

Serie

Tratamiento de Pacientes con Diabetes Tipo 2

Efectos del Tratamiento de Pacientes con Diabetes Tipo 2 con Gliclazida MR (Liberación Modificada) durante el Ayuno del Ramadán

Diabetes Research and Clinical Practice
163(108154), May 2020

Comentario Crítico
Dra. Alicia Elbert



Efectos del Tratamiento de Pacientes con Diabetes Tipo 2 con Gliclazida MR (Liberación Modificada) durante el Ayuno del Ramadán

El control de la diabetes tipo 2 puede ser particularmente problemático entre los musulmanes durante el ayuno del Ramadán. Se demuestra que el tratamiento con gliclazida de MR (liberación modificada) se asocia con riesgo bajo de hipoglucemia durante este período, incluso en ausencia de cambios en la dosis, y con control adecuado del peso y de la glucemia.

Introducción

Se estima que el número de pacientes con diabetes mellitus aumentará considerablemente en las próximas décadas, con incrementos aún más pronunciados en ciertas poblaciones, como las del este y el norte de África, y la del sudeste de Asia.

La mayor parte de la población musulmana vive en la región de Asia y el Pacífico, en la región de África subsahariana, en el norte de África y en Medio Oriente.

El Ramadán es un período de ayuno religioso realizado por los musulmanes durante el noveno mes lunar del calendario islámico, y representa uno de los cinco pilares del Islam. Debido a que la ingesta de fármacos antidiabéticos (FAD) durante el día está prohibida, el control de la diabetes tipo 2 (DBT2) puede ser particularmente problemático en los musulmanes durante el ayuno del Ramadán. Estos sujetos perciben el ayuno como un período asociado con efectos beneficiosos sobre la salud y el bienestar. Los riesgos vinculados con el ayuno, como la hipoglucemia atribuible a la ingesta reducida de alimentos durante el día y la hiperglucemia secundaria a la ausencia de uso de FAD y a las alteraciones de la dieta, podrían incrementar la probabilidad de complicaciones agudas.

En este escenario, la *International Diabetes Federation* (IDF) y la *Diabetes and Ramadan* (DAR) *International Alliance* crearon guías de práctica clínica para el abordaje de la diabetes durante el ayuno del Ramadán. Si bien ha surgido preocupación por el posible riesgo de hipoglucemia asociado con el uso de sulfonilureas (SU) durante el Ramadán, diversos estudios mostraron que la mayoría de las SU de segunda generación se pueden utilizar sin problemas durante el ayuno. En particular, los preparados de gliclazida de liberación inmediata y de gliclazida de liberación modificada (gliclazida MR [modified release]) parecen asociarse con riesgo bajo de hipoglucemia, en comparación con otras SU.

El preparado más nuevo de gliclazida MR permite la liberación progresiva del fármaco administrado una vez por día; en comparación con el uso de glimepirida, el riesgo de hipoglucemia sería más bajo con gliclazida MR. Sin embargo, la seguridad y la eficacia del tratamiento con gliclazida MR durante el período de ayuno religioso aún no han sido estudiadas en el ámbito clínico real. En este ensayo se comunican los resultados del estudio DIA-RAMADAN, una investigación realizada en 2019 en la práctica diaria, con el objetivo de conocer la seguridad y la eficacia

de la gliclazida MR en pacientes con DBT2 durante el ayuno del Ramadán.

Pacientes y métodos

El DIA-RAMADAN fue una investigación internacional, en la práctica clínica real, prospectiva y de observación, que se llevó a cabo en centros de 9 países de Asia y Medio Oriente (Bangladesh, Egipto, India, Indonesia, Kuwait, Malasia, Pakistán, Arabia Saudita y Emiratos Árabes Unidos). Los investigadores fueron alentados a tratar a los pacientes con diabetes según los estándares clínicos, de manera independiente de su participación en el estudio. Se efectuaron controles antes y después del Ramadán. En la primera visita, realizada entre 6 y 8 semanas antes del inicio del Ramadán, los pacientes fueron asesorados acerca de los cambios en la dosis de gliclazida MR durante el mes del Ramadán, según las guías vigentes de la IDF-DAR. En planillas especiales, los participantes registraron los cambios terapéuticos, los síntomas sugestivos de hipoglucemia y los efectos adversos. La segunda visita tuvo lugar entre 4 y 6 semanas después del Ramadán. En todos los pacientes se realizaron estudios bioquímicos para conocer el control de la glucemia, el perfil de lípidos y los niveles de las enzimas hepáticas y de la creatinina.

Se incluyeron sujetos de más de 18 años con DBT2, según las definiciones de la *American Diabetes Association* (ADA), tratados con gliclazida MR durante al menos 90 días antes de la visita de inclusión, como monoterapia o en combinación con otros FAD, con excepción de insulina. La gliclazida MR se ingería una vez por día. La dosis de gliclazida MR se estableció según las necesidades individuales. El criterio principal de valoración fue el porcentaje de pacientes con ≥ 1 episodios de hipoglucemia sintomática, sugestiva o confirmada, en presencia de niveles séricos de glucosa ≤ 3.9 mmol/l. Los eventos de hipoglucemia confirmada asintomática fueron aquellos sin síntomas típicos de hipoglucemia (sudoración; palidez; temblor; apetito intenso; palpitaciones; trastornos visuales; sedación; debilidad; mareos; dificultad para la concentración, el habla o la escritura; falta de coordinación; comportamiento inexplicable o cambios en el estado de ánimo; confusión; náuseas o vómitos), pero con niveles de glucosa en sangre de menos de 70 mg/dl (< 3.9 mmol/l); los eventos de hipoglucemia confirmada sintomática se establecieron en pacientes con síntomas típicos y glucemia ≤ 72 mg/dl (≤ 4 mmol/l). Los eventos sugestivos de

hipoglucemia se definieron en presencia de síntomas característicos, sin datos de la glucemia o con glucemia > 72 mg/dl (> 4 mmol/l), en tanto que la hipoglucemia grave se definió en presencia de compromiso cognitivo grave, con necesidad de asistencia por un tercero, con glucemia < 70 mg/dl (< 3.9 mmol/l). Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de Wilcoxon.

Resultados

Fueron reclutados 1244 pacientes, 1214 de los cuales se incluyeron en los análisis finales. El 95.6% de ellos ($n = 1160$) completaron el estudio. La concentración promedio basal de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) fue de 7.5%; la diabetes tenía una duración promedio de 5.4 años. El 81.8% de los pacientes se consideraron de riesgo bajo a moderado, según las guías de la IDF-DAR. En el 24.5% de los enfermos, los profesionales recomendaron no realizar el ayuno; la mayoría de los pacientes utilizaban un FAD (gliclazida MR) al inicio (40.8%); el 2.8% la utilizaba en dosis de 30 mg, el 77.8% ingería 60 mg, el 3.7% utilizaba 90 mg y el 15.8% usaba 120 mg. Más del 60% de los participantes refirieron realizar actividad física de intensidad moderada a intermedia.

Según el país, el número de días de ayuno estuvo entre 29 y 30, en tanto que el número de horas con ayuno fue de entre 13.5 y 15.5 por día. Los pacientes realizaron ayuno durante 28.7 días en promedio durante el Ramadán. La duración del tratamiento con gliclazida fue de entre 14 y 18 semanas.

Un tercio de los participantes (375 de 1214) modificó su patrón de ingesta, en comparación con el período previo al ayuno; 193 de estos pacientes refirieron ingerir más carbohidratos durante el Ramadán. El 40.7% de los enfermos interrumpió el ayuno durante el Ramadán, pero solo el 5.1% lo hizo durante más de 3 días consecutivos, y solo 3 de ellos lo hicieron como consecuencia de hipoglucemia.

El tiempo promedio de observación fue de 104.8 días (3.5 meses), con 35.5 días en promedio antes del Ramadán, 28.7 días de ayuno durante este período y 40.6 días en promedio, luego del Ramadán. La dosis promedio de gliclazida MR fue de 74 mg. Globalmente, el 94.9% recibió ≥ 60 mg de gliclazida MR (65.7%, 60 mg; 6.9%, 90 mg, y 22.3%, 120 mg). La adhesión al tratamiento fue alta durante el ayuno (99.5%).

El porcentaje de pacientes con ≥ 1 episodio de hipoglucemia sintomática (confirmada o sugestiva) durante el Ramadán fue

bajo (2.2%), con porcentajes muy bajos al considerar el período previo y el período posterior al Ramadán (0.2% y 0.3%, respectivamente). El porcentaje de pacientes con ≥ 1 episodio confirmado de hipoglucemia (sintomática o asintomática) durante el Ramadán también fue bajo (1.6%). Los episodios confirmados de hipoglucemia durante el Ramadán ocurrieron a las 8.3 horas en promedio después de la última ingesta de alimentos y a las 10.5 horas en promedio luego de la ingesta de gliclazida MR.

Globalmente, el 2.3% de los pacientes presentó ≥ 1 episodios de hipoglucemia de cualquier tipo durante el Ramadán. La mayoría de estos sujetos refirió ingerir ≤ 2 comidas por día. Ningún participante presentó episodios de hipoglucemia grave durante la totalidad del estudio. Los pacientes que recibían, en condiciones basales, gliclazida MR en dosis de 90 mg o 120 mg, no tuvieron probabilidades más altas de presentar hipoglucemia, respecto de los sujetos tratados con 60 mg.

Se observó una reducción significativa de los niveles de HbA_{1c} de -0.3% entre los dos controles ($p < 0.001$). Asimismo, se registraron disminuciones significativas de la glucemia en ayunas de -9.7 mg/dl ($p < 0.001$). Un mayor porcentaje de pacientes presentó niveles de $HbA_{1c} < 7.5\%$ en la segunda visita, respecto de la primera.

Entre los dos controles se registraron reducciones significativas del peso corporal (-0.5 kg) y del índice de masa corporal (-0.2 kg/m²; $p < 0.001$). La presión arterial sistólica promedio, la presión arterial diastólica promedio y la frecuencia cardíaca no se modificaron de manera significativa entre los controles.

Un total de 34 pacientes presentaron 47 efectos adversos durante la totalidad del estudio; 35 de estos eventos en 24 individuos ocurrieron durante el Ramadán. Los efectos adversos consistieron en vértigo, trastornos gastrointestinales, infecciones, trastornos neurológicos y trastornos cardíacos. La frecuencia de efectos adversos graves fue baja (11 en 11 pacientes, 6 de ellos durante el Ramadán). Se produjeron 3 decesos por evento cardiovascular, carcinoma de intestino delgado y leucemia; ninguno se atribuyó al tratamiento con gliclazida MR.

Conclusión

Los resultados del presente estudio indican que el tratamiento de pacientes con DBT2 con gliclazida MR se asocia con riesgo bajo de hipoglucemia durante el ayuno del Ramadán; el control de la glucemia y el peso se mantuvieron durante el ayuno.

Título original: A Real-world Study in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Gliclazide Modified-release during Fasting: DIA-RAMADAN

Autores: Hassanein M, Al Sifri S, Alessa T y colaboradores

Institución: Dubai Hospital, Dubai, Emiratos Árabes Unidos; Al Hada Military Hospital, Taif, Arabia Saudí; Dasman Diabetes Institute, Kuwait City, Kuwait

Fuente: Diabetes Research and Clinical Practice 163(108154), May 2020

Comentario crítico

Sulfonilureas: el papel de la nueva generación

Dra. Alicia Ester Elbert

Médica nefróloga, especialista en diabetes; directora del Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA S.A.), Villa Domínico, Argentina

La prevalencia de los pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) está creciendo a nivel global, particularmente en los países en vías de desarrollo. En las encuestas actuales de la Argentina se observa una prevalencia de 12.7%,¹ lo que conlleva un aumento de la morbimortalidad ya que se asocia con la presencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares.²

Desde el descubrimiento de la insulina hasta la actualidad, el tratamiento de la DBT2 se fue modificando, lo que generó un cambio del paradigma glucocéntrico hacia una mirada “centrada en el paciente”. El fin del paradigma glucocéntrico tuvo sin duda relación con la aparición de nuevos fármacos, como los agonistas del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) o los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2), lo que jerarquizó la importancia de la evaluación del riesgo del paciente y, de acuerdo con esta valoración, proceder a la indicación apropiada. Este cambio de paradigma ha generado controversias con respecto al papel que tienen las sulfonilureas (SU) en el algoritmo de tratamiento de la DBT2, en parte por la generación de hipoglucemia. Sin embargo, observamos que siguen siendo uno de los agentes anti-diabéticos orales más utilizados en todo el mundo.³

Estas controversias nos generaron un desafío de compartir e intercambiar los resultados del estudio *A Real-world Study in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Gliclazide Modified-release during Fasting: DIA-RAMADAN*.¹²

Este se llevó a cabo durante el período religioso del Ramadán, y tuvo como muestra una población con alto riesgo de variabilidad glucémica

debido a la probabilidad de presentar hipoglucemia atribuible al ayuno prolongado y a la hiperglucemia secundaria a la disminución del uso de medicación, junto con la observación de las modificaciones del plan alimentario con aumento de la ingesta de carbohidratos.

Es muy interesante conocer que existen guías establecidas por la *International Diabetes Federation (IDF)* y la *Diabetes and Ramadan (DAR) International Alliance* para mejorar la conducta a implementar en torno a la DBT2 y el ayuno del Ramadán. Estas recomendaciones clasifican a los pacientes en muy alto, alto o moderado/bajo riesgo; esta última categoría abarca individuos con DBT2 bien controlada, que presentan indicaciones tales como cambio de estilo de vida o cualquier medicación habitual para la hiperglucemia, considerando que a este subgrupo se le puede sugerir realizar el ayuno.

Al abordar las indicaciones respecto de las SU, las directrices recomiendan cambiar estas, cuando sea posible, por las más nuevas (gliclazida, glimepirida) y evitar el uso de glibenclamida. Sin embargo, aclaran que si bien las SU pueden generar hipoglucemia, este riesgo varía significativamente entre los distintos medicamentos incluidos dentro de esta clase, debido a diferentes interacciones del receptor, afinidades de unión y duraciones de acción.⁴

El estudio DIA-RAMADAN, de tipo prospectivo y observacional, se llevó a cabo en la práctica clínica real; se analizaron 1214 pacientes con DBT2 de moderado/bajo riesgo, con niveles de HbA_{1c} media basal de 7.5%, el 40.8% de los cuales utilizaban gliclazida de liberación modificada (MR) (Figura 1). Se los asesoró en el ajuste de la dosis única diaria a una dosis variable de 30, 60, 90 o 120 mg; el último grupo era el más prevalente (15.8%). El criterio principal de valoración fue el porcentaje de pacientes con ≥ 1 episodio de hipoglucemia sintomática, sugestiva o confirmada, con niveles séricos de glucosa ≤ 70 mg/dl, con la realización de la evaluación entre 6 y 8 semanas antes y 4 a 8 después del

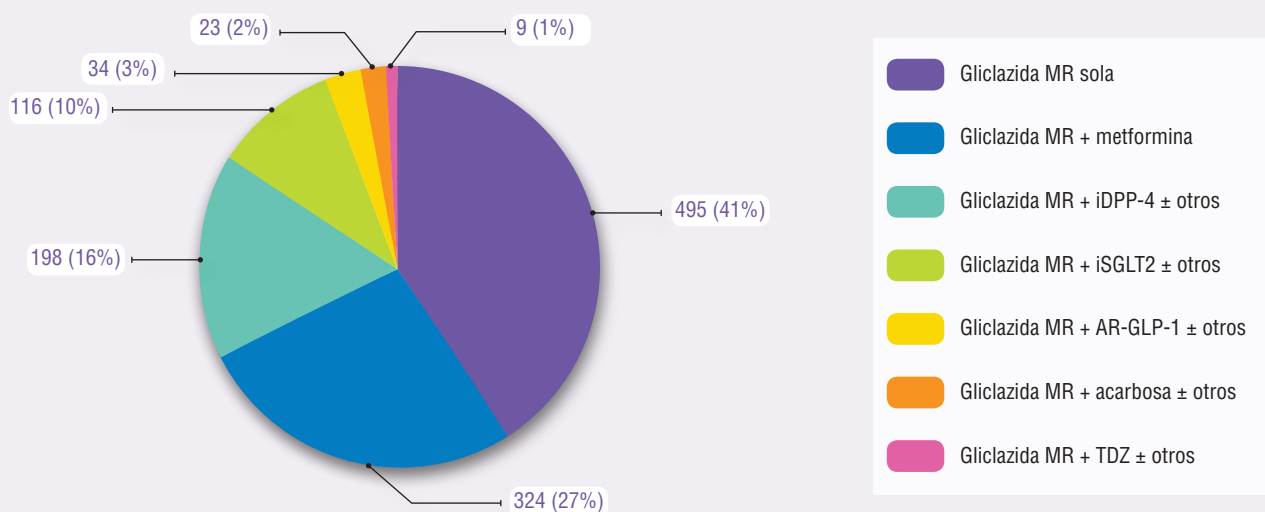


Figura 1. Tratamiento antidiabético basal (v0).

iDPP-4, inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4; AR-GLP-1, agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón; MR, liberación modificada; iSGLT2, inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa 2; TDZ, tiazolidindiona.

Adaptada de: Hassanein y col.¹²

Tabla 1. Eventos de hipoglucemia en pacientes que recibieron tratamiento con gliclazida de MR (liberación modificada).

Hipoglucemias en pacientes que reciben gliclazida MR				
Pacientes con diabetes tipo 2 (n = 1214)	Antes del Ramadán n (%)	Durante el Ramadán n (%)	Después del Ramadán n (%)	Total n (%)
Pacientes con ≥ 1 EH sintomática (confirmada o sugestiva) ●	2 (0.2)	27 (2.2)	4 (0.3)	32 (2.6)
Pacientes con ≥ 1 EH confirmada (asintomática o sintomática) ★	2 (0.2)	19 (1.6)	1 (< 0.1)	21 (1.7)
Pacientes con ≥ 1 EH de cualquier tipo	2 (0.2)	28 (2.3)	4 (0.3)	33 (2.7)
Pacientes con ≥ 1 EH grave ◆	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

● El criterio principal de valoración del estudio fue la proporción de pacientes con ≥ 1 EH sintomática confirmada o sugestiva por glucemia ≤ 70 mg/dl; ★ Los criterios de valoración secundarios, ≥ 1 EH confirmada (asintomática sin síntomas típicos de hipoglucemia, con ≤ 70 mg/dl; la sintomática con síntomas típicos y glucemia ≤ 72 mg/dl). ◆ Presencia de compromiso cognitivo grave, con necesidad de asistencia por un tercero, con glucemia < 70 mg/dl.

EH, evento de hipoglucemia.
Adaptada de: Hassanein y col.¹²

Ramadán. En todos los participantes se efectuaron análisis bioquímicos para conocer el control glucémico, así como los valores de lípidos, de enzimas hepáticas y de creatinina. Se realizaron comparaciones con métodos estadísticos habituales.

Se destaca la baja prevalencia observada de hipoglucemia y la ausencia de hipoglucemias graves (Tabla 1). Se observó también una reducción significativa de los niveles de HbA_{1c} de -0.3% entre los dos controles ($p < 0.001$); también, hubo reducciones significativas del peso corporal (-0.5 kg) y del índice de masa corporal (-0.2 kg/m²) ($p < 0.001$).

De acuerdo con los datos de este estudio, que abarca una situación extrema de ayuno que en general no se observa en países como el nuestro, y de otros que muestran resultados similares,^{5,6} deberíamos retomar la pregunta para establecer una respuesta: ¿en el tratamiento de la DBT2, actualmente hay lugar para las SU?

En la mayoría de las guías se ubica a las SU como medicación asociada en segunda o tercera línea si no se alcanzó el objetivo glucémico adecuado, como se sugiere en las directrices de diferentes países en el mundo.⁷ La *American Diabetes Association* (ADA) 2023 sugiere que las SU tienen un alto efecto de eficacia⁸ en los pacientes, tanto para lograr el control glucémico como para mantenerlo, pero teniendo en

cuenta la precaución sobre la posibilidad de hipoglucemia. Las guías NICE también las incluyen si hay intolerancia a la metformina luego de la indicación de primera línea de los inhibidores del SGLT2.⁹

Otra pregunta cuya respuesta deberíamos considerar es: ¿todas las sulfonilureas son iguales al momento de indicarlas? La respuesta claramente es “no”. Las diferencias se establecen por la afinidad alta o baja y la reversibilidad con el receptor de SU pancreático y del músculo cardíaco o vascular; también, algunas presentan metabolitos activos. La gliclazida es más específica sobre el páncreas y con mayor reversibilidad en la unión al receptor de SU que la glimepirida y la glibenclámda,¹⁰ y no presenta metabolitos activos. Estas diferencias determinan claramente menor prevalencia de hipoglucemia y menor riesgo cardiovascular, tal como se registró en múltiples estudios.

En conclusión, las SU son un grupo heterogéneo de fármacos que varían en su selectividad tisular y su riesgo de hipoglucemia y de eventos cardiovasculares. Tienen alta eficacia para la reducción glucémica, comparable o mejor que la mayoría de otros medicamentos. El riesgo de hipoglucemia puede reducirse al realizar una selección adecuada individualizada de los pacientes y utilizando especialmente las SU de nueva generación, como la gliclazida MR.¹¹

Bibliografía

- Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas no Transmisibles. Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, 2018. Disponible en: <https://bit.ly/3sJqAQI> [Consultado enero de 2021].
- Dieuzeide G, Waitman J, Pugnaroni Rodríguez NS, Rodríguez MV, Nardone L, Oviedo A; Grupo de Investigadores de Argentina del Estudio CAPTURE. Estudio CAPTURE: Resultados argentinos sobre prevalencia de enfermedad cardiovascular en diabetes mellitus tipo 2. *Medicina* (Buenos Aires) 82(3):398-407, 2022.
- Kalra S, Bahendeka S, Sahay R, Ghosh S, Md F, Orabi A, et al. Consensus recommendations on sulfonylurea and sulfonylurea combinations in the management of Type 2 diabetes mellitus - International Task Force. *Indian J EndocrinolMetab* 22(1):132-157, 2018.
- Hassanein M, Al-Arouj M, Hamdy O, Bebakar WMW, Jabbar A, Al-Madani A, et al. Diabetes and Ramadan:

practical guidelines. *Diabetes Res ClinPract* 126:303-316, 2017.

- Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim A, Featherstone T. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(1):43-51, 2015.
- Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes Res ClinPract* 110(1):75-81, 2015.
- Mohan V, Saboo B, Khader J, Modi KD, Jindal S, Wangnoo SK, Amarnath S. Position of sulfonylureas in the current ERA: review of national and international guidelines. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 15:11795514221074663, 2022.
- EiSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care* 46 (Supplement_1): S140-S157, 2023.

- National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. 2015. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-dia-betes-in-adults-management-pdf-1837338615493145>
- Gribble FM, Reimann F. Differential selectivity of insulin secretagogues: mechanisms, clinical implications, and drug interactions. *J Diabetes Complications* 17(2):11-15, 2003.
- Amod A. The place of sulfonylureas in guidelines: Why are there differences? *Diabetes Ther* 11(Suppl 1):5-14, 2020.
- Hassanein M, Al Sifri S, Shaikh S, Abbas Raza S, Akram J, Pranoto A, et al. A real-world study in patients with type 2 diabetes mellitus treated with gliclazide modified-release during fasting: DIA-RAMADAN. *Diabetes Research and ClinicalPractice* 163(108154):1-10, 2020.

El presente artículo de Artículos Comentados (AC) fue seleccionado de la base de datos SIIC Data Bases por la compañía patrocinante de este ejemplar. Los artículos de la colección AC son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AC es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Colección Artículos Comentados (AC) Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.