



INFORME TECNICO Nº 12 – 2010

Glibenclamida 5mg + Metformina 500mg tableta

1. ANÁLISIS

1.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD

Alternativas del PNME ¹	Metformina 500mg tableta Glibenclamida 5mg tableta
ATC/DCI: ²	A10BD02 / Glibenclamida + Metformina
DDD: ²	5mg + 500mg
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	No
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Junio 2010
Condición(es) clínicas evaluadas:	Diabetes Mellitus tipo 2

1.2 INTRODUCCIÓN

- La diabetes mellitus (DM) es definida como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia a consecuencia de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o ambos. La prevalencia mundial de la DM se ha incrementado en grado impresionante durante los dos últimos decenios. De manera similar, están aumentando también las tasas de prevalencia del trastorno de glucosa en ayunas (IFG). Aunque la prevalencia tanto de la DM de tipo 1 como de la DM de tipo 2 está aumentando en todo el mundo, cabe esperar que la del tipo 2 aumente con más rapidez en el futuro a causa de la obesidad creciente y la reducción de la actividad física.⁴
- La DM de tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracteriza por grados variables de resistencia a la insulina, trastorno de la secreción de ésta y aumento de la producción de glucosa. Diversos mecanismos genéticos y metabólicos de la acción de la insulina, su secreción, o ambas, generan el fenotipo común de la DM de tipo 2. Los diferentes procesos patógenos en esta última tienen implicaciones terapéuticas potenciales importantes, puesto que se dispone de agentes farmacológicos dirigidos contra trastornos metabólicos específicos. La DM de tipo 2 es precedida por un período de homeostasis anormal de la glucosa clasificado como trastorno de la glucosa en ayunas (*impaired fasting glucose*, IFG) o trastorno de la tolerancia a la glucosa (*impaired glucose tolerance*, IGT).⁴ Las complicaciones a largo plazo de la diabetes incluyen enfermedades microvasculares

¹ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2010.

² WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) Index 2010. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>

³ World Health Organization 2009. WHO Essential Drug List Nº 16. Medicamentos esenciales. 16 th edición (Marzo 2009)

⁴ Braunwald. et al. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ª edición.. Parte XIV. Endocrinología y metabolismo. Capítulo 323. Diabetes Mellitus



como retinopatía, nefropatía y neuropatía y macrovasculares como el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio y la claudicación intermitente.⁵

- **Fisiopatología.** La diabetes de tipo 2 se caracteriza por tres alteraciones fisiopatológicas: trastorno de la secreción de insulina, resistencia periférica a ésta y producción hepática excesiva de glucosa. La obesidad, en especial la visceral es muy frecuente en esta forma de diabetes. La resistencia a la insulina que acompaña a la obesidad aumenta la resistencia a la insulina determinada genéticamente de la DM de tipo 2. Los adipocitos secretan cierto número de productos biológicos (leptina, factor de necrosis tumoral alfa, ácidos grasos libres, resistina y adiponectina) que modulan la secreción de insulina, la acción de la insulina y el peso corporal, y pueden contribuir a la resistencia a la insulina. En las fases tempranas del trastorno, la tolerancia a la glucosa permanece normal, a pesar de la resistencia a la insulina, porque las células beta pancreáticas compensan aumentando la producción de insulina. A medida que avanzan la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora, los islotes pancreáticos se tornan incapaces de mantener el estado de hiperinsulinismo. Se desarrolla entonces IGT, caracterizado por grandes elevaciones de la glucemia posprandial. Cuando declina todavía más la secreción de insulina y aumenta la producción hepática de glucosa, aparece la diabetes manifiesta con hiperglucemia en ayuno. Finalmente ocurre el fallo de las células beta. A menudo están elevados los marcadores de la inflamación como IL-6 y proteína C reactiva en la DM tipo 2.⁵
- Factores de riesgo de Diabetes Mellitus tipo 2
 - Antecedentes familiares de diabetes (p. ej., progenitor o hermano con DM2)
 - Obesidad (índice de masa corporal 25 kg/m^2)
 - Inactividad física habitual
 - Raza o etnicidad (p. ej., afroestadounidense, hispanoestadounidense, etc)
 - IFG o IGT previamente identificados
 - Antecedentes de DM gestacional o nacimiento de un niño que pesa $>4 \text{ kg}$
 - Hipertensión (presión arterial $140/90 \text{ mmHg}$)
 - Concentración de colesterol de HDL $35 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ (0.90 mmol/L), concentración de triglicéridos $250\text{mg}/100 \text{ ml}$ (2.82 mmol/L) o ambas cosas
 - Síndrome de ovario poliquístico o acantosis nigricans
 - Antecedentes de enfermedad vascular

Fuente: Adaptado de American Diabetes Association, 2004.

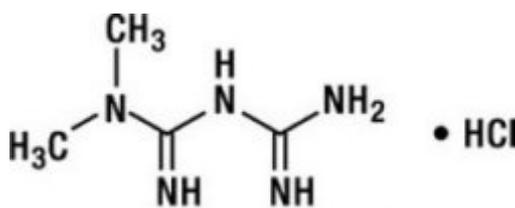
- Se recomienda el empleo generalizado de la glucosa plasmática en ayunas (FPG) como prueba de detección de DM de tipo 2 porque: 1) gran número de los individuos que satisfacen los criterios actuales de DM son asintomáticos y no se percatan de que experimentan el trastorno, 2) los estudios epidemiológicos sugieren que puede existir DM2 hasta durante un decenio antes de establecerse el diagnóstico, 3) hasta 50% de los individuos con DM2 tienen una o más complicaciones específicas de la diabetes en el momento de su diagnóstico y 4) el tratamiento de la DM2 puede alterar favorablemente la evolución natural de esta enfermedad. La American Diabetes Association recomienda investigar a todos los individuos $>$ de 45 años cada tres años, y hacerlo con todos los que tienen factores adicionales de riesgo a edad más temprana. A diferencia de lo que sucede en la DM2, es raro que un

⁵ Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Monoterapia con metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 2

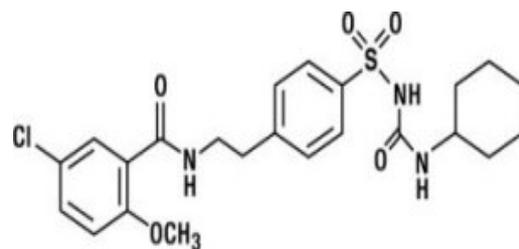
individuo con DM1 tenga un período prolongado de hiperglucemia antes del diagnóstico.⁵

- El manejo tradicional de la hiperglicemia en DM2 incluye dieta y ejercicios, seguidos por agentes antihiperglicemiantes como monoterapia o en múltiples asociaciones y eventualmente administración de insulina. En la mayoría de pacientes, el uso de diferentes niveles de intervención está influido por el logro del objetivo metabólico, representado por una Hemoglobina glicosilada (HbA 1c) <7%, asimismo por niveles de glucemia en ayuna y pos-pandrial <100 y < 140 mg/dl respectivamente.⁶
- Según el *U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS)* de 5,102 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mostraron que la reducción del 1% de la HbA1c. puede disminuir el riesgo de complicaciones microvasculares en un 37% y de muerte relacionada con la diabetes en un 21%.⁷

1.3 FARMACOLOGIA



METFORMINA



GLIBENCLAMIDA

METFORMINA

- La metformina es una biguanida derivada de la guanidina, utilizada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II. La metformina actúa a través de tres mecanismos: (1) reducción de la producción basal de glucosa hepática, (2) reducción de la absorción intestinal de glucosa, y (3) En el músculo, aumenta la sensibilidad a la insulina mediante el incremento de la captación y utilización de la glucosa periférica.^{8,9}

- Farmacocinética:^{7,8}

Absorción y biodisponibilidad: Después de la administración por vía oral, la absorción de metformina es incompleta. Su biodisponibilidad es de aproximadamente 50-60% en sujetos sanos. Muestra un T_{máx} de 2.5 horas. Con los esquemas de dosificación usuales se alcanzan concentraciones plasmáticas de estado estacionario dentro de las primeras 24 a 48 horas y resultan generalmente menores de 1 µg/ml. La concentración plasmática máxima de la metformina no excede los 4 µg/ml, incluso a dosis máximas. El alimento retrasa ligeramente la absorción de la metformina. Tras la

⁶ Giorgino F., et al. pathophysiology of type 2 diabetes: Rationale for different oral antidiabetic treatment strategies. *Diabetes research and Clinical Practice* 68S1(2005) S22-S29.

⁷ U.K. Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes*. 1996;44(11):1249-58.

⁸ Micromedex® Healthcare Series. Metformina. DRUGDEX® Evaluations. Accesado : //www.thomsonhc.com. Junio 2010

⁹ GLUCOVANCE ® glyburide and metformin hydrochloride tablet. Label information. FDA (NDA) 021178



administración de una dosis de 850 mg se disminuye en 40% la $C_{máx}$ y en 25% el ABC (área bajo la curva) e incrementa en 35 minutos el $T_{máx}$.

Distribución: La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La concentración máxima en sangre es más baja que en plasma y aparecen aproximadamente al mismo tiempo. Los eritrocitos parecen representar un compartimiento de distribución secundario. El volumen medio de distribución se encuentra entre 63 a 276 l.

Metabolismo: La metformina se excreta en la orina sin cambios y no sufre metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en humanos) ni excreción biliar.

Eliminación: Tras una dosis por vía oral, aproximadamente 90% del fármaco absorbido es eliminado a través de la orina dentro de las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 6.2 horas. En sangre la vida media de eliminación es de aproximadamente 17.6 horas, lo que apoya que la masa eritrocitaria puede ser un compartimiento de distribución.

En pacientes con deterioro de la función renal (basada en la depuración de creatinina) la vida media plasmática de metformina se prolonga y la depuración renal disminuye en forma proporcional a la depuración de creatinina.

GLIBENCLAMIDA^{7,8}

- La glibenclamida es una sulfonilurea de segunda generación que disminuye las concentraciones de glucosa plasmática mediante la estimulación de la liberación de insulina por el páncreas. Este efecto es dependiente de la presencia de las células beta funcionales en los islotes de Langerhans.

- Farmacocinética:^{7,8}

Absorción y biodisponibilidad: La absorción de glibenclamida es rápida y casi completa después de su administración por vía oral (> 95%). Estudios de dosis única en sujetos normales muestran absorción significativa de glibenclamida dentro de la primera hora de su administración, concentraciones máximas cerca de las cuatro horas y niveles bajos, pero detectables a las 24 horas.

Distribución: La glibenclamida se une con gran afinidad a la albúmina plasmática (99%). El desplazamiento de los sitios de unión de las proteínas por otros fármacos puede conducir al aumento de la acción hipoglucemiante.

Metabolismo: La glibenclamida se metaboliza completamente en el hígado a 2 metabolitos. El metabolito principal es el derivado 4-trans-hidroxi y el segundo metabolito es el derivado 3-cis-hidroxi. Estos metabolitos probablemente no contribuyen significativamente a la acción hipoglucemiante, ya que se trata de productos débilmente activos. La insuficiencia hepática disminuye el metabolismo de glibenclamida y su excreción.

Excreción: La glibenclamida se excreta en forma de metabolitos por la vía biliar (50%) y por la orina (50%). Esta vía dual de excreción es cuantitativamente diferente de otras sulfonilureas, las cuales son excretadas principalmente por la orina. La eliminación se completa en 45 a 72 horas. La vida media de eliminación es de 4 a 11 horas. La excreción biliar de los metabolitos se incrementa en casos de insuficiencia renal, en función de la severidad del daño, por lo que la excreción de glibenclamida no se afecta de forma importante mientras la depuración de creatinina se encuentre por encima de 30 ml/min.

- Dosis: Adultos^{7,8}

Terapia inicial. Cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no logran el control adecuado de la glucemia se recomienda iniciar con una tableta de glibenclamida 1.25 /metformina 250 mg una vez al día. La administración de esta dosis dos veces al día puede emplearse en pacientes con hemoglobina glucosilada mayor de 9% o glucemia en ayuno mayor de 200 mg/dl. Se sugieren incrementos de la dosis diaria



de 1.25 mg/250 mg cada dos semanas hasta obtener el control deseado. La presentación de 5 mg/500 mg no se recomienda como dosis inicial debido al riesgo de hipoglucemia.

Pacientes Tratados previamente: En pacientes sin un control adecuado con sulfonilurea o metformina sola, se recomienda iniciar con la dosis de 2.5 mg/500 mg o 5 mg/500 mg dos veces al día (en el desayuno y la comida). La dosis de los fármacos presentes en la combinación no debe exceder las dosis diarias de los medicamentos por separado que se tomaban previamente. El ajuste de la dosis debe hacerse por incrementos no mayores de 5 mg/500 mg hasta alcanzar un control glucémico óptimo o una dosis máxima de 20 mg/2,000 mg.

- Dosis: Pediatría; la seguridad y eficacia de la combinación a dosis fija no ha sido establecido en pacientes pediátricos.^{7,8}
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA)¹⁰ actualizado a Junio del 2010, La combinación a dosis fija de glibenclamida 5mg + Metformina 500mg está autorizada para el tratamiento de Diabetes mellitus tipo 2.
- En la Agencia Europea de Medicamentos (EMA),¹¹ actualizado a Marzo del 2010, y en el Formulario Nacional Británico (BNF) 59¹² no se encuentra el registro de la combinación a dosis fija de glibenclamida 5mg + metformina 500mg.
- La combinación a dosis fija de Glibenclamida 5mg + Metformina 500mg en tabletas no se encuentra considerada en la 16ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud,¹³ ni en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales del Ministerio de salud.¹ Sin embargo se encuentran considerados en ambos listados como monofármacos.
- En el Perú, a Junio 2010, La combinación a dosis fija de Glibenclamida 5mg + Metformina 500mg en tabletas cuenta con 15 registros sanitarios vigentes.¹⁴

1.4 EFICACIA

- La guía clínica para el manejo de diabetes del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. (SIGN) 2010. Recomienda que metformina debería ser considerado como tratamiento oral de primera línea para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tienen sobrepeso y la sulfonilureas deberían ser considerados como agente oral de primera línea en pacientes que no tienen sobrepeso, que son intolerantes o tienen contraindicaciones a metformina.¹⁵
- La American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) publicaron una declaración de consenso 2006 para el manejo de la glicemia en diabetes tipo 2, el cual fue actualizado en el 2009. Mencionan que debido a la dificultad para lograr y mantener el control glucémico aceptable y la

¹⁰ U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index.html>

¹¹ European Medicines Agency (EMA). <http://www.ema.europa.eu/home.htm>

¹² BNF 59 (2010) *British National Formulary*. 59th edn. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain

¹³ World Health Organization 2009. Who Essential Drug List N° 16. Medicamentos esenciales 16 th edición (Marzo 2009).

¹⁴ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado> .Accesado en Junio 2010

¹⁵ Management of diabetes. A National Clinical Guidelines. Scottish Intercollegiate Guidelines Network.SIGN 2010



pérdida de peso significativa, el grupo de consenso concluyó que la terapia debe iniciarse con metformina simultáneamente con intervenciones en el estilo de vida en el momento del diagnóstico. Si ésta terapia inicial falla se adiciona un segundo agente oral o inyecciones de insulina. Independientemente de la respuesta inicial a la terapia, la mayoría de estos pacientes presentan aumentos en las concentraciones de glucosa en sangre y HbA1c con el tiempo.¹⁶

- *Management of persistent hyperglycemia. UpToDate* 2010. En ausencia de contraindicaciones, metformina es el tratamiento de primera línea para la mayoría de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. Después de una respuesta satisfactoria inicial a la terapia oral, la mayoría de los pacientes no logran mantener los niveles óptimos de hemoglobina glucosilada (HbA1C). Se recomienda entonces la adición de un segundo medicamento para lograr el objetivo del tratamiento con valores de HbA1C <7% (Grado 1B). Esta decisión se hace típicamente después de dos a tres meses del tratamiento inicial. Este objetivo no es apropiado para todos los pacientes, especialmente los ancianos y aquellos con condiciones de comorbilidad.
 - En pacientes con un control inadecuado de la glicemia con metformina y HbA1C>8.5 sugieren la adición de insulina. En pacientes con un control inadecuado de la glicemia con metformina (HbA1C > 7%) hasta un nivel máximo de HbA1C ≤ 8,5 %, sugieren añadir una sulfonilurea.

La metformina tiene un efecto aditivo glucémico cuando se administra en asociación con una sulfonilurea. En un *US Multicenter Metformin Study*, los pacientes que no fueron controlados con la dieta o glibenclamida sola fueron asignados aleatoriamente para recibir la monoterapia con metformina, la adición de metformina a la glibenclamida o la continuación de glibenclamida sola. El tratamiento con metformina más glibenclamida provocó una disminución de los niveles de HbA1C que la glibenclamida sola (7,1 versus 8,7 por ciento, respectivamente).¹⁷

- Ducworth W. 2003 et al. Realizaron un estudio cohorte retrospectivo para evaluar la mejora en el control de la glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cambiando de la coadministración de una sulfonilurea (glibenclamida o glipizida) con metformina a la administración de la combinación a dosis fija de metformina/glibenclamida. En el estudio se incluyeron 72 pacientes con una edad promedio 62 años, índice de masa corporal 32.9kg/m² y HbA1c promedio 8.3%. La reducción de la HbA1c. en promedio general fue de 0.6% después del cambio con metformina/glibenclamida y en pacientes que no tienen factores de confusión (adición de insulina, adición de otros antidiabéticos orales o incremento de metformina) con una HbA1c ≥ 8% (16 pacientes) la reducción fue de 1.3%. La principal limitación de éste estudio es el tamaño de la muestra que es relativamente pequeña, considerando los resultados en la reducción de HbA1c. de 0.6% (72 pacientes) y 1.3% (16 pacientes) frente a los valores determinados por el UKPDS el tratamiento puede ser favorable en pacientes con una HbA1c. ≥ 8%. Sin embargo el pequeño tamaño muestral limita la adecuación de las pruebas. Los resultados en la adhesión a los regímenes de medicamentos antes y después de un cambio en la terapia no fue significativamente diferentes (92,4% versus 90,9%) y no se relaciona con reducciones medias en HbA1c¹⁸

¹⁶David K. et al. Overview of medical care in adults with diabetes mellitus. Last literature review version 17.2: May 2009 | This topic last updated: June 19, 2009

¹⁷ McCulloch D. , et al. Management of persistent hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Last literature review version 17.2: May 2009.

¹⁸ Duckworth W. et al. Improvements in glycemic Control in type 2 Diabetes patients Switched from Sulfonylurea Coadministered with Metformin to Glyburide-Metformin tablets. Journal of Management Care Pharmacy. JMCP. May/June 2003. Vol. 9, N° 3 pp 26-262.



1.5 SEGURIDAD

- Las reacciones adversas más frecuentes con glibenclamida/metformina son.
 - Endocrino- metabólico: Deficiencia de cobalamina (7%), hipoglicemia
 - Gastrointestinal: Dolor abdominal (6.9%), diarrea (17%), náusea y vómitos (7.6%)
 - Neurológico: Mareo (5.5%), dolor de cabeza (8.9%).
 - Respiratorio: Infección respiratoria alta (17.3%).Las reacciones adversa más serias son:
 - Endocrino-metabólico: acidosis láctica (raro)
 - Hematológico: anemia hemolítica.⁸
- La acidosis láctica es una rara, pero seria, complicación metabólica que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con glibenclamida / metformina clorhidrato, cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. El riesgo de acidosis láctica aumenta con insuficiencia renal, aumento de la edad, la diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia hepática, y otras condiciones siempre que exista hipoperfusión tisular significativa e hipoxemia. El tratamiento con glibenclamida / metformina clorhidrato no debe iniciarse en pacientes mayores 80 años a menos que la medición del aclaramiento de creatinina demuestre que la función renal es normal.^{7,8}
- Los síntomas de la hipoglucemia han sido relativamente frecuentes durante el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con la combinación a dosis fija de glibenclamida / metformina o la administración concomitante de estos agentes; la hipoglucemia se relaciona principalmente con glibenclamida. El riesgo de episodios de hipoglucemia durante el tratamiento combinado es mayor en pacientes con insuficiencia renal / insuficiencia hepática o de la hipófisis, y en los ancianos. Como terapia inicial, los síntomas de hipoglucemia se han producido en algún momento durante el tratamiento en 11 a 38% de los pacientes y fueron dosis-dependientes.
- La combinación a dosis fija de Glibenclamida/metformina está considerado en la categoría B por la FDA en el embarazo.^{7,8}
- Los estudios realizados en ratas han demostrado que la metformina se excreta en la leche materna en niveles comparables a los del plasma. Si bien se desconoce si la glibenclamida, se excreta en la leche materna, se sabe que algunas sulfonilureas si lo hacen. Sin embargo, estudios adecuados, de la combinación a dosis fija no se han realizado en mujeres que amamantan. Debido al riesgo potencial de hipoglucemia en los niños alimentados con leche materna se debe tomar la decisión para suspender el amamantamiento o discontinuar el medicamento.^{7,8}
- Ducworth W. 2003 et al Realizaron un estudio cohorte retrospectivo para evaluar la mejora en el control de la glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cambiando de la coadministración de una sulfonilurea (glibenclamida o glipizida) con metformina a la administración de la combinación a dosis fija de metformina/glibenclamida. Seis pacientes experimentaron complicaciones relacionadas con la diabetes o su tratamiento con la coadministración de una sulfonilúrea con metformina y 11 pacientes experimentaron complicaciones con la combinación a dosis fija de glibenclamida/metformina. La principal complicación observada durante cada fase de tratamiento fue la hipoglucemia. Durante el período de tratamiento con la coadministración de Sulfaniúrea + Metformina 3 pacientes presentaron hipoglucemia en comparación con 8 pacientes durante el período de



tratamiento con la combinación a dosis fija de glibenclamida/metformina. Tres de los 8 pacientes con hipoglucemia recibieron insulina concomitante, y el tratamiento para la hipoglucemia fue documentado como la reducción de la dosis de insulina. Durante el período de tratamiento con la coadministración de glibenclamida + Metformina 1 paciente tuvo un infarto y 2 pacientes experimentaron pie diabético. Durante el periodo de tratamiento con la combinación a dosis fija de glibenclamida/metformina, 2 pacientes experimentaron dolor en el pecho y 1 paciente tuvo pie diabético.¹⁸

1.6 COSTOS

- Entre otras consideraciones para la adquisición y prescripción de la combinación a dosis fija de glibenclamida/metformina en pacientes con DM2 se considera el costo tratamiento/día y costo tratamiento/mensual. Esta información se resume en la siguiente tabla donde se indica la dosificación diaria y costo de Metformina 500mg y glibenclamida 5mg considerados en el PNUME y la diferencia de costos en comparación a la combinación a dosis fija en pacientes adultos.

Medicamento	Dosis Diaria máxima (DDM) *	Nº tabletas	Costo/unidad S/.	Costo Tratamiento/Día S/.	Costo Tratamiento/mês S/.	Δ de costos:
Metformina 500mg + Glibenclamida 5mg	2000/20mg	4	0.90 ¹⁹	3.60	108	-81.60
Metformina 500mg tabletas	2000mg	4	0.20 ²⁰	0.88	26.40	
Glibenclamida 5mg tabletas	20mg	4	0.02 ¹⁸			

- Como se observa en el análisis, los resultados en la diferencia de costos es -81.60, es decir que la combinación a dosis fija de glibenclamida 5mg/ metformina 500mg en tabletas es tres veces más costosa que la administración concomitante de los dos principios activos como monofármacos considerados en el PNUME.

2. CONCLUSIONES

- La Diabetes Mellitus tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracteriza por grados variables de resistencia a la insulina, trastorno de la secreción de ésta y aumento de la producción de glucosa. Diversos mecanismos genéticos y metabólicos de la acción de la insulina, su secreción, o ambas, generan el fenotipo común de la DM de tipo 2. Los diferentes procesos patógenos en esta última tienen implicaciones terapéuticas potenciales importantes, puesto que se

¹⁹ Costo obtenido de la base de datos SISMED. Adquisición de Glibenclamida 5mg/Metformina 500mg por el Hospital Barranca. 2010

²⁰ MINSA- DIGEMID. Sistema Nacional de información de precios- Observatorio Peruano de productos farmacéuticos. <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>



dispone de agentes farmacológicos dirigidos contra trastornos metabólicos específicos. Las complicaciones a largo plazo de la diabetes incluyen enfermedades microvasculares como retinopatía, nefropatía y neuropatía y macrovasculares como el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio y la claudicación intermitente.

- La American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) recomiendan que si la terapia inicial con metformina falla se adiciona un segundo agente oral o inyecciones de insulina. En una revisión de la literatura mencionan que en pacientes con un control inadecuado de la glicemia con metformina y HbA1C > 8.5 sugieren la adición de insulina. En pacientes con un control inadecuado de la glicemia con metformina (HbA1C > 7%) hasta un nivel máximo de HbA1C ≤ 8,5 %, sugieren añadir una sulfonilurea.
- Hay limitada información sobre la eficacia comparativa de la combinación a dosis fija de glibenclamida/metformina versus la coadministración de glibenclamida + metformina. Los resultados del estudio muestran cierta ventaja, sin embargo la limitación del estudio es el pequeño tamaño muestral. En cuanto a seguridad, los eventos adversos fueron mayores con la combinación a dosis fija.
- De acuerdo al análisis de costos, el tratamiento mensual con la combinación a dosis fija de glibenclamida 5mg/ metformina 500mg tabletas es tres veces más costosa que la administración concomitante de los dos principios activos como monofármacos considerados en el PNUME.
- Las tabletas de combinación a dosis fija ofrece la conveniencia de tomar menos tabletas. Sin embargo, si el paciente necesita cambiar la dosis de cualquiera de los fármacos independientemente del otro, la combinación a dosis fija no es útil. Además como se observa en el análisis de costo, el coste de la combinación a dosis fija es sustancialmente mayor que la coadministración de los componentes individuales.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas considera que la adquisición efectuada de la combinación a dosis fija de glibenclamida 5mg/ metformina 500mg tabletas, autorizada por el comité farmacoterapéutico no se encuentra justificada, debido a que se cuenta en el PNUME con alternativas más costo-efectivas.

Lima, 08 de Julio 2010