

# Equivalencia terapéutica

de dos marcas comerciales de Glimpirida, comprimidos de Laboratorios LETI (GL) frente a Glimpirida de referencia (Amaryl®) comprimidos de Laboratorios Sanofi-Aventis (GS), cuando ambos se administran por vía oral una vez al día (en diabéticos tipo II)

Therapeutic equivalence of two brands of glimepiride tablets Laboratorios LETI [(GL) against reference Glimepiride (Amaryl®) tablets Sanofi-Aventis (GS), when both are administered orally once daily (in type II diabetics)

Narváez Dolores<sup>1</sup> ; González Yibirín María<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clínica Popular Nueva Esparta, Estado Nueva Esparta, Venezuela

<sup>2</sup>Laboratorios LETI, SAV, Guarenas, Estado Miranda, Venezuela

Recibido: 20/05/2012

Aceptado: 20/08/2012

## Resumen

**Antecedentes:** El control estricto de la glicemia en diabéticos tipo 1 con valores cercanos a los normales, retarda el inicio y reduce la progresión de las complicaciones de la diabetes. El tratamiento de la diabetes tipo II en sus primeras etapas por vía oral con sulfonilureas es efectivo y mejor tolerado que con la insulina.

**Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, doble falso de grupos paralelos, en 60 pacientes con diabetes tipo II sin terapia previa o en terapia previa con monoterapia, que presentasen glucosa de ayuno >140 mg/dL y HbA1C > 8%.

Las variables de efectividad fueron: Glicemia en ayunas, Hemoglobina glicosilada, Insulina basal.

Posterior al periodo de lavado, los pacientes fueron asignados al azar a alguno de los siguientes grupos de intervención farmacológica: Glimpirida test de Laboratorios Leti (GL), o Glimpirida de referencia Amaryl® de Laboratorios Sanofi-Aventis (GS); la dosis de inicio fue un comprimido de 2 mg de glimepirida cada 24 horas.

Si en la evaluación del día 28 no se había logrado una reducción de la glicemia del 10%, o la normalización de los valores, se duplicaba la dosis de glimepirida a 4 mg/día. Las mediciones de glicemia en ayunas, HbA1C, se realizaron al inicio, a las 0, 4 y 8 semanas.

**Resultados:** Desde las primeras 4 semanas en ambos grupos se produjo un significativo descenso de la glicemia en ayunas GL 145.00+/-53.00 y 148.83+/-53.12, sin em-

bargo más pacientes alcanzaron la meta de glicemia en ayunas  $\leq 100$  mg/dL, en el grupo que recibió GL 30% vs 13% (p 0.01) a las 4 semanas y 63 vs 30% a las 8 semanas (p 0.03).

En relación al HbA1C se produjo un descenso significativo entre la semana 0 y 4 (P < 0.00), así como entre las semanas 4 y 8 (P 0.00), en los pacientes que recibieron GL. En el grupo GS la HbA1C pasó de un valor de 9.02+/-2.59% al inicio del tratamiento y llegó a una media de 8.29+/-10.10% al final de las 8 semanas sin detectar cambios estadísticos en ninguno de los tiempos evaluados. En ambos productos se produjo un incremento importante en la insulina basal entre la semana 0 y 8; GL de 14.03+/-6.27 a 18.44+/-5.9 (P < 0.000) y para GS de 12.27+/-5.78 a 18.45+/-5.90 (P < 0.000).

**Conclusiones:** Ambos productos fueron similares para descender la glicemia en ayunas, la HbA1C y en el ascenso de la insulina basal, con similar tolerancia.

En cuanto a los descensos en Hemoglobina Glicosilada, solo alcanzaron significación estadística los del grupo GL. El porcentaje de pacientes que alcanzaron glucosa en ayunas de  $\leq 100$  mg/dl y descensos del colesterol total y LDL-colesterol significativo fue solo en el grupo GL.

**Palabras claves:** Glimpirida, diabetes, glicemia, hemoglobina glicosilada.

# Summary

The control of glycemia in diabetics reduces the progression of complications. Treatment of diabetes in its early stages with oral sulfonylureas is effective and better tolerated than with insulin.

**Methods:** We performed a prospective, randomized, double-blind, parallel-group, double dummy study in 60 patients with type II diabetes: fasting glucose > 140 mg/dL and HbA1C > 8%. Effectiveness variables: Fasting blood glucose, HbA1C, basal insulin. Patients were randomly to: Glimpiride Leti Laboratories test (GL), or reference Glimpiride Amaryl® Sanofi-Aventis (GS), 2 mg/24 hours. If on day 28 was not achieved a reduction of 10% glucose or normalization of values, doubling the dose. Measurements were at 0, 4 and 8 weeks.

**Results:** Glucose decreased significantly in 4 weeks both groups: GL 145.00+/-53.00 and 148.83+/-53.12, more patients reached the glucose  $\leq$  100 mg/dL in the GL group 30% vs. 13% ( $p < 0.01$ ) at 4 weeks and 63% vs. 30% at 8 weeks ( $p 0.03$ ).

In relation to HbA1C was a significant decrease between weeks 0 and 4 ( $P < 0.00$ ) and between weeks 4 and 8 ( $P < 0.00$ ) in patients receiving GL. In the GS group HbA1c decreased from 9.2 value + / -2.59% at the start of treatment and reached a mean of 8.29 + / -10.10% at the end of 8 weeks with out detecting statistical changes in any of the times studied. In both products, there was a significant increase in basal insulin between week 0 and 8; GL de 14.03 + / -6.27 to 18.44 + / -5.9 ( $P < 0.000$ ) and GS 12.27 + / -5.78 to 18.45 + / -5.90 ( $P < 0.000$ ).

**Conclusions:** Both products were similar in lowering fasting glucose, HbA1C and the rise of basal insulin, with a similar tolerance.

In terms of decreases in glycosylated hemoglobin, only reached statistical significance in the GL group. The percentage of patients achieving fasting glucose  $\leq$  100 mg / dl and decreases in total cholesterol and LDL-cholesterol was significant only in the group GL.

**Keywords:** Glimpiride, diabetes, blood glucose, glycosylated hemoglobin

# Introducción

La Diabetes Mellitus tipo II o no, insulino-dependiente de larga evolución se caracteriza por complicaciones tales como retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedades cardiovasculares. El objetivo principal en el tratamiento actual de la diabetes es prevenir y/o atenuar estas complicaciones<sup>1</sup>.

El Ensayo de Control de las Complicaciones de Diabetes (DCCT) demostró que el control estricto de la glicemia en diabéticos tipo 1 con valores cercanos a los normales, retarda el inicio y reduce la progresión de las complicaciones de la diabetes. Sin embargo, el principal efecto adverso de la terapia intensiva fue un incremento de dos a tres veces en el número de episodios de hipoglicemia severa<sup>2</sup>.

En el Estudio Prospectivo de Diabetes en el Reino Unido (UKPDS-24), luego de un período de observación de 6 años comparando sulfonilureas, insulina y metformina en pacientes recientemente diagnosticados, se observó que la insulina presenta más episodios de hipoglicemia, y concluyen que es razonable iniciar la terapia con agentes orales<sup>3</sup>.

La glimepirida es una sulfonilúrea de última generación, que tiene las ventajas de presentar mejores perfiles de seguridad; la droga tiene una vida media de 9 a 10 horas y puede ser administrada una vez al día. La absorción gastrointestinal es completa, sin interferencia de las comidas concurrentes o diferencias entre sujetos jóvenes y mayores, hombres y mujeres o sujetos obesos o no obesos. Con una función renal reducida, hasta GFR de 10 ml/min, no se observa acumulación de la droga<sup>4</sup>.

La glimepirida no tiene efectos en los canales de K<sup>+</sup> dependientes de ATP en el músculo cardíaco humano, y así evita las complicaciones cardiovasculares derivadas en el desbalance iónico, como disritmias o disminución del flujo coronario que fueron consideradas causas potenciales de la mayor morbi-mortalidad asociada al uso de sulfonilúreas orales en el Programa del Grupo Universitario de Diabetes (UGDP). En el páncreas, la glimepirida tiene un mecanismo de acción similar al de las demás sulfonilúreas; sin embargo, la interacción entre la glimepirida y el receptor de sulfonilúreas se realiza en la subunidad de 65 kDa, mientras que las otras sulfonilúreas como la glibenclamida se ligan a la subunidad de L-40 kDa<sup>5,6,7</sup>.

La glimepirida estimula la producción de glucógeno a partir de la glucosa con una potencia mayor que las sulfonilúreas convencionales. En comparación con las sulfonilúreas convencionales, la glimepirida reduce la glicemia más eficazmente y con menor aumento de la insulina, que podría deberse a un efecto sensibilizante de la acción de la insulina y/o a un efecto directo insulino mimético, y/o a una menor actividad glucagonotrópica. A diferencia de lo reportado con otras sulfonilúreas,

el peso se redujo de modo significativo ( $p < 0.01$ ), pese a que el 88% de los pacientes controlaron la glicemia. Esta reducción de peso probablemente esté vinculada a la menor elevación de la insulina sérica inducida por la glimepirida para controlar la glicemia en comparación con otras sulfonilúreas<sup>8,12</sup>.

La glimepirida ofrece un riesgo muy bajo de hipoglicemia, menor que la glibenclamida, tiene una velocidad de asociación tres veces más rápida y una velocidad de disociación con el receptor de las células B del páncreas nueve veces más rápida que la glibenclamida, con rápido inicio de acción y duración prolongada de la reducción de glucosa. En relación a la hipoglicemia inducida por ejercicio, los niveles de insulina disminuyen con la glimepirida; pero no ocurre lo propio con la glibenclamida, lo que tal vez esté relacionado con la unión al receptor<sup>9</sup>.

En estudios comparativos con seguimiento durante un año, la glicemia se redujo en un rango similar tanto con la glimepirida como con la glibenclamida. La hipoglicemia, definida por la presencia de uno o más signos o síntomas compatibles, fue más común con la glibenclamida que con la glimepirida. Ningún episodio requirió hospitalización; sin embargo, la hipoglicemia documentada mediante pruebas de laboratorio fue poco común con todos los agentes, ocurriendo en el 2.4% de los pacientes tratados con la glibenclamida y en 0.9 a 1.7% de aquellos tratados con glimepirida<sup>10</sup>.

Además del mejor control glicémico, se ha observado una reducción de los niveles de colesterol LDL y triglicéridos, probablemente vinculada a su efecto extrapancreático. Este último puede explicar el menor grado de estimulación de la secreción de insulina para una disminución determinada de la glucosa sanguínea, tanto en estudios clínicos a corto plazo como en estudios más prolongados, comparado con otras sulfonilúreas<sup>11</sup>.

Se presentaron eventos indeseables en el 6% de los pacientes. En solo 4 casos (0.4%) se documentó hipoglicemia, lo que demuestra su buen perfil de seguridad.

La hemoglobina glicosilada (o glicada) (hemoglobina A1C, Hb1C, HbA1C o HgA1C) es una forma de hemoglobina usada principalmente para identificar la concentración plasmática de glucosa a lo largo del tiempo. Su nombre abreviado habitual es A1C. La glicosilación de la hemoglobina tiene relación con la diabetes mellitus, la nefropatía y la retinopatía.

En el periodo normal de vida media de un eritrocito de 120 días, las moléculas de glucosa se unen a la hemoglobina formando la hemoglobina glicosilada. En pacientes diabéticos con un mal control de su enfermedad se nota un incremento claro de la hemoglobina glicosilada. Si una molécula de hemoglobina se une a la glucosa, permanece de esta manera ya que es una unión estable. Los depósitos de hemoglobina glicosilada dentro de los

eritrocitos reflejan una concentración media de la glucosa que ha entrado en contacto con estos eritrocitos durante su ciclo celular. La medición de hemoglobina glicosilada evalúa la efectividad de la terapia de control a largo plazo de la concentración plasmática de glucosa. El nivel de HbA1C es proporcional a la concentración media de glucosa en sangre de las previas 4 a 12 semanas aproximadamente.

Los valores normales (hallados en individuos sanos) son de 4% a 6% de HbA1C (método DCCT/NGSP). Personas con diabetes mellitus tienen a menudo niveles elevados de HbA1C. Los diferentes métodos para el tratamiento de pacientes diabéticos incluyen un valor diana para valores de HbA1C. Un paciente diabético con un buen control de su enfermedad tiene valores muy próximos a los valores de referencia de individuos sanos. La International Diabetes Federation y el American College of Endocrinology recomiendan valores de HbA1C inferiores a 6.5%, mientras que el rango recomendado por la American Diabetes Association se eleva al 7%. Un valor elevado de HbA1C representa un mal control de glucosa en sangre.

Disminuyen sus niveles: la Acarbosa, el benfluorex, el cilazapril, la defexoramina, el enalapril, la insulina, la metformina, la nisoldipina y el ramipril.

Aumentan sus niveles: Atenolol (4%),  $\beta$ -bloqueantes (0.5  $\pm$  0.09%), hidroclorotiazida (6%), lovastatina (7.2%) y niacina (21%).

## Objetivo

Evaluar el efecto antidiabético de Glimepirida de Laboratorios Leti (GL) 2 y 4 mg comprimidos (formulación test) frente a Glimepirida de Referencia, Amaryl® 2 y 4 mg comprimidos de Laboratorios Sanofi-Aventis (GS) cuando ambos se administran por vía oral una vez al día (entre las 08:00 y la 09:00 a.m.), en diabéticos tipo II.

## Métodos

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, doble falso de grupos paralelos. Se incluyeron pacientes con diabetes tipo II mayores de 40 años, sin terapia previa o en terapia previa con monoterapia y terapia médica de nutrición que de acuerdo a los criterios recomendados por la Asociación Americana presentaban glucosa de ayuno  $>140$  mg/dL y HbA1C  $>8\%$ , que hubiesen firmado un consentimiento escrito el cual indicara que había sido suficientemente informado de la naturaleza del estudio y que aceptaba a participar en el mismo. El protocolo de estudio fue realizado en base a las Buenas Prácticas de Investigación Clínica, los Principios de

la Declaración de Helsinki y Nú-remberg; igualmente el protocolo fue aprobado por un Comité de Ética Institucional y las Autoridades Sanitarias de Venezuela.

No se aceptó el ingreso de: pacientes con hiperglucemia grave ( $> 270$  mg/dL) o en tratamiento con insulina, intolerancia o alergia conocida a las sulfonilureas, infarto de miocardio seis meses antes del inicio del estudio, accidente cerebro vascular seis meses previos al inicio del estudio; arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva  $>$ Grado I NYHA, niveles de creatinina sérica  $> 2$  mg/dl, presencia o sospecha de embarazo, lactancia.

Tampoco se aceptaron en el estudio pacientes con trastornos severos de la función hepática (enzimas hepáticas 3 veces por encima de su valor normal), pacientes usando anticonceptivos orales, enfermedad gastrointestinal, historia de abuso al alcohol, ingesta de drogas de consumo prohibido y de medicamentos que pudieran modificar la glicemia.

Las variables de efectividad fueron: Glicemia en ayunas, HbA1C, insulina basal.

A todos los pacientes se les hizo hincapié en seguir la terapia médica de nutrición a lo largo del estudio, donde las calorías se calcularon de acuerdo con su peso corporal con el propósito de llevar o mantener al paciente en el peso ideal. Se dio la indicación de continuar con la actividad física acostumbrada.

Posterior al periodo de lavado, los pacientes fueron asignados al azar a alguno de los siguientes grupos de intervención farmacológica: Glimepirida test de Laboratorios Leti (GL), o Glimepirida de referencia Amaryl® de Laboratorios Sanofi-Aventis (GS); la dosis de inicio fue de un comprimido de 2 mg de glimepirida cada 24 horas.

Las cajas contenedoras de los medicamentos fueron idénticas y preparados por el laboratorio farmacéutico patrocinante con asignación de códigos, los cuales se conocieron al final de la investigación.

Durante el estudio, se realizó el conteo de medicamento para la evaluación de apego al tratamiento.

Si para la evaluación del día 28 no se había logrado una reducción de la glicemia del 10% o la normalización de los valores, se duplicó la dosis de glimepirida a 4 mg día.

Al inicio y a las 8 semanas después de la intervención farmacológica se determinaron los siguientes parámetros de laboratorio: hematología, insulina basal, lípidos totales y fraccionados, creatinina, ácido úrico, transaminasa glutámico oxalacética (TGO), transaminasa glutámico pirúvica (TGP); Colesterol total, C-LDL y C-HDL y examen de orinas.

Las mediciones de glucemia en ayunas, HbA1C, se realizaron al inicio, a las 0, 4 y 8 semanas.

Los efectos indeseables se registraron en cada visita en una hoja especial en donde se especificaron cada una de las manifestaciones clínicas que se consideraron como probables, posibles o directamente relacionadas con el uso de los fármacos en estudio.

### Cálculo del tamaño de la muestra

Se calculó el tamaño de la muestra a fin de detectar una diferencia de 1% en la Hb glicosilada, para un valor de  $\alpha$  de 0.05 y un  $\beta$  de 0.20 (poder de la prueba de 0.80). La fórmula utilizada en el cálculo del tamaño de las muestras está basada en el desarrollo presentado por J. Fleiss<sup>(\*)</sup>.

Para el análisis de las variables de distribución normal se empleó la prueba de ANOVA.

## Resultados

Tabla Nº 1: Descripción de los pacientes al inicio del estudio

|                  | Glimepirida Leti | Glimepirida Sanofi |       |
|------------------|------------------|--------------------|-------|
| Nº               | 30               | 30                 |       |
| Edad             | 55,27 +/- 11,04  | 58,38 +/- 11,22    | 0.64  |
| Sexo F/M         | 17/13            | 17/13              |       |
| Peso             | 83,56 +/- 14,66  | 76,51 +/- 18,14    | 0.11  |
| Talla            | 1,63 +/- 0,09    | 1,65 +/- 0,12      | 0.44  |
| IMC              | 31,44 +/- 5,41   | 28,21 +/- 6,42     | 0,04* |
| Sobrepeso        | 12               | 7                  |       |
| CHI <sup>2</sup> | 0.25             | 0.01               |       |
| Obesidad         | 14               | 10                 |       |
| CHI <sup>2</sup> | 0.41             | 0.02*              |       |
| Obesidad mórbida | 2                | 1                  |       |
| CHI <sup>2</sup> | 0.56             | 0.70               |       |
| PAS (mmHg)       | 133,00 +/- 18,78 | 146,33 +/- 32      | 0.06  |
| PAD (mmHg)       | 83,33 +/- 11,84  | 86,67 +/- 14,46    | 0.33  |
| Pulso l/min      | 83.40 +/- 17.41  | 82.97 +/- 9.48     | 0.48  |
| Glicemia         | 205,37 +/- 38,31 | 196,06 +/- 35,81   | 0.34  |
| HbA1C            | 9,02 +/- 2,59    | 8,41 +/- 1,94      | 0.31  |
| Insulina Basal   | 12,27 +/- 5,78   | 14,03 +/- 6,27     | 0.27  |

Los dos grupos fueron similares al inicio del estudio excepto porque en el grupo de GS hubo menos pacientes con sobrepeso (p 0.01) y menos obesos (p 0.02).

\*Fleiss, J. The design and analysis of clinical experiments. Statistical methods for rates and proportions. John Wiley & Sons. 1986, p. 432.

**Tabla N° 2: Evolución de las presiones arteriales y el pulso**

| GL             | Inicio         | 0              | P*   | 4             | P*   | 8              | P*   |
|----------------|----------------|----------------|------|---------------|------|----------------|------|
| PAS            | 146,33+/-32,00 | 123,33+/-20,73 | 0,00 | 118,33+/-8,74 | 0,15 | 116,33+/-13,77 | 0,41 |
| P entre Grupos | 0.06           | 0.12           |      | 0.21          |      | 0.43           |      |
| PAD            | 86,67+/-14,46  | 78,33+/-12,34  | 0,01 | 76,33+/-9,99  | 0,26 | 75,53+/-10,08  | 0,71 |
| P entre Grupos | 0.33           | 0.80           |      | 0.20          |      | 0.94           |      |
| Pulso          | 82,97+/-9,48   | 77,10+/-10,09  | 0,02 | 77,90+/-8,83  | 0,60 | 76,17+/-8,29   | 0,39 |
| P entre Grupos | 0.48           | 0.66           |      | 0.78          |      | 0.37           |      |
| <b>GS</b>      |                |                |      |               |      |                |      |
| PAS            | 133,00+/-18,78 | 116,67+/-9,22  | 0,00 | 115,53+/-8,52 | 0,42 | 119,31+/-15,14 | 0,29 |
| PAD            | 83,33+/-11,34  | 77,67+/-7,74   | 0,02 | 73,33+/-8,02  | 0,03 | 75,17+/-7,38   | 0,38 |
| Pulso          | 80,40+/-17,41  | 76,07          | 0,2  | 73,31+/-7,45  | 0,40 | 74,38+/-6,97   | 0,22 |

**Intragrupos**

Se pudo observar en ambos grupos un descenso de la presión arterial entre el inicio del estudio y el inicio del tratamiento, muy probablemente debido a que los pacientes que llegaron con presiones elevadas recibieron tratamiento para su hipertensión arterial. Entre los períodos de tratamiento, o sea entre las 0 y 4 semanas y entre 4 y 8 semanas no hubo modificaciones importantes de la presión arterial ni del pulso.

**Tabla N° 3: Variables de efectividad**

|                       | Inicio         | 0              | p    | Sem 4             | Meta <140      | p     | Sem 8           | Logró meta | p                | P 0-8 Sem.       |
|-----------------------|----------------|----------------|------|-------------------|----------------|-------|-----------------|------------|------------------|------------------|
| Glicemia GL           | 196,06+/-33,81 | 171,24+/-51,53 | 0,00 | 145,00+/-53,00    | 17 57%         | 0,000 | 105,00+/-33,17  | 28 93%     | 0,000            | 0,000            |
| GS                    | 205,37+/-38,31 | 175,00+/-53,45 | 0,76 | 148,83+/-53,12    | 21 70%         | 0,000 | 107,33+/-17,88  | 28 93%     | 0,000            | 0,000            |
| <b>P entre grupos</b> | <b>0.34</b>    | <b>0.76</b>    |      | <b>0.78</b>       | <b>0.12</b>    |       | <b>0.73</b>     | <b>1</b>   |                  |                  |
| HbA1C GL              | 8,33+/-1,93    | 8,34+/-1,84    | 0,79 | 8,13+/-1,82       | 9 30%          | 0,000 | 7,83+/-1,7      | 8 27%      | 0,000            | 0,000            |
| GS                    | 9,02+/- 2,59   | 8,80+/- 2,65   | 0,14 | 8,49+/- 2,33      | 6 20%          | 0,13  | 8,29+/- 10,10   | 8 27%      | 0,32             | 0,14             |
| <b>P entre grupos</b> | <b>0.31</b>    | <b>0.43</b>    |      | <b>0.50</b>       | <b>0.15</b>    |       | <b>0.42</b>     | <b>1</b>   |                  |                  |
|                       |                |                |      | Semana 4          |                |       | Semana 8        |            | P <sub>0-4</sub> | P <sub>0-8</sub> |
|                       |                |                |      | Insulina Basal GL | 14,03 +/- 6,27 |       | 18,45 +/- 5,96  |            | 0,000            | 0,000            |
|                       |                |                |      | GS                | 12,27+/-5,78   |       | 19,84 +/- 10,10 |            | 0,000            | 0,000            |
|                       |                |                |      | P entre           | 0.78           |       | 0,73            |            |                  |                  |

**Tabla N° 4: Porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles de Glucosa ≤100mg/dl**

|                         | 4 Semanas | 8 Semanas |
|-------------------------|-----------|-----------|
| GL                      | 33%       | 63%       |
| GS                      | 13%       | 30%       |
| Chi Corrección de Yates | 0.001     | 0.03      |

Se produjo un descenso importante de la glicemia en ayunas en ambos grupos desde el período de lavado, probablemente por el cumplimiento adecuado de la dieta, sin normalizar los valores de la misma, ingresando a la parte activa del estudio con niveles de glicemia en ayunas de 171.24+/-51.53 mg/dL en el grupo GL y de 175.00+/-53.45 mg/dL en el grupo GS (P 0.34).

Desde las primeras 4 semanas en ambos grupos se produjo un significativo descenso de la glicemia en ayunas GL 145.00+/-53.00 y 148.83+/-53.12, sin embargo, mas pacientes alcanzaron la meta de glicemia en ayunas ≤ 100 mg/dL, en el grupo que recibió GL 33% vs 13% (p 0.001) a las 4 semanas y 63% vs 30% a las 8 semanas (P 0.03).

Tabla N° 5: Lípidos plasmáticos

|         | CT             |                | p    | C-LDL          |                | p    | C-HDL         |              | p   | Triglicéridos   |                | p    |
|---------|----------------|----------------|------|----------------|----------------|------|---------------|--------------|-----|-----------------|----------------|------|
|         | Inicio         | Final          |      | Inicio         | Final          |      | Inicio        | Final        |     | Inicio          | Final          |      |
| GL      | 195.94+/-61.71 | 148.80+/-23.06 | 0.00 | 143.83+/-59.99 | 109.70+/-24.40 | 0.00 | 36.93+/-13.85 | 37.70+/-8.21 | 0.7 | 137.82+/-56.07  | 111.00+/-22.01 | 0.18 |
| GS      | 168.70+/-39.66 | 155.73+/-28.89 | 0.14 | 119.00+/-40.66 | 109.30+/-27.12 | 0.17 | 40.97+/-8.93  | 42.9+/-6.89  | 0.1 | 157.53+/-165.87 | 135.97+/-88.18 | 0.18 |
| P entre | 0.05           | 0.31           |      | 0.07           | 0.95           |      | 0.19          | 0.01         |     | 0.54            | 0.14           |      |

En relación a la HbA1C se produjo un descenso significativo entre la semana 0 y 4 de (P 0.000), así como entre las semanas 4 y 8 (P 0.004) en los pacientes que recibieron GL. Por el contrario, en el grupo que recibió GS a pesar que la HbA1C pasó de un valor de 9.02+/-2.59% al inicio del tratamiento y llegó a una media de 8.29+/-10.10% al final de las 8 semanas, no se pudo detectar este cambio de manera estadística en ninguno de los tiempos evaluados: 0-4; 4-8 y 0-8 semanas. En relación a la insulina basal en ambos productos se produjo un incremento importante en la insulina basal entre la semana 0 y 8; GL 14.03+/-6.27 a 18.45+/-5.96 (P 0.000) y para GS 12.27+/-5.78 a 19.84+/-10.10 (P 0.000).

Se produjo un descenso del colesterol total, el LDL-Colesterol y de los triglicéridos en todos los grupos, este descenso alcanzó significancia estadística en el Colesterol Total y el LDL-Colesterol del grupo GL; P 0.000 y 0.003 respectivamente.

En resumen, al ingreso no se pudo demostrar diferencia entre los grupos en ninguna de las variables a los tiempos evaluados, sin embargo, encontramos lo siguiente:

- Al ingreso, el grupo que recibió GL tenía más pacientes con sobrepeso y obesos.
- Se detectó un descenso significativo desde el punto de vista estadístico de la HbA1C en el grupo que recibió GL. Quizás estos pequeños cambios en la HbA1C pequeños desde el punto de vista aritmético pero importantes desde el punto de vista clínico, y pudieron ser detectados en este grupo por ser un grupo de poca variabilidad (SD pequeñas).
- Hubo una reducción estadísticamente significativa del Colesterol total y del LDL-Colesterol en el grupo que recibió GL.
- Se reportaron dos casos de efectos adversos: un paciente con una celulitis leve que no se consideró relacionada al tratamiento sino a la enfermedad de base en el grupo GL, y un caso de diarrea leve en el grupo de GS.

## Discusión

Los ensayos clínicos aleatorizados son los de elección para demostrar la eficacia de los medicamentos y para comparar diferentes regímenes terapéuticos entre sí<sup>13</sup>. En las fases iniciales del tratamiento de una enfermedad, es preciso que se demuestre la eficacia de los fármacos frente a placebo, pero, cuando ya cuenta con opciones terapéuticas eficaces, los nuevos fármacos deben analizarse frente a los tratamientos activos disponibles, lo que permite valorar su acción de forma comparada. En ambos casos nos basamos en ensayos clínicos en los que se busca demostrar que el fármaco experimental es mejor que el grupo control, sea placebo o grupo activo, mediante los llamados «ensayos de superioridad», que pueden ser de eficacia o de seguridad.

Sin embargo, cada vez es más frecuente que el objetivo del ensayo sea demostrar que el fármaco estudiado es igual de eficaz que el de referencia o, al menos, no inferior, para lo que se requiere otro tipo de ensayos clínicos denominados de «equivalencia» o «de no inferioridad», respectivamente<sup>14</sup>.

En la literatura médica se dispone de 2 tipos de estudios de equivalencia que no pueden confundirse: de equivalencia terapéutica y de bioequivalencia<sup>15</sup>. La equivalencia terapéutica hace referencia a equivalencia clínica y se basa en estudios clínicos cuyo objetivo es mostrar que el grupo experimental produce beneficios «equivalentes» a los del grupo control. La bioequivalencia se valora en estudios en el que el producto se compara con uno de referencia, en lo que se refiere a parámetros farmacocinéticos como el área bajo la curva, la concentración máxima, o el tiempo que se tarda en alcanzar la concentración máxima; el objetivo es demostrar que la farmacocinética de un producto es similar a la de otro<sup>16</sup>; por ejemplo, en el caso de los medicamentos genéricos, que deben demostrar bioequivalencia con el medicamento de referencia con la misma composición y forma farmacéutica.

Idealmente, la equivalencia terapéutica debe definirse basándose en ensayos clínicos de equivalencia y de no inferioridad, mediante un análisis e interpretación de los resultados según los aspectos metodológicos descritos anteriormente. Sin embargo, en la práctica no siempre se dispone de este tipo de ensayos y es necesario establecer la equivalencia terapéutica mediante evidencias indirectas que también son válidos a fin de lograr la aprobación para su registro.

Este estudio se realizó en base a esas premisas de manera de realizar un estudio de equivalencia terapéutica, de evidencia tipo A, es decir, prospectivo, aleatorizado, doble ciego y doble falso.

Sin embargo, a pesar que en ningún momento del análisis se encontró diferencia entre ambos grupos en las variables principales: glicemia en ayunas, hemoglobina glicosilada e insulina basal, lo que demuestra el concepto de no inferioridad buscado en este tipo de ensayo; pudimos encontrar algunas diferencias positivas en GL, en las siguientes variables: descenso en la hemoglobina glicosilada, en el número de pacientes que alcanzaron la meta de glicemia en ayunas de < de 100 mg/dl y en los descensos de colesterol total y LDL-colesterol, los cuales fueron estadísticamente significativos en el grupo que recibió GL.

## Conclusiones

Ambos productos fueron similares para descender la glicemia en ayunas, la hemoglobina glicosilada y en el ascenso de la insulina basal, con similar tolerancia. Los descensos de hemoglobina glicosilada, a las 4 y 8 semanas alcanzaron diferencias estadísticamente significativas solo en el grupo de GL, mayor número de pacientes alcanzaron la meta de glicemia en ayunas de < de 100 mg/dl en el grupo GL y los descensos de colesterol total y LDL-colesterol fueron solo estadísticamente significativos en el grupo que recibió GL.

## Referencias

1. Barak Gaster and Irl B. Hirsch. The effects of improved glycemic control on complications in type 2 diabetes. Arch. Intern Med. 1998; 158: 134-140.
2. The Diabetes Control and complications Trial (DCCT) Group. The effects of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long Term Complication in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. N. Engl J Med. 1998; 128 (3):165-175.
3. UKPDS Study Group. UKPDS-24: A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. Ann Intern Med. 1998; 128(3):165-175.
4. Rossenkranz B. Pharmacokinetic Basis for the Safety of Glimpericicle in Risk Groups of NIDDM Patients HormMetab Res. 1996; 28:434-439.
5. Bjillstra. PJ, Lutterman J A, Smits P et. al. Interaction of sulphonylurea derivatives with vascular ATP-sensitive potassium channels in humans. Diabetologia. 1996; 39:1083-90.
6. Wolleben CD. Influence of IK (ATP) sensitive channel modulators on ischemia induced fibrillation in isolated rat hearts. J Mol Cell Cardiol. 1989; 21: 783-788.

7. Mellander A, Bitzen P, Faber O, et al. Sulphonylurea antidiabetic drugs. An update of their clinical pharmacology and rational therapeutic use. Drugs. 1989; 37:58-72.
8. Muller G, Sato Y, Geisen K. Extra pancreatic effects of sulfonylureas. A comparison between glimepiricicle and conventional sulfonylureas. Diabetes Res Clin Pract. 1995; 28 (Suppl. I): 15-37.
9. Kramer W. Differential interaction of glimepiricicle and glibenclamide with the B cell sulfonylurea receptor 11. Photoaffinity labeling of a 65 kDa protein by [3H] glimepiricicle. Biochim Biophys Acta. 1994; 1191:278-290.
10. Lebovitz HE, Mellander A. Sulfonylureas Basic aspects and clinical uses. En: Aliberti KGMN, De Fronzo RA, Keen H, editors. International Textbook of Diabetes. Vol. I Chichester; John Wiley & Sons, 1992: 745-772.
11. Haup A. y col. Effect of glimepiride on Insulin-Stimulated Glycogen Synthesis in Cultured Human Skeletal Muscle Cells: A comparison to glibenclamide. Diabetes Care. 2002; 25:2129-32.
12. Olga Delgado Sánchez, Francesc Puigventós Latorre, Manuel Pinteño Blanco, y Pere Ventayol Bosch. Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. Medicina clínica. 2007; Vol. 129 (19):736-745
13. Tie-Hua N. Choice of delta in equivalence testing. Drug Inf J. 2001; 35:1517-27.
14. Sociedad Española de Farmacéuticos Atención Primaria (SEPAP). Bioequivalencia: hablemos del  $\pm$  20%. Boletín de Uso Racional del Medicamento. 2005; 13:1-4.
15. Snapinn Steven. Noninferiority trials. Curr Control Trials in Cardiovasc Med. 2000; 1:19-21.
16. Song F, Altman D, Glenny M.A., Deeks J. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: evidence from published meta-analyses. BMJ. 2003; 326:472-6.