

Ensayo clínico para evaluar la efectividad de una combinación fija de glimepirida y metformina en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Víctor Hugo Olmedo-Canchola, Jorge Enters-Altés, Rosa E del Angel-Cruz, María de Lourdes Rosas-Heredia

RESUMEN

En México existen cuatro combinaciones de sulfonilurea-biguanida: glibenclamida-metformina, clofendiramina-clorpropamida-metformina, glibenclamida-fenformina y glimepirida-metformina. Esta última se utilizó para evaluar la efectividad de esta combinación en comparación con todas las sulfonilureas-biguanidas existentes en nuestro contexto. El estudio incluyó a 108 pacientes que recibieron una dosis equivalente de glimepirida-metformina en lugar de la sulfonilurea-biguanida. Se excluyó a los pacientes tratados con glimepirida-metformina durante los dos últimos meses, y se incluyó a los que tuvieron concentraciones de HbA_{1c} entre 8 y 10% durante los últimos seis meses. Los pacientes con cetoacidosis o glucemia mayor de 250 mg/dL se eliminaron. La edad promedio fue de 61.47 años en mujeres y 58.55 en hombres. El promedio de glucosa en ayuno fue de 166 mg/dL en ambos grupos. Todos los pacientes tuvieron concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos mayores de 200 mg/dL. Se evaluaron cuatro períodos bimestrales (0, 1, 2 y 3) en los que se encontró que al inicio del estudio, las concentraciones de HbA_{1c} plasmática fueron, en promedio, de 8.9% y durante el cuarto período (semana 17 a 24) de 7.5%, lo que significó un descenso de 1.4%.

Palabras clave: sulfonilurea, hemoglobina glucosilada, glucosa.

Desde que aparecieron los resultados iniciales del *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), que demostraron la disminución de riesgos cardiovasculares¹ con tratamiento intensivo para control de la diabetes mellitus, se han continuado

Servicio de Medicina Interna del Hospital Ángeles Clínica Londres. México DF.

Correspondencia: volmedoc@yahoo.com

Recibido: febrero 2012. Aceptado: noviembre 2012.

Este artículo debe citarse como: Olmedo-Canchola VH, Enters-Altés J, Del Angel-Cruz RE, Rosas-Heredia ML. Ensayo clínico para evaluar la efectividad de una combinación fija de glimepirida y metformina en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Med Int Mex 2013;29:159-163.

ABSTRACT

In Mexico are four Sul/Big mixtures: Glib/Met, Clor/Met, Glib/Fen and Glim/Met. This last one was used for evaluate the effectiveness of this combination in comparison to Sul/Big. Our study included 108 patients who received an equal doses of glimepirida-metformina instead of Sul/Big. We excluded patients that had been used Glim/Met for the last two months, but we included those whose HbA_{1c} levels were between 8% and 10% for the last six months, and finally, patients who developed ketoacidosis or with glycemic over 250 mg/dL were eliminated. The age average was 61.47 years in women and 58.55 in men; the fasting glucose average was 166-mg/dL for both groups. All the patients presented cholesterol seric levels and triglycerides seric levels over 200 mg/dL. We proceeded to evaluate four bimestrial periods (0, 1, 2 & 3), in which we founded that, in the beginning of the study, the plasmatic HbA_{1c} levels showed an average of 8.9% and during the fourth period (17th- 24th week) the result was a 7.5%, it means a diminished of 1.4%.

Key words: Sulfonylurea, Glycosylate hemoglobin, Glucose.

realizando estudios de investigación² enfocados a buscar tratamientos farmacológicos útiles para el control metabólico de la glucemia. En México se han planteado los lineamientos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 respecto a la prescripción de combinaciones fijas de hipoglucemiantes orales³ que establecen que la primera combinación sugerida es con sulfonilurea y biguanida. En la actualidad, en México existen cuatro combinaciones fijas de sulfonilurea con biguanida: 1) glibenclamida con metformina, 2) clofendiramina con metformina, 3) glibenclamida con fenformina, y glimepirida con metformina. La combinación de glibenclamida y metformina tiene más de 20 años en el mercado mexicano y cuenta con diversos estudios que avalan su efectividad en el control metabólico de la diabetes mellitus. Este estudio pretende evaluar la efectividad de la combinación fija de glimepirida

con metformina, al compararlo con la combinación fija de otras sulfonilureas con biguanida.

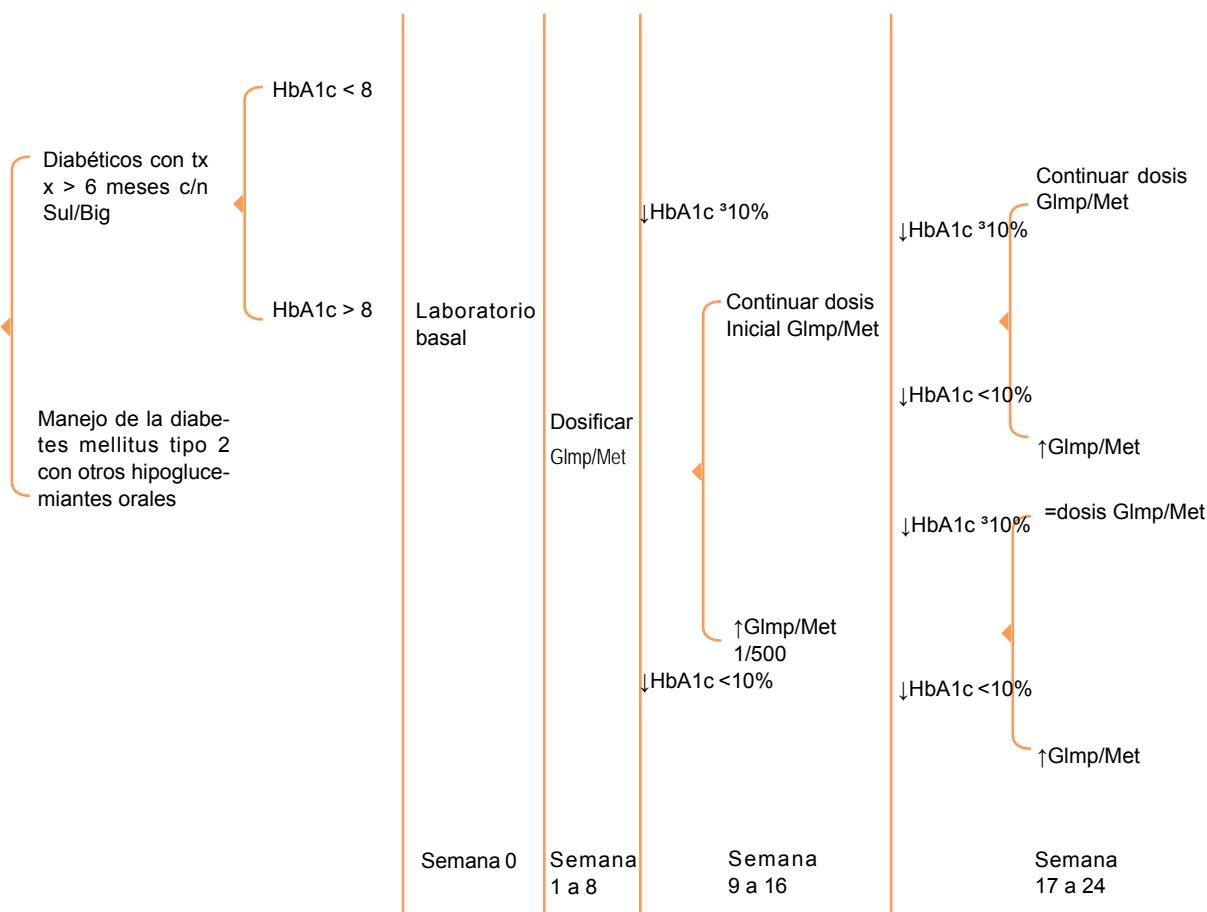
El objetivo de este estudio fue conocer la efectividad de la combinación fija de glimepirida con metformina para el control metabólico de la diabetes mellitus tipo 2, en comparación con una dosis equivalente de las otras combinaciones de sulfonilureas con biguanidas existentes en nuestro país.

MATERIAL Y MÉTODO

Ensayo clínico controlado, no aleatorio, con autocontroles. Los criterios de inclusión al estudio fueron: enfermos atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital Ángeles Clínica Londres, de uno y otro sexo, entre 40 y 80 años de edad, residentes en la Ciudad de México, que hubieran mantenido concentraciones de $\text{HbA}_{1c} > 8$ y $< 10\%$ durante seis meses, a pesar de llevar una dieta adecuada para

diabético, según su edad, talla, peso y actividad física, que cumplieran con la prescripción farmacológica establecida por el médico, que acepten participar en el estudio y firmen la carta de consentimiento informado.

Criterios de exclusión: enfermos que previamente hubieran tenido cualquier tipo de reacción adversa a: sulfas, sulfonilureas o biguanidas, enfermos que durante los dos meses previos fueron tratados con la combinación de glimepirida-metformina, quienes antes de iniciar el estudio tuvieron elevaciones de: transaminasa glutámico oxalacética, transaminasa glutámico pirúvica, bilirrubina total, o fosfatasa alcalina mayor o igual a 2.5 las concentraciones normales de cualquiera de ellos, quienes tenían concentraciones de creatinina³ menores de 1.6 mg/dL, estuvieran siendo tratados con esteroides por cualquier vía de administración, enfermos con cardiopatía isquémica inestable o con hipertensión arterial descompensada.



Criterios de eliminación: enfermos que durante el periodo de estudio tuvieron cetoacidosis diabética o concentraciones de glucemia mayores de 250 mg/dL, pacientes hospitalizados por cualquier causa, o quienes se aplicaron insulina o cualquier otro fármaco para control de la diabetes mellitus, enfermos a quienes se debió reducir la cantidad total de kilocalorías previamente establecida, y pacientes que no lograron completar 16 semanas de seguimiento.

Procedimientos

Se revisaron los expedientes de enfermos diabéticos atendidos en el servicio de Medicina Interna para separar a los tratados con una combinación fija de sulfonilurea con biguanida y que tuvieran determinación de hemoglobina glucosilada (HbA_1c) durante los dos meses previos. Quienes tuvieron concentraciones de $\text{HbA}_1\text{c} \geq 8\%$ y llenaran los criterios de inclusión se les llamó por teléfono para que acudieran a consulta y se les invitó a participar en el estudio; quienes aceptaron y firmaron la carta de consentimiento informado se incluyeron a este estudio.

Semana 0

Solicitud de exámenes de laboratorio: glucemia, hemoglobina glucosilada, BUN y creatinina, colesterol total, HDL y VDL, triglicéridos, transaminasa glutámico pirúvica y glutámico oxalacética, bilirrubinas y fosfatasa alcalina y examen general de orina.

A los enfermos que cumplían los criterios de elegibilidad se les explicó el objetivo del proyecto y los posibles efectos adversos; se insistió en la posibilidad de abandonar el estudio si ellos lo decidían. Quienes aceptaron participar y firmaron la carta de consentimiento informado se incluyeron al protocolo.

Registro de variables demográficas (sexo y edad); somatométricas (peso, talla, tensión arterial, frecuencia cardiaca); de la enfermedad (tiempo de evolución de la diabetes y tratamiento, enfermedades concomitantes y tratamientos prescritos); y variables de control (exámenes de laboratorio solicitados).

Semana 1 a 8

Sustitución de la combinación previa de sulfonilurea con biguanida por la combinación fija equivalente de glimepirida con metformina. La determinación de la equivalencia posológica se realizó con base en la sulfonilurea utilizada de acuerdo con el siguiente esquema:

- Dosis total diaria de glibenclamida/2.5 = dosis total diaria de glimepirida
- Dosis total diaria de clorpropamida/62.5 = dosis total diaria de glimepirida

La dosificación de la combinación de glimepirida-metformina se realizó en fracciones de 1/500, 2/1000 y 4/1000 mg. Cuando la dosis correspondía a 6 mg de glimepirida se administraron dos tabletas por la mañana y una por la noche de la dosis fija de glimepirida-metformina 2/1000 mg; cuando la dosis correspondía a 8 mg de glimepirida se administró una tableta por la mañana y otra por la noche de la dosis fija de glimepirida-metformina 4/1000 mg. La dosis máxima diaria permitida de glimepirida-metformina fue de 8/2000 mg.

Semana 9 a 16

A los enfermos con concentraciones de HbA_1c iguales o con disminución menor de 10% de la cifra previa, se les incrementó la combinación de glimepirida-metformina en dosis 1/500 mg, respectivamente, o hasta alcanzar una dosis máxima diaria de 8/2000 mg.

Los enfermos que lograron concentraciones de HbA_1c con disminución mayor de 10% de la cifra previa, continuaron con la dosis inicial de glimepirida-metformina.

Semana 17 a 24

Los enfermos con concentraciones de HbA_1c iguales o con disminución menor de 10% de la cifra previa, les fue incrementada la combinación de glimepirida-metformina en dosis 1/500 mg, respectivamente, o hasta alcanzar una dosis máxima diaria de 8/2000 mg.

Los enfermos que lograron concentraciones de HbA_1c y disminución mayor de 10% de la cifra previa, continuaron con la dosis inicial de glimepirida-metformina.

En las semanas 8, 16 y 24 a todos los enfermos se les realizó un examen clínico general, que incluyó: peso, tensión arterial, frecuencia cardiaca, y exploración física. Se interrogó específicamente acerca de los síntomas adicionales que hubieran tenido, enfermedades concomitantes y se analizó cualquier modificación al tratamiento dietético o farmacológico. Se realizaron exámenes de laboratorio: glucemia, hemoglobina glucosilada, BUN y creatinina, colesterol total, de alta y baja densidad, triglicéridos, transaminasa glutámico pirúvica y glutámico oxalacética, bilirrubinas y fosfatasa alcalina y examen general de orina.

En cada una de estas visitas se registraron las variables somatométricas (peso, tensión arterial, frecuencia cardiaca); de la enfermedad (modificaciones en el tratamiento, enfermedades concomitantes y tratamientos utilizados); y variables de control (exámenes de laboratorio solicitados).

Los datos se almacenaron en una base de datos electrónica para su análisis final.

Análisis estadístico

El procesamiento estadístico se efectuó con el software estadístico SPSS V12.

Variables demográficas y somatométricas (sexo, edad, peso, talla, tensión arterial, frecuencia cardiaca):

Se obtuvo una variable adicional que corresponde al índice de masa corporal (IMC) con la siguiente fórmula: IMC = peso/talla². Estas variables se describen con promedios y desviación estándar. Los cambios en aquéllas se probaron con la t para muestras relacionadas o, en caso de que no existir homogeneidad de varianzas, la prueba de rangos relacionados de Wilcoxon en cada una de las determinaciones con los datos previos inmediatos.

Variables de control (exámenes de laboratorio solicitados):

Se utilizaron para probar la eficacia de la combinación fija de glibenclamida con metformina. Para comparar los cambios obtenidos desde la basal se utilizó ANCOVA de dos vías, grupo de tratamiento e interacción de tratamiento. Las comparaciones intratratamiento se realizaron con la t para muestras relacionadas o, en caso de que no existiera homogeneidad de varianzas, la prueba de rangos relacionados de Wilcoxon en cada una de las determinaciones con los datos previos inmediatos.

RESULTADOS

Este estudio se realizó en el servicio de Medicina Interna del Hospital Ángeles Clínica Londres, de junio de 2002 a junio de 2005. Se reclutaron 112 enfermos que cumplían los criterios de inclusión; sin embargo, cuatro de ellos se eliminaron por haber incurrido en alguno de los aspectos previamente considerados para tal situación. Al final, completaron el estudio 108 pacientes diabéticos, de los que 59 eran mujeres y 49 hombres, con edad promedio de 60 años e IMC promedio de 28.07 kg/m². Al ingresar al estudio tenían hemoglobina glucosilada promedio de 8.9% y glucosa de ayuno promedio

de 166 mg/dL. Al dividir los grupos por sexo se encontró que la edad media para las mujeres fue de 61.47 años y para los hombres 58.55 años. El tiempo de evolución medio de la diabetes mellitus tipo 2 en las mujeres fue de 126 meses contra 103 meses en el grupo de los hombres. El IMC fue similar en ambos grupos: 28.1 kg/m² para mujeres y 28.05 kg/m² en hombres. La glucosa plasmática de ayuno media para el grupo de mujeres fue de 171 mg/dL con respecto a 159 mg/dL para los hombres. La hemoglobina glucosilada media fue la misma para ambos grupos 8.9% (DE 0.5). En el Cuadro 1 puede verse el resto de las variables al ingreso del estudio. Al dividir a los pacientes por grupo de edad y sexo se encontró que los límites de edad fueron 40 y 49 años; se incluyeron 13 mujeres por 15 hombres con total de 28, a diferencia de los límites de 70 y 80 años en los que el grupo de mujeres era de 21 por 9 de los hombres (Cuadro 2).

Para evaluar el cambio promedio de hemoglobina glucosilada se tomaron cuatro mediciones séricas, una basal en la visita 0 y tres posteriores con intervalos de dos meses (visitas 1,2 y 3). En la visita 0 (basal) tuvo un promedio de 8.9% y aquí se realizó el cambio y titulación de sulfonilurea con biguanida por glimepirida-metformina. Posteriormente se encontró un valor sérico de HbA_{1c} de 8.0% durante la visita 1 y de 7.9% en la visita 2 y, finalmente, en la visita 3 la HbA_{1c} fue de 7.5%. De esto se evidencia un descenso de 1.4% de HbA_{1c} de la visita 0 con respecto a la visita 3, con p <0.001 (Figura 1).

Durante cada una de las visitas se evaluaron las diferentes dosis de glimepirida; se encontró que la dosis máxima para la visita 0 fue de 8 mg y la mínima de 2 mg, con una media de 5.07 mg y, en lo que respecta a la visita 3, la dosis máxima de glimepirida fue de 8 mg y la mínima de 3 mg, con una media de 6.77 mg (DE 1.495), Cuadro 3. No se encontraron modificaciones, ni cambios estadísticamente significativos respecto al resto de las variables de control, incluido el colesterol, triglicéridos, creatinina, transaminasas ni bilirrubinas. En la Figura 2 se observan las modificaciones de la glucosa a lo largo de las diversas visitas. Ningún paciente que participó en el estudio reportó efectos adversos atribuibles al producto utilizado; tampoco hubo defunciones de los participantes durante el tiempo que duró el estudio.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto la efectividad de la combinación fija de glimepirida con

Cuadro 1. Variables de control al ingreso del estudio

	Casos	Mujeres media	DE	Casos	Hombres media	DE
Edad	59	61.47	12.41	49	58.55	11.26
Evolución de la diabetes mellitus		126	62.6		103	65.4
IMC		28.1	3.06		28.05	3.21
Glucosa		171	42.3		159	41.54
HbA1c		8.9	0.5		8.9	0.5
Creatinina		0.97	0.33		1.1	0.32
Colesterol		236	30.7		231	24
TGCD		227	52.4		231	49.5

IMC = Índice de masa corporal, HbA1c = Hemoglobina glucosilada, TGCD = Triglicéridos, DE = Desviación estándar.

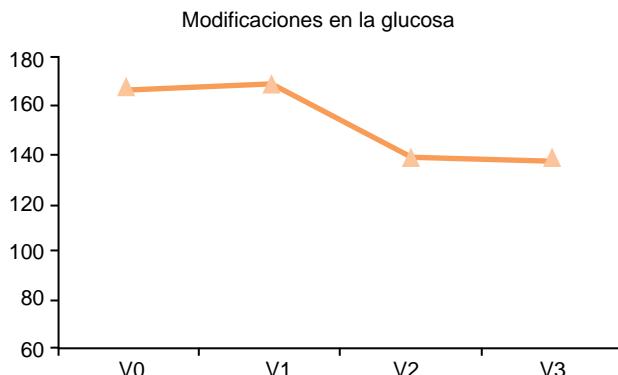
Cuadro 2. Pacientes por grupo de edad y sexo

Edad	Sexo		
	Mujer	Hombre	Total
40 a 49	13	15	28
50 a 59	13	10	23
60 a 69	12	15	27
70 a 79	21	9	30
Total	59	49	108

**Figura 1.** Cambios en la hemoglobina glucosilada, de acuerdo con las diferentes visitas realizadas.**Cuadro 3.** Dosis de glimepirida en las diversas visitas

	N	Mínima	Máxima	Media	Desv. Est.
V1	108	2	8	5.07	2.036
V2	108	2	8	5.55	1.945
V3	108	3.00	8.00	6.3148	1.69468
V4	108	3	8	6.77	1.495

metformina en el control de la glucosa en ayuno y de la hemoglobina glucosilada. Puesto que la posología de la combinación es de cada 24 horas y en la dosis repartida cada 12 horas, hubo mayor apego al tratamiento con la

**Figura 2.** Modificaciones en la glucosa plasmática con respecto a las diferentes visitas

primera. Ninguno de los sujetos de estudio experimentó efectos adversos atribuibles al fármaco y no hubo ningún fallecimiento relacionado con la combinación glimepirida con metformina. La HbA_{1c} fue de 8.9% promedio al inicio y de 7.5% al término del estudio, es decir, hubo un descenso de 1.4% total de HbA_{1c} en los pacientes tratados con una dosis equivalente de glimepirida con metformina.

Nota: los autores declaran no tener conflicto de interés alguno en relación con su participación en el estudio.

REFERENCIAS

- Stratton IM, Adler AL, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 1997;314:151-1515.
- Mooradian A. Cardiovascular disease in Diabetes Mellitus type 2. Arch Intern Med 2003; 163:33-40.
- Villaseñor A, Lozano O, Escalante A, y col. Uso de combinaciones fijas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Revista de Endocrinología y Nutrición 2002;10(Supl. 1).