

SULFONILUREAS: gliclazida y glimepirida

Sáez Valencia G, Pagán Núñez FT, Pascual Martínez M. Servicio de Farmacia
Gerencia de Atención Integrada de Almansa

Las sulfonilureas constituyen un grupo clásico de anti-diabéticos orales autorizado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con amplia experiencia de uso, eficacia demostrada y bajo coste. Aunque la eficacia de las diferentes sulfonilureas es similar, glimepirida y gliclazida han evidenciado diferencias en el perfil de seguridad que pueden ser relevantes desde un punto de vista terapéutico.

INDICACIONES

Las sulfonilureas (SU) están indicadas en monoterapia y terapia combinada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), cuando la dieta, el ejercicio físico y la reducción de peso no son suficientes para controlar en niveles adecuados la glucemia del paciente^{1, 2, 3, 4}.

POSOLOGÍA

En general se recomienda tomar las SU antes del desayuno y/o de la comida principal. Los alimentos interfieren en la absorción, salvo para gliclazida y glimepirida, por lo que se aconsejan tomar con 30 minutos de antelación a la comida. El paciente debe hacer una ingesta regular de alimentos. La dosis hay que individualizarla en función de las características del paciente, utilizando la dosis mínima que consiga el control. En caso de ajuste, aumentar paulatinamente hasta llegar a la dosis de mantenimiento (ver tabla)⁵.

Gliclazida	Inicio con 30 mg/día. La dosis puede aumentarse según control glucémico cada 4 semanas hasta 60 ó 120 mg/día. Toma única.
Glimepirida	Inicio con 1 mg/día. La dosis puede aumentarse según control glucémico cada 1-2 semanas hasta 2 a 4 mg/día. La dosis máxima es 6 mg/día. Toma única.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Las SU regulan la secreción de insulina cerrando los canales de potasio sensibles a ATP en la membrana de la célula beta del páncreas, que induce la despolarización y la entrada de calcio en la célula, y a su vez, la liberación de insulina por exocitosis. Además existen otros efectos extrapancreáticos como son, el aumento de sensibilidad del tejido periférico a la insulina y la disminución de la producción de glucosa por el hígado⁵.

Las SU se metabolizan en el hígado dando lugar a metabolitos activos (glipizida), parcialmente activos (glibenclamida, glimepirida) e inactivos (gliclazida), que se excretan en cantidades más o menos significativas por vía renal. La excreción biliar es significativa en glimepirida y algo menor con glipizida. Hay que evitar glibenclamida en pacientes con insuficiencia renal, incluso leve, debido a que varios de sus metabolitos se excretan por vía renal y son moderadamente activos con riesgo de hipoglucemia^{1, 2, 3, 4}.

EFICACIA CLÍNICA

En el UK Prospective Diabetes Study (UKPDS33)⁶ se incluyeron 3.867 pacientes con DM2 recientemente diagnosticada, a los que se asignó aleatoriamente terapia convencional (restricción dietética) o terapia intensiva con SU (clorpropamida, glibenclamida o glipizida) o insulina. En un periodo de intervención de 10 años se observaron reducciones significativas en las **complicaciones microvasculares** (25% IC 95 % 7-40), y reducciones no significativas en la mortalidad asociada

a diabetes (10 %) y en la mortalidad por cualquier causa (6%). No hubo diferencias entre SU e insulina. En el seguimiento posterior de 10 años de los pacientes supervivientes⁷, aunque no hubo intervención y por tanto los pacientes pudieron cambiar de tratamiento, en el grupo inicialmente tratado con SU o insulina, se mantuvo el efecto protector sobre complicaciones microvasculares (24%) y la reducción en el **riesgo de infarto de miocardio** (15%) y de **mortalidad por cualquier causa** (13%) alcanzó significación estadística.

En cuanto a la eficacia medida en base a una variable intermedia, como es la reducción de los niveles de glucosa y de la **hemoglobina glicosilada (HbA1c)**, las SU han demostrado en múltiples ensayos clínicos (ECA) su elevada eficacia en relación con otros anti-diabéticos, tanto en **monoterapia**, como en terapia combinada con otros anti-diabéticos⁸. No se han evidenciado diferencias de eficacia entre las diferentes SU.

La eficacia de la SU medida como reducción de HbA1c fue analizada específicamente en una revisión sistemática (RS) que incluyó 31 ECA con una duración de 12 semanas a 3 años publicados hasta diciembre de 2012. Los 9 ECA de SU en **monoterapia** registraron un descenso de 1.51% (IC95% 1.25-1.78) de HbA1c frente a placebo. En los 4 ECA de SU **añadidas** a otros tratamientos orales, el descenso fue de 1.62% (IC 95% 1.0-2.24) comparado con placebo más otro tratamiento oral. Añadido a insulina, el descenso fue de 0.46 (IC 95% 0.24-0.69). Un dato importante fue que las dosis más altas de SU no conseguían reducciones mayores en HbA1c⁹.

Una RS de eficacia y seguridad de glimepirida comparada con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4), ambos **asociados a metformina** (MET) como segunda línea de tratamiento, seleccionó 4 ECA que cumplieron los criterios de inclusión. El grupo de glimepirida+MET consiguió mejores resultados en todas las variables de eficacia. Un 12% más de reducción de HbA1c que la combinación iDPP4+MET, la diferencia media ponderada fue de -0.12 (IC 95% -0.16- -0.07). La proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA1c <7% fue favorable a glimepirida OR 1.14 (IC 95% 1.01-1.28). También fue favorable a SU los abandonos por falta de eficacia¹⁰.

SEGURIDAD

Numerosos ensayos clínicos han medido la incidencia de efectos adversos asociados al uso de las SU. Así en la citada RS de SU se incluyeron 10 ECA y se recogieron **las hipoglucemias leves-moderadas** (clínica referida por el paciente o valor de glucosa <55-60 mg/dl) siendo más frecuentes en el grupo tratado con SU riesgo relativo (RR 2.41 (IC 95% 1.41-4.10)) sin embargo no se constataron hipoglucemias **severas** y el total de eventos adversos severos en 7 ECA no fue mayor en el grupo de SU. En 12 ECA se analizaron los cambios en el **control del peso**, en el grupo de pacientes con SU se produjo un incremento de peso medio de 2.31 kg (95% CI 1.31-3.32) frente a otros grupos⁹.

Respecto a la incidencia de hipoglucemia, un meta-análisis posterior, que incluyó 22 ensayos clínicos con SU, cuantificó un 10.1% (IC 95% 7.3-13.8%) el porcentaje de pacientes que

experimentaron hipoglucemias con glucosa ≤ 3.1 mmol/L y en un 0.8% (95% CI 0.5–1.3%) los que experimentaron hipoglucemias severas (requieren asistencia de terceros). **La hipoglucemias fueron menos frecuentes con gliclazida**, con un 1.4% (95% CI 0.8–2.4%) y un 0.1% (95% CI 0–0.7%) y más frecuentes con glibeprida con un 15.5% (95% CI 12.3–19.2%) y un 0.9% (95% CI 0.6–1.3%) En cualquier caso, en los estudios incluidos en la revisión, la incidencia anual de hipoglucemias severas variaba entre el 0 y el 0.1 %¹¹.

La **seguridad cardiovascular** de todos los antidiabéticos ha sido puesta en cuestión por numerosos estudios y continua siendo un área con una importante incertidumbre. En el caso de las SU, tanto el citado estudio UKPDS33³, como en ensayos clínicos posteriores, si bien no estaban diseñados para ese fin, no han evidenciado la relación entre mortalidad por infarto de miocardio y tratamiento con SU sugerida en los años 70 por el estudio UGDP.

No obstante, en relación con las cuestiones de seguridad cardiovascular, la información disponible sugiere asimismo la existencia de diferencias relevantes entre las distintas SU. Así en una RS reciente que incluyó 18 estudios, con 167.327 pacientes de los que fallecieron 14.970 (9%), se analizaron las diferencias de riesgo de mortalidad-cardiovascular (MCV) o por cualquier causa (MCC) entre SU con modelos de efectos aleatorios para comparaciones directas y con meta-análisis en red para incorporar los datos de las comparaciones directas e indirectas. Para la MCC, el RR en relación con glibenclamida fue de 0.65 (IC 95% 0.53-0.79) para gliclazida, de 0.83 (0.68-1.00) para glibeprida, y de 0.98 (0.80-1.19) para glipizida. Para la MCV, el RR comparado con glibenclamida fue de 0.60 (IC 95% 0.45-0.84) para gliclazida, de 0.79 (0.57-1.11) para glibeprida, y de 1.01 (0.72-1.43) para glipizida. La conclusión final fue que **gliclazida y glibeprida** presentan menor riesgo de MCC y MCV que glibenclamida¹².

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Existe consenso internacional en señalar MET como primera opción en el tratamiento de DM2.

El “National Institute Health and Care Excellence” (NICE) intensifica el tratamiento de MET con una SU, o un iDPP4 o pioglitazona (PIO). También considera cualquiera de estos tres grupos como alternativa a MET. Si en el primer nivel de intensificación de tratamiento de DM2 está contraindicada MET, se puede asociar SU a iDPP4 o PIO, o bien entre ellas. Si fuese necesaria triple terapia, se asocian a MET y SU, un iDPP4 o PIO. En pacientes con IMC > 35 kg/m² se puede combinar tratamiento con un agonista de receptor del GLP-1¹³.

El documento de consenso para 2016 de la “American Diabetes Association” (ADA) recomienda que si tras tres meses de tratamiento con MET no se consigue control, se añade un segundo antidiabético oral (ADO) en función de las características del paciente, que puede ser una SU, recordando que este grupo en relación con el resto, tiene una amplia experiencia de uso, es altamente eficaz, reduce las complicaciones microvasculares, presenta riesgo moderado de hipoglucemias, posible ganancia de peso y su coste es bajo. Si de nuevo en tres meses no hay control, se añade un tercer ADO, entre los que vuelve a considerar a las SU¹⁴.

CONCLUSIONES

1. Las sulfonilureas se sitúan en el segundo escalón terapéutico de la diabetes mellitus 2 combinadas con metformina o como alternativa en intolerancia o contraindicación.
2. Su amplia experiencia de uso, adecuada eficacia, evidencia de prevención de morbi-mortalidad y bajo coste, avalan su elección.
3. Gliclazida, respecto al resto de SU, presenta una baja incidencia de hipoglucemias, y menor mortalidad.

Grupo terapéutico: A10BB. Sulfonilureas.

Condiciones de dispensación: Receta médica. Aportación reducida.

COSTE TRATAMIENTO / AÑO COMPARATIVO

Glibeprida 4 mg/24 horas	61,93 €
Gliclazida 60 mg/24 horas	67,08 €
Repaglinida 6 mg/24 horas	136,02 €
Pioglitazona 30 mg/24 horas	391,92 €
Dapagliflozina 10 mg/24 horas	674,99 €
Sitagliptina 100 mg/24 horas	729,35 €
Liraglutida 1,2 mg/24 horas	1.680,95 €

Fuente: facturación mayo 2016.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica glibenclamida . Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/48545/FT_48545.pdf. Acceso 01/03/0216.
2. Ficha técnica glibenclamida . Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/48545/FT_48545.pdf. Acceso 01/03/0216.
3. Ficha técnica glipizida . Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/51293/FT_51293.pdf. Acceso 01/03/0216.
4. Ficha técnica gliclazida . Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63644/FT_63644.pdf. Acceso 01/03/0216.
5. Pinés Corrales, PJ. “Fármacos secretagogos clásicos y sensibilizadores a la insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2”. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Manual del Residente de Endocrinología y Nutrición, ISBN 978-84-606-8570-8.
6. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 12:837-853.
7. Bennett et al. Comparative Effectiveness and Safety of Medications for Type 2. Diabetes: An Update Including New Drugs and 2-Drug Combinations. *Ann Intern Med*. 2011;154:602-613.
8. Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D., David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
9. Hirst JA and col. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013 May 56(5):973-84.
10. Amate JM, Lopez-Cuadrado T, Almendro N. Effectiveness and safety of glibeprida and iDPP4, associated with metformin in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2015 Mar 69(3):292-304.
11. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 Jan, 30(1):11-22.
12. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabet Endocrinol*. 2015 Jan; 3(1):43-51.
13. NICE clinical guideline NG28. Type 2 diabetes in adults: management. Last modified: December 2015.
14. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care* 39(1), Jan 2016.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés, Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia. SESCAM

Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00. FAX: 925/27.41.44. E-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: TO-602-2012