



## INFORME TÉCNICO N° 05-2012

### Glimeperida 4mg tabletas

#### I. DATOS DE LA SOLICITUD

**Medicamento solicitado : Glimepirida 4mg tabletas**

**Indicación/Condición Clínica: Diabetes Mellitus tipo II con coronariopatía  
(Enfermedad de la arteria coronaria)**

#### II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

La diabetes es una de las enfermedades con mayor impacto socio sanitario, no sólo por su elevada frecuencia, sino y sobre todo, por las complicaciones crónicas a las que conlleva esta enfermedad, el importante papel que desempeña como factor de riesgo de aterosclerosis y de patología cardiovascular.<sup>1</sup>

La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está aumentando en los países desarrollados debido al incremento de la esperanza de vida, la obesidad y los hábitos sedentarios. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el mundo hay más de 346 millones de personas con diabetes.<sup>2</sup> Más del 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios y casi la mitad de esas muertes corresponden a personas menores de 70 años, y un 55% a mujeres.<sup>2</sup>

Asimismo, las personas con DM2 son propensas a padecer arteriosclerosis acelerada y es la enfermedad cardiovascular (ECV) su causa más importante de mortalidad. Estos enfermos multiplican el riesgo de muerte cardiovascular por 2-4 veces, fallecen de complicaciones derivadas de aterosclerosis en el 75% de los casos y sufren enfermedad coronaria de peor pronóstico que los no diabéticos.<sup>1</sup>

La DM2 es la causa más común de Enfermedad de la Arteria Coronaria (EAC) en personas jóvenes. Además, más del 50% de los pacientes recién diagnosticados de DM2 tienen EAC en el momento del diagnóstico. El riesgo relativo de infarto agudo de miocardio es un 50% y un 150% superior en los varones y mujeres con DM, respectivamente. Los pacientes con DM2 que no han desarrollado aún EAC presentan el mismo riesgo de desarrollarla y una mortalidad similar a los individuos no diabéticos que ya la padecen. Así, la muerte súbita por EAC es 1.5 y 3 veces más frecuente en varones y mujeres con diabetes, respectivamente, cuando se compara con la población no diabética.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Aguirre J. y col. Prevalencia de Enfermedad Coronaria en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II. Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina. N° 8 200 – Abril 2010

<sup>2</sup> Organización Mundial de la Salud, Diabetes. OMS [en línea]. Febrero de 2012, [fecha de acceso 06 de Febrero de 2012] URL disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>



Previamente el estudio prospectivo de diabetes en el reino Unido (UKPDS por sus siglas en inglés) determinó que el riesgo a 10 años de complicaciones macrovasculares (EAC, accidente cerebral vascular y enfermedad vascular periférica) fue cuatro veces mayor que el riesgo de complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) siendo la EAC la principal causa de muerte en estos pacientes.<sup>3</sup>

El estudio de Framingham demostró una mayor mortalidad y una mayor frecuencia de Infarto agudo al miocardio y de insuficiencia cardíaca en los pacientes diabéticos durante la fase aguda como el período postinfarto.<sup>3</sup>

Cabe destacar que, los pacientes diabéticos tienen una mayor probabilidad de presentar un síndrome coronario agudo o, incluso, muerte súbita de forma silente.<sup>1</sup>

En cuanto a las estrategias terapéuticas para el manejo adecuado de estos pacientes ha resultado eficaz, el cambio en el estilo de vida, el cuidado de la dieta, las terapias con fármacos hipoglucemiantes (metformina) y fármacos cardiovasculares (antihipertensivos, hipolipemiantes, antiagregantes plaquetarios, beta bloqueadores y los que actúan sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona). Por otra parte, se recomienda un reconocimiento temprano de la enfermedad coronaria en pacientes con DM a fin de implementar una pronta y adecuada terapia que permita mejorar el pronóstico.<sup>3</sup>

La metformina es uno de los agentes hipoglucemiantes más usados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Sus efectos principales en términos de la glucosa sanguínea son mediados a través de una reducción de la producción de glucosa hepática y un incremento de la utilización periférica de la glucosa dependiente de insulina. Los efectos terapéuticos de la metformina sin embargo, no se limitan sólo a su habilidad para disminuir la glucosa sanguínea, sino que además presentan actividad sobre el sistema vascular. Estudios clínicos a gran escala han reportado que la metformina mejora la función vascular, disminuye la mortalidad y las complicaciones cardiovasculares de la DM2, por mecanismos que no pueden ser atribuidos a su efecto hipoglucemiante.<sup>4</sup>

El efecto adverso más importante con metformina es la acidosis láctica. Sin embargo la incidencia reportada en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0,03 casos/1.000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales /1.000 pacientes-año). En más de 20.000 pacientes-año de exposición a la metformina en los ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica.<sup>5</sup>

Debido al riesgo poco frecuente de acidosis láctica, varias contraindicaciones limitan el uso de este medicamento, como en la disfunción renal y hepática, insuficiencia cardíaca, deshidratación o compromiso hemodinámico y abuso del alcohol.

Varios estudios han descrito una proporción sorprendente de pacientes tratados con metformina con contraindicaciones por este uso. A pesar de ello, las tasas de complicaciones son escasas. De hecho, un análisis retrospectivo (Masoudi FA, 2005) de pacientes con insuficiencia cardíaca demostró mejores resultados en los pacientes tratados con este fármaco.<sup>6</sup>

<sup>3</sup>Luna P y cols. La diabetes mellitus y la cardioprotección. Revista mexicana de anestesiología. Vol 34. Nº 2 Abril-Junio 2011. Pp 111-125.

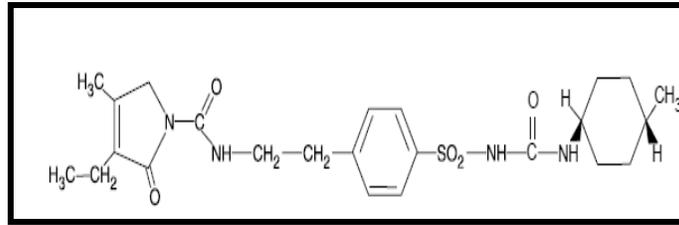
<sup>4</sup>Luna P y cols. La diabetes mellitus y la cardioprotección. Revista mexicana de anestesiología. Vol 34. Nº 2 Abril-Junio 2011. Pp 111-125.

<sup>5</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation And Research. Label GLUCOPHAGE®. Accesado el 24/01/2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>6</sup> Kimmel B. et al. Oral Agents for Type 2 Diabetes: An Update. Clinical Diabetes Volume 23, Number 2, 2005

## FARMACOLOGÍA

### GLIMEPIRIDA



La Glimepirida es una sulfonilurea de segunda generación estructuralmente similar a Glibenclamida, es usada en el tratamiento de DM2, solo o combinado con insulina. Glimepirida al igual que las otras sulfonilureas, reduce la glicemia por estimulación de la liberación de insulina de las células  $\beta$  en respuesta a la glucosa. Este medicamento ha mostrado también un incremento en la sensibilidad de los tejidos periféricos de insulina; esto parece afectar la unión del receptor de insulina. Este agente se une a un receptor específico, llamado receptor de sulfonilurea, en la superficie de las células  $\beta$  (SUR1); el SUR1 es un componente de la adenosina trifosfato (ATP)- dependiente del canal de potasio (KATP); la unión de la sulfonilurea a SUR1 promueve el cierre de los canales de Potasio, despolarización de la membrana celular, y subsecuentemente la apertura dependiente del voltaje de los canales de calcio en la superficie celular. La entrada de calcio del compartimiento extracelular al intracelular de las células  $\beta$  produce la liberación de insulina. Este efecto de las sulfonilureas es similar al efecto de la glucosa a nivel celular, sin embargo como con las otras sulfonilureas, el mecanismo por el cual Glimepirida baja la glicemia durante una administración prolongada no ha sido claramente establecido.<sup>7</sup>

#### Propiedades farmacocinéticas:<sup>7,8</sup>

**Absorción:** La biodisponibilidad de la glimepirida tras su administración oral es completa. La ingesta alimenticia no tiene influencia relevante sobre la absorción, únicamente la velocidad de absorción está reducida ligeramente. Las concentraciones máximas en suero ( $C_{max}$ ) se alcanzan alrededor de las 2,5 horas después de la toma oral (media de 0,3  $\mu\text{g/ml}$  durante dosis múltiples de 4 mg diarios), y hay una relación lineal entre la dosis y la  $C_{max}$  y la AUC (área bajo la curva tiempo/concentración).

**Distribución:** La glimepirida tiene un volumen de distribución muy reducido (aproximadamente 8,8 litros), semejante al espacio de distribución de la albúmina, una alta capacidad de unión a proteínas (99,5%) y una baja tasa de aclaramiento (47,8 ml/min). En animales la glimepirida se excreta en la leche y atraviesa la barrera placentaria. Su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica es muy reducida

<sup>7</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation And Research. Label AMARYL® Accesado el 24/01/2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>8</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Inserto AMARYL®. Accesado el 24/01/2012. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>



**Metabolismo:** Glimepirida es completamente metabolizada por biotransformación oxidativa después de una dosis oral o IV. Los principales metabolitos son el derivado ciclohexil hidroximetilo (M1) y el derivado carboxilo (M2). El citocromo P450 2C9 está involucrado en la biotransformación de glimepirida a M1. M1 es metabolizado a M2 por una o varias enzimas citosolicas. M1, pero no M2 posee aproximadamente 1/3 de la actividad farmacológica en comparación con su matriz en un modelo animal, sin embargo si el efecto hipoglucemiante de M1 es clínicamente significativo no es claro.

**Excreción:** Tras una dosis única de glimepirida marcada radioactivamente, el 58% de la radioactividad se recuperó en la orina y el 35% en las heces. No se detectó sustancia sin metabolizar en la orina. Se detectaron dos metabolitos en orina y heces M1 y M2. Las semividas finales de estos metabolitos fueron de 3 a 6 y de 5 a 6 horas respectivamente.

Glimepirida está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA)<sup>7</sup>, como un coadyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo II. Además en el inserto mencionan que no se han realizado estudios clínicos que establezcan una prueba concluyente de la reducción del riesgo macrovascular con glimepirida o cualquier otra droga contra la diabetes.

Según el British National Formulary (BNF)<sup>9</sup> está indicada para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2.

La dosis inicial recomendada de Glimepirida es 1 o 2 mg una vez al día. Se puede administrar con el desayuno o la primera comida principal. Después de llegar a una dosis de 2 mg, el aumento de la dosis debe ser en base a la respuesta de glucosa en la sangre y en incrementos de no más de 2 mg en intervalos de 1 a 2 semanas.

La dosis de mantenimiento es de 1 a 4 mg una vez al día, la dosis máxima diaria recomendada es de 6-8 mg. Los efectos hipoglicemiantes de glimepirida se han relacionado con la dosis.<sup>7,8,9</sup>

Glimepirida no se encuentra considerada en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.<sup>10</sup>

## 2.1 EFICACIA

- UpToDate.<sup>11</sup> **Initial management of blood glucose in type 2 diabetes mellitus. 2011.** Recomiendan metformina como primera elección para el tratamiento oral de la diabetes tipo 2 en la mayoría de pacientes. Por lo general reduce la Hemoglobina glicosilada (HbA1c) en 1.5%. En contraste con la mayoría de los fármacos antidiabéticos, metformina, a menudo conduce a una reducción modesta de peso o a la estabilización de peso. Además los pacientes obesos en el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) que fueron asignados inicialmente para recibir metformina antes que sulfonilurea o insulina tuvieron un riesgo

<sup>9</sup> British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Accesado Enero del 2012

<sup>10</sup> World health Organization (WHO). Model List of Essential Medicines. 17th list, March 2011.

<sup>11</sup> McCulloch D.K., et al. Initial management of blood glucose in type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Literature review version 19.2: mayo 2011



reducido de diabetes y mortalidad. Las sulfonilureas son moderadamente eficaces reduciendo las concentraciones de glucosa en sangre en un 20% y HbA1c de 1 a 2%. Sin embargo su eficacia disminuye con el tiempo. La elección de la sulfonilurea depende principalmente de los costos, el riesgo de hipoglucemia y la disponibilidad local, ya que la eficacia de los fármacos son similares.

- La Guía Australiana. 2009.<sup>12</sup> **Diabetes Mellitus tipo 2.** Recomiendan lo siguiente: Si el estilo de vida saludable durante 6 semanas o más no tiene éxito en el control de la glucosa en sangre en una persona con diabetes tipo 2, pueden ser usados los hipoglucemiantes orales. Si el paciente presenta síntomas en el diagnóstico inicial o los niveles de glucosa en sangre es muy alta (>200mg/dl), los medicamentos pueden ser utilizados de inmediato para disminuir los niveles de glucosa y el alivio de los síntomas. Dentro de los hipoglucemiantes orales recomiendan el uso de metformina como fármaco de primera elección en personas con diabetes tipo 2. Metformina reduce la producción de glucosa hepática y resistencia a la insulina, ha demostrado reducir significativamente el riesgo de diabetes relacionada a la morbilidad y mortalidad en pacientes con sobrepeso. La sulfonilureas incrementan la secreción de insulina y pueden ser usados después de pruebas de estilo de vida saludables y metformina.
- La Guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2008.<sup>13</sup> Recomiendan iniciar el tratamiento con metformina en una persona con sobrepeso u obesidad con un nivel de glucosa mal controlada por el estilo de vida (nutrición y ejercicio). Considerar la posibilidad de metformina como una opción de primera línea para disminuir la glucosa en personas que no tienen sobrepeso. Continuar con metformina si el control de glucosa en sangre se mantiene, si llega a ser inadecuado añadir otro hipoglucemiante oral (por lo general sulfonilureas). Intensificar la terapia con metformina gradualmente durante semanas para minimizar el riesgo de efectos gastrointestinales secundarios.
- Bennett. W.L. et al. 2011.<sup>14</sup> La Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) publicó una revisión sistemática cuyo objetivo fue comparar la efectividad y seguridad de hipoglucemiantes orales (metformina, sulfonilureas de segunda generación, las tiazolidinedionas, meglitinidas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa -4 (DPP-4) y agonistas de los receptores GLP-1, como monoterapia y en combinación para tratar la diabetes tipo 2 en adultos. La evidencia de los resultados clínicos a largo plazo (todas las causas de muerte, enfermedad cardiovascular, nefropatía y neuropatía) fue baja o insuficiente. La mayoría de medicamentos redujeron los niveles de hemoglobina A1c alrededor del 1% y la combinación de más de 2 medicamentos produjeron reducciones similares. Metformina fue más eficaz que los inhibidores DPP-4, y en comparación con tiazolidinedionas o sulfonilureas, las diferencias en la media en el peso corporal fueron aproximadamente 2.5kg. La metformina disminuyó los niveles del colesterol LDL comparado con pioglitazona, sulfonilureas e inhibidores de DPP-4. Los autores concluyen que la evidencia apoya el uso de metformina como fármaco de

<sup>12</sup> Colagiuri S, Dickinson S, Girgis S, Colagiuri R. National Evidence Based Guideline for Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. Diabetes Australia and the NHMRC, Canberra 2009..

<sup>13</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence. (NICE) Clinical guideline 66 .Type 2 Diabetes. May 2008.

<sup>14</sup> Bennett W. L. et al. *Comparative Effectiveness and Safety of Medications for Type 2 Diabetes: An Update Including New Drugs and 2-Drug Combinations.* *Ann Intern Med.* 2011;154:602-613.



primera línea para tratar la diabetes tipo 2. La combinación de más de 2 fármacos también reducen los niveles de Hb A1c, pero algunos incrementan el riesgo de hipoglucemia y otros eventos adversos.

- En Micromedex se encontró un estudio multicéntrico, doble ciego, prolongado, aleatorizado y controlado con 1044 pacientes que recibieron Glimepirida con una dosis de 8mg/día y para Glibenclamida de 20mg/día, no hubieron diferencias significativas en las concentraciones promedio de Glucosa plasmática preprandial, postprandial y HbA1c, la Glimepirida fue asociada con un ligero incremento en los niveles de insulina en ayunas ( $p=0.04$ ) y Péptido-C ( $p=0.03$ ) que con glibenclamida. En otro estudio multicéntrico, doble ciego con 577 pacientes, Glimepirida y glibenclamida muestran un control glicémico comparable, al valorar la glicemia preprandial y HbA1c, pues al final del estudio la disminución de la glicemia preprandial y HbA1c fueron similares para los pacientes tratados en ambos grupos<sup>15</sup>
- Lavrenko AV. et al. 2011.<sup>16</sup> En un estudio reportaron que el uso de metformina durante el primer mes de tratamiento de los pacientes con enfermedad de arteria coronaria y diabetes tipo 2 dio lugar a la disminución de la resistencia a la insulina y la reducción de la actividad de la inflamación sistémica (disminución significativa en las concentraciones de IL-1, IL-6, IL-8 y TNF-alfa). La actividad reducida de la inflamación sistémica tuvo un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad de la arteria coronaria (disminución significativa en la clase funcional de la angina estable).

## 2.2 SEGURIDAD

- UpToDate.<sup>17</sup> *Initial management of blood glucose in type 2 diabetes mellitus. 2011.* Los efectos secundarios gastrointestinales con metformina son comunes, pero no suelen causar hipoglucemia y rara vez puede causar acidosis láctica, por el resultado fatal de este efecto secundario no se debe administrar cuando están presentes las condiciones que predisponen a la acidosis láctica. *En pacientes en las que el uso de metformina esté contraindicado sugieren el tratamiento con sulfonilureas de acción corta.* El principal efecto adverso de las sulfonilureas es la hipoglucemia. La hipoglucemia inducida por las sulfonilureas de acción prolongada (glibenclamida, glimepirida) puede ser grave y suele ser prolongada en ausencia de tratamiento adecuado. Las sulfonilureas de acción corta tienen menos probabilidad de causar hipoglucemia. La iniciación con sulfonilureas también se asocia con el aumento de peso.
- La Guía Australiana. 2009.<sup>18</sup> y la guía NICE en Diabetes Mellitus tipo 2. Mencionan que la insuficiencia renal es la única contraindicación absoluta a la metformina, está contraindicada en pacientes con una Filtración del Glomérulo Renal  $\text{FGR} < 30 \text{ ml/min}$  y debe ser usado con precaución en personas con una (FGR) de

<sup>15</sup> Glimepiride. Micromedex®. Drugdex - Evaluations. Accesado el 31/01/12

<sup>16</sup> Lavrenko AV. Et al. Efficacy of metformin as initial therapy in patients with coronary artery disease and diabetes type 2. *Lik Sprava* 2011 Jan-Mar; (1-2):89-95

<sup>17</sup> McCulloch D.K., et al. Initial management of blood glucose in type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Literature review version 19.2: mayo 2011

<sup>18</sup> Colagiuri S, Dickinson S, Girgis S, Colagiuri R. National Evidence Based Guideline for Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. Diabetes Australia and the NHMRC, Canberra 2009..



30-45ml/min. La metformina debe ser usada con precaución en personas con insuficiencia hepática o enfermedad cardíaca y aquellos con un consumo excesivo de alcohol.

- Bennett. W.L. et al. 2011.<sup>19</sup> En la revisión sistemática se reportó que las sulfonilureas tienen un riesgo 4 veces mayor de hipoglucemia leve o moderada que metformina sola y en combinación con metformina el riesgo es 5 veces mayor comparado con metformina más tiazolidinedionas. Las tiazolidinedionas aumentaron el riesgo de insuficiencia cardíaca comparado con sulfonilureas e incrementó el riesgo de fracturas ósea en comparación con metformina. Las diarreas fueron más frecuentes con metformina que con tiazolidinedionas.
- La hipoglucemia y la ganancia de peso son dos efectos adversos muy frecuentes con la terapia de sulfonilurea en pacientes con DM2. En un estudio prospectivo con 30768 pacientes en Alemania se obtuvieron datos de severa hipoglucemia en pacientes con DM2 que recibieron Glimpirida o Glibenclamida, la incidencia de hipoglucemia severa fue de 0.86/1000 personas por año con Glimpirida y 5.6/1000 personas por año con Glibenclamida.<sup>20</sup>
- Sadikot et al. 2008.<sup>21</sup> Realizaron un estudio que trata de evaluar el riesgo de desarrollar enfermedad de la arteria coronaria (EAC) asociado con el tratamiento inicial de la diabetes tipo 2 con diferentes sulfonilureas. Los casos que desarrollaron EAC se compararon con los controles. El riesgo de desarrollar EAC (IC 95%) asociados con el tratamiento inicial aumentó 2.4 veces (1.3 a 4.3,  $p = 0,004$ ) con glibenclamida, dos veces (0.9-4.6,  $p = 0,099$ ) con glipizida y se mantuvo sin cambios con metformina. El riesgo disminuyó 0,3 veces (0,7 a 1,7,  $P = 0,385$ ) con glimpirida y 0.4 veces (0.7 hasta 1.3,  $p = 0,192$ ) con gliclazida. Los autores concluyen que Iniciar el tratamiento de la diabetes tipo 2 con glibenclamida o glipizida se asocia con un mayor riesgo de enfermedad coronaria en comparación con gliclazida o glimpirida. Sin embargo no mencionan a metformina a pesar de que los resultados fueron similares a glimpirida (0 vs 0.3).
- Pantalone K. et al. 2010.<sup>22</sup> Realizaron un estudio de cohorte retrospectivo que se llevó a cabo en un centro de salud académico donde se identificaron a 11.141 pacientes con diabetes tipo 2 (4.279 iniciadores de la monoterapia con glibenclamida, 4.325 iniciadores de la monoterapia con glipizida y 2.537 iniciadores de la monoterapia con glimpirida), mayores de 18 años de edad con y sin antecedentes de enfermedad de la arteria coronaria (EAC). No hubo diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de mortalidad global entre estos medicamentos en toda la cohorte: glibenclamida versus glimpirida (Hazard ratio 1,36 [IC 95%: 0,96 -1,91]) y glipizida versus glimpirida (Hazard ratio 1,39 [0,99 - 1,96]) en los pacientes con Enfermedad de Arteria Coronaria documentada. Los autores concluyeron que los resultados no identificaron un aumento en el riesgo de mortalidad con alguna de las sulfonilureas (glibenclamida, glipizida y glimpirida),

<sup>19</sup> Bennett W. L. et al. Comparative Effectiveness and Safety of Medications for Type 2 Diabetes: An Update Including New Drugs and 2-Drug Combinations. *Ann Intern Med.* 2011;154:602-613

<sup>20</sup> Korytkowski M. Sulfonylurea Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: Focus on Glimperide. *Pharmacotherapy* 2004;24(5):606-620.

<sup>21</sup> Shaikat M. et al. Risk of coronary artery disease associated with initial sulphonylurea treatment of patients with type 2 diabetes: A matched case-control study *Diabetes Research and Clinical Practice* Vol. 82, Issue 3, Pages 391-395

<sup>22</sup> Pantalone K. et al. The risk of Overall Mortality in patients with type 2 Diabetes Receiving Glipizide, Glyburide, or Glimperide Monotherapy. *Diabetes care*, volume 33, number 6 June 2010



pero sugieren que glibeipirida puede ser preferida. Sin embargo, ante los resultados no es posible establecer conclusiones firmes para esta recomendación.

- **Precauciones:** Las sulfonilureas pueden favorecer el aumento de peso y deben ser prescritos solamente si el pobre control y los síntomas persisten pese a los intentos de control de dieta, metformina se considera el fármaco de elección en pacientes obesos. Es necesario tener precaución en los ancianos.<sup>23</sup>
- **Efectos secundarios:** Los efectos secundarios de las sulfonilureas son por lo general leves y poco frecuentes e incluyen trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento. Se ha reportado hiponatremia con glibeipirida. Las sulfonilureas en ocasiones puede causar una alteración en la función hepática, que rara vez puede causar ictericia colestásica, hepatitis e insuficiencia hepática. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, por lo general en las primeras 6-8 semanas de tratamiento. Consisten principalmente en reacciones alérgicas de la piel que progresan rara vez eritema multiforme y dermatitis exfoliativa, fiebre e ictericia; los trastornos de la sangre también son raros pero pueden incluir leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia, anemia hemolítica y anemia aplásica.<sup>23</sup>
- **Contraindicaciones:** Las sulfonilureas deben evitarse siempre que sea posible en porfiria aguda y está contraindicado en presencia de cetoacidosis.<sup>23</sup>
- **Embarazo:** El uso de las sulfonilureas en el embarazo por lo general debe evitarse debido al riesgo de hipoglucemia neonatal, sin embargo, la glibenclamida puede ser utilizado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo en mujeres con diabetes gestacional.<sup>23</sup>
- **Lactancia:** El uso de las sulfonilureas (excepto glibenclamida [uso no licenciado], en el periodo de lactancia debe evitarse ya que existe la posibilidad teórica de hipoglucemia en el recién nacido.<sup>23</sup>

## 2.3 REGISTROS

En el Perú, el principio activo Glibeipirida 4 mg para administración oral, se comercializa bajo la forma farmacéutica de tabletas y cuenta con 14 registros sanitarios vigentes.<sup>24</sup>

<sup>23</sup> British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Accesado Enero del 2012

<sup>24</sup> Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. Sistema Integrado de Información- SI DIGEMID. Por <http://digemid.minsa.gob.pe>. Accesado en Enero 2012



## 2.4 COSTO /DISPONIBILIDAD

Medicamento	Dosis (mg) Diaria máx. <sup>25</sup>	Costo/Unidad S/.	Costo/tratamiento día S/.	Costo/tratamiento mes S/.	Δ de Costos
Glimepirida 4mg tabletas	8	0.45 <sup>26</sup>	0.90	27.00	
Glibenclamida 5mg tableta	20	0.02 <sup>27</sup>	0.08	2.40	- 24.60
Metformina 850mg tabletas	2550	0.05	0.15	4.50	-22.50

- De acuerdo a este análisis, se observa que la diferencia del costo por paciente en un mes con Glimepirida es S/.24.60 más que con Glibenclamida y S/.22.50 más que con metformina.

## III. CONCLUSIÓN

1. La diabetes es una de la enfermedades con mayor impacto socio sanitario, no sólo por su elevada frecuencia, sino y sobre todo, por las complicaciones microvasculares y macrovasculares crónicas. La DM2 es la causa más común de Enfermedad de la Arteria Coronaria (EAC) en personas jóvenes. Además, más del 50% de los pacientes recién diagnosticados de DM2 tienen EAC en el momento del diagnóstico. Los pacientes con DM2 que no han desarrollado aún EAC presentan el mismo riesgo de desarrollarla y una mortalidad similar a los individuos no diabéticos que ya la padecen. Así, la muerte súbita por EAC es más frecuente en los pacientes con DM2, cuando se compara con la población no diabética.  
En el manejo adecuado de estos pacientes ha resultado ser eficaz, el cambio en el estilo de vida, el cuidado de la dieta, las terapias con fármacos hipoglucemiantes (metformina) y fármacos cardiovasculares (antihipertensivos, hipolipemiantes, antiagregantes plaquetarios, beta bloqueadores y los que actúan sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona). Por otra parte, se recomienda un reconocimiento temprano de la enfermedad coronaria en pacientes con DM a fin de implementar una pronta y adecuada terapia que permita mejorar el pronóstico
2. La Glimepirida es una sulfonilurea de segunda generación estructuralmente similar a Glibenclamida, al igual que las otras sulfonilureas, reduce la glicemia por estimulación de la liberación de insulina de las células β en respuesta a la glucosa. Este agente se une a un receptor específico, llamado receptor de sulfonilurea, en la superficie de las células β (SUR1)); la unión de la sulfonilurea a SUR1 promueve el cierre de los canales de Potasio, despolarización de la membrana celular, y

<sup>25</sup> Micormedex®. Drugdex - Evaluations. Accesado el 31/01/2012

<sup>26</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Consultado el 31/01/2012.

<sup>27</sup> Observatorio de Productos farmacéuticos-OPM\_DIGEMID. Accesado el 31/01/2012



subsecuentemente la apertura dependiente del voltaje de los canales de calcio en la superficie celular. La entrada de calcio del compartimiento extracelular al intracelular de las células  $\beta$  produce la liberación de insulina.

3. Glimpirida está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de Diabetes mellitus tipo 2. Asimismo, en el inserto mencionan que no se han realizado estudios clínicos que establezcan una prueba concluyente de la reducción del riesgo macrovascular con glimepirida o cualquier otra droga contra la diabetes.

4. En cuanto a eficacia el UpToDate y las guías de práctica clínica, recomiendan metformina como primera elección para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en la mayoría de pacientes. Por lo general reduce HbA1c en 1.5%. En contraste con la mayoría de los fármacos antidiabéticos, metformina, a menudo conduce a una reducción o estabilización del peso. En el estudio prospectivo del Reino Unido (UKPDS) reportaron un riesgo reducido de diabetes y mortalidad. En la revisión sistemática la metformina disminuyó los niveles del colesterol LDL comparado con los otros antidiabéticos orales. En un estudio realizado en pacientes con *enfermedad de arteria coronaria y diabetes mellitus tipo 2* reportaron que el uso de metformina durante el primer mes de tratamiento dio lugar a la disminución de la resistencia a la insulina y la reducción de la actividad de la inflamación sistémica con un beneficio sobre el curso de la enfermedad de la arteria coronaria

Las sulfonilureas son consideradas fármacos de segunda elección después de pruebas en el estilo de vida y metformina, son moderadamente eficaces reduciendo las concentraciones de glucosa en sangre en un 20% y HbA1c de 1 a 2%. Sin embargo su eficacia disminuye con el tiempo. Los estudios multicentricos donde comparan glimepirida y glibenclamida (alternativa del PNUME) reportaron que no hubo diferencias significativas en las concentraciones promedio de Glucosa plasmática preprandial, postprandial y HbA1c. Por lo tanto, la elección de la sulfonilurea depende principalmente de los costos, el riesgo de hipoglucemia y la disponibilidad local, ya que la eficacia de los fármacos fue similar.

5. En cuanto a seguridad los efectos secundarios gastrointestinales son comunes con metformina, no suele causar hipoglucemia y rara vez puede causar acidosis láctica por lo que está contraindicado en la insuficiencia renal y debe ser usada con precaución en personas con insuficiencia hepática o enfermedad cardíaca y aquellos con un consumo excesivo de alcohol. Por lo tanto los pacientes en las que el uso de metformina esté contraindicado sugieren el tratamiento con sulfonilureas de acción corta porque tienen menos probabilidad de causar hipoglucemia severa que las sulfonilureas de acción prolongada como glibenclamida (5.6/1000 personas por año) y glimepirida (0.86/1000 personas). Además de la hipoglucemia severa, otro efecto adverso frecuente de las sulfonilureas es la ganancia de peso y está contraindicada en presencia de cetoacidosis, durante el embarazo y la lactancia. Sin embargo a excepción de las otras sulfonilureas glibenclamida puede ser utilizada durante el segundo y tercer trimestre del embarazo en mujeres con diabetes gestacional.

En un estudio donde se evaluó el riesgo de desarrollar enfermedad de la arteria coronaria (EAC) asociado con el tratamiento inicial de la diabetes mellitus tipo 2 con diferentes hipoglucemiantes, El riesgo de desarrollar EAC con glibenclamida



aumentó en 2.4 veces, con metformina no hubo cambios y con glimepirida se redujo 0.3 veces, lo que sugiere que metformina sería la alternativa de elección. En otro estudio donde midieron el riesgo de mortalidad general entre las sulfonilureas, no hubo diferencia significativa entre glibenclamida y glimepirida (hazard ratio 1.36, IC95%: 0.96 – 1.91), pero los autores sugieren que glimepirida puede ser una opción. Sin embargo, ante los resultados no es posible establecer conclusiones firmes para esta recomendación.

6. En cuanto a los costos, Glimepirida resultó ser más costosa que Glibenclamida y metformina. El costo por paciente con Glimepirida es S/.24.60 más que con Glibenclamida y S/.22.50 más que con metformina.
7. Glimepirida no se encuentra considerada en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, ni en el Petitorio Nacional Único de medicamentos Esenciales.
8. Glimepirida 4 mg para administración oral, se comercializa bajo la forma farmacéutica de tabletas y cuenta con 14 registros sanitarios vigentes.
9. En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Glimepirida 4mg tabletas, no se encuentra justificada para el tratamiento de diabetes Mellitus tipo 2 con enfermedad de la arteria coronaria, debido a que existe información insuficiente que recomienden su uso exclusivamente para esta indicación en comparación con las alternativas del PNUME.

Lima 27 de Abril del 2012