

Serie

Tratamiento de la Diabetes Tipo 2

Hipoglucemia en el Contexto del Tratamiento Combinado con Metformina y Sulfonilureas

British Journal of Clinical Pharmacology
82(5):1291-1302, Nov 2016

Comentario Crítico
Dra. María Lidia Ruiz



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

SERVIER 
moved by you

Hipoglucemia en el Contexto del Tratamiento Combinado con Metformina y Sulfonilureas

En combinación con el tratamiento con metformina, el agregado de gliclazida, entre las sulfonilureas de nueva generación, se asocia con el riesgo más bajo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia debe ser específicamente tenido en cuenta cuando se decide agregar una sulfonilurea al tratamiento con metformina, aunque la eficacia sería similar para todos estos fármacos.

Introducción

Las sulfonilureas son fármacos muy utilizados para el tratamiento de la diabetes tipo 2; a pesar del número creciente de hipoglucemiantes orales, el agregado de sulfonilureas al tratamiento inicial con metformina sigue siendo una de las principales alternativas de elección. Las sulfonilureas aumentan la secreción de insulina al bloquear los canales de potasio sensibles a adenosina trifosfato (ATP) las células pancreáticas beta. La hipoglucemia, sin embargo, es un efecto adverso que merece especial atención. Los episodios de hipoglucemia afectan adversamente la calidad de vida; incluso los eventos de hipoglucemia leve suponen estrés psicológico considerable y el temor a la hipoglucemia puede comprometer la adhesión al tratamiento. La hipoglucemia grave se asocia con alteración del estado de conciencia, del equilibrio, de la coordinación y de la visión, y puede desencadenar caídas e, incluso, coma, convulsiones y accidente cerebrovascular. Numerosos estudios mostraron que las sulfonilureas difieren en términos de la selectividad tisular, los perfiles de secreción de insulina, la estimulación de la secreción de insulina durante la hipoglucemia, y el riesgo de hipoglucemia, entre otros factores. La hipoglucemia puede asociarse con isquemia cardíaca; en un metanálisis reciente, la gliclazida y la glimepirida se asociaron con riesgo reducido de mortalidad cardiovascular y de mortalidad por cualquier causa, en comparación con la glibenclamida. Las sulfonilureas de nueva generación, como la gliclazida, la glipizida, la glibenclamida (gliburida) y la glimepirida suelen ser los fármacos preferidos, respecto de las sulfonilureas de primera generación, como la tolbutamida, la clorpropamida, la acetohexamida y la tolazamida. En ausencia de estudios comparativos de certeza fuerte, el metanálisis en red constituye un abordaje alternativo sumamente útil para comparar la eficacia y la seguridad de diversas opciones de tratamiento. A diferencia de los metanálisis convencionales, los metanálisis en red permiten combinar la evidencia para distintas terapias, incluso en ausencia de comparaciones directas entre ellas. El objetivo de la presente revisión sistemática con metanálisis en red de evidencia directa e indirecta fue comparar el riesgo relativo de hipoglucemia asociado con distintas sulfonilureas, utilizadas en pacientes con diabetes tipo 2, mal controlada con monoterapia con metformina.

Métodos

Los artículos para la presente revisión, publicados hasta enero de 2016, se identificaron mediante búsquedas en Pubmed, Embase

y la Cochrane Library. Se consideraron estudios con duración de entre 12 y 52 semanas, realizados con pacientes ≥ 18 años, tratados con monoterapia con metformina en dosis de 1000 mg o más alta durante cuatro semanas como mínimo y con necesidad de intensificación del tratamiento, por control metabólico inadecuado (niveles séricos de hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] $> 6.5\%$). El riesgo de sesgo se determinó con la escala de Jadad; sólo se incluyeron estudios con 3 o más puntos de un total de 5. Se tuvo en cuenta el año de publicación, el número de pacientes, la duración del seguimiento, las características basales de los participantes, la duración de la diabetes, la dosis y la duración del tratamiento con metformina y los criterios de valoración, como los eventos de hipoglucemia, los eventos de hipoglucemia grave, y los cambios en el peso corporal y en los niveles de HbA_{1c} . Se estimaron los *odds ratio* (OR) de hipoglucemia, con intervalos creíbles del 95% (ICr 95%). Los análisis se realizaron con modelos de efectos aleatorios, debido a que se asumió heterogeneidad importante entre los estudios. El sesgo de publicación se determinó con gráficos en embudo; en un análisis de sensibilidad se excluyó el estudio GUIDE, en el cual se utilizó gliclazida de liberación modificada y no se aportó información acerca de la dosis basal de metformina. Para el metanálisis en red se usaron métodos bayesianos de Montecarlo basados en cadenas de Markov.

Resultados

Se identificaron 545 artículos, 27 (incluido el estudio GUIDE) de los cuales reunieron los criterios para la presente revisión sistemática (13 ensayos con sulfonilureas y 14 con otros hipoglucemiantes orales). En ninguno de los trabajos se refirió la hipoglucemia o la seguridad como criterio principal de valoración. Para los análisis se incluyeron 16 260 pacientes, 1878 asignados a placebo y 5572 al agregado de sulfonilureas (glibenclamida: 261; gliclazida: 847; glimepirida: 2981, y glipizida: 1483).

En total, 1637 pacientes (10.1%) presentaron uno o más episodios de hipoglucemia, incluidos 1249 (22.4%) eventos entre los pacientes tratados con sulfonilureas y 42 (2.2%) de los que recibían sólo metformina (placebo). Para el metanálisis en red se consideraron 57 grupos de estudio de 27 artículos, con duraciones de entre 16 y 52 semanas. La dosis y la duración de la terapia basal con metformina variaron entre los estudios, pero en la mayoría de ellos, los pacientes utilizaron dosis de 1500 mg o más altas durante 2 a 3 meses.

Seis estudios no refirieron criterios para la hipoglucemia, mientras que en el resto se aplicaron diferentes criterios de definición,

desde la presencia de síntomas sugestivos, hasta la hipoglucemia sintomática confirmada con la determinación de la glucemia. Los episodios de hipoglucemia que requirieron asistencia médica o de un tercero se consideraron graves; en cambio, los criterios definitorios difirieron considerablemente para los eventos de hipoglucemia leve. El puntaje promedio en la escala de Jadad fue de 4. Los gráficos en embudo no sugirieron sesgo de publicación.

En los estudios se incluyeron entre 122 y 2789 pacientes, de entre 53 y 62 años en promedio. En dos de ellos se incluyó un mayor porcentaje de mujeres (59%). La diabetes tenía una duración promedio de entre 4.6 y 8.4 años. Los niveles basales de HbA_{1c} estuvieron entre 6.4% y 9.3%, mientras que la glucemia en ayunas estuvo entre 8.0 y 12.2 mmol/l.

Metanálisis

El metanálisis en red abarcó los 27 estudios; no se observaron incoherencias significativas entre la evidencia directa y la indirecta.

Entre las sulfonilureas, el riesgo de hipoglucemia fue más bajo con la gliclazida, en comparación con glipizida (OR de 0.22), con glimepirida (OR de 0.40) y con glibenclamida (OR de 0.21); sin embargo, sólo el riesgo asociado con la glipizida fue significativamente más alto que el observado con gliclazida (OR de 4.60, ICr 95%: 1.04 a 19.48). Al analizar los riesgos de hipoglucemia de cualquier intensidad con las cuatro sulfonilureas más metformina, la gliclazida ocupó la mejor posición (Tabla 1).

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

Gliclazida			
0.40 (0.13,1.27)	Glimepirida		
0.21 (0.03,1.48)	0.51 (0.09,2.83)	Glibenclamida	
0.22 (0.05,0.96)	0.54 (0.18,1.64)	1.04 (0.18, 6.85)	Glipizida

Cuando se comparó el riesgo de hipoglucemia para todos los hipoglucemiantes orales, con placebo como referencia, se observó un riesgo significativamente más alto de hipoglucemia, respecto del placebo, con nateglinida, glimepirida, glipizida y glibenclamida, pero no con gliclazida (OR de 2.91, ICr 95%: 0.87 a 9.93). Asimismo, el riesgo con la gliclazida no difirió significati-

vamente respecto del riesgo con otros hipoglucemiantes orales (no sulfonilureas) incluidos en el análisis, con excepción de la pioglitazona (OR de 9.75, ICr 95%: 2.40 a 42.38).

En los análisis con la exclusión del estudio GUIDE sólo se observaron cambios menores para los OR de hipoglucemia con las sulfonilureas; la posición para las distintas sulfonilureas no se modificó. El OR con gliclazida respecto de placebo aumentó de 2.91 (ICr 95%: 0.87 a 9.93) a 4.65 (ICr 95%: 0.79 a 28.91), en tanto que el OR con glimepirida respecto de placebo disminuyó de 7.25 (ICr 95%: 3.25 a 15.93) a 6.43 (ICr 95%: 2.77 a 15.26). Un total de 22 estudios brindó información para los episodios de hipoglucemia grave, una complicación infrecuente con todas las clases de drogas; de hecho, en la mayoría de los estudios no se refirieron episodios de hipoglucemia grave. No se registraron episodios de hipoglucemia grave entre los enfermos tratados con glibenclamida o gliclazida, en comparación con un índice de entre 0% y 2.1% para los pacientes que recibieron glimepirida, y de entre 0% y 2.6% entre los pacientes asignados a glipizida. El segundo metanálisis en red para la eficacia de las sulfonilureas sobre los niveles de HbA_{1c} se realizó con los datos de 21 ensayos clínicos controlados y aleatorizados. En forma global, las sulfonilureas y los otros agentes hipoglucemiantes orales generaron cambios estadísticamente similares de la HbA_{1c} respecto de los valores basales, de entre -0.60% y -0.90% respecto de placebo. La eficacia fue similar entre todos los comparadores analizados.

En comparación con la monoterapia con metformina, el tratamiento con glimepirida y glipizida se asoció con aumento del peso corporal de 2.11 kg (ICr 95%: 0.64 a 3.53 kg) y de 2.94 kg (ICr 95%: 0.84 a 4.83 kg), respectivamente. El aumento de peso en asociación con el uso de glibenclamida y gliclazida no pudo ser estimado.

Conclusión

Los resultados del presente metanálisis en red sugieren que para reducciones comparables de los niveles séricos de HbA_{1c}, el riesgo más bajo de hipoglucemia se observa con gliclazida, en comparación con glipizida, glimepirida y glibenclamida. Una limitación importante de la revisión fueron las definiciones variables de hipoglucemia utilizadas en los diferentes trabajos. Riesgo comparado de hipoglucemia de cualquier gravedad. Los resultados son los *odds ratio* (OR) con intervalos creíbles del 95% (IC). Los OR de menos de 1 favorecen a la columna que define el tratamiento en términos del riesgo más bajo de hipoglucemia. Los resultados son estadísticamente significativos cuando los IC no superan el valor de 1.

Título original: Hypoglycaemia when Adding Sulphonylurea to Metformin: A Systematic Review and Network Meta-analysis

Autores: Andersen S, Christensen M

Institución: Zealand University Hospital, Roskilde; Bispebjerg University Hospital, Copenhagen, Dinamarca

Fuente: British Journal of Clinical Pharmacology 82(5):1291-1302, Nov 2016

Comentario crítico

La hipoglucemia: un desafío al momento de seleccionar un sulfofármaco como segunda línea de tratamiento

Dra. María Lidia Ruiz Morosini

Médica de Familia Especializada en Diabetes; Directora del Centro Médico Codime Buenos Aires; Coordinadora del Curso de Tecnología de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD); Buenos Aires, Argentina.

La búsqueda de la euglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) es un verdadero desafío en la práctica clínica actual y a medida que se intensifica el tratamiento puede surgir la barrera de la hipoglucemia. Aunque la frecuencia en la DBT2 es menor que en la DBT1, no es raro que se presenten episodios de hipoglucemia, sobre todo en aquellos pacientes que están tratados con secretagogos (sulfonilureas) o con insulina. Uno de cada cinco pacientes con DBT2 experimenta hipoglucemia de alguna forma cada año, pero podemos trabajar en su prevención y en la educación en el automanejo para la detección precoz y su tratamiento.¹

La Asociación Americana de Diabetes define hipoglucemia en sus guías actualizadas² como:

Nivel 1, valores de glucosa entre 70 mg/dl y 54 mg/dl.

Nivel 2, valores de glucosa menores de 54 mg/dl.

Nivel 3, evento grave caracterizado por alteración del estado neurológico o del estado físico o de ambos, que requiere asistencia de terceros.

Los factores predisponentes a presentar hipoglucemia más frecuentemente son la edad mayor de 60 años, la disminución de la ingesta, la insuficiencia renal y, en menor grado, el consumo de alcohol. La vulnerabilidad social ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de hipoglucemia y hay trabajos que demuestran que factores como el desempleo, el nivel socioeconómico marginal y una educación sanitaria deficiente mostraron un aumento en el riesgo de hipoglucemia. Los profesionales que trabajan con personas con diabetes deben tener en cuenta estos factores para un tratamiento seguro de la enfermedad.³ La hipoglucemia tiene un impacto negativo en la calidad de vida y puede ser una carga psicológica no solo para el paciente sino también para su familia, ya que el miedo a la hipoglucemia puede inhibir la adhesión al tratamiento.⁴

Estudios prospectivos de largo seguimiento han demostrado que, en muchas ocasiones, para alcanzar los objetivos de control metabólico deseados, será necesario asociar varios fármacos. Cuando esto sucede, estas asociaciones deben basarse en las características individuales del paciente, los objetivos de control y los mecanismos patogénicos presuntamente implicados (como la duración de la diabetes, el riesgo cardiovascular, los efectos adversos de los medicamentos, las comorbilidades y el riesgo de presentar hipoglucemia). En tal sentido este trabajo, al analizar la estrategia de agregar un derivado de sulfonilurea a la metformina como un abordaje de segunda línea comúnmente utilizada para el tratamiento de la DBT2 en muchas áreas de nuestro país por su alta eficacia en impacto glucémico y bajo costo, nos presenta

la importancia de ponderar el riesgo de hipoglucemia. Sabemos que las sulfonilureas individuales difieren farmacológicamente y pueden conferir un riesgo diferente de hipoglucemia. Es fundamental tener en cuenta la biodisponibilidad tras su administración oral, tiempo en alcanzar el pico máximo de actividad, vida media, afinidad y cinética de interacción con el receptor pancreático de sulfonilureas R-1, actividad de sus metabolitos, vía de excreción, efectos secundarios y valores de hemoglobina glucosilada previos al comienzo del tratamiento.⁵

Vale entonces reforzar que la gliclazida tiene un mecanismo distinto al resto de las sulfonilureas en cuanto a la respuesta a la estimulación de glucosa, restaurando tempranamente el pico de insulina, con una mayor reversibilidad de la unión al receptor de sulfonilureas tipo 1 de la célula beta, lo que se traduce en un menor riesgo de hipoglucemia en comparación con glibenclámda o glimepirida.

En este trabajo se incluye el análisis de trece ensayos con sulfonilureas y 14 con agentes hipoglucemiantes orales distintos de las sulfonilureas (16 260 pacientes).

El riesgo de hipoglucemia fue más bajo con gliclazida en comparación con glipizida (OR: 0.22; CrI: 0.05 a 0.96), glimepirida (OR: 0.40; CrI: 0.13 a 1.27) y glibenclámda (OR: 0.21; CrI: 0.03 a 1.48), lo que plantea la importancia de tener en cuenta el tipo de sulfodroga que se elija en el algoritmo de tratamiento. Esto ya se había concluido hace tiempo en el estudio GUIDE, que demostró menos hipoglucemia con gliclazida que con glimepirida.⁶

Es importante comentar que en este análisis solo se incluyeron ensayos controlados aleatorizados (ECA) publicados, que pueden subestimar el riesgo real de hipoglucemia, ya que los pacientes de los ECA cumplen un protocolo riguroso, son en general jóvenes, saludables y con mayor educación que en entornos de la vida real.

A su vez conocemos la subestimación que existe del impacto de la hipoglucemia en la práctica clínica, ya que no siempre los pacientes comunican los eventos, en particular en quienes disminuye la percepción por alteraciones de los mecanismos de contrarregulación que actúan de alerta clínica.⁷

Todo esto nos confirma que, si el peso del paciente y su riesgo de hipoglucemia no son particularmente problemáticos, la gliclazida podría ser una buena opción como segundo fármaco luego de la metformina, siempre que el riesgo cardiovascular sea moderado o bajo, como concluye el consenso de expertos europeos, ya que de lo contrario, en ese caso se considerarían otras drogas de segunda opción como análogos de GLP1 o inhibidores de SGLT2. Pero es claro que cuando se añade a la metformina, la gliclazida confiere el menor riesgo de hipoglucemia entre las sulfonilureas de nueva generación, combinando la eficacia en el control glucémico y la seguridad, con un bajo costo, mostrando una buena relación costo-efectividad.

La prevención de la hipoglucemia es una cuestión crítica de la gestión de la diabetes mellitus, valorando un bajo índice de hipoglucemia como una ventaja a la hora de elegir un fármaco hipoglucemiante. Los pacientes deben conocer las situaciones que aumentan el riesgo de hipoglucemia, como el ayuno (por pruebas o por enfermedad intercurrente), el ejercicio intenso (durante o después de este), la intensificación del tratamiento y durante el sueño.⁸ Como plantea la Guía

Nacional⁹ en personas con DBT2 que presentan hipoglucemia, se recomienda evaluar causas modificables como la adecuada ingesta de hidratos de carbono, organización de la alimentación (p. ej: no saltar comidas), adecuación de tipo y horario de la actividad física y la dosis de fármacos para un mejor equilibrio entre los beneficios y los riesgos. Hoy nuestro papel es personalizar el tratamiento valorando las prefe-

rencias y tomando las decisiones de forma compartida con el paciente, explorando en conjunto el riesgo-beneficio de todas las opciones terapéuticas y, por sobre todo, transformándonos en educadores, ya que la educación diabetológica y la sensibilización de los pacientes en el reconocimiento de los síntomas garantiza un menor número de hipoglucemias y una mejor calidad de vida.

Bibliografía

1. Consoli A, Jermendy G, Mathieu C, et al. Positioning sulphonylureas in a modern treatment algorithm for patients with type 2 diabetes: Expert opinion from a European consensus panel. *Diabetes Obes Metab* 1-9, 2020. doi: 10.1111/dom.14102.
2. Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care* 45(Suppl. 1):S1-S2, 2022. <https://doi.org/10.2337/dc22-SINT>.
3. Caeiro G, Waitman JN, et al. Type 2 diabetes. Prevalence of hypoglycemia in public versus private health care system. *Medicina (Buenos Aires)* 80:203-210, 2020.
4. Ahrén B. Avoiding hypoglycemia: a key to success for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes. *Vascular Health and Risk Management* 155-163, 2013.
5. Pallardo Sánchez LF. Sulfonilureas en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr* 55(Supl 2):17-25, 2008.
6. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 34(8):535-42, 2004. doi: 10.1111/j.1365-2362.2004.01381.x.
7. Costa Gil J, et al. Hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 en tratamiento con insulina. Resultados del estudio HAT en Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 77(6), 2017.
8. Álvarez-Guisasola F, Orozco-Beltrán D. Manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en pacientes adultos con diabetes tipo 2. *Aten Primaria* 51(7):442-451, 2019.
9. Argentina. Ministerio de Salud. Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2, 2019.