

Serie

Tratamiento con Gliclazida en Pacientes con Diabetes

Eficacia y Seguridad de la Gliclazida respecto de otros Agentes Insulinotrópicos

Diabetes Research and Clinical Practice
110(1):75-81, Oct 2015

Comentario Crítico
Dra. Carla Musso



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

SERVIER 
moved by you

Eficacia y Seguridad de la Gliclazida respecto de otros Agentes Insulinotrópicos

Respecto de otros agentes hipoglucemiantes orales, la gliclazida disminuye significativamente los niveles de HbA_{1c}, sin diferencias en términos del riesgo de hipoglucemia. Asimismo, en comparación con otras sulfonilureas, la gliclazida se asocia con la misma eficacia hipoglucemiante, pero el riesgo de hipoglucemia es significativamente más bajo.

Introducción

Las sulfonilureas son agentes hipoglucemiantes muy utilizados en pacientes con diabetes tipo 2; se asocian con eficacia y seguridad comprobadas y son agentes poco costosos. Las guías actuales para el abordaje de la diabetes tipo 2 recomiendan el uso temprano de sulfonilureas, luego de la introducción de cambios saludables en los hábitos de vida y del tratamiento con metformina, un fármaco asociado con múltiples beneficios en estos enfermos. Por su eficacia hipoglucemiante, el riesgo bajo de hipoglucemia, la ausencia de efectos sobre el peso corporal y la seguridad cardiovascular, la metformina se considera el agente oral de primera línea para el tratamiento de la diabetes tipo 2; sin embargo, la metformina suele ser ineficaz para lograr el control de la hiperglucemia grave y el control de la hiperglucemia en el largo plazo. Es común que al cabo de unos dos años de comenzado el tratamiento con metformina la terapia deba ser intensificada. Además, algunos pacientes no toleran el tratamiento con metformina como consecuencia de los efectos adversos gastrointestinales, y el fármaco está contraindicado en la insuficiencia renal. Recientemente, la gliclazida, una sulfonilurea, ha reemplazado a la glibenclamida en la lista de fármacos esenciales de la Organización Mundial de la Salud, para personas de más de 60 años. Esta decisión se basa en evidencia que demuestra que la gliclazida es igual de eficaz que la glibenclamida y la glimepirida, pero más eficaz que la glipizida en términos de la reducción de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}); además, se asociaría con menos riesgo de hipoglucemia en comparación con la glibenclamida o la glimepirida.

La eficacia hipoglucemiante de la gliclazida se demostró en un primer estudio de comparación directa de sulfonilureas (GUIDE); su seguridad quedó demostrada en el estudio aleatorizado y controlado *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation* (ADVANCE). Uno de los principales efectos adversos de las sulfonilureas en general es la hipoglucemia, aunque la hipoglucemia grave sería relativamente infrecuente en el contexto del tratamiento con gliclazida, en comparación con otros hipoglucemiantes orales. Por lo tanto, el objetivo de la presente revisión sistemática con metanálisis de estudios controlados y aleatorizados fue determinar la eficacia y la seguridad de la gliclazida, respecto de otros agentes insulinotrópicos de uso por vía oral (otras sulfonilureas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y glinidas) y de otras sul-

fonilureas. La eficacia y la seguridad se determinaron en función de los cambios en los niveles de HbA_{1c} respecto de los valores basales, y del riesgo de hipoglucemia, respectivamente.

Métodos

Los artículos se identificaron mediante una búsqueda en Medline; se incluyeron estudios clínicos controlados y aleatorizados realizados con pacientes de 18 años o más con diabetes tipo 2, en los cuales se compararon los efectos de la gliclazida, respecto de otros hipoglucemiantes (como monoterapia o en combinación con metformina o insulina). Los tratamientos debían tener una duración de 12 semanas o más. La eficacia, es decir los cambios en los niveles de HbA_{1c}, se refirió en la mayoría de los estudios, de modo que se consideró el criterio principal de comparación. El criterio principal de valoración fue, por ende, la diferencia entre los grupos en los cambios promedio en la concentración de HbA_{1c} respecto de los valores basales; el criterio secundario de seguridad fue el riesgo de hipoglucemia. Se tuvo en cuenta la duración de los estudios, el número de pacientes analizados, la concentración promedio de HbA_{1c}, el fármaco de comparación, el uso combinado de gliclazida con otros hipoglucemiantes orales, el sexo, la edad, la duración de la diabetes y la evolución clínica. Los estudios que no refirieron los eventos de hipoglucemia se excluyeron del metanálisis de seguridad. En análisis separados se compararon la eficacia y la seguridad de la gliclazida, respecto de otras sulfonilureas (glibenclamida/gliburida, glipizida y glimepirida). La heterogeneidad entre los estudios se determinó con la prueba de *chi* al cuadrado, y con el estadístico *I*². En función de los valores del *I*² se aplicaron modelos de efectos fijos (*I*² < 50%) o modelos de efectos aleatorios (*I*² ≥ 50%).

Resultados

A partir de la búsqueda en Medline se identificaron 181 artículos, 9 y 7 de los cuales reunieron los criterios para la revisión y metanálisis de las variables principal y secundaria de valoración, respectivamente. Los nueve estudios incluyeron 3461 pacientes y tuvieron una mediana de duración de 24 semanas; en ellos se compararon las diferencias en los cambios promedio de los niveles de HbA_{1c}, respecto de los valores basales, entre los pacientes con diabetes tipo 2 que recibieron gliclazida en comparación con otros agentes insulinotrópicos de uso oral.

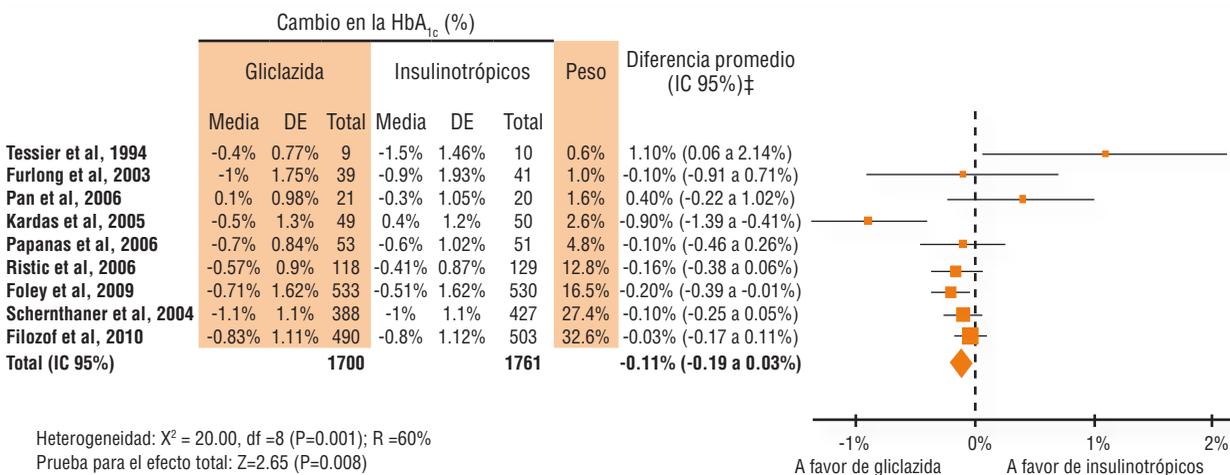


Figura 1. Diagrama de bosque de la diferencia promedio de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) entre el tratamiento con gliclazida y otros agentes insulinotrópicos. Los agentes insulinotrópicos incluyeron otras sulfonilureas, inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 y glinidas.

‡ Modelo de efectos fijos con variables instrumentales.

Los análisis indicaron que la gliclazida se asoció con reducciones significativamente más importantes de los niveles de HbA_{1c} respecto de otros fármacos insulinotrópicos orales, como monoterapia o en combinación, con diferencia promedio ponderada (DPP) de -0.11% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -0.19 a -0.03%, $p = 0.008$, $I^2 = 60\%$; Figura 1).

Los eventos de hipoglucemia no fueron referidos en dos de estos estudios, de modo que se excluyeron del metanálisis de seguridad. El riesgo de hipoglucemia asociado con el uso de gliclazida no fue estadísticamente diferente del registrado con otros agentes insulinotrópicos (RR de 0.85, IC 95%: 0.66 a 1.09, $p = 0.20$, $I^2 = 61\%$).

Entre los cinco estudios de comparación de sulfonilureas no se observaron diferencias significativas en la reducción de los niveles de HbA_{1c} con gliclazida, respecto de otras sulfonilureas (glibenclamida y gliclazida), con DPP de -0.12% (IC 95%: -0.25% a 0.01%, $p = 0.07$, $I^2 = 77\%$), aunque los resultados estuvieron a favor de la gliclazida. Sin embargo, el riesgo de hipoglucemia estuvo significativamente disminuido con la gliclazida, en comparación con otras sulfonilureas (RR de 0.47; IC 95%: 0.27 a 0.79, $p = 0.004$, $I^2 = 0\%$).

Discusión y conclusión

Las sulfonilureas ocupan un lugar importante para el tratamiento de la diabetes tipo 2, luego de las intervenciones de primera línea, es decir los cambios en el estilo de vida y el uso de metformina.

Si bien la gliclazida comparte la molécula sulfonil con otras sulfonilureas, su estructura química tiene diferencias significativas que explican las distintas propiedades farmacológicas. La falta de benzamida, presente en otras sulfonilureas, ejerce un efecto importante sobre la interacción de la droga con el receptor de sulfonilureas (SUR, por su sigla en inglés). La gliclazida bloquea los canales de potasio en las células pancreáticas beta (SUR1), pero no afecta los canales de potasio en las células cardíacas (SUR2A), de modo que no interfiere con los efectos protectores de la isquemia de precondicionamiento en el corazón. De hecho, en algunos estudios, el uso de gliclazida se asoció con riesgo reducido de mortalidad por causas cardiovasculares y de mortalidad por cualquier causa en comparación con otras sulfonilureas. En el estudio ADVANCE y en el seguimiento posterior, ADVANCE-ON, se demostró la seguridad cardiovascular de la gliclazida en el largo plazo y se confirmaron los efectos protectores renales del control intensivo de la glucemia asociado con el uso de gliclazida.

Los resultados de la presente revisión sistemática con metanálisis confirman que respecto de otros agentes hipoglucemiantes orales, la gliclazida disminuye significativamente los niveles de HbA_{1c}, sin diferencias en términos del riesgo de hipoglucemia. Asimismo, en comparación con otras sulfonilureas, la gliclazida se asocia con la misma eficacia hipoglucemiante, aunque el riesgo de hipoglucemia fue significativamente más bajo. Los hallazgos, sin embargo, deben interpretarse con precaución debido a la variabilidad de los estudios en los agentes utilizados, la duración de la diabetes, el control metabólico, las definiciones de hipoglucemia, las dosis utilizadas y las terapias concomitantes.

Comentario crítico

Eficacia y seguridad de la gliclazida respecto de otros agentes insulíntricos

**Dra. Carla Musso**

Médica endocrinóloga; Coordinadora de Diabetes de la Fundación Favalaro; Staff Unidad Asistencial Dr. C Milstein, Directora de la Diplomatura de Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD); Directora de la Diplomatura de Cirugía Metabólica SAD SACO Austral, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Entendiendo la diabetes tipo 2 como una enfermedad crónica, multisistémica y multifactorial es que hacemos grandes esfuerzos para lograr los objetivos de buen control, dado que no alcanzarlos implica la evolución de las complicaciones crónicas que caracterizan a esta enfermedad. Dado que la complicación cardiovascular es la primera causa de muerte en las personas con diabetes, no sólo debemos controlar la glucemia y la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) sino los niveles del perfil lipídico y de la tensión arterial; hoy también el peso corporal tiene crucial importancia en el tratamiento integral y multidisciplinario de las personas con diabetes. Debemos destacar que ha cobrado particular importancia disminuir la variabilidad glucémica, parámetro que se asocia también con riesgo cardiovascular.

Si bien los cambios de hábito con un plan de alimentación adecuado y la actividad física, tanto aeróbica como de resistencia, son los primeros pasos del tratamiento, a estos se les suma la metformina, las sulfonilureas, dándole prioridad a la gliclazida dentro de este grupo de antidiabéticos orales, que forman parte del esquema terapéutico de las personas con diabetes. Las características peculiares de la gliclazida que la diferencian del resto de las sulfonilureas, son lograr objetivos de buen control con descenso significativo de los valores de HbA_{1c} con baja tasa de hipoglucemia, este efecto se observó en múltiples estudios comparativos en los que la gliclazida combinada con metformina o sola lograba alcanzar los objetivos terapéuticos. Debemos destacar la importancia de ser neutra con respecto al peso corporal, en relación con otras sulfonilureas que conllevan aumento de peso. Todo lo previamente expresado ha sido demostrado en los estudios GUIDE y ADVANCE, así también en el ADVANCE-ON, que mostró además una disminución significativa de mortalidad por causa cardiovascular con respecto a los comparadores.

Los beneficios de la gliclazida, específicamente la baja tasa de hipoglucemia, la señalan como la sulfonilurea de elección en adultos mayores, grupo etario en el que las consecuencias del descenso abrupto de la

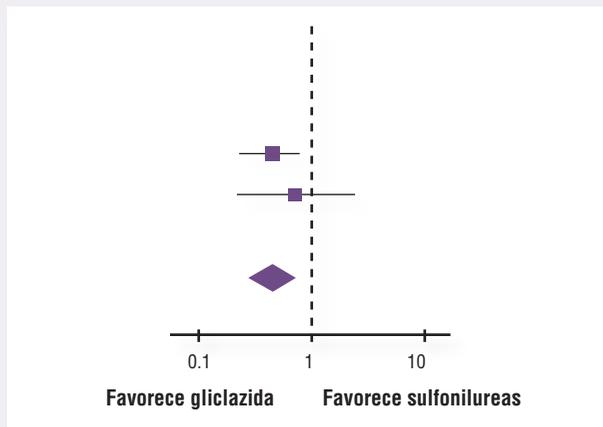


Figura 1. Riesgo de hipoglucemia en pacientes tratados con gliclazida versus otras sulfonilureas que incluyen glibenclámda y glimepirida.

Adaptada de: Papanas N, Tziakas D, Chalikiak G, Floros D, Trypsianis G, Papadopoulos E, et al. Gliclazide treatment lowers serum ICAM-1 levels in poorly controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Diabetes & Metabolism Journal* 32(4):344-9, Sep 2006

Pan NH, Lee TM, Lin MS, Huang CL, Chang NC. Association of gliclazide and left ventricular mass in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 74:121-8, Nov 2006

glucemia pueden provocar caídas, con las consecuentes fracturas, o arritmias que podrían asociarse con muerte súbita (Figura 1). También debemos destacar que la toma diaria única genera una ventaja adicional que facilita la adhesión al tratamiento.

Una de las complicaciones de la diabetes es la nefropatía, que se asocia al mal control tanto de la glucemia, como de los lípidos y la tensión arterial. La gliclazida ha demostrado por múltiples mecanismos la protección renal con reversión de la albuminuria, excreción de proteínas por la orina, tanto en el rango de microalbuminuria como de macroalbuminuria.

Por los beneficios señalados la gliclazida es la sulfonilurea de elección en pacientes en los que se estimula el cambio de hábitos, en combinación o no con metformina, teniendo en cuenta la importancia de lograr objetivos terapéuticos de todos los parámetros que implican el abordaje de una persona con diabetes, la glucemia, el perfil lipídico, la tensión arterial y el peso corporal.