

Glipizida Versus Glibenclamida En Pacientes Con DMNID Recién Diagnosticados

Orlando Gei Guardia*, Mary Velvet Vinocour**, Mario Pochner*, Claudio Cordero*, Joaquín Solano***, Cecilia Ugalde Maroto*

Resumen

Justificación: Las sulfonilureas de II generación son agentes cada vez más utilizados como tratamiento de la Diabetes Mellitus no insulino-dependiente (DMNID), dentro de ellas contamos con la glibenclamida y la glipizida.

Objetivo: El objetivo del estudio fue establecer si hay diferencias en la respuesta a la glipizida versus glibenclamida en pacientes con DMNID recién diagnosticados, ya sea en el control diabético o en los eventuales efectos secundarios.

Sujetos y Materiales: Se realizó un estudio prospectivo comparativo a doble ciego en pacientes con DMNID recién diagnosticados y que no respondieron a sólo dieta. Quince pacientes fueron tratados con glibenclamida y 16 pacientes con glipizida.

Resultados: Se obtuvo un control satisfactorio de la glicemia en un 86.6% de los tratados con glibenclamida y un 93.75% de los tratados con glipizida, sin encontrarse diferencia significativa. Se obtuvo un control satisfactorio de acuerdo a la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en un 66.6% de los tratados con glibenclamida y un 93.75% con glipizida ($p \leq 0.01$). No se encontraron diferencias significativas en los niveles alcanzados a las 12 semanas de

tratamiento en los niveles lipídicos en ambos grupos. Se comprobó sólo una hipoglicemia, en el grupo tratado con glibenclamida. No se encontraron otros efectos adversos.

Conclusión: Se constató un mejor control metabólico global de los pacientes tratados con glipizida, probablemente debido a picos glicémicos postprandiales más bajos.

Palabras clave:

Diabetes Mellitus no insulino dependiente
Sulfonilureas, glibenclamida, glipizida
Hemoglobina glicosilada A1C

Introducción

La mayoría de los pacientes con DMNID, que no responden a dieta y ejercicio son candidatos a tratamiento con hipoglicemiantes orales, siendo las sulfonilureas los más utilizados.¹ Particularmente se ha visto eficacia de estos agentes en pacientes con las siguientes características: a) mayores de 40 años; b) glicemia pretratamiento sólo moderadamente elevada (no mayor a 300 mg/dl); c) obesos; d) sin antecedente de cetacidosis; e) requerimiento de insulina no mayor de 30 unidades al día.²

Actualmente entre las sulfonilureas de II generación contamos con: Glipizida y Glibenclamida; estos agentes son aproximadamente 100 veces más potentes que los de la primera generación, y se diferencian estructuralmente de éstos. (Fig. 1).

Otra diferencia entre las sulfonilureas de I y II generación se relaciona con la vida media plasmática, duración de acción, dosis diaria y vía de excreción;³ (Cuadro N°. 1). Se han descrito menos efectos secundarios con las sulfonilureas de II generación, especialmente debido a su

* Servicio de Endocrinología, Departamento de Medicina, Hospital México

** Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios

*** Laboratorio Clínico, Hospital México

Abreviaturas:

DMNID = Diabetes Mellitus no insulino-dependiente
HbA1c = Hemoglobina glicosilada A1C

vida media plasmática más corta.

El mecanismo de acción de ambos grupos todavía no está completamente esclarecido. Existe evidencia considerable que apoya dos mecanismos: el aumento de la secreción de la insulina por las células Beta de los islotes del páncreas, y el aumento del número de receptores de insulina en las células efectoras.^{4,7}

Siendo las sulfonilureas de II generación agentes cada vez más utilizados, este estudio desea establecer si hay diferencias en la respuesta a la Glipizida versus Glibenclamida en pacientes con DMNID recién diagnosticados ya sea en el control diabético (es decir, eficacia y tolerancia) o en los eventuales efectos secundarios. Para ello se decidió realizar un estudio prospectivo en pacientes con DMNID, captados en la consulta externa, quienes fueron sometidos a un seguimiento estándar así como a una instrucción y motivación uniforme por parte de la enfermera del servicio.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio prospectivo comparativo a doble ciego en pacientes DMNID.

Durante un período aproximadamente de seis meses, se seleccionaron en la Consulta Externa del Servicio de Endocrinología del Hospital México 45 pacientes con DMNID recién diagnosticados, quienes no pudieron ser controlados con solo dieta.

Se obtuvo el consentimiento de los pacientes, informándoles sobre los objetivos y el diseño del estudio. El diagnóstico de DMNID, fue basado en uno de los siguientes parámetros:

1. Síntomas clásicos más glucosa plasmática al azar mayor de 200 mg/dl.¹

2. C.T.G. positiva, de acuerdo a los parámetros Comité de Expertos de la OMS en diabetes sacarina.⁸

De los pacientes seleccionados sólo 32 cumplieron con los requisitos de protocolo. A los pacientes se les realizó una historia clínica y examen físico completo de acuerdo a un cuestionario preestablecido, exámenes de laboratorio hemoglobina, hematocrito, leucograma, nitrógeno ureico, creatinina, sodio, potasio, glicemia, proteínas totales y fraccionadas, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, colesterol total, HDL-colesterol, triglicéridos, ácido úrico, orina, HbA1c, urocultivo, radiografía de tórax, electrocardiograma.

Estos exámenes de laboratorio se realizaron en el laboratorio del Hospital México y los rangos normales se basaron en los establecido en este laboratorio.

La-HbA1c (donado por la casa Farmitalia), se realizó con el método glyco hemoglobin (Sigma Diagnostic SN. 440) Proceduse.

Las glicemias por micrométodo se realizaron en la consulta externa de Endocrinología con un Glucometer II por tirilla glucostix (Ames R).

Estos pacientes fueron controlados cada 15 días con medición de peso, presión arterial, pulso, glicemias por micrométodo, cumplimiento de dieta, cumplimiento de tratamiento, efectos secundarios y enfermedades interrecurrentes. Los exámenes completos de laboratorio (descritos anteriormente) se repitieron a las 6 y 12 semanas. Todos los pacientes fueron instruidos en forma individual sobre: dieta, ejercicios, tratamiento, complicaciones, etc. por la enfermera del Servicio (Cecilia Ugalde).

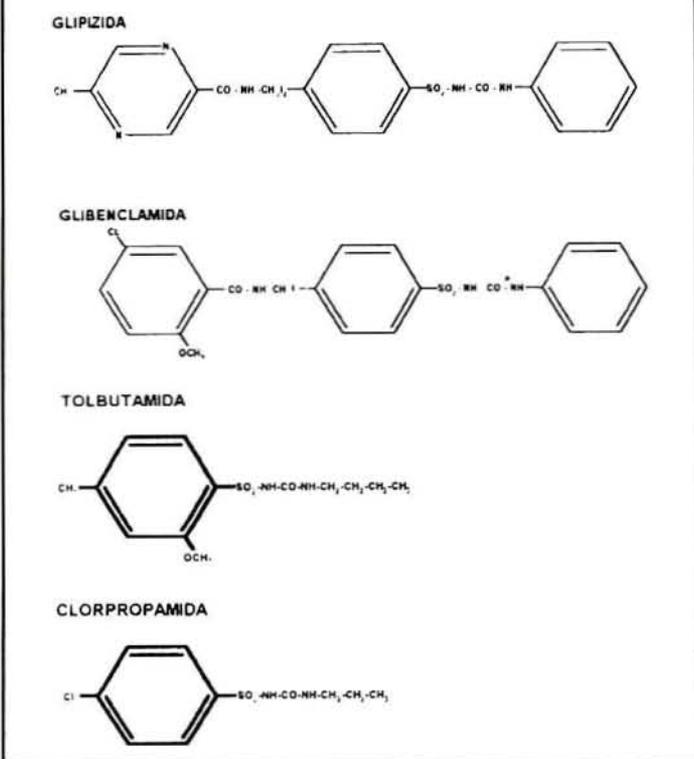
La droga fue administrada doble ciego (glipizida o glibenclamida) de acuerdo a números randomizados

CUADRO NO. 1
Sulfonilureas: Aspectos Farmacológicos

Droga	Unión con proteínas	Plasma V.M. (H)	Durc. De acción (H)	Dosis/D	Máxima/D Mg/D
Primera generación					
Tolbutamida	Iónica	3-7	6-12	2-3	3.000
Acetohexamida	Iónica	6-8	8-12	2	1.500
Tolazamida	Iónica	7	12-18	1-2	1.000
Clorpropamida	Iónica	24-45	40-60	1	500
Segunda generación					
Glipizida	No iónico	3-5	12-18	1-2	40
Glibenclamida	No iónico	3-5	16-24	1-2	20

FIGURA 1.

Fórmula Estructural De Sulfonilurea De I Generación (Clorpropamida y Tolbutamida) y Sulfonilurea de II Generación (Glipizida y Glibenclamida)



establecidos por computadoras distribuyéndose en frascos plásticos idénticos identificados cada uno con un número. De los 31 pacientes seleccionados, 15 pacientes fueron tratados con glibenclamida y 16 pacientes con glipizida. La distribución por sexo mostró que de los pacientes tratados con glibenclamida (grupo 1) 10 eran mujeres y 5 hombres. Los pacientes tratados con glipizida (grupo 2) tuvieron una distribución por sexo similar. La edad promedio para el grupo con glibenclamida fue de 50 años (rango de 25-76 años) y para la glipizida de 52 años (rango de 33-68 años). La dosis inicial de la droga fue entre media tableta al desayuno, a media tableta tres veces al día cada tableta equivale a 5 mg para ambas drogas y la dosis se fue adecuando de acuerdo a requerimientos. En ningún caso se necesitó dar más de tres tabletas por día (15 mg). Posteriormente se analizaron los resultados, pasando la información de los cuestionarios al programa Microsoft Excel y extrayendo de ahí los resultados, se consideró eficacia de acuerdo a promedios de glicemias, usando los siguientes parámetros:

1. Control adecuado: glicemia < 140 mg/dl, HBA1c < 8%.

2. Control aceptable: glicemia entre 140-200 m g/dl, HBA1c entre 8%-10%.
3. Control pobre: glicemia > 200 mg/dl, HBA1c > 10%.

Se realizaron pruebas de significancia basada en el 1% de confianza (método que se basa en la muestra para determinar si los resultados obtenidos de los diferentes grupos en estudio, son significativos).

Resultados

En el grupo 1 el promedio de tiempo del inicio de los síntomas al inicio de tratamiento fue de 2 meses, mientras que con el grupo 2 fue de 4.5 meses. En el grupo 2 se encontraron 2 pacientes con 1 año de diagnóstico controlados por dieta, pero que posteriormente presentaron falla a ésta.

Los síntomas más frecuentes que se presentaron en ambos grupos fueron: polidipsia, poliuria, visión borrosa, pérdida de peso, parestesias y/o dolores osteomusculares en miembro inferior, astenia, adinamia y prurito vaginal. En ninguno de los 2 grupos a la exploración se hallaron signos de complicaciones tardías de la diabetes.

Entre las enfermedades asociadas fue notoria la asociación con hipertensión arterial encontrándose a 7 pacientes del grupo 1 y 4 pacientes del grupo 2. Enfermedad tiroidea se encontró en 3 pacientes tratados con glipizida y 1 paciente con glibenclamida, todos tomaban dosis de levotiroxina de 100 a 200 ug.

Todos los pacientes reportaron que estaban tomando la droga durante el estudio. En relación a la dieta, 1 paciente con glibenclamida y 3 pacientes con glipizida, reconocieron no estar siguiendo la dieta adecuadamente.

De acuerdo al índice de masa corporal (peso/talla²) se encontró en ambos grupos aproximadamente un 40% de no obesos y 60% de obesos, siendo la obesidad mayor de 40% del peso corporal en 4 pacientes con glipizida y sólo en 1 paciente con glibenclamida.

Los exámenes de laboratorio (hemoglobina, sodio, potasio, ácido úrico, leucograma, nitrógeno ureico, creatinina, proteínas totales y fraccionadas, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina) se encontraron en rangos normales al inicio, 6 semanas y 12 semanas, en ambos grupos.

El porcentaje promedio de reducción de glicemia en el grupo con glibenclamida fue de un 40% y en el grupo con glipizida fue de un 49%. De acuerdo con el promedio de glicemia un 86.6% de los tratados con glibenclamida llegaron a un control satisfactorio (adecuado aceptable) contra un 93.75% de los tratados con glipizida (p ≥ 0.01). (Gráfico N° 2).

El porcentaje de reducción de Hb glicosilada fue de 13.1% para el grupo 1 y de 19.4% para el grupo 2 (p ≥ 0.01), (Gráfico N° 3). Basados en estos datos de HbA1c un 66.6%

de los pacientes con glibenclamida y un 93.75% con glipizida tuvieron un control satisfactorio, $p \geq 0.01$ (Cuadros N° 2-3).

En todos los pacientes que se controlaron con glipizida hubo disminución de la Hb glicosilada, mientras que en 5 pacientes con glibenclamida ésta aumentó.

De acuerdo a la obesidad, los pacientes no obesos respondieron casi en un 100% en forma adecuada en ambos grupos, obteniéndose un valor promedio de éstos a las 12 semanas aceptables y sin diferencia significativa en ambos grupos. No hubo diferencia en cuanto respuesta a tratamiento de acuerdo con la edad o índice de masa corporal.

Los niveles de lípidos evidenciaron disminución del colesterol total y triglicéridos en ambos grupos. El HDL-colesterol también sufrió en los dos grupos tratados una reducción de un 15% (Cuadro N° 4).

CUADRO N° 2.

Clasificación Del Control De Acuerdo A HB Glicosilada En Los Diferentes Tratamientos a las 12 semanas

HB Glicosilada	A Glibendamide (n = 15)		B Glipizida (n = 16)	
	N	%	N	%
Adecuado (<8)	1	6.66	6	37.50
Aceptable (8-10)	9	60.00	9	56.25
Pobre (>10)	5	33.30	1	6.25

CUADRO N° 3.

Clasificación Del Control De Acuerdo A Glicemia En Los Diferentes Tratamientos A Las 12 semanas

Glicemia	Glibendamide (n = 15)		Glipizida (n = 16)	
	N	%	N	%
Adecuado (<140)	9	60.00	12	75.00
Aceptable (140-200)	4	26.60	3	18.78
Pobre (>200)	2	13.30	1	6.25

No se encontraron diferencias notorias con respecto a enfermedades interrecurrentes en ambos grupos, éstas fueron escasas y se encontraron en similar proporción IVRS y vaginitis.

Entre los efectos secundarios sólo se comprobó un caso de hipoglicemia en el grupo tratado con glibenclamida aunque hubo referencia de síntomas sugestivos de hipoglicemia en 3 pacientes de este grupo y en 5 pacientes de los tratados con glipizida.

No se encontraron otros efectos adversos en ninguno de los grupos.

CUADRO N° 4

Nivel de Lípidos Basales Y Su Reducción En Ambos Grupos A Las 12 Semanas

COLESTEROL	GLIBENCLAMIDA	GLIPIZIDE
Basal promedio	240	205
12 semanas	212	198
Reducción	28	7
% de reducción	11.6%	3.4%
HDL. COLESTEROL		
Basal promedio	40	41
12 semanas	34	35
Reducción	6	6
% de reducción	15%	14.6%
TRIGLICERIDOS		
Basal promedio	331	242
12 semanas	214	210
Reducción	117	32
% de reducción	35%	13.2%

Discusión

Reportes previos en la literatura de estudios doble ciego han evidenciado que la glibenclamida tiene un efecto mayor que la glipizida en disminuir la glicemia y elevar los niveles de insulina en ayunas. En contraste, la glipizida causa un mayor incremento de la insulina plasmática y un aumento menor de la glicemia post-prandial que la glibenclamida.^{9,10,11} Lo que da pie a que Lebovitz en su

GRAFICO No. 2
Reducción de los niveles de Glicemia en ambos grupos
mg/100 ml Evolución en 12 semanas

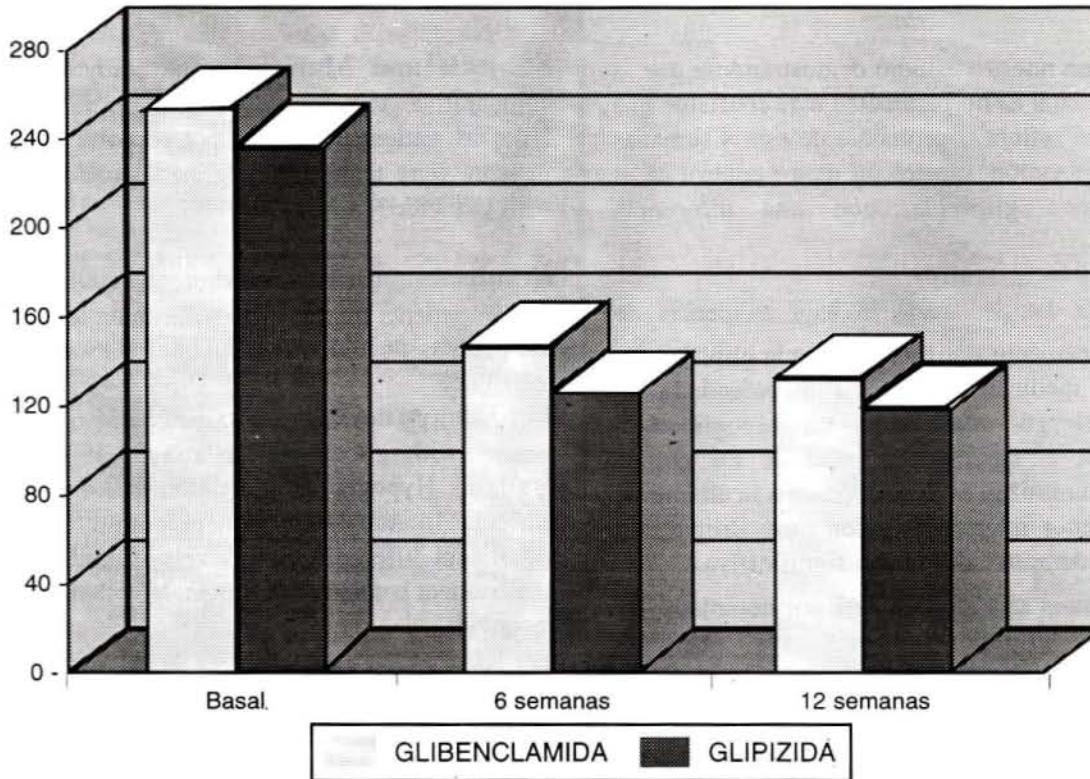
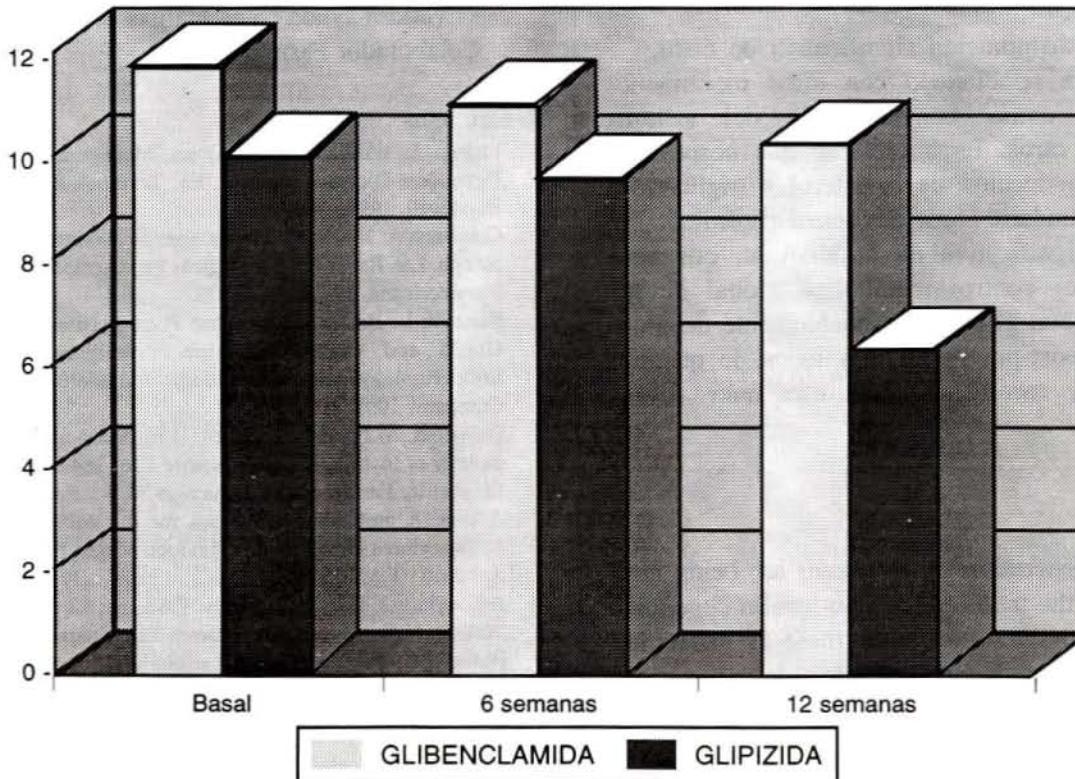


GRAFICO No. 3
Reducción de Hemoglobina Glicosilada en ambos grupos
Hemoglobina glicosilada (%) 12 semanas de evolución



revisión sobre la glipizida subraya que la diferencia principal entre la glibenclamida y la glipizida es que la primera es más efectiva en pacientes que están ayunando, mientras la última es más efectiva en aquellos que están comiendo.¹²

Esto se confirma en nuestro estudio demostrándose que la HB glicosilada, el cual es un parámetro más confiable que la glicemia, ya que refleja el promedio de esta 4 semanas previa a su determinación, mostró un mejor control en el grupo tratado con glipizida, con una diferencia significativa.

En la literatura se ha destacado la baja incidencia de hipoglicemia clínicamente significativa con la glipizida^{12,13} por lo que este medicamento se ha recomendado en pacientes con riesgo aumentado de hipoglicemia, probablemente por el carácter no polar de los grupos substituidos que minimizan el ligado iónico a la albúmina, conduciendo a menor interferencia con otras drogas. En este estudio no se demostró diferencia significativa.

Ambos medicamentos se absorben casi por completo,^{14,15} sin embargo la glipizida alcanza sus máximas concentraciones en el plasma más rápido que la glibenclamida.^{11,15,16,17,18}

La vida media en sangre es de tres a cinco horas para ambos medicamentos y un poco más corta para la glipizida. La respuesta máxima de la insulina en plasma y por lo tanto el mayor efecto reductor de la glicemia se presenta más rápidamente con la glipizida que con la glibenclamida. En lo referente a los lípidos, no se les ha atribuido a las sulfonilureas una disminución significativa de éstos,^{11,19} aun así se les ha relacionado con otros mecanismos cardioprotectores como la inhibición del sistema fibrinolítico entre otros. Es interesante que nosotros si encontramos una reducción de colesterol y triglicéridos probablemente secundario al mejor control glicémico.

La disminución significativa de la HbA_{1c}, nos hace constatar un mejor control metabólico global de los pacientes tratados con glipizida, probablemente debido a picos glicémicos post-prandiales más bajos, lo que nos estimula a usar y recomendar más esta nueva droga hipoglicemiante.

Summary

Justification II generation sulfonylureas are being used more and more in the treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). Within these II generation sulfonylureas are glibenclamide and glipizide.

Aim The aim of the study was to establish differences in diabetic control outside effects in patients recently diagnosed NIDDM, receiving treatment with glibenclamide versus glipizide.

Subjects and Materials The study was prospective, comparative and double blinded on recently diagnosed NIDDM patients who did not respond to diet only; 15 patients were treated with glibenclamide and 16 patients with glipizide.

Results A satisfactory based on glycemia, was obtained in 86.9% patients treated with glibenclamide and 93.75% of the patients treated with glipizide, without any significant difference.

Satisfactory HbA_{1c} was obtained in 66.6% of the patients treated with glibenclamide and 93.75% with glipizide ($p \leq 0.01$). Hypoglycemia was confirmed only once in the patients treated with glibenclamide. There were no significant difference in the levels of lipids at twelve weeks of treatment between the groups. No other side effects were recorded.

Conclusion It was found that a better global metabolic control can be obtained from patients treated with glipizide; probably due to postprandial glycemic peaks being lower.

Agradecimiento y Colaboradores:

- * Agradecemos al Departamento Estadístico UCR, por su valiosa ayuda en el análisis estadístico.
- * Colaborador Farmitalia

Referencias

1. Pickup J, Williams G. Editores Management of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. En: Textbook of Diabetes. London: Blackwell, 1991: 462-476.
2. Goodman A. Insulina y drogas hipoglicemiantes orales. En: Lerner Joseph. Las Bases Farmacológicas de la terapéutica. Buenos Aires, Panamericana, 1987, 1412-1433.
3. Kenneth L. Beckers Et al. Oral Hypoglycemic agents. En: OMP Ganda and Gordon C Weir. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1999: 1099-1102.
4. Feingloss, M.N. and Lebowitz, H.E., Sulphonylureas increase the number of insulin receptors. Nature 276: 184, 1978.
5. Lebowitz, Feingloss H.E., Buchotz M.N., Potentiation of Insulin Action: A probable Mechanism for the Anti-Diabetic Action of Sulphonylurea Drugs. J. Clin. Endocr. Metab 1977; 45: 601.
6. Ashcroft F.M. Mechanisms of the glycaemic effects of sulfonylureas. Horm-Metab-Res. 1996 sep; 28 (9): 456-63.
7. Porksen N.K., Munm S.R., Steers J.L., Schmitz O, Veldhuis J.D. Butler P.C. Mechanisms of sulfonylureas stimulation of insulin secretion in vivo. Diabetes. 1996. Dec; 45 (12): 1792-7.
8. Comité de Expertos de la O.M.S. en Diabetes Sacarina; Serie de

- informes técnicos 646, OMS. Ginebra, 1980.
9. Frederiksen Peer Klose, Mogensen Flemmigerik. Comparación clínica entre glipizida y glibenclamida en el tratamiento de la diabetes del adulto. *Current Therapeutic Research*, 1982; 32: 1-6.
 10. Blohme G, Walden Irom J. Glibenclamide and Glipizide in Maturity onset Diabetes. *Acta Médico Scand*, 1979; 206: 263-267.
 11. Melander A. Oral antidiabetic drugs: an overview. *Diabet-Med*. 1996 sep; 13 (9 suppl 6): 143-6.
 12. Lebovitz H.E., Glipizide; A second-Generation Sulfonylurea Hypoglycemic Agent Pharmacotherapy 1985; 5(2) 63-77.
 13. Shorr R.I., Ray W.A., Daughety J.R., Griffin M.R. Individual sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people. *J-Am-Geriatri-soc*. 1996 jul; 44 (7); 751-5.
 14. Balant, L. Zahnd G. Gorgia S. Schwarz R. and Fabre, J. Pharmacokinetics of Glipizide in man: Influence of Renal Insufficiency, *Diabetologic (Suppl)* 9: 331.
 15. Schmidt, H.A.E. Schooc, M. Schweei, K.H. and Winkler. E: Pharmacokinetics administered C14-glipizid, a new antidiabetic. *Diabetologic* 1973 (suppl). 9: 220.
 16. Fuccellal LL.M. Tamassia, U, and Valzelli, G. Metabolism and Kinetics of the Hypoglycemic Agent Glipizide in Man. Comparison with Glibenclamide *J. Clin Pharmacol*. 1973. 13:68.
 17. Sartor G. Melander: A, Schersten B. and Wahlinboll, E. Serum Glibenclamid in Diabetic Patients and Influence of food of the Kinetics and Effects of glibenclamid, *Diabetologic*. 1980 18:17.
 18. Sartor, G. Schersten, B. and Melander A: Effects of Glipizide and Food intake on the blood Levels of Glucose and insulin in Patients *Acta Med. Scand*. 1978. 203: 211.
 19. Heine R.J. Role of sulfonylureas in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Horn-Metab-Res*. 1996 Sep; 28 (9): 522-6.