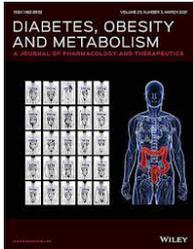


Gliclazida de Liberación Modificada frente a Sitagliptina en Pacientes con Diabetes Tipo 2



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Comparative Effectiveness of Gliclazide Modified Release versus Sitagliptin as Second-line Treatment after Metformin Monotherapy in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes**

de **Zaccardi F, Jacquot E, Khunti K y colaboradores**

integrantes de **University of Leicester, Leicester, Reino Unido; Institut de Recherches Internationales Servier, Suresnes, Francia**

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por **Diabetes, Obesity and Metabolism** 22(12):2417-2426, Dic 2020

Este estudio retrospectivo con pacientes del mundo real, mostró que la gliclazida de liberación modificada fue más efectiva que la sitagliptina para reducir la hemoglobina glucosilada a menos del 7% en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con metformina y con indicación de la adición de un tratamiento de segunda línea.



Introducción y objetivos

La diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia y por complicaciones vasculares a largo plazo. La enfermedad y sus complicaciones imponen una carga económica significativa, tanto para el paciente como para la familia y para el sistema de salud.

El tratamiento con hipoglucemiantes orales tiene el objetivo de mantener el control glucémico y de reducir el riesgo de eventos hipoglucémicos. Las sociedades científicas estadounidenses y europeas recomiendan el tratamiento individualizado para cada paciente, incluidas las dietas, las intervenciones educativas y la farmacoterapia. La metformina es el fármaco más utilizado como tratamiento de inicio. Cuando la glucemia permanece elevada, las normas recomiendan la intensificación del tratamiento, con la adición de fármacos de segunda línea. La elección del fármaco de segunda línea debe ser individualizada, y depende de un número de factores, incluidos costo, peso corporal, riesgo cardiovascular y riesgos de hipoglucemia.

Un estudio retrospectivo reciente llevado a cabo en Alemania y en el Reino Unido sobre 10 256 pacientes con DBT2 y requerimiento de tratamiento de segunda línea, encontró que las sulfonilureas eran seleccionadas como fármaco adicional en el 40.9% de los pacientes, mientras que los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4) lo eran en el 30.7%. Las sulfonilureas tienen una larga historia de uso clínico, y son reconocidas como un tratamiento rentable. La gliclazida de liberación modificada (LM) es una sulfonilurea de una toma diaria que reduce los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) con menor cantidad de eventos hipoglucémicos que otras sulfonilureas. La sitagliptina es un inhibidor de la iDPP-4 de efectividad similar a la de otros fármacos de este grupo.

En este estudio, los autores utilizaron datos de la atención primaria provenientes de pacientes del mundo real con DBT2, para comparar la efectividad y la seguridad de la gliclazida LM y de la sitagliptina como tratamiento de segunda línea adicionado a la monofarmacoterapia con metformina.

Pacientes y métodos

Este estudio retrospectivo se realizó de acuerdo con las recomendaciones RECORD-PE para estudios de observación. El protocolo fue aprobado por un comité científico independiente. Los datos de los pacientes fueron obtenidos de la base de datos CPRD *Gold* del Reino Unido, vinculada a registros nacionales de estadísticas. Los pacientes seleccionados tenían ≥ 18 años, diagnóstico de DBT2 con > 1 año de seguimiento, al menos una medición de HbA_{1c} $\geq 7\%$ en los últimos seis meses, tratamiento en curso con gliclazida LM o con sitagliptina como fármacos adicionados a metformina, entre 2010 y 2019. Fueron excluidos los pacientes con otro tipo de diabetes.

El criterio principal de valoración fue el tiempo hasta alcanzar un valor de HbA_{1c} $< 7\%$; los criterios de valoración secundarios incluyeron el tiempo hasta alcanzar una HbA_{1c} $\leq 6.5\%$, el tiempo hasta alcanzar una reducción de HbA_{1c} $\geq 1\%$ con respecto al valor basal, la prevalencia de eventos hipoglucémicos, y la duración del tratamiento, medida como durabilidad (duración del tratamiento hasta suspensión, cambio o adición de un nuevo hipoglucemiante) y como persistencia (duración del tratamiento hasta suspensión o cambio). La medición de la HbA_{1c} se hizo a partir de los 60 días del inicio del tratamiento, y hasta 30 días después de la suspensión.

Los investigadores utilizaron un puntaje de propensión a partir de un modelo de regresión logística para equiparar las

características basales. Para comparar los criterios de valoración se equipararon los pacientes con gliclazida LM y con sitagliptina en una relación 1:1. La estimación de los *hazard ratios* (HR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) utilizó un modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox. La durabilidad y la persistencia se compararon con la prueba del orden logarítmico. Los eventos de hipoglucemia se informan como tasas de incidencia. Se realizaron análisis exploratorios de subgrupos para distintas características basales (edad, sexo, etnia, duración de la DBT2, enfermedad renal y enfermedad cardiovascular). La prueba del cociente de verosimilitud fue utilizada para comparar los dos modelos, con interacción entre tratamiento y características basales, y sin ella.

Resultados

La selección inicial abarcó 6686 pacientes (gliclazida LM: 1207; sitagliptina: 5479). Luego del procedimiento de equiparación, quedaron 993 pacientes en cada grupo para ulterior análisis.

Los sujetos tratados con gliclazida LM tuvieron 35% más de probabilidad de lograr la meta de $HbA_{1c} < 7\%$ que los tratados con sitagliptina (HR = 1.35; IC 95%: 1.15 a 1.57). La consecución de la meta en los pacientes con gliclazida LM se produjo aproximadamente a los tres meses de iniciado el tratamiento. Los pacientes que recibieron gliclazida LM tuvieron 51% más de probabilidad de lograr la meta de $HbA_{1c} \leq 6.5\%$ (HR = 1.51; IC 95%: 1.19 a 1.92), y una leve superioridad en la probabilidad de lograr una reducción de $HbA_{1c} \geq 1\%$, con respecto al valor basal.

La duración del tratamiento (tanto la durabilidad como la persistencia) fue similar en los dos grupos de tratamiento. La mediana de durabilidad fue de 2.6 años para la gliclazida LM, y 2.5 años para la sitagliptina ($p = 0.135$), mientras que la mediana de persistencia fue de 2.7 años y de 2.5 años, respectivamente ($p = 0.119$). Se halló un posible mayor efecto de la gliclazida LM en pacientes con enfermedad cardiovascular ($p = 0.056$).

Se registraron escasos eventos de hipoglucemia. La tasa de incidencia global fue de 3.7 eventos/1000 pacientes/año. La tasa de incidencia para la gliclazida LM fue de 4.7 eventos/1000 pacientes/año, y para sitagliptina, de 2.6 eventos/1000 pacientes/año. Los análisis de sensibilidad confirmaron los resultados del análisis global.

Discusión y conclusiones

Las recomendaciones internacionales indican individualizar el control glucémico en pacientes con DBT2 para reducir el riesgo de enfermedad microvascular y macrovascular a largo plazo. En los pacientes con DBT2 que persisten con glucemia elevada pese a las intervenciones educativas, a las indicaciones nutricionales y a la administración de metformina, las recomendaciones actuales indican la adición de un segundo fármaco hipoglucemiante.

Informes recientes de Alemania y del Reino Unido muestran que las sulfonilureas y los inhibidores de la iDPP-4 son los fármacos de segunda línea más frecuentemente prescritos, pero existen pocos estudios comparativos que aporten evidencia sólida para la decisión clínica del médico y del paciente. Los autores indican que este es la primera investigación con comparación directa del mundo real entre una sulfonilurea (gliclazida LM) y un inhibidor de la iDPP-4 (sitagliptina).

El artículo informa que con la gliclazida LM hubo mayores probabilidades de lograr la meta terapéutica a los tres meses de iniciado el tratamiento. Otros estudios han mostrado los efectos vasculares beneficiosos y la reducción del riesgo a largo plazo con el adecuado control glucémico. La probabilidad de estabilización de la glucemia fue mayor en el primer año de tratamiento. La durabilidad y la persistencia fueron similares para ambos hipoglucemiantes.

La gliclazida LM parece tener menor riesgo de eventos hipoglucémicos que otras sulfonilureas. En la presente investigación, los eventos hipoglucémicos fueron infrecuentes, con mayor frecuencia en los pacientes con gliclazida LM.

Los investigadores mencionan algunas limitaciones de su investigación: a) se trató de un estudio de observación, con las limitaciones inherentes a este tipo de metodología, como la calidad de los datos; b) las variables y covariables no fueron adecuadamente estandarizadas en todos los centros; c) no se registró en todos los pacientes la información completa sobre el tratamiento de base (metformina); d) no se registraron las variaciones del peso y de la masa corporal en el seguimiento; e) pudo haber subregistro de los eventos hipoglucémicos; f) no se midió directamente el cumplimiento terapéutico.

En conclusión, este estudio retrospectivo con pacientes del mundo real mostró que la gliclazida LM fue más efectiva que la sitagliptina para reducir la HbA_{1c} a $< 7\%$, en pacientes con DBT2, medicados con metformina y con indicación de la adición de un tratamiento de segunda línea.