



# Eficacia y seguridad de glimepirida frente a sitagliptina en el tratamiento inicial de la diabetes mellitus tipo 2

Héctor Eloy Tamez-Pérez<sup>a</sup> y el grupo de estudio SUMER

## Efficacy and safety of initial treatment with glimepiride versus sitagliptin in type 2 diabetes

**Background:** Diabetes mellitus type 2 (DM2) is a multifactorial disease that can be treated with oral antidiabetic medication or with insulin. The antidiabetic drugs glimepiride and sitagliptin have different mechanisms of action, and have not been directly compared in a Latin-American population with recent DM2 diagnostic.

**Methods:** The primary objective in this randomized (1:1), multicentric, two arms, open study with adult patients, was to compare the efficacy of glimepiride with sitagliptin in a DM2 population naïve to treatment. Secondary objectives had been the effect on fasting and postprandial glycaemia, hypoglycemia, weight modification, safety, percentage of patients quitting the trial, vital signs and laboratory results.

**Results:** Glimepiride and sitagliptin were equally effective in glycaemic control and all other parameters, and the only difference found has been the frequency of hypoglycemic events reports, which has been reported as higher and statistically significant in the glimepiride group. No fatalities were reported in either group.

**Conclusions.** Glimepiride or sitagliptin monotherapy are equally effective in control of HbA1c.

### Keywords Palabras clave

|                   |                   |
|-------------------|-------------------|
| Diabetes mellitus | Diabetes mellitus |
| Hypoglycemia      | Hipoglucemia      |
| Hb A1c            | Hb A1c            |

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica de causas múltiples cuya incidencia está en aumento y que al no ser tratada adecuadamente y oportunamente ocasiona complicaciones de salud graves.<sup>1</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que actualmente hay 366 millones de personas con diabetes en el mundo.<sup>2</sup> En México, la DM2 es una de las principales causas de muerte, cuya prevalencia en mayores de 20 años fue de 7 % en 2007 y de 9.17 % en 2012.<sup>3</sup> Existen 400 000 casos nuevos y aproximadamente 60 000 muertes cada año; esta enfermedad reduce la esperanza de vida en nuestro país hasta en 10 años a pesar de que más del 80% de diabéticos diagnosticados en México recibe tratamiento.<sup>3-5</sup> El tratamiento para la diabetes representa un reto. Modificar el estilo de vida con un plan de alimentación sano e incrementar la actividad física es una parte de la terapéutica, sin embargo el impacto de estos no siempre es el deseado en los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c),<sup>6</sup> tomando también en cuenta las restricciones en la actividad física que tienen los enfermos debido a los riesgos cardiovasculares. Adicionalmente, los pacientes frecuentemente no siguen estos regímenes adecuadamente, por lo que la terapia hipoglucemiante oral es de las estrategias más eficaces para el control glucémico del paciente diabético.<sup>1</sup>

Entre los fármacos utilizados para tratar la DM2 se encuentran la glimepirida y la sulfonilurea (SU) de segunda generación más reciente.<sup>7</sup> La glimepirida actúa en las células β funcionales, donde bloquea los canales de ATP dependientes de potasio, favorece la despolarización celular y la entrada de calcio, estimula la secreción de insulina y disminuye la concentración de glucosa en la sangre.<sup>8</sup> La glimepirida se puede utilizar como tratamiento inicial, como monoterapia o combinada con otro agente oral para el control de diabetes.<sup>7,9</sup> La sitagliptina actúa inhibiendo la enzima dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4) cuyo sustrato son incretinas que estimulan la liberación de insulina.<sup>10,11</sup> El objetivo primario de este estudio fue determinar la superioridad de glimepirida sobre sitagliptina en la reducción del porcentaje de HbA1c después de 24 semanas de tratamiento en pacientes con DM2 de reciente diagnóstico, sin tratamiento previo con anti-diabéticos orales. Los objetivos secundarios fueron: evaluar el efecto de ambos fármacos en los niveles de

<sup>a</sup>Subdirección de Investigación de Facultad de Medicina, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" Francisco I. Madero y Gonzalitos S/N, Mitras Centro, 64460 Monterrey, Nuevo Leon, México.

Comunicación con: Héctor Eloy Tamez-Pérez  
Teléfono y Fax: 01 (81) 8329 4050, extensiones 2870-74  
Correo electrónico: hectorloytamez@gmail.com

Recibido: 26/06/2014

Aceptado: 15/07/2014

**Introducción:** La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad multifactorial que puede ser abordada tanto con antidiabéticos orales como con insulina. Los antidiabéticos orales glimepirida y sitagliptina poseen mecanismos de acción diferentes que no se han comparado directamente en pacientes con DM2 de reciente diagnóstico en Latinoamérica. El objetivo primario de este estudio multicéntrico de 24 semanas, de dos brazos, randomizado (1:1) y abierto, en pacientes adultos con DM2 y niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c)  $> 8.5\% < 11\%$ , fue comparar la eficacia de glimepirida con sitagliptina en pacientes adultos vírgenes de tratamiento. Como objetivos secundarios se compararon los efectos sobre la glucosa plasmática de

ayuno y postprandial, hipoglucemia, cambio de peso, porcentaje de pacientes que se retiraron del protocolo, la seguridad de ambos tratamientos, signos vitales y resultados de laboratorio.

**Resultados:** No se encontraron diferencias significativas en la eficacia de ambos medicamentos en el control de glucosa, ni en ningún otro parámetro, con la excepción de la incidencia de hipoglucemia, que se reportó con una frecuencia significativamente mayor en los pacientes del grupo de glimepirida. No existieron fatalidades en ningún grupo.

**Conclusiones:** Se concluye que la monoterapia de glimepirida y sitagliptina reducen niveles de HbA1c con eficacia similar.

## Resumen

glucosa en ayuno, glucosa postprandial, porcentaje de pacientes con HbA1c  $< 7\%$ , frecuencia de hipoglucemia sintomática, cambios de peso corporal, porcentaje de pacientes que se retiraron del protocolo y porcentaje de pacientes con terapia de rescate. Otro objetivo secundario fue evaluar la seguridad de la glimepirida sobre la sitagliptina con respecto a los efectos adversos (EA) y los efectos adversos serios (EAS).

## Métodos

Este fue un ensayo clínico de 24 semanas, multicéntrico, comparativo de dos brazos, randomizado (1:1) y abierto, en 306 pacientes adultos. Se incluyeron pacientes con DM2, hombres y mujeres de entre 18 y 70 años de edad, que no hubieran recibido tratamiento previo con agentes antidiabéticos, y con niveles de HbA1c  $> 8.5\%$  y hasta  $11\%$ . Los sujetos bajo terapias de reducción de lípidos, antihipertensivas, de reemplazo hormonal y/o usando hormonas contraceptivas fueron admitidos siempre y cuando mantuvieran dosis estables durante la duración del estudio. Se excluyeron pacientes con diabetes diferente al tipo 2, mujeres grávidas o lactando, diabéticos en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, con historia de cetoacidosis, con historia de hipersensibilidad a SU o DDP-4, con disfunción renal (creatinina sérica =  $1.5\text{ mg/dL}$  para hombres, y  $1.4\text{ mg/dL}$  para mujeres), con disfunción hepática, bajo tratamiento sistémico de corticoesteroides 3 meses antes o durante el estudio, con historia de abuso de alcohol o drogas, con historia de síndrome coronario agudo en los 3 meses previos, con neoplasias o con cualquier condición médica, psicológica, social o geográfica presente o pasada que a juicio del investigador podía poner en riesgo la seguridad o restringir la participación del paciente en este estudio. Solo los sujetos que proporcionaron la carta de consentimiento firmada participaron en el estudio.

La selección se hizo en la semana 1. Los pacientes con elegibilidad fueron repartidos de forma aleatoria en dos grupos. El grupo 1 recibió glimepirida oral (empezando en una dosis de  $2\text{ mg q.d.}$  y titulada hasta  $4\text{ o }6\text{ mg q.d.}$  según fuera necesario) como tratamiento investigacional. La titulación se realizó para mantener la glucosa plasmática en ayuno  $< 100\text{ mg/dL}$ . El grupo 2 recibió sitagliptina oral ( $100\text{ mg q.d.}$ ) como tratamiento de referencia. La asignación aleatoria se hizo centralizadamente por medio de sobres enviados a los centros de investigación. Los datos de eficacia en la población según intención de tratamiento (PIT) (definida como pacientes reclutados para el estudio quienes recibieron al menos una dosis del fármaco en estudio o el de referencia), fueron evaluados con los siguientes parámetros: el cambio en la media del nivel de HbA1c basal y en las semanas 12 y 24, cambios en la media de los niveles de glucosa basal y al final del tratamiento, niveles de glucosa plasmática en ayuno (GPA) y la media postprandial de glucosa en sangre. La seguridad a lo largo del estudio y en la PIT fue estimada por la frecuencia de eventos hipoglucémicos y eventos hipoglucémicos graves, EA, EAS –de acuerdo con las definiciones mundiales de farmacovigilancia–, signos vitales y resultados de laboratorio. La hipoglucemia se definió como valores de glucosa sanguínea de  $= 70\text{ mg/dL}$  ( $3.9\text{ mM/L}$ ) con o sin síntomas, e hipoglucemia severa se definió como valores de glucosa sanguínea de  $= 50\text{ mg/dL}$  ( $2.8\text{ mM/L}$ ).

## Métodos estadísticos

Para calcular el tamaño de muestra se escogió un escenario con  $\alpha = 5\%$ , y una potencia del  $80\%$  para detectar una diferencia absoluta del  $0.39\%$  en los niveles de HbA1c entre los dos tratamientos. La  $N$  requerida fue de 324 pacientes analizables. Para comparar proporciones y determinar el grado de asociación entre variables discretas se utilizó: a) la prueba Pearson  $\chi^2$

para comparar variables en los porcentajes de unidades de magnitud y pruebas de independencia de máxima verosimilitud, así como la prueba Z de dos proporciones. b) para comparar valores de la media de las variables analizadas en la modalidad de comparación intragrupal, se calcularon la media aritmética, la mediana, la DE, y los valores máximos y mínimos. Para la comparación intragrupal se usó la prueba *t* de Student para muestras dependientes o pareadas, así como para las muestras independientes. Para evaluar la homogeneidad entre muestras se usó la prueba de Levene y Brown-Forsythe. c) Para comparar ambos grupos y determinar la significancia entre las diferencias de las medias basal frente a medias a la semana 24 de HbA1c y glucosa postprandial, se usó el análisis de varianza de uno y dos factores. Para hacer comparaciones múltiples y definir diferencias en los valores HbA1c basales contra la semana 24 en ambos grupos, se usó la prueba de Tukey. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando el nivel de significancia fue menor al 5 %.

### Tratamiento y mediciones

A las semanas 1, 2, 4, 12 y 24 se determinó el peso, talla, índice de masa corporal (IMC), glucemia de ayuno y postprandial, HbA1c, presión arterial y creatinina sérica. Se utilizaron técnicas enzimáticas para las determinaciones de glucosa, HbA1c, creatinina sérica, transaminasa glutámico oxalacética (TGO), transaminasa glutámico pirúvica (TGP), lipoproteína

de baja densidad (LBD) y de alta densidad (LAD) y triglicéridos, determinados por QUEST Diagnostics, México D.F.

## Resultados y discusión

### Caracterización de la población

De los 400 pacientes registrados inicialmente, 200 para cada grupo, 94 se retiraron del estudio por diferentes motivos como: ausencia del paciente en las citas, retiro voluntario del paciente, violación del protocolo, incumplimiento del tratamiento, embarazo o interrupción de métodos anticonceptivos con fines procreativos, falla en cumplir con los criterios de laboratorio e hipoglucemia. Un total de 29 pacientes fueron excluidos del estudio por no contar con valores HbA1c en la semana 24. La población del protocolo (PP) consistió de 306 pacientes. El cuadro I muestra las características de laboratorio basales de los voluntarios en cada grupo de estudio. Las características clínicas (no mostradas) y el perfil de laboratorio inicial fueron similares para ambos grupos, sin diferencias significativas.

### Superioridad de la glimepirida sobre sitagliptina después de 24 semanas de tratamiento

Ambos medicamentos redujeron de forma significativa la media del porcentaje de HbA1c al final del tratamiento, comparado con los valores basales

**Cuadro I** Perfil basal de laboratorio

| Párametro                          | Grupo 1 (glimepirida)<br>n = 200 |       |         | Grupo 2 (sitagliptina)<br>n = 200 |       |         |
|------------------------------------|----------------------------------|-------|---------|-----------------------------------|-------|---------|
|                                    | Media                            | DE    | Mediana | Media                             | DE    | Mediana |
| Edad [años]                        | 49.5                             | 10.5  | 50.6    | 48.6                              | 11.7  | 49.1    |
| Peso [kg]                          | 79.1                             | 16.6  | 77.1    | 80.0                              | 18.8  | 78.1    |
| IMC [kg/m <sup>2</sup> ]           | 24.5                             | 4.4   | 23.9    | 24.5                              | 5.0   | 23.6    |
| HbA1c [%]                          | 9.6                              | 0.9   | 9.6     | 9.6                               | 0.8   | 9.7     |
| Glucosa sanguínea en ayuno [mg/dl] | 210.3                            | 72.4  | 201.0   | 201.9                             | 68.9  | 197.0   |
| Creatinina [mg/dl]                 | 0.7                              | 0.2   | 0.7     | 0.7                               | 0.2   | 0.7     |
| TGO [U/L]                          | 31.5                             | 16.3  | 26.0    | 31.9                              | 17.1  | 27.0    |
| TGP [U/L]                          | 37.6                             | 26.2  | 30.0    | 36.8                              | 22.1  | 30.0    |
| Colesterol [mg/dl]                 | 196.4                            | 48.9  | 195.0   | 195.1                             | 39.3  | 191.0   |
| LAD [mg/dl]                        | 36.2                             | 14.8  | 34.0    | 35.2                              | 8.0   | 34.0    |
| LBD [mg/dl]                        | 116.9                            | 34.0  | 119.0   | 114.1                             | 31.5  | 117.0   |
| Triglicéridos [mg/dl]              | 241.5                            | 191.5 | 193.0   | 265.6                             | 249.1 | 196.5   |

Los valores están expresados como la media  $\pm$  DS y la mediana de los datos obtenidos en cada grupo IMC = Índice de masa corporal; HbA1c = hemoglobina glucosilada; TGO = transaminasa glutámico oxalacética; TGP = transaminasa glutámico pirúvica; LAD = Lipoproteína de alta densidad; LBD = Lipoproteína de baja densidad

de cada grupo ( $p < 1 \times 10^{-6}$ ) (cuadro II). No existieron diferencias significativas en la reducción de la HbA1c comparando ambos tratamientos. La glimepirida indujo una reducción del 2.06 % entre los valores basal y final comparado con una reducción del 1.69 % de la sitagliptina. La diferencia de reducción absoluta (2.06-1.69) fue del 37 %, lo que resulta inferior para aceptar la hipótesis de superioridad definida anteriormente del 39 %. Al hacer una caracterización más detallada de los porcentajes de HbA1c ( $> 0 < 7$  %), tampoco se encontraron diferencias significativas. En el cuadro III se muestra el número de pacientes que se encontraron en los rangos de HbA1c = 7.1 %, y de = 7 % al final del tratamiento. No se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos al realizar este análisis. Este estudio requirió de la titulación de glimepirida, lo cual es un procedimiento habitual al dar inicio al tratamiento con este medicamento. Al analizar los cambios en el porcentaje de HbA1c para las diferentes dosis de glimepirida al final del tratamiento se encontraron diferencias significativas entre las dosis de 2 mg, 4 mg y 6 mg (cuadro IV). El menor porcentaje de HbA1c en este punto se encontró con la dosis más pequeña, que fue recibida por una proporción baja del grupo 1 (17.6%).

### Objetivos secundarios

Los resultados de los objetivos secundarios de este estudio no indican diferencias significativas entre el tratamiento en ambos grupos, aun cuando ambos tratamientos redujeron significativamente los niveles de glucemia en condiciones de ayuno (grupo 1 = 27.54 mg/dL; grupo 2 = 22.28 mg/dL,  $p = 0.23$ ). La glucemia postprandial también se redujo al final de ambos tratamientos sin diferencias significativas entre grupos. En promedio, el grupo 1 presentó una reducción de 33.26 mg/dL y el grupo 2 de 28.59 mg/dL en la glucemia postprandial. No existieron diferencias significativas al comparar desayuno, comida o cena ( $p > 0.05$ ). El cambio en el peso de los pacientes en el grupo 1 fue de -0.216 Kg (una reducción del 0.27 %) y en el grupo 2 de -0.892 Kg (una reducción del 1.12 %),  $p = 0.695$  (semana 12). No existieron diferencias entre ambos grupos en el número de pacientes que se retiraron (total = 42 pacientes,  $p = 0.66$ ). Los dos pacientes que recibieron terapia de rescate pertenecieron al grupo de sitagliptina. No hubo diferencia significativa al comparar los promedios de la presión sistólica y diastólica en la PP, y tampoco se observaron cambios en estos parámetros ni en el pulso al inicio y al final del protocolo. Es importante hacer notar que durante la realización de este estudio no existieron fatalidades.

**Cuadro II** Reducción en el promedio del % de HbA1c en cada tratamiento

| Población PP                        |           | HbA1c %         |             |
|-------------------------------------|-----------|-----------------|-------------|
| Grupo de tratamiento                | Visita    | Media $\pm$ DE  | % Reducción |
| Grupo 1 (glimepirida)<br>$n = 153$  | Basal     | 9.84 $\pm$ 0.74 | 2.06        |
|                                     | Semana 24 | 7.78 $\pm$ 1.90 |             |
| Grupo 2 (sitagliptina)<br>$n = 153$ | Basal     | 9.81 $\pm$ 0.71 | 1.69        |
|                                     | Semana 24 | 8.12 $\pm$ 2.08 |             |

Se muestra la media  $\pm$  DE los valores promedio basales y correspondientes a la semana 24, así como el promedio de la reducción de los valores de las medias ( $n = 153$  cada grupo). PP = Población del protocolo; HbA1c = hemoglobina glucosilada

### Seguridad

Para evaluar seguridad en la PIT se consideró la incidencia de EA y EAS, hipoglucemia, cambios significativos en signos vitales y resultados de estudios de laboratorio. En el cuadro V se muestra que el número de EA y EAS en ambos grupos de tratamiento fue estadísticamente significativo ( $\chi^2 = 31.58$ ,  $p < 0.1 \times 10^{-7}$ ), con un mayor número de eventos en el grupo que recibió glimepirida. La hipoglucemia se observa frecuentemente durante el tratamiento de la diabetes.<sup>7,10</sup> Como se muestra en el mismo cuadro, los reportes de hipoglucemia sintomática (glucosa plasmática = 70 mg/dL) e hipoglucemia severa (glucosa sanguínea = 50 mg/dL). Asimismo, muestra que el número de reportes de hipoglucemia sintomática en el grupo 1 es mayor (y estadísticamente significativo,  $\chi^2 = 29.0$ ,  $p < 0.1 \times 10^{-6}$ ). La incidencia de eventos hipoglucémicos en esta categoría fue en promedio 3.32 eventos/paciente en el grupo de glimepirida y de 2.28 en el grupo de sitagliptina. Estos promedios también tienen una diferencia significativa ( $p < 0.001$ ). En la categoría de hipoglucemia severa el grupo de sitagliptina no reportó ningún evento ( $\chi^2 = 0.29$ ,  $p, 1 \times 10^{-6}$ ). No existieron eventos letales en ningún grupo.

**Cuadro III** Efectividad del tratamiento a la semana 24

| Población PP                        |              | HbA1c % |            |      |
|-------------------------------------|--------------|---------|------------|------|
| Tratamiento                         | $\geq 7.1$ % | %       | $\leq 7$ % | %    |
| Grupo 1 (glimepirida)<br>$n = 153$  | $n = 78$     | 51.0    | $n = 75$   | 49.0 |
| Grupo 2 (sitagliptina)<br>$n = 153$ | $n = 88$     | 57.5    | $n = 65$   | 42.5 |

Número de pacientes y el porcentaje que este número representa, que lograron un porcentaje de HbA1c  $\geq 7.1$  % o bien  $\leq 7$  % para los grupos 1 y 2 ( $N = 153$  cada uno) al final del tratamiento. PP = Población del protocolo; HbA1c = hemoglobina glucosilada

**Cuadro IV** Efecto de la dosis de glimepirida en niveles de HbA1c

| Población PP                     |          | HbA1c %           |         |       |
|----------------------------------|----------|-------------------|---------|-------|
| Grupo 1:<br>Dosis de glimepirida | <i>n</i> | Media<br>(DE +/-) | Mediana | Rango |
| 2 mg                             | 27       | 6.25 ± 0.92       | 6.1     | 4.4   |
| 4 mg                             | 16       | 6.79 ± 1.12       | 6.5     | 3.8   |
| 6 mg                             | 110      | 8.30 ± 1.91       | 7.8     | 8.9   |

Promedio de los porcentajes (± DS) del % HbA1c en el grupo 1, así como la mediana y el rango de valores que se registraron en la semana 24 con las dosis de 2, 4, y 6 mg de glimepirida/día. HbA1c = hemoglobina glucosilada; PP = Población del protocolo

## Discusión

La DM2 se ha convertido en una de las primeras causas de muerte en el país, aun en individuos de 20 a 39 años de edad, lo que puede explicarse porque muchos factores que favorecen su desarrollo son cada vez más frecuentes en la sociedad mexicana. El diagnóstico y el seguimiento del paciente se logra con la medición del HbA1c como lo recomienda la OMS.<sup>13,14</sup> Para su control, el paciente requiere del empleo de fármacos, debido a que las modificaciones del estilo de vida son difíciles de implementar y tienen impacto moderado en la enfermedad y su desarrollo.<sup>1</sup> Los antidiabéticos orales, medicamentos de frecuente uso, presentan eficacias similares entre sí,<sup>15</sup> y medicamentos como las SU y los miméticos de incretina son de uso generalizado. El uso de glimepirida y sitagliptina para el tratamiento de diabetes está bien documentado: mientras que estos dos medicamentos difieren en sus mecanismos de acción, eficacia, farmacocinética, farmacodinamia y efectos secundarios, ambos son capaces de controlar al paciente con DM2,<sup>7,10</sup> aunque su efectividad en pacientes mexicanos de reciente diagnóstico

sin tratamiento no se había comparado anteriormente, encontramos datos solamente en estudios multicéntricos pero sin análisis de subgrupos. La dosis de glimepirida se gradúa según el paciente y el progreso de su condición, y en términos generales la más utilizada es de 4 mg, que se pudiera considerar subóptima, ya que 8 mg han sido los recomendados con elevada eficacia y seguridad. Sus EA son moderados, con un riesgo de hipoglucemia mayor en las primeras semanas de tratamiento.<sup>8,16</sup> Aunque la eficacia de la sitagliptina es similar a otros agentes orales en el control de diabetes, se recomienda que sea recetada en combinación o como agente de segunda línea,<sup>12</sup> lo cual es una estrategia común para el control efectivo de esta enfermedad;<sup>7</sup> la dosis de 100 mg/día es efectiva.<sup>17</sup> El objetivo primario de este estudio fue establecer diferencias de eficacia entre el tratamiento con glimepirida (2, 4 y 6 mg q.d.) y sitagliptina (100 mg q.d.). Las dosis de glimepirida utilizadas aquí fueron con base en publicaciones previas.<sup>8,18,19</sup> En este estudio se encontró que glimepirida aun a dosis submaximas (< 8 mg), redujo significativamente los niveles de HbA1c de 9.84 ± 0.74 % a 7.78 ± 1.90 %. La eficacia de sitagliptina monoterapéutica a dosis de 100 mg ha sido establecida previamente para niveles moderados de HbA1c (< 8 %).<sup>17,20</sup> La dosis usada aquí (100 mg q.d.) fue eficaz en reducir HbA1c significativamente de un promedio de 9.81 ± 0.71 % a 8.12 ± 2.08 % (cuadro II). Aunque el porcentaje de reducción obtenido con la glimepirida (2.06 % de reducción en el promedio) es mayor que el obtenido con sitagliptina (1.69 % de reducción en el promedio), la diferencia no fue significativa. Un factor que pudo haber influido en este resultado es que al final el número de pacientes evaluados fue de 306, es decir, una cifra menor a lo planeado. Al hacer un análisis más detallado del efecto de estos medicamentos sobre distintos estados finales de los niveles de glucemia (menos de 7 % y más de

**Cuadro V** Incidencia total de eventos adversos, eventos adversos serios y reportes de hipoglucemia e hipoglucemia severa

| Tratamiento               | Hipoglucemia (Glucosa ≤ 70 mg/dL) |    |          |     |             |     | Hipoglucemia severa (Glucosa ≤ 50 mg/dL) |      |          |     |             |      | Eventos adversos y Eventos adversos serios. |                            |            |                                    |
|---------------------------|-----------------------------------|----|----------|-----|-------------|-----|--|------|----------|-----|-------------|------|---|----------------------------|------------|------------------------------------|
|                           | <i>n</i> *                        | %  | Reportes | %   | Sintomática | %   | <i>n</i> *                               | %    | Reportes | %   | Sintomática | %    | <i>n</i> *                                  | Eventos adversos (Reporte) | <i>n</i> * | Eventos adversos serios (Reportes) |
| Grupo 1<br><i>n</i> = 200 | 71                                | 40 | 236      | 81  | 94          | 89  | 7  | 3.93 | 8        | 100 | 94          | 88.7 | 66  | 143                        | 13         | 23                                 |
| Grupo 2<br><i>n</i> = 200 | 25                                | 14 | 57       | 19  | 12          | 11  | 0  | 0    | 0        | 0   | 12          | 11.3 | 60  | 74                         | 6          | 10                                 |
| Total                     | 96                                |    | 293      | 100 | 106         | 100 | 7  |      | 8        | 100 | 106         | 100  | 126   | 217                        | 19         | 33                                 |

*n*\* = Número de pacientes en cada uno de los estudios y en negritas un solo evento

7.1 %, cuadro III) tampoco se observaron diferencias significativas en eficacia entre ambos tratamientos. Sin embargo, 88 pacientes del grupo de la sitagliptina tuvieron niveles de HbA1c = 7.1 %, comparados con solo 78 pacientes del grupo de glimepirida. Similarmente, un mayor número de pacientes con glimepirida lograron niveles de HbA1c de menos del 7 % (75 pacientes comparados con 65 pacientes de sitagliptina).

Las distintas dosis de glimepirida tuvieron diferentes efectos en los pacientes, siendo la eficacia directamente dependiente de la dosis (cuadro IV). Sin embargo, la mayoría (110) de los pacientes de este grupo (cuadro IV) recibieron la dosis más alta (6 mg/día). Por lo tanto concluimos que, a las dosis utilizadas en este estudio (2, 4, o 6 mg/día), la eficacia de la glimepirida, aun a dosis submaximas y la de la sitagliptina son similares y pudieran ser una alternativa a la terapia inicial en el paciente con intolerancia a la metformina, droga recomendada de primera línea para el control de estos pacientes.<sup>15</sup> La glimepirida tiene un riesgo bajo de desarrollar hipoglucemia.<sup>16</sup> Los resultados indican que el 39.88 % de los pacientes del grupo 1 desarrollaron hipoglucemia no severa (= 70 mg/dL), mientras que un 13.96 % de los pacientes tratados con sitagliptina desarrollaron esta condición ( $\chi^2$  0.29,  $p < 1 \times 10^{-6}$ ) (cuadro V). Asimismo, en el grupo de la glimepirida se reportaron significativamente más eventos de hipoglucemia sintomática severa comparados con el grupo de la sitagliptina ( $\chi^2$  0.29,  $p < 1 \times 10^{-6}$ ) (cuadro V). El comportamiento farmacológico en relación a la hipoglucemia fue el esperado de acuerdo a lo descrito en la literatura.

## Conclusiones

El objetivo primario de este estudio fue comparar la superioridad de glimepirida sobre sitagliptina en su

capacidad de reducir los niveles de HbA1c a 24 semanas de tratamiento. Aunque la glimepirida tuvo una tendencia a una mayor reducción de HbA1c que la sitagliptina, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La tendencia en la eficacia de glimepirida fue de una reducción absoluta del 37 % contra una hipótesis de superioridad del 39 %, por lo que no se demostró la hipótesis alternativa de superioridad. Los resultados de seguridad indican que el grupo con glimepirida presentó significativamente más eventos hipoglucémicos que el grupo con sitagliptina. No se presentaron fatalidades en ningún grupo.

**Declaración de conflicto de interés:** Se hace notar que el autor reportó haber colaborado durante su vida profesional en algunas empresas, instituciones y organizaciones afines a la industria farmacéutica (Astra Zeneca, estudios de investigación [2011]; Sanofi Aventis, asesoría [2012-2014]; Merck, asesoría [2014]), por lo que el conflicto de intereses declarado es en participación de protocolos de investigación fase 3 y asesorías.

## Grupo de estudio SUMER

Aldrete Jorge, Alpizar Melchor, Anaya Celia, Barrientos Margarita, Beltrán Teresa, Benítez Nicolas, Bran Sergio, Cano Ruben, Cervantes Ma. Carmen, Chavarría Leticia, Córdova Carlos, Echeverri Jorge, Escalante Miguel, Garza Alejandro, Grover Fernando, Jimenez Marisela, Luna Rosa Isela, Mauricio Gilberto, Moreira Juan Pablo, Nevarez Leticia, Núñez Andrés, Palencia Julio, Pascoe Sara, Pérez Cristina, Quezada Ma. Irene, Ramírez Santiago, Robles José Antonio, Rodríguez Hiromi, Rodríguez Jorge, Rodríguez Luis, Salinas Saúl, Sánchez José, Sandoval Blanca, Secchi Nikos, Siekavizza Juan, Torres Andrés, Vázquez Cristian, Vázquez Jorge, Vega Adriana, Vidrio Maricela.

## Referencias

- DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med. Clin. North Am.* 2004;88(4):787-835.
- World Health Organization. Diabetes program [Internet]. Switzerland:WHO; [citado 14 Oct 2013] Disponible en <http://www.who.int/diabetes/en/>
- Hernández-ávila M, Gutiérrez JP, Reynoso-Noverón N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud Publica Mex.* 2013;55(1):129-36.
- Secretaría de Salud. Estadísticas de mortalidad. Sistema Nacional de Información en salud 2005 [Internet]. México: Secretaría de Salud; [Citado 14 Oct]. Disponible en <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>
- Secretaría de Salud. Anuarios de morbilidad 1984-2006 [Internet] México: Secretaría de Salud-Dirección General de Epidemiología SS [citado 14 Oct 2013]. Disponible en <http://www.dgepi.salud.gob.mx/anuario/index.html>
- UKPDS Group. UK prospective diabetes study 7: Response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients, UKPDS Group. *Metabolism.* 1990;39(9):905-12
- Davis S. The role of glimepiride in the effective management of Type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2004;18(6):367-76.
- Campbell R. Glimepiride: role of a new sulfonylurea in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann. Pharmacother.* 1998;32(10):1044-52
- Yamanouchi T, Sakai T, Igarashi K, Ichiyangi K, Watanabe H, Kawasaki T. Comparison of metabolic effects of pioglitazone, metformin, and glimepiride over 1 year in Japanese patients with newly diagnosed Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2005;22(8):980-5.

10. Drucker DJ, Nauck M. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696-705.
11. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(2):194-206.
12. Gadsby R. efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes: pharmacology of sitagliptin. *Clin Med*. 2009;1:53-62.
13. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus Abbreviated report of a WHO consultation [Internet]. Switzerland:WHO; 2011 [citado 14 Oct 2013]. Disponible en [www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c\\_2011.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf)
14. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA1c as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med*. 2007;24(4):333-43.
15. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-79.
16. Tamez-Pérez HE, Proskauer-Peña SL, Hernández-Coria MI, Garber AJ. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013. *Endocrine Practice*. 2013;19(4):736-7.
17. Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49(11):2564-71.
18. Goldberg R, Holvey S, Schneider J. A dose-response study of glimepiride in patients with NIDDM who have previously received sulfonylurea agents. The Glimepiride Protocol #201 Study Group. *Diabetes Care*. 1996;19(8):849-56.
19. Weitgasser R, Lechleitner M, Luger A, Klingler A. Effects of glimepiride on HbA1c and body weight in Type 2 diabetes: results of a 1.5-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;61(1):13-9.
20. Aschner P, Kipnes M, Luncford J, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman D. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2632-7.