NED) por gastrostomía endoscópica percutánea.

**Métodos:** Estudio transversal en un grupo de pacientes con ELA y NED por gastrostomía de más de 3 meses de evolución. Se han evaluado variables demográficas, antropométricas y datos clínicos sobre complicaciones relacionadas con la NED. La CVRS se ha evaluado mediante un cuestionario validado (NutriQol<sup>®</sup>), con puntuación máxima de 100, contestado de forma telemática por el paciente o sus cuidadores. Los resultados se expresan en frecuencias y mediana [rango intercuartílico]. El estudio estadístico incluye pruebas no paramétricas (IBM-SPSSv.23).

**Resultados:** Se han evaluado 29 pacientes (14 varones), 9 con ELA de inicio bulbar y 20 de inicio espinal, con una mediana de edad de 65 [55-75,5] años. La duración de la NED fue de 15 [8,5-38,5] meses. El 13,8% continuaba recibiendo líquidos con espesantes o dieta de textura modificada. El 69% precisaba soporte ventilatorio no invasivo. Un 48,3% recibía tratamiento con IBP, un 20,7% con procinéticos y un 10,3% con laxantes. Las complicaciones más frecuentes fueron el dolor abdominal (13,8%) y las complicaciones intestinales (13,7%). La puntuación obtenida en el cuestionario NutriQol<sup>®</sup> fue de 59 [51-67], siendo aceptable en el 52,2% y buena en el 47,8%. No se han observado diferencias por edad, tipo de ELA o duración de la NED. La CVRS fue mejor en los varones.

**Conclusiones:** En este grupo de pacientes con ELA de larga evolución y nutrición enteral por gastrostomía endoscópica percutánea el soporte nutricional no parece tener un impacto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud.

## 270. DESARROLLO DE UNA APP Y UN CANAL DE YOUTUBE COMO HERRAMIENTAS DE INFORMACIÓN Y APRENDIZAJE DE LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS A TRAVÉS DE LA SONDA DE ALIMENTACIÓN ENTERAL

M.J. Martínez<sup>a</sup>, A. Acuña<sup>c</sup>, M.I. Caba<sup>b</sup>, M.D. Cantudo<sup>b</sup>, A. Sánchez<sup>b</sup>, B. Domínguez<sup>b</sup> y M.Á. García<sup>d</sup>

<sup>a</sup>UGC Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Jaén. Universidad de Jaén. España. <sup>b</sup>UGC Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario de Jaén. España. <sup>c</sup>Clinica Fuensanta. Madrid. España. <sup>d</sup>Escuela Politécnica Superior. Universidad de Jaén. España.

**Introducción:** El objetivo del presente estudio es describir el desarrollo de una aplicación para dispositivos móviles (app) y un canal YouTube como herramientas de soporte en la prescripción y/o administración de medicamentos mediante sonda enteral (SE).

**Métodos:** Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las principales bases de datos, artículos relevantes, guías de administración de medicamentos por SE, fichas técnicas, informes técnicos de fabricantes y apps de salud. Para la información relacionada con citostáticos orales se realizaron ensayos de dispersión dada la escasa información disponible. Una vez armonizado el contenido y seleccionados aquellos aspectos de mayor utilidad se diseñó y desarrolló la app en conjunto con especialistas en programación. De forma paralela se grabaron y editaron 7 vídeos explicativos como soporte audiovisual para facilitar la comprensión del usuario. Estos vídeos fueron publicados en el canal YouTube Comprimido Amigo<sup>®</sup> y enlazado con la app.

**Resultados:** Se ha obtenido una app denominada Sonda App<sup>®</sup> compatible con dispositivos iOS y Android, con contenido informativo y formativo sobre la correcta administración de 646 principios activos (PA) por los diferentes tipos de SE, así como información adicional y contenido audiovisual útil en el cuidado de pacientes con SE. Está disponible de forma gratuita en Google Play (Android) [AAV1] y App Store (iOS). Para mejorar su comprensión Sonda App<sup>®</sup> está estructurada en 4 ítems: un buscador que permite acceder a la información tanto por PA como por marca; preguntas frecuentes; link a Comprimido Amigo<sup>®</sup>[AAV2]; e información adicional sobre la app.

**Conclusiones:** Sonda App<sup>®</sup> y Comprimido Amigo<sup>®</sup> constituyen herramientas de soporte para el uso seguro de fármacos administrados por SE que pretenden ser empleada por todo tipo de usuarios y evitar la administración de forma inadecuada y sus posibles complicaciones.

Financiación: Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria y Nestlé Health Science.

## 271. PREVALENCIA DE DISFAGIA EN UNA SERIE DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE STEINERT

J. Olivar<sup>a</sup>, P. Díaz<sup>a</sup>, S. Azriel<sup>a</sup>, J. García<sup>b</sup>, C. Martín<sup>b</sup>, C. Casanova<sup>c</sup>, R. Moreno<sup>d</sup> y G. Gutiérrez<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Otorrinología; <sup>c</sup>Servicio de Cardiología; <sup>d</sup>Servicio de Neumología; <sup>e</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. España.

**Introducción:** La distrofia miotónica tipo 1 o enfermedad de Steinert (ES) es la distrofia muscular más frecuente en adultos. Es una enfermedad de herencia autosómica dominante y multisistémica,

en la que puede haber alteraciones cardíacas, oculares, pulmonares, digestivas y endocrinas. Es frecuente la afectación del músculo liso, por lo que muchos de estos pacientes presentan disfagia, que puede producir desnutrición e infecciones respiratorias de repetición, que conllevan un aumento de su morbimortalidad.

**Objetivos:** Conocer la prevalencia de disfagia en una cohorte de pacientes con enfermedad de Steinert.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes con diagnóstico de ES seguidos en la Unidad de Patología Neuromuscular, a los que se realiza despistaje de disfagia utilizando el Eating Assessment Tool-10 (EAT-10). Los pacientes con sospecha de disfagia fueron derivados a la consulta de Nutrición y Otorrinología. Se realizó test de volumen viscosidad (MECV-V) o fibroendoscopia de la deglución en los casos con EAT-10 positivo.

**Resultados:** De los 60 pacientes que acudieron a la consulta de enfermedad neuromuscular, 30 eran mujeres y 30 varones, con una edad media de 45 años. Se realizó screening de disfagia (EAT-10) en 54 pacientes, siendo positivo en 24 pacientes (40%). En estos pacientes, se amplió el estudio mediante la realización de fibroendoscopia de la deglución o MECV-V. Fueron diagnosticados de disfagia 21 (35% de los pacientes estudiados), más de la mitad era a sólidos, 13 pacientes (62%), 4 a líquidos (19%), 2 mixta (9%) y 2 a dobles texturas (9%). El 13% de los pacientes valorados además (8) presentaban desnutrición, todos ellos de tipo calórica.

**Conclusiones:** La disfagia es muy frecuente en los pacientes con enfermedad de Steinert. Por lo que es fundamental tenerlo en cuenta y realizar despistaje en todos ellos, ya que su detección precoz puede evitar la morbimortalidad asociada a la disfagia: infecciones respiratorias, desnutrición y muerte.

## 272. ESTUDIO DE LAS PREGUNTAS MÁS CLARAS PARA UN EVALUADOR EXTERNO EN EL TEST EAT-10 DEL CRIBADO DE DISFAGIA EN EL ANCIANO DEPENDIENTE

A. Sanz<sup>a</sup>, E. Moreno<sup>a</sup>, A. Martínez<sup>a</sup>, L. Gracia<sup>a</sup>, T. Catalán<sup>a</sup>, J. Pérez<sup>b</sup>, A. Serrano<sup>c</sup>, M. Blasco<sup>c</sup>, E. Torres<sup>d</sup> y M.I. Sancho<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Nutrición y Dietética. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España. <sup>b</sup>Residencia Elías Martínez. Zaragoza. España. <sup>c</sup>Residencia Casa Amparo. Zaragoza. España. <sup>d</sup>Residencia Romareda. Zaragoza. España.

**Introducción:** Para el despistaje del diagnóstico de disfagia en España el único test validado es el EAT-10. El problema es que es un cuestionario autoadministrado y la mayoría de los pacientes con disfagia presentan un nivel de consciencia que no permite su utilización. Nos proponemos realizar el test EAT-10 en ancianos de residencias geriátricas cumplimentándolo cuatro nutricionistas entrenados con la observación del anciano durante el desayuno y comida. El objetivo es determinar qué preguntas de las 10 se correlacionan mejor con el resultado final de EAT-10 con esta forma de administrar el test a un grupo de ancianos muy dependientes.

**Métodos:** Se realiza la cumplimentación del EAT-10 por pares de dos nutricionistas en tres residencias geriátricas. Se considera disfagia si la puntuación es > 3. Se valoraron 532 ancianos, 69,5% eran mujeres, 32,5% diabéticos, edad media 84,6 ± 7,9. Test de la marcha: normal 10,7%, anda lento 24,8%, no anda 52,4%. Textura dieta: normal 52,1%, blanda 10,7%, triturada 30,8%. Con espesante 22,7%. Se solicitó consentimiento informado y declinaron participar 48 ancianos. Test estadístico: regresión múltiple.

**Resultados:** Encontramos EAT-10 > 3 puntos en el 26,3%. La pregunta que mejor se relaciona con el resultado final es la 10 (tragar es estresante), después la 9 (tose al comer) y después la 3 (tragar líquidos supone un esfuerzo extra). Las preguntas subjetivas como 6 (dolor), 7 (placer), 8 (pegada a la garganta) son menos claras para el explorador externo.

**Conclusiones:** Rechazo a la comida y toser al comer son los síntomas más fácilmente observados por un evaluador externo en el despistaje diagnóstico de disfagia.

### 273. UTILIZACIÓN DE SUPLEMENTOS ORALES EN UNA PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN

C. Aragón<sup>a</sup>, L. García<sup>b</sup>, E. López-Mezquita<sup>a</sup>, M.I. Panadero<sup>b</sup> y O. Sánchez-Vilar<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

**Introducción:** El estudio PREDyCES demostró que la desnutrición relacionada con la enfermedad en pacientes hospitalizados retrasa la recuperación, aumenta morbilidad y además produce un incremento la estancia media. Los suplementos orales nutricionales (SON) han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la desnutrición relacionada con la enfermedad, pero mientras que las indicaciones para su uso ambulatorio están bien establecidas, no existen indicaciones claras para su utilización en hospitalizados.

**Objetivos:** Describir la utilización de SON en una planta de hospitalización y los factores relacionados con su prescripción.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo (abril y mayo 2017) en el que se identificaron las prescripciones de SON en planta de hospitalización de Aparato Digestivo (AD) y Cirugía General y del Aparato Digestivo (CGD) y se recogieron datos de historia clínica de los pacientes a los que se prescribieron.

**Resultados:** Se han identificado 91 prescripciones de SON correspondientes a 38 pacientes (edad media 66,4 años, 62,3% mujeres), estancia 26,3 días (rango 2-117) y mayoría ingresados en CGD (63,1%) o AD (21,1%). El 65,8% fueron valorados por Endocrinología y Nutrición (EN), 44,8% presentaban desnutrición y 10,5% riesgo de padecerla. Se obtuvo la puntuación CONUT para todos los pacientes, 68,6% riesgo bajo. La mayoría de los SON fueron prescritos por EN (55,83%) y los más frecuentemente p fueron los hipercalóricos e hiperproteicos (26,3%), seguidos de los específicos de diabetes (18,4%). La media de aporte energético fue 600 Kcal/día (rango 300-1.200 Kcal) y el día medio de inicio fue el día 14 de ingreso (1-94 días). El 36,9% de los pacientes recibió otro soporte nutricional (mayoría NP). El 63,2% de los pacientes comenzó SON cuando la dieta que recibía era incompleta.

**Conclusiones:** En la planta de hospitalización de CGD y AD la mayoría de los SON son prescritos por EN a pacientes con desnutrición o riesgo de padecerla y que reciben dieta incompleta. Dado que es una planta muy concreta son necesarios estudios que incluyan otros tipos de hospitalización para conocer si realmente las prescripciones hospitalarias son adecuadas.

### 274. ¿EXISTEN DIFERENCIAS ENTRE GASTROSTOMÍAS PERCUTÁNEAS ENDOSCÓPICAS Y RADIOLÓGICAS EN NUESTRO CENTRO?

B. Voltas, A. Artero, A. Durbá, Y. Ruiz, C. Sánchez, J.C. Ferrer, P. Sanz, C. Marco y M. López

Hospital General Universitario de Valencia. España.

**Objetivos:** Analizar las diferencias clínicas en una serie de 20 pacientes asignados según criterio médico a gastrostomía percutánea por vía endoscópica o radiológica.

**Métodos:** Se incluyeron 30 pacientes, 50% con gastrostomía vía endoscópica (PEG) y 50% por radiología intervencionista (PRG). Se analizaron el perfil del paciente, las complicaciones y el IMC a los seis meses. Se realizó un análisis descriptivo mediante el programa Stata.

**Resultados:** De los 15 pacientes incluidos en la rama PEG, 7 eran varones y 7 mujeres, con una edad media de 64,18 y un IMC de 22,21. El ictus suponía la principal indicación con un 28,57%. El 78,57% eran portadores de SNG. Del grupo PRG, 10 eran varones y 5 mujeres, con una edad media de 61,21 y un IMC inicial de 23,75. Las neoplasias de cabeza y cuello suponían la principal indicación con un 35,71%. El 66,67% portaban SNG. Durante el seguimiento, observamos un 14,29% de complicaciones mayores en portadores de PEG (7,14% aspiración pulmonar y 7,14% obstrucción) versus un 26,67% en el grupo PRG (20% obstrucción y 6,67% perforación gastrointestinal). En cuanto a complicaciones menores, encontramos para PEG versus PRG un porcentaje de dolor abdominal de 0% vs 13,33%, infección del estoma 0% vs 26,67%, fuga periestomal 0% vs 6,67%, granuloma periestomal 7,14% vs 6,67%, sangrado periestomal 7,14% vs 6,67%, reflujo por sonda 21,43% vs 6,67%, así como salida de la sonda y rotura del balón 14,29% vs 26,67%. A destacar el 91,67% asignados al grupo PEG eran portadores de una sonda de 22 Fr, siendo el 100% de las sondas PRG de 14 Fr. El IMC en el grupo PEG a los 3 y 6 meses fue de 22,31 y 21,80, para el grupo PRG de 22,44 y 21,93.

**Conclusiones:** En nuestra práctica clínica observamos un mayor número de complicaciones en los pacientes portadores de una gastrostomía por radiología intervencionista, a destacar obstrucción de la sonda e infecciones del estoma. En cuanto a datos antropométricos no observamos diferencias en un plazo de 6 meses.

### 275. GASTROSTOMÍA PERCUTÁNEA DE ALIMENTACIÓN: COMPLICACIONES EN NUESTRO MEDIO

S. Valle, E. Diego, R. Sánchez, V. de Diego, P. González, B. González, A. Manchón e I. Ortiz

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. España.

**Introducción:** La gastrostomía percutánea generalmente se coloca vía radiológica o endoscópica. El objetivo de este estudio es analizar sus complicaciones y detectar si existen diferencias entre las dos técnicas más utilizadas.

**Métodos:** Estudio observacional descriptivo y retrospectivo de los pacientes a los que se les puso una gastrostomía percutánea en 2016 en nuestro medio. Variables recogidas: edad, sexo, motivo de la colocación, técnica, complicaciones. Programa estadístico utilizado: SPSS Statistics.

**Resultados:** En 2016 se pusieron 61 gastrostomías percutáneas: 36 radiológicas (PRG), 24 endoscópicas (PEG) y 1 quirúrgica. El 87% fueron hombres y el 13% mujeres, con una edad de 66,2 ± 14,2 años. Los motivos para su realización fueron disfagia neurógena (42,6%), disfagia mecánica (41%) y profiláctica por tratamiento radioterápico (16,4%). Se colocó PRG en el 96% de las disfgias mecánicas y PEG en el 92,3% de las neurógenas y el 100% de las profilácticas. El tiempo de seguimiento fue de 8 ± 3,5 meses. Se presentó ≥ 1 complicación en el 41,7% de las PRG vs 33,3% PEG. La complicación más frecuente fue la formación de granuloma (55,6% PRG vs 20,8% PEG, RR 2,67 (IC95%: 1,16-6,13)) seguida de la infección del estoma (27,9% en total sin ser la diferencia entre ambas técnicas significativa). El granuloma se diagnosticó a los 3,2 ± 2,5 meses y la infección a los 3 ± 3 meses, no encontrándose diferencias en función de la técnica utilizada. Se objetivó obstrucción de la sonda en 2 casos y dilatación del estoma en 1. No se observaron complicaciones inmediatas ni graves. El 13,1% falleció antes de los 2 meses tras la realización de la gastrostomía.

**Conclusiones:** El número de complicaciones tras la colocación de la gastrostomía en nuestro medio es considerable, aunque son en su totalidad leves. La complicación más frecuente es la aparición de granuloma, especialmente tras la realización de la gastrostomía vía radiológica. La mortalidad a corto plazo obliga a replantearse su indicación.

## 276. RESULTADOS A CORTO Y LARGO PLAZO DE LA GASTROSTOMÍA ENDOSCÓPICA PERCUTÁNEA (PEG) EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO

C. Joaquín<sup>a</sup>, A. Palanca<sup>a</sup>, R. Puig<sup>a</sup>, J.M. Sánchez-Migallón<sup>a</sup>, M.J. Sendrós<sup>b</sup>, E. Martínez<sup>a</sup>, M. Martín<sup>a</sup>, M. Cachero<sup>a</sup> y D. Mauricio<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. España.

<sup>b</sup>Intitut Català d'Oncologia. Badalona. España.

**Objetivos:** Revisar la evolución nutricional, las complicaciones precoces (CP) y tardías (CT) y la mortalidad de nuestros pacientes sometidos a PEG.

**Métodos:** Se incluyeron todos los pacientes remitidos a nuestra unidad para valorar una PEG entre 01/2011 y 01/2017.

**Resultados:** N = 96 (66% hombres), edad 60,4 ± 14,3 años, IMC 22,2 ± 4,7 kg/m<sup>2</sup>. Las indicaciones más frecuentes fueron: disfagia neurológica (57,7%) y disfagia por cáncer de cabeza y cuello (38,1%). La PEG no se pudo colocar en 19 pacientes por obesidad (1), decisión del paciente (6), estenosis faringo-esofágica (4), otras causas anatómicas (7) y exitus antes de la colocación de la PEG (1). En los pacientes a los que se les colocó la PEG (N = 77), un 94,8% presentó pérdida de peso en los 6 meses previos (%PP 11,4 ± 7,6%), a pesar de que un 77,9% recibió NE por sonda nasogástrica. El seguimiento medio fue de 223 días (34-471). Tras 6 meses de la PEG, se observó un aumento de las concentraciones de albúmina (34,3 ± 5,2 vs 37,8 ± 5,1, p < 0,0001). Un 48,1% presentó complicaciones relacionadas con la PEG. 22 pacientes (28,6%) tuvieron CP (< 30 días): 36,3% gastroparesia; 31,8% granuloma; 22,7% infección del estoma; 18,1% íleo; 13,6% otras y 1 paciente falleció por peritonitis tras la PEG. Las CT ocurrieron en 21 pacientes (28,4%): 85,7% granuloma; 19% fuga peristoma; 14,2% extracción involuntaria; 14,2% otras. Durante el seguimiento 62,3% de los pacientes fallecieron: 7,8% en < 1 mes y 20,8% en < 3 meses. Tiempo hasta el exitus: 192 (48-533) días. En el análisis multivariante no se halló relación entre la mortalidad global o precoz y la patología por la que se indicó la PEG, el diagnóstico de diabetes, la edad, el sexo, el IMC, el %PP, las concentraciones de albúmina o colesterol basales.

**Conclusiones:** El inicio de la NE por PEG mejoró los niveles de albúmina en nuestros pacientes. Las complicaciones menores relacionadas con la PEG fueron frecuentes y la tasa de mortalidad a los 3 meses del procedimiento fue elevada.

## 277. NUTRICIÓN ENTERAL EN PACIENTES CON DEMENCIA TERMINAL Y DAÑO CEREBRAL. OPINIÓN DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS EN EL ENTORNO HOSPITALARIO

D.Y. Peña Lora, V. Romero Estarlich, Y.L. Olmedilla Ishishi, A. López Guerra, L. Arhip, M. Motilla de la Cámara, P. García Peris, J.A. Serra Rexach, M.T. Vidán Astiz e I. Bretón Lesmes

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

**Introducción:** La utilización de la nutrición enteral (NE) al final de la vida o en enfermedad terminal es controvertida.

**Objetivos:** Conocer la opinión de profesionales sanitarios del entorno hospitalario sobre el uso de NE en daño cerebral y demencia terminal.

**Métodos:** Estudio transversal a través de una encuesta auto-administrada que incluye datos demográficos y de actividad profesional, y que evalúa el grado de acuerdo con 18 enunciados formulados en base a las guías ESPEN. Se realizó estadística descriptiva y chi-cuadrado.

**Resultados:** Se han evaluado 108 encuestas al personal sanitario, con una mediana de 6,5 (1-43) años de experiencia. El 42,6% está

algo o muy de acuerdo con la utilización de NE por SNG en situaciones de daño cerebral severo irreversible y el 49% en el caso de demencia grave, al contrario de lo que recomiendan las guías. Un 27,8% la mantendría si la expectativa de vida fuera < 6 meses. El 35% cree que la NE por SNG mejora la calidad de vida o funcionalidad en la demencia severa, aunque sólo un 20% la aceptarían para sí mismos. El 69,4% está de acuerdo en que no hay conflicto ético en su retirada si no se observa beneficio. No hay diferencias significativas entre los profesionales según los años de experiencia (< o > 5 años), pero sí según el tipo de profesional. Los médicos adjuntos están menos de acuerdo con el uso de NE en los contextos clínicos mencionados que los médicos residentes o el personal auxiliar o de enfermería. La mayoría de los que han tenido algún familiar con NE no están de acuerdo con su uso en estas circunstancias y sólo un 13% la usarían para sí mismos.

**Conclusiones:** La opinión del personal sanitario sobre el uso de NE en situaciones de daño cerebral irreversible y demencia terminal es variable. El grado de acuerdo con las guías clínicas es mayor para los médicos adjuntos que para el resto de profesionales. Es esencial ampliar la formación, pero en todo caso la decisión sobre su utilización debe ser meditada e individualizada.

## 278. LA CALIDAD (EVIDENCIA CONTRASTADA) EN LA SELECCIÓN DEL TIPO DE FÓRMULA, EN NUTRICIÓN ENTERAL DOMICILIARIA, MEJORA LA EFICIENCIA DEL SISTEMA PÚBLICO SANITARIO. EXPERIENCIA DE LA REGIÓN DE MURCIA

M. Ferrer, J.F. Sánchez, M.V. García, J.R. Cuenca, A.B. Hernández, P. Portillo, E. Saura, M.C. Muñoz, M.S. Marín y A.M. Hernández

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

**Introducción:** La elección de la fórmula de Nutrición Enteral Domiciliaria (NED) que mejor se adapta al paciente conlleva complejidad. Es necesario atender al tipo de fórmula, al tipo y cantidad de la proteína, densidad calórica, fibra y qué tipo, la osmolaridad o tipo de presentación. Además, se han diseñado preparados adaptados a patologías con alta prevalencia de desnutrición (hepatopatías, nefropatías, hiperglucemia, insuficiencia respiratoria, críticos y cirugía, oncología...), de las que no siempre existe una evidencia clara de su superioridad frente a fórmulas estándar; aunque la ASPEN y la ESPEN puedan recomendarlas en algunos casos. Así, y como mínimo, podemos hablar de resultados controvertidos. Lo que sí está claro es que las dietas específicas suponen un incremento del gasto por paciente.

**Métodos:** El consumo de NED se incrementó en la Región de Murcia, entre 2007-2010, un 30% en envases y 63% en importe. Implantamos en 2011 un protocolo de asistencia nutricional entre Atención Primaria y las Unidades de Nutrición (UUNN) del hospital de referencia para ajustar la prescripción a los dictados nacionales. El objetivo era mejorar la calidad asistencial de los pacientes y usar con eficiencia los recursos de la Salud Pública. Así, la fórmula específica sólo se prescribió cuando existía una evidencia contrastada suficiente que apoyase su utilización.

**Resultados:** El importe del consumo en dietas específicas se redujo un 10,05% en el año 2011 en relación a al año anterior (2010), un 36,63% en 2012, un 23,54% en 2013 un 1,75% en el 2014. La contención del gasto acumulada en 2014 respecto a 2010 ascendía al 166,66%, lo que supuso un total de 6.634.091 de euros.

**Conclusiones:** La implantación de un proyecto regional de soporte nutricional, basado en el apoyo en las UUNN, ha supuesto mejorar la calidad de la atención a los pacientes subsidiarios de NED, consiguiendo unos resultados extraordinarios en contención del consumo de productos de nutrición enteral.

### 279. ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS EN PACIENTES CON NUTRICIÓN ENTERAL

C. I. Serrano, E. Gómez, S. García, J.J. López, A. Ortolá, B. Torres, M.Á. Castro, M. Martín, O. Izaola y D.A. de Luis

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. España.*

**Introducción:** En la práctica clínica las alteraciones electrolíticas (AE) más frecuentes con las del sodio (Na) y del potasio (K). Su presencia al inicio de la Nutrición Enteral (NE), implica un abordaje terapéutico de las mismas y condiciona la selección del preparado nutricional.

**Objetivos:** Describir la frecuencia de AE al inicio NE.

**Métodos:** Estudio retrospectivo. Se seleccionaron pacientes con NE prescrita entre 01/01/14 y 17/02/17- y con analítica al inicio de la NE. Se recogió edad (años), sexo, índice de masa corporal (IMC)-kg/m<sup>2</sup>-, Minimal Nutritional Assessment (MNA) y los niveles séricos basales de: Na -mmol/L-, K-mmol/L-, creatinina (Cr)-mg/dl-. Análisis estadístico: chi-cuadrado y U de Mann-Whitney (SPSS15).

**Resultados:** Se incluyeron 621 pacientes, un 59% fueron varones y la edad media fue de 78 años [66-85]. Al inicio de la NE se objetivó un IMC de 23 kg/m<sup>2</sup> [20-26] y su estado nutricional fue: 65% desnutrición, 26% riesgo de desnutrición y 9% normonutridos. Un 22% presentó disfunción renal (Cr > 1,2 mg/dl) y un 38% AE. Se detectó hiperNa (Na > 145 mmol/L) en un 15%, hipoK (k < 3,5 mmol/L) en un 13,7%, hipoNa (Na < 135 mmol/L) en 12,8% e hiperK (K > 5,5 mmol/L) en un 1,7%. Al comparar los pacientes con AE vs sin AE, se objetivó: desnutrición en 73,5% vs 23,5% (p = 0,001); disfunción renal en 27,2% vs 72,8% (p = 0,008); edad 80 años [72-86] vs 74 años [63-84] (p 0,001), IMC 21 kg/m<sup>2</sup> [19-25] vs 24 kg/m<sup>2</sup> [22-27] (p 0,001); sexo sin diferencias significativas.

**Conclusiones:** Al inicio de la NE se detectó alguna AE hasta en un tercio de los pacientes, siendo la hiperpotasemia la menos frecuente. Los pacientes con AE tenían más edad y presentaron mayor tasa de desnutrición.

### 280. ETIOLOGÍA DE LA HIPONATREMIA EN PACIENTES CON NUTRICIÓN ENTERAL

S. García<sup>a</sup>, E. Gómez<sup>a</sup>, A. Ortolá<sup>a</sup>, C. Serrano<sup>a</sup>, J.J. López<sup>a</sup>, B. Torres<sup>a</sup>, M.I. Martín<sup>a</sup>, S. Rodríguez<sup>a</sup>, D. Primo<sup>b</sup> y D.A. de Luis<sup>a</sup>

*<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. España. <sup>b</sup>Instituto de Endocrinología y Nutrición. Universidad de Valladolid. España.*

**Introducción:** La hiponatremia (hipoNa) es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente en el medio hospitalario, pero la etiología de la misma aun no ha sido correctamente filiada en los pacientes con nutrición enteral (NE). El conocimiento de las principales causas de hiponatremia es necesario para un adecuado abordaje y tratamiento la misma.

**Objetivos:** Conocer el tipo y la etiología más frecuente de hipoNa en pacientes no críticos con NE.

**Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo de 40 pacientes no críticos con NE e hipoNa (natremia < 135 mmol/L) durante un periodo de 24 meses. Se recogieron características demográficas, clínicas relacionadas con la hipoNa, patologías previas y fármacos, así como la volemia clínica y un estudio analítico específico (función renal, iones-osmolalidad en sangre y orina, hormonas tiroideas y cortisol).

**Resultados:** Del total de pacientes, un 50% fueron varones, edad media de 76 [DE 10,79] años. Al evaluar la volemia clínica en el examen físico se encontró un 10% (n = 4) de hipovolemia, 85% (n = 34) de euvolemia y 5% (n = 2) de hipervolemia. Tras estudio analítico específico de hipoNa y la valoración del resto de datos clínicos, las prin-

cipales etiologías fueron: hipovolémicos (100% pérdidas digestivas), euvolémicos (11,8% elevación fisiológica ADH u hormona antidiurética, 79,4% SIADH o síndrome de secreción inadecuada de ADH, 2,9% tiazidas, 2,9% déficit de ACTH y 2,9% baja ingesta de soluto), hipervolémicos (100% insuficiencia cardiaca). La etiología más frecuente de hipoNa fue el SIADH (67,5%), siendo sus causas: neurológica (40,7%), pulmonar (33,3%), neoplásica (14,8%) e idiopática (11,1%).

**Conclusiones:** La causa más frecuente de hiponatremia en pacientes con NE fue el SIADH y su principal etiología la neurológica. Para diagnosticar correctamente la hiponatremia es imprescindible valorar la volemia clínica y realizar el estudio analítico específico de la misma.

### 281. NUTRICIÓN EN PACIENTES CON OXIGENACIÓN POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA VENOVENOSA (ECMO-VV). UN RETO CLÍNICO

D. Sandoval<sup>b</sup>, J. Lago<sup>c</sup>, A. Zabalegui<sup>d</sup>, M. Picallo<sup>a</sup>, A. Juane<sup>e</sup>, C. de la Cuerda<sup>a</sup>, J. Muñoz<sup>a</sup> y P. García<sup>a</sup>

*<sup>a</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España. <sup>b</sup>Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona. España. <sup>c</sup>Xerencia Xestión Integrada de Vigo. España. <sup>d</sup>Hospital Universitario de Basurto. Vizcaya. España. <sup>e</sup>Complejo Hospitalario A Coruña. España.*

**Introducción:** La ECMO-VV en insuficiencia respiratoria grave en adultos es un tratamiento de soporte en casos que no han respondido a la terapia convencional. El inicio de la nutrición, la vía de administración y los requerimientos nutricionales en estos pacientes continúan siendo discutidos y no se han desarrollado directrices clínicas en adultos.

**Métodos:** Revisamos retrospectivamente pacientes ingresados en UCI soportados con ECMO-VV en los últimos 8 años, valorándose los requerimientos nutricionales, el tipo de nutrición utilizada, las vías de administración y la evolución nutricional.

**Resultados:** Se analizaron 15 pacientes con edades entre 21 y 67 años (10 hombres, 66%). La media del peso fue (73,3 ± 15,24 kg) y de la talla, (170,6 ± 11,4 cm). La nutrición parenteral (NP) exclusiva fue más frecuente (60%) que la enteral (13,3%) o ambas (26,7%). Las razones para pautar NP fueron: inestabilidad hemodinámica (40%), debito alto (20%), vómitos (6,7%), dehiscencia de sutura (6,7%) y pronación (3%), entre otras. Se administró el 84% del objetivo nutricional estimado (1.833 ± 381 Kcal/d) y el 81% de los requerimientos proteicos (110 ± 22 g/día). Se utilizó glutamina en 60% de los pacientes y el 66% recibieron aportes extra de calorías por el contenido lipídico del propofol. Como complicaciones se evidenciaron la hiperglucemia > 180 mg/dl en 86,7% de los pacientes y la hipertrigliceridemia en el 20%. La mortalidad total fue del 47% (7/15).

**Conclusiones:** La nutrición en pacientes con ECMO es esencial y la vía enteral se propone ampliamente como la fuente preferida de nutrición; aunque, en nuestro estudio, frecuentemente se ve influenciada por diferentes factores, como la inestabilidad hemodinámica. No obstante, la mayoría de los pacientes lograron suficientes aportes nutricionales calóricos y proteicos, independientemente de la vía de nutrición utilizada. Finalmente, la hiperglucemia y la hipertrigliceridemia fueron complicaciones habituales y la mortalidad global, alta.

### 282. EVALUACIÓN DE UNA ESTRATEGIA DE MEJORA DE LA SEGURIDAD EN LA PRESCRIPCIÓN DE NUTRICIÓN PARENTERAL

R. López, M. Cayón, M.A. Almendral, I.M. Torres, M.G. Baena, R. Márquez y L. García

*Hospital SAS Jerez de la Frontera. España.*

**Introducción:** En la actualidad, hay muy poca información publicada sobre el impacto de las estrategias destinadas para potenciar la seguridad del paciente adulto que recibe nutrición parenteral (NP). Nuestro objetivo era evaluar la eficacia de una estrategia de verificación cruzada diseñada en nuestro centro para mejorar la seguridad de la NP.

**Métodos:** A través de una plataforma informática, nuestra Unidad de Farmacia recibe y verifica el volumen, composición y adecuación del acceso venoso de cada solicitud de NP realizada por la Unidad de Nutrición. Si se detecta algún error potencial, se comunica al especialista prescriptor realizándose la modificación oportuna. Los errores fueron clasificados por pasos en el proceso de elaboración de la NP: prescripción, transcripción, composición y administración.

**Resultados:** Se recogieron retrospectivamente datos de 353 NP prescritas por nuestra Unidad de Nutrición durante un período de 6 meses. Se registraron 29 incidentes potenciales relacionados con la NP (8,2% de las prescripciones). Aunque la mayoría de las advertencias fueron generadas por pacientes onco-hematológicos (44,8%), los pacientes quirúrgicos presentaron la mayor tasa de ellas (10% de las NP prescritas en estos pacientes). Los errores potenciales de composición fueron los más frecuentemente detectados (48,3%) seguidos de los de transcripción (37,9%). El tiempo medio para solventar el error fue de 1,8 minutos (rango: 1-9). Sólo un incidente resultó en un evento clínico adverso leve y 3 resultaron en un episodio leve de desequilibrio electrolítico sin repercusión clínica que se resolvieron el día después de su detención.

**Conclusiones:** Esta estrategia de verificación cruzada que involucra a las unidades de Farmacia y Nutrición demostró ser eficaz para mejorar la seguridad de los pacientes con NP, evitando errores en la prescripción y administración de la misma y minimizando los eventos clínicos adversos.

### 283. TRATAMIENTO ACTUAL DE LA HIPONATREMIA EN PACIENTES NO CRÍTICOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL. ESTUDIO MULTICÉNTRICO

E. Gómez<sup>a</sup>, A. Ortolá<sup>a</sup>, A. Vidal<sup>b</sup>, Y. García<sup>c</sup>, M.J. Ocón<sup>d</sup>, Á.L. Abad<sup>e</sup>, L.M. Luengo<sup>f</sup>, P. Matía<sup>g</sup>, M.J. Tapia<sup>h</sup> y D. de Luis<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Centro de Investigación en Endocrinología y Nutrición. Universidad de Valladolid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Asistencial Universitario de León. España. <sup>c</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. España.

<sup>d</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España. <sup>e</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Alicante. España.

<sup>f</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Infanta Cristina. Madrid. España. <sup>g</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

<sup>h</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga. España.

**Introducción:** El tratamiento adecuado (TA) de la hiponatremia (hipoNa), en base al tipo y etiología de la misma, se ha relacionado con una mayor eficacia y descenso de morbimortalidad. Esta alteración está presente hasta en un tercio de los pacientes con nutrición parenteral (NP).

**Objetivos:** Describir el manejo terapéutico actual de la hipoNa en los pacientes no críticos con NP.

**Métodos:** Estudio prospectivo, multicéntrico. Se reclutaron 162 pacientes no críticos con NP total e hipoNa (natremia-Na<sup>s</sup> < 135 mmol/L) durante un periodo de 9 meses, procedentes de 19 hospitales. Se recogieron características demográficas, patologías previas, fármacos y datos clínicos relacionados con la hipoNa. Así como: volemia (V), analítica específica de hipoNa, tipos de tratamiento, NaS al inicio y durante la NP. Análisis estadístico: chi-cuadrado.

**Resultados:** Un 53,7% fueron varones, con edad media de 66,4 ± 13,8 años. Un 68,5% de los pacientes recibió tratamiento, de ellos fue adecuado en un 55%. Según el tipo de hipoNa recibieron TA: 45,9% en la Eu-V (un 47% en la elevación fisiológica de ADH o EF-ADH y un 52% en el síndrome de secreción inapropiada de ADH o SIADH), 75% en la hipo-V y 77,8% en la hiper-V, p = 0,012. La eunatremia-EuNaS- (NaS > 135 mmol/L) a las 48-72 horas del inicio del tratamiento se alcanzó en el 61,7% de los pacientes: 55,6% de los Eu-V (42,5% en el SIADH vs 87,5% en la EF-ADH, p = 0,002), 78,6% de los hipo-V y 68,8% hiper-V (p = 0,222). Tras comparar los pacientes con y sin TA el porcentaje de EuNaS fue de 70,9% vs 29,1%, respectivamente (p = 0,022). Entre los pacientes con SIADH, alcanzaron la EuNaS un 47,6% con TA frente a un 35,3% sin TA, p = 0,444). **Conclusiones:** En pacientes con NP, se obtiene una mayor corrección de la hipoNa con el tratamiento adecuado. El tipo de hipoNa que presenta mayor dificultad en su abordaje terapéutico es la euvolémica, particularmente el SIADH.

## Obesidad, síndrome metabólico y lípidos

### 284. RESPUESTA A LA ADICIÓN DE INHIBIDORES DE LA PCSK9 PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

C. Hernández, A.I. Molina, A. Sánchez, C. Estaún, J.J. Gómez, P. Valdivielso y J.A. López

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

**Introducción y objetivos:** Los iPCSK9 son un grupo de fármacos que permiten alcanzar objetivos terapéuticos de cLDL en pacientes intolerantes a otros fármacos o que no logren un buen control lipídico.

**Métodos:** Se realiza un estudio observacional descriptivo donde se incluyen pacientes con hipercolesterolemia que iniciaron tratamiento con iPCSK9 en el nuestro hospital. Analizamos las características clínicas, indicación del tratamiento y evolución en los niveles de cLDL tras 6 meses de su inicio. Se incluyó: hipercolesterolemia familiar heterocigota 23 (66%), dislipemia mixta 8 (23%) e hipercolesterolemia poligénica 4 (11%).

**Resultados:** Se analizan datos de 35 pacientes con media de edad 60 años (± 10 años), el 57% varones. Como comorbilidades asociadas: 20% fumadores activos, 63% hipertensos, 11% presentan diabetes mellitus, 49% obesidad y el 63% había presentado algún evento cardiovascular. Respecto al tratamiento: 77% estatinas + ezetimibe; 3% estatinas, 11% ezetimibe y sin tratamiento 9%. El 48% (17) presentó intolerancia a dosis máximas de estatinas. Previo al inicio de los iPCSK9: colesterol total 256 (± 90), c-LDL 161 (± 47), c-HDL 51 (± 14), triglicéridos 165 (± 105). De forma adicional, se administró: evolocumab 140 mg a 13 pacientes (34%) y alirocumab a 22 (63%): 14% alirocumab 75 mg y 48,6% alirocumab 150 mg. La media de cLDL a los seis meses fue 74 ± 40 mg/dl (una reducción del 55% respecto al cLDL inicial, p = 0,000). Alirocumab redujo 46% y evolocumab 65%, reducción estadísticamente significativa respecto al inicial pero sin diferencias entre fármacos (p = 0,092). En la serie: 2 pacientes presentaron reacciones adversas leves y 3 fueron hiperrespondedores, aunque ninguno suspendió el tratamiento ni presentaron nuevos ECV.

**Conclusiones:** Los iPCSK9, son una opción eficaz y segura de tratamiento en pacientes de alto riesgo cardiovascular y elevados niveles de c-LDL, al menos en los 6 primeros meses tras su administración sin diferencias entre ambas opciones.

### 285. INHIBIDORES DE LA PCSK9: EFICACIA Y SEGURIDAD

M.C. Serrano<sup>a</sup>, M. Hayón<sup>a</sup>, D. Blánquez<sup>b</sup>, M. Quesada<sup>a</sup> y E. Torres<sup>a</sup>

<sup>a</sup>UGC Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>UGC Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. España.

**Objetivos:** Evaluar eficacia y seguridad de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9 en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica y/o enfermedad cardiovascular con niveles de LDL subóptimo, en tratamiento hipolipemiente a dosis máximas toleradas.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo que incluyen pacientes con HFH y/o ECV, donde se inició tratamiento con iPCSK9 debido a un mal control pese a estar con hipolipemiantes a dosis máximas toleradas. Registramos datos demográficos, servicio médico prescriptor, datos clínicos, bioquímicos tanto basales como tras al menos 3 meses de tratamiento.

**Resultados:** Se evaluaron 26 pacientes. El 30,8% presentaba intolerancia a estatinas. Al inicio, el 46,2% tomaba atorvastatina 80 mg, el 3,8% atorvastatina 40 mg, el 19,2% rosuvastatina 20 mg y del total de pacientes, el 76,9% tenían ezetimibe 10 mg. El 34,6% inició alirocumab 75 mg, 15,4% alirocumab 150 mg y 50% evolocumab 140 mg. Como FRCV junto a la dislipemia, el 38,4% tenía hipertensión, 17,9% diabetes mellitus, 23,1% obesidad, 5,1% fumador activo. 61,5% tenía alguna ECV (46,2% infarto agudo de miocardio), 11,5% arteriopatía, 3,8% IAM + accidente cerebrovascular). Tras el inicio del iPCSK9, el 11,1% de los pacientes con estatina, la suspendió por decisión médica. Tras un periodo medio de tratamiento de  $4,4 \pm 1,9$  meses, se redujo de forma significativa los niveles de CT ( $94,2 \pm 79,3$  ml/dl), del cLDL ( $91,6 \pm 72,8$  mg/dl) y de TG ( $46,96 \pm 82,9$  mg/dl). No fueron significativos los cambios en cHDL ( $1,1 \pm 8,2$  mg/dl ( $p = 0,49$ )) ni de glucemia ( $1,3 \pm 11,3$  mg/dl ( $p = 0,56$ )).

**Conclusiones:** Los iPCSK9 son seguros presentando una reducción significativa del cLDL sobre el tratamiento estándar con estatinas u otros hipolipemiantes. Pueden combinarse con estatinas para alcanzar niveles objetivos de cLDL y son una buena opción en pacientes intolerantes. Los datos disponibles indican que, a pesar de su precio, pueden ser coste-efectivos en pacientes de muy alto riesgo.

### 286. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA PCSK9 (IPCSK9) EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA (HFHE)

V. Atienza Moya<sup>a</sup>, E.M. Riera Sabater<sup>a</sup>, C. Morillas Ariño<sup>a</sup>, I. Modrego Pardo<sup>a</sup>, A. Jover Fernández<sup>a</sup>, S. García Torres<sup>a</sup> y A. Hernández Mijares<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Doctor Peset. Valencia. España.

<sup>b</sup>Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. España.

**Introducción:** La HFHe es una enfermedad genética que afecta a 1 de cada 400 personas en población general. Se considera un factor de riesgo cardiovascular mayor y se recomienda como objetivo cifras de LDL < 100 mg/dL. Los iPCSK9 han demostrado ser muy útiles para alcanzar objetivos en esta población.

**Objetivos:** Analizar el nº de pacientes que alcanzan objetivo de LDL con este tratamiento, ver el % de reducción medio de LDL y el cambio del perfil lipídico.

**Métodos:** Revisamos las historias clínicas de todos los pacientes diagnosticados de HFHe que han iniciado tratamiento con iPCSK9 desde septiembre de 2016 y comparamos el perfil lipídico inicial y a los 3 meses.

**Resultados:** Identificamos 12 pacientes (58,3% mujeres) con una edad media de  $52 \pm 11$  años e IMC inicial de  $25,8 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup>. Ninguno era fumador, 1 paciente con DM2, 3 eran hipertensos y 2 estaban en prevención secundaria. 11 tomaban estatinas (5 atorvastatina 80 mg,

5 rosuvastatina 20 mg y 1 pitavastatina 2 mg) y 10 asociaban ezetimiba, los que no los tomaban era por intolerancia. 8 iniciaron tratamiento con alirocumab y 4 con evolocumab. Las cifras medias de lípidos en mg/dL eran antes de iniciar tratamiento: LDL de 172,6, HDL de 53,1, TG de 120,5 y Lp(a) de 86,7; y a los 3 meses: LDL de 60,7, HDL de 56,3, TG de 104 y LpA de 78,9. Se consiguió una reducción media del 65% de LDL ( $p < 0,01$ ), del 13,7% de TG ( $p = 0,2$ ) y del 9% de Lp(a) ( $p = 0,5$ ), y un aumento del 6% de HDL ( $p = 0,04$ ). 11 de los pacientes lograron LDL < 100 y 9 < 70. Los fármacos fueron bien tolerados sin reacciones adversas (RA), solo 1 paciente presentó prurito generalizado con la inyección que obligó a su retirada. No hubo ningún cambio significativo en las cifras de A1c, CK ni transaminasas tras el tratamiento.

**Conclusiones:** 11 de los pacientes (91,6%) alcanzaron objetivos de LDL con el tratamiento, logrando una reducción media de LDL del 65% y un aumento del 6% de HDL (ambos,  $p < 0,05$ ), similar a los estudios publicados. El tratamiento es muy bien tolerado sin objetivarse apenas RA.

### 287. EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA PCSK9 EN PACIENTES EN AFÉRESIS DE LDL

I.M. Ortega<sup>a</sup>, E. Perelló<sup>a</sup>, S. Martínez<sup>b</sup>, M.A. Priego<sup>a</sup>, J.T. Real<sup>b</sup> y J.F. Ascaso<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia. España.

<sup>b</sup>Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. Ciberdem. Hospital Clínico Universitario de Valencia. España.

**Introducción:** Los inhibidores de PCSK9 (iPCSK9) son fármacos recientemente aprobados para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Nuestro objetivo es analizar su eficacia en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) grave que han requerido tratamiento previo con aféresis de LDL.

**Métodos:** Se trata de un estudio de intervención abierto no aleatorizado pre y postratamiento. Hemos estudiado 5 sujetos, 3 mujeres y 2 hombres, con una media de edad de  $60,4 \pm 7,9$  años. Todos ellos estaban en tratamiento previo con estatinas de alta potencia con la máxima dosis tolerada y ezetimibe más aféresis de LDL un tiempo medio de  $12,2 \pm 3,2$  años. En todos ellos se han usado iPCSK9 con diferentes dosis (alirocumab 75 mg en 1 sujeto, alirocumab 150 mg en 2 sujetos y evolocumab 140 mg en 2 sujetos) asociados al tratamiento con aféresis de LDL y los tratamientos farmacológicos hipolipemiantes previos del paciente. Se recogieron los datos clínicos y biológicos previos y posteriores al inicio del tratamiento con iPCSK9.

**Resultados:** Todos los pacientes incluidos son sujetos con HFHe en prevención secundaria. 2 de ellos no toleraban dosis máximas de estatinas. 3 sujetos tenían diabetes mellitus tipo 2 y 3 hipertensión arterial. Previo al inicio del tratamiento con iPCSK9, los pacientes presentaban un LDL preaféresis de  $218,2 \pm 64,9$  mg/dL y postaféresis  $95,0 \pm 37,6$  mg/dL. A 1 mes de iniciar el tratamiento con iPCSK9 se consiguieron descensos estadísticamente significativos en las cifras de LDL: preaféresis  $110,8 \pm 40,1$  mg/dL y postaféresis  $45,6 \pm 17,2$  mg/dL. Dada la mejoría de estos parámetros, en 3 de los pacientes se ha finalizado el tratamiento con aféresis de LDL y mantienen unas cifras de LDL a los 3 meses de finalizarlo de  $104,7 \pm 47,4$  mg/dL (3 sujetos) y a los 6 meses de  $98,5 \pm 14,8$  mg/dL (2 sujetos).

**Conclusiones:** Los iPCSK9 son un tratamiento eficaz para la hipercolesterolemia, puesto que permiten al paciente de muy alto riesgo poder salir de un programa de aféresis.

### 288. DATOS REALES TRAS UN AÑO DE USO DE LOS IPCSK9

M. de Damas<sup>a</sup>, M.Á. López<sup>b</sup> y M. Martín<sup>c</sup>

<sup>a</sup>UGC Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>UGC Medicina Interna; <sup>c</sup>UGC Cardiología. Complejo Hospitalario de Jaén. España.

**Introducción:** Los inhibidores de la proteína convertasa subtilisina/kexina 9 (iPCSK9) han demostrado reducir, en más de un 50%, los niveles plasmáticos de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL).

**Objetivos:** Analizar las características de pacientes en los que se prescriben estos fármacos, su indicación principal, evaluar la modificación de los perfiles lipídicos y describir los posibles efectos secundarios aparecidos durante el tratamiento con iPCSK9, en el Complejo Hospitalario de Jaén.

**Métodos:** Se incluyeron de forma prospectiva a todos los pacientes que iniciaron tratamiento con iPCSK9 en nuestro centro, desde marzo del 2016 hasta marzo de 2017, evaluando a las 12 semanas el perfil lipídico, si se alcanzó el objetivo de control y los posibles efectos adversos.

**Resultados:** Indicado en 54 pacientes, 46 han completado el seguimiento. Edad media 58,2 años. 53,7% hipertensos, 31,5% diabéticos y 18,5% fumadores. Principal indicación: prevención secundaria (74,1%) en pacientes con cardiopatía isquémica crónica (66,6%) por no alcanzar objetivo de cLDL a pesar de tratamiento hipolipemiente óptimo con estatina y ezetimibe. El 20,4% presentaban hipercolesterolemia familiar y el 35,8% intolerancia a las estatinas. cLDL basal medio: 137,13 mg/dl; a las 12 semanas 64,28 mg/dl ( $p < 0,001$ ) (reducción del cLDL del 55,4%). Disminución media de triglicéridos del 25,71% ( $p = 0,09$ ) y un cHDL que no sufrió modificación ( $p = 0,54$ ). Ligeramente aumento de transaminasas (3-15%) y CK, no significativo. El 60,9% estaban en objetivo de cLDL, según indicación, a las 12 semanas. Efectos secundarios: 3 pacientes refirieron efectos secundarios en relación al tratamiento (mialgias, sangrado gingival y diarrea respectivamente).

**Conclusiones:** Cardiología es el principal prescriptor de iPCSK9 en nuestro centro. Según la experiencia inicial, los iPCSK9 reducen cLDL en más del 50%, permitiendo en un gran porcentaje de los pacientes alcanzar el objetivo lipídico, de forma segura.

## 289. ¿LA EFICACIA HIPOLIPEMIANTE DE LOS IPCSK9 ES ESTABLE EN EL TIEMPO?

M.Á. López<sup>a</sup>, M. de Damas<sup>b</sup> y M. Martín<sup>c</sup>

<sup>a</sup>UGC Medicina Interna; <sup>b</sup>UGC Endocrinología y Nutrición; <sup>c</sup>UGC Cardiología. Complejo Hospitalario de Jaén. España.

**Introducción:** Los inhibidores de la proteína convertasa subtilisina/kexina 9 (iPCSK9), han demostrado en sus ensayos pivotaes reducir en más de un 50% los niveles plasmáticos de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL).

**Objetivos:** Estudiar si la reducción del cLDL es estable durante todo el periodo interdosas o difiere según el momento de administración de los iPCSK9 (evolucumab y alirocumab) en un hospital de tercer nivel.

**Conclusiones:** Estudio descriptivo, retrospectivo, en el que se incluyeron de manera consecutiva a todos los pacientes que iniciaron tratamiento con iPCSK9 en nuestro centro, desde marzo del 2016 hasta marzo de 2017, evaluando a las 12 semanas el perfil lipídico y si se alcanzó el objetivo de control. Se agruparon a los pacientes según el momento de extracción de la analítica para control lipídico en los días 0-3, 4-6, 7-9, 10-12, y a partir del día 13 tras la misma.

**Resultados:** N = 54. Seguimiento completado en 46 pacientes. 53,7% hipertensos, 31,5% diabéticos. 18,5% fumadores y 51,9% exfumadores. 61% de los pacientes se encontraban en objetivo de cLDL según indicación (81% < 70 mg/dl y 19% < 100 mg/dl), frente al 39% que no lo hacían tras 3 meses de tratamiento. El 65,9% de los que realizaron control analítico en los 3 primeros días se encontraban en objetivo de cLDL, 91% en los días 4-6 días, 66,7% entre 7-9 días, 66,7% entre 10-12 días y el 50% de los que se realizaron la extracción a partir del día 13. Los niveles de cLDL se redujeron en un 54,4%

respecto al basal en los 3 primeros días, el 72,5% entre los días 4-6, 53,7% entre 7-9 días y 10-12 días y 41,1% en los que se realizaron la extracción a partir del día 13 tras la administración del iPCSK9.

**Conclusiones:** En nuestra muestra hemos observado que la efectividad de los iPCSK9 no es igual en todo el periodo interdosas, no obstante, conocemos las limitaciones de nuestro estudio y creemos que estos resultados deberán corroborarse con otros estudios diseñados para tal fin.

## 290. EXPERIENCIA EN VIDA REAL DEL USO DE INHIBIDORES DE LA PCSK9

J. Blanco Dacal, J. Nicolau Ramis, J.M. Romerosa Vico, M. Arteaga Ossa, P. Sanchís Cortés, L. Ayala Corao, I. Rodríguez Rodríguez, A. Gómez Gómez, R. Fortuny Marqués y L. Masmiquel Comas

Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca. España.

**Introducción y objetivos:** Los inhibidores de PCSK9 son un nuevo grupo de fármacos hipolipemiantes que han demostrado efectos muy positivos en cuanto a la disminución de las cifras de colesterol total y LDL. Nuestro objetivo era valorar la evolución de una muestra de 12 pacientes desde el punto de vista clínico y analítico tras la instauración de alirocumab durante un periodo mínimo de 3 meses.

**Métodos:** Se analizaron de forma retrospectiva 12 pacientes seguidos en Consultas Externas de un hospital de tercer nivel. A través de la historia clínica informatizada se recogieron las variables basales y tras un seguimiento mínimo de 3 meses desde el inicio de alirocumab 75 mg cada 15 días vía subcutánea.

**Resultados:** Las características principales de los pacientes analizados fueron: varones 75%, caucásicos 92%, edad  $59,8 \pm 14,29$  años, IMC  $28,3 \pm 4,8$  Kg/m<sup>2</sup>. De éstos, el 50% tenía hipercolesterolemia heterocigota familiar, el 25% eran diabéticos tipo 2 y el 58,3% tenía antecedentes de cardiopatía isquémica. El 50% del total de pacientes estaba en tratamiento con estatina (de los que el 33,3% era de alta intensidad) y el 66,7% con ezetimiba. Tras el inicio de alirocumab, se observó un descenso de los niveles de colesterol LDL ( $186,5 \pm 66,2$  vs  $112,65 \pm 73,95$ ;  $p < 0,0001$ ), colesterol no-HDL ( $213,1 \pm 70,7$  vs  $141,5 \pm 77,2$ ;  $p = 0,0001$ ) y colesterol total ( $257,1 \pm 66,4$  vs  $147,9 \pm 144,6$ ;  $p = 0,014$ ). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en cuanto a cifras de HDL, triglicéridos ni CK. Únicamente, se tuvo que retirar el fármaco en un paciente por falta de eficacia a pesar del aumento de la dosis de alirocumab a 150 mg cada 15 días.

**Conclusiones:** Al igual que en los ensayos clínicos, el tratamiento con alirocumab en nuestra muestra de pacientes supuso una disminución de los niveles de colesterol total, LDL y no-HDL en ausencia de efectos adversos. Sin embargo, dado el corto periodo de tiempo, no se ha podido demostrar la disminución de eventos cardiovasculares.

## 291. EXPERIENCIA CLÍNICA CON LOS INHIBIDORES DE LA PCSK9 EN NAVARRA

L. Chinchurreta, A. Irigaray, N. Eguilaz, J.P. Gutiérrez, J. Basterra, A. Ernaga y J.M. Zubiria

Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. España.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia y seguridad de los tratamientos con inhibidores de PCSK9 tras 12 semanas.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo y multicéntrico, seleccionando a todos los pacientes que recibieron tratamiento con alirocumab o evolucumab ( $n = 17$ ) en nuestra comunidad. Los criterios de inclusión son los establecidos para la financiación del tratamiento por la Comisión de Lípidos de Navarra (LDL > 100 en HFHe, LDL > 100 en HFHo, LDL > 100 en ECV establecida; en pacientes con

tratamiento con dosis máximas de estatinas o intolerancia). Hubo una pérdida de seguimiento.

**Resultados:** Se analizaron 16 pacientes, el 56% varones ( $n = 9$ ), con una edad media de  $54,8 (\pm 9,8)$ . El 12,5% ( $n = 2$ ) recibió evolocumab y el 87,5% aliocumab ( $n = 14$ ). Se intensificó la dosis si no se había alcanzado  $LDL > 70$  en semana 8. Presentan HFHe confirmada genéticamente el 75% ( $n = 12$ ), el otro 25% cumplía criterio por prevención secundaria. Como antecedente, nueve (56,2%) presentaban cardiopatía isquémica, dos (12,5%) ACV isquémico y AOP un solo caso (6,2%). Un paciente era diabético (6,25%) y tres cumplían diagnóstico de prediabetes (25%). Seguían tratamiento con estatinas 10 pacientes (62,5%): 9 con alta potencia y uno moderada. El 75% asociaba ezetimibe. Los valores basales de lípidos fueron: CT 257 mg/dl ( $\pm 93$ ), LDL 182 ( $\pm 87,6$ ), HDL 47,3 ( $\pm 12,3$ ) y Tg 140,3 ( $\pm 127,6$ ). A las 12 semanas, se objetivó una disminución de LDL del 45,6% ( $p < 0,001$ ) y de CT del 33,4% ( $p < 0,001$ ), de tal manera, que tras el tratamiento, el 56,3% ( $n = 9$ ) de los pacientes presentaba un  $LDL < 70$  mg/dl. No hubo variación en cuanto a HDL ni Tg, tampoco respecto al peso o la TAS. No hubo cambios en cuanto a alteraciones del metabolismo glucídico. Los efectos adversos presentaron la suspensión de tratamiento en dos pacientes.

**Conclusiones:** Los fármacos inhibidores de PCSK9 producen una disminución del LDL precoz, de modo que más del 50% de los pacientes alcanzan cifras de LDL objetivo para prevención cardiovascular en 12 semanas.

## 292. ELEVADA PREVALENCIA DE DÉFICIT DE VITAMINA D EN INDIVIDUOS OBESOS. ¿EXISTE RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE VITAMINA D Y ALGUNOS COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO?

S. Gutiérrez Medina<sup>a</sup>, M. Gutiérrez<sup>a</sup>, M. Aganzo<sup>a</sup>, P. Iglesias<sup>a</sup>, A. Paniagua<sup>a</sup>, L. Bartolomé<sup>a</sup>, M. Blanca<sup>a</sup>, M. Ramírez<sup>a</sup>, C. Vázquez<sup>b</sup> y R. Barba<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Madrid. España.

<sup>b</sup>Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

**Introducción:** Existe relación entre déficit de vitamina D y obesidad. También se ha publicado asociación entre la deficiencia de vitamina D y otros factores de riesgo cardiovascular.

**Objetivos:** Determinar la frecuencia de déficit de vitamina D en población obesa y analizar la posible relación entre niveles de vitamina D y algunos componentes del síndrome metabólico (SM): perímetro de cintura, perfil lipídico y metabolismo hidrocarbonado; marcadores de inflamación (proteína C reactiva, PCR), IMC y adiposidad.

**Métodos:** Estudio descriptivo transversal con recogida de datos retrospectivos de pacientes atendidos en la consulta monográfica de obesidad del Hospital Universitario Rey Juan Carlos.

**Resultados:** 200 pacientes con media de edad de  $47,06 \pm 13,75$  años, 78% mujeres, IMC  $37,57 \pm 5,66$  kg/m<sup>2</sup> y perímetro de cintura  $115 \pm 12,3$  cm. La media de los niveles de 25-OH-vitamina D (25-OH-D) fue  $18,60 \pm 7,49$  ng/ml. El 90% presentaron niveles subóptimos: 61,5% déficit y 28,5% valores insuficientes. Se observaron diferencias significativas en los niveles de 25-OH-D en función de la estación: primavera  $19,32$  ng/mL, verano  $21,94$  ng/mL, otoño  $20,82$  ng/mL e invierno  $16,35$  ng/mL. No encontrándose diferencias en función del sexo, el grado de obesidad y el porcentaje de masa grasa. Al comparar individuos deficitarios frente a no deficitarios, no se observaron diferencias en parámetros del metabolismo hidrocarbonado y lipídico. Sin embargo, se halló una correlación negativa entre los niveles de vitamina D y el valor de triglicéridos ( $\beta = -0,173$ ;  $p = 0,017$ ), IMC ( $\beta = -0,172$ ;  $p = 0,01$ ), PCR ( $\beta = -0,196$ ;  $p = 0,009$ ) y PTH ( $\beta = -0,221$ ;  $p = 0,03$ ).

**Conclusiones:** Existe una elevada prevalencia de déficit de vitamina D en población adulta con obesidad. Este déficit se ve agravado en los meses de invierno. No obstante, no se ha observado una

clara relación entre el déficit de vitamina D y otros componentes del SM (perímetro de cintura, parámetros del metabolismo hidrocarbonado y lipídico).

## 293. PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO (SM) EN UNA POBLACIÓN DE NIÑOS EN LA REGIÓN DE MURCIA. ESTUDIO 5-10

L. Martínez<sup>a</sup>, R. Ballester<sup>a</sup>, A. Fornovi<sup>b</sup>, E. Parreño<sup>c</sup>, C. Palomares<sup>d</sup>, M.V. García<sup>e</sup>, S. Montalbán<sup>f</sup>, J. Madrid<sup>g</sup> y A. Hernández<sup>g</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen del Castillo. Yecla. España. <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Vega Baja. Orihuela. España. <sup>c</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Lorenzo Guirao. Cieza. España. <sup>d</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Comarcal del Noroeste. Caravaca de la Cruz. España. <sup>e</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario Santa Lucía. Murcia. España. <sup>f</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Rafael Méndez. Lorca. España. <sup>g</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

**Introducción:** Existen varios criterios para definir el SM, los más utilizados, tanto en niños como en adultos, son los del *National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (ATP III)* (tabla 1). Diversos estudios estiman la prevalencia de SM en 10-20% en niños, siendo mayor en obesos y con sobrepeso.

Tabla 1

≥ 3 de los siguientes:	
Glucosa en ayunas	≥ 100 mg/dL
Perímetro abdominal (PA)	≥ percentil 90
Triglicéridos en ayunas	≥ 110 mg/dL
Lipoproteínas de alta densidad (HDLc)	≤ 40 mg/dL
Tensión arterial (TA)	≥ percentil 90

**Métodos:** Estudio transversal en el que participaron 137 niños de 5-10 años.

**Resultados:** Se presentan en la tabla 2. De los 137 participantes, 35 (25,5%) cumplía criterios de SM, cifra mayor de lo esperado, seguramente por la mayor incidencia de sobrepeso y obesidad, de hecho, de estos 35 pacientes, 20 (57,1%) presentaban obesidad y 14 (40%) sobrepeso. En la tabla 3 se puede ver cuántos de los participantes presentaba alguno de los componentes del SM y en la tabla 4 la distribución de los criterios de SM.

Tabla 2. Características de la población

Edad media (años)	$8,3 \pm 1,62$
Sexo	
Masculino	72 (52,5%)
Femenino	65 (47,5%)
<b>Clasificación según la International Obesity Task Force</b>	
Normopeso	7 (5,1%)
Sobrepeso	69 (50,3%)
Obesidad	61 (44,5%)
PA medio (cm)	$75,65 \pm 9,32$
TA media (mmHg)	$107,2 \pm 9,9/69 \pm 8,5$
Glucemia basal media (mg/dL)	$85,8 \pm 5,9$
Cifra media de triglicéridos (mg/dL)	$101 \pm 58,8$
Cifra media de HDLc (mg/dL)	$50, \pm 12$

Tabla 3

0	2 (1,5%)
1	51 (37,2%)
2	49 (35,7%)
3	26 (19%)
4	9 (6,6%)
5	0

Tabla 4

PA elevado	132 (96,3%)
TA (sistólica y/o diastólica) elevada	60 (4,4%)
Glucemia basal elevada	3 (2,2%)
Triglicéridos elevados	48 (35%)
Elevación de HDLc	33 (24,1%)

**Conclusiones:** El 98,5% de nuestra población cumple al menos un criterio de SM. El más presente fue el PA, por la alta incidencia de sobrepeso y obesidad. Con este estudio pretendemos alertar sobre la alta prevalencia del SM en la población infantil.

#### 294. SOBREPESO Y OBESIDAD EN UNA MUESTRA DE NIÑOS COLOMBIANOS QUE HABITAN A DIFERENTE ALTURA SOBRE EL NIVEL DEL MAR

M.L. Trujillo Güiza<sup>a</sup>, D.P. Gamba Díaz<sup>b</sup> y D.A. Forero Garzón<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Grupo de Investigación en Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina. Universidad Antonio Nariño. Ibagué. Colombia.

<sup>b</sup>Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá. D.C. Colombia.

**Introducción:** El aumento global de la obesidad ha generado acciones gubernamentales en algunos países para el control de enfermedades asociadas y gastos en salud que se generan; estas acciones deben incluir a la población infantil, puesto que actualmente se presentan niños con enfermedades que eran exclusivas de adultos mayores. Algunos parámetros bioquímicos se establecen con rango de referencia para aplicar a la población, sin verificar si condiciones ambientales o geográficas pueden afectar la fisiología del individuo y por ende estas moléculas. El objetivo de este trabajo fue establecer las diferencias en parámetros antropométricos y bioquímicos en niños de 3 ciudades ubicadas a diferente altura sobre el nivel del mar (s.n.m.), con el fin de establecer frecuencia de sobrepeso/obesidad y brindar información para posterior análisis de riesgo cardiovascular y estudio de mecanismos moleculares implicados”.

**Métodos:** 210 niños de 5 a 11 años de El Espinal, Ibagué y Bogotá, 300, 1.285 y 2.600 metros s.n.m. respectivamente, de instituciones educativas públicas. Medidas de índice de masa corporal, talla, circunferencias de cintura, brazo y muñeca, concentraciones en saliva de glucosa, colesterol y triglicéridos, reporte de actividad física. Análisis genético molecular en proceso.

**Conclusiones:** Existen diferencias según la ciudad en varios de los parámetros estudiados, lo que puede servir como primer paso para establecer posibles acciones en la prevención y el control del sobrepeso, obesidad y enfermedades asociadas, por parte de las instituciones participantes y los entes reguladores nacionales.

Fuentes de financiación: el trabajo hace parte de un proyecto de investigación financiado por la Universidad Antonio Nariño bajo el código 2016219.

Agradecimientos: Directivas de las instituciones educativas participantes: IE Toberín Sedes B y C, Bogotá; Colegio San Simón, Sedes Montealegre y Restrepo, Ibagué; IE Nuestra Sra. de Fátima, Sede Libertador de El Espinal.

#### 295. CARACTERÍSTICAS PARA EL SÍNDROME METABÓLICO Y HÁBITOS ALIMENTARIOS EN INMIGRANTES DE MARRUECOS Y RUMANÍA EN ESPAÑA

L. Brugnara<sup>a</sup>, D. Díaz-Rizzolo<sup>b</sup>, F. Hanzu<sup>b</sup>, A. Bosch<sup>b</sup>, M. González-Ruiz<sup>b</sup>, A. Novials<sup>a</sup>, F. Grigorescu<sup>d</sup> y R. Gomis<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (Ciberdem). <sup>b</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona. España. <sup>c</sup>Hospital Clínic de Barcelona. España. <sup>d</sup>Institut Universitaire de Recherche Clinique (IURC). Montpellier. Francia.

**Introducción:** Comparar los factores de síndrome metabólico (MetS) y hábitos dietéticos de inmigrantes de Marruecos y Rumanía con españoles, todos ellos residentes en España.

**Métodos:** Desde datos del Biobanco IDIBAPS/CIBERDEM, España, fueron comparados 44 donantes inmigrantes de Marruecos (MAR) y 44 de Rumanía (RUM) con donantes nacidos en España (ESP), pareados por sexo, edad y región de residencia en proporción de 1:5. Fueron recogidos datos clínicos, antropométricos, PA, bioquímicos (glucemia, perfil lipídico, HOMA-IR, creatinina, PCR-US y ácido úrico) y de frecuencia de consumo de alimentos. Considerados criterios de IDF para MetS.

**Resultados:** No hubo diferencias entre los países de nacimiento cuanto a diagnóstico de MetS (ESP 14,9; MAR 13,7; RUM 22,8%, NS). Los MAR presentaban menor frecuencia de PA elevada y una tendencia a HDL-C bajo que los ESP (23,2 vs 41,3%,  $p = 0,02$ ; y 41,8 vs 28,3%,  $p = 0,065$ , respectivamente). Los RUM presentaban tendencia a más obesidad central que los ESP (50 vs 35,4%,  $p = 0,055$ ). En cuanto a los resultados bioquímicos, se detectó un aumento de ácido úrico en hombres ESP respecto a los MAR ( $360,7 \pm 72,3$  vs  $335 \pm 52,7$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $p = 0,022$ ). Se detectaron diferencias en los hábitos dietéticos en relación al país de origen. En comparación a ESP, MAR mostró mayor frecuencia de consumo al mes de frutas, zumos naturales y comerciales, pan blanco, patatas, mantequilla y tés, y menor frecuencia de jamón, chocolate y vino tinto ( $p < 0,01$ ). Por otro lado, en comparación a ESP, RUM declaró un menor consumo de ensaladas, pescados frescos y lácteos, así como mayor consumo de carnes, mantequilla y frituras ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Los inmigrantes marroquíes y rumanos mantienen hábitos dietéticos relacionados a sus países de origen. Estas diferencias nutricionales, en comparación a la población nacida en España, podría, en parte, justificar las diferencias en las características asociadas al Síndrome Metabólico.

Financiación: European Commission, MEDIGENE.

#### 296. FACTORES PREDICTORES DE INSULINORRESISTENCIA EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS

V. Ávila Rubio, B. García Fontana, C. Novo Rodríguez, S. Morales Santana, R. Reyes García, E. Torres Vela y M. Muñoz Torres

Hospital Universitario Campus de la Salud. Granada. España.

**Introducción:** La menopausia es una etapa crítica en la vida de la mujer en la que se favorece la ganancia de peso y se producen cambios en la distribución de la grasa, facilitando el desarrollo de insulinorresistencia (IR) y aumento del riesgo cardiovascular (CV).

**Objetivos:** Evaluar cuales son los factores directamente implicados en la disregulación del metabolismo hidrocarbonado en mujeres posmenopáusicas (PM).

**Métodos:** Estudio transversal sobre 40 mujeres PM, no obesas y sin disglucemia, evaluadas en la UGC Endocrinología y Nutrición del CHU Granada. Se recogen datos clínicos, antropométricos, composición corporal, actividad física y parámetros analíticos: glucosa en ayunas (GA), HbA1c, insulina, homeostasis de la glucosa (HOMA2), 25-hidroxivitamina D (25OHD), osteocalcina infracarboxilada (ucOC). Se realiza un análisis descriptivo y estudio de asociación multivariante ( $p < 0,10$ ).

**Resultados:** Edad 62 años  $\pm$  8,5; HTA 27,5%; DLP 42,5%; sobrepeso 47,5%; evento CV 5%; fumadoras 15%; sedentarismo 65%; osteoporosis 100%. Antropometría/composición corporal: peso 61,8 kg  $\pm$  10,4, IMC 25,4 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  3,9, masa grasa (PMG) 33,9%  $\pm$  6,9. Datos analíticos: GA 87 mg/dl  $\pm$  9, HbA1c 5,4%  $\pm$  0,3, HOMA2-IR 1,12  $\pm$  0,51, HOMA2-%S 107%  $\pm$  46, insulina 8,7  $\mu$ U/ml  $\pm$  3,9, 25OHD 42,98 ng/dl  $\pm$  19,8, ucOC 8,3 ng/ml  $\pm$  10. El PMG y la 25OHD se asociaron de forma significativa con el HOMA2-IR ( $R = 0,648$ ,  $p = 0,07$ ;  $R = -0,314$ ,  $p = 0,07$ ), HOMA2-%S ( $R = -0,687$ ,  $p = 0,05$ ;  $R = 0,368$ ,  $p = 0,02$ ) y la insulinemia ( $R = 0,627$ ,  $p = 0,07$ ;  $R = -0,332$ ,  $p = 0,06$ ), independientemente de la edad, el IMC y la ucOC.

**Conclusiones:** Según nuestros resultados, el PMG y la 25OHD se relacionan de forma independiente y opuesta con la IR en mujeres PM. El PMG constituye un factor predictor para el desarrollo de IR más importante que el IMC. Un programa de intervención nutricional con control del peso basado en dieta, ejercicio y la optimización de 25OHD podría ser beneficioso para reducir la adiposidad visceral y el riesgo CV, así como para preservar la salud ósea.

### 297. PREDIRCAM2, SOPORTE TELEMÁTICO CONTINUADO EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y PREVENCIÓN DEL RIESGO CARDIOMETABÓLICO: RESULTADOS PRELIMINARES SOBRE EL IMPACTO METABÓLICO DE LA INTERVENCIÓN

V. Alcántara-Aragón<sup>a</sup>, S. Rodrigo-Cano<sup>b</sup>, A. Lupiáñez<sup>a</sup>, M.J. Martínez<sup>a</sup>, C. Martínez<sup>a</sup>, J. Tapia<sup>c</sup>, M.E. Hernando<sup>c</sup>, S. Tenés<sup>b</sup>, J.F. Merino-Torres<sup>b</sup> y C. González<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España. <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España. <sup>c</sup>Grupo de Bioingeniería y Telemedicina. Universidad Politècnica. Madrid. España. <sup>d</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (Ciber-Bbn). Eduab-HSP. Universitat Autònoma de Barcelona. España. <sup>e</sup>Unidad Mixta de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Dietética Clínica. Universitat de València-Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. España.

**Introducción:** PREDIRCAM2 es una plataforma web diseñada para facilitar seguimiento telemático continuado en el tratamiento de obesidad y prevención de riesgo cardiometabólico. Actualmente un ensayo clínico valida la herramienta.

**Métodos:** Dos centros participantes, inclusión: edad 18-65 años, IMC: 30-39,9 kg/m<sup>2</sup>, no medicación para diabetes tipo 2 (DM2), dislipemia (DLP) o hipertensión (HTA) en el momento del reclutamiento. Aleatorización a tratamiento intensificado presencial, grupo no tecnológico (NT) o a tratamiento intensificado con apoyo de la plataforma, grupo tecnológico (GT). Duración: 48 semanas, 12 visitas, 4 de ellas telemáticas en el GT.

**Resultados:** 183 participantes aleatorizados, 83,6% mujeres, 54% nivel educativo alto, 16% fumadores, 28% exfumadores, 2% DM2, 5% HTA, 11% DLP. A los 3 meses han obtenido una pérdida ponderal de  $-2,81 \pm 2,87$  kg el GT ( $n = 91$ ) y  $-3,01 \pm 3,52$  kg el NT ( $n = 92$ ). El 26% de los participantes del GT y 27% del NT han logrado una pérdida de al menos 5% del peso corporal. Ambos grupos han reducido su perímetro de cintura (GT  $-3,1 \pm 5,16$  cm, NT  $-3,8 \pm 4,4$  cm) e índice

cintura-cadera (GT  $-0,015 \pm 0,04$ , NT  $-0,016 \pm 0,03$ ). A los 6 meses han obtenido una pérdida ponderal de  $-2,78 \pm 4,31$  kg el GT ( $n = 73$ ) y  $-3,44 \pm 5,62$  kg el NT ( $n = 71$ ). El 34% de los participantes del GT y 31% del NT han logrado una pérdida de al menos 5% del peso corporal. Ambos grupos han reducido su perímetro de cintura (GT  $-3,5 \pm 5,4$  cm, NT  $-4,6 \pm 5,4$  cm) e índice cintura-cadera (GT  $-0,016 \pm 0,04$ , NT  $-0,019 \pm 0,036$  cm). Ambos grupos han reducido niveles de HbA1c: GT  $-0,044 \pm 0,19\%$ , NT  $-0,055 \pm 0,18$ . No hemos detectado diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones entre grupos ( $p > 0,05$ ).

**Conclusiones:** La plataforma PREDIRCAM2 integrada dentro de un programa de tratamiento intensificado, incluso sustituyendo visitas presenciales no muestra diferencias significativas con respecto a la intervención estándar y podría resultar costoefectivo.

Financiación: FIS P112/00931, AGAUR -FI-DGR.

### 298. DIFERENCIAS EN LA PERCEPCIÓN Y ACTITUDES DE SUJETOS CON OBESIDAD, PROFESIONALES SANITARIOS Y EMPLEADORES COMO BARRERA PARA UN CONTROL EFICAZ DE LA OBESIDAD: RESULTADOS DEL ESTUDIO ACTION EN EE. UU.

F. Goñi<sup>a</sup>, F. Poyato<sup>b</sup>, L.M. Kaplan<sup>c</sup>, A. Golden<sup>d</sup>, K. Jinnett<sup>e</sup>, R.L. Kolotkin<sup>f</sup>, T. Kyle<sup>g</sup>, M.L. Look<sup>h</sup>, J. Nadglowski<sup>i</sup> y T. Parry<sup>j</sup>

<sup>a</sup>Hospital de Basurto. Bilbao. España. <sup>b</sup>Novo Nordisk. Madrid. España. <sup>c</sup>Harvard Medical School. EE. UU. <sup>d</sup>NP from Home. EE. UU. <sup>e</sup>Integrated Benefits Institute. EE. UU. <sup>f</sup>Quality of Life Consulting. EE. UU. <sup>g</sup>Conscienhealth. EE. UU. <sup>h</sup>San Diego Sports Medicine and Family Health. EE. UU. <sup>i</sup>Obesity Action Coalition. EE. UU. <sup>j</sup>Integrated Benefits Institute. EE. UU.

**Introducción:** Se analizaron barreras, comportamientos y percepciones sobre control de obesidad en sujetos obesos, profesionales de la salud y empleadores.

**Métodos:** Se realizaron encuestas *online* en EEUU. Fueron completadas por sujetos obesos ( $n = 3.008$ ), 606 profesionales de la salud, y 153 empleadores.

**Resultados:** El 23% de sujetos con obesidad comunicaron una pérdida de peso del 10% durante los últimos 3 años; el 44% mantuvo dicha pérdida  $> 1$  año. Entre los sujetos obesos, 82% consideraba que eran "totalmente responsables" de perder peso; 72% de los profesionales sanitarios opinaban que "eran responsables de contribuir activamente" al esfuerzo de sus pacientes por perder peso, y sólo 18% de empleadores coincidieron en que eran "parcialmente responsables" de la pérdida de peso de los empleados. Mientras el 98% de sujetos obesos describieron su situación como "sobrepeso" (48%) u "obesidad" (50%), sólo 55% reconocieron haber sido diagnosticados de obesidad. Fueron escasos (16%) los sujetos obesos que tuvieron una visita de seguimiento tras haber consultado sobre el peso. Los profesionales sanitarios se sentían "cómodos" hablando sobre control de peso, aunque a menudo su dedicación no era prioritaria por limitaciones de tiempo. Las iniciativas del empleador para promover la salud se percibieron con distinto valor entre sujetos obesos y empleadores. Los primeros les concedían menos valor, y a los empleadores les preocupaba la cobertura de aseguradoras.

**Conclusiones:** Las percepciones, actitudes y comportamientos derivados del control de peso difirieron entre los grupos, lo cual podría perjudicar los resultados generales sobre control de peso. Pocos sujetos con obesidad consultan inicialmente para hablar sobre peso con el profesional sanitario, y rara vez se realizan visitas de seguimiento. Estos resultados indican que los esfuerzos por perder peso precisan iniciativas que promuevan el diálogo entre pacientes y profesionales sanitarios, así como más conocimiento del empleador.

### 299. EFFECTS OF 2 INTERVENTIONS TO REDUCE STIGMA IN OBESITY IN PSYCHOLOGY STUDENTS: RANDOMIZED EXPERIMENTAL STUDY

A. Jiménez, K. Estrada y M. Bacardí

Facultad de Medicina y Psicología. Universidad Autónoma de Baja California. Mexico.

**Introduction:** A high prevalence of anxiety and depression are associated with stigmatizing attitudes towards obese people. Psychologists play an important role in the prevention and treatment of emotional psychopathology toward people suffering body image stigma. Objective: The aim of the study was to determine the efficacy of two interventions for decreasing implicit and explicit weight bias.

**Methods:** A randomized control trial was conducted among psychology students. One group was assigned to read an essay and hear a testimony of a person who has been subject to stigmatization by health care personnel (LTI), another group was exposed to playreading (PRI) and the third one was the control group without any exposition (C). IAT and Fat Phobia Scale were used to measure the implicit and explicit weight bias, respectively. Both tests were applied before and after the intervention.

**Results:** The students randomized to the LTI ( $p = 0.0001$ ), those who were exposed to PRI ( $p = 0.02$ ), and those from the C had a significant decrease in explicit fat bias at followup. Those who were exposed to LTI had a higher reduction of explicit bias ( $p = 0.024$ ) than those at the PRI and the C group. In addition, after LTI, students showed a decreased implicit weight bias ( $p = 0.018$ ) compared to the PRI and C.

**Conclusions:** There were not changes observed in implicit bias after being exposed neither to a play reading nor among the control group. With both interventions and among the control group a reduction on explicit bias was observed. Replication of this study in other environments is recommended and similar interventions to prevent stigmatization and promote empathy toward obese people.

Acknowledgement: CONACYT student grant.

### 300. SEGUIMIENTO INTENSIVO DE LA OBESIDAD: ¿ES RENTABLE EL ESFUERZO?

E. Ferrándiz, M. Vázquez, O. González, F. Martínez y D. Cepero

Hospital Torrecárdenas. Almería. España.

**Introducción:** La obesidad constituye la epidemia del siglo XXI y su importancia radica en su asociación con una elevada morbimortalidad sobretodo la de tipo abdominal al constituir un factor RCV independiente.

**Métodos:** Se reclutó una cohorte de 124 pacientes de la consulta monográfica de obesidad que realizaban seguimiento personalizado e intensivo cada 45-60 días por personal de enfermería especializado. Se valoraron parámetros antropométricos y metabólicos al inicio de la intervención y tras 6 meses.

**Resultados:** La edad media era de 55,32 años  $\pm$  16,4 años, 95 (76,6%) eran mujeres y 29 (23,4%) hombres. Al inicio el índice de masa corporal (IMC) era de 40,58  $\pm$  6,75 (peso medio 105,99 Kg  $\pm$  21). Eran diabéticos tipo 1 3 (2,4%), tipo 2 en tratamiento con ADO 30 (24,1%) y con insulina 5 (4%). La tensión arterial sistólica (PASist) era de 136  $\pm$  21,9 y diastólica de 83,8  $\pm$  12,45 mmHg. La HbA1c media de los 38 pacientes diabéticos era de 6,42  $\pm$  2,8%. El colesterol total era de 185,86  $\pm$  60,99 mg/dl, LDL-c 94,72  $\pm$  53,67 mg/dl y triglicéridos 184,65  $\pm$  390,47 mg/dl. A los 6 meses se produjo una reducción significativa del peso y el IMC siendo respectivamente de 95,47  $\pm$  19 y de 36,56  $\pm$  6,1 ( $p < 0,001$ ). También se produjo una disminución evidente de la PASist en 9,56  $\pm$  24 ( $p < 0,001$ ) y de la PA diastólica en 7,4  $\pm$  15,13 mm ( $p < 0,0001$ ) así como mejoría del control glucémico en los pacientes diabéticos con un descenso de la HbA1c de 1,17  $\pm$  1,24% ( $p < 0001$ ). Las modificaciones del perfil lipídico no fueron significativas respec-

to a los valores iniciales. Se consiguió pérdida ponderal superior al 8% en 6 meses (objetivo ideal según la SEEDO) en 70 pacientes (56,5%) no habiendo diferencias según sexo, aunque si por edad (mayor pérdida ponderal en menores de 35 años).

**Conclusiones:** Nuestros pacientes experimentan una mejora tanto antropométrica como metabólica en un corto plazo, por lo que se beneficiará de incidir de manera activa en medidas higiénico-dietéticas.

### 301. COMPORTAMIENTO DEL PATRÓN DE EJERCICIO Y EL ÍNDICE DE MASA MAGRA (IMM) EN UN PROGRAMA DE NUTRICIÓN Y ACTIVIDAD FÍSICA (NUAF) EN PACIENTES CON OBESIDAD MEDIDOS MEDIANTE CALORÍMETRO SENSEWEAR

R. Fernández<sup>a</sup>, L. Dalla<sup>a</sup>, A.M. Gómez<sup>a</sup>, R. Fernández<sup>a</sup>, A. Muñoz<sup>a</sup>, G. Álvarez<sup>b</sup>, J. López<sup>b</sup>, F. Alcázar<sup>b</sup>, P. Ibáñez<sup>b</sup> y J.M. García<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital QuirónSalud Málaga. España. <sup>b</sup>Centro Médico del Ejercicio AMS. Málaga. España.

**Introducción:** El proyecto NUAF es un programa de intervención integral y multidisciplinar en pacientes con obesidad y patologías asociadas.

**Métodos:** Estudio observacional en 135 pacientes con sobrepeso u obesidad incluidos en un programa de intervención evaluando cambios antropométricos y de composición corporal mediante impedanciometría bioeléctrica, registros de ingesta 5 días y registro calorimétrico (sensewear<sup>®</sup>).

**Resultados:** El 67,4% eran mujeres ( $n = 93$ ) y el 32,6% ( $n = 45$ ) eran varones. La edad media era de 46,39  $\pm$  13,77 años. Resultados antropométricos: Talla 165  $\pm$  9,1, Peso inicial 96,23  $\pm$  22 kg, IMC 34,9  $\pm$  6,35 kg/m<sup>2</sup>, perímetro de la cintura 115,2  $\pm$  15,4 cm. Se demostró una reducción significativa de peso (-5,44 kg,  $p < 0,05$ ) y masa grasa (-4,66 Kg,  $p < 0,05$ ), preservando la masa libre de grasa (-0,8 kg,  $p > 0,05$ ). En la ingesta se produjo un descenso medio de unas 454 Kcal/d a expensas fundamentalmente del consumo de grasas (-30 G/d), sin cambios significativos en carbohidratos, proteínas o fibra. En el subgrupo ( $n = 23$ ) se ha obtenido un GET 2520  $\pm$  474,9, duración actividad física 8,98  $\pm$  26, tiempo acostado 11  $\pm$  12, pasos 7.659  $\pm$  .2654, Sueño 18,99  $\pm$  51,5, MET 1,77  $\pm$  2,88, NAF 20,66  $\pm$  3,86, MB 1663  $\pm$  414. Los parámetros han sido correlacionados con el IMM de 19,85  $\pm$  2,23, con una correlación positiva al GEA ( $p < 0,05$ ) y GET ( $p < 0,05$ ). El control al finalizar el programa se aumento el GET en 309 kcal/d de media a expensas de un incremento del GEA DE 271 kcal/d de media al final de la intervención. Se observó un incremento significativo del promedio de número de pasos (2.710 kcal/d), Duración de actividad (23,4 min) e intensidad (0,14 METs).

**Conclusiones:** Tras la intervención se observa una pérdida de peso importante, con una reducción moderada de la ingesta calórica y una modificación cualitativa positiva en el patrón de alimentación. Los pacientes con un índice de masa magra más alto poseen un mayor gasto energético total proveniente de un gasto activo del ejercicio.

### 302. COMPORTAMIENTO METABÓLICO SEGÚN LA CLASIFICACIÓN AACE/ACE DE LAS MODIFICACIONES DE MASA GRASA Y MASA LIBRE DE GRASA EN UN PROGRAMA DE PÉRDIDA DE PESO Y ACTIVIDAD FÍSICA EN PACIENTES CON SOBREPESO Y OBESIDAD (NUAF)

R. Fernández<sup>a</sup>, L. Dalla<sup>a</sup>, R. Fernández<sup>a</sup>, A.M. Gómez<sup>a</sup>, A. Muñoz<sup>a</sup>, G. Álvarez<sup>b</sup>, J. López<sup>b</sup>, F. Alcázar<sup>b</sup>, P. Ibáñez<sup>b</sup> y J.M. García<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital QuirónSalud Málaga. España. <sup>b</sup>Centro Médico del Ejercicio AMS. Málaga. España.

**Introducción:** El proyecto NUAUF es un programa de intervención integral y multidisciplinar en pacientes con obesidad y patologías asociadas.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de 138 pacientes en seguimiento nutricional y ejercicio incluidos en el programa NUAUF. Se realiza una evaluación con "Checklist" recomendado por AACE, ergometría previa ejercicio, impedanciometría y controles analíticos antes y a 3-6 meses de intervención.

**Resultados:** 93 mujeres (67,4%) y 45 varones (32,6%) con una edad media  $46,1 \pm 14,6$  años. Un 52,1% con obesidad-0, 38,4% obesidad-1 y el 9,6% obesidad-2. Las principales comorbilidades fueron HTA (25,4%), dislipemia (21%), t. psicológico (17,4%), SM (15,9%), OA (10,9%) y NASH (10,9%). La capacidad funcional mostró un VO2 max de 27,4% muy pobre, 16,4% pobre, 19,2% medio, 15,2% bueno, 6,2% excelente y 1,4% superior. La prueba de esfuerzo duró  $10,35 \pm 2,5$  min con FCmax de  $152,3 \pm 2$  latidos sobre una FCmax teórica de  $175,8 \pm 11,7$ , MET de  $7,7 \pm 2$ , periodo de recuperación 3 min con  $37 \pm 15,2$  latidos, índice de Borg de  $9,4 \pm 2,8$ . Pérdida de peso de  $5,4$  kg ( $97,5 \pm 21$  kg vs  $92,1 \pm 20,4$  kg), reducción de IMC de  $1,76$  kg/m<sup>2</sup> ( $35,4 \pm 5,9$  kg/m<sup>2</sup> vs  $33,6 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>), reducción de 1,7% de MG ( $41,5 \pm 7,8$  kg vs  $39,8 \pm 7,4$ ) y CC de  $5,73$  cm ( $116,2 \pm 14,2$  vs  $110,4 \pm 14,7$ ) con una  $p < 0,05$ . Descenso significativo en los niveles de glucosa ( $-15,3$  mg/dl), HbA1c ( $-0,4\%$ ), colesterol ( $-21$  mg/dl) LDL y triglicéridos ( $25,6$  mg/dl). La valoración física inicial se correlaciona con el exceso de peso y de MG, mientras que la recuperación post-ejercicio se correlaciona con MLG. La mejoría metabólica se correlaciona con los cambios de la MG pero no con la modificación de la MLG.

**Conclusiones:** Se ha observado una relación entre la pérdida de peso asociada al ejercicio físico y mejora en los valores metabólicos. Sin embargo, no existe una relación entre un aumento de masa libre de grasa y beneficio de la patología fuera a parte de la pérdida de peso.

### 303. SALIVARY CORTISOL REACTIVITY TO FOOD VISUAL STIMULI IN WOMEN WITH OVERWEIGHT OR OBESITY AND BINGE EATING DISEASE

M. Bacardí<sup>a</sup>, P. Calderón<sup>a</sup>, J.A. Medina<sup>b</sup> and A. Jiménez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Facultad de Medicina y Psicología; <sup>b</sup>Facultad de Ciencias Químicas e Ingenierías. Universidad Autónoma de Baja California. Mexico.

**Introducción:** Stress can cause binge episodes in persons with binge eating disease (BED). Stress elevates cortisol, and individuals with BED exposed to stress have exaggerated cortisol reactivity to stress. Cortisol increases stress-related food intake and obesity risk.

**Objectives:** To determine salivary cortisol reactivity to food visual stimuli in women with overweight or obesity (OWOB) and BED and its relationship to weight stigma.

**Methods:** Experimental controlled trial. The S-EDE-Q questionnaire was used to diagnose BED, and fat stigma and depression were estimated by the Stigmatizing Situations Inventory and the Beck Depression Inventory, respectively. Four groups were stratified by the presence or lack of OWOB and by the presence or lack of BED. All groups participated in the intervention, a control video (7,5 minutes of neutral imagery), and an experimental video (7,5 minutes of energy dense foods images).

**Results:** A total of 57 women were recruited; 47.4% met criteria for BED. 24.6% of participants had normal weight, 28.1% had OWOB, 19% had normal weight and BED, and 27.6% had OWOB and BED. The most stigmatized were those with BED and had OWOB. Women with lower stigma scores (below the 25th percentile) had higher levels of salivary cortisol ( $p = 0.038$ ). Women without BED and with low stigma scores had significantly higher salivary cortisol after both the control and experimental videos ( $p = 0.05$ ). Women with BED had

higher EDE-Q, Beck, and weight stigma scores, and a lower cortisol response to visual stimuli.

**Conclusions:** Weight stigma is associated with BMI and the presence of BED. There were no differences between groups in the reactivity of cortisol to visual stimuli. Women without BED and with lower stigmatization scores had higher post-stimuli salivary cortisol levels as compared to women with BED and with higher stigma scores.

Acknowledgement: UABC grand 4283.

### 304. ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE ADIPOSIDAD VISCERAL (IAV) Y EL SÍNDROME METABÓLICO Y PARÁMETROS HORMONALES Y FUNCIONALES EN ANCIANOS INDEPENDIENTES

M. Mora Porta<sup>a</sup>, E. Palomera<sup>b</sup>, M. Serra-Prat<sup>b</sup> y M. Puig-Domingo<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic de Barcelona. España. <sup>b</sup>Unitat de Recerca y Ciberhep. Hospital de Mataró. España. <sup>c</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. España.

**Introducción:** El índice de adiposidad visceral (IAV) ha demostrado ser un indicador de función adiposa que indirectamente expresa el riesgo cardiometabólico; sin embargo se dispone de poca información sobre su utilidad en población anciana. El objetivo es estudiar IAV en relación a datos metabólicos y hormonales, fragilidad y mortalidad en personas no institucionalizadas mayores de 70 años del Estudio de Envejecimiento de Mataró.

**Métodos:** Se incluyeron 289 participantes (142 hombres/147 mujeres). Los individuos fueron caracterizados por variables antropométricas, parámetros del síndrome metabólico (SM) por IDF y ATP-III, así como factores hormonales, fuerza de prensión, Barthel y evaluación del deterioro cognitivo (MiniExamen Cognoscitivo -MEC- versión en español) y fragilidad por criterios de Fried. IAV se calculó de acuerdo con Amato et al.

**Resultados:** La cohorte mostró asociación de los componentes individuales de SM con IAV. En las mujeres, pero no en los hombres, se observó una tendencia lineal entre la prevalencia de la diabetes y la IAV categorizada en cuartiles. Sin embargo, IAV no mostró asociación con la presencia de enfermedades cardio o cerebrovasculares. El análisis de regresión múltiple mostró que la ghrelina ( $B = -0,240$ ,  $p = 0,005$ ) y SHBG ( $B = -0,199$ ,  $p = 0,034$ ) fueron las únicas variables hormonales asociadas independientemente a IAV en mujeres, mientras que no se encontraron asociaciones en hombres. Después de un seguimiento prospectivo de dos años, los individuos con mayor IAV en el momento basal se asociaron a la condición de fragilidad a los dos años ( $X$  (DE)):  $2,47$  ( $2,19$ ) en frágil frente a  $1,71$  ( $0,97$ ) en no frágil,  $p = 0,064$ ). No se encontró asociación significativa entre IAV y la mortalidad a 2 y 8 años de seguimiento.

**Conclusiones:** IAV no proporciona información adicional a los criterios de SM en población anciana en relación con el riesgo cardiovascular o la mortalidad en nuestra población. Sin embargo, IAV se asoció a la fragilidad en toda la cohorte, y en las mujeres, con diabetes y ghrelina.

### 305. IMPACTO DEL SAHS EN PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS Y SU RELACIÓN CON LA TENSIÓN ARTERIAL

J. Lázaro, C. Cabrejas, O. Bandrés, C. Vidal, M.J. Pamplona, P. Gracia, P. Clavería, S. Segura, A. Castanera y J.Á. Carretero

Hospital Royo Villanova. Zaragoza. España.

**Introducción:** La obesidad, la hipertensión arterial y el síndrome de apnea del sueño son patologías relacionadas. La presión arterial aumenta con el grado de obesidad. El propósito del presente estudio

es comprobar cuál es el comportamiento de la tensión arterial en pacientes con obesidad mórbida en función de la presencia o no de SAHS.

**Métodos:** Estudio casos controles anidado en una cohorte de pacientes de la lista de espera de cirugía bariátrica. Se reclutaron un total de 59 pacientes. Los pacientes firmaron el consentimiento informado y se sometieron a una historia clínica, medidas antropométricas, obtención de muestras de sangre, poligrafía cardiorrespiratoria domiciliar y Holter de presión arterial de 24h. El primer día se realizó la poligrafía y el segundo día se realizó el Holter de 24h. Se dividió la muestra en obesos con SAHS (OM+SAHS) y sin SAHS (OM-SAHS).

**Resultados:** Se realizó Holter de 24h a todos los pacientes encontrando que el patrón Dipper aparecía en 3 de los 33 (90,9%) pacientes con SAHS y en 18 de los 26 (69,2%) pacientes sin SAHS  $p = 0,034$  con un RR de 4,44 (IC: 1,04-18,94). Se realizó regresión lineal simple para buscar la influencia del IAH sobre la PAM de 24h, PAM diurna y PAM nocturna. Encontramos una moderada relación lineal positiva entre IAH y la PAM nocturna (Pearson: 0,414,  $B = 0,230$ ,  $p = 0,017$ ) y una débil relación lineal positiva entre IAH y la PAM diurna (Pearson: 0,326,  $B = 0,152$ ,  $p = 0,049$ ) y con la PAM de 24h (Pearson: 0,370,  $B = 0,167$ ,  $p = 0,024$ ).

**Conclusiones:** En pacientes obesos candidatos a cirugía bariátrica la presencia de SAHS supone un peor control de la presión arterial independientemente del IMC. El patrón de presión arterial en estos pacientes también se ve influenciado por el SAHS. La incidencia de patrón Non Dipper en los pacientes con obesidad mórbida de nuestra serie es significativamente superior al patrón Dipper lo que sugiere mecanismos interrelacionados. El índice de apnea e hiponea del sueño (IAH) influye moderadamente en los resultados de la PAM nocturna y débilmente en la PAM diurna y de las 24h.

### 306. DÉFICIT VITAMÍNICO Y DE ÁCIDO FÓLICO EN PACIENTES OBESOS NO DIABÉTICOS

C. Ríos, A. Ramos, A. García y P. Rossetti

*Hospital San Francesc de Borja. Gandía. España.*

**Introducción:** Se estima que a prevalencia de déficit de vitamina D es entre el 13 y el 40% en población general. Este déficit es mayor en población obesa, debido a un mayor acúmulo en el tejido adiposo y a una ingesta deficiente de alimentos ricos en ella. Estas causas podrían afectar a otras vitaminas. El objetivo del estudio es conocer la prevalencia de déficits de vitaminas de los pacientes con obesidad.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes obesos que acudieron a las consultas de Endocrinología del Hospital Francesc de Borja de Gandía desde enero 2015 a enero 2017. Se descartaron pacientes con insuficiencia renal, hepática, diabetes o ingesta de suplementos. Variables recogidas: edad, sexo, IMC, vitamina D, A, E, B12 y ácido fólico. Se analizó la prevalencia de déficits de las vitaminas estudiadas y se correlacionó con el IMC. Los resultados se expresan como media (desviación estándar) o porcentaje.

**Resultados:** Se incluyeron 224 pacientes (65,5% mujeres), edad 46,6 (14,4) años, peso en la primera visita 114,9 (22,0) kg, IMC 42,5 (6,6) kg/m<sup>2</sup>. Niveles de vitamina D 19,2 (9,9) ng/mL, déficit en el 85,3%. En pacientes con IMC mayor de 50 kg/m<sup>2</sup> la prevalencia del déficit fue del 100%. Niveles de vitamina A 53,6 (22,9) µg/dL, déficit en el 17,4%. Niveles de vitamina E 16,3 (6,4) µg/mL, déficit en el 4,3%. Niveles de B12 407,1 (198,0) pg/mL, déficit en el 4,2%. Niveles de ácido fólico 6,5 (3,5) ng/mL, déficit en el 19,6%. El 34,6% de los pacientes tuvo déficit de vitamina A o ácido fólico. Hubo correlación negativa entre el peso y los niveles de ácido fólico ( $p = 0,001$ ), pero no con los de vitamina A.

**Conclusiones:** Existe muy alta prevalencia de déficit de vitamina D en pacientes obesos. En pacientes con IMC mayor de 50 kg/m<sup>2</sup> es

del 100%. Un alto porcentaje de pacientes presenta también déficit de vitamina A y ácido fólico. Deberíamos solicitar vitamina D, A y ácido fólico a los pacientes obesos y suplementar con vitamina D a todos los pacientes con IMC mayor de 50 kg/m<sup>2</sup>.

### 307. VARIABLES PREDICTORAS DEL ÉXITO DE LA DIETA PRECIRUGÍA BARIÁTRICA

V. González-Sánchez<sup>a</sup>, J.F. Checa Sevilla<sup>a</sup>, E. Francés Trinidad<sup>b</sup>, R. Miralles Moragrega<sup>a</sup>, C. Navarro Hoyas<sup>a</sup>, L. Delegido Gómez<sup>a</sup>, B. López Muñoz<sup>a</sup>, J.J. Campuzano Jara<sup>a</sup>, I. Sospedra López<sup>b</sup> y Á.L. Abad González<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Alicante. España.* <sup>b</sup>*Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Alicante. España.*

**Introducción:** El éxito de la dieta pre-cirugía bariátrica se asocia con mejores resultados quirúrgicos. Sin embargo, existen pocos estudios sobre qué factores pueden predecir la pérdida de peso preoperatoria.

**Objetivos:** Determinar los resultados obtenidos con la dieta pre-cirugía bariátrica realizada en el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA), así como identificar posibles variables demográficas, antropométricas y clínicas, predictoras de la pérdida de peso preoperatoria.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron los pacientes intervenidos de cirugía bariátrica en el HGUA durante tres años (2014-2016). Todos los pacientes siguieron antes de la operación una dieta supervisada de 800 kcal/día. Las variables estudiadas fueron sexo, edad, grado de obesidad, presencia de ansiedad o depresión y duración de la dieta. Se definió como éxito de la dieta un porcentaje de peso perdido (PPP)  $\geq 10\%$  del peso inicial. Se utilizó el programa R para el análisis estadístico.

**Resultados:** Se incluyeron 241 pacientes (35% varones, edad media 47  $\pm$  11 años, IMC predieta 48 [10 pacientes IMC < 40, 131 pacientes IMC 40-50, 100 pacientes IMC  $\geq 50$ ] IMC precirugía 42). La media de peso perdido fue 18  $\pm$  8 kg y de PPP 13  $\pm$  5%. La duración de la dieta fue de 105 (94-127) días. El 71% de los pacientes presentó un PPP  $\geq 10\%$ . Se demostró correlación entre el PPP y la duración de la dieta ( $p < 0,01$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el PPP en función del sexo, terciles de edad, grados de obesidad o psicopatología asociada ( $p > 0,05$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes se benefician de la dieta pre-cirugía bariátrica realizada en nuestro centro, existiendo una correlación entre la duración de la dieta y el PPP. El sexo, la edad, el grado de obesidad o la psicopatología asociada no permiten predecir el éxito de la dieta previa a la intervención.

### 308. EVALUACIÓN PSICOLÓGICA EN EL MANEJO DEL PESO EN PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA: INFLUENCIA DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LOS PROCESOS DEL CAMBIO

A. Lecube<sup>a</sup>, E. Sánchez<sup>a</sup>, M.J. Morales<sup>b</sup>, A. Calañas<sup>c</sup>, I. Miñambres<sup>d</sup>, S. Pellitero<sup>e</sup>, F. Cordido<sup>f</sup>, M. Bueno<sup>a</sup>, A. Andrés<sup>a</sup> y A. Caixàs<sup>g</sup>

<sup>a</sup>*Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. España.*

<sup>b</sup>*Complexo Hospitalario Universitario de Vigo. Hospital Meixoeiro. Vigo. España.* <sup>c</sup>*Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.*

<sup>d</sup>*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.*

<sup>e</sup>*Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. España.*

<sup>f</sup>*Hospital Universitario A Coruña. España.* <sup>g</sup>*Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. España.*

<sup>h</sup>*Hospital Universitario A Coruña. España.*

**Introducción:** El estadio motivacional para el control de peso, así como los procesos implicados en el mismo, pueden facilitar el mantenimiento de la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica (CB). El

objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre los estadios motivacionales, los procesos de cambio y la obesidad, así como la influencia de la CB.

**Métodos:** Estudio transversal y multicéntrico, en el que se administraron los cuestionarios de estadios (S-Weight) y procesos de cambio (P-Weight) a 54 pacientes no obesos, 113 sujetos con obesidad mórbida, y 90 pacientes sometidos a CB.

**Resultados:** No se observaron diferencias en edad y sexo entre los 3 grupos. Los pacientes obesos mostraron mayor motivación para la pérdida ponderal que los sujetos tras CB y los individuos no obesos, ya que el S-Weight mostró que el 7%, 36% y 52%, respectivamente, "no estaban haciendo nada para perder peso ni tenían intención de hacerlo en los próximos 6 meses" ( $p < 0,001$ ). En cuanto a los procesos del cambio (P-Weight), los pacientes obesos puntuaron más alto en todas las subescalas (reevaluación emocional, acciones para el control del peso, reestructuración del entorno y evaluación de las consecuencias del peso, que los sujetos obesos tras CB y los sujetos no obesos ( $p < 0,001$  en todas las comparaciones).

**Conclusiones:** Los pacientes obesos presentan una mayor motivación para la pérdida ponderal, que se asocia con la puesta en marcha de un mayor número de procesos de cambio involucrados en el manejo del peso. Tras la CB, existe un menor uso de los procesos de cambio, pero no llega a equipararse con la población no obesa. Estos resultados abren la puerta a evaluar si el estadio motivacional y el uso de diversos procesos para el control de peso pueden ser útiles en predecir la pérdida ponderal tras la CB y/o identificar aquellos pacientes con mejor respuesta ponderal tras la misma.

Agradecimientos: Grupo de Trabajo en Obesidad de la SEEN (GOSEEN).

### 309. RESPONDEDORES PRECOCES A LA LIRAGLUTIDA 3,0 MG, JUNTO CON DIETA Y EJERCICIO, EN EL ENSAYO DE MANTENIMIENTO SCALE

Á. Merchante<sup>a</sup>, F. Poyato<sup>b</sup>, S. Wharton<sup>c</sup>, S.K. Lilleøre<sup>d</sup>, C. Jepsen<sup>d</sup> y L. Aronne<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Castellón. Universidad Jaume I. Castellón. España. <sup>b</sup>Novo Nordisk Madrid. España. <sup>c</sup>Wharton Medical Clinic. Weight and Diabetes Management. Hamilton. Canadá. <sup>d</sup>Novo Nordisk. Søborg. Dinamarca. <sup>e</sup>Weill Cornell Medical University. Nueva York, NY. EE. UU.

**Introducción y objetivos:** En el ensayo de mantenimiento SCALE se aleatorizó a adultos obesos (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) o con sobrepeso (IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>) y comorbilidades, que habían perdido  $\geq 5\%$  de su peso corporal inicial durante un periodo de 4-12 semanas con una dieta hipocalórica antes de ser aleatorizados a liraglutida 3,0 mg o placebo junto con dieta y ejercicio. Este análisis *post-hoc* comparó los resultados obtenidos con liraglutida 3,0 mg entre los respondedores precoces y los no respondedores precoces (RP vs NRP; pérdida de peso  $\geq 5\%$  vs  $< 5\%$  en la semana 16 tras la aleatorización) que completaron 56 semanas de tratamiento.

**Métodos:** Los resultados de eficacia de los RP y NRP a liraglutida 3,0 mg corresponden a medias o porcentajes observados en los sujetos que completaron el tratamiento de 56 semanas. El grupo de análisis de seguridad se utilizó para los eventos adversos.

**Resultados:** De aquellos que completaron las 56 semanas de tratamiento, 68% fueron RPs a liraglutida 3,0 mg y 32% NRPs. El 91,7% de los RPs mantuvieron la pérdida de peso conseguida en el periodo de inclusión (o mayores pérdidas de peso) durante las 56 semanas, frente al 47,1% de los NRPs. El porcentaje de individuos que en la semana 56 habían recuperado todo el peso perdido durante el periodo de inclusión fue del 0,0% vs el 3,9% para los RP y los NRP, respectivamente. En la semana 56, mayores pérdidas de peso medias y categóricas y similares mejoras en factores de riesgo cardiometabólicos fueron

observados en RPs frente a NRPs. El 92,7% de RPs frente al 91,0% de NRPs reportaron efectos adversos. Para eventos adversos serios, las proporciones fueron 4,9% frente 0,0% y para EA gastrointestinales 78,9% frente a 62,7% para RPs frente a NRPs, respectivamente.

**Conclusiones:** Entre los sujetos que completaron las 56 semanas de tratamiento, los RP a liraglutida 3,0 mg consiguieron una mayor pérdida de peso media y categórica que los NRP, tras una pérdida de peso de  $\geq 5\%$  pre-aleatorización.

### 310. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA LIRAGLUTIDA 3,0 MG A 3 AÑOS EN ADULTOS CON OBESIDAD/SOBREPESO, PREDIABETES Y UN IMC BASAL $< 35$ VS. $\geq 35$ KG/M<sup>2</sup> EN EL ENSAYO SCALE OBESIDAD Y PREDIABETES

P. Martín<sup>a</sup>, F. Poyato<sup>b</sup>, F. Greenway<sup>c</sup>, C.W. Le Roux<sup>d</sup>, B. McGowan<sup>e</sup>, X. Pi-Sunyer<sup>f</sup>, A.P. Cancino<sup>g</sup> y L. Van Gaal<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España. <sup>b</sup>Novo Nordisk Madrid. España. <sup>c</sup>Pennington Biomedical Research Center. Baton Rouge, LA. EE. UU. <sup>d</sup>University College Dublin. Dublin. Irlanda. <sup>e</sup>Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust. Londres. Reino Unido. <sup>f</sup>Columbia University. Nueva York, NY. EE. UU. <sup>g</sup>Novo Nordisk A/S. Søborg. Dinamarca. <sup>h</sup>Antwerp University Hospital. Antwerp. Bélgica.

**Introducción:** En el ensayo SCALE Obesidad y Prediabetes (NCT01272219), de 3 años de duración, se aleatorizó a adultos con prediabetes a recibir liraglutida 3,0 mg o placebo, junto con dieta y ejercicio, durante 160 semanas.

**Métodos:** Este análisis *post hoc* comparó la eficacia y seguridad de liraglutida en adultos con prediabetes y un IMC basal  $< 35$  vs  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. Se evaluó el efecto de liraglutida en los subgrupos de IMC mediante el análisis estadístico de la interacción entre el tratamiento y el subgrupo de IMC.

**Resultados:** A las 160 semanas, se observaron pérdidas de peso (medias y categóricas) significativamente mayores con liraglutida que con placebo para IMC  $< 35$  y  $\geq 35$  (pérdida de peso media: -6,4 y -6,0% vs -1,7 y -2,0%; pérdida de peso  $\geq 5\%$ : 51,1 y 48,9% vs 19,7 y 25,0%;  $> 10\%$ : 25,7 y 23,7% vs 8,9 y 9,8%;  $> 15\%$ : 8,1 y 8,8% vs 2,5 y 2,2%), así como mayores mejorías en parámetros glucémicos y en calidad de vida. Estos efectos del tratamiento fueron independientes del IMC basal ( $p$  de la interacción  $> 0,05$ ). Durante el tratamiento, a las 160 semanas, recuperaron la normoglicemia más sujetos con liraglutida que con placebo, con independencia del IMC basal: 66,1 y 65,8% vs 34,9 y 36,9%. Por lo general, las tasas de eventos adversos (EA) y de EA graves/muy graves fueron comparables entre los distintos subgrupos de IMC. Con liraglutida las tasas de EA relativos a la vesícula fueron similares para un IMC  $< 35$  o  $\geq 35$  (24 eventos [2,4 eventos/100 años de observación] y 69 [3,1]), aunque mayores que con placebo (6 [1,3] y 12 [1,2]). Las tasas de pancreatitis fueron bajas, similares entre IMC  $< 35$  o  $\geq 35$ , aunque más elevadas con liraglutida que placebo (2 [0,2] y 8 [0,3] vs 1 [0,2] y 1 [0,1]), al igual que los casos de cáncer de mama (2 [0,3] y 8 [0,4] vs 0 con placebo).

**Conclusiones:** El tratamiento durante 3 años con liraglutida 3,0 mg tuvo efectos similares sobre el peso, el control glucémico y la seguridad en sujetos con un IMC  $< 35$  o  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>.

### 311. LA PÉRDIDA DE PESO EN LOS 3 PRIMEROS MESES DE TRATAMIENTO CON SAXENDA® ES DEBIDA A LA PÉRDIDA DE GRASA CORPORAL TOTAL Y NO DE MASA MAGRA

M. Chiva<sup>a</sup>, P. Cubells<sup>b</sup>, R. Querol<sup>a</sup>, O. Rubio<sup>c</sup>, S. Pérez<sup>b</sup>, P. Abellán<sup>d</sup> y Á. Agustí Merchante<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Sección de Endocrinología y Nutrición. Fisabio. Hospital General Universitario de Castellón. España. <sup>b</sup>Sección de Endocrinología y

*Nutrición. Hospital General Universitario de Castellón. Facultad de Medicina. Universitat Jaume. Castellón. España. 'Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Castellón. España. 'Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Castellón. Facultad de Medicina UCH-CEU Castellón. España.*

**Introducción:** En muchas ocasiones es necesario combinar la educación nutricional con fármacos o cirugía bariátrica en el tratamiento de la obesidad.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia y cambios en la composición corporal, de liraglutida 3 mg (Saxenda®) en pacientes obesos.

**Métodos:** En pacientes obesos, con mala respuesta al tratamiento previo de modificación de hábitos se planteó iniciar tratamiento con liraglutida 3 mg/24h. Durante el periodo de noviembre 2016 y mayo 2017, fueron remitidos al dietista-nutricionista un total de 12 pacientes. Todos iniciaron tratamiento con 0,6mg aumentando semanalmente la dosis en 0,6 mg hasta alcanzar 3 mg. Se programaron visitas de seguimiento al mes, 3 y 6 meses del inicio del tratamiento. En todas las visitas se evaluó: antropometría, bioimpedancia (Tanita BC-420MA®), hábitos alimentarios, ejercicio físico y molestias digestivas.

**Resultados:** Presentamos los resultados preliminares de 12 pacientes (6M/6F, edad media  $48 \pm 13$  años) cuya situación basal fue peso:  $119,6 \pm 24,2$  kg; IMC:  $41,8 \pm 6,4$  kg/m<sup>2</sup>; perímetro cintura  $128 \pm 15$  cm; perímetro cadera  $133 \pm 12$  cm; % grasa corporal (% GC)  $43,7 \pm 6,2$ %; masa muscular (MM)  $63,5 \pm 12,5$  kg y agua corporal total (BTW)  $42,2 \pm 4,4$ %. Al mes de tratamiento (n = 12), la pérdida media de peso fue  $-7,9 \pm 5,4$  Kg. A los tres meses de tratamiento (n = 7), se produce una disminución de peso  $-11,7 \pm 7,9$  kg; de perímetro de cintura:  $-7 \pm 3$  cm y de perímetro de cadera:  $-12,5 \pm 8,5$  cm. El % GC fue  $41,5 \pm 5,5$ %; la MM:  $61,2 \pm 14,9$  kg y BTW:  $42,7 \pm 4$ %. Tan solo 1 paciente suspendió transitoriamente el tratamiento por molestias digestivas.

**Conclusiones:** Nuestra experiencia en práctica clínica real en pacientes obesos, muestra que el tratamiento con liraglutida 3 mg induce una rápida pérdida de peso ya en el primer mes, fundamentalmente a partir de una reducción de la grasa corporal total, tanto visceral como subcutánea, sin reducir de forma significativa la masa muscular y el agua corporal total.

### 312. PREVALENCIA Y PREDICTORES DE FIBROSIS EN PACIENTES CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

C.M. Perdomo<sup>a</sup>, M. Llaveró<sup>a</sup>, J. Gargallo<sup>a</sup>, A.E. Bojórquez<sup>b</sup>, J.I. Herrero<sup>b</sup>, M. Iñarrairaegui<sup>b</sup>, C. Silva<sup>a</sup>, G. Fruhbeck<sup>a</sup>, J. Salvador<sup>a</sup> y J. Escalada<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Unidad de Hepatología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España.

**Introducción:** El hígado graso no alcohólico (HGNA) puede evolucionar a formas más graves de hepatopatía que conviene identificar. Determinamos la prevalencia de fibrosis en pacientes con HGNA e identificamos factores asociados a fibrosis.

**Métodos:** Revisión retrospectiva de pacientes con elastografía hepática (EH) (mayo 2016-mayo 2017). El diagnóstico de HGNA se estableció tras excluir otras causas de hepatopatía. Se estableció fibrosis significativa si  $\geq 7,6$  kPa. También se determinó el *Fibrosis-4 Score* (FIB-4). El diagnóstico de síndrome metabólico (SM) se basó en los criterios del *Adult Treatment Panel III* (ATP III) modificado.

**Resultados:** De los 338 pacientes a los que se les realizó una EH, un 25,7% (87) tenían HGNA. El 80,5% (70) eran hombres con edades entre 18-81 años ( $57,23 \pm 12,96$ ). El 93,1% tenía IMC  $\geq 25$ , con prevalencias de diabetes mellitus/prediabetes de 73,6%, dislipemia 56,3% e HTA 55,2%. El 51,7% presentó ALT > AST, además de ALT  $\geq 40$  IU/L.

El 23% (20) presentó fibrosis en la EH, encontrando correlación positiva con la glucemia basal ( $r = 0,247$ ,  $p \leq 0,05$ ), HbA1c ( $r = 0,301$ ,  $p \leq 0,05$ ) y con el número de criterios de SM ( $r = 0,262$ ,  $p \leq 0,01$ ). De los pacientes con fibrosis, 80% (16/20) tenían 3 o más criterios de SM, vs 61,2% (41/67) de los pacientes sin fibrosis ( $p = 0,18$ ). Los pacientes con fibrosis presentaron mayor prevalencia de sobrepeso/obesidad, resistencia insulínica, intolerancia hidrocárbónica, dislipemia, HTA, más grasa visceral y perímetro abdominal, vs el grupo sin fibrosis, pero sin significación estadística. Se encontró una correlación positiva significativa entre kPa y el *FIB-4 Score* ( $r = 0,451$ ,  $p \leq 0,01$ ). Un *FIB-4 Score*  $\geq 2,67$  fue más frecuente en pacientes con fibrosis  $\geq 7,6$  kPa por EH ( $p = 0,036$ ).

**Conclusiones:** Encontramos un elevado porcentaje de fibrosis (23%) mediante EH en la población con HGNA, especialmente en pacientes con SM. Proponemos realizar EH, y/o calcular el *FIB-4 Score* en caso de no disponer de EH.

**Financiación:** los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

### 313. ESTUDIO PILOTO DE LAS PROPIEDADES PSICOMÉTRICAS DE UN CUESTIONARIO PARA LA VALORACIÓN DE CONOCIMIENTOS SOBRE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA (CONCIBAR) EN PACIENTES CON OBESIDAD POTENCIALMENTE CANDIDATOS

S. Cañizares<sup>a</sup>, L. Rodríguez<sup>b</sup>, A. Andreu<sup>b</sup>, L. Nuño<sup>a</sup>, J. Molero<sup>b</sup>, L. Sánchez<sup>b</sup> y L. Flores<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Psiquiatría y Psicología Clínica. Instituto Clínico de Neurociencias; <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Instituto Clínico de Enfermedades Digestivas y Metabólicas. Hospital Clínic de Barcelona. España.

**Introducción:** En pacientes con obesidad grave, la cirugía bariátrica (CB) es el tratamiento más eficaz a nivel de reducción ponderal y su mantenimiento, a corto y a largo plazo. En nuestro centro, se efectúa una preparación educativa que proporciona conocimientos y habilidades para favorecer la adaptación del paciente tras la CB. El cuestionario CONCIBAR (Conocimientos sobre Cirugía Bariátrica) se ha desarrollado para evaluar los conocimientos pre-existent de pacientes posibles candidatos a CB, así como la adquisición de éstos. Nuestro objetivo es el análisis de sus propiedades psicométricas.

**Métodos:** Sujetos: pacientes atendidos en la Unidad Funcional de Obesidad del Hospital Clínic de Barcelona, potencialmente candidatos a CB, que dieron su consentimiento para participar en el estudio. Material y procedimiento: el cuestionario CONCIBAR está compuesto por 40 ítems, con 4 alternativas de respuesta, desarrollados a partir del contenido de las sesiones educativas. El rango de puntuaciones es de 0-40. Fue administrado en 2 ocasiones, ambas antes de la primera sesión educativa sobre CB, con un intervalo de 3 semanas. De los 19 pacientes iniciales, 17 realizaron el retest.

**Resultados:** El coeficiente de fiabilidad test-rest fue de una magnitud moderada ( $r = 0,710$ ,  $p = 0,001$ ). Las medias de los resultados totales fueron de  $13,5 \pm 3,2$  y de  $14,6 \pm 2,6$  en la primera y segunda administración, respectivamente, con un rango de valores entre 7-19. El tiempo medio para completar el test fue de  $1,0,3 \pm 2,5$  minutos.

**Conclusiones:** El cuestionario CONCIBAR muestra unas adecuadas propiedades psicométricas en el estudio piloto. El intervalo test-retest probablemente ha influido en la obtención de una fiabilidad moderada. El tiempo de cumplimentación es breve, permitiendo su uso en la práctica clínica. Las puntuaciones de los pacientes candidatos a cirugía bariátrica indican que tienen conocimientos limitados y escasos sobre el proceso global de tratamiento.

### 314. IMPACTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA SOBRE LA SITUACIÓN LABORAL EN PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA

D. Romero<sup>a</sup>, A. Ciudin<sup>b</sup>, N. Castillejo<sup>b</sup>, E. Fidilio<sup>b</sup>, M. Velásquez<sup>b</sup>, G. Fidel<sup>b</sup>, J.M. Fort<sup>b</sup>, C. Hernández<sup>b</sup>, R. Simó<sup>b</sup> y J. Mesa<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR). Barcelona. España.

<sup>b</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

**Introducción:** La obesidad mórbida (OM) es un importante problema de salud pública global, asociada a un gasto económico significativo, tanto por su alta prevalencia como por el número y gravedad de las comorbilidades asociadas. La OM se asocia con un alto grado de dificultades para llevar una vida social y laboral normal. La cirugía bariátrica (CB) induce una pérdida de peso significativa y sostenida pero los datos en la literatura son escasos sobre productividad laboral en pacientes con obesidad mórbida sometidos a CB.

**Objetivos:** Describir la relación entre la OM y la situación laboral antes y después de la CB.

**Métodos:** Estudio transversal mediante el cuestionario WPAL-GH y revisión de las historias clínicas de los pacientes con OM atendidos de forma consecutiva en la Unidad de OM de nuestro centro entre febrero-mayo 2017.

**Resultados:** Se han incluido 103 pacientes con edad media de 48,73 ± 11,6 años, 72,1% mujeres, 87,5% raza caucásica. Un total de 55,8% no está actualmente empleado y el 8,65% se encuentra de baja laboral > 6 meses. El 65,04% de los casos habían sido sometidos a CB, y tuvieron un seguimiento medio de 18,94 ± 27,82 meses. El 61,3% de los pacientes sometidos a CB no está empleado en la actualidad, de los cuales un 84,2% no lo estaban tampoco antes de la CB. Un 3,03% de los pacientes sometidos a CB que no estaban empleados previa CB se han reinsertado en el mercado laboral. La evolución del peso tras la CB ha sido satisfactoria (IMC previo 44,12 ± 6,8 kg/m<sup>2</sup> versus IMC postCB 33,4 ± 5 kg/m<sup>2</sup>, p < 0,001).

**Conclusiones:** Un porcentaje significativo de los pacientes con OM sometidos a CB no están empleados en la actualidad, a pesar de la evolución satisfactoria sobre el peso. Se necesitan más estudios para caracterizar las particularidades socio-epidemiológicas de esta población y su relación con la productividad laboral.

### 315. ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA EN LA POBLACIÓN OPERADA DE CIRUGÍA BARIÁTRICA

C. Vidal<sup>a</sup>, O. Lucha<sup>b</sup>, J.M. Tricás<sup>b</sup>, A.C. Camuñas<sup>a</sup>, A. Caverni<sup>c</sup>, C. Cabrejas<sup>a</sup>, O. Bandrés<sup>a</sup>, P. Gracia<sup>a</sup>, M.J. Pamplona<sup>a</sup> y J. Fernando<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Sección de Endocrinología y Nutrición; <sup>d</sup>Servicio de Cirugía.

Hospital Royo Villanova. Zaragoza. España. <sup>b</sup>Facultad de Ciencias de la Salud. Unidad UIF. Universidad de Zaragoza. España.

<sup>c</sup>Nutricionista ALCER (Asociación de Enfermos con Insuficiencia Renal Crónica). Zaragoza. España.

**Introducción:** La importancia de la dieta mediterránea en la prevención primaria de eventos cardiovasculares y en población con alto riesgo CV, nos llevó a estudiar la adherencia a este patrón alimentario en población intervenida de cirugía bariátrica.

**Métodos:** Se realizaron Predimed a 119 pacientes intervenidos de cirugía bariátrica, edad media 49,35 ± 10,8 años, 68 BPBP (57%), 15 BPG (13%), 36 GV (30%). Se estudiaron sexo, edad, diferencias del test y de los ítems entre grupos y con grupo control (N = 154). SPSS 20.

**Resultados:** Los valores fueron: 8,96 BPBP- 8,67 BPG- 8,36 GV. Sin diferencias con grupo control ni entre tipos de cirugía (9,06 vs 8,74 intervenidos); los pacientes con GV 8,36 en límite significación (p = 0,057). Los pacientes con GV consumían menos legumbres que los

BPBP (94% vs 66%, p = 0,001) y más carne de pollo, pavo o conejo (97% vs 81%, p = 0,017). El consumo de grasa era menor entre BPG vs GV (80% vs 49%, p = 0,038). Sin diferencias entre sexos. El test fue 8,32 en los varones intervenidos vs 9,39 en varones control (p = 0,010), con mayores consumo de aceite de oliva diario (p = 0,033) y de legumbres en los varones control (p = 0,006). Los varones BPG 7,00 vs varones control (p = 0,011). No se encontraron correlaciones entre el tiempo tras cirugía (5 ± 3,5 años), los tipos de cirugía y los valores de Predimed. Se aceptaron los puntos de corte de adherencia a dieta mediterránea, baja ≤ 7, 8-9 alta, ≥ 10 muy alta adherencia.

**Conclusiones:** 1. En nuestra muestra se observa una adherencia alta a la dieta mediterránea, similar a la población general, con independencia del sexo y del tipo de cirugía. 2. Los varones intervenidos muestran valores inferiores del cuestionario respecto a varones control, quienes consumen más aceite de oliva y legumbres. Los varones con BPG muestran una baja adherencia a dieta mediterránea. 3. Las características de la ingesta reflejan las prioridades nutricionales y educativas generadas por el tipo de cirugía, implementadas en estas poblaciones.

### 316. EFECTO DEL POLIMORFISMO RS1501299 DEL GEN DE LA ADIPONECTINA SOBRE LOS NIVELES DE ADIPONECTINA, RESISTENCIA A LA INSULINA Y PÉRDIDA DE PESO TRAS UNA DIETA HIPOCALÓRICA CON PATRÓN MEDITERRÁNEO

O. Izaola Jauregui, D. Primo Martín, E. Gómez Hoyos, J.J. López Gómez, A. Ortola Bigues, B. Torres Torres, G. Díaz Soto y A. Villar Bonet

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico. Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición. Facultad de Medicina de Valladolid. España.

**Introducción y objetivos:** Se han descrito diversos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen de adiponectina (ADIPOQ), relacionándose con los niveles de adiponectina y el riesgo de obesidad. Nuestro objetivo fue analizar los efectos del polimorfismo rs1501299 del gen de ADIPOQ sobre los niveles de adiponectina total, resistencia a la insulina y la pérdida de peso tras una dieta hipocalórica con patrón Mediterráneo en los sujetos obesos.

**Métodos:** Una muestra de 82 pacientes obesos se evaluó, antes y tras 3 meses de recibir una dieta hipocalórica con patrón mediterráneo. Se realizó en los dos tiempos, una evaluación antropométrica, ingesta nutricional y un análisis bioquímico en sangre (lipidograma, insulina basal, HOMA-IR, glucosa, adiponectina, resistencia y leptina). El análisis estadístico se realizó para el grupo combinado GT y TT (grupo alelo menor) y GG como segundo grupo (grupo alelo principal) (modelo dominante).

**Resultados:** Cuarenta y dos pacientes (51,2%) tenían el genotipo GG, el genotipo GT 31 pacientes (37,8%) y 6 pacientes TT (11,0%). Después de la intervención dietética y en el grupo con el genotipo GG; el peso, índice de masa corporal, masa grasa, niveles de leptina, presión arterial sistólica y circunferencia de la cintura disminuyeron de una manera similar a los sujetos con el alelo menor (T). En el grupo con genotipo GG, la disminución del colesterol total fue superior: -28,1 ± 15,3 mg/dl (alelo T; 16,7 ± -12,6 mg/dl p = 0,009), colesterol LDL de -31,8 ± 20,5 mg/dl (alelo T; 11,5 ± -12,2 mg/dl: p = 0,006), glucemia en ayunas + 2,5 -4,8 mg/dl (alelo T; 0,1 ± -0,5 mg/dl p = 0,02), insulina basal -3,6 ± 1,5 mUI/L (alelo T; + 0,6 ± 1,1 mUI/L p = 0,02) y HOMA-IR -1,2 ± 0,9 (alelo T; -0,1 ± 1,1 p = 0,03). No existieron modificaciones significativas en los niveles de resistencia y adiponectina.

**Conclusiones:** El presente estudio sugiere que la presencia del alelo T de la variante (rs1501299) del gen ADIPOQ podría ser un predictor de la falta de mejoría en los niveles de HOMA-IR, insulina,

glucosa en ayunas y colesterol LDL secundarios a la pérdida de peso tras una dieta hipocalórica con patrón mediterráneo en los sujetos obesos.

### 317. MODIFICACIÓN DEL PERFIL CARDIOVASCULAR DE PACIENTES DIABÉTICOS Y OBESOS SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA

A. Fornovi<sup>a</sup>, T. Gallart<sup>f</sup>, L. Martínez<sup>c</sup>, R. Ballester<sup>c</sup>, C. Palomares<sup>d</sup>, E. Saura<sup>b</sup>, J.M. Guardia<sup>b</sup>, P. Portillo<sup>b</sup>, L. Salinero<sup>b</sup> y E. Parreño<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Hospital Vega Baja. Orihuela. España. <sup>b</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España. <sup>c</sup>Hospital Virgen del Castillo. Yecla. España. <sup>d</sup>Hospital Comarcal del Noroeste. Caravaca de la Cruz. España. <sup>e</sup>Hospital de la Vega Lorenzo Guirao. Cieza. España. <sup>f</sup>Complejo Hospitalario de Jaén. España.

**Introducción y objetivos:** La cirugía bariátrica es una herramienta eficaz de control metabólico en pacientes obesos diabéticos. El objetivo de este trabajo fue evaluar la efectividad del bypass gástrico a nivel ponderal y en el perfil cardiovascular del paciente obeso diabético durante los primeros 5 años tras la cirugía bariátrica.

**Métodos:** Estudio retrospectivo que incluye a los pacientes obesos diabéticos intervenidos de bypass gástrico laparoscópico proximal entre febrero de 2002 y marzo de 2011 en el HCUVA. La población a estudio está formada por 87 pacientes (59 mujeres y 29 hombres) con un IMC medio de  $47,19 \pm 7,20$  kg/m<sup>2</sup> y un exceso de peso inicial de  $64,24 \pm 17,29$  kg, con DM2 de una duración media de 6,81 años.

**Resultados:** El peso descendió hasta los 24 meses con una ligera recuperación posterior, consiguiendo un 64% de los pacientes un porcentaje de exceso de peso perdido superior al 50% a los 5 años. La glucemia y la hemoglobina glicosilada descendieron en los primeros 1-3 meses y se mantuvieron estables hasta los 5 años, lo que permitió la retirada del tratamiento hipoglucemiante en el 80% de los pacientes y una tasa de remisión de la DM2 del 55% a los 5 años. Los valores de colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de baja y alta densidad mejoraron significativamente, con tasas de remisión de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia del 52% y del 82% a los 5 años de la cirugía, respectivamente. Los cambios en los parámetros del metabolismo glucídico y lipídico a largo plazo no se correlacionaron con los cambios acontecidos en el peso.

**Conclusiones:** El bypass gástrico es eficaz para el tratamiento de pacientes diabéticos obesos, mejorando su control metabólico y reduciendo el riesgo cardiovascular.

### 318. COMPARACIÓN DE LA PÉRDIDA DE PESO ENTRE BYPASS GÁSTRICO Y GASTRECTOMÍA TUBULAR EN PACIENTES INTERVENIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SANTA LUCÍA DE CARTAGENA

M.C. Álvarez, L. Marín, V. García, V.M. Laó, T. Martín, E. Hernández y L.M. Ramírez

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena. España.

**Introducción:** La cirugía bariátrica es una opción terapéutica eficaz para los pacientes con obesidad refractaria a tratamiento médico. Existen diferentes técnicas quirúrgicas, siendo el bypass gástrico la gold estándar en nuestro país. Esta permite pérdidas notables de peso, sin embargo, presenta un elevado riesgo nutricional. Es por esto, que se está comenzando a optar por técnicas puramente restrictivas, como la gastrectomía tubular.

**Objetivos:** Comparar la eficacia en cuanto a pérdida de peso entre el bypass gástrico y la gastrectomía tubular al mes y al año de la intervención.

**Métodos:** Se analizaron los resultados del bypass gástrico y de la gastrectomía tubular en 46 pacientes intervenidos en el Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena entre enero y diciembre de 2015. A través de la historia clínica se recogieron las variables tipo de intervención, índice de masa corporal (IMC), porcentaje de sobrepeso perdido (PSP) y porcentaje de exceso de IMC perdido (PEIMCP). Se aplicó la prueba de la t de Student para muestras independientes para las comparaciones entre grupos y se consideró la asociación significativa si  $p < 0,05$ .

**Resultados:** De los 46 pacientes, a 29 (63%) se les realizó bypass gástrico y a 17 (37%) gastrectomía tubular. En los pacientes intervenidos mediante bypass gástrico, el peso medio previo fue de  $123,65 \pm 19,34$  Kg y el IMC medio fue de  $44,61 \pm 4,62$  Kg/m<sup>2</sup>. En los intervenidos mediante gastrectomía tubular, el peso medio previo fue de  $110,83 \pm 11,70$  Kg y el IMC medio fue de  $41,56 \pm 3,04$  Kg/m<sup>2</sup>. El PSP y el PEIMCP obtenido mediante bypass gástrico al mes fue de 31,78% y 36,37% y al año fue de 79,45% y 90,68%, respectivamente. El PSP y el PEIMCP mediante gastrectomía tubular al mes fue de 27,17% y 31,61% y al año de 69,54% y 80,82% respectivamente, con una  $p > 0,05$  en todas las comparaciones.

**Conclusiones:** No se han observado diferencias en cuanto a la pérdida de peso entre el bypass gástrico y la gastrectomía tubular ni al mes ni al año de la intervención.

### 319. COMPARACIÓN ENTRE LAS TÉCNICAS DE BYPASS GÁSTRICO Y GASTRECTOMÍA TUBULAR EN CUANTO A LAS COMPLICACIONES POSQUIRÚRGICAS PRECOCES Y TARDÍAS

L.M. Martínez, M. Álvarez Martín, M.V. García Zafra, T. Martín Soto, E. Hervás Abad, M. Martín López, C. Palomares Avilés, A.M. Cayuela García, E. Hernández Alonso y L.M. Ramírez Muñoz

Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena. España.

**Introducción:** Las técnicas de cirugía bariátrica como el bypass gástrico o la gastrectomía tubular son eficaces en cuanto a la pérdida de peso, pero no están exentas de complicaciones postquirúrgicas que repercuten en la evolución, calidad de vida y pronóstico de los pacientes.

**Objetivos:** Comparar la prevalencia de complicaciones precoces y tardías entre las técnicas del bypass gástrico y la gastrectomía tubular.

**Métodos:** Se recogieron los datos de las complicaciones postquirúrgicas precoces y tardías, de acuerdo con el test de Baros, en 46 pacientes intervenidos mediante bypass gástrico y gastrectomía tubular en el Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena en el año 2015. Para el análisis estadístico de los datos se aplicó la prueba de  $\chi^2$  de Pearson, considerándose estadísticamente significativos si  $p < 0,05$ .

**Resultados:** De los 46 pacientes incluidos, 29 (63%) se intervinieron mediante bypass gástrico y 17 (37%) mediante gastrectomía tubular. La edad media fue de  $44,07 \pm 10,09$  años. En el total de los pacientes intervenidos por ambas técnicas, el 73,9% no presentó complicaciones, el 4,3% presentó complicaciones precoces y el 21,7% presentó complicaciones tardías. En los pacientes intervenidos de bypass gástrico, el 41,3% no presentó complicaciones, el 2,2% presentó complicaciones precoces y el 19,6% presentó complicaciones tardías. En los pacientes intervenidos de gastrectomía tubular, el 32,6% no presentó complicaciones, el 2,2% presentó complicaciones precoces y el 2,2% presentó complicaciones tardías. No se encontraron diferencias significativas entre el tipo de técnica y la prevalencia de complicaciones ( $p = 0,134$ ).

**Conclusiones:** Las técnicas de bypass gástrico y gastrectomía tubular no presentaron diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de complicaciones postquirúrgicas precoces o tardías en nuestra serie analizada.

### 320. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA GASTRECTOMÍA VERTICAL Y EL BYPASS GÁSTRICO. NUESTRA EXPERIENCIA A MEDIO PLAZO

V. de Diego Sola<sup>a</sup>, E. Fernández Rubio<sup>a</sup>, P. González Fernández<sup>a</sup>, B. González Jauregui<sup>a</sup>, R. Sánchez Sánchez<sup>a</sup>, S. Valle Rodríguez-Navas<sup>a</sup>, T. Ruiz de Azúa Arteché<sup>a</sup>, I. Rodeño Esteban<sup>b</sup>, G. Errasti Olartekoetxea<sup>b</sup> y M.S. Gaztambide Sáenz<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Cirugía General. Unidad de Cirugía Bariátrica. Hospital Universitario Cruces. Vizcaya. España.

**Introducción y objetivos:** Actualmente, las principales técnicas de cirugía bariátrica son el bypass gástrico (BG) y la gastrectomía vertical (GV). Presentamos un análisis comparativo de ambas técnicas quirúrgicas, centrado en la pérdida de peso, control de diabetes y deficiencias nutricionales.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes sometidos a cirugía bariátrica entre los años 2008 y 2012, con análisis evolutivo y comparativo entre ambas técnicas quirúrgicas durante 3 años. Evaluación de 77 pacientes sometidos a cirugía bariátrica (54 GV, 23 BG), con una edad media de 45 años [DE 10,8].

**Resultados:** Con un IMC basal de 47,1 y 43,5 kg/m<sup>2</sup> en los grupos de GV y BG respectivamente (IMC global 46 kg/m<sup>2</sup>), el porcentaje de pérdida de peso (PPP) fue de 33,8%, 33,1% y 30,5% a los 1,2 y 3 años respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en el PPP entre ambas técnicas. Antes de la cirugía, 27 pacientes presentaban DM2, con una HbA1c de 7,3% y duración media de 5,57 años. Al tercer año tras la cirugía, la HbA1c fue de 5,75%, manteniendo tratamiento solo en 3 de ellos. En el análisis evolutivo, el grupo DM2 presenta una menor pérdida ponderal que el grupo no diabético [IMC a los 3 años 34,29 vs 31,05 kg/m<sup>2</sup>, p 0,019]. Las deficiencias más frecuentes fueron vitamina D (95%), hierro (54%) y vitamina B12 (36%), no encontrando diferencias significativas entre técnicas, si bien observamos tendencia hacia el déficit de folato en el grupo GV [26% vs 9%, p 0,125] y de oligoelementos en el grupo BG (32% para Zn, 11% para Cu).

**Conclusiones:** Ambas técnicas demuestran un efecto beneficioso sobre el control de peso y diabetes, sin hallar diferencias estadísticamente significativas entre ambas. Tampoco hubo diferencias en las deficiencias nutricionales. El subgrupo con diabetes presentó menor pérdida ponderal tras tres años de seguimiento de la cirugía bariátrica.

### 321. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE BYPASS GÁSTRICO Y GASTRECTOMÍA VERTICAL LAPAROSCÓPICOS

A. Aragón, M. Ferrer, J.R. Cuenca, D. Ruiz de Angulo, M.D. Frutos, M. Campillo, P. Segura y A. Hernández

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

**Introducción:** La cirugía bariátrica se considera hoy en día el tratamiento más efectivo de la obesidad mórbida. Los procedimientos bariátricos más usados actualmente son el bypass gástrico laparoscópico (BGL) y la gastrectomía vertical laparoscópica (GVL).

**Objetivos:** Comparar BGL y GVL para establecer si alguno es superior al otro en efectividad y complicaciones.

**Métodos:** Se incluyeron sistemáticamente todos los pacientes sometidos a cirugía bariátrica en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca durante un año (n = 101) de los cuales a 62 se les realizó BGL y a 39 GVL. Ambos grupos eran comparables en edad, índice de masa corporal, tasas de hipertensión (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipercolesterolemia (Hcol), hipertrigliceridemia (HTG) y síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). El grupo de BGL contenía un mayor porcentaje de mujeres. Comparamos retrospectivamente las complicaciones postoperatorias y el exceso de peso perdido (%EPP), la resolución de comorbilidades (HTA, DM2, Hcol, HTG y SAOS) y la evolución de los niveles de micronutrientes al año de la cirugía.

**Resultados:** El BGL fue superior a la GVL en la remisión de HTA (75% vs 43,8%, p = 0,046) y de Hcol (96,3% vs 33,3%, p < 0,001). No encontramos diferencias significativas entre ambas técnicas en cuanto al %EPP, (77,7% ± 23,3 vs 76,9% ± 17,8), remisión de DM2 (78,6% vs 75%), HTG (86,7% vs 75%) ni SAOS (55,6% vs 16,7%). Ambas técnicas resultaron comparables en relación a las tasas de complicaciones postoperatorias (17,7% vs 10,3%). No se detectaron diferencias significativas entre BGL y GVL en los déficits de vitaminas D, B12, A y E, cobre, zinc, magnesio y ferritina. Sin embargo, el déficit de ácido fólico fue superior con el GVL.

**Conclusiones:** Al año de la cirugía, el BGL es superior a la GVL en la remisión de HTA y Hcol. Sin embargo, ambas técnicas son comparables en cuanto a seguridad, pérdida de peso, déficits de micronutrientes (salvo folato) y resolución de otras comorbilidades (DM2, HTG y SAOS).

### 322. RESULTADOS ENDOCRINO-METABÓLICOS A 5 AÑOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA OBESIDAD EN EL ÁREA NORTE DE TENERIFE

S.J. Galindo, M. Sánchez-Gallego, P. León, S. Berriel, I. Aznar, R. Alonso, L. Henríquez, O. Rodríguez, P. Soriano y Á. Caballero

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Tenerife. España.

**Introducción:** La obesidad constituye un problema de salud pública de primer orden en nuestro medio. Esto se debe al alarmante aumento de su prevalencia y a las consecuencias negativas para la salud que conlleva.

**Objetivos:** Valoración de la pérdida de peso, control de comorbilidades y desarrollo de síndromes carenciales en pacientes sometidos a cirugía bariátrica mediante distintas técnicas quirúrgicas en el área Norte de Tenerife.

**Métodos:** Se lleva a cabo un estudio observacional retrospectivo de 60 pacientes con obesidad e indicación de cirugía bariátrica, que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico entre los años 2002 y 2012 en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.

**Resultados:** La edad media de los pacientes en el momento de la cirugía es de 41,93 años, siendo en su mayoría mujeres (83,3%). Presentan un peso prequirúrgico medio de 124,66 kg. Se practicó derivación biliopancreática de Scopinaro en 5 pacientes (8,3%), gastrectomía tubular en 21 pacientes (35%) y bypass gástrico en 34 pacientes (56,7%). El porcentaje de pérdida de peso a los 5 años según la técnica quirúrgica utilizada corresponde a: Scopinaro 27,6 ± 22,47%, bypass gástrico 33,33 ± 10,78% y Gastrectomía tubular 26,62 ± 11,21%. En cuanto a síndromes carenciales a los 5 años poscirugía, se observó ferropenia en el 45% de los pacientes, hipocalciuria 43,3%, déficit de vitamina D 63,3%, B 12 23,3%, A 10%, E 5%, K 3,3% y déficit de zinc en un 5,5% de los pacientes tratados, siendo estadísticamente significativo el aumento en la frecuencia de aparición de estos déficits en la técnica de Scopinaro.

	PPP 1 año	PPP 2 año	PPP 3 año
DM2	31,9	28,8	26,5
No DM2	35,4	35,3	32,8
p	0,069	0,005	0,044

**Conclusiones:** El tratamiento quirúrgico de la obesidad en nuestro medio resulta efectivo en cuanto a pérdida ponderal se refiere y dicho resultado se mantiene 5 años después de la cirugía. Sin embargo, la elevada incidencia de síndromes carenciales hace necesario suplementar a largo plazo y, por ello, requiere de seguimiento periódico de estos pacientes de forma indefinida.

### 323. OLD SADI'S VS. NEW SADI'S: CUANDO EL TAMAÑO SÍ IMPORTA

Á.M. Ortiz, M. Guerrero, M. Velázquez, E. Fidilio, R. Villalonga, J. Balibrea, J. Fort, J. Mesa y A. Ciudín

*Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.*

**Introducción:** El SADI'S (Single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy), es una técnica en la que se realiza un by-pass duodeno-ileal (BDI) sobre una gastrectomía tubular (GT) previa. Según el tamaño del asa alimentaria común (< 2,5m para el Old-SADI'S (OS) y > 2,5m para el New-SADI'S (NS)), existirá un mayor grado de malabsorción con repercusiones clínicas.

**Objetivos:** Comparar los efectos del OS y NS sobre la pérdida ponderal, comorbilidades asociadas, estado nutricional y complicaciones malabsortivas a los 6 y 12 meses después de la cirugía.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, unicéntrico, de pacientes sometidos a OS y NS entre 2012 y 2017.

**Resultados:** Se valoraron 29 casos (17 OS y 12 NS): 25 mujeres (86,2%), con edad media de  $46,7 \pm 10$  años. El IMC medio pre-GT fue similar entre los 2 grupos ( $49,8 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup> vs  $49,3 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0,16$ ), así como pre-BDI ( $41,2 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup> vs  $40,08 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,34$ ). El porcentaje de exceso de peso perdido (%EPP) a los 6 meses fue equiparable ( $62,8 \pm 17\%$  vs  $65,3 \pm 22\%$ ;  $p = 0,70$ ) y a los 12 meses ( $77,2 \pm 20\%$  vs  $67,6 \pm 20\%$ ;  $p = 0,31$ ). En el grupo OS 8 pacientes tenían DM2 previa, persistiendo en 1 a los 12 meses, mientras que en NS de 5 pacientes DM2 persistieron en 3 a los 12 meses. Esteatorrea en OS se observó en 6 casos a los 6 meses (media 7 depos/día), y a los 12 meses en 10 casos (media 6 depos/día); mientras que en NS se observó en 3 casos a los 6 meses (media 5 depos/día), persistiendo a los 12 meses solo en 1 (media 2 depos/día). En OS el 94% (16/17) se objetivaron complicaciones debidas a la malabsorción, (9 graves). Los OS requirieron de media 5 suplementos vitamínicos orales y 6 casos hierro ev, mientras que los NS solo requirieron de media 3 suplementos vitamínicos y hierro ev en 1 caso. Se reintervinieron por estas complicaciones 4 OS y 1 NS.

**Conclusiones:** Técnicas como el OS, se asocian a importante déficit nutricional y comorbilidades asociadas a estos déficits, empeorando la calidad de vida de estos pacientes.

### 324. BYPASS GÁSTRICO: SEGUIMIENTO A 5 AÑOS

G. García<sup>a</sup>, D. Romero<sup>a</sup>, B. Sánchez<sup>a</sup>, E. Sánchez<sup>a</sup>, M. Martínez<sup>b</sup>, Y. Suleiman<sup>a</sup>, E. Arjonilla<sup>a</sup>, F. López y F. Illán<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Morales Meseguer. Murcia. España. <sup>b</sup>Hospital Comarcal del Noroeste. Caravaca. España. <sup>c</sup>Hospital General Universitario de Alicante. España.

**Introducción:** La cirugía bariátrica es un tratamiento eficaz para conseguir pérdida ponderal y remisión de comorbilidades a largo plazo en pacientes con obesidad grave. Nuestro objetivo fue valorar los resultados obtenidos a los 5 años de un bypass gástrico en una serie de pacientes intervenidos en nuestro centro.

**Métodos:** Estudio en el que se incluyeron pacientes intervenidos de bypass gástrico entre 2002 y 2012. Los casos fueron evaluados a los 6, 12, 24, 36 y 60 meses tras la cirugía. Se analizó mortalidad,

complicaciones quirúrgicas, pérdida de peso y resolución de comorbilidades.

**Resultados:** Se estudiaron 162 pacientes, 48 hombres y 114 mujeres, de  $41,9 \pm 10$  años y un IMC inicial de  $46,5 \pm 6,3$  kg/m<sup>2</sup>. Antes de la intervención, el 45,7% presentaba HTA, el 23,8% DM2, el 29,3% DLP y el 27,4% SAHOS. Tras la cirugía bariátrica, la pérdida de peso fue del 26,83% en 6 meses, del 35% al año, del 36,3% a los 2 años, del 34,5% a los 3 años y del 31% a los 5 años de la cirugía. A los 5 años el 80,4% de los pacientes había perdido más de un 50% del peso excesivo inicial y tenían IMC de  $31,4$  kg/m<sup>2</sup>. Hubo una mejora significativa de todas las comorbilidades asociadas: la prevalencia de HTA se redujo al 20,1% ( $p < 0,001$ ), la de DM2 al 5,5% ( $p < 0,001$ ), la de DLP al 7,9% ( $p < 0,001$ ) y la de SAHOS a 5,5% ( $p < 0,001$ ). Un paciente falleció. En cuanto a las complicaciones quirúrgicas, un 9,1% presentó hemorragias durante la intervención y un 5,5% infecciones en el postoperatorio. En el seguimiento, el 4,9% sufrió ulceración de la anastomosis y en el 6,7% se produjo estenosis.

**Conclusiones:** En nuestro medio, el bypass gástrico es un tratamiento eficaz, seguro y duradero en pacientes con obesidad grave. En el 80,4% de los casos existe una pérdida mayor del 50% del peso excesivo inicial, y una disminución significativa de las comorbilidades a 5 años. La tasa de mortalidad es inferior al 1% y la tasa de complicaciones quirúrgicas baja.

### 325. EFICACIA DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LA REMISIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

J.G. Oliva, F. Pereyra-García, M.A. García, B.F. García, E. Palacio, E.M. Herrera, Y. Sánchez, M.I. Díaz, E. Márquez y C. Lorenzo

*Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife. España.*

La cirugía bariátrica es capaz de revertir o mejorar la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Disponemos de escasos datos en la práctica clínica. Analizar el impacto en la evolución clínica y estudiar potenciales factores condicionantes en la remisión de la DM2. Estudio retrospectivo de pacientes diabéticos en seguimiento en nuestras consultas de Nutrición intervenidos entre enero'09-noviembre'15 ( $n = 112$ ). Variables recogidas: edad, sexo, años de evolución de DM2, tratamiento antidiabético, tipo y dosis de insulina, fecha de intervención, técnica quirúrgica, IMC máximo, precirugía y en última consulta, porcentaje de sobrepeso perdido (PSP), evolución de la DM tras la intervención según criterios de consenso SEEN-SECO-SEEDO-SED 2013 y los de la ADA; HbA1c y glucemia en cada visita anual. Se compara entre pacientes con remisión completa y resto de la muestra: edad, tiempo de evolución de DM2, insulina previa a cirugía e IMC precirugía. t-test para comparar variables continuas y prueba chi cuadrado para las categóricas. Nivel de significación  $p < 0,05$ . Edad:  $52 \pm 9,1$  años; 81,9% mujeres; tiempo DM:  $6,7 \pm 5,5$  años; tratamiento: ADOs/insulina (%)  $90,8/36,1$ . Bypass gástrico 94,6%. Seguimiento:  $3,5 \pm 1,8$  años. IMC máximo/pre-cirugía/1 año/5 años (kg/m<sup>2</sup>):  $49,5 \pm 6,6/45,6 \pm 5,8/31,3 \pm 4,5/32,6 \pm 4$ . PSP (%) 1 año/5 años:  $58,9 \pm 22,7/54,7 \pm 15,6$ . Evolución post intervención con criterios nacionales/ADA (%): remisión completa 66,3/52,7, remisión parcial 6,3, mejoría 18,9/15,1 y no cambios significativos 8,4. Correlación entre ambos  $Rho = 0,864$ ;  $p < 0,001$ . HbA1c (%) inicial/5 años:  $7,3 \pm 1,8/6,3 \pm 1,1$ . Marcadores con  $p < 0,05$  para remisión poscirugía: tiempo de evolución de la DM2 > 10 años, HbA1c  $\geq 8\%$  precirugía y tratamiento farmacológico previo a insulina (edad > 50 para criterios nacionales). En nuestro centro obtenemos elevadas tasas de remisión, con gran correlación entre los criterios de remisión nacionales y ADA. La edad > 50 años, DM2 de larga evolución, el peor control metabólico inicial y el tratamiento previo con insulina son marcadores de peor respuesta.

### 326. EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES TIPO 2 SE ASOCIA CON PEOR RESPUESTA DE LA OBESIDAD AL BYPASS GÁSTRICO EN AUSENCIA DE TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO

J. Salvador<sup>a</sup>, S. Laguna<sup>b</sup>, M. Llaveró<sup>a</sup>, J. Gargallo<sup>a</sup>, S. Dagger<sup>a</sup>, C. Silva<sup>a</sup>, F. Rotellar<sup>c</sup>, J. Gómez-Ambrosi<sup>a</sup>, G. Fruhbeck<sup>a</sup> y J. Escalada<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Endocrinología; <sup>c</sup>Departamento de Cirugía General. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España.

<sup>b</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital de Calahorra. España.

**Objetivos y métodos:** Mecanismos que explican la menor respuesta ponderal a diversos tratamientos en la diabetes tipo 2 (DM2) respecto a pacientes sin diabetes son mal conocidos. Con objeto de establecer la respuesta a bypass gástrico (BPG) se han estudiado 268 pacientes con obesidad mórbida (IMC  $45,4 \pm 0,4$ ) clasificados por tolerancia hidrocarbonada normal (Grupo A  $n = 107$ ) prediabetes (Grupo B  $n = 96$ ) y DM2 recientemente diagnosticada sin tratamiento farmacológico (Grupo C  $n = 65$ ). El diagnóstico se realizó propeoperatoriamente mediante SOG. Se evaluó antropometría, porcentaje (%) de grasa mediante Bod-Pod y el índice HOMA-R antes y 1, 6, 12, 18, 24, 36, 48, 60 y 72 meses tras BPG en cada grupo.

**Resultados:** El nadir medio de IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) tuvo lugar a los 24 m del BPG en el grupo A ( $28,8 \pm 0,6$ ), y a 18m en los grupos B ( $28,3 \pm 0,7$ ) y C ( $30,8 \pm 0,7$ ). El nadir medio de % grasa corporal fue superior a 30% en los tres grupos (A:  $33,8 \pm 1,2\%$ , B:  $35,9 \pm 1,4$ ; C:  $36,5 \pm 1,3\%$ ). El % de reducción de IMC respecto al valor inicial fue inferior en el Grupo C respecto al grupo A a los 24 ( $30,3 \pm 3,5$  vs  $34,4 \pm 1,3\%$ ,  $p < 0,01$ ), 36 ( $28,1 \pm 4,8$  vs  $33,2 \pm 1,6\%$ ,  $p < 0,01$ ) y 48 meses ( $25,7 \pm 3,9$  vs  $31,7 \pm 1,3$ ,  $p < 0,05$ ) del BPG. La reducción porcentual de masa grasa (%) fue inferior en el grupo C respecto al grupo A a los 12 ( $28,1 \pm 1,7$  vs  $35 \pm 1,7$ ,  $p < 0,05$ ), 18 ( $27,4 \pm 1,9$  vs  $36,2 \pm 2,2$ ,  $p < 0,01$ ), 24 ( $21,9 \pm 1,6$  vs  $33,9 \pm 2,5$ ,  $p < 0,01$ ) y 48 meses ( $13,8 \pm 2,3$  vs  $30,3 \pm 3,5$ ,  $p < 0,001$ ). El grupo B no se diferencia en ningún parámetro del grupo A. El índice HOMA-R, basalmente elevado en los tres grupos, se normalizó a partir del 6º mes tras BPG.

**Conclusiones:** Estos resultados muestran que los pacientes con DM2 presentan peor evolución de la obesidad que los sin DM2 tras BPG aun cuando no lleven tratamiento antidiabético, excluyendo la participación de este factor. Cuando se producen las diferencias entre los grupos no se advierte disparidad en el índice HOMA-R, sugiriendo que la resistencia insulínica no juega un papel determinante en este fenómeno.

### 327. CIRUGÍA BARIÁTRICA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1

E.M. Riera<sup>a</sup>, C. Morillas<sup>a</sup>, V. Atienza<sup>a</sup>, I. Modrego<sup>a</sup>, C. Salom<sup>a</sup> y A. Hernández<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. España. <sup>b</sup>Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. España.

**Introducción:** Valorar los beneficios antropométricos, metabólicos y en las comorbilidades tras la cirugía bariátrica en pacientes con DM1.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes DM1 intervenidos de by-pass gástrico entre 2011 y 2016. Se valoraron parámetros antropométricos (peso e IMC), metabólicos (HbA1c) y de las comorbilidades (microalbuminuria, HTA, perfil lipídico), así como su tratamiento, antes de la intervención y tras 6 meses y 2 años.

**Resultados:** Se incluyeron 4 mujeres con DM1. Las características de la muestra (media  $\pm$  DE) fueron: edad  $48 \pm 11,6$  años, tiempo medio de evolución de la DM1  $27,2 \pm 11,4$  años. El IMC medio previo a la cirugía fue de  $40,6 \pm 3,8$   $\text{Kg}/\text{m}^2$ , observándose una reducción significativa a los 6 meses ( $25,3 \pm 2,8$   $\text{Kg}/\text{m}^2$ ;  $p = 0,003$ ) y a los 2 años

( $23,5 \pm 0,8$   $\text{Kg}/\text{m}^2$ ;  $p = 0,03$ ). Los niveles de HbA1c previamente y a los 6 meses tras la cirugía fueron de  $9,7 \pm 2\%$  vs  $8,4 \pm 1,5\%$ ;  $p = 0,05$ . A los 2 años se mantiene la reducción en la HbA1c ( $8 \pm 0,6\%$ ). Además reducción significativa en la dosis de insulina diaria desde  $112 \pm 41$  unidades/día previo a la cirugía a  $37 \pm 30$  unidades/día a los 6 meses ( $p = 0,02$ ) y a  $29 \pm 13$  unidades/día a los 2 años ( $p = 0,05$ ). Los niveles medios de TG antes de la cirugía fueron de  $122 \pm 12,5$   $\text{mg}/\text{dl}$  que se redujeron a  $58,7 \pm 14,6$   $\text{mg}/\text{dl}$ ,  $p = 0,04$ . No se observaron diferencias en los niveles totales de colesterol ni en sus fracciones pero si se consiguió retirar o reducir el tratamiento en el 50%. No se observaron diferencias en las cifras de tensión arterial pero la media de antihipertensivos se redujo de 1,5 a 0,75 fármacos/persona. No observamos mejoría en el cociente microalbuminuria/creatinina 2 años tras la cirugía ( $32,9 \pm 21,9$  vs  $44,3 \pm 38,6$   $\text{mg}/\text{g}$ ;  $p = 0,48$ ).

**Conclusiones:** Reducción significativa del IMC y la dosis de insulina diaria y mejoría en el control metabólico. Mejoría en las comorbilidades al conseguir simplificar el tratamiento. A diferencia de otros estudios no hemos observado reducción en la microalbuminuria.

### 328. EFICACIA DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN PACIENTES CON Y SIN OBESIDAD METABÓLICAMENTE SANA

L. Tuneu<sup>a</sup>, A. Ramos<sup>a</sup>, I. Genua<sup>a</sup>, N. Stantonoyong<sup>a</sup>, F. Caimari<sup>a</sup>, C. Balagué<sup>b</sup>, S. Hernández-Ananin<sup>b</sup>, A. Pérez<sup>a</sup> e I. Miñambres<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología; <sup>b</sup>Servicio de Cirugía Digestiva y General. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

**Introducción:** El subgrupo de pacientes con obesidad mórbida pero sin complicaciones metabólicas, se ha definido como obesidad metabólicamente sana (ObMS). Nuestro objetivo es estudiar la eficacia y seguridad de la cirugía bariátrica en pacientes con y sin ObMS.

**Métodos:** Estudio observacional y retrospectivo de todos los pacientes intervenidos de cirugía bariátrica desde julio 2007 en nuestro hospital. Se seleccionaron los pacientes con un seguimiento mínimo de dos años y se excluyeron aquellos con doble cirugía. Se definió ObMS cuando la glucemia basal era  $< 5,6$   $\text{mmol}/\text{L}$ , HbA1c  $< 5,7\%$ , triglicéridos  $< 1,7$   $\text{mmol}/\text{L}$  y colesterol HDL  $\leq 1$   $\text{mmol}/\text{L}$  en hombres o  $\leq 1,3$   $\text{mmol}/\text{L}$  en mujeres, en ausencia de tratamiento hipoglucemiante y/o fibratos. Los datos se analizaron con el paquete SPSS 24. Se utilizaron las pruebas t-Student, correlación de Pearson, chi-cuadrado y regresión lineal múltiple.

**Resultados:** Se analizaron un total de 195 pacientes (edad media de  $48,8 \pm 10,6$  años, 68,7% mujeres). En el 64,6% de los pacientes se realizó sleeve gástrico y en el 35,4% bypass gástrico. Respecto a los pacientes sin ObMS, en aquellos con ObMS (17,9%) la proporción de mujeres fue superior (82,9% vs 65,6%  $p = 0,046$ ) y la de hipertensión fue menor (42,9% vs 63,1%  $p = 0,027$ ). El porcentaje de sobrepeso perdido (PSP) a los 2 y 3 años tras la cirugía fue superior en los pacientes con ObMS (80,24% vs 68,52%,  $p = 0,010$  y 77,12% vs 63,66%  $p = 0,015$ , respectivamente). En el análisis de regresión múltiple, las variables que se relacionaron con el PSP a los dos años fueron la edad de los pacientes y la presencia de ObMS. El porcentaje de complicaciones quirúrgicas fue similar en los sujetos con y sin ObMS.

**Conclusiones:** La cirugía bariátrica se asocia con mayor reducción de peso en los pacientes con obesidad metabólicamente sana.

### 329. EFECTOS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LA PATOLOGÍA DEL SUELO PÉLVICO

A. de Hollanda<sup>a</sup>, A. Pérez<sup>b</sup>, M.J. Palau<sup>b</sup>, L. Rodríguez<sup>a</sup>, M. Espuña<sup>b</sup>, J. Vidal<sup>a</sup> y L. Flores<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Unidad Funcional de Obesidad. <sup>b</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Clínic. Barcelona. España.

**Introducción:** La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de patologías del suelo pélvico (SP) y la incontinencia urinaria (IU) afecta de forma notoria la calidad de vida. La pérdida de peso (PP) mediante dietas han mostrado mejoría en la prevalencia y gravedad de la IU. Sin embargo, hay muy pocos estudios que muestren el efecto de la PP mediante cirugía bariátrica (CB) sobre las patologías del SP.

**Objetivos:** Valorar el efecto de la PP mediada por CB en las patologías del SP e identificar factores predictores de mejoría de la función de las mismas.

**Métodos:** Mujeres con obesidad mórbida candidatas a CB. Previo y al año tras la CB las pacientes cumplimentaron el cuestionario específico de IU (ICIQ-IU), el cuestionario de la autoevaluación del control de la vejiga (CACV) y una enfermera experta realizó un examen físico y perineometría.

**Resultados:** Se han incluido 77 mujeres de  $47,5 \pm 11,2$  años con IMC inicial de  $46,2 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup>. Media de hijos de  $1,8 \pm 1,2$  niños, 20% multiparas, el 13% había tenido al menos un parto instrumentado, 57% de ellas eran posmenopáusicas. Las comorbilidades fueron en 28,6% DM2, 54,5% HTA, 29,9% DL, 22% SAHS. Al cabo del año de la CB la PP fue de  $35,3 \pm 7,67\%$  del peso inicial. La prevalencia de la IU se redujo de 83,1% a 40,3%  $p \leq 0,001$ , así también la gravedad de la misma. La perineometría máxima disminuyó tras la CB,  $37,8 \pm 22,6$  a  $31,9 \pm 18,4$  cmH<sub>2</sub>O  $p = 0,003$ , sin cambios en el tiempo de mantenimiento. El uso de compresas para IU y pañales disminuyó de forma significativa. La puntuación del CACV mejoró tras la CB  $p < 0,001$ . Los factores metabólicos y obstétricos que se asociaron de forma independiente con la mejoría de la función del SP fueron el porcentaje de PP y en forma inversa el antecedente de parto instrumentado.

**Conclusiones:** La pérdida de peso mediada por CB mejora los síntomas y gravedad de la patología del SP.

### 330. EVOLUCIÓN DEL COLESTEROL HDL TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA Y FACTORES PREDICTORES DE SU AUMENTO

I. Genua<sup>a</sup>, A. Ramos<sup>a</sup>, L. Tuneu<sup>a</sup>, F. Caimari<sup>a</sup>, C. Balagué<sup>b</sup>, S. Fernández-Ananin<sup>b</sup>, A. Pérez<sup>a</sup> e I. Miñambres<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Cirugía General. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

**Introducción:** La reducción de peso mediante cirugía bariátrica incrementa los niveles de colesterol HDL (cHDL), pero la cronología de este incremento no está bien establecida. El objetivo de este estudio fue determinar la evolución de los niveles de cHDL y su relación con distintas variables tras la cirugía bariátrica.

**Métodos:** Estudio observacional y retrospectivo de todos los pacientes intervenidos de cirugía bariátrica desde julio 2007 en nuestro hospital. Se seleccionaron los pacientes con un seguimiento  $\geq$  dos años y se excluyeron aquellos con doble cirugía y en tratamiento quirúrgico con fibratos. Los datos se analizaron con el paquete SPSS 24. Se utilizaron las pruebas t-Student, correlación de Pearson, chi-cuadrado y regresión lineal múltiple para analizar los factores predictores del incremento máximo del cHDL.

**Resultados:** Se analizaron un total de 185 pacientes (70% mujeres, edad media de  $48,8 \pm 10,4$  años, IMC  $45,7 \pm 5,7$  Kg/m<sup>2</sup>). En el 65,4% de los pacientes se practicó sleeve gástrico y en el 34,6% by-pass gástrico. Los niveles de cHDL precirugía ( $1,28 \pm 0,32$  mmol/L) disminuyeron a los 3 meses poscirugía ( $1,09 \pm 0,24$  mmol/L,  $p < 0,000$ ). Posteriormente, el cHDL se incrementó de forma progresiva hasta alcanzar el nivel máximo a los 2 años de la cirugía ( $1,57 \pm 0,44$  mmol/L;  $p = 0,000$ , respecto basal), lo que representa un incremento del 26,2%. El aumento en cHDL a los dos años se correlacionó con el cHDL quirúrgico ( $r = -2,98$ ;  $p = 0,001$ ), y fue superior en los sujetos intervenidos de sleeve gástrico respecto a los intervenidos de bypass gástrico ( $0,36 \pm 0,4$  vs  $0,18 \pm 0,4$ ;  $p = 0,017$ ). Estas asociaciones se mantuvieron en el análisis multivariante.

**Conclusiones:** La cirugía bariátrica es la estrategia más eficaz para aumentar el cHDL. Tras la cirugía bariátrica, el cHDL muestra una disminución inicial a los 3 meses y el incremento máximo se consigue a los dos años y se relaciona con los niveles iniciales de cHDL.

### 331. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS DE GRASA VISCERAL EN UNA POBLACIÓN DE OBESOS MÓRBIDOS CON SAHS. IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON CPAP VS. CIRUGÍA BARIÁTRICA

C. Cabrejas, J. Lázaro, C. Vidal, P. Gracia, M.J. Pamplona, P. Clavería, S. Segura, A. Castanera, J.Á. Carretero y O. Bandrés

Hospital Royo Villanova. Zaragoza, España.

**Introducción:** El síndrome de apnea e hipopneas del sueño (SAHS) y la obesidad mórbida (OM) son dos condiciones íntimamente unidas. Se han observado series de pacientes OM en los que la incidencia de esta enfermedad alcanzaba entre el 60- 90% de los sujetos. El SAHS provoca alteraciones en los parámetros de grasa visceral en pacientes normopeso y que estos mejoran con el tratamiento con CPAP.

**Objetivos:** Comparar la evolución de los parámetros de grasa visceral en una cohorte de pacientes OM con SAHS a los que se inicia el tratamiento con CPAP previo a la cirugía bariátrica.

**Métodos:** Estudio prospectivo observacional anidado en una cohorte. Los pacientes fueron reclutados de la lista de espera de cirugía bariátrica de nuestro centro. Una vez firmaban el consentimiento informado eran sometidos a una historia clínica, medidas antropométricas (perímetro de cuello, perímetro abdominal e índice de masa corporal), realización de una poligrafía respiratoria y un análisis de sangre (transaminasas, glucosa, triglicéridos). En función del resultado se iniciaba tratamiento con CPAP o no. Los pacientes fueron revisados a los 6 meses de esta primera visita y nuevamente a los 6 meses después de la cirugía. La resistencia a la insulina se calculó de manera indirecta por medio de la fórmula Ln (triglicéridos  $\times$  glucosa/2).

**Resultados:** El 60% de los pacientes fueron diagnosticados de SAHS. Más de la mitad de los pacientes eran diabéticos, hipertensos y dislipémicos. Se observó que tras la colocación de CPAP durante 6 meses, los parámetros de grasa visceral no mejoró en los pacientes con SAHS. Sin embargo, tras 6 meses de la cirugía bariátrica, ambos grupos, pacientes con SAHS y sin SAHS mejoraron los parámetros de grasa visceral junto con la pérdida de peso.

**Conclusiones:** En nuestra muestra la incidencia de SAHS fue comparable a la publicada en otros estudios. Observamos diferencias significativas en los parámetros de grasa visceral en el momento del diagnóstico entre los pacientes con diagnóstico de SAHS y no SAHS. En nuestra muestra el tratamiento con CPAP no mejoró los parámetros relacionados con la grasa visceral tras 6 meses de su utilización.

## Metabolismo óseo y fosfocálcico

### 332. PREVALENCIA DE LA DEFICIENCIA DE ÁCIDO FÓLICO, VITAMINA B12 Y VITAMINA D EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS INGRESADOS POR FRACTURA DE CADERA OSTEOPORÓTICA

E. Arjonilla<sup>a</sup>, A. Sánchez<sup>b</sup>, E. Sánchez<sup>a</sup>, D. Romero<sup>a</sup>, G. García<sup>a</sup>, Y. Suleiman<sup>a</sup>, M. Martínez<sup>a</sup>, B. Sánchez<sup>a</sup>, E. Parreño<sup>d</sup> y F. Illán<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Morales Meseguer. Murcia. España. <sup>b</sup>Hospital Virgen del Castillo. Yecla. España. <sup>c</sup>Hospital Comarcal del Noroeste. Caravaca. España. <sup>d</sup>Hospital de la Vega Lorenzo Guirao. Cieza. España.

**Introducción y objetivos:** Los pacientes de edad avanzada presentan mayor prevalencia de deficiencias de vitaminas. La deficiencia de vitamina B12 y folato están asociadas a una mayor concentración de homocisteína, la cual, se postula que podría afectar a la remodelación ósea aumentando la resorción y reduciendo la formación ósea y el flujo sanguíneo del hueso. Asimismo, la hipovitaminosis D se correlaciona con aumento de osteoporosis y riesgo de fractura por la acción reguladora de la vitamina D en la síntesis de otras hormonas calciotropas (PTH) y su implicación en la homeostasis cálcica, favoreciendo la absorción intestinal de calcio. Nuestro objetivo ha sido describir la prevalencia de estos déficits en población ingresada por fractura de cadera osteoporótica.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de 97 pacientes mayores de 65 años ingresados por fractura de cadera osteoporótica. Se recogieron datos epidemiológicos (edad y género), niveles de ácido fólico, vitamina B12 y vitamina D.

**Resultados:** En nuestra serie, el 25,8% eran varones y el 74,2% mujeres, de edad media  $83,1 \pm 6,7$  años. El 11,3% de los casos (11 pacientes) presentó déficit de ácido fólico (niveles  $< 3,5$  ng/ml) y el 12,3% (12 pacientes) déficit de vitamina B12 (niveles  $< 186$  pg/ml). El 82,5% (80 pacientes) presentó deficiencia de vitamina D (niveles  $< 20$  ng/ml) y el 13,4% (13 pacientes) insuficiencia de vitamina D (niveles entre 20-30 ng/ml). En cuanto a su distribución por sexo, solo encontramos diferencias significativas en el caso del ácido fólico, cuyo déficit fue más prevalente en los varones (24% vs 7,5%  $p = 0,036$ ).

**Conclusiones:** En nuestro estudio, los pacientes con fractura de cadera tienen con elevada frecuencia déficits vitamínicos relacionados con el metabolismo óseo, siendo la hipovitaminosis D la deficiencia más prevalente (82,5%). Estos datos, apoyan la necesidad de su detección durante el ingreso y su reposición en caso necesario.

### 333. PREVALENCIA DE NIVELES BAJOS DE VITAMINA D EN LA POBLACIÓN AMBULATORIA DEL HOSPITAL SON LLÀTZER DE PALMA DE MALLORCA Y SU RELACIÓN CON LOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y EL PERFIL LIPÍDICO ATEROGÉNICO

J.M. Romerosa, I. Zubillaga, C. Conchillo, J. Blanco, M. Arteaga, J. Nicolau, P. Sanchis, R. Fortuny y L. Masmiquel

*Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca. España.*

**Introducción:** Numerosos estudios han encontrado asociación entre los niveles bajos de vitamina D, los marcadores de inflamación y el perfil lipídico aterogénico, pero los datos disponibles en población mediterránea son escasos.

**Objetivos:** Conocer la prevalencia de niveles bajos de vitamina D en la población ambulatoria de nuestro hospital y la relación que existe entre el estado de la vitamina D, el nivel de proteína C reactiva (PCR) y el perfil lipídico aterogénico: colesterol total (CT), colesterol LDL (LDL-c), colesterol HDL (HDL-c) y triglicéridos (TG).

**Métodos:** Se diseñó un estudio observacional retrospectivo anonimizado donde se reclutaron datos de 230 pacientes mayores de 18 años que habían acudido a las consultas externas del hospital entre los años 2012-2016 y a quienes se les había determinado la vitamina D fuera de los meses de verano. Los datos clínico-epidemiológicos y analíticos fueron obtenidos a través de la historia clínica informatizada.

**Resultados:** De los 230 pacientes analizados (97,4% raza caucásica), el 79,5% presentaron niveles de vitamina D  $< 30$  ng/ml, de los cuales el 59,2% eran mujeres con una edad promedio de  $63,9 \pm 14,7$  años. Un 87,4% de estos pacientes tomaba algún medicamento que puede afectar el metabolismo de la vitamina D. Los pacientes con niveles bajos de vitamina D presentaron niveles mayores de PCR ( $p = 0,005$ ). No se encontró relación estadísticamente significativa entre los niveles

bajos de vitamina D y el perfil lipídico aterogénico. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al índice de masa corporal (IMC), la presencia de osteoporosis, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA) o cardiopatía.

**Conclusiones:** La prevalencia de niveles bajos de vitamina D en la población ambulatoria de nuestro hospital es elevada y se asocia con un incremento en los marcadores de inflamación como la PCR.

### 334. PREVALENCIA DE EXCESO DE PESO EN PACIENTES ADULTOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA. ¿ES ÚTIL LA ANTROPOMETRÍA PARA SU EVALUACIÓN?

P. Carrasco, J.A. Rosado, C. Navea, I. Pavón y C. Pérez

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Getafe. España.*

**Introducción:** La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria heterogénea que agrupa defectos del tejido conectivo que causan fragilidad ósea, deformidades y fracturas, lo cual puede comprometer la talla final alcanzada. La movilidad reducida puede favorecer el exceso de peso en estos pacientes.

**Objetivos:** Describir la prevalencia de exceso de peso en pacientes adultos con OI, analizar las diferencias entre formas leves (OI tipo I) y moderada-graves (tipos III-IV) y estudiar la concordancia entre índice de masa corporal (IMC) y porcentaje de masa grasa (%MG) para su evaluación.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo mediante revisión de historia clínica. Se recogió talla, peso, braza, IMC y relación braza/talla. Se estimó el %MG mediante impedanciometría bioeléctrica (TANITA TBF-300). En la comparación de los grupos se utilizó la prueba t de Student y el estadístico Ji cuadrado para el análisis de variables cuantitativas y categóricas respectivamente. En el estudio de la concordancia se utilizó el estadístico kappa ponderado.

**Resultados:** Se evaluaron 36 pacientes (58,3% mujeres) con una edad media de 36,75 años (DE 12,3) y una prevalencia de sobrepeso y obesidad del 33,3% y 27,8% respectivamente. Las formas moderada-graves ( $n = 13$ ) muestran una talla media significativamente menor ( $p = 0,007$ ) y una relación braza/talla significativamente superior ( $p = 0,006$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a peso, braza e IMC, ni en la prevalencia de sobrepeso y obesidad (según IMC y %MG) entre ambos grupos. El IMC y %MG mostraron una buena concordancia (kappa ponderado = 0,69), que no empeoró al estudiar las formas leves y graves por separado.

**Conclusiones:** La prevalencia de exceso de peso en pacientes con OI es ligeramente superior a la de la población general española. El compromiso en la talla final alcanzada es mayor en las formas moderada-graves. El IMC es una herramienta útil para evaluar el exceso de peso en estos pacientes.

### 335. EVALUACIÓN DE LA MORFOLOGÍA DEL CLIVUS EN PACIENTES CON PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO TIPO 1B (IPPSD3): ¿HIPEROSTOSIS?

J.G. Ruiz Sánchez<sup>a</sup>, Y. Fernández Cagigao<sup>a</sup>, B. de León Fuentes<sup>a</sup>, P. Chávez Díaz<sup>a</sup>, A. Sánchez Bustos<sup>b</sup>, L. Herranz de la Morena<sup>a</sup> y B. Lecumberri Santamaría<sup>a</sup>

*<sup>a</sup>Hospital Universitario La Paz. Madrid. España. <sup>b</sup>Hospital Ruber Internacional. Madrid. España.*

**Introducción:** El clivus, situado en la región selar posterior, se continúa con la apófisis clinoides posterior (ACP), que en un corte sagital, forman un ángulo obtuso en relación a la línea cráneo-caudal trazada por el tallo hipofisario; así, la región selar adopta la forma clásica de "silla turca". La hiperostosis, aunque infrecuente,

puede ocurrir en cualquier hueso y responder a muchas causas; es conocida su asociación con alteraciones genéticas activadoras del gen *GNAS* y se ha descrito la presencia de osteoesclerosis en 2 pacientes con alteraciones inactivantes de *GNAS* productoras de pseudohipoparatiroidismo 1b (PHP1b). Presentamos los resultados del estudio de la morfología del clivus en 4 pacientes con PHP 1b (o IPPSD3: inactivating PTH/PTHrp signalling disorder tipo 3, en la nueva clasificación) mediante análisis de sus RM hipofisarias.

**Resultados:** Dos varones y dos mujeres, con edades entre 27 y 65 años, con diagnóstico de PHP1b por trastornos de *imprinting* en *GNAS*. En todos ellos se puede observar una morfología ósea peculiar a nivel del clivus, consistente en un aumento moderado de volumen global con marcada heterogeneidad estructural y una conformación en forma de “hoz” en la silla turca por aparente estructuración irregular del clivus en su unión con la ACP, que condiciona su contacto íntimo con el polo superior de la neurohipófisis. En un varón de 57 años se identifica además una lesión esclerótica ósea en vertiente derecha sugestiva de angioma, sin criterios de agresividad.

**Conclusiones:** Lo reportado evidencia por primera vez la existencia de una morfología ósea específica-diferencial a nivel del clivus y silla turca en pacientes con PHP1b, y sugieren un posible efecto del exceso de PTH a nivel óseo visible en pequeños huesos de la base del cráneo que pudiera condicionar alteraciones funcionales por efecto compresivo (al menos a nivel neurohipofisario). El grado de resistencia/sensibilidad ósea a la acción de la PTH en estos pacientes es aún desconocida.

### 336. ESTUDIO DEL HIPERPARATIROIDISMO (HP) Y SU CIRUGÍA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

M. Alramadán<sup>a</sup>, D. Mora<sup>b</sup>, J. Pérez<sup>a</sup>, J. González<sup>a</sup>, D. Martín<sup>a</sup>, D. Calderón<sup>a</sup>, F. Jiménez<sup>c</sup>, M. del Prado Sierra<sup>d</sup>, P. Yunta<sup>e</sup> y F. Martín<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna; <sup>c</sup>Servicio de Anatomía Patológica; <sup>d</sup>Servicio de Nefrología; <sup>e</sup>Servicio de Cirugía General y Digestiva; <sup>f</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Virgen de La Luz. Cuenca. España.

**Introducción:** La cirugía juega un papel crucial en el tratamiento del HP primario, así como en casos secundarios y terciarios cuando fracasa el tratamiento médico.

**Objetivos:** Analizar 70 casos intervenidos de HP por cualquier causa procedentes de distintos servicios médicos (01/2010-12/2015); así como describir las características de dicha población.

**Métodos:** Revisión de la historia clínica y bases de datos de anatomía patológica. Análisis estadístico software R (versión 3.3.3). Edad media 58,3 años. Mujeres 77,1%. HTA 49%, DLP 30%, obesidad 28% y DM I-II 15,7%. El HP se mostró asintomático un 64,3%, síndrome depresivo 15,7% y nefrolitiasis 14,7%. Densidad mineral ósea (DEXA) fue: normal 43,5%, osteopenia 18,8% y osteoporosis 37,7%. Con objeto de estudiar si las alteraciones Ca<sup>2+</sup>-P, valor PTH, edad y sexo se asociaban a osteoporosis se realizó un modelo de regresión ordinal, la única variable relacionada fue la edad de forma directamente proporcional ( $p < 0,001$ ), OR = 1,13, IC95% OR [1,07, 1,19]. Valores medios PTH: preoperatoria 276,89 pg/mL, intraoperatoria 59,67 pg/mL con un descenso medio del 73%. Se estudió la evolución de PTH pre-poscirugía según la anatomía patológica no hallando diferencias significativas. Déficit de Vit-D 69,1%. Hallazgos anatomopatológicos: adenomas 67,14% (solo uno de ellos doble), hiperplasia 22,6%, tejido paratiroideo normal 7,1% y carcinoma en una ocasión 1,4%. Concordancia gammagrafía/cirugía del 93,75% (95% adenomas-87,5% hiperplasias). 1 solo caso de recidiva. Tiempo de seguimiento 1 año (43,9%) y más de 5 años (9,1%).

**Conclusiones:** Se intervienen de HP por cualquier causa más mujeres en relación 4:1. La HTA es el FRCV más asociado. La forma de presentación más frecuente es asintomática. A mayor edad más os-

teoporosis. Tras la cirugía hiperplasias y adenomas descienden por igual. El déficit de vit-D afecta a 7 de cada 10 pacientes en nuestra muestra. La gammagrafía paratiroidea presenta una gran concordancia con la cirugía. El adenoma es la anatomía patológica más usual. Los parámetros analíticos fueron recogidos sin tener en cuenta el tipo de HP ni el tratamiento. El número tan bajo de recidivas podría estar sesgado por el bajo tiempo de seguimiento de nuestra serie.

### 337. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD ÓSEA, MEDIDA POR TRABECULAR BONE SCORE (TBS), EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO TRATADOS CON CINACALCET

I. Huguet<sup>a</sup>, M. Sampedro<sup>a</sup>, J. Muñoz de Nova<sup>b</sup>, A. Ramos-Leví<sup>a</sup>, S. Campos<sup>a</sup>, E. Escolano<sup>c</sup>, A. García-Vadillo<sup>c</sup>, S. Castañeda<sup>c</sup> y M. Marazuela<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología; <sup>b</sup>Servicio de Cirugía General; <sup>c</sup>Servicio de Reumatología. Hospital de La Princesa. Madrid. España.

**Introducción:** Cinacalcet es un fármaco modulador alostérico del receptor sensor del calcio de superficie de las células paratiroideas que aumenta su sensibilidad para ser activado por el calcio iónico extracelular y suprime la liberación de hormona paratiroidea (PTH). Cinacalcet ha demostrado ser un fármaco eficaz para reducir la hipercalcemia en el hiperparatiroidismo primario (HPP), sin embargo su papel sobre el hueso no está bien establecido. Hasta la actualidad la densitometría ósea (DXA) no sido de utilidad para valorar el posible efecto óseo. Nuestro objetivo es valorar si otra técnica más novedosa, como el Trabecular Bone Score (TBS), puede ayudar a dilucidar el papel del cinacalcet sobre la calidad ósea.

**Métodos:** Se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas y DXA de 15 pacientes con diagnóstico de HPP. Se realizaron 2 grupos: a) 10 pacientes con HPP sin tratamiento quirúrgico ni fármacos moduladores de metabolismo óseo b) 5 pacientes en tratamiento con cinacalcet sin otro tratamiento modulador del metabolismo óseo. Se realizaron dos DXA consecutivas y TBS pre y post-cinacalcet separadas por al menos un año. Análisis estadístico mediante pruebas no paramétricas (SPSS).

**Resultados:** Basalmente los grupos no diferían en cuanto a edad/IMC/calcemia/PTH/vitD/TBS/T-Score en DMO lumbar/radio. Aunque las medianas de TBS no diferían entre grupos (1,22 vs 1,24), en la segunda evaluación post-tratamiento se objetivó discreta mejoría a favor del grupo con cinacalcet, aunque sin alcanzar la significación estadística (1,26 vs 1,20,  $p = 0,119$ ). En el estudio de correlaciones bivariadas en el grupo de tratamiento, se objetivó una correlación significativa ( $\rho$  de Spearman -0,9,  $p < 0,05$ ) entre el descenso de la PTH y el incremento en la DMO de cadera.

**Conclusiones:** Nuestros datos reflejan que el cinacalcet podría tener efecto beneficioso sobre el tejido óseo trabecular. Sin embargo, son necesarios estudios con un mayor número de pacientes para poder valorar el efecto del cinacalcet en el metabolismo óseo.

### 338. DETERMINACIÓN DE PARATHORMONA EN EL LÍQUIDO DE LAVADO DE LA PAAF DE LAS LESIONES NODULARES CERVICALES

C.I. Navarro<sup>a</sup>, R. Alfayate<sup>b</sup>, J.M. Santoyo<sup>b</sup>, R. Miralles<sup>a</sup>, L. Delegido<sup>a</sup>, B. López<sup>a</sup>, P. Revert<sup>a</sup>, J.J. Campuzano<sup>a</sup>, V. González<sup>a</sup> y S. Serrano<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Laboratorio de Hormonas. Hospital General Universitario de Alicante. España.

**Introducción:** La determinación de hormona paratiroidea (PTH) en el líquido de lavado de la PAAF puede ayudar al diagnóstico diferencial entre lesiones paratiroideas y tiroideas en nódulos cervicales

no definidos con técnicas de imagen y citología. Según la literatura, concentraciones de PTH en la PAAF superiores a las séricas presentan una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de adenomas paratiroides (AP).

**Objetivos:** Evaluar el papel de la determinación de la PTH en el aspirado de lesiones nodulares cervicales.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo. Criterios de inclusión: pacientes que precisaban realizar diagnóstico diferencial entre nódulo tiroideo o AP, por la posición del nódulo adyacente al polo posterior de los lóbulos tiroideos, o bien por sospecha clínico/bioquímica. El total de lesiones examinadas fueron 12. La PAAF se realizó guiada por ecografía, con lavado de la aguja en 1 mL de suero salino fisiológico y procesamiento inmediato en el laboratorio. La PTH se determinó en el líquido de lavado de la PAAF mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia en el autoanalizador COBAS e602, Roche Diagnostic.

**Resultados:** En los pacientes diagnosticados de AP, el valor mínimo de PTH en el aspirado de las lesiones fue 660 pg/mL y el máximo > 5.000 pg/mL. El valor mínimo de PTH sérica en este grupo fue de 69,4 pg/mL y el máximo de 421 pg/mL (valores de normalidad: 10-65 pg/mL). El gradiente entre PTH medida en el aspirado y PTH en suero fue de al menos 3 veces mayor. En los nódulos de origen tiroideo los valores de PTH medidos oscilaron entre 1,2 y 35 pg/mL.

**Conclusiones:** La determinación de PTH en el líquido de lavado de la PAAF permite diferenciar entre lesiones tiroideas y paratiroides y localizar el sitio exacto del adenoma para poder realizar una cirugía mínimamente invasiva en pacientes con hiperparatiroidismo primario. Nuestros resultados concuerdan con los puntos de corte descritos en la literatura.

### 339. VALOR DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA EN 4 DIMENSIONES COMO MÉTODO DE LOCALIZACIÓN PREQUIRÚRGICA EN EL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

C. Marijuán, B. Pla, N. Aguirre, E. Fernández, I. Mora, E. Torres, J. Muñoz, I. Huguet, M. Sampedro y M. Marazuela

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

**Introducción:** La tomografía computarizada en 4 dimensiones (TC4D) se emplea en localización prequirúrgica del hiperparatiroidismo primario (HPTP) para identificar candidatos a cirugía dirigida, siendo especialmente útil cuando la ecografía y/o la gammagrafía con TC99 (GTC99) son negativas o discordantes.

**Objetivos:** Evaluar la validez de la TC4D como prueba localizadora frente a ecografía y GTC99 en pacientes con HPTP.

**Métodos:** Estudio de cohortes retrospectivo de pacientes con HPTP intervenidos entre 2012-16 en el Hospital de La Princesa con ecografía y GTC99 que precisaron TC4D prequirúrgico. Se recogen datos demográficos, perfil fosfocálcico pre-post cirugía, criterio quirúrgico, localización con ecografía, GTC99 y TC4D, y anatomía patológica (AP). Se realizó estadística descriptiva. Se determinó sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN) de las 3 pruebas de localización, con la AP de adenoma de paratiroides como referencia, y la concordancia entre los hallazgos de las pruebas y la cirugía con índice kappa.

**Resultados:** Se incluyeron 23 pacientes (edad media 61,3 ± 12,5, 56% mujeres). Los criterios quirúrgicos más frecuentes fueron osteoporosis y litiasis renal (30,4% y 21,7%). Características basales: calcio 10,8 ± 0,5 mg/dL, fósforo 2,6 ± 0,4 mg/dL, parathormona 136,9 ± 61,5 pg/ml, calciuria 298,6 ± 140,3 mg/d y vitamina D 32,6 ± 14,7 ng/ml. La cirugía fue curativa en un 82,6%. La AP fue de adenoma en un 86,9%. La S, E, VPP y VPN de la ecografía fueron respectivamente: 20%, 100%, 100% y 15,8% con índice kappa de 1. Para GTC99: S 50%, E 33,3%, VPP 83,3%, VPN 9,1%, índice kappa 0,7 (IC95%0,42-0,97). Para TC4D: S 70%, E 66,7%, VPP 93,3%, VPN 25%, índice kappa 0,63 (IC95% 0,37-0,9).

**Conclusiones:** La TC4D es una prueba precisa en la localización de adenomas de paratiroides, superior a ecografía y GTC99, planteándose como un método útil en la cirugía de HPTP, sobre todo cuando las pruebas iniciales son discordantes o negativas.

### 340. APLICACIÓN DE UN PROTOCOLO DE CIRUGÍA RADIOGUIADA PARA EL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO. RESULTADOS INICIALES EN UN HOSPITAL TERCIARIO

L. Boswell<sup>a</sup>, M. Mora<sup>a</sup>, N. Sánchez-Izquierdo<sup>b</sup>, C. Viñals<sup>a</sup>, S. Ruiz<sup>a</sup>, A. Pané<sup>a</sup>, F. Hanzu<sup>a</sup>, I. Halperin<sup>a</sup>, S. Vidal-Sicart<sup>b</sup> y Ò. Vidal<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Medicina Nuclear; <sup>c</sup>Servicio de Cirugía Endocrina. Hospital Clínic. Barcelona. España.

**Introducción:** La localización de las glándulas paratiroides patológicas en la cirugía del hiperparatiroidismo primario (HPP) sigue siendo un reto. El abordaje radioguiado con gammagrafía intraoperatoria puede facilitar su localización.

**Objetivos:** Describir la experiencia inicial de la paratiroidectomía radioguiada. Analizar la concordancia con la localización preoperatoria y el impacto en la remisión del HPP.

**Métodos:** En un periodo de 4 meses incluimos de forma consecutiva pacientes diagnosticados de HPP con indicación de cirugía. Se estudiaron variables demográficas y analíticas, características del HPP, fármacos requeridos, localización preoperatoria por ecografía y gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-MIBI (24mCi) más SPECT-TC, concordancia entre ambas y remisión del HPP (calcemia (Ca) y parathormona (PTH) normal). Durante la intervención, se obtuvieron imágenes con gammacámara portátil tras inyectar <sup>99m</sup>Tc-MIBI (5 mCi): pre-incisión, sobre la lesión expuesta en campo quirúrgico y tras extirpación (en la pieza quirúrgica y sobre lecho quirúrgico resultante).

**Resultados:** Se incluyeron 9 pacientes (5 mujeres, edad 60 ± 8 años), 7 casos de HPP esporádico, 1 caso de HPP recidivado y 1 asociado a MEN1 persistente. 7 de ellos tenían Ca > 11,5 mg/dL y 3 recibían cinacalcet. Los niveles de Ca y PTH preoperatorios fueron de 12,6 [rango 11-19] y 647,8 [88-3074]; y al mes 9,2 [6-10,8] y 104,7 [10-187], respectivamente. Todos tenían ecografía y gammagrafía preoperatorias, la concordancia entre ellas fue del 44,4% y entre la localización pre e intraoperatoria del 66,7% (33% con ecografía y 55,6% con gammagrafía). Tras la exéresis, 3 pacientes requirieron tratamiento sustitutivo con Ca al alta. Observamos remisión del HPP en 7 pacientes; los 2 casos persistentes (uno con MEN1) normalizaron Ca tras la segunda cirugía; en uno no disponemos de PTH al mes, el otro persistió con PTH elevada.

**Conclusiones:** En esta experiencia inicial la localización intraoperatoria mediante gammagrafía permite una alta tasa de remisión del HPP.

### 341. LOCALIZACIÓN RADIOGUIADA INTRAOPERATORIA DE ADENOMAS PARATIROIDES: ¿QUÉ OPCIONES TENEMOS?

I. Larrañaga Unanue<sup>a</sup>, J. Pérez Yéboles<sup>a</sup>, I. Urkidi Valdaña<sup>a</sup>, A. Lirola Maturana<sup>a</sup> y A. de la Quintana<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital de Mendaro. Gipuzkoa. España. <sup>b</sup>Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. España.

**Introducción:** La paratiroidectomía selectiva es el procedimiento de elección en el HPP por adenoma paratiroideo (AdeP). Existen publicaciones del uso de radiografía intraoperatoria mediante gamma/TAC/RMN. Dado que la ecografía (eco) es una técnica reproducible, económica y no invasiva, valoramos su uso en la localización intraoperatoria de AdeP.

**Métodos:** Revisión de 14 pacientes sometidos a paratiroidectomía selectiva por AdeP localizados mediante sestamibi y/o eco preope-

ratoria. Se realizó la intervención previo marcaje intraoperatorio del AdeP por eco. Se recogieron datos del Dx por imagen, cirugía, estudio AP y control tras cirugía.

**Resultados:** La edad media fue de 64 años. Tras el estudio BQ compatible con HPP, se realizó estudio de localización preoperatoria mediante gammagrafía presentando captación en 5/14 mientras que la eco realizada por el endocrinólogo localizó el adenoma en 14/14. En 7/14 la localización anatómica fue inferior derecha, 6/14 inferior izquierda y 1/14 medial. 2/14 presentaban BMN. En 14/14 se realizó paratiroidectomía selectiva previo marcaje por eco intraoperatoria realizada por el clínico, no precisando realizar exploración cervical completa. En 2/14, además, se realizó eco en estéril durante la intervención por cambio de plano IQ. Se midió la PTHio; media inicial 145, tras la exéresis 136, 79 y 45 pg/mL a 0', 5' y 10'. La eco coincidió con la posición anatómica del adenoma. El peso medio fue de 0,834g y tamaño de 17 × 14 × 4 mm. En el 100% de los casos el estudio AP fue compatible con AdeP (4/14 variante oncocítica). Al mes tras la cirugía el calcio medio fue de 9,6 mg/dl (DE 0,33) y PTH media de 57 pg/ml. No se reportaron complicaciones postoperatorias.

**Conclusiones:** 1. La eco realizada en manos de un clínico experto puede ser de gran utilidad como guía de localización en la paratiroidectomía selectiva. 2. La identificación eco-guiada a tiempo real optimiza el acto quirúrgico evitando realizar una exploración cervical más amplia.

### 342. ¿QUÉ NOS APORTA EL SISTEMA TRABECULAR BONE SCORE? LA RESPUESTA ESTÁ EN EL GRUPO CON OSTEOPENIA

G. Gutiérrez Buéy<sup>a</sup>, M. Rodríguez-Fraile<sup>c</sup>, J. Gargallo Vaamonde<sup>a</sup>, M. Llaveró Valero<sup>a</sup>, C. Perdomo<sup>a</sup>, P. Andradá<sup>a</sup>, B. Pérez Pevida<sup>a</sup>, E. Loza<sup>d</sup>, A. Calleja<sup>a</sup> y N. Varó<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Bioquímica Clínica; <sup>c</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España. <sup>d</sup>Departamento de Reumatología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. España. <sup>e</sup>Division of Diabetes, Endocrinology & Metabolism. Imperial College of London. Reino Unido.

**Introducción:** Se ha demostrado que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tienen mayores tasas de fractura de lo esperado para su densidad mineral ósea (DMO). El sistema "Trabecular Bone Score" es un "software" que realiza un análisis textural de la columna vertebral, siendo una medida indirecta de la microarquitectura ósea.

**Métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles de varones, sin antecedentes de fracturas o tratamiento osteoporótico, con diagnóstico de DM2 y se comparó con una población control. Se realizó densitometría ósea, medición de 25-hidroxivitamina D, calcio, PTH, péptido del procolágeno tipo1 (P1NP), beta-Crosslaps (CTX) en un analizador Cobas8000 (Roche-Diagnostics). Trabecular Bone Score (TBS) se calculó utilizando TBS iNsite software version 2.2.

**Resultados:** El grupo control frente al grupo DM2: Edad (65,8 ± 10,7 vs 69 ± 11,9), peso (80,8 ± 7,9 vs 76,5 ± 8), IMC (27,6 ± 3,1 vs 26,1 ± 2,5), calcio (9,17 ± 0,59 vs 9,2 ± 0,42), vitamina D (28,7 ± 15,6 vs 37,18 ± 16,4), PTH (57,6 ± 26,8 vs 51,7 ± 24,3), P1np (40,7 ± 20,3 vs 39,2 ± 35,67), CTX (0,33 ± 0,18 vs 0,33 ± 0,16), DMO lumbar (1,143 ± 0,189 vs 1,132 ± 0,204), T-Score lumbar (-0,54 ± 1,5 vs -0,69 ± 1,6), DMO femoral (0,873 ± 0,148 vs 0,851 ± 0,128), T-Score femoral (-1,6 ± 1,0 vs -1,70 ± 1,2), no existiendo diferencias en ninguna variable, las hubo como era de esperar en glucemia basal (95,8 ± 7,3 vs 126,5 ± 42,6), p < 0,05 y HbA1C (%) 5,4 ± 0,2 vs 6,4 ± 0,9 p < 0,05. Sin embargo, los valores de TBS fueron significativamente menores en el grupo con DM2: TBS (1,38 ± 0,08 vs 1,31 ± 0,11), p < 0,05. En el grupo DM2 hubo correlación positiva y significativa entre DMO lumbar, DMO femoral y TBS R = 0,514 (p 0,01), y R = 0,688 (p < 0,001), ningún paciente con TBS patológico (< 1,3) estaba sano y ningún TBS > 1,3 tenía OP, no obstante, del grupo de

osteopenia el 62,5% tenían TBS < 1,3 frente al grupo de controles con osteopenia en el que solo el 25% tenían TBS < 1,3.

**Conclusiones:** La microarquitectura ósea medida por TBS del paciente con DM2 tiene peor calidad que la del paciente sin DM2. Debido a que la DMO no es capaz de detectar estos déficits, el TBS podría contribuir al futuro refinamiento del riesgo de fractura en diabéticos, así como la orientación potencial de tratamientos anti-fracturas para esta población.

### 343. LA CIRUGÍA BARIÁTRICA PUEDE INCREMENTAR EL RIESGO DE FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS

M. Alejo, I. Cano, A. Urioste, B. Pintor, A. Vidal, D.E. Barajas, P. Fernández y M.D. Ballesteros

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Asistencial Universitario de León. España.

**Introducción:** La cirugía bariátrica es un tratamiento eficaz para la obesidad mórbida, sin embargo, sus efectos sobre la salud ósea son pocos conocidos. Varios estudios describen que pacientes sometidos a esta cirugía pueden presentar más fracturas óseas en comparación con la población general.

**Objetivos:** Determinar incidencia y prevalencia de fracturas óseas osteoporóticas en pacientes con obesidad mórbida tras cirugía bariátrica [derivación biliopancreática (DBP)].

**Métodos:** Estudio de cohortes retrospectivo en pacientes sometidos a cirugía bariátrica mediante DBP y seguimiento durante más de 2 años por Endocrinología y Nutrición del Hospital de León entre enero 1998 y diciembre 2015. Se analizaron variables sociodemográficas, índice de masa corporal (IMC), porcentaje de grasa y fracturas óseas (cuestionario estructurado). Se utilizaron test estadísticos según la normalidad de las variables y cálculo de prevalencia e incidencia con IC95%.

**Resultados:** De 363 pacientes seleccionados, se analizaron 219, el resto no cumplimentó el cuestionario. La edad media fue 42,5 (DE 10,6) años y 75,5% eran mujeres (n = 172). El IMC y porcentaje de grasa precirugía fue 49,7 Kg/m<sup>2</sup> (DE 6,7) y 48,3% (DE 5,1). La media de seguimiento fue 6,0 (DE 3,5) años, siendo la prevalencia de fracturas óseas 6,85 (15/219; IC95% 4,2-11,0) y la incidencia 11,3 por 1.000 pacientes año (IC95% 6,9-18,6). De los pacientes que presentaron fracturas en el seguimiento, 93,3% fueron mujeres y la edad media al momento de la misma fue 51,6 (DE 12,4) años, media de tiempo entre cirugía y evento de 4,76 (DE 4,1) años. 40% de las fracturas fueron en zona de riesgo osteoporótica. La distribución y causas de las mismas fueron: columna 6,7% (n = 1) espontánea, cadera 13,3% (n = 2) una espontánea y otra secundaria a caída, muñeca 20% (n = 3) una por accidente y dos secundarias a caídas, el resto de pacientes (60%) presentaron fracturas en otras zonas. La incidencia de fractura de cadera fue 1,5 por 1.000 personas año (IC95% 0,4-5,5).

**Conclusiones:** La cirugía bariátrica es un factor de riesgo de fracturas, lo que debería tenerse en cuenta en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

### 344. CÁNCER PARATIROIDEO FRENTE A ADENOMA ATÍPICO DE PARATIROIDES. DIFERENCIAS EN PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS O SOLO UN DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

A.M. Álvarez O'Dogherty, M. de Damas Medina, C. Gutiérrez Alcántara, M. Serrano Quero, P. Martínez Parra, C. Sánchez Malo, P. Santiago Fernández y A. Moreno Carazo

Complejo Hospitalario de Jaén. España.

**Introducción:** La diferenciación entre carcinoma y adenoma atípico de paratiroides se basa fundamentalmente en el examen histo-

patológico tras la cirugía. Planteamos la hipótesis de que factores clínicos o bioquímicos previos a la cirugía podrían ayudar a establecer una sospecha diagnóstica y estudiamos el comportamiento evolutivo de ambas entidades.

**Métodos:** Cohorte retrospectiva de todos los pacientes (n = 16) con diagnóstico de carcinoma de paratiroides (C) y adenoma paratiroideo atípico (AA) desde el año 2000 en nuestra área de referencia. Estudiamos las diferencias entre las características demográficas (sexo y edad al diagnóstico), clínicas (síntomas y tamaño) y bioquímicas previas al diagnóstico (calcio, PTH y vitamina D), grado de extensión tumoral, los resultados postoperatorios a los 2 y 12 meses y supervivencia. Análisis estadístico mediante una t de Student para variables cuantitativas, tras comprobar distribución normal y chi-cuadrado y exacta de Fisher para analizar las variables cualitativas. Programa SPSS.

**Resultados:** La edad de diagnóstico fue similar (C:  $62 \pm 5$  vs AA:  $59 \pm 5$  años). AA fue más prevalente en mujeres. Los niveles preoperatorios de PTH estaban más elevados en el grupo con carcinoma (C:  $592,8 \pm 182,4$  vs AA:  $435,7 \pm 210,8$  pg/mL) sin diferencias significativas. Los valores de calcemia previa a la cirugía (C:  $12,9 \pm 0,5$  vs AA:  $13,3 \pm 0,6$  mg/dl) y de vitamina D fueron similares. Los valores de PTH 2 y 12 meses tras la cirugía fueron más elevados en C sin diferencias significativas, nuevamente con similares valores de calcemia. La diferencia principal fue el mayor tamaño tumoral de los carcinomas (C:  $38,4 \pm 5$  vs AA:  $25,1 \pm 3$  mm; p = 0,055; IC95% 0,03-2,68) alcanzando casi significación estadística. Seguimiento medio de 38 meses, sin diferencias entre grupos en recaídas.

**Conclusiones:** Los parámetros bioquímicos al diagnóstico no ayudan a diferenciar adenomas atípicos de carcinomas paratiroides, solo el mayor tamaño de éstos parece útil para la sospecha clínica.

## Miscelánea

### 345. CONSULTAS TELEMÁTICAS EN ENDOCRINOLOGÍA: UN AÑO DE EXPERIENCIA EN LA OSI-DONOSTIALDEA

I. Bilbao<sup>a</sup>, C. García<sup>a</sup>, J.M. Gorricho<sup>b</sup>, N. Egaña<sup>a</sup>, M. Aranburu<sup>a</sup>, I. Olaizola<sup>a</sup>, M. Pérez de Ciriza<sup>a</sup>, M.L. Antuñano<sup>a</sup>, A. Yoldi<sup>a</sup> y M.M. Goena<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología; <sup>b</sup>Unidad de Gestión Sanitaria. Servicio de Admisión y Documentación Clínica. Hospital Universitario Donostia. España.

**Introducción:** En mayo del 2015 iniciamos el sistema de consultas telemáticas a través de la intranet, para las consultas correspondientes a endocrinología ambulatoria procedentes de atención primaria, con el fin de acelerar el proceso diagnóstico y evitar desplazamientos innecesarios a los enfermos.

**Métodos:** Se consensuaron protocolos de manejo y derivación de las patologías Endocrinológicas más frecuentes con atención primaria (existe otro circuito para la diabetes), para que se remitieran pacientes sin previo seguimiento en nuestro servicio y tras valoración, el endocrinólogo sería quien decidiese la idoneidad de la citación en consulta presencial. Se han analizado las 1.835 consultas telemáticas realizadas entre el 31 de mayo del 2015 y el 1 de junio del 2016, además de los datos de gestión de consultas correspondientes a ese periodo.

**Resultados:** De las 1.835 consultas, 773 (42,12%) se resolvieron en primaria, 121 (6,59%) fueron citadas para valoración en consultas Hospitalarias, 73 de ellas (3,97%) correspondían a pacientes ya en seguimiento y 50 (2,72%) se citaron en la Unidad de Diabetes. Las 816 (44,57%) restantes fueron valoradas en consultas presenciales de endocrinología ambulatoria 262 (32%) citadas de forma preferen-

te (< 1 semana) y 556 (78%) a ritmo normal. Al inicio, la demora media de las primeras consultas citadas se situaba en 82,84 días. Había 297 primeras citadas, de las cuales 274 con más de 30 días de espera con una demora mínima de 97 días. Al año de la puesta en marcha, la demora media era de 27,40 días, había 25 primeras citadas, con sólo 7 de ellas con más de 30 días de espera y la demora mínima era de 21 días.

**Conclusiones:** Las consultas telemáticas han mejorado la lista de espera para la primera valoración, consiguiendo una mejor adecuación del tiempo de espera entre la solicitud realizada en primaria y la atención en consulta especializada, además de evitar desplazamientos innecesarios hasta en un 42% de los pacientes.

### 346. IMPLEMENTACIÓN DE LA ATENCIÓN TELEMÁTICA EN UNA CONSULTA MONOGRÁFICA DE ENDOCRINOLOGÍA Y GESTACIÓN

J.M. Guardia, M.D. González, E. Saura, M.C. Muñoz, M.S. Marín, M. Pérez, M. Fernández, P. Portillo, A. Aragón Alonso y A.M. Hernández

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

**Introducción:** Implementar medidas apoyadas en las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) es recomendable en una consulta especializada como son las alteraciones endocrinológicas de la gestación ya que permite facilitar la integración con Atención Primaria (matronas), agilizando el proceso asistencial y mejora en la atención de la paciente.

**Métodos:** Análisis de las solicitudes de atención telemática en la consulta de Endocrinología y Gestación, tras la puesta en marcha de la misma en el último año y contando con 12 meses de experiencia.

**Resultados:** En este periodo de tiempo se han recibido 51 peticiones de consultas. La inmensa mayoría relacionadas con la diabetes (86,2%). Dentro de este grupo también se facilitó la valoración puntual de gestantes con SICl y/o sistemas de monitorización continua de glucosa (38,6% de las consultas relacionadas con DM). La petición de atención motivadas por alteraciones tiroideas fueron del 5,9%, las pertenecientes a consultas de nutrición (cirugía bariátrica, enfermedad de Crohn y bajo peso) el 5,9% y el restante 2% referente al asesoramiento en preconcepción. La percepción de esta forma de consulta en ambos niveles de atención ha sido satisfactoria.

**Conclusiones:** El principal motivo de solicitud de atención telemática en esta experiencia ha sido la relativa a la diabetes en la gestación, puede ser debido a que existen más variables interindividuales en esta entidad que escapan al protocolo habitual establecido, además de la mayor incidencia de diabetes. Se trata de una modalidad de asistencia a potenciar no sólo en este campo sino en el global de la atención sanitaria.

### 347. TELECONSULTA EN ENDOCRINOLOGÍA: EXPERIENCIA EN EL ÁREA SANITARIA DE FERROL

A.M. Prieto-Tenreiro<sup>a</sup>, P. Andújar-Plata<sup>a</sup>, M.G. Rodríguez-Carnero<sup>a</sup>, L. Cotovad-Bellas<sup>a</sup>, J. Pesado-Cartelle<sup>b</sup>, D. Bellido-Guerrero<sup>a</sup> y C. Tejera-Pérez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Unidad de Calidad; Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. España.

**Introducción:** La teleconsulta (TC) es una de las novedades en asistencia sanitaria que aúna salud y tecnología. Favorece relación entre Atención Primaria (AP) y Hospitalaria. Está disponible en todos los Centros de Salud de nuestra área (n = 22.197.854 personas).

**Objetivos:** Análisis descriptivo de la actividad de TC de Endocrinología en nuestra área.

**Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico. Período observación: 1/9/2014 a 31/4/2017. Se incluyen los 3 buzones de teleconsulta: endocrinología, patología gestacional y nutrición. Se ha elaborado cuestionario de satisfacción para AP con la Unidad de Calidad del Hospital.

**Resultados:** Se han realizado 2.434 teleconsultas (74,9% mujeres, edad  $52,4 \pm 14,4$  años). 64,8% pacientes eran nuevos, 14% ya estaban en seguimiento presencial, 12,5% eran seguimientos vía TM y 7,5% eran pacientes ya vistos pero que habían sido dados de alta. La DM2 fue la patología más consultada (15%) seguida de hipotiroidismo (12,7%) y bocio (10,9%). En el 36,8% de los casos se hizo valoración historia clínica y estudios sin otros ajustes, en 29% se ajustó tratamiento, 16,9% se solicitaron estudios y en 17,3% se ajustó tratamiento y se solicitaron estudios. 33,8% se citaron en consulta presencial y 42,8% fueron alta a AP. 22,6% se derivaron para seguimiento en TM. Se ha producido un descenso significativo de las derivaciones como primeras visitas desde AP. De 134 médicos de AP han respondido 88 (66,6% mujeres,  $54 \pm 6,8$  años). 44,4% afirmaron que suponía una gran mejora asistencial, 47,8% pensaban que el tiempo de respuesta era excelente y el 52,2% estaba muy satisfecho con la atención prestada.

**Conclusiones:** La TC es una nueva forma de acercar AP y hospital y favorece la mejora de la calidad asistencial del paciente. Evita derivaciones innecesarias y agiliza las primeras consultas. Promueve la atención integral a las patologías crónicas endocrinológicas. Es bien percibida por los profesionales de Atención Primaria.

### 348. ANÁLISIS DE LAS INTERCONSULTAS HOSPITALARIAS REALIZADAS AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA EN UN HOSPITAL DE NIVEL 3

C. González Blanco, L. Tuneu Valls, N. Stanton Yonge Sesnic, I. Genua Trullós, J.M. Cubero Marcos, A. Emilce Ramos y A. Chico Ballesteros

*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.*

**Objetivos:** Analizar número, procedencia y características de las interconsultas (IC) realizadas al Servicio de Endocrinología de nuestro hospital.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de las IC realizadas durante 1 año (6/2015-6/2016). Se recogió el servicio que realiza la IC, motivo, nº de reconsultas y características del paciente.

**Resultados:** El nº de IC fue de 806 en 573 pacientes (55,8% hombres, edad  $66,7 \pm 15$  años), con una media de 1,43 IC por paciente. En 22 casos (3,8%) se efectuaron más de 3 IC por el mismo motivo. Los principales servicios que consultaron fueron cardiología (15,3%), cirugía general (13,7%), y patología digestiva (9%). Los motivos principales fueron: 57% para manejo de DM2, 9,5% por otros tipos de DM, 8,5% por diselectrolitemias, 8,3% por patología tiroidea y 5,5% por manejo de DM1. El 30,6% de las IC por DM2 se debió a hiperglucemia en contexto de hospitalización, un 22,9% a hiperglucemia por corticoides, un 21,4% para decidir tratamiento al alta y un 11,3% por hipoglucemias. En cuanto a las IC por otros tipos de DM, el 35,9% fueron por debut de DM, un 24,4% por DM esteroidea y un 20% por hiperglucemia secundaria a patología pancreática. De las IC por diselectrolitemia, la hiponatremia (47%), la diselectrolitemia múltiple (12,9%) y la hipercalcemia (11,4%) fueron las más frecuentes. Dentro de las hiponatremias, un 21% fueron SIADH, de las que sólo un 15% requirieron tratamiento con tolvaptan. De las IC por tiroidopatías, el 33,8% fueron hipotiroidismos y el 14,7% hipertiroidismos, de los cuales el 13,2% se debieron a amiodarona. Del resto de IC destacan la diabetes insípida y la insuficiencia suprarrenal por corticoides. El motivo de la IC difiere entre servicios: en cardiología y patología digestiva destaca la consulta para tratamiento al alta, en neumología, hematología, paliativos y oncología por hiperglucemia secundaria a corticoides, en

cirugía general e intensivos por hiperglucemia secundaria a nutrición parenteral, en traumatología por hipoglucemias.

**Conclusiones:** El manejo de la DM2 sigue siendo el principal motivo de IC, seguido de las diselectrolitemias. Se realizan un promedio de 3 IC al día con una tasa baja de reconsultas.

### 349. VALORES DE VITAMINA D EN DEPORTISTAS DE ALTO RENDIMIENTO DE DIFERENTES DISCIPLINAS DEPORTIVAS

E. Saura<sup>a</sup>, J. Fernández<sup>b</sup>, C. Holmes<sup>b</sup>, E. Díaz<sup>b</sup> y N. Palacios<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

<sup>b</sup>Centro de Medicina del Deporte AEPSAD. Consejo Superior de Deportes. España.

**Introducción:** Desde hace años se conoce el importante papel que desempeña la vitamina D a nivel muscular esquelético y en el rendimiento deportivo. El objetivo de este estudio es describir los niveles de vitamina D en deportistas de alto rendimiento, su variación en función de las distintas modalidades deportivas y su relación con la época del año.

**Métodos:** El estudio se ha realizado en 126 deportistas (49 mujeres, 77 varones, edad media  $24,44 \pm 6,15$  años) que acuden a reconocimiento médico al Centro de Medicina Deportiva del Consejo Superior de Deportes, pertenecientes a las siguientes disciplinas: gimnasia, hockey hierba, boxeo, remo, balonmano y baloncesto. Se determina la 25-hidroxivitamina D plasmática mediante radioinmunoanálisis y se realiza bioimpedanciometría.

**Resultados:** Según las Guías Europeas de Endocrinología se consideran cifras de vitamina D normal:  $> 30$  ng/ml, Insuficiencia: 20,05-30 ng/ml, deficiencia 0-20 ng/ml; se encuentran 17 deportistas (13,49%) con deficiencia, 29 (23,01%) con insuficiencia y 80 (63,49%) con cifras dentro de la normalidad, lo que supone un 36,5% de los deportistas con insuficiencia-deficiencia. La vitamina D media en los meses de invierno y verano fue de  $23,42$  ng/ml  $\pm 9,7$  y  $41,05 \pm 12,52$  ng/ml respectivamente, diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). En relación al entrenamiento en interior o exterior, se evidencian cifras de vitamina D medias de  $31,65 \pm 14,19$  ng/ml y  $41,64 \pm 12,2$  respectivamente ( $p < 0,001$ ). En cuanto a la modalidad deportiva, existe mayor insuficiencia-deficiencia de vitamina D, de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ), en boxeo, gimnasia y balonmano, que corresponden a las modalidades deportivas con entrenamiento en espacios interiores. No se encuentran diferencias significativas en cuanto a niveles de vitamina D y sexo, IMC o porcentaje graso.

**Conclusiones:** Se evidencia en los deportistas de alto rendimiento un porcentaje elevado de valores de vitamina D inadecuados. Se recomienda el estudio rutinario de vitamina D en deportistas, con objeto de detectar los posibles déficits y prevenir sus efectos negativos sobre la salud y el rendimiento deportivo.

### 350. LA VITAMINA D EN LA SELECCIÓN NACIONAL DE HOCKEY HIERBA Y SU RELACIÓN CON LA POSICIÓN DE LOS JUGADORES EN EL CAMPO

J. Fernández<sup>a</sup>, E. Saura<sup>b</sup>, I. García<sup>a</sup>, E. Díaz<sup>a</sup> y N. Palacios<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Agencia Española de Protección de la Salud en el Deporte.

<sup>b</sup>Consejo Superior de Deportes. España. <sup>c</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

**Introducción:** El hockey hierba es una modalidad deportiva caracterizada por entrenamientos al aire libre. Se sabe que la vitamina D es una vitamina liposoluble con acción a nivel óseo y muscular en cuya síntesis cobra un papel fundamental la incidencia de los rayos solares. Nuestro objetivo es describir la vitamina D en depor-

tistas de hockey hierba y establecer una posible relación entre la posición en el campo y sus cifras.

**Métodos:** El estudio se ha realizado con 37 deportistas [edad 25,7 ± 3,7 años, 17 hombres (45,9%) y 20 mujeres (54,1%), 5 son porteros (13,5%) y 32 jugadores de campo (86,5%)] durante su reconocimiento médico en el Centro de Medicina Deportiva del Consejo Superior de Deportes. Se determina la 25-hidroxivitamina D plasmática mediante radioinmunoanálisis. Se establece la prevalencia de deficiencia-insuficiencia por Guías Europeas de Endocrinología (vitamina D normal: > 30 ng/ml, insuficiencia: 20,05-30 ng/ml, deficiencia 0-20 ng/ml).

**Resultados:** Vitamina D media de 41,0 ± 11,9 ng/ml, [1 deficiencia (2,7%), 8 insuficiencia (21,6%) y 28 normalidad (75,6%)]. Por sexos, mujeres cifra media de 42,3 ± 13,3 [1 deficiencia (10%), 4 insuficiencia (20%) y 15 normalidad (70%)]. En varones, media 39,4 ± 10,1 ng/ml, [0 deficiencia, 4 insuficiencia (23,5%) y 13 normalidad (76,4%)], sin diferencias en cuanto a sexo. La vitamina D por posición, porteros (1 deficiencia (20%), 2 insuficiencia (40%), 2 normalidad (40%) y jugadores (0 deficiencia, 6 insuficiencia (18,7%) y 26 normalidad (81,2%)), prevalencia insuficiencia-deficiencia 60% en porteros frente a 18,7% en jugadores ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** La deficiencia-insuficiencia en hockey hierba, modalidad de entrenamiento exterior, es inferior a otras modalidades deportivas. Existe una relación de los niveles de vitamina D según la posición de los jugadores, presentando valores inferiores los porteros respecto a los jugadores de campo, probablemente debido a una equipación deportiva que dificulta aún más la exposición solar.

### 351. EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE VITAMINA D EN DEPORTISTAS DE GIMNASIA RÍTMICA

N. Palacios<sup>a</sup>, E. Saura<sup>b</sup>, J. Fernández<sup>a</sup> y E. Díaz<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Centro de Medicina Deportiva. AEPSAD. Consejo Superior de Deportes. España. <sup>b</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

**Introducción:** La vitamina D suscita gran interés por su posible efecto positivo sobre el rendimiento deportivo, ya que valores bajos pueden ser responsables de un deterioro en el mismo.

**Objetivos:** Describir la evolución de los niveles de vitamina D en deportistas de la Selección Nacional de Gimnasia Artística, disciplina con entrenamientos prolongados en gimnasios.

**Métodos:** El estudio se ha realizado en 17 gimnastas, [10 mujeres (58,8%), 7 varones (41,2%), edad media 18,5 ± 2,3 años] con muestras obtenidas de un reconocimiento médico en febrero 2016 que habían sido preservadas y muestras obtenidas en su reconocimiento en febrero 2017. Se determina la 25-hidroxivitamina D plasmática mediante radioinmunoanálisis. Se clasifican los niveles de vitamina D según las Guías Europeas de Endocrinología, que consideran normal: > 30 ng/ml, insuficiencia: 20,05-30 ng/ml, deficiencia 0-20 ng/ml).

**Resultados:** El estudio muestra en febrero de 2016 valores de vitamina D media de 27,1 ± 8,6 ng/ml [8 normales (47,0%), 4 deficiencia (23,5%) y 5 insuficiencia (29,4%)], con un 53,9% de ellos en el intervalo considerado deficiente-insuficiente. En febrero de 2017 se encuentran cifras de vitamina D media de 21,5 ± 7,6 ng/ml, [2 (11%) normales, 8 deficiencia (47,0%) 7 insuficiencia (41,1%)], con un 88,2% del total de deportistas estudiados con cifras en rango de deficiencia-insuficiencia. Con estos datos, se evidencia una disminución media de 5,5 ± 5,3 ng/ml entre 2016-2017, estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ).

**Conclusiones:** Existe una elevada prevalencia de deficiencia-insuficiencia de vitamina D en gimnastas, disciplina deportiva con entrenamientos intensos y de larga duración en espacios interiores con poca exposición a la luz solar. Se evidencia una evolución natural adversa. Se recomienda determinar la Vitamina D de forma rutinaria en esta población, para su correcto tratamiento en casos

necesarios y prevenir un posible efecto negativo tanto en la salud como en el rendimiento deportivo.

### 352. DETERMINACIÓN DE YODO EN PRODUCTOS LÁCTEOS Y MUESTRAS DE SAL

A. Martín<sup>a</sup>, E. Martínez<sup>b</sup>, S. González<sup>a</sup>, F. García<sup>a</sup>, R. Rodríguez<sup>a</sup>, L. Díaz<sup>c</sup>, J. Ares<sup>a</sup>, C. Sánchez<sup>a</sup>, L. Cacho<sup>a</sup> y E. Menéndez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España. <sup>c</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Cabueñes. Gijón. España.

**Introducción:** El yodo (I) es un elemento esencial para la producción de las hormonas tiroideas y su déficit puede provocar graves problemas de salud. En el embarazo las necesidades aumentan en un 50%. En España, se recomienda la suplementación con yoduros a todas las gestantes. Sin embargo, recientemente, se ha visto que los suplementos yodados son innecesarios en las gestantes que siguen una dieta con las cantidades recomendadas de sal yodada y lácteos, lo que ha cambiado las recomendaciones en nuestro Sistema de Salud desde hace 2 años.

**Objetivos:** Evaluar el contenido de i en productos lácteos y muestras de sal, como paso inicial para determinar si una dieta según las recomendaciones de consumo de sal yodada y de lácteos aporta las necesidades nutricionales de i durante el embarazo.

**Métodos:** El análisis se realizó por espectrometría de masas en un ICP-MS 7700x (Agilent). Los calibradores, controles (Clinchek, RECI-PE<sup>®</sup>) y muestras (200 µL) fueron diluidos al 1:20, previamente a su análisis, con una solución amoniacal que contiene EDTA, Tritón X-100, 1-butanol, hidróxido amónico y 20 µg/L de teluro (128Te), como patrón interno del 127I. Las lecturas se realizaron por triplicado y el tiempo de análisis fue de 2,5 min por muestra. Los calibradores fueron preparados en solución amoniacal a partir de una sal de yoduro amónico (Sigma-Aldrich). Se analizaron 14 muestras de leche, 4 muestras de yogur y 4 muestras de sal.

**Resultados:** La concentración media de i en las muestras de leche fue de 220 µg/L, con niveles de 172 a 289 µg/L. En las muestras de yogur, se obtuvo un promedio de i de 220 µg/Kg. Las muestras de sal yodada, las cuales teóricamente contienen 60 µg/g, presentaron niveles variables entre 19,8 y 87,4 µg/g.

**Conclusiones:** Los lácteos aportan una cantidad considerable de I. Una dieta que incluya 2-4 raciones de leche o derivados y 2-3 g de sal yodada, sería suficiente para aportar las necesidades diarias de i durante el embarazo y no sería necesaria la suplementación.

### 353. MANIFESTACIONES CLÍNICAS TEMPRANAS DEL SÍNDROME CARDIORRENAL TIPO 5 EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 E HIPERTENSIÓN

O.F. Alemán Ortiz<sup>a</sup>, M. Santillán Tinoco<sup>b</sup>, O. Rodríguez Zamora<sup>a</sup> y C.C. Nando Villicaña<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Salud del Estado de México. México. <sup>b</sup>Universidad Nacional Autónoma de México. México. <sup>c</sup>Universidad Anáhuac México Norte. México.

**Introducción:** El síndrome cardiorenal (SCR) tipo 5 se caracteriza por la presencia simultánea de disfunción cardíaca y renal asociada a alteraciones sistémicas agudas (sepsis) o crónicas (diabetes). La detección en etapas tempranas resulta difícil por la complejidad fisiopatológica además de que la mayoría de los pacientes suelen ser oligosintomáticos.

**Métodos:** Estudio ambispectivo, observacional y transversal, realizado en una comunidad del Estado de México. Se estudiaron pa-

cientes de 32-82 años con diabetes y/o hipertensión de  $\geq 5$  años de evolución sin enfermedad cardíaca o renal previa. Se analizaron parámetros somatométricos y bioquímicos. Los resultados se presentan como frecuencias simples y proporciones para variables categóricas y como media  $\pm$  desviación estándar para variables escalares. Las correlaciones se analizaron mediante la prueba t de Student (CI 95%).

**Resultados:** Se estudiaron 30 pacientes, edad media 57,3 años, 18 fueron mujeres (60%), 26 pacientes tenían diagnóstico del binomio DM/hipertensión. 15 pacientes (50%) tenían niveles de HbA1c por encima de la meta terapéutica ( $\leq 6,5\%$ ). El nivel de HbA1c disminuyó 1,93% en la población total y aumento 3,92% en pacientes con DM/Hipertensión. Los niveles plasmáticos de creatinina fueron de  $0,87 \pm 0,20$  mg/dL observándose un aumento del 10,34%. La GFR estimada promedio fue de  $94,06 \pm 21,80$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> mostrando una disminución del 11,15%. La media del intervalo RR fue significativamente más corto ( $845 \pm 98,82$  ms) y el intervalo QT corregido (QTc) más prolongado ( $428 \pm 24,34$  ms) en pacientes con DM. La GFR estimada mostró una disminución progresiva a pesar de la disminución de la HbA1c ( $p = 0,039$ ).

**Conclusiones:** Las manifestaciones clínicas tempranas son inespecíficas en estas enfermedades, sin embargo, en nuestro grupo de estudio las alteraciones renales resultaron más frecuentes, pudiendo inferir que el daño renal precede al daño cardíaco en pacientes con diabetes y/o hipertensión.

### 354. ENDOCRINOPATÍAS ASOCIADAS EN UNA SERIE DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE STEINERT

P. Díaz<sup>a</sup>, S. Azriel<sup>a</sup>, J. Olivar<sup>a</sup>, R. Moreno<sup>b</sup>, C. Casanova<sup>c</sup>, C. Martín<sup>d</sup>, J. García<sup>d</sup> y G. Gutiérrez<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>b</sup>Servicio de Neumología; <sup>c</sup>Servicio de Cardiología; <sup>d</sup>Servicio de Otorrinología; <sup>e</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. España.

**Introducción:** La distrofia miotónica tipo 1 o enfermedad de Steinert (ES) es la distrofia muscular más frecuente en adultos, de herencia autosómica dominante, que puede cursar con alteraciones cardíacas, oculares, pulmonares, digestivas y endocrinas. De las endocrinopatías asociadas, las más frecuentes son la resistencia a la insulina, el hipogonadismo hipergonadotropo, la afectación del eje calciotropo y adrenal y alteración de la osmorregulación del sodio.

**Objetivos:** Conocer la prevalencia de endocrinopatías en una cohorte de pacientes con enfermedad de Steinert.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes con diagnóstico de ES seguidos en la Unidad de Patología Neuromuscular, remitidos a una consulta específica de Endocrinología para descartar endocrinopatías.

**Resultados:** Se estudiaron 47 pacientes; 24 varones (51,1%) y 23 mujeres (48,9%), de edad media de  $44 \pm 13$  años. El 91% padecía alguna endocrinopatía. El 21% tenía alteración del metabolismo hidrocarbonado (HC); 3 (6%) de ellos, diabetes. El 11% presentaba hipofunción tiroidea, el 50% BMN o nódulos solitarios con eutiroidismo. El 17,8% padecía hipogonadismo hipergonadotropo. En el 8,5% se detectó ACTH elevada sin hipercortisolismo endógeno. La alteración del eje somatotropo se observó en un solo paciente. La prevalencia del déficit de vitamina D fue del 61%. Hubo dos casos de hiperparatiroidismo primario y 3 de hipoparatiroidismo funcional con normocalcemia. En nuestra serie, en el 23% se observó hipernatremia aislada asintomática en alguna ocasión, en probable relación con defecto del osmorreceptor de sodio, hallazgo descrito en esta población.

**Conclusiones:** La prevalencia de endocrinopatías en pacientes con ES es muy elevada, por lo que se aconseja derivación a Endocrinología, incidiendo en el despistaje de alteraciones del metabolismo

HC, del eje calciotropo y gonadotropo. Asimismo es necesario vigilar las alteraciones electrolíticas en estos pacientes.

### 355. COMPORTAMIENTO DE LA LEPTINA, ADIPONECTINA Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN EL PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN DE ADOLESCENTES Y SU RELACIÓN CON EL PESO NEONATAL (BOGOTÁ, COLOMBIA)

I. Noreña, I. Mockus y M.P. Pardo

Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.

**Introducción:** El embarazo en la adolescencia es tema de interés para la salud pública y la ginecología; está asociado a resultados obstétricos adversos en la diada madre e hijo. El abordaje de la fisiología del embarazo a partir del comportamiento de adipocinas, insulina e índice HOMA-IR ha sido ampliamente estudiado en gestantes adultas, y poco en gestantes adolescentes.

**Métodos:** Estudio exploratorio, observacional, longitudinal prospectivo. Muestra: 40 adolescentes gestantes, entre 14 y 17 años de edad, en primer trimestre de gestación confirmado por ecografía. Metodología: previo consentimiento y asentimiento se estudiaron las siguientes variables: (1) Antropométricas: índice de masa corporal (IMC), ganancia de peso materno, peso del neonato (2) Bioquímicas: niveles séricos de leptina, adiponectina, glucemia e insulina y HOMA-IR.

**Resultados:** Se evidenció correlación positiva entre los niveles séricos de leptina y el HOMA-IR del primer trimestre de gestación ( $r = 0,5$ ;  $p = 0,0002$ ) y correlación negativa entre adiponectina y HOMA-IR ( $r = -0,4$ ;  $p = 0,017$ ). Se observaron correlaciones positivas significativas entre IMC inicial y niveles séricos de leptina y HOMA-IR ( $r = 0,839$  y  $p < 0,0000$ ;  $r = 0,54$  y  $p = 0,00033$ , respectivamente). En madres adolescentes no obesas y sin antecedentes de dislipidemia se halló correlación positiva entre HOMA-IR y peso neonatal ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,012$ ).

**Conclusiones:** Se observó correlación positiva entre los niveles séricos de leptina y HOMA-IR del primer trimestre de gestación y correlación negativa entre adiponectina y HOMA-IR. Los niveles séricos de leptina y el HOMA-IR del primer trimestre de gestación se correlacionaron positivamente con el IMC inicial de las adolescentes gestantes. El HOMA-IR del primer trimestre de gestación se correlacionó con el peso del neonato.

Financiación: Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias).

### 356. TRATAMIENTO CON UREA DE LA HIPONATREMIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA

Á. Martínez González, A. Rodríguez González, M.J. Morales Gorria, J. Lago Garma, C.M. Pacheco Urbina, M.R. Luna Cano, M. Avelino Penín, B. Mantiñán Gil, R. Palmeiro Carballeira y E. Pena González

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. España.

**Introducción:** La hiponatremia ( $Na < 135$  mEq/l) es la alteración hidroelectrolítica más frecuente en la IC 13-15%. Es un marcador de mal pronóstico. En la IC se produce una activación del sistema neurohormonal, que da lugar a la liberación de arginina-vasopresina (AVP). Debido a los estudios del empleo de urea oral en SIADH, y sabiendo que el mecanismo fisiopatológico en la IC, es un aumento de la AVP, proponemos el uso de urea oral para tratar la hiponatremia de la IC.

**Métodos:** Observacional descriptivo retrospectivo. Criterios de inclusión: pacientes con IC e hiponatremia tratados con urea oral. El objetivo era conseguir la normalización de la natremia definida como  $Na 135 \pm 3$  meq/L. Fue aprobado por el comité local de ética de investigación clínica. Se realizó un análisis estadístico con SPSS.

**Resultados:** Se incluyeron 26 pacientes, predominio femenino F:M 18:8, la edad media 79,3 años, y un 43,2% FEVI conservada. Un 53,8% hipertensión pulmonar. El 61,5% Fibrilación auricular. La dosis media de urea oral fue 22,5 mg/día. La media de sodio al inicio de urea oral era  $125,3 \pm 5,9$  mEq/L y la media el día de la normalización del sodio fue  $137 \pm 2,7$  mEq/L  $p < 0,001$ . Los días de media para conseguir la normalización fueron  $5,2 \pm 3,5$  días. La uremia al inicio del tratamiento con urea oral era  $105,9 \pm 54,4$  mg/dL y la media de uremia el día de la normalización del sodio fue  $146 \pm 57,2$  mg/dL  $p < 0,001$ . No hubo cambios significativos de la creatinina y la tasa de filtrado de glomerular. Tres no normalizaron a pesar de la mejoría de la natremita por exitus. Uno no normalizó por abandono por mal sabor. En relación con el seguimiento presentaban una mortalidad a los 30 días del 23%, que no aumento a los 60 días.

**Conclusiones:** La urea es eficaz en la normalización de la natremita, y los días para la normalización fueron  $5,2 \pm 3,5$  días, resultados similares a estudios publicados con tolvaptan. Es un fármaco seguro, solo hubo un caso de encefalopatía urémica leve, y bien tolerado.

### 357. PRODUCTOS FINALES DE GLICACIÓN AVANZADA Y CARGA ATÉROMATOSA: EL BUS DE LA SALUD (PROYECTO ILERVAS)

E. Sánchez, À. Betriu, E. Fernández, F. Purroy, F. Barbé, M. Martínez-Alonso, E. Castro, M.T. Molí, M. Hernández y A. Lecube

*Instituto de Investigación Biomédica de Lleida Fundación Dr. Pifarré (IRBLleida). Universidad de Lleida. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. España.*

**Introducción:** Los productos finales de glicación avanzada (AGE) se asocian a ateromatosis y a mayor riesgo cardiovascular al ser

capaces de potenciar la inflamación, el estrés oxidativo, y la reticulación del colágeno y otras proteínas en la pared arterial. Se desconoce si los AGE se relacionan con la localización y con la carga de enfermedad ateromatosa (número de territorios y/o área de placa).

**Métodos:** Estudio observacional y transversal. 1.171 sujetos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y sin diabetes visitados en el Bus de la Salud. La presencia (si/no) y la localización (carótida/femoral) de las placas, el número de territorios y el área total de placa (cm<sup>2</sup>) fueron evaluados mediante ecografía arterial (Vivid-I, GE). La cuantificación de los AGE se realizó por autofluorescencia (AF) cutánea con el AGE Reader (DiagnOptics Technologies).

**Resultados:** La mediana de edad fue de 58 años [rango intercuartílico de 53,0 a 63,0] y el 51,6% eran mujeres. Los pacientes con placa de ateroma presentaron una mayor AF cutánea que aquellos sin placa [2,0 (1,7 a 2,3) vs 1,8 (1,6 a 2,1) Unidades Arbitrarias,  $p < 0,001$ ]. La AF de cutánea se correlacionó con el número total de placas de ateroma ( $r = 0,229$ ,  $p < 0,001$ ), oscilando desde 1,7 UA en aquellos sin placa a 2,8 UA en aquellos con  $\geq 8$  placas. La correlación positiva se mantuvo para los territorios carotídeo y femoral cuando fueron evaluados por separado (ambos  $p < 0,001$ ). También se observó correlación entre la AF cutánea y el área total de placa ( $r = 0,214$ ,  $p < 0,001$ ). El modelo logístico multivariante mostró que la AF cutánea, junto con la edad, el sexo, el tabaco, la presión de pulso y el colesterol total, se asocia de forma independiente con la presencia de placa de ateroma ( $p \leq 0,010$  para todas).

**Conclusiones:** El incremento de la concentración de los AGE medidos por AF cutánea se asocia a mayor carga ateromatosa. Por ello sugerimos su uso en la práctica clínica habitual para una evaluación del riesgo cardiovascular.



# de corazón, cuida su diabetes

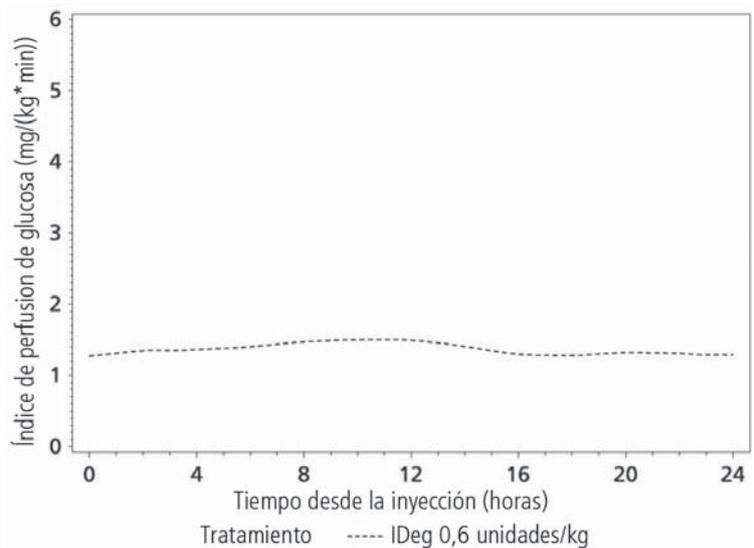
Tus pacientes con diabetes tienen más posibilidades de desarrollar afecciones cardiovasculares. Si escuchas desde hoy a su corazón, **podrás ofrecerles más y mejor vida.**

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.** Tresiba 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina degludec\* (equivalentes a 3,66 mg de insulina degludec). Una pluma precargada contiene 300 unidades de insulina degludec en 3 ml de solución. \*Obtenida en *Saccharomyces cerevisiae* por tecnología de ADN recombinante. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable (FlexTouch). Solución transparente, incolora y neutra. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. Tresiba es una insulina basal para administración por vía subcutánea una vez al día, en cualquier momento del día, preferiblemente a la misma hora. La potencia de los análogos de insulina, como la insulina degludec, se expresa en unidades (U). Una (1) unidad (U) de insulina degludec corresponde a 1 unidad internacional (UI) de insulina humana, 1 unidad de insulina glargina o 1 unidad de insulina detemir. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Tresiba puede administrarse solo o en cualquier combinación con antidiabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1 y bolos de insulina (ver sección 5.1). En pacientes con diabetes mellitus tipo 1, Tresiba debe combinarse con insulina de acción corta/rápida para cubrir las necesidades de insulina durante las comidas. La dosificación de Tresiba varía en función de las necesidades individuales de cada paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico a través de un ajuste de la dosis basado en el nivel de glucosa en plasma en ayunas. Como ocurre con todas las insulinas, puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o sufre una enfermedad concomitante. **Tresiba 100 unidades/ml y Tresiba 200 unidades/ml.** Tresiba está disponible en dos concentraciones. En ambas, la dosis necesaria se selecciona en unidades. Los incrementos de dosis, sin embargo, son distintos para cada concentración de Tresiba. • Con Tresiba 100 unidades/ml se puede administrar una dosis de 1-80 unidades por inyección, en incrementos de 1 unidad. • Con Tresiba 200 unidades/ml se puede administrar una dosis de 2-160 unidades por inyección, en incrementos de 2 unidades. La dosis se proporciona en la mitad del volumen de las insulinas basales de 100 unidades/ml. El contador de dosis muestra el número de unidades con independencia de la concentración y no debe realizarse una conversión de la dosis si se cambia a un paciente a una nueva concentración. **Flexibilidad en el horario de administración.** Cuando no es posible la administración a la misma hora del día, Tresiba ofrece flexibilidad respecto al horario de administración de la insulina (ver sección 5.1). Se debe asegurar siempre que pasen un mínimo de 8 horas entre las inyecciones. Para los pacientes que olviden administrarse una dosis es aconsejable que, cuando se den cuenta de ello, se la administren y, a continuación, reanuden su esquema de dosificación habitual de una vez al día. **Inicio.** Pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La dosis inicial diaria recomendada es de 10 unidades, seguidas de ajustes individuales en la dosis. **Pacientes con diabetes mellitus tipo 1.** Tresiba debe administrarse una vez al día en combinación con una insulina de acción rápida y requiere posteriores ajustes individuales en la dosis. **Cambio desde otras insulinas.** Se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas después del cambio. Puede ser necesario ajustar la dosis y el horario de administración de insulinas de acción rápida o de acción corta administradas de forma simultánea o del tratamiento concomitante con otros antidiabéticos. **Pacientes con diabetes mellitus tipo 2.** En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que reciben un tratamiento con insulina basal, bolo-basal, premezclas o mezclada por el paciente, el cambio de insulina basal a Tresiba puede hacerse unidad a unidad, basándose en la dosis de insulina basal previa y ajustando la dosis posteriormente de forma individual. **Pacientes con diabetes mellitus tipo 1.** En la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, el cambio de insulina basal a Tresiba puede hacerse unidad a unidad, basándose en la dosis de insulina basal previa y ajustando la dosis posteriormente de forma individual. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que cambian de insulina basal dos veces al día o que tienen HbA<sub>1c</sub> < 8,0% en el momento del cambio, la dosis de Tresiba debe determinarse en cada caso de forma individual. Debe considerarse una reducción de la dosis, seguida de cambios individuales en la misma, en función de la respuesta glucémica. **Uso de Tresiba en combinación con agonistas del receptor de GLP-1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.** Cuando se añade Tresiba a agonistas del receptor de GLP-1, la dosis inicial diaria recomendada es de 10 unidades, seguidas de ajustes individuales en la dosis. Cuando se añaden agonistas del receptor de GLP-1 a Tresiba, se recomienda reducir la dosis de Tresiba un 20% para minimizar el riesgo de hipoglucemia. Posteriormente, la dosis se debe ajustar individualmente. **Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).** Tresiba se puede utilizar en pacientes de edad avanzada. Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina (ver sección 5.2). **Insuficiencia renal y hepática.** Tresiba se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal y hepática. Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina (ver sección 5.2). **Población pediátrica.** Tresiba se puede utilizar en adolescentes y niños a partir de 1 año (ver sección 5.1). Al cambiar de insulina basal a Tresiba, es necesario considerar una reducción de la dosis de insulina basal y bolo de insulina de forma individual, para minimizar el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). **Forma de administración.** Tresiba sólo se debe administrar por vía subcutánea. Tresiba no se debe administrar por vía intravenosa, ya que puede provocar una hipoglucemia grave. Tresiba no se debe administrar por vía intramuscular, ya que puede cambiar la absorción. Tresiba no debe utilizarse en bombas de perfusión de insulina. Tresiba se administra por vía subcutánea mediante inyección en el muslo, la zona superior del brazo o la pared abdominal. Siempre se debe rotar el punto de inyección dentro de la misma zona para reducir el riesgo de lipodistrofia. Tresiba viene en una pluma precargada (FlexTouch) diseñada para ser utilizada con las agujas NovoFine o NovoTwist. La pluma precargada con 100 unidades/ml administra 1 - 80 unidades en incrementos de 1 unidad. **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.** **Hipoglucemia.** La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir una hipoglucemia. Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina (ver secciones 4.5, 4.8 y 4.9). En niños, se debe tener cuidado para ajustar las dosis de insulina (especialmente en regímenes de bolo-basal) con la ingesta de alimentos y la actividad física, con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia. Los pacientes cuyo control glucémico mejora en gran medida (por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensiva) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de aviso de hipoglucemia y deben ser avisados de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga duración. Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, por regla general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Enfermedades concomitantes renales, hepáticas o que afecten a las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea, pueden requerir un cambio en la dosis de insulina. Como ocurre con otras insulinas basales, el efecto prolongado de Tresiba puede retrasar la recuperación de una hipoglucemia. **Hiperoglucemia.** Se recomienda la administración de insulina de acción rápida en situaciones de hiperoglucemia grave. La dosificación inadecuada y/o la interrupción del tratamiento en pacientes con necesidades de insulina puede ocasionar hiperoglucemia y potencialmente cetoacidosis diabética. Asimismo, enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, pueden provocar hiperoglucemia y, por tanto, aumentar la necesidad de insulina. Los primeros síntomas de hiperoglucemia generalmente aparecen de forma gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona. En diabetes mellitus tipo 1, los acontecimientos hiperoglucémicos no tratados pueden acabar dando lugar a una cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente mortal. **Cambio desde otras insulinas.** El cambio de un paciente a otro tipo, marca o fabricante de insulina se debe realizar bajo supervisión médica y puede hacer que sea necesario un cambio en la dosis. **Combinación de pioglitazona e insulinas.** Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina, se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto se debe tener en cuenta si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona y Tresiba. Si se utiliza esta combinación, se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardíacos. **Trastornos oculares.** La intensificación del tratamiento con insulina, con una mejora brusca del control glucémico, se puede asociar a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que un control glucémico mejorado a largo plazo reduce el riesgo del avance de dicha enfermedad. **Cómo evitar errores de medicación.** Se debe indicar a los pacientes que comprueben siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar confusiones entre las dos concentraciones de Tresiba y también con otras insulinas. Los pacientes deben comprobar visualmente las unidades marcadas en el contador de dosis de la pluma. Por lo tanto, para que puedan inyectarse es imprescindible que sean capaces de leer dicho contador. Los pacientes inadvertidos o con visión reducida siempre deben pedir ayuda a otra persona sin problemas de visión y formada en el uso del dispositivo de administración de insulina. **Anticuerpos anti-insulina.** La administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos. En casos raros la presencia de estos anticuerpos anti-insulina puede hacer necesario el ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiper o hipoglucemia. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa. **Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina.** Antidiabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas. **Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina.** Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol. Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. Octreotida y lanreotida pueden aumentar o reducir los requerimientos de insulina. El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucemiante de la insulina. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo.** No hay experiencia clínica con el uso de Tresiba en mujeres embarazadas. Los estudios sobre reproducción animal no han revelado diferencia alguna entre la insulina degludec y la insulina humana por lo que respecta a la embriotoxicidad y la teratogenicidad. En general, se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de mujeres embarazadas con diabetes durante todo el embarazo y cuando se planifica el mismo. Los requerimientos de insulina generalmente disminuyen en el primer trimestre del embarazo y aumentan posteriormente durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, los requerimientos de insulina vuelven rápidamente a los niveles previos al embarazo. **Lactancia.** No hay experiencia clínica con el uso de Tresiba durante la lactancia. En ratas, la insulina degludec se excretó en la leche; la concentración en leche fue inferior a la concentración en plasma. Se desconoce si la insulina degludec se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos en niños/recién nacidos lactantes. **Fertilidad.** Los estudios sobre reproducción animal con insulina degludec no han revelado efectos adversos sobre la fertilidad. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos se puede ver afectada por una hipoglucemia. Esto puede suponer un riesgo en situaciones en las que estas capacidades sean de especial importancia (por ejemplo, conducir o utilizar máquinas). Se debe advertir a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con reducida o nula capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Se debe considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. La hipoglucemia fue la reacción adversa notificada más frecuentemente durante el tratamiento

(ver sección "Descripción de los efectos adversos señalados" más adelante). **Tabla de efectos adversos.** Los efectos adversos descritos a continuación están basados en los datos de los ensayos clínicos y se clasifican de acuerdo al sistema MedDRA de clasificación de órganos. Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/100); 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).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Rara - Hipersensibilidad Rara - Urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente - Hipoglucemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente - Lipodistrofia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente - Reacciones en la zona de inyección Poco frecuente - Edema periférico

**Descripción de los efectos adversos señalados. Trastornos del sistema inmunológico.** Las insulinas pueden producir reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas inmediatas a la propia insulina o a los excipientes pueden poner en peligro la vida de los pacientes. Se han notificado casos raros de hipersensibilidad (manifestada por hinchazón de la lengua y los labios, diarrea, náuseas, cansancio y prurito) y urticaria derivados del uso de Tresiba. **Hipoglucemia.** Puede aparecer hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación al requerimiento de insulina. Una hipoglucemia grave puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a una insuficiencia cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de forma repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad no habitual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones. **Lipodistrofia.** Puede aparecer lipodistrofia (incluidas lipohipertrofia y lipodistrofia) en el lugar de la inyección. La continua rotación del lugar de inyección dentro de un área concreta de inyección puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollar estas reacciones. **Reacciones en la zona de inyección.** Se han producido reacciones en la zona de inyección (como hematoma, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, hinchazón, cambio de color, prurito, calor y abultamiento en el lugar de inyección) en pacientes tratados con Tresiba. Estas reacciones suelen ser leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuado. **Población pediátrica.** Se ha administrado Tresiba a niños y adolescentes menores de 18 años para la investigación de sus propiedades farmacocinéticas (ver sección 5.2). Se ha demostrado la seguridad y eficacia en un estudio a largo plazo en niños desde 1 hasta menos de 18 años. La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica no muestran diferencias con respecto a la experiencia en la población diabética general (ver sección 5.1). **Otras poblaciones especiales.** En base a los resultados de los ensayos clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de los efectos adversos observados en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con insuficiencia renal o hepática no muestran ninguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia. **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](http://www.notificaram.es) **4.9 Sobredosis.** No es posible fijar definiciones específicas relativas a la sobredosificación de las insulinas; sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia en fases sucesivas si el paciente recibe una dosis de insulina superior a sus requerimientos; • Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar con administración oral de glucosa o productos azucarados. Por consiguiente se recomienda que los pacientes diabéticos lleven siempre encima productos azucarados. • Los episodios hipoglucémicos graves en los que el paciente no se puede administrar el tratamiento a sí mismo se pueden tratar con inyección intramuscular o subcutánea de glucagón (0,5 a 1 mg) administrada por una persona entrenada, o bien glucosa por vía intravenosa administrada por un profesional sanitario. Se debe administrar glucosa intravenosa, si el paciente no responde al glucagón en 10-15 minutos. Se recomienda la administración de carbohidratos orales al paciente una vez recuperada la consciencia, a fin de prevenir una recaída. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Fármacos utilizados en diabetes. Insulinas y análogos de acción prolongada para inyección. Código ATC: A10AE06. **Mecanismo de acción.** La insulina degludec se une específicamente al receptor de insulina humana y produce los mismos efectos farmacológicos que esta. El efecto hipoglucemiante de la insulina se debe a que acepta la absorción de la glucosa al unirse a los receptores de insulina en las células musculares y adiposas, y a que inhibe al mismo tiempo la producción hepática de glucosa. **Efectos farmacodinámicos.** Tresiba es una insulina basal que forma multímeros solubles cuando se inyecta por vía subcutánea, dando lugar a la formación de un depósito desde el que se absorbe a la circulación de forma continuada y lenta, produciendo el efecto hipoglucemiante plano y estable de Tresiba (ver figura 1). A lo largo de un periodo de 24 horas con el tratamiento de una vez al día, el efecto hipoglucemiante de Tresiba, a diferencia del de la insulina glargina, se distribuyó uniformemente entre las primeras y las segundas 12 horas (AUC<sub>GR0-12h,SS</sub>/AUC<sub>GR12h-24h,SS</sub> = 0,5).



**Figura 1 Perfil del índice de perfusión de glucosa, estado estacionario suavizado - Perfil medio 0-24 horas - IDeg 100 unidades/ml 0,6 unidades/kg - Ensayo 1987.**

La duración de la acción de Tresiba es superior a 42 horas dentro del rango de dosis terapéutico. Este efecto se estabiliza 2-3 días después de la administración de la dosis. La acción hipoglucemiante de la insulina degludec en estado estacionario muestra una variabilidad día a día cuatro veces más baja en términos de Coeficientes de Variación (CV) del efecto hipoglucemiante durante 0-24 horas (AUC<sub>GR0-24h,SS</sub>) y 2-24 horas (AUC<sub>GR2-24h,SS</sub>) que la insulina glargina; ver tabla 1.

**Tabla 1 Variabilidad día a día entre pacientes en el efecto hipoglucemiante de Tresiba e insulina glargina en estado estacionario en pacientes con diabetes mellitus tipo 1**

	Insulina degludec (N26) (CV%)	Insulina glargina (N27) (CV%)
Variabilidad día a día en el efecto hipoglucemiante durante un intervalo de dosificación (AUC <sub>GR0-24h,SS</sub> )	20	82
Variabilidad día a día en el efecto hipoglucemiante de 2 a 24 horas (AUC <sub>GR2-24h,SS</sub> )	22	92

CV: coeficiente de variación entre pacientes en %. SS: estado estacionario. AUC<sub>GR2-24h</sub>: efecto metabólico en las últimas 22 horas de intervalo de dosificación (es decir, no influido por insulina i.v. durante el periodo de preinclusión con clamp).

El efecto hipoglucemiante total de Tresiba aumenta en proporción lineal al aumento de la dosis. El efecto hipoglucemiante total es comparable para Tresiba 100 unidades/ml y 200 unidades/ml tras la administración de la misma dosis de los dos productos. No hay diferencia clínicamente significativa en la farmacodinámica de Tresiba entre pacientes de edad avanzada y pacientes adultos más jóvenes. **Eficacia clínica y seguridad.** Se realizaron once estudios clínicos multicéntricos de 26 o 52 semanas de duración como ensayos "treat-to-target", aleatorizados, controlados, paralelos y abiertos en los que se administró Tresiba a 4.275 pacientes (1.102 con diabetes mellitus tipo 1 y 3.173 con diabetes mellitus tipo 2). El efecto de Tresiba se

comprobó en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (tabla 3), en pacientes sin tratamiento previo de insulina (inicio de insulina en diabetes mellitus tipo 2, tabla 4) y en pacientes que recibieron insulina previamente (intensificación de insulina en diabetes mellitus tipo 2, tabla 5) con un horario de administración tanto fijo como flexible (tabla 6). Se confirmó la no inferioridad de la reducción de HbA<sub>1c</sub> desde el valor inicial hasta el final del ensayo, en todos los ensayos con respecto a todos los comparadores (insulina detemir e insulina glargina). Mientras que las mejoras en HbA<sub>1c</sub> no fueron inferiores en comparación con otras insulinas, respecto a la sitagliptina, Tresiba fue significativamente superior desde el punto de vista estadístico en la reducción de HbA<sub>1c</sub> (tabla 5). En un metaanálisis planificado de forma prospectiva en siete ensayos "treat-to-target" confirmatorios en pacientes con diabetes mellitus tipos 1 y 2, Tresiba fue superior en términos de un menor número de episodios de hipoglucemia confirmada surgidos durante el tratamiento (impulsado por un beneficio en la diabetes mellitus tipo 2; ver tabla 2) y de episodios de hipoglucemia nocturna confirmada en comparación con la insulina glargina (administrada según ficha técnica). La reducción de hipoglucemia se logró con un nivel de GPA medio inferior con Tresiba en comparación con insulina glargina.

**Tabla 2 Resultados del metaanálisis de hipoglucemia.**

Índice de riesgo estimado (insulina degludec/insulina glargina)	Hipoglucemia confirmada <sup>a</sup>	
	Total	Nocturna
Diabetes mellitus tipo 1 + tipo 2 (combinadas)	0,91*	0,74*
Periodo de mantenimiento <sup>b</sup>	0,84*	0,68*
Pacientes geriátricos ≥ 65 años	0,82	0,65*
Diabetes mellitus tipo 1	1,10	0,83
Periodo de mantenimiento <sup>b</sup>	1,02	0,75*
Diabetes mellitus tipo 2	0,83*	0,68*
Periodo de mantenimiento <sup>b</sup>	0,75*	0,62*
Terapia sólo basal en pacientes sin tratamiento previo de insulina	0,83*	0,64*

\*Estadísticamente significativo. <sup>a</sup> La hipoglucemia confirmada se definió como los episodios confirmados por una glucosa en plasma < 3,1 mmol/l o por la necesidad del paciente de asistencia de terceras personas. La hipoglucemia nocturna confirmada se definió como los episodios ocurridos entre la medianoche y las 6 a.m. <sup>b</sup> Episodios desde la semana 16.

No se produce un desarrollo clínicamente significativo de anticuerpos anti-insulina tras el tratamiento prolongado con Tresiba.

**Tabla 3 Resultados de los ensayos clínicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1**

N	52 semanas de tratamiento		26 semanas de tratamiento	
	Tresiba <sup>1</sup>	Insulina glargina <sup>1</sup>	Tresiba <sup>1</sup>	Insulina detemir <sup>1</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Final del ensayo	7,3	7,3	7,3	7,3
Cambio medio	-0,40	-0,39	-0,73	-0,65
	Diferencia: -0,01 [-0,14; 0,11]		Diferencia: -0,09 [-0,23; 0,05]	
<b>GPA (mmol/l)</b>				
Final del ensayo	7,8	8,3	7,3	8,9
Cambio medio	-1,27	-1,39	-2,60	-0,62
	Diferencia: -0,33 [-1,03; 0,36]		Diferencia: -1,66 [-2,37; -0,95]	
<b>Índice de hipoglucemia</b> (por paciente y año de exposición)				
Grave	0,21	0,16	0,31	0,39
Confirmada <sup>2</sup>	42,54	40,18	45,83	45,69
	Índice: 1,07 [0,89; 1,28]		Índice: 0,98 [0,80; 1,20]	
Nocturna confirmada <sup>2</sup>	4,41	5,86	4,14	5,93
	Índice: 0,75 [0,59; 0,96]		Índice: 0,66 [0,49; 0,88]	

1. En una dosis diaria + insulina aspart para cubrir las necesidades de insulina durante las comidas. 2. La hipoglucemia confirmada se definió como los episodios confirmados por una glucosa en plasma < 3,1 mmol/l o por la necesidad del paciente de asistencia de terceras personas. La hipoglucemia nocturna confirmada se definió como los episodios ocurridos entre la medianoche y las 6 a.m.

**Tabla 4 Resultados de los ensayos clínicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin tratamiento previo de insulina (inicio de insulina).**

N	52 semanas de tratamiento		26 semanas de tratamiento	
	Tresiba <sup>1</sup>	Insulina glargina <sup>1</sup>	Tresiba <sup>1</sup>	Insulina glargina <sup>1</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Final del ensayo	7,1	7,0	7,0	6,9
Cambio medio	-1,06	-1,19	-1,30	-1,32
	Diferencia: 0,09 [-0,04; 0,22]		Diferencia: 0,04 [-0,11; 0,19]	
<b>GPA (mmol/l)</b>				
Final del ensayo	5,9	6,4	5,9	6,3
Cambio medio	-3,76	-3,30	-3,70	-3,38
	Diferencia: -0,43 [-0,74; -0,13]		Diferencia: -0,42 [-0,78; -0,06]	
<b>Índice de hipoglucemia</b> (por paciente y año de exposición)				
Grave	0	0,02	0	0
Confirmada <sup>2</sup>	1,52	1,85	1,22	1,42
	Índice: 0,82 [0,64; 1,04]		Índice: 0,86 [0,58; 1,28]	
Nocturna confirmada <sup>2</sup>	0,25	0,39	0,18	0,28
	Índice: 0,64 [0,42; 0,98]		Índice: 0,64 [0,30; 1,37]	

1. Una dosis diaria + metformina ± inhibidor de DPP-4. 2. La hipoglucemia confirmada se definió como los episodios confirmados por una glucosa en plasma < 3,1 mmol/l o por la necesidad del paciente de asistencia de terceras personas. La hipoglucemia nocturna confirmada se definió como los episodios ocurridos entre la medianoche y las 6 a.m.

**Tabla 5 Resultados de los ensayos clínicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: izquierda – pacientes en tratamiento previo de insulina, derecha – pacientes sin tratamiento previo de insulina**

N	52 semanas de tratamiento		26 semanas de tratamiento	
	Tresiba <sup>1</sup>	Insulina glargina <sup>1</sup>	Tresiba <sup>2</sup>	Sitagliptina <sup>2</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Final del ensayo	7,1	7,1	7,2	7,7
Cambio medio	-1,17	-1,29	-1,56	-1,22
	Diferencia: 0,08 [-0,05; 0,21]		Diferencia: -0,43 [-0,61; -0,24]	
<b>GPA (mmol/l)</b>				
Final del ensayo	6,8	7,1	6,2	8,5
Cambio medio	-2,44	-2,14	-3,22	-1,39
	Diferencia: -0,29 [-0,65; 0,06]		Diferencia: -2,17 [-2,59; -1,74]	
<b>Índice de hipoglucemia</b> (por paciente y año de exposición)				
Hipoglucemia grave	0,06	0,05	0,01	0
Confirmada <sup>3</sup>	11,09	13,63	3,07	1,26
	Índice: 0,82 [0,69; 0,99]		Índice: 3,81 [2,40; 6,05]	
Nocturna confirmada <sup>3</sup>	1,39	1,84	0,52	0,30
	Índice: 0,75 [0,58; 0,99]		Índice: 1,93 [0,90; 4,10]	

1. Una dosis diaria + insulina aspart para cubrir las necesidades de insulina durante las comidas ± metformina ± pioglitazona. 2. Una dosis diaria ± metformina SU/glicina ± pioglitazona. 3. La hipoglucemia confirmada se definió como los episodios confirmados por una glucosa en plasma < 3,1 mmol/l o por la necesidad del paciente de asistencia de terceras personas. La hipoglucemia nocturna confirmada se definió como los episodios ocurridos entre la medianoche y las 6 a.m.

**Tabla 6 Resultados de un ensayo clínico con horario de administración flexible de Tresiba en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.**

N	26 semanas de tratamiento		
	Tresiba <sup>1</sup>	Tresiba Flex <sup>2</sup>	Insulina glargina <sup>3</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Final del ensayo	7,3	7,2	7,1
Cambio medio	-1,07	-1,28	-1,26
	Diferencia: -0,13 [-0,29; 0,03] <sup>f</sup>		Diferencia: 0,04 [-0,12; 0,20]
<b>GPA (mmol/l)</b>			
Final del ensayo	5,8	5,8	6,2
Cambio medio desde valor inicial	-2,91	-3,15	-2,78
	Diferencia: -0,05 [-0,45; 0,35] <sup>f</sup>		Diferencia: -0,42 [-0,82; -0,02]
<b>Índice de hipoglucemia</b> (por paciente y año de exposición)			
Grave	0,02	0,02	0,02
Confirmada <sup>4</sup>	3,63	3,64	3,48
	Índice: 1,10 [0,79; 1,52] <sup>g</sup>		Índice: 1,03 [0,75; 1,40]
Nocturna confirmada <sup>4</sup>	0,56	0,63	0,75
	Índice: 1,18 [0,66; 2,12] <sup>h</sup>		Índice: 0,77 [0,44; 1,35]

1. Una dosis diaria (con la comida nocturna principal) + uno o dos de los siguientes agentes antidiabéticos orales: SU, metformina o inhibidor de DPP-4. 2. Una dosis diaria flexible (intervalos de aproximadamente 8-40 horas entre dosis) + uno o dos de los siguientes agentes antidiabéticos orales: SU, metformina o inhibidor de DPP-4. 3. Una dosis diaria + uno o dos de los siguientes agentes antidiabéticos orales: SU, metformina o inhibidor de DPP-4. 4. La hipoglucemia confirmada se definió como los episodios confirmados por una glucosa en plasma < 3,1 mmol/l o por la necesidad del paciente de asistencia de terceras personas. La hipoglucemia nocturna confirmada se definió como los episodios ocurridos entre la medianoche y las 6 a.m. 5. La diferencia es para Tresiba Flex – Tresiba. 6. El índice es para Tresiba Flex/Tresiba. En un ensayo clínico de 104 semanas, el 57% de los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con Tresiba (insulina degludec) en combinación con metformina alcanzaron el objetivo de HbA<sub>1c</sub> < 7,0%. El resto de pacientes continuaron en un ensayo abierto de 26 semanas y fueron aleatorizados para añadir a su tratamiento o liraglutida o una dosis única de insulina aspart (con la comida principal). En el grupo de insulina degludec + liraglutida, la dosis de insulina se redujo un 20% para minimizar el riesgo de hipoglucemia. La adición de liraglutida resultó en una mayor reducción, de forma estadísticamente significativa, de la HbA<sub>1c</sub> (-0,73% para liraglutida frente a -0,40% para el comparador, en términos estimados) y del peso corporal (-3,03 frente a 0,72 kg, en términos estimados). La tasa de episodios de hipoglucemia (por paciente/año de exposición) fue menor, de forma estadísticamente significativa, cuando se añadió liraglutida en comparación con la adición de una dosis única de insulina aspart (1,0 frente a 8,15; razón: 0,13; IC 95%: 0,08 a 0,21). **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Tresiba en: • Neonatos y bebés desde el nacimiento hasta menos de 12 meses de edad con diabetes mellitus tipo 1 y niños desde el nacimiento hasta menos de 10 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 sobre la base de que la enfermedad o problema para el que está previsto el medicamento específico no se da en el subconjunto pediátrico especificado (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). Se ha estudiado la eficacia y seguridad de Tresiba en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 en un ensayo clínico 1:1 aleatorizado y controlado de 26 semanas (n=350), seguido de un periodo de extensión de 26 semanas (n=280). Los pacientes en el grupo de Tresiba incluyeron 43 niños de 1 a 5 años, 70 niños de 6 a 11 años y 61 adolescentes de 12 a 17 años. Tresiba administrado una vez al día mostró una reducción similar en la HbA<sub>1c</sub> en la semana 52 y una mayor reducción de la GPA desde el nivel basal frente al comparador, insulina detemir, administrado una o dos veces al día. Esto se logró con dosis diarias de Tresiba un 30% menores en comparación con insulina detemir. Las tasas (acontecimientos por paciente/año de exposición) de hipoglucemia grave (definición ISPAD; 0,51 frente a 0,33), hipoglucemia confirmada (57,71 frente a 54,05) e hipoglucemia nocturna confirmada (6,03 frente a 7,60), fueron comparables con Tresiba e insulina detemir. En ambos grupos de tratamiento, los niños de 6 a 11 años tuvieron una tasa de hipoglucemia confirmada numéricamente mayor que en los otros grupos de edad. En el grupo de Tresiba, se observó una tasa de hipoglucemia grave numéricamente mayor en niños de 6 a 11 años. La tasa de episodios de hiperglucemia con cetosis fue significativamente menor para Tresiba en comparación con insulina detemir, 0,68 y 1,09 respectivamente. No se identificaron problemas de seguridad con Tresiba con respecto a los acontecimientos adversos y los parámetros de seguridad estándar. El desarrollo de anticuerpos fue escaso y no tuvo impacto clínico. Los datos de eficacia y seguridad para pacientes adolescentes con diabetes mellitus tipo 2 se han extrapolado de los datos de pacientes adolescentes y adultos con diabetes mellitus tipo 1 y pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Los resultados apoyan el uso de Tresiba en pacientes adolescentes con diabetes mellitus tipo 2. **5.2 Propiedades farmacocinéticas. Absorción.** Tras la inyección subcutánea, se forman multihexamémeros solubles y estables que crean un depósito de insulina en el tejido subcutáneo. Los monómeros de insulina degludec se separan gradualmente de los multihexamémeros, dando como resultado un paso lento y continuo de insulina degludec a la circulación. La concentración en suero en estado estacionario se alcanza a los 2-3 días de la administración diaria de Tresiba. A lo largo de un periodo de 24 horas con el tratamiento de una vez al día, la exposición de la insulina degludec se distribuyó uniformemente entre las primeras y las segundas 12 horas. La proporción entre AUC<sub>0-12h</sub> y AUC<sub>12-24h</sub> fue del 0,5. **Distribución.** La afinidad de la insulina degludec con la albúmina en suero corresponde a una unión con proteínas plasmáticas de > 99% en plasma humano. **Biotransformación.** La degradación de la insulina degludec es similar a la de la insulina humana. Todos los metabolitos formados son inactivos. **Eliminación.** La vida media después de la administración subcutánea de Tresiba está determinada por la velocidad de absorción desde el tejido subcutáneo. La vida media de Tresiba es aproximadamente de 25 horas, con independencia de la dosis. **Linealidad.** La proporcionalidad de la dosis en la exposición total se observa tras la administración subcutánea dentro del rango de dosis terapéutico. En comparación directa, los requisitos de bioequivalencia se cumplen para Tresiba 100 unidades/ml y Tresiba 200 unidades/ml (basándose en AUC<sub>0-12h</sub> y C<sub>max,0-12h</sub>). **Sexo.** No hay diferencias entre sexos en cuanto a las propiedades farmacocinéticas de Tresiba. **Pacientes de edad avanzada, raza, insuficiencia renal y hepática.** No hay diferencias en la farmacocinética de la insulina degludec entre pacientes de edad avanzada y adultos más jóvenes, entre razas o entre sujetos sanos y pacientes con insuficiencia renal o hepática. **Población pediátrica.** Las propiedades farmacocinéticas de la insulina degludec en niños (1-11 años) y adolescentes (12-18 años) en estado estacionario, fueron comparables con las de los adultos con diabetes mellitus tipo 1. La exposición total tras una sola dosis fue, sin embargo, más alta en niños y adolescentes que en adultos con diabetes mellitus tipo 1. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos de seguridad para los seres humanos según los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción. La relación entre la potencia mitógena y la potencia metabólica de la insulina degludec es comparable a la de la insulina humana. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Glicerol, Metacresol, Fenol, Acetato de zinc, Ácido clorhídrico (para ajuste del pH), Hidróxido de sodio (para ajuste del pH), Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** Las sustancias añadidas a Tresiba pueden provocar la degradación de la insulina degludec. Tresiba no se debe añadir a los fluidos de perfusión. Este medicamento no debe mezclarse con ningún otro medicamento. **6.3 Periodo de validez.** 30 meses. Una vez abierto, el producto se puede conservar durante un máximo de 8 semanas. No conservar a temperatura superior a 30°C. Se puede conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Antes del primer uso: Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No guardar cerca del congelador. No congelar. Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz. Una vez abierto o si se lleva como reserpa: No conservar a temperatura superior a 30°C. Se puede conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz. Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** 3 ml de solución en un cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (halobutilo) y un tapón (halobutilo/polisopreno) contenido en una pluma precargada multidosis desechable de polipropileno. Tamaños de envase de 1 (con o sin agujas), 5 (sin agujas) y envase múltiple con 10 plumas precargadas (2 envases de 5) (sin agujas). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La pluma precargada (FlexTouch) está diseñada para utilizarse con agujas NovoFine/NovoTwist de hasta 8 mm de longitud. Administra 1-80 unidades en incrementos de 1 unidad. Deben seguirse las instrucciones detalladas que acompañan a la pluma precargada. La pluma precargada (FlexTouch) está destinada a utilizarse en una sola persona. La pluma precargada no se debe rellenar. Tresiba no se debe utilizar si la solución no tiene un aspecto transparente e incoloro. Si Tresiba se ha congelado, no se debe utilizar. El paciente debe desechar la aguja después de cada inyección. 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. Para ver instrucciones de uso detalladas, consulte el prospecto. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Novo Nordisk A/S. Novo Allé. DK-2880 Bagsvaerd. Dinamarca. **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/112/807/001. EU/112/807/002. EU/112/807/003. EU/112/807/004. EU/112/807/005. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 21 enero 2013. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 07/2015. 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, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y FINANCIACIÓN:** Tresiba 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada. Envase con 5 plumas precargadas de 3 ml de solución inyectable. PVP IVA: 110,06 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Tratamiento de larga duración, cupón preclítico diferenciado y aportación reducida.

**TRESIBA®**  
una vez al día

DURACIÓN DE ACCIÓN  
SUPERIOR A 42 HORAS<sup>1,2</sup>

**APROBADO**  
EN ADOLESCENTES  
Y NIÑOS A PARTIR  
DE 1 AÑO<sup>1</sup>

# DESCENSO DE LA HbA<sub>1c</sub> CON CONTROL

- Reduce con éxito la HbA<sub>1c</sub><sup>3,4\*</sup>
- Menor riesgo de hipoglucemias vs glargina 100U<sup>5,6</sup>
- Administración flexible una vez al día<sup>1\*\*</sup>



\*Similar a glargina 100U en estudios "treat to target".

\*\*Cuando no es posible la administración a la misma hora cada día, debe asegurarse siempre que pasan un mínimo de 8 horas entre las inyecciones.

**Referencias:** **1.** Ficha técnica de Tresiba®. **2.** Haahr H, Heise T. A Review of the Pharmacological Properties of Insulin Degludec and Their Clinical Relevance. *Clinical Pharmacokinetics* 2014; 53:787–800. **3.** Rodbard HW et al. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med* 2013;30:1298–1304. **4.** Bode BW et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2013;30:1293–1297. **5.** Lane WS, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, Nielsen TS, Warren ML. SWITCH 1: Reduced hypoglycaemia with insulin degludec (IDeg) vs insulin glargine (IGlar), both U100, in patients with T1D at high risk of hypoglycaemia: a randomised, double-blind crossover trial. Abstract presented at the American Diabetes Association's 76th Scientific Sessions; 2016 June 10-14; New Orleans, LA. Poster 87-LB. **6.** Wysham CH, Bhargava A, Chaykin LB, De La Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, Kvist K, Norwood P. SWITCH 2: Reduced hypoglycaemia with insulin degludec (IDeg) vs insulinglarginine (IGlar), both U100, in patients with T2D at high risk of hypoglycaemia: a randomised, double-blind crossover trial. Abstract presented at the American Diabetes Association's 76th Scientific Sessions; 2016 June 10-14; New Orleans, LA. Poster 90-LB.



**TRESIBA®**  
insulina degludec

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

## ÍNDICE DE AUTORES

## 59 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

Barcelona, 18-20 de octubre de 2017

- Abad, A., 33  
Abad, Á.L., 119  
Abad González, Á.L., 127  
Abadía, B., 96  
Abal, A., 85  
Abellan, P., 42, 128  
Abellán Galiana, P., 3, 35, 79  
Abuín, J., 17, 49, 89, 90  
Acha, J., 22  
Acha Pérez, F.J., 111  
Acuña, A., 115  
Adelantado, J.M., 14, 30  
Aganzo, M., 122  
Agea, L., 70, 73, 106  
Ágreda, J., 30  
Aguado García, R., 39, 40  
Aguayo, A., 4  
Agudo Tabuenca, A., 63, 104  
Aguitar, G., 18  
Aguilar, M., 37, 78, 85  
Aguilar-Diosdado, M., 13  
Aguilar-Zavala, H., 14  
Aguillo Gutiérrez, E., 104  
Aguirre, M., 51  
Aguirre, N., 43, 113, 138  
Aguirre Moreno, N., 28, 50  
Agustí Merchante, Á., 128  
Ahmann, A., 74, 76  
Ahmed, A., 94  
Aizpeolea, M.L., 70, 73  
Alamán Laguarda, G., 3, 35  
Alay, A., 25  
Alberiche, M.P., 37  
Albert, L., 99, 107  
Alcalde, J., 44  
Alcántara-Aragón, V., 124  
Alcázar, F., 125  
Alcázar, V., 3  
Aldea, J., 41
- Alejo, M., 111, 139  
Alejo Ramos, M., 39, 64  
Alemán Ortiz, O.F., 142  
Alfaro, J.J., 86  
Alfayate, R., 137  
Alhambra, M.R., 79  
Alhambra, R., 13  
Aliaga, A., 42  
Aller, J., 33, 54  
Almaraz, M.C., 55  
Almaraz Almaraz, M., 8  
Almendral, M.A., 118  
Almodóvar, F., 91, 92  
Alonso, M., 102  
Alonso, N., 15, 21  
Alonso, R., 132  
Alonso, S., 8, 92, 109  
Alonso Díaz, S., 13  
Alors, E., 11  
Alpañes, M., 70, 71  
Alramadán, M., 137  
Altemir, J., 110  
Álvarez, C., 4, 29, 32, 104  
Álvarez, F., 56  
Álvarez, G., 125  
Álvarez, J., 17  
Álvarez, M.C., 131  
Álvarez, P., 47  
Álvarez de Frutos, V., 66  
Álvarez Escolá, C., 101  
Álvarez Martín, M., 131  
Álvarez O'Dogherty, A.M., 139  
Álvarez Villamarín, C., 7  
Amengual, A., 85  
Anda, E., 5, 11, 49, 50  
Anda Apiñániz, E., 38  
Andersen, A., 77  
Andía, V., 71  
Andía, V.M., 70, 71
- Andrada, P., 139  
Andrés, A., 127  
Andrés, I., 33  
Andrés-Lacueva, C., 25  
Andreu, A., 22, 129  
Andreu, M.D., 106  
Andújar-Plata, P., 140  
Andújar-Vera, F., 97  
Aniel-Quiroga, M.Á., 4  
Antón, M.Á., 53, 55  
Antón Bravo, T., 46  
Antuñano, M.L., 140  
Aparicio Tormo, J.R., 23  
Aradas, L., 97  
Aragón, A., 41, 53, 132  
Aragón, C., 116  
Aragón, J., 96  
Aragón Alonso, A., 140  
Araki, E., 75  
Aranburu, M., 140  
Arance, A., 31  
Aranda, G., 18  
Aranda, U., 88  
Aranda Velázquez, G.B., 35  
Arcano, K., 2  
Arcos, G., 15, 95  
Área de Tiroides de la SEEN, 3  
Ares, J., 5, 36, 142  
Argente, J., 11  
Argente, M., 17, 113  
Argüelles, I., 105  
Argüelles Jiménez, I., 73  
Arhip, L., 16, 114, 117  
Ariadel, D.G., 107  
Arjonilla, E., 100, 108, 133, 135  
Arjonilla, M.E., 82  
Arjonilla Sampedro, E., 98  
Armogod, L., 33
- Arnau-Vives, M.J., 33  
Aroda, V., 74  
Aronne, L., 128  
Arosa, V., 53, 55  
Arranz, A., 43, 70, 71  
Arribas, S., 3  
Arrieta, A., 5  
Arrizabalaga, C., 5  
Artal, J., 110  
Arteaga, M., 136  
Arteaga Ossa, M., 121  
Artero, A., 116  
Ascaso, J.F., 61, 120  
Aso, S., 6  
Assaf, C., 12, 39  
Atencia, J., 30  
Atienza, V., 57, 134  
Atienza Moya, V., 7, 120  
Atienza Sánchez, E., 10, 61  
Aulinas, A., 30, 33  
Avelino Penín, M., 143  
Avello, N., 102  
Ávila, V., 31  
Ávila Rubio, V., 113, 123  
Avilés, M.D., 98  
Avilés, V., 16  
Axelsen, M.B., 74  
Ayala Corao, L., 121  
Azcona, I., 22  
Azcona Montcal, I., 111  
Azcutia, A., 9, 95  
Azcutia, A.M., 85, 97  
Aznar, I., 102, 107, 132  
Azriel, S., 100, 115, 143
- Bacardí, M., 125, 126  
Badiola, M., 97  
Baena, G., 79  
Baena, J.A., 20

- Baena, M.G., 68, 118  
 Baena-Nieto, G., 32  
 Baena-Nieto, M.G., 45  
 Bahamondes, R., 69  
 Bailey, T.S., 72  
 Bain, S., 75  
 Bak, B.A., 72  
 Baker, M., 19  
 Balagué, C., 134, 135  
 Balibrea, J., 133  
 Ballester, R., 105, 122, 131  
 Ballester Sajardo, R., 94  
 Ballesteros, A., 60, 113  
 Ballesteros, M.D., 111, 112, 139  
 Ballesteros, R., 72  
 Ballesteros-Pomar, M.D., 39, 40, 64, 112  
 Balmaña, J., 59  
 Bandera, B., 92  
 Bandrés, M.O., 37, 69  
 Bandrés, O., 38, 126, 130, 135  
 Bañuls, C., 16  
 Barabash, A., 12  
 Barahona, R., 99, 100  
 Barahona Hernández, R., 114  
 Baraia-Etxaburu, M., 47  
 Baraibar, I., 52  
 Barajas, D.E., 111, 112, 139  
 Barajas Galindo, D., 112  
 Barajas Galindo, D.E., 39, 40, 64  
 Barba, R., 122  
 Barbé, F., 144  
 Barcala, J., 37, 78  
 Barragán, A., 110  
 Barragans, M., 46  
 Barranco, P., 109  
 Barreda, A.C., 4  
 Barrera, A., 88  
 Barrera Martín, A., 69, 87  
 Barrio, E., 85  
 Barrio, P., 81  
 Barrio, R., 4  
 Bartol, F., 96  
 Bartolomé, L., 122  
 Bartual, A., 83  
 Bascuñana, M.N., 82  
 Basterra, J., 121  
 Basu, A., 86  
 Batanero, R., 73  
 Bats, E., 70, 73  
 Bayona, A., 8, 13, 92, 109  
 Beato, P.I., 42  
 Beau lieu Oriol, M., 43  
 Beckers, A., 42  
 Begtrup, K., 76, 77  
 Bell, K.F., 72  
 Bellerive, G., 3  
 Bellido, D., 11, 75  
 Bellido, V., 11  
 Bellido Castañeda, V., 80  
 Bellido Guerrero, D., 83, 140  
 Bello, P., 60  
 Bellón, T., 103  
 Benaiges, D., 12  
 Benavent, P., 8, 103, 109  
 Beneitez, D., 99  
 Bengoa, N., 33  
 Benito, E., 8, 92, 109  
 Benito Martínez, E., 13  
 Bergero Miguel, T., 8  
 Berges, I., 10  
 Berges-Raso, I., 107  
 Berlanga, E., 27  
 Bermejo, B., 5  
 Bernabéu, I., 32  
 Bernabeu Morón, I., 7  
 Berriel, S., 102, 107, 132  
 Betriu, À., 20, 144  
 Bhargava, A., 72  
 Bhatt, D.L., 88  
 Biagetti, B., 32, 33, 97  
 Biarnés, J., 58  
 Bilbao, I., 140  
 Billings, L.K., 76  
 Birkeland, K.I., 90  
 Blanca, M., 122  
 Blanco, A., 99  
 Blanco, B., 63, 107  
 Blanco, J., 90, 136  
 Blanco Carrera, C., 10, 61  
 Blanco Dacal, J., 121  
 Blanco Freire, M.N., 7  
 Blánquez, D., 31, 56, 93, 120  
 Blasco, M., 115  
 Blázquez Cocaño, B., 84  
 Blesa, R., 18  
 Blevins, T., 77  
 Blüher, M., 78  
 Boada, M., 15  
 Bode, B., 77, 86  
 Bode, B.W., 77  
 Boente, R., 47  
 Bojórquez, A.E., 129  
 Bonaca, M.P., 88  
 Borau Maorad, L., 63, 104  
 Bordiu, E., 12  
 Borrell, M., 83  
 Bosch, A., 123  
 Boswell, L., 31, 53, 138  
 Botella, F., 63, 68  
 Botella Martínez, S., 24  
 Bretón, I., 16, 17, 25, 114  
 Bretón Lesmes, I., 114, 117  
 Bretxa, C., 18  
 Brito, M., 71  
 Broccoli, A., 104  
 Brugnara, L., 123  
 Bueno, M., 20, 127  
 Bueno de Dios, M., 110  
 Buitrago-Calasanz, A.I., 97  
 Buj, R., 6  
 Burgos, R., 16  
 Busquets, R., 97  
 Caba, M.I., 115  
 Caballero, Á., 102, 107, 132  
 Cabrejas, C., 38, 53, 126, 130, 135  
 Cabrera, M., 67, 68  
 Cáceres, M.J., 47  
 Cáceres, R., 60  
 Cáceres Martín, R., 43  
 Cachero, M., 117  
 Cacho, L., 36, 142  
 Cahn, A., 88  
 Caimari, F., 134, 135  
 Caixàs, A., 10, 27, 28, 99, 107, 127  
 Calañas, A., 127  
 Calatayud, M., 34, 66  
 Calatayud Gutiérrez, M., 57  
 Calbo, M., 18  
 Calderón, D., 137  
 Calderón, P., 126  
 Calle, A., 12, 61, 95  
 Calleja, A., 139  
 Calvo, E., 67, 68  
 Calvo, P., 96  
 Camafeita, E., 25  
 Cámara, R., 2  
 Camblor, M., 16, 114  
 Cameselle Teijeiro, J.M., 7  
 Campillo, M., 132  
 Campillo, M.Á., 41, 53  
 Campos, J., 29  
 Campos, S., 137  
 Campos Fernández, J., 63, 104  
 Campos-Martín, Y., 6  
 Campuzano, J.J., 137  
 Campuzano Jara, J.J., 23, 127  
 Camuñas, A.C., 130  
 Canales, L., 54  
 Cancer, E., 66  
 Cancino, A.P., 128  
 Candel, M., 108  
 Canela Coll, T., 48  
 Cano, A., 107  
 Cano, D., 2, 29  
 Cano, D.A., 1  
 Cano, I., 111, 112, 139  
 Cano Rodríguez, I., 64, 112  
 Cano Rodríguez, I.M., 39, 40  
 Cánovas, G., 70, 71  
 Cantudo, M.D., 115  
 Cañizares, S., 129  
 Capdevila, J., 59  
 Capehorn, M., 74  
 Capel, I., 10, 107  
 Carbajosa Rodríguez, V., 63  
 Carbonell, M., 15  
 Carbonell, P., 3  
 Cárdenas, E., 1, 29, 102  
 Cárdenas, G., 16  
 Cardona, F., 12  
 Cardona, J., 43, 54  
 Carral-San Laureano, F., 13  
 Carrascal, M.L., 114  
 Carrascal Fabián, M.L., 114  
 Carrasco, P., 101, 136  
 Carrera, A.M., 38, 69  
 Carrera, C., 31  
 Carretero, C., 23, 95, 111  
 Carretero, J.Á., 126, 135  
 Carrillo, J.L., 62  
 Carrión Tomás, A., 23  
 Casajoana, A., 21  
 Casals, G., 35  
 Casamitjana, L., 27, 28, 107  
 Casanova, C., 115, 143  
 Casanueva, F., 44  
 Castanera, A., 126, 135  
 Castañeda, S., 137  
 Castaño, J.P., 10, 11  
 Castaño, L., 4, 61  
 Castellanos, E., 15, 21  
 Castellanos, A., 12  
 Casteràs, A., 9, 27, 59  
 Castilla, M.J., 14  
 Castillejo, C., 82  
 Castillejo, N., 130  
 Castillo, V., 43  
 Castro, E., 51, 144  
 Castro, I., 16  
 Castro, M.Á., 118  
 Catalán, T., 115  
 Catalina, C., 67, 68  
 Catalina, I., 114  
 Cathrina, K., 91  
 Caudet, J., 113  
 Caveda, E., 67, 68  
 Cavender, M., 90  
 Caverni, A., 130  
 Cayón, M., 68, 79, 118  
 Cayón-Blanco, M., 32, 45  
 Cayuela García, A.M., 131  
 Cedenilla, M., 65  
 Cepero, D., 125  
 Cerezo, Ó., 104  
 Chandarana, K., 76  
 Charpentier, G., 74  
 Chaves, M., 102  
 Chávez, P.R., 29  
 Chávez Díaz, P., 136  
 Checa Sevilla, J.F., 127  
 Chena, J.A., 110  
 Chenlo, M.Á., 7  
 Chiang, M., 72  
 Chico, A., 11, 14

- Chico Ballesteros, A., 141  
 Chillarón, J.J., 12  
 Chinchurreta, L., 121  
 Chiva, M., 128  
 Chocarro Calvo, A., 26  
 Chow, F., 76  
 Chueca, M., 11  
 Chughtai, A., 110  
 Cifre, S., 17  
 Cinza, S., 65  
 Ciudad, A., 15, 33, 71, 83, 130, 133  
 Civera, M., 19, 20  
 Clamagirand, V., 55  
 Clamarginad, V., 8  
 Clavería, P., 126, 135  
 Clemente Postigo, M., 12  
 Clifford, B., 91  
 Cobo, J.V., 27  
 Codina, M., 105  
 Coin Aragüez, L., 12  
 Collado Alcázar, J., 8  
 Colomo, N., 13  
 Comas, M., 16  
 Conchillo, C., 136  
 Conget, I., 76, 84  
 Corcoy, R., 14  
 Corcoy, R.R., 30  
 Cordido, F., 2, 127  
 Cornejo, I., 79  
 Cornejo, I.M., 49, 59, 92  
 Cornejo Pareja, I., 12  
 Corrales, J.J., 60  
 Corrales Hernández, J.J., 43  
 Corripio, R., 27  
 Corruccaga, D., 38, 69  
 Costa, E., 100  
 Costilla, E., 63  
 Cotovad-Bellas, L., 140  
 Covas, M.J., 1, 18  
 Cózar, M., 29  
 Cózar, M.V., 23, 95, 111  
 Crespo, A., 97  
 Crespo, I., 33  
 Crespo Soto, C., 45, 63  
 Crespo Soto, M.C., 74  
 Creus, C., 71  
 Cruces, E., 70  
 Cruzado, C., 68  
 Cuatrecasas, G., 1, 18  
 Cubells, P., 42, 128  
 Cubells Cascales, P., 79  
 Cubero Marcos, J.M., 141  
 Cuellar Olmedo, L., 45  
 Cuellar Olmedo, L.Á., 63  
 Cuenca, J.I., 7  
 Cuenca, J.R., 117, 132  
 Cuerda, M.C., 16, 114  
 Cuerda Compés, C., 114  
 Cuesta, M., 85  
 Dagger, S., 134  
 Dahl, K., 74  
 Dalama, B., 33, 69  
 Dalla, L., 125  
 Damas, M., 49, 79, 92  
 Darias Garzón, R., 93  
 Davidson, J., 77  
 Dawid de Vera, R., 58  
 de Cabo, F., 18  
 de Damas, M., 120, 121  
 de Damas Medina, M., 139  
 de Diego, C., 78  
 de Diego, P., 107  
 de Diego, V., 106, 116  
 de Diego Sola, V., 132  
 de Dios, V., 9, 56  
 de Hollanda, A., 31, 134  
 de la Calle, M., 4, 111  
 de la Cuerda, C., 118  
 de la Cuesta, C., 83  
 de la Higuera, M., 52  
 de la Leona, R.M., 83  
 de la Maza, L., 41, 47  
 de la Pedraja, R., 70  
 de la Quintana, A., 138  
 de la Rosa, R., 75  
 de la Rúa Franch, E., 15  
 de la Torre, M.L., 11  
 de la Vieja, A., 26  
 de Leiva, A., 14  
 de León, B., 109  
 de León Fuentes, B., 101, 136  
 de los Santos, M.Á., 4  
 de Luis, D., 17, 83, 119  
 de Luis, D.A., 118  
 de Miguel, P., 32, 85, 95, 97  
 de Mingo, M.L., 50  
 de Pablos-Velasco, P., 32  
 de Pablos Velasco, P.L., 85  
 de Paz, H., 64  
 de Pedro, V.J., 10  
 de Sas, M., 47  
 de Teresa, R., 43, 54  
 del Cañizo Gómez, F.J., 81  
 del Castañar García, M., 73  
 del Castillo Villaescusa, C., 7  
 del Cura, J.L., 5  
 del Olmo, M., 60  
 del Olmo, M.D., 17  
 del Olmo, M.I., 60  
 del Peso, C., 106, 108, 109  
 del Pino Alberiche Ruano, M., 105  
 del Pozo, C., 30  
 del Pozo, J., 100  
 del Prado Sierra, M., 137  
 del Río Moreno, M., 27  
 del Val, F., 54, 62, 87  
 del Valle, L., 12  
 Delcura, I., 65  
 Delegido, L., 80, 137  
 Delegido Gómez, L., 23, 127  
 Delgado, E., 42, 61  
 Delgado, E.M., 66  
 Delgado, J., 113  
 Delgado, M., 22  
 Derving Karsbøl, J., 75  
 Desouza, C., 75  
 Devries, J.H., 72  
 Díaz, A., 85  
 Díaz, Á., 97  
 Díaz, C., 38, 79, 97  
 Díaz, C.M., 49, 92  
 Díaz, E., 141, 142  
 Díaz, L., 5, 36, 102, 142  
 Díaz, M.I., 133  
 Díaz, O., 48  
 Díaz, P., 115, 143  
 Díaz, S., 19  
 Díaz de la Madrid, J., 42  
 Díaz Granda, M.J., 15  
 Díaz Ortega, C., 44  
 Díaz-Oteros, M., 45  
 Díaz-Rizzolo, D., 123  
 Díaz Soto, G., 130  
 Diego, E., 116  
 Diéguez Felechosa, M., 55  
 Díez, J.J., 2, 30, 32, 52, 58, 59  
 Díez Castro, M.J., 48  
 Díez-Villanueva, A., 6  
 Diferenciación Sexual (GIDSEEN) de la SEEN, 8, 55  
 Dilla, T., 73  
 Dios, E., 1, 27, 29, 102  
 Dios Fuentes, E., 110  
 Domínguez, B., 115  
 Domínguez, J.R., 47  
 Domínguez, R., 45, 88  
 Donnay, S., 11, 37  
 Doshi, A., 76  
 Dotta, F., 74  
 Doulatram, V., 61  
 Doulatram, V.K., 89, 90  
 Dublang, M., 108  
 Dueñas, S., 7  
 Dueñas Disotuar, S., 110  
 Durán, A., 12, 39  
 Durán, M., 70  
 Durbá, A., 116  
 Echeveste, J., 44  
 Egaña, N., 140  
 Eguilaz, N., 35, 121  
 Eguilaz, N., 36, 49, 112  
 Elbassiony, W., 37  
 Elena López, M., 111  
 Elfayoumy, K., 37  
 Elpelshy, A., 37  
 Elviro, R., 104  
 Emilce Ramos, A., 141  
 Enhoffer, D., 72  
 Enríquez, J.L., 73  
 Enseñat, J., 34  
 Ernaga, A., 35, 49, 50, 112, 121  
 Ernesto Sambó, M., 30  
 Errasti Olartekoetxea, G., 132  
 Escalada, J., 74, 129, 134  
 Escarrabill, J., 84  
 Escobar, C., 108  
 Escobar, H., 9, 56  
 Escobar, H.F., 8, 92, 103, 109  
 Escobar Morreale, H.F., 13  
 Escolano, E., 137  
 Escribano, J., 65  
 Escribano, P., 72  
 Escribano Taioli, P., 10, 61  
 Escuer, I., 41, 47  
 Espada, M., 4  
 Espada Sáez, M., 38  
 Esparcia, I., 41, 47  
 Espinós, J.J., 30  
 Espuig, J., 40  
 Espuña, M., 134  
 Esquivel, T., 4  
 Estaún, C., 119  
 Esteban, M., 54  
 Esteban Rodríguez, M.I., 101  
 Esteva, I., 55  
 Esteva de Antonio, I., 8  
 Esteve, C., 48  
 Esteve, E., 82, 100  
 Esteve, M., 58  
 Estrada, K., 125  
 Etxeberria, E., 108  
 Eudicone, J.M., 72  
 Fajardo, C., 2, 32, 40, 78  
 Fajardo Montañana, C., 3, 35  
 Falconi, M., 26  
 Fenici, P., 90  
 Feo Ortega, G., 114  
 Fernández, A., 19, 97  
 Fernández, B., 42  
 Fernández, C., 2, 55  
 Fernández, D., 74  
 Fernández, E., 9, 20, 43, 54, 56, 106, 113, 138, 144  
 Fernández, G., 57, 103  
 Fernández, J., 141, 142  
 Fernández, J.M., 65  
 Fernández, M., 38, 82, 99, 100, 140  
 Fernández, M.C., 53  
 Fernández, N., 97  
 Fernández, P., 50, 111, 139  
 Fernández, R., 125

- Fernández, Y., 104  
 Fernández-Ananin, S., 135  
 Fernández Cagigao, Y., 101, 136  
 Fernández Durán, E., 13  
 Fernández Fernández, C., 39, 40  
 Fernández González, E., 28, 50  
 Fernández Martínez, P., 39, 40, 64  
 Fernández-Morales, L.A., 10  
 Fernández-Real, J.M., 35  
 Fernández Rubio, E., 132  
 Fernández Soto, M.L., 113  
 Fernández-Trujillo, C., 99  
 Fernández-Trujillo Moujir, C., 105  
 Fernández-Veledo, S., 21  
 Fernández Villar, M., 39, 40  
 Fernando, J., 130  
 Ferrándiz, E., 125  
 Ferreira, K., 65  
 Ferrer, C., 30  
 Ferrer, J., 31  
 Ferrer, J.C., 44, 83, 116  
 Ferrer, M., 56, 117, 132  
 Ferrer, R., 33  
 Ferrer-Curriu, G., 19  
 Ferreras, A., 96  
 Ferrero, E., 50  
 Fidel, G., 130  
 Fidilio, E., 9, 55, 130, 133  
 Field, C., 43  
 Flint, A., 74  
 Florencio, L., 45, 88  
 Flores, J., 83, 22, 129, 134  
 Flores Le Roux, J.A., 12  
 Fonfría, M., 60  
 Fonseca, V., 76  
 Forero Garzón, D.A., 123  
 Forga, Ll., 5  
 Forjaz, M.J., 65  
 Fornos-Pérez, J., 64  
 Fornovi, A., 105, 122, 131  
 Fornovi Justo, A., 94  
 Fort, J., 133  
 Fort, J.M., 130  
 Fortea, J., 18  
 Fortuny, R., 136  
 Fortuny Marqués, R., 121  
 Francés Trinidad, E., 127  
 Franch-Nadal, J., 61, 64  
 Franek, E., 86  
 Fregenal, I., 73  
 Frías, J., 14  
 Frías, J.P., 94  
 Frías, L., 16, 114  
 Fruhbeck, G., 129, 134  
 Frutos, M.D., 132  
 Fu, A.Z., 90  
 Fuertes, P., 69  
 Gaardsdal Holst, A., 74  
 Gabau, E., 27  
 Gahete, M.D., 10, 11  
 Gajete, L.M., 111  
 Galán, M., 72, 82, 86  
 Galán, M.A., 86  
 Galán Avella, L., 84  
 Galindo, S.J., 102, 107, 132  
 Gallart, T., 131  
 Gallego, C., 29, 102  
 Gallego, M.T., 106, 108, 109  
 Gallego Casado, C., 110  
 Galofré, J.C., 44, 52  
 Gálvez, M.A., 11, 69, 79, 88  
 Gálvez Moreno, M.Á., 10, 87  
 Gamba Díaz, D.P., 123  
 Gamio Gallego, M., 10, 61  
 Gándara, M., 46  
 Gangotena, N., 39  
 García, A., 2, 34, 69, 73, 127  
 García, Á., 54  
 García, A.M., 9, 32  
 García, B., 98  
 García, B.F., 133  
 García, C., 3, 6, 42, 45, 49, 140  
 García, E., 4, 65, 71, 99  
 García, F., 5, 23, 36, 84, 96, 102, 142  
 García, G., 82, 100, 108, 133, 135  
 García, H., 105  
 García, I., 141  
 García, J., 46, 49, 115, 143  
 García, J.M., 125  
 García, K., 17, 113  
 García, L., 68, 79, 83, 116, 118  
 García, M., 35, 36, 44, 81, 100  
 García, M.A., 133, 115  
 García, M.S., 109  
 García, M.T., 57  
 García, M.V., 56, 72, 105, 117, 122  
 García, N., 12  
 García, P., 2, 16, 59, 114, 118  
 García, R., 87  
 García, R.M., 29  
 García, S., 111, 118  
 García, T., 104, 112  
 García, V., 131  
 García, Y., 10, 119  
 García Arias, S., 40, 64, 112  
 García-Centeno, R., 30  
 García de La Torre, N., 39  
 García de Quirós, J.M., 23, 95  
 García-Eguren, G., 35  
 García-Fernández, E., 33  
 García Fernández, H., 73  
 García Fernández, J., 93  
 García Fontana, B., 97, 123  
 García-Fontana, C., 97  
 García García-Doncel, L., 32, 45  
 García Guzmán, G., 98  
 García Jiménez, C., 26  
 García López, J.M., 44  
 García Manzanares, Á., 62, 87  
 García-Martínez, J.M., 26  
 García-Miñaur, S., 100  
 García-Patterson, A., 30  
 García Pérez, M.P., 112  
 García Peris, P., 117  
 García-Ramírez, M., 96  
 García Sancho, P., 58  
 García-Talavera, N., 108  
 García-Talavera, N.V., 109  
 García Torres, S., 7, 120  
 García-Uría, J., 2  
 García-Uría, M., 2  
 García Vicente, A., 7  
 García-Vadillo, A., 137  
 García Zafra, M.V., 131  
 Gardner, T.W., 96  
 Garg, S., 75  
 Gargallo, J., 44, 52, 129, 134  
 Gargallo, M., 71  
 Gargallo Vaamonde, J., 139  
 Garnica Ureña, M., 13  
 Garrido, A., 62  
 Garrido Hermosilla, A.M., 15  
 Garrote Matesanz, S., 74  
 Garzón, S., 57  
 Gaztambide, M.S., 54  
 Gaztambide Sáenz, M.S., 132  
 Gené, A., 97  
 Gentilella, R., 76  
 Genua, I., 134, 135  
 Genua Trullós, I., 141  
 Gerety, G., 72  
 Ghio, B., 34  
 Ghosh, C., 95  
 Gil, J., 6, 34  
 Gil, R., 66  
 Giménez, M., 84  
 Giménez, O., 27, 28  
 Giménez-Palop, O., 10, 107  
 Gimeno, A., 65  
 Gimeno, J.A., 69  
 Gimeno Orna, J.A., 63  
 Girbés, J., 39  
 Giribés, M., 16  
 Goday, A., 12, 61, 67, 68  
 Goena, M.M., 140  
 Gogorza Pérez, M.S., 73  
 Golden, A., 124  
 Goldstone, A.P., 20  
 Gomes, M., 104, 109  
 Gomes Porras, M., 101  
 Gómez, A., 65  
 Gómez, A.M., 125  
 Gómez, E., 17, 42, 55, 118, 119  
 Gómez, F., 54  
 Gómez, F.J., 62, 63, 87  
 Gómez, I., 54, 62, 87  
 Gómez, J., 40, 78  
 Gómez, J.J., 119  
 Gómez, J.M., 56  
 Gómez, L., 87  
 Gómez, L.A., 83  
 Gómez, M.A., 73  
 Gómez, M.B., 108, 109  
 Gómez, S., 104  
 Gómez-Ambrosi, J., 134  
 Gómez Balaguer, M., 7  
 Gómez de la Riva, Á., 101  
 Gómez Gil, E., 8  
 Gómez Gómez, A., 121  
 Gómez Hoyos, E., 130  
 Gómez-Serrano, M., 25  
 Gómez-Vaquero, C., 21  
 Gómez Vela, J., 3, 35  
 Gomis, R., 123  
 González, Á., 87, 106  
 González, A.M., 99  
 González, B., 42, 54, 116  
 González, C., 124  
 González, I., 41, 49, 81, 89  
 González, J., 103, 104, 137  
 González, M.D., 140  
 González, M.L., 111  
 González, N., 11, 32, 53, 55, 70, 71  
 González, O., 125  
 González, P., 54, 87, 116  
 González, R., 60  
 González, S., 5, 36, 49, 102, 142  
 González, V., 137  
 González Arnáiz, E., 64  
 González Blanco, C., 141  
 González del Castillo, A., 65  
 González Fernández, P., 132  
 González Jauregui, B., 132  
 González Lleó, A.M., 105  
 González Martínez, S., 55  
 González Melo, E., 93, 94  
 González Meneses, A., 110  
 González Ortega, N., 44  
 González-Ruiz, M., 123  
 González-Salvatierra, S., 97  
 González-Sánchez, V., 23, 80, 127  
 Gonzalo, M., 49, 89  
 Gonzalvo, C., 58, 68  
 Goñi, F., 124

- Gorgojo, J.J., 91, 92  
 Gorricho, J.M., 140  
 Gortázar, L., 12  
 Gouet, D., 76  
 Goya, M., 69  
 Gozalbo, M., 17  
 Gracia, L., 115  
 Gracia, P., 38, 126, 130, 135  
 Gracia, A., 98  
 Granada, M.L., 48  
 Granado-Casas, M., 15  
 Grau, G., 4  
 Grau, J.J., 53  
 Graungaard, T., 86  
 Green, J., 72  
 Greenway, F., 128  
 Grigorescu, F., 123  
 Grøn, R., 76  
 Gros, N., 27, 42  
 Grupo de Identidad, 55  
 Grupo de Trabajo de Diabetes de la SEEN, 11  
 Grupo de Trabajo Multicéntrico CDT Familiar, 52  
 Grupo Identidad, 8  
 Grupo para el Estudio de la Hiperglucemia en Nutrición Parenteral, 17  
 Guadalix, S., 50, 66  
 Guadalix Iglesias, S., 57  
 Guanipa, W., 47  
 Guardia, J.M., 38, 53, 131, 140  
 Gude Sampedro, F., 44  
 Guerra, L., 104  
 Guerrero, F., 30, 52, 59  
 Guerrero, I., 65  
 Guerrero, M., 16, 133  
 Guerrero, V., 96  
 Guijarro, G., 101, 104  
 Guillén Sacoto, M.A., 46  
 Guindel, M.C., 112  
 Guirado, P., 102, 107  
 Guja, C., 14, 94  
 Gumprecht, J., 72, 82  
 Gutiérrez, C., 4  
 Gutiérrez, G., 52, 115, 143  
 Gutiérrez, J.P., 121  
 Gutiérrez, M., 65, 94, 122  
 Gutiérrez, M.T., 108  
 Gutiérrez, N., 68  
 Gutiérrez Alcántara, C., 139  
 Gutiérrez Buey, G., 139  
 Gutiérrez Calvo, A., 10  
 Gutiérrez Carrasquilla, L.P., 48, 87  
 Gutiérrez Martínez, M., 63  
 Gutiérrez Medina, S., 122  
 Gutiérrez Salmerón, M., 26  
 Gutiérrez Sánchez, E., 15  
 Guzmán, R., 19  
 Guzmán Ruiz, R., 27  
 Haahr, H., 86  
 Halladin, N., 76  
 Halperin, I., 31, 34, 35, 53, 138  
 Halperin Rabinovich, I., 52  
 Hansen, A.K., 86  
 Hanzu, F., 31, 34, 52, 123, 138  
 Hanzu, F.A., 35, 53  
 Hardy, E., 14, 94  
 Harvey, J.N., 76, 77  
 Hawkins, F., 50  
 Hayón, M., 23, 31, 56, 93, 120  
 Heller, S., 82  
 Henkel, E., 74  
 Henríquez, L., 132  
 Hernández, A., 16, 53, 57, 111, 112, 122, 132, 134  
 Hernández, A.B., 56, 117  
 Hernández, A.M., 38, 41, 53, 56, 117, 140  
 Hernández, C., 15, 49, 59, 71, 79, 92, 96, 119, 130  
 Hernández, E., 40, 131  
 Hernández, I., 15  
 Hernández, M., 15, 20, 87, 144  
 Hernández, M.C., 49  
 Hernández, M.J., 100  
 Hernández, N., 109  
 Hernández, R., 42  
 Hernández Alonso, E., 131  
 Hernández-Ananin, S., 134  
 Hernández García, M., 48  
 Hernández Mijares, A., 7, 120  
 Hernández Moreno, A., 40, 64, 112  
 Hernando, Í., 43  
 Hernando, M.E., 124  
 Hernando, V., 45  
 Hernando Alday, Í., 28  
 Herraiz, L., 9, 85  
 Herraiz, M.Á., 39  
 Herráiz, L., 95  
 Herráiz, L.A., 97  
 Herranz, L., 29, 103, 109, 104  
 Herranz, S., 17, 51, 63  
 Herranz-Antolín, S., 66  
 Herranz de La Morena, L., 101, 136  
 Herrera, A., 88, 98  
 Herrera, A.D., 11  
 Herrera, E.M., 133  
 Herrera-Martínez, A.D., 10, 69, 87  
 Herrero, A., 17  
 Herrero, J., 72  
 Herrero, J.I., 129  
 Herrero Ruiz, A., 43  
 Herring, R., 20  
 Hervás Abad, E., 131  
 Higuera, C., 60  
 Higuera Mínguez, C., 43  
 Holl, R.W., 90  
 Holm Damgaard, L., 74  
 Holmes, C., 141  
 Hoya Rodríguez, I., 57  
 Hoyas, I., 99  
 Hueso, L.M., 20  
 Huguet, I., 137, 138  
 Huguet Moreno, I., 50  
 Hurtado, M., 27  
 Hurtado Murillo, F., 7  
 Hussain, T., 110  
 Ibáñez, P., 125  
 Ibarra, A., 99  
 Ibarra Santana, A., 105  
 Iglesias, A., 4  
 Iglesias, C., 9  
 Iglesias, N., 5  
 Iglesias, P., 2, 30, 52, 58, 59, 122  
 Iglesias López, R.A., 43  
 Illan, F., 82, 108, 133, 135  
 Illán Gómez, F., 98  
 Iñarrairaegui, M., 129  
 Iqbal, S., 110  
 Iriarte, A., 35, 36  
 Irigaray, A., 35, 36, 49, 112, 121  
 Irigoyen Cucalón, L., 104  
 Irlles, J.A., 111  
 Isasa, L., 53, 55  
 Iturregui, M., 81  
 Izaola, O., 118  
 Izaola Jauregui, O., 130  
 Izarra, A., 14, 65  
 Izquierdo, N., 39  
 Jabbour, S., 14, 91, 94  
 Jackson, S., 20  
 Jacobsen, J.B., 74  
 Jaeckel, E., 76, 77  
 Jamil, K., 110  
 Jansà, M., 84  
 Jepsen, C., 128  
 Jiménez, A., 18, 22, 23, 65, 95, 105, 125, 126  
 Jiménez, C.M., 58, 86  
 Jiménez, E., 29, 111  
 Jiménez, F., 137  
 Jiménez, I., 9, 42, 85, 97  
 Jiménez, L., 9  
 Jiménez, M.C., 68  
 Jiménez, P., 11  
 Jiménez, S., 43  
 Jiménez, X., 97  
 Jiménez Bautista, R., 114  
 Jiménez Blanco, S., 28  
 Jiménez Portilla, A., 73  
 Jiménez-Varas, I., 95  
 Jinnett, K., 124  
 Joaquín, C., 117  
 Jodar, E., 11  
 Jódar, E., 74  
 Jordá, M., 34  
 Jordà, M., 6  
 Jordán Domingo, M., 63  
 Jover Fernández, A., 120  
 Juane, A., 114, 118  
 Juaneda-Magdalena, L., 46  
 Justel, A., 41, 81, 89  
 Kaas, A., 77  
 Kaen, A., 29, 102  
 Kapitza, C., 74  
 Kaplan, L.M., 124  
 Kato, E.T., 88  
 Khunti, K., 90  
 Kishore Doulatram, V., 49  
 Kolotkin, R.L., 124  
 Korta, I., 5  
 Kosiborod, M., 90  
 Kumru, H., 1  
 Kuzior, A., 85  
 Kyle, T., 124  
 Kyriakos, G., 106  
 Lacy, A., 22  
 Lafuente, P., 109  
 Lago, A., 4  
 Lago, J., 25, 46, 118  
 Lago Garma, J., 143  
 Laguna, C., 65  
 Laguna, S., 134  
 Laham, K., 72  
 Lahera Vargas, M., 28, 50  
 Lahoza Pérez, C., 63  
 Laínez, M., 41, 81, 89  
 Lamas, C., 2, 34, 58, 103  
 Lamas, J.L., 47  
 Lane, W., 72, 82  
 Langbakke, I.H., 77  
 Langkilde, A.M., 91  
 Laó, V.M., 131  
 Lara, A., 37, 78  
 Lardiés, B., 38, 96  
 Larrache, J., 44  
 Larrán, L., 85  
 Larrañaga Unanue, I., 91, 138  
 Lázaro, C., 11  
 Lázaro, J., 126, 135  
 Le Roux, C.W., 20, 128  
 Lebrec, J., 76  
 Lecube, A., 20, 127, 144  
 Lecube Torelló, A., 87  
 Lecumberri, B., 4, 103, 109

- Lecumberri, E., 11, 70, 71, 81, 82
- Lecumberri Pascual, E., 80
- Lecumberri Santamaría, B., 101, 136
- Ledesma, R., 102
- Leiter, L., 76, 77
- Leiter, L.A., 74, 77, 88
- León, M., 66, 99
- León, P., 102, 107, 132
- León Sanz, M., 57
- Jerma, V., 103
- Leyva, J., 6
- Leyva Martínez, M.S., 113
- Librizzi, S., 34
- Lilleøre, S.K., 128
- Lillo, J.A., 4
- Lingvay, I., 74, 75, 76, 77
- Lirola Maturana, A., 138
- Lizarraga, A., 108
- Llacer Ortega, J.L., 3, 35
- Llamazares, O., 46
- Llaro, M.G., 107
- Llauradó, G., 12
- Llavero, M., 44, 52, 129, 134
- Llavero Valero, M., 139
- Llopis, J., 31
- Llorente, I., 76
- Llorente Gómez, I., 93
- Llort, G., 107
- Lomas, A., 68
- Lomeña, F., 53
- Look, M.L., 124
- López, A., 30
- López, Á., 97
- López, B., 50, 137
- López, C., 37, 78
- López, E., 69
- López, F., 65, 133
- López, F.L., 10
- López, J., 46, 125
- López, J.A., 25, 119
- López, J.I., 111, 118
- López, J.L., 41
- López, L., 47
- López, M., 44, 54, 62, 116
- López, M.Á., 120, 121
- López, M.E., 22, 96
- López, M.J., 41, 81, 89
- López, N., 33, 70
- López, R., 21, 68, 79, 113, 118
- López, T., 3
- López Cano, C., 87
- López de Linares, L.U., 74
- López Gómez, J.J., 130
- López Guerra, A., 117
- López Izquierdo, R., 63
- López-Mezquita, E., 116
- López Miranda, J., 27
- López-Mondéjar, P., 80
- López-Moreno, G., 14
- López Muñoz, B., 23, 127
- López Quevedo, P., 85
- López-Velasco, R., 32, 45
- Lord, T., 97
- Lorente, R.I., 61
- Lorenzo, C., 133
- Lorenzo González, C., 93, 94
- Losada, P., 62
- Losada Buchillón, R.J., 84
- Loza, E., 139
- Lozano, J.L., 57
- Lozano, M.D., 44
- Lucas, A., 48
- Lucas, F.J., 86
- Lucas, T., 2
- Lucha, O., 130
- Luchtenberg, M.F., 10
- Luengo, L.M., 42, 119
- Luis Calle, A., 39
- Luna Cano, M.R., 143
- Lupiañez, A., 124
- Luque, I., 46
- Luque, M., 8, 9, 11, 56, 92, 103, 109
- Luque, R., 27
- Luque, R.M., 10, 11
- Luque Ramírez, M., 13, 50
- Madrid, J., 122
- Maillo, Á., 70, 71
- Maíz, M., 66
- Malagón, M.M., 19, 27
- Maldonado, C., 4
- Maldonado, G., 37
- Maldonado, G.F., 53, 55
- Maldonado-Araque, C., 61
- Males, D.A., 99
- Males Maldonado, D.A., 57
- Mallona, I., 6
- Mancha, I., 79
- Manchón, A., 116
- Manciilla, M., 81
- Manjón, L., 5
- Mantiñán Gil, B., 143
- Manzanares, R., 93
- Mañé, L., 12
- Mañes, M., 16
- Marazuela, M., 43, 137, 138
- Marazuela Azpiroz, M., 28, 50
- March, S., 18
- Marco, C., 44, 116
- Marco-Ramell, A., 25
- Marcote, C., 106
- Marengo, A.P., 52
- Marí Sanchis, A., 24
- María, M.Á., 70
- Marijuán, C., 43, 113, 138
- Marijuán Sánchez, C., 28, 50
- Marín, A., 39
- Marín, L., 72, 131
- Marín, M.S., 38, 41, 53, 56, 105, 117, 140
- Marinich, J.A., 65
- Mariño Martínez, P., 28
- Marisela Pacheco, C., 46
- Marquès, M., 21
- Márquez, E., 133
- Márquez, J., 1
- Márquez, R., 68, 79, 118
- Márquez Mesa, E., 93, 94
- Márquez-Pardo, R., 32, 45
- Martin, L., 42
- Martin, M., 117
- Martin, S., 113
- Martín, A., 5, 36, 99, 102, 142
- Martín, C., 115, 143
- Martín, D., 137
- Martín, F., 137
- Martín, I., 81, 106
- Martín, M., 106, 108, 118, 120, 121
- Martín, M.I., 118
- Martín, N., 38, 69
- Martín, P., 43, 128
- Martín, T., 45, 72, 131
- Martín-Baranera, M., 3
- Martín González, A., 57
- Martín González, J.D., 3
- Martín González, T., 45, 63
- Martín Leyva, A., 113
- Martín López, M., 131
- Martín Nieto, A., 55
- Martín Núñez, G.M., 12
- Martín Orozco, R.M., 26
- Martín-Peña, G., 113
- Martín Soto, T., 131
- Martínez, A., 5
- Martínez, A., 6, 46, 63, 102, 115
- Martínez, A.J., 1, 45
- Martínez, C., 46, 47, 124
- Martínez, E., 19, 21, 27, 117, 142
- Martínez, F., 125
- Martínez, G., 34, 50, 99
- Martínez, J., 55
- Martínez, J.F., 110
- Martínez, J.P., 49, 50
- Martínez, K.C., 96
- Martínez, L., 105, 122, 131
- Martínez, L.M., 131
- Martínez, M., 22, 68, 82, 100, 105, 108, 133, 135
- Martínez, M.A., 17, 88
- Martínez, M.J., 22, 115, 124
- Martínez, S., 61, 120
- Martínez-Alonso, M., 144
- Martínez Brocca, M.A., 13, 15
- Martínez de Esteban, J.P., 38
- Martínez de Icaya Ortiz de Urbina, P., 84
- Martínez de Pinillos, G., 23, 95, 111
- Martínez Díaz-Guerra, G., 57, 83
- Martínez García, J.M., 26
- Martínez García, M., 111
- Martínez González, Á., 143
- Martínez González, L., 94
- Martínez León, E., 65, 91
- Martínez-Martínez, F., 64
- Martínez-Martínez, M., 94, 98
- Martínez-Momblan, M.A., 33
- Martínez Parra, P., 139
- Martínez Tudela, J., 8
- Martos, J.M., 7
- Martul, P., 4
- Masmiquel, L., 78, 136
- Masmiquel Comas, L., 121
- Mate, J.L., 6
- Mateo, I., 78, 85
- Mateo, I.M., 18
- Mathieu, C., 86
- Matía, P., 119
- Matías Kaen, A., 1
- Mauricio, D., 6, 15, 21, 48, 83, 117
- Mazarico, I., 10, 99
- McGowan, B., 128
- McGuire, D.K., 88
- Mediero, M., 34
- Medina, D., 18, 37, 78, 85
- Medina, J., 6
- Medina, J.A., 126
- Medina, L., 97
- Medrano Navarro, A.L., 104
- Mehta, R., 76
- Mejías Espada, A., 61
- Mena, E., 105
- Méndez, J.A., 60
- Méndez, T., 70
- Méndez Muros, M., 15
- Mendo, M., 45
- Meneghini, L.F., 76, 77
- Menéndez, E., 5, 36, 37, 102, 142
- Menéndez Torre, E., 55
- Meneses, D.P., 103
- Meneses González, D., 101
- Meoro, A., 106, 108, 109
- Merchante, Á., 42, 128
- Merchante Alfaro, A.Á., 79
- Merino, F., 76, 113
- Merino, J.F., 60
- Merino, M., 101, 104
- Merino, X., 59
- Merino-Torres, J.F., 17, 60, 124
- Mesa, J., 9, 15, 16, 27, 33, 55, 59, 69, 71, 97, 130, 133

- Mezquita, P., 77  
Mico, A., 113  
Midan, M., 37  
Migueliz, I., 49  
Minuesa, M., 86  
Miñambres, I., 72, 127, 134, 135  
Miñón Sánchez, G., 85  
Mira, A., 6  
Miralles, J.M., 60  
Miralles, R., 137  
Miralles Moragrega, R., 23, 127  
Miranda, G., 4  
Miras, A.D., 20  
Mirete, R.M., 47  
Mirete-López, R.M., 80  
Mitjavila, M., 43, 54  
Mizab, C., 20, 87  
Mizab Mellah, C., 48  
Mockus, I., 143  
Modrego, I., 57, 134  
Modrego Pardo, I., 7, 120  
Modroño, N., 104  
Moix, E., 28  
Moize, V., 18, 22  
Mola, L., 99  
Mola Reyes, L., 57  
Molero, J., 22, 129  
Molí, M.T., 144  
Molina, A.I., 119  
Molina, B., 113  
Molina, F.M., 89  
Molina, M., 49, 59, 62, 79, 92  
Molino, Á.M., 97  
Monereo, S., 30  
Monge, M.P., 98  
Monge, P., 87  
Monge Rafael, P., 57  
Monroy, J., 41, 47  
Montal, V., 18  
Montalbán, C., 70, 87  
Montalbán, S., 122  
Montanez, L., 92, 109  
Montáñez, L., 8, 13  
Montañez, M.C., 95, 97  
Montejo, C., 70  
Montero, A., 85  
Montes, C., 22  
Montesinos, M., 99  
Mora, D., 137  
Mora, I., 138  
Mora, M., 31, 34, 35, 53, 138  
Mora Porta, M., 52, 126  
Morales, Á., 114  
Morales, Á.P., 114  
Morales, C., 83, 88  
Morales, F.M., 42  
Morales, M.J., 127  
Morales, S., 98  
Morales Gorria, M.J., 143  
Morales Portillo, C., 15, 75  
Morales Santana, S., 97, 123  
Morencos, C., 113  
Moreno, B., 19, 20  
Moreno, C., 5  
Moreno, E., 115  
Moreno, J.C., 4, 11, 100  
Moreno, Ó., 103  
Moreno, P., 19, 69, 79, 88  
Moreno, R., 115, 143  
Moreno Carazo, A., 13, 139  
Moreno Indias, I., 12  
Moreno Moreno, P., 87  
Moreno Navarro, J.C., 101  
Moreno-Pérez, Ó., 80  
Moreno Venegas, E., 110  
Morillas, C., 134  
Morillas, V., 49, 90  
Morillas Ariño, C., 120  
Morlán, M.Á., 6  
Morón, M., 99  
Morón Díaz, M., 105  
Mosenzon, O., 88  
Mossé Jordán, A., 28  
Motilla, M., 16, 114  
Motilla de la Cámara, M., 114, 117  
Muñoz, A., 13, 49, 60, 79, 92, 125, 125  
Muñoz, J., 118, 138  
Muñoz, J.L., 50, 114  
Muñoz, M., 98  
Muñoz, M.C., 38, 41, 53, 56, 105, 117, 140  
Muñoz, M.M., 23  
Muñoz, V., 97  
Muñoz de Nova, J., 137  
Muñoz Garach, A., 12, 80  
Muñoz Torres, M., 97, 123  
Muratova, S., 41  
Murillo Díaz de Cerio, I.I., 63  
Nadal, E., 52  
Nadglowski, J., 124  
Nagib, R., 90  
Nando Villicaña, C.C., 142  
Nattero, L., 71, 92  
Nattero Chávez, L., 13  
Navarro, A., 72  
Navarro, C.I., 137  
Navarro, E., 7  
Navarro, M.C., 19  
Navarro, R., 113  
Navarro Hoyas, C., 23, 127  
Navea, C., 101, 104, 136  
Negre, M., 58  
Nicolás, M., 42  
Nicolau, J., 136  
Nicolau Ramis, J., 121  
Niño, C., 95  
Nivaldo Rivadeneira, M., 85  
Noreña, I., 143  
Nørgård Troelsen, L., 82  
Norhammar, A., 90  
Norris, R., 26  
Noval, M., 105  
Noval, S., 29  
Noval Font, M., 73  
Novella, M., 23  
Novials, A., 123  
Novo, C., 31, 98  
Novo Rodríguez, C., 97, 123  
Nóvoa, F.J., 99  
Nóvoa Mogollón, F.J., 105  
Nuño, L., 129  
O´Valle-Ravassa, F., 97  
Obiols, G., 9, 33  
Ocaña, M., 66  
Ocón, M.J., 119  
Öhman, P., 94  
Olaizola, I., 140  
Oleaga, A., 37  
Oliva, A.B., 68  
Oliva, J.G., 133  
Oliva García, J.G., 93, 94  
Olivar, J., 115, 143  
Olivar, M., 46, 63  
Ollero, L., 35  
Ollero, M.D., 36  
Ollero García-Agulló, M.D., 38  
Olmedilla Ishishi, Y.L., 117  
Olmos, M., 58, 63, 68, 86  
Olveira, G., 17, 49, 89, 90  
Orera-Peña, M.L., 64  
Orga, A., 69  
Oriola, J., 31  
Oriola Ambrós, J., 52  
Orois, A., 34  
Orois Añón, A., 52  
Oroz, F., 7  
Orozco, D., 65, 81  
Orradre, J.L., 6  
Ortega, E., 22  
Ortega, I., 9  
Ortega, I.M., 61, 120  
Ortega, M., 81  
Ortega, R., 11  
Ortego, J., 78  
Ortez Toro, J.J., 63, 104  
Ortiz, A.E., 56  
Ortiz, Á.L., 69  
Ortiz, Á.M., 55, 133  
Ortiz, I., 116  
Ortiz, V., 17  
Ortiz de Urbina, A.M., 69  
Ortiz Flores, A., 58  
Ortolá, A., 17, 118, 119  
Ortola Bigues, A., 130  
Osés, V., 33  
Østerskov, A.B., 86  
Otero, J., 21  
Otero, J.A., 52  
Ovelheiro, D., 27  
Oviedo, A., 76  
Pacheco Urbina, C.M., 143  
Paja, M., 5, 32  
Palacio, E., 133  
Palacio Abizanda, E., 93  
Palacio Mures, J.M., 45, 63  
Palacios, J., 47  
Palacios, N., 26, 33, 54, 141, 142  
Palanca, A., 21, 117  
Palau, M.J., 134  
Palau-Rodríguez, M., 25  
Palla, M., 27  
Pallardó, L., 57  
Palmeiro Carballeira, R., 143  
Palomares, C., 122, 131  
Palomares, C.I., 100  
Palomares, R., 69  
Palomarés, C., 105  
Palomares Avilés, C., 94, 131  
Palomares-Ortega, R., 13  
Palomera, E., 126  
Pamela Millacoy, D., 112  
Pamplona, M.J., 38, 126, 130, 135  
Panadero, M.I., 116  
Pané, A., 18, 31, 34, 53, 84, 138  
Paniagua, A., 122  
Paola Flores, V., 22  
Pardo, M.P., 143  
Pareja, R., 27  
Parra, P., 70, 71  
Parreño, E., 100, 105, 122, 131, 135  
Parreño Caparrós, E., 94  
Parry, T., 124  
Partida, M., 34, 66  
Pascual, E., 9  
Pasquali, L., 26  
Pastor, J., 27  
Pastor, Ó., 9  
Patel, A.G., 20  
Patrasciou, I., 18  
Pavón, I., 101, 104, 136  
Payá, A., 12  
Pazos, F., 57, 70, 106  
Pazos, F.A., 87, 98  
Pazos Couselo, M., 44  
Pedraza, M., 112  
Pedraza, S., 11  
Pedraza Arévalo, S., 10, 27  
Pegueroles, J., 18  
Pei-Ling, C., 75  
Peinado, M.A., 6  
Peiró, I., 52, 58, 59

- Pellegrini, S., 26  
 Pellitero, S., 19, 127  
 Pena González, E., 143  
 Penín, M.A., 46  
 Penso, R., 85  
 Peña, H., 97  
 Peña, V., 46  
 Peña Lora, D.Y., 117  
 Peral, B., 25  
 Peralta, F.G., 77  
 Percovich, J.C., 30  
 Perdomo, C., 44, 52, 139  
 Perdomo, C.M., 129  
 Pereg Macazaga, V., 73  
 Perelló, E., 61, 120  
 Pereyra-García, F., 133  
 Pérez, A., 134, 135  
 Pérez, Á., 29  
 Pérez, B., 52  
 Pérez, C., 29, 101, 104, 136  
 Pérez, E., 57, 87, 98  
 Pérez, J., 115, 137  
 Pérez, J.L., 52  
 Pérez, L., 22, 34, 53, 55  
 Pérez, M., 38, 41, 53, 83, 140  
 Pérez, N., 99  
 Pérez, S., 5, 7, 42, 84, 128  
 Pérez, V., 4  
 Pérez Bermejo, M., 3, 35  
 Pérez-Campos, E., 39  
 Pérez Corral, B., 50  
 Pérez de Ciriza, M., 108, 140  
 Pérez de Nanclares, G., 101  
 Pérez Fernández, L., 111  
 Pérez-Luque, E., 14  
 Pérez-Montes de Oca, A., 21  
 Pérez Naranjo, S., 79  
 Pérez Pelayo, M., 84  
 Pérez Yeveda, B., 20, 139  
 Pérez Yeboles, J., 91, 138  
 Pérez Zamarrón, Á., 101  
 Pesado-Cartelle, J., 140  
 Peteiro Miranda, C.M., 63, 104  
 Petrie, J., 76  
 Petrina, E., 112  
 Petrina Jauregui, E., 24  
 Phan, T., 78  
 Philis-Tsimikas, A., 86  
 Pi, J., 41, 47  
 Pi-Sunyer, X., 128  
 Pia Marengo, A., 30, 58, 59  
 Pian, H., 30  
 Pián, H., 58  
 Picallo, M., 30, 118  
 Picó, A., 2, 34, 80  
 Picó, A.M., 89  
 Picón, M.J., 59  
 Pieber, T.R., 86  
 Piedra, M., 70, 73  
 Piédrola, G., 93  
 Piemonti, L., 26  
 Pineda, J., 49, 50  
 Pineda, J.J., 5  
 Pineda Arribas, J., 38  
 Pinedo, R.M., 47  
 Pinés, P., 58  
 Pinés, P.J., 86  
 Pinillos, M., 69  
 Pintor, B., 111, 112, 139  
 Piquer Belloch, J., 3, 35  
 Piquer-García, I., 19  
 Piqueras, L., 19, 20  
 Pla, B., 43, 113, 138  
 Pla Peris, B., 28, 50  
 Planavila, A., 19  
 Platero, P., 40, 78  
 Plaza, I., 43, 54  
 Poblador, B., 65  
 Pomares, F., 80  
 Pomares, F.J., 47  
 Pombo Fernández, A., 44  
 Ponce, F., 65  
 Portero, J.L., 74, 75, 76  
 Portillo, P., 56, 89, 117, 131, 140  
 Poulter, N., 77  
 Poyato, F., 124, 128  
 Pozo Kreilinger, J.J., 101  
 Pradhan, M., 95  
 Prados, A., 65  
 Prados, M., 12  
 Prager, R., 78  
 Price, H., 78  
 Priego, M.A., 120  
 Prieto, A., 43, 54  
 Prieto, I., 22  
 Prieto, L., 33  
 Prieto, P., 70  
 Prieto-Tenreiro, A.M., 140  
 Primo, D., 118  
 Primo Martín, D., 130  
 Prior, M.I., 79  
 Puerta, J.M., 66  
 Puig, C., 21, 48  
 Puig, M., 2, 48  
 Puig, R., 19, 117  
 Puig, S., 31  
 Puig-Domingo, M., 3, 6, 15, 21, 126  
 Puiggrós, C., 16  
 Pujante, P., 5, 36  
 Purroy, F., 144  
 Quamme Bergan, E., 75  
 Querol, R., 42, 128  
 Querol Ripoll, R., 79  
 Quesada, J.A., 81  
 Quesada, M., 93, 120  
 Quílez, R.P., 58, 86  
 Quintana Terriza, G., 65, 72  
 Quiñones, J.B., 8, 103, 109  
 Quirant, B., 48  
 Quiroga, I., 107  
 Quirós, C., 84  
 Rabal, A., 102  
 Raigosa, M., 55  
 Ramírez, E., 103  
 Ramírez, L., 72  
 Ramírez, L.M., 131  
 Ramírez, M., 122  
 Ramírez-Morros, A., 15  
 Ramírez Muñoz, L.M., 131  
 Ramos, A., 32, 127, 134, 135  
 Ramos, E., 85  
 Ramos, I., 39  
 Ramos, L., 70, 73, 87  
 Ramos, M., 26  
 Ramos-Leví, A., 137  
 Ramos-Leví, A.M., 28  
 Ramos Martínez, T., 64, 112  
 Raurell, H., 26  
 Raz, I., 88  
 Real, J.T., 19, 20, 61, 120  
 Rebollo, Á., 88  
 Rebollo, F.J., 27  
 Rebollo, M.I., 41, 81, 89  
 Rebollo Román, Á., 69, 87  
 Recasens, M., 58  
 Recio, J.M., 60  
 Recio Córdoba, J.M., 43  
 Redondo, J.M., 42  
 Redondo López, S., 13  
 Reed, J., 75  
 Regueira, F., 44  
 Remón, P., 29  
 Remón, P.J., 7  
 Resmini, E., 33  
 Revert, P., 80, 137  
 Revert Marrahí, P., 23  
 Reverter, J., 48  
 Reviriego, J., 67, 68, 73, 76  
 Reyes, L.M., 82, 99, 100  
 Reyes, R., 77  
 Reyes García, R., 123  
 Rica, I., 4  
 Ricart, W., 58, 82, 100  
 Riera, E.M., 57, 134  
 Riera Sabater, E.M., 120  
 Riesco Eizaguirre, G., 46  
 Riesgo, P., 34  
 Riesgo Suárez, P., 28  
 Riesgo Suárez, P.A., 3, 35  
 Riestra, M., 48  
 Rigla, M., 10, 27, 99, 107  
 Ríos, C., 32, 127  
 Ríos Pérez, C., 3, 35  
 Rius, F., 20  
 Rius Riu, F., 48, 87  
 Rivas, A., 97  
 Rivas, E., 1  
 Rivas, M., 83  
 Rivas Fernández, M., 83  
 Riveiro, J., 29  
 Rivero Melián, B.E., 93  
 Robles, C., 60  
 Robles Lázaro, C., 43  
 Roca, D., 84  
 Roca, M.M., 78  
 Roca Rodríguez, M.M., 12  
 Rodbard, H., 75, 76  
 Rodbard, H.W., 77  
 Rodeño Esteban, I., 132  
 Rodrigo, A., 65  
 Rodrigo-Cano, S., 124  
 Rodríguez, Á., 7  
 Rodríguez, C., 34, 66  
 Rodríguez, J., 7  
 Rodríguez, J.I., 58  
 Rodríguez, L., 22, 43, 129, 134  
 Rodríguez, M.A., 112  
 Rodríguez, M.G., 97  
 Rodríguez, M.M., 113  
 Rodríguez, O., 132  
 Rodríguez, P., 41, 81, 89  
 Rodríguez, R., 5, 35, 36, 102, 142  
 Rodríguez, S., 118  
 Rodríguez, Y., 3  
 Rodríguez Carnero, M.G., 44, 140  
 Rodríguez Domínguez, A., 39, 40  
 Rodríguez-Fortúnez, P., 64  
 Rodríguez Fraile, M., 24, 139  
 Rodríguez González, A., 143  
 Rodríguez Mena, R., 3  
 Rodríguez Pérez, C.A., 105  
 Rodríguez Rodríguez, I., 121  
 Rodríguez Zamora, O., 142  
 Rojo, G., 4  
 Rojo, J., 5  
 Rojo-Martínez, G., 61, 65  
 Roldán, E., 41, 89  
 Roldán, F., 29, 102  
 Romera, I., 73, 76  
 Romero, A., 7  
 Romero, D., 71, 82, 100, 108, 130, 133, 135  
 Romero, J.Á., 23, 95, 111  
 Romero, J.C., 66  
 Romero, M., 109  
 Romero, R.M., 16  
 Romero Estarlich, V., 117  
 Romero Esteban, D., 98  
 Romero Rodríguez, J.C., 57  
 Romerosa, J.M., 136  
 Romerosa Vico, J.M., 121  
 Romo, M., 35  
 Rosado, J.A., 136  
 Rosas, I., 48

- Rose, L., 75, 86  
 Rosenstock, J., 14  
 Rossetti, P., 32, 127  
 Rotellar, F., 134  
 Rovira Lillo, V., 35  
 Royo Orejas, A., 101  
 Rubio, A.C., 3  
 Rubio, M., 76, 77, 78  
 Rubio, M.Á., 25  
 Rubio, O., 42, 128  
 Rubio García, J.A., 10  
 Rubio Puchol, O., 79  
 Ruffinelli, J.C., 52  
 Ruipérez, M., 86  
 Ruiz, D., 73  
 Ruiz, E., 41, 103  
 Ruiz, I., 49, 89, 90  
 Ruiz, J., 29  
 Ruiz, L., 106  
 Ruiz, M., 108  
 Ruiz, S., 31, 34, 53, 138  
 Ruiz, Y., 116  
 Ruiz de Adana, M., 13  
 Ruiz de Adana, M.S., 65, 90  
 Ruiz de Adana, S., 8  
 Ruiz de Angulo, D., 132  
 Ruiz de Azúa, T., 54  
 Ruiz de Azúa Arteche, T., 132  
 Ruiz Sánchez, J.G., 136
- Sach-Friedl, S., 86  
 Sáenz Abad, D., 63  
 Salazar, J.D., 57  
 Salazar, J.J., 109  
 Saldaña Tamarit, S., 65  
 Salinas, I., 48  
 Salinero, L., 131  
 Salom, C., 16, 134  
 Salvador, J., 129, 134  
 Salvador, P., 50  
 Samaniego, J., 97  
 Sampedro, M., 137, 138  
 Sampedro Núñez, M.A., 50, 113  
 Sanabria, M.C., 9  
 Sánchez, A., 33, 109, 115, 119, 135  
 Sánchez, A.J., 82  
 Sánchez, B., 18, 37, 78, 82, 133, 135  
 Sánchez, C., 5, 36, 44, 83, 116, 142  
 Sánchez, E., 20, 82, 87, 100, 108, 127, 133, 135, 144  
 Sánchez, F.J., 49, 89, 90  
 Sánchez, I., 3  
 Sánchez, J.F., 56, 72, 117  
 Sánchez, L., 129  
 Sánchez, L.F., 111  
 Sánchez, M., 20, 87  
 Sánchez, R., 11, 116
- Sánchez, Y., 133  
 Sánchez Bustos, A., 136  
 Sánchez Ceinos, J., 27  
 Sánchez-Gallego, M., 132  
 Sánchez García, A.M., 105  
 Sánchez-Infantes, D., 19, 21  
 Sánchez-Izquierdo, N., 138  
 Sánchez Malo, C., 139  
 Sánchez Marcos, A.I., 43  
 Sánchez-Migallón, J.M., 117  
 Sánchez Moro, V., 85  
 Sánchez Navarro, E., 98  
 Sánchez-Ortiga, R., 80  
 Sánchez Pérez, M., 48  
 Sánchez-Pernaute, A., 25  
 Sánchez-Pla, A., 25  
 Sánchez Ragnarsson, C., 55  
 Sánchez Sánchez, R., 132  
 Sánchez Valverde, P., 38  
 Sánchez-Vilar, O., 116  
 Sanchis, P., 136  
 Sanchis Cortés, P., 121  
 Sancho, A., 16  
 Sancho, M.I., 115  
 Sancho Serrano, M.A., 104  
 Sandoval, D., 58, 82, 99, 100, 118  
 Sanfiel, A., 43, 54  
 Sangil, I., 70, 73  
 Sanjurjo, M., 16  
 Sanmillán, B., 46  
 Santa-Olalla, M., 41  
 Santacruz, E., 56, 58, 59  
 Santamaría, A., 97  
 Santamaría, F.J., 54, 106  
 Santana Suárez, A.D., 85  
 Santiago, P., 37  
 Santiago Fernández, P., 139  
 Santillán Tinoco, M., 142  
 Santos, A., 33  
 Santos, E., 41, 47  
 Santos Rey, M.D., 48  
 Santoyo, J.M., 137  
 Sanz, A., 115  
 Sanz, M.J., 19, 20  
 Sanz, P., 44, 83, 114, 116  
 Sanz Almazán, M., 63  
 Sanz Martínez, B., 104  
 Sanz Velasco, A., 114  
 Sarsanedas, E., 12  
 Sastre, J., 6, 37, 46, 51  
 Saura, E., 38, 41, 53, 56, 105, 117, 131, 140, 141, 142  
 Scheen, A., 91  
 Schultes, B., 78  
 Sebastiá, M.J., 68  
 Sebastián, A., 49  
 Segarra, A.B., 22  
 Segura, Á.A., 60  
 Segura, P., 53, 56, 132
- Segura, S., 126, 135  
 Segurado, M.S., 33  
 Segurola, H., 16  
 Seijas, S., 43, 54  
 Selles, F., 20  
 Sellés, F., 19  
 Seminario, A., 87  
 Sendra, M.D., 113  
 Sendrós, M.J., 117  
 Serra, G., 105  
 Serra-Prat, M., 126  
 Serra Rexach, J.A., 117  
 Serracarla, A., 34  
 Serrano, A., 115  
 Serrano, C., 91, 92, 118  
 Serrano, C.I., 118  
 Serrano, I., 88  
 Serrano, J., 80  
 Serrano, M.C., 56, 93, 120  
 Serrano, R., 11  
 Serrano, S., 137  
 Serrano Corredor, S., 23  
 Serrano Moreno, C., 114  
 Serrano Quero, M., 139  
 Seufert, J., 74, 91  
 Sevillano, M., 45, 88  
 Sevillano Collantes, C., 81  
 Shojaee-Moradi, F., 20  
 Sifontes, M.A., 97  
 Sifontes Dubón, M., 44  
 Silva, C., 66, 129, 134  
 Silva, J., 54, 62, 63, 87  
 Silverman, M.G., 88  
 Simal, J.A., 34  
 Simó, A., 21, 52  
 Simó, O., 71  
 Simó, R., 15, 16, 71, 96, 130  
 Simó-Servat, O., 15, 96  
 Sirvent, A.E., 58  
 Sojo, L., 82, 99, 100  
 Soldevila Madorell, B., 86  
 Somogyi, A., 14  
 Sordi, V., 26  
 Soriano, P., 102, 107, 132  
 Soriano, R., 22  
 Soriguer, F., 4, 8, 61  
 Sospedra López, I., 127  
 Soto, A., 11, 27, 29, 34, 102  
 Soto, A.M., 1  
 Soto, M., 89  
 Soto González, A., 83  
 Soto Moreno, A., 110  
 Sottile, J., 2, 34  
 Squarcia, M., 34  
 Stantonyonge, N., 30, 134  
 Stantonyonge Sesnic, N., 141  
 Stjepanović, N., 59  
 Suárez, M.C., 7  
 Subías, D., 107  
 Sugimoto, D., 75
- Suleiman, Y., 82, 100, 108, 133, 135  
 Suleiman Martos, Y., 98  
 Sundstrom, J.M., 96  
 Súrria, C., 61
- Tapia, J., 124  
 Tapia, M.J., 17, 90, 119  
 Tarascó, J., 19  
 Taroncher, S., 17  
 Tejada, G., 68  
 Tejado, Í., 106  
 Tejera, C., 11, 17, 86  
 Tejera Pérez, C., 80, 140  
 Tena, I., 60  
 Tenés, S., 124  
 Tentolouris, N., 76  
 Terol, E., 108  
 Terroba Larumbe, M.C., 45, 63  
 Thielke, D., 76  
 Thomsen, H.F., 76  
 Thomsen, K.M.D., 86  
 Thorsted, B.L., 78  
 Thurman, J., 77  
 Tinahones, F., 79  
 Tinahones, F.J., 12, 19, 49, 59, 74, 92  
 Tinahones Madueño, F., 83  
 Tofe, S., 76  
 Tofé, S., 105  
 Tofe Povedano, S., 73  
 Tolosa, M., 44  
 Tomás, R., 70  
 Tomás Fernández, M., 94  
 Toni, M., 5, 49, 50  
 Toni García, M., 38  
 Toquero, R., 55  
 Torralba-González Suso, M., 66  
 Torrejón, M.J., 9  
 Torrejón, S., 3  
 Torres, A., 25, 45  
 Torres, B., 3, 54, 87, 118  
 Torres, B.M., 62  
 Torres, E., 31, 115, 120, 138  
 Torres, I., 13, 79  
 Torres, I.M., 68, 118  
 Torres-Barea, I., 32  
 Torres-Barea, I.M., 45  
 Torres Torres, B., 130  
 Torres Vela, E., 123  
 Tortosa, F., 37  
 Traveset, A., 15  
 Trellis, M., 17  
 Tricás, J.M., 130  
 Trigo, C., 47  
 Trincado, P., 22  
 Trincado Aznar, P., 111  
 Triviño, V., 2  
 Truco, A., 104  
 Trujillo Güiza, M.L., 123

- Tsoukas, G., 75  
 Tulipani, S., 25  
 Tundidor, D., 14  
 Tuneu, L., 134, 135  
 Tuneu Valls, L., 141  
 Tutkunkardas, D., 82  
  
 Ugalde, A., 5  
 Umpleby, M., 20  
 Urbón López de Linares, L., 45  
 Urgelés, J.R., 105  
 Urioste, A., 112, 139  
 Urioste Fondo, A., 112  
 Urioste Fondo, A.M., 40  
 Urkidi Valdaña, I., 138  
 Urpi-Sarda, M., 25  
 Utrilla, N., 106  
  
 Valassi, E., 34  
 Valdés, N., 32  
 Valdés, S., 4, 61, 65, 89, 90  
 Valdés-Soccin, H., 42  
 Valdivielso, P., 119  
 Valerio, J., 12  
 Valero, M.Á., 63, 107  
 Valldeperas, X., 15  
 Valle, S., 116  
 Valle Rodríguez-Navas, S., 132  
 Vallejo, M.J., 89  
 Vallejo, R., 89, 90  
 Van Gaal, L., 128  
  
 Varo, N., 139  
 Vázquez, C., 81, 122  
 Vázquez, J., 25  
 Vázquez, L., 70  
 Vázquez, L.A., 67, 68  
 Vázquez, M., 125  
 Vázquez Martínez, R., 27  
 Vega, B., 103, 109  
 Vela, A., 4  
 Velasco, C., 114  
 Velasco, I., 3, 4  
 Velasquez, M., 71  
 Velasquez, M.A., 55  
 Velásquez, M., 130  
 Velásquez, M.A., 9  
 Velázquez, M., 133  
 Vélez, M.Á., 30  
 Vendrell, J., 21  
 Venegas, E., 2, 27, 29, 102  
 Venegas, E.M., 1  
 Ventosa Viña, M., 45, 63  
 Ventura Victoria, M., 44  
 Vera, L., 106, 108, 109  
 Verdes, G., 96  
 Veses, S., 16  
 Vicente, A., 46, 51  
 Victoria, A.M., 100  
 Vidal, A., 112, 119, 139  
 Vidal, C., 38, 126, 130, 135  
 Vidal, J., 1, 18, 22, 134  
 Vidal, N., 30  
  
 Vidal, Ò., 138  
 Vidal Casariego, A., 40, 64, 112  
 Vidal-Sicart, S., 138  
 Vidán Astiz, M.T., 117  
 Viguera Esther, P., 65  
 Vila, L., 37  
 Vila Ballester, L., 3  
 Vilaplana, E., 18  
 Vilarrasa, N., 21  
 Vilchez, F.J., 78  
 Vilchez, F.J., 37  
 Villabona, C., 2, 30, 52, 58, 59  
 Villacampa, A., 38  
 Villalmanzo, N., 21  
 Villalobos León, L., 10, 61  
 Villalonga, R., 133  
 Villanueva, H., 60  
 Villanueva Alvarado, H.S., 43  
 Villar Bonet, A., 130  
 Villar Taibo, R., 112  
 Villarroel, B.P., 100  
 Villarroel, P., 82, 99  
 Villarroya, F., 19  
 Villas Tomé, A.G., 48  
 Vilorio, M.M., 23  
 Vilsbøll, T., 76, 77  
 Viñals, C., 31, 34, 53, 84, 138  
 Virgili, N., 21  
 Voltas, B., 44, 83, 116  
 Vusirikala, A., 20  
  
 Wang, H., 14, 94  
 Webb, S.M., 2, 30, 33  
 Weber, B., 30  
 Weshahy, O., 55  
 Wharton, S., 128  
 Wilding, J., 90  
 Wittbrodt, E.T., 72  
 Wysham, C., 72, 82  
  
 Xifra, G., 35, 58  
 Xifró, N., 99  
  
 Yago, M., 39  
 Yeste Doblas, C., 113  
 Yoldi, A., 140  
 Yoldi Arrieta, A., 91  
 Yugueros, A., 57  
 Yun Wu, N., 19  
 Yun Wu-Xiong, N., 20  
 Yunta, P., 137  
  
 Zabala, R., 5  
 Zabalegui, A., 108, 118  
 Zafón, C., 6, 55, 59, 69  
 Zambrano Huerta, Y., 93, 94  
 Zambrano Huerto, Y., 93  
 Zapatero, M., 29, 104  
 Zubillaga, I., 136  
 Zubiria, J.M., 35, 36, 121  
 Zugasti, A., 112  
 Zugasti Murillo, A., 24

# LibreView

DIABETES EN UN CLICK

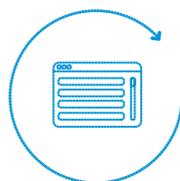


Visión **completa**  
de los datos de glucosa  
de sus pacientes en la **nube**  
de forma **fácil** y **segura**

ACCEDA A [LIBREVIEW.COM](http://LIBREVIEW.COM)



MONITORIZACIÓN  
REMOTA



INFORMACIÓN  
COMPLETA Y FÁCIL  
DE INTERPRETAR



COLABORACIÓN  
EFICIENTE



Cumplimiento del nivel de seguridad máximo exigido por la normativa española en materia de protección de datos.

LibreView está desarrollado y distribuido por Newyu, Inc. El software LibreView Data Management ha sido diseñado para que lo empleen tanto pacientes como profesionales sanitarios, con el fin de ayudar a personas con diabetes y a sus profesionales sanitarios a examinar, analizar y evaluar el historial de datos de los medidores de glucosa, con el objetivo de controlar la diabetes de forma eficaz. La función del software de LibreView no es proporcionar decisiones sobre tratamientos ni sustituir a la opinión de un profesional sanitario. Cumple con la normativa sobre productos sanitarios. Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios.

ADC-04473 V2 03/17

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** NovoRapid 100 unidades/ml solución inyectable en vial. NovoRapid Penfill 100 unidades/ml solución inyectable en cartucho NovoRapid FlexPen 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada NovoRapid PumpCart 100 unidades/ml solución inyectable en cartucho. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** NovoRapid vial. 1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina aspart\* (equivalente a 3,5 mg). 1 vial contiene 10 ml equivalentes a 1.000 unidades. NovoRapid Penfill. 1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina aspart\* (equivalente a 3,5 mg). 1 cartucho contiene 3 ml equivalentes a 300 unidades. NovoRapid FlexPen. 1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina aspart\* (equivalente a 3,5 mg). 1 pluma precargada contiene 3 ml equivalentes a 300 unidades. NovoRapid PumpCart. 1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina aspart\* (equivalente a 3,5 mg). 1 cartucho contiene 1,6 ml equivalentes a 160 unidades. \*La insulina aspart se produce en *Saccharomyces cerevisiae* por tecnología de ADN recombinante. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable. La solución es transparente, incolora y acuosa. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** NovoRapid está indicado para el tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 1 año de edad en adelante. **Posología y forma de administración.**

**Posología.** La potencia de los análogos de insulina, como la insulina aspart, se expresa en unidades, mientras que la potencia de la insulina humana se expresa en unidades internacionales. La dosis de NovoRapid es individual y se determina según las necesidades del paciente. Normalmente debe utilizarse en combinación con insulina de acción intermedia o prolongada. Además NovoRapid puede utilizarse para la perfusión subcutánea continua de insulina (PSCI) en bombas de perfusión. Si es necesario, también puede administrarse por vía intravenosa por médicos u otros profesionales sanitarios. Se recomienda monitorizar la glucosa en sangre y ajustar la dosis de insulina para conseguir un control glucémico óptimo. El requerimiento individual de insulina en adultos y en niños suele estar entre 0,5 y 1,0 unidad/kg/día. En un régimen de tratamiento bolo-basal, un 50-70% de este requerimiento puede ser cubierto con NovoRapid y el restante con una insulina de acción intermedia o prolongada. Puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o sufre una enfermedad concomitante. **Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).** NovoRapid se puede utilizar en pacientes de edad avanzada. Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina aspart en pacientes de edad avanzada. **Insuficiencia renal y hepática.** La insuficiencia renal o hepática puede reducir el requerimiento de insulina del paciente. Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina aspart en pacientes con insuficiencia renal o hepática. **Población pediátrica.** Es preferible administrar NovoRapid en vez de insulina humana soluble en adolescentes y niños de 1 año de edad en adelante en los casos en que un rápido inicio de la acción pueda resultar beneficioso, por ejemplo, en el momento de inyectarse en relación con las comidas. No se ha establecido la seguridad y eficacia de NovoRapid en niños menores de 1 año de edad. No se dispone de datos. **Cambio desde otras insulinas.** Cuando se cambie desde otras insulinas, puede que sea necesario un ajuste de la dosis de NovoRapid y la dosis de insulina basal. NovoRapid tiene un inicio más rápido y una duración de acción más corta que la insulina humana soluble. Cuando se inyecta por vía subcutánea en la pared abdominal, la acción se inicia a los 10-20 minutos de la inyección. El efecto máximo se presenta entre 1 y 3 horas después de la inyección. La duración de acción es de 3 a 5 horas. Se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas después del cambio (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

**Forma de administración.** NovoRapid es un análogo de insulina de acción rápida. NovoRapid se administra por vía subcutánea mediante inyección en la pared abdominal, el muslo, la zona superior del brazo o la región deltoidea o glútea. Siempre se debe rotar el punto de inyección dentro de la misma zona para reducir el riesgo de lipodistrofia. La inyección subcutánea en la pared abdominal asegura una absorción más rápida que en otros lugares de inyección. En comparación con la insulina humana soluble el inicio de acción más rápido de NovoRapid se mantiene independientemente del lugar de la inyección. La duración de acción variará según la dosis, el lugar de inyección, el flujo sanguíneo, la temperatura y el nivel de actividad física. Dado que el inicio de acción es más rápido, NovoRapid, generalmente, debe ser administrado inmediatamente antes de una comida. Cuando sea necesario, Novo Rapid puede ser administrado poco después de una comida. **Perfusión subcutánea continua de insulina (PSCI).** NovoRapid puede utilizarse para la PSCI en bombas de perfusión de insulina. La PSCI se debe administrar en la pared abdominal. Las zonas para realizar la perfusión se deben alternar. Cuando se utiliza en una bomba de perfusión de insulina, NovoRapid no debe mezclarse con otras insulinas. Los pacientes que utilizan PSCI deben ser instruidos en el uso de la bomba y utilizar el depósito y catéter correcto para la bomba (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones). El equipo de perfusión (catéter y cánula) se debe cambiar de acuerdo a las instrucciones suministradas en el prospecto que acompaña al equipo de perfusión. Los pacientes que se administran NovoRapid por PSCI deben tener siempre a mano un sistema de administración de insulina alternativo para poder usarlo si la bomba falla. **Via intravenosa.** Si es necesario, NovoRapid se puede administrar por vía intravenosa lo cual debe ser realizado por un médico u otro personal sanitario. Para administración por vía intravenosa, los sistemas de perfusión con NovoRapid 100 unidades/ml son estables a temperatura ambiente durante 24 horas en concentraciones de 0,05 unidad/ml a 1,0 unidad/ml de insulina aspart en fluidos de perfusión de 0,9% de cloruro sódico, 5% de dextrosa o 10% de dextrosa incluyendo 40 mmol/l de cloruro potásico, utilizando bolsas de perfusión de polipropileno. Aunque sea estable en el tiempo, una cierta cantidad de insulina será inicialmente adsorbida por el material de la bolsa de perfusión. Es necesaria la monitorización de la glucosa en sangre durante la perfusión de insulina. Para ver instrucciones de uso detalladas, consulte el prospecto. **NovoRapid vial. Administración con una jeringa.** Los viales de NovoRapid se utilizan con jeringas de insulina con la correspondiente escala de unidades. Ver sección Incompatibilidades. **NovoRapid Penfill. Administración con un sistema de administración de insulina.** NovoRapid Penfill está diseñado para ser utilizado con los sistemas de administración de insulina de Novo Nordisk y con las agujas NovoFine o NovoTwist. **NovoRapid FlexPen. Administración con FlexPen.** NovoRapid FlexPen es una pluma precargada (con un código de colores) diseñada para ser utilizada con las agujas desechables NovoFine o NovoTwist de hasta 8 mm de longitud. Con FlexPen es posible seleccionar dosis de 1 a 60 unidades en incrementos de 1 unidad. **NovoRapid PumpCart. Administración via Perfusión Subcutánea Continua de Insulina (PSCI).** NovoRapid PumpCart solo se puede utilizar con un sistema de perfusión de bomba de insulina diseñado para ser utilizado con este cartucho, como las bombas de insulina Accu-Chek Insight e YpsoPump. PSCI se debe administrar en la pared abdominal. Se deben alternar las zonas de perfusión. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección Lista de excipientes). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.**

El paciente debe consultar a su médico antes de viajar a diferentes zonas horarias ya que esto podría suponer que el paciente tenga que utilizar la insulina y comer a horas distintas. **NovoRapid PumpCart. Uso incorrecto de NovoRapid PumpCart.** NovoRapid PumpCart solo puede utilizarse con un sistema de perfusión de bomba de insulina diseñado para ser utilizado con este cartucho, como las bombas de insulina Accu-Chek Insight e YpsoPump. No debe utilizarse con otros dispositivos no diseñados para NovoRapid PumpCart, ya que esto puede provocar que se administre una dosis incorrecta de insulina y por tanto una hiper o hipoglucemia. **Hiperoglucemia.** La posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabetes tipo 1, puede ocasionar hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Los primeros síntomas de hiperglucemia generalmente aparecen de forma gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona. En diabetes tipo 1, los acontecimientos hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis diabética la cual es potencialmente mortal. **Hipoglucemia.** La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia. Particularmente en niños, se debe tener cuidado para ajustar las dosis de insulina (especialmente en regímenes bolo-basal) con la ingesta de alimentos, la actividad física y el nivel de glucosa en sangre actual, con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia. Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina. En caso de hipoglucemia o sospecha de hipoglucemia no debe inyectarse NovoRapid. Debe considerarse un ajuste de dosis una vez se haya estabilizado la glucosa en sangre del paciente (ver secciones **Reacciones adversas** y **Sobredosis**). Los pacientes cuyo control glucémico mejora en gran medida, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensiva, pueden experimentar un cambio en sus síntomas usuales de aviso de hipoglucemia y deben ser avisados de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga duración. Una consecuencia de las propiedades farmacodinámicas de los análogos de insulina de acción rápida, es que si se produce una hipoglucemia, ésta puede ocurrir más rápidamente después de la inyección que en el caso de la insulina humana soluble. Como NovoRapid debe administrarse en relación inmediata con una comida, debe tenerse en cuenta el rápido inicio de la acción en pacientes con enfermedades concomitantes o que reciben tratamiento en los que puede esperarse una absorción retardada del alimento. Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, por regla general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Enfermedades concomitantes renales, hepáticas o que afecten a las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea, pueden requerir un cambio en la dosis de insulina. Cuando los pacientes cambian a un tipo diferente de insulina, los síntomas iniciales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar o ser menos pronunciados que aquellos experimentados con su anterior insulina. **Cambio desde otras insulinas.** El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina animal, insulina humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (insulina ADN recombinante versus insulina de origen animal) pueden hacer que sea necesario un cambio en la dosis. Los pacientes que han cambiado otra insulina por NovoRapid pueden necesitar un mayor número de inyecciones diarias o un cambio en la dosis en comparación con la dosis utilizada con sus insulinas habituales. Si es necesario un ajuste, éste se puede realizar con la primera dosis o bien durante las primeras semanas o meses. **Reacciones en el lugar de inyección.** Como con cualquier terapia insulínica, pueden producirse reacciones en el lugar de inyección que incluyen dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y picor. La continua rotación de la zona de inyección dentro de un área determinada reduce el riesgo de desarrollar estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en unos pocos días o unas pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en la zona de inyección pueden requerir la interrupción de NovoRapid. **Combinación de NovoRapid y piglitazona.** Cuando piglitazona fue utilizada en combinación con insulina, se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto debe tenerse en cuenta si se considera el tratamiento combinado de piglitazona y NovoRapid. Si se utiliza esta combinación, se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con piglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardíacos. **Evitar confusiones accidentales/errores de medicación.** Se debe indicar a los pacientes que antes de cada inyección comprueben siempre la etiqueta de insulina, para evitar confusiones accidentales entre NovoRapid y otras insulinas. **Anticuerpos de insulina.** La administración de insulina puede provocar que se formen anticuerpos de insulina. En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos de insulina puede precisar un ajuste de la dosis de insulina con el fin de corregir una tendencia a la hiper- o hipoglucemia. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa. Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente: Antidiabéticos orales, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas. Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol. Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. Ocreotida y lanreotida pueden aumentar o reducir los requerimientos de insulina. El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina. **Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** NovoRapid (insulina aspart) se puede utilizar durante el embarazo. Los datos procedentes de dos ensayos clínicos controlados randomizados (322 y 27 embarazadas expuestas) no mostraron ningún efecto adverso de la insulina aspart sobre el embarazo o sobre la salud de los fetos/recién nacidos cuando se compararon a la insulina humana. Se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de mujeres embarazadas con diabetes (diabetes tipo 2, diabetes tipo 2 o diabetes gestacional) durante todo el embarazo y cuando se planifica el mismo. Los requerimientos de insulina generalmente disminuyen en el primer trimestre del embarazo y aumentan posteriormente durante el segundo y tercer trimestre. Normalmente después del parto, los requerimientos de insulina vuelven rápidamente a los niveles previos al embarazo. **Lactancia.** No hay restricciones en cuanto al tratamiento con NovoRapid en mujeres en periodo de lactancia. La insulino terapia de la madre no presenta riesgos para el niño lactante. Sin embargo, puede resultar necesario ajustar la dosis de NovoRapid. **Fertilidad.** Los estudios de reproducción en animales no han revelado diferencias entre la insulina aspart y la insulina humana

en relación a la fertilidad. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta, (por ejemplo conducir o utilizar máquinas). Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con reducida o nula capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias. **Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas observadas en pacientes que utilizan NovoRapid se deben principalmente al efecto farmacológico de la insulina. La hipoglucemia es la reacción adversa notificada más frecuentemente durante el tratamiento. La frecuencia de las hipoglucemias varía según el tipo de paciente, el régimen de dosis y el nivel de control glucémico (ver sección Reacciones adversas, Descripción de los efectos adversos señalados). Al iniciar el tratamiento con insulina pueden aparecer anomalías en la refracción, edema y reacciones en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hematomas, hinchazón y picor en la zona de inyección). Estas reacciones son generalmente de carácter transitorio. Una rápida mejoría del control de la glucosa en sangre puede estar asociada a una neuropatía dolorosa aguda, que normalmente es reversible. Una intensificación de la terapia insulínica que produzca una repentina mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que un buen control glucémico prolongado disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. **Tabla de efectos adversos.** Los efectos adversos enumerados a continuación están basados en los datos de los ensayos clínicos y se clasifican de acuerdo a su frecuencia y a la clasificación por órganos y sistemas MedDRA. Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención: muy frecuente (≥ 1/10); frecuente (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy rara (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente – Urticaria, exantema, erupciones Muy rara – Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente – Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Rara – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuente – Trastornos de la refracción Poco frecuente – Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente – Lipodistrofia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente – Reacciones en la zona de inyección Poco frecuente – Edema

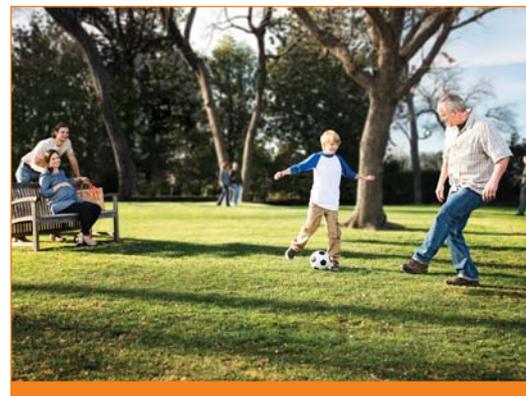
\* ver sección Reacciones adversas, Descripción de los efectos adversos señalados.

**Descripción de los efectos adversos señalados. Reacciones anafilácticas:** La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizada (que incluyen exantema cutáneo generalizado, prurito, sudor; molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad en la respiración, palpitations e hipotensión) es muy rara pero éstas pueden ser potencialmente mortales. **Hipoglucemia:** El efecto adverso notificado con mayor frecuencia es hipoglucemia. Puede aparecer si la dosis de insulina es demasiado alta en relación al requerimiento de insulina. Una hipoglucemia grave puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a una insuficiencia cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de forma repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad no habitual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitations. En ensayos clínicos, la frecuencia de hipoglucemias varía según el tipo de paciente, el régimen de dosis y el nivel de control glucémico. Durante los ensayos clínicos, no hubo diferencias en la frecuencia general de hipoglucemias si consideramos pacientes tratados con insulina aspart comparado con los tratados con insulina humana. **Lipodistrofia:** Puede aparecer lipodistrofia (incluidas lipohipertrófica y lipofrónica) en el lugar de la inyección. La continua rotación del lugar de inyección dentro de un área concreta de inyección reduce el riesgo de desarrollar estas reacciones. **Población pediátrica.** En base a los datos poscomercialización y a los ensayos clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de los efectos adversos observados en la población pediátrica no muestran ninguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia. **Otras poblaciones especiales.** En base a los datos poscomercialización y a los ensayos clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de los efectos adversos observados en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con insuficiencia renal o hepática no muestran ninguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia. **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](mailto:www.notificaram.es). **Sobredosis.** No es posible definir la sobredosis de insulina de forma específica, sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia en fases sucesionales si se administran dosis muy altas en relación con los requerimientos del paciente: ● Los episodios hipoglucémicos leves pueden tratarse con la administración por vía oral de glucosa o productos de alto contenido en azúcar. Por lo tanto, se recomienda que el paciente diabético lleve siempre productos que contengan azúcar. ● Los episodios hipoglucémicos graves, con pérdida del conocimiento, pueden tratarse con glucagón (0,5 a 1 mg) administrado por vía intramuscular o subcutánea por una persona entrenada, o bien con glucosa por vía intravenosa administrada por un médico u otro personal sanitario. Debe administrarse glucosa intravenosa si el paciente no responde al glucagón en 10-15 minutos. Cuando el paciente recupere la consciencia, se recomienda administrarle hidratos de carbono por vía oral para evitar una recaída. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y desarrollo. En ensayos *in vitro*, que incluían el enlace a la insulina y a los puntos receptores de IGF-1 así como los efectos sobre el crecimiento celular, la insulina aspart mostró más o menos el mismo comportamiento que la insulina humana. Los estudios mostraron también que la disociación de la insulina aspart del enlace a los receptores de insulina es equivalente a la de la insulina humana. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Glicerol. Fenol. Metacresol. Cloruro de zinc. Fosfato disódico dihidrato. Cloruro sódico. Ácido clorhídrico (para ajuste del pH). Hidróxido sódico (para ajuste del pH). Agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades.** Las sustancias añadidas a NovoRapid pueden provocar la degradación de la insulina aspart. Este medicamento no debe diluirse o mezclarse con otros, excepto con los fluidos de perfusión descritos en la sección Posología y forma de administración. **Periodo de validez. Antes de abrir:** 30 meses. **NovoRapid vial/NovoRapid Penfill/NovoRapid FlexPen. Durante su uso o cuando se lleva como repuesto:** El producto debe conservarse durante un máximo de 4 semanas. Conservar por debajo de 30°C. NovoRapid PumpCart. Durante su uso o cuando se lleva como repuesto: Cuando se lleva NovoRapid PumpCart como repuesto se puede mantener hasta 2 semanas por debajo de 30°C. A partir de entonces se puede utilizar hasta 7 días por debajo de 37°C en un sistema de perfusión de bomba de insulina diseñado para ser utilizado con este cartucho, como las bombas de insulina Accu-Chek Insight e YpsoPump. **Precauciones especiales de conservación.** Para las condiciones de conservación del medicamento, ver sección Periodo de validez. **Antes de abrir:** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. NovoRapid vial/NovoRapid Penfill. Durante su uso o cuando se lleva como repuesto: Conservar por debajo de 30°C. No refrigerar. No congelar. Conservar el vial/cartucho en el envase exterior para protegerlo de la luz. NovoRapid FlexPen. Durante su uso o cuando se lleva como repuesto: Conservar por debajo de 30°C. No refrigerar. No congelar. Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz. NovoRapid PumpCart. Durante su uso o cuando se lleva como repuesto: Conservar por debajo de 37°C (durante su uso) o conservar por debajo de 30°C (si se lleva como repuesto). No refrigerar. No congelar. Conservar el cartucho en el envase exterior para protegerlo de la luz. **Naturaleza y contenido del envase.** NovoRapid vial. 10 ml de solución en un vial (vidrio tipo 1) cerrado con un disco (goma bromobutilo/ polisopreno) y un precinto de seguridad de plástico. Envases de 1 o 5 viales de 10 ml o un envase múltiple que contiene 5 envases de 1 vial x 10 ml. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. NovoRapid Penfill. 3 ml de solución en un cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (bromobutilo) y un cierre de goma (bromobutilo/polisopreno). Envases de 5 y 10 cartuchos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. NovoRapid FlexPen. 3 ml de solución en un cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (bromobutilo) y un cierre de goma (bromobutilo/polisopreno) en una pluma precargada, multitodis y desechable hecha de polipropileno. Envases con 1 (con o sin agujas), 5 (sin agujas) y 10 (sin agujas) plumas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. NovoRapid PumpCart. 1,6 ml de solución en un cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (bromobutilo) y un cierre de goma (bromobutilo/polisopreno). Envase de 5 cartuchos y un envase múltiple con 25 cartuchos (5 envases de 5 cartuchos). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** No utilice este medicamento si advierte que la solución no es transparente, incolora y acuosa. Si NovoRapid se ha congelado, no debe utilizarse. Se debe advertir al paciente que deseché la aguja después de cada inyección. NovoRapid se puede utilizar en un sistema de bomba de perfusión (PSCI) según se ha descrito en la sección Posología y forma de administración. Se han evaluado los catéteres en los que la superficie interior está hecha de polietileno o poliolefina y se han encontrado compatibles con el uso en bombas. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con el se realizará de acuerdo con la normativa local. Las agujas, jeringas, cartuchos, plumas precargadas y los equipos de perfusión no se deben compartir. El cartucho no se debe rellenar. En caso de emergencia en pacientes en tratamiento con NovoRapid (hospitalización o mal funcionamiento de la pluma), se puede extraer NovoRapid de un cartucho de NovoRapid o una pluma precargada con una jeringa de insulina de 100 U. NovoRapid PumpCart. NovoRapid PumpCart es un cartucho precargado listo para su uso directamente en la bomba. Consulte el prospecto donde se proporcionan instrucciones detalladas para su uso. Para asegurar la correcta dosificación, NovoRapid PumpCart no se debe utilizar en una pluma de insulina. NovoRapid PumpCart solo debe utilizarse con un sistema de perfusión de bomba de insulina diseñado para ser utilizado con este cartucho, como las bombas de insulina Accu-Chek Insight e YpsoPump, como se describe en la sección Posología y forma de administración. Se han evaluado los catéteres en los que la superficie interior está hecha de polietileno o poliolefina y se han encontrado compatibles con el uso en bombas. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca. **NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** NovoRapid vial EU/199/19/001 EU/199/19/008 EU/199/19/015 NovoRapid Penfill EU/199/19/003 EU/199/19/006 NovoRapid FlexPen EU/199/19/009 EU/199/19/010 EU/199/19/011 EU/199/19/017 EU/199/19/018 NovoRapid PumpCart EU/199/19/024 EU/199/19/025. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 7/Septiembre/1999 Fecha de la última renovación: 30/Abril/2009. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 10/2016. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **Presentación, precio y condiciones de prescripción y financiación:** NovoRapid FlexPen 100 U/ml solución inyectable en pluma precargada; envase con 5 FlexPen de 3 ml. PVP IVA: 46,97 €. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. TLD. NovoRapid 100U/ml solución inyectable en vial: 1 vial IVA: 46,97 €. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. TLD. NovoRapid 100U/ml solución inyectable en vial: 1 vial IVA: 46,97 €. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. TLD. NovoRapid 100U/ml solución inyectable en vial: 1 vial IVA: 46,97 €. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. TLD. NovoRapid PumpCart 100 unidades/ml solución inyectable en cartucho; 5 cartuchos de 1,6 ml. PVP IVA: 23,46 €. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. TLD. Medicamentos sujetos a prescripción médica. El uso de NovoRapid en niños de 1 a 2 años está pendiente de resolución administrativa de precio y reembolso.

NovoRapid® es...

**mi TIPO**

de insulina rápida  
para control prandial



## NovoRapid® la insulina rápida más prescrita en el mundo<sup>1</sup> que ofrece a los pacientes:

Control prandial con un perfil  
de eficacia y seguridad **probado**  
en más de 200 estudios<sup>2</sup>

**Dosificación flexible** antes  
o después de las comidas<sup>3</sup>

**Intensificación paso a paso,**  
ajustada por el paciente<sup>4</sup>

**NovoRapid® FlexPen®** con la  
confianza de millones de personas<sup>1</sup>



Disponible en dispositivo **NovoPen Echo®**  
con **NovoRapid® Penfill®**. Uso adecuado  
para pacientes pediátricos<sup>3,5\*</sup>



\*De 2 años en adelante.

**NovoRapid® PumpCart®** el primer cartucho  
precargado listo para usar en bombas de insulina<sup>3\*\*</sup>



\*\*Compatible con Accu-Chek Insight®.

**Referencias:** 1. IMS Health Database. Internal calculations based on IMS Health database, ATC Class 4, MAT Jan 2016 version. 2. Literature search on 2015.03.24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> search string based on ("insulin lispro" [All Fields] OR "insulin glulisine" [All Fields] OR "insulin aspart" [All Fields]) AND ("elderly" [All Fields] OR "pregnancy" [All Fields] OR "adolescents" [All Fields] OR "children" [All Fields] OR "Type 1" [All Fields] OR "Type 2" [All Fields] OR "Pump" [All Fields] OR "Hospital" [All Fields] OR "renal impairment" [All Fields] OR "hepatic impairment" [All Fields]) AND Clinical Trial [ptyp], resulting in 206 randomised controlled trials for NovoRapid®, 257 for insulin lispro and 56 for insulin glulisine. 3. Ficha técnica de NovoRapid®. 4. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DH. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomized, treat-to-target clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:30-37. 5. Instrucciones de uso de NovoPen Echo®.