



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Análisis de eficacia, seguridad y racionalidad de la
combinación a dosis fija (CDF) de dos hipoglicemiantes
orales (metformina + glibeprida) en publicaciones
biomédicas, 2000-2012**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Doctor en Ciencias de la Salud

AUTOR

Linder Juanito FIGUEROA SALVADOR

ASESOR

Miguel Ángel OLIVEROS DONOHUE

Lima, Perú

2014

RESUMEN

Objetivo: Analizar los resultados de eficacia, seguridad y racionalidad de la combinación a dosis fija (CDF) de dos hipoglicemiantes orales (metformina + glimepirida) en publicaciones biomédicas, 2000-2012. **Método:** Se usó un estudio cuantitativo, revisión documental y retrospectivo, en el cual la unidad de análisis y la muestra fueron los estudios clínicos controlados aleatorizados (ECCA) y número total de publicaciones biomédicas desde el 2000 – 2012 respectivamente. Se realizó la búsqueda en bases de datos de evidencia científica: pubmed, EMBASE, Lilacs, “The ACP Journal Club”, “Bandolier”, “BMJ Evidence Updates”, “The Cochrane Database of Systematic Reviews”, etc, según los recomendado por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) de la “Duke University Medical Center Library” y Oxford University. Los criterios para evaluar la eficacia, seguridad y racionalidad fueron basados en las guías técnicas de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de América, Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y OMS; para la valoración de la calidad de la publicación se usó JADAD y CONSORT. **Resultados:** No se encontró publicaciones de la CDF glimepirida/metformina que hayan considerado criterios de eficacia y seguridad recomendado por la FDA y EMA. Para el análisis se consideró dos (02) publicaciones de eficacia y seguridad de la CDF, los que presentan baja calidad metodológica de acuerdo al cuestionario de Oxford Quality Score, Jadad (<3 puntos), y según CONSORT, sólo se transparentaron entre 48% a 76% de los 25 items recomendados para publicaciones biomédicas de estudios clínicos. Al valorar cada uno de los 02 artículos considerados, en el primero sólo un pequeño número de pacientes (n≤8) logró una reducción ≤7% de HbA1c y se determinó un NNT de 22 cuando fue comparado con glimepirida después de 3 meses de tratamiento con glimepirida/metformina, y en el segundo artículo se determinó un NNT de 6 y 5 cuando fue comparado con glibenclamida/metformina después de 6 y 12 meses de tratamiento con glimepirida/metformina respectivamente. Adicionalmente, la CDF muestra ventajas desde el punto de vista farmacodinámico y adherencia al paciente; sin embargo, la principal objeción, es que no se ha desarrollado estudios de fase 3 con buena calidad metodológica que tengan significación estadística y sean clínicamente relevante de acuerdo a lo recomendado por estándares internacionales. **Conclusiones:** Las CDF de glimepirida/metformina en cada una de sus concentraciones y forma farmacéutica no muestran eficacia, seguridad y racionalidad en las publicaciones biomédicas 2000-2012. En esta revisión no se ha considerado información que las empresas farmacéuticas hayan presentado a las agencias reguladoras de medicamentos para autorizar la comercialización de la CDF en su debido momento. **Palabras clave:** Combinación a dosis fijas (CDF), metformina + glimepirida, estudios clínicos controlados, eficacia, seguridad y racionalidad.

RESUMO

Objetivo: Identificar e analisar os resultados da eficácia, segurança e racionalidade da combinação a doses fixas (CDF) de dois hipoglicemiantes orais (metformina + glimepirida) reportadas em publicações biomédicas, entre os anos de 2000 a 2012. **Método:** Usou-se um estudo quantitativo, revisão documental e retrospectivo; no qual a unidade da análise e da mostra foram os estudos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) e o número total de publicações biomédicas desde 2000 até 2012 respectivamente. Realizou-se a busca nas bases de dados de evidencia científica: pubmed, EMBASE, Lilacs, “The ACP Journal Club”, “Bandolier”, “BMJ Evidence Updates”, “The Cochrane Database of Systematic Reviews”, etc, segundo as recomendações do Centro de Medicina Basada em la Evidencia (MBE, em Inglês Evidence Based Medicine) da “Duke University Medical Center Library” e Oxford University. Os criterios para avaliar a eficácia, segurança e racionalidade foram baseados nas guías técnicas da Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA, em Inglês Food and Drug Administration) dos Estados Unidos da América, Agência Europeia de Medicamentos (EMA, em Inglês European Medicine Agency) e OMS (Organização Mundial da Saúde); para a valorização da qualidade da publicação foi usado JADAD (JADAD, Ar. Oxford, 1996) e CONSORT (Consolidated Standart of Reporting Trials). **Resultados:** Não foi encontrada publicações da CDF glimepirida/metformina que tenham considerado criterios de eficácia e segurança recomendado pela FDA e EMA. Para a análise foi considerado duas (02) publicações de eficácia e segurança da CDF, os que apresentam baixa qualidade metodológica de acordo ao questionário de Oxford Quality Score, Jadad (<3 pontos), e segundo CONSORT, só se transparentaram entre 48% a 76% dos 25 itens recomendados para publicações biomédicas de estudos clínicos. Ao valorar cada um dos dois artigos considerados, no primero só um pequeno número de pacientes ($n \leq 8$) logrou uma redução $\leq 7\%$ de HbA1c e foi determinado um NNT de 22 (viente e dois) quando es comparando com glimepirida despois de 3 (três) meses de tratamento com glimepirida/metformina, e no segundo artigo foi determinado um NNT de 6 (seis) e 5 (cinco) quando foi comparado con glibenclamida/metformina depois de 6 e 12 meses de tratamento com glimepirida/metformina respectivamente. Adicionalmente, a CDF mostra ventagens desde o ponto de vista fármaco-dinâmico e aderência ao paciente; no entanto, as principais desventajas, são que não foi desenvolvido estudos de fase 3 (três) com boa qualidade metodológica que seja estatisticamente significativa e clinicamente relevante de acordo ao recomendado segundo estandares internacionais. **Conclusões:** as CDF de glimepirida/metformina em cada uma de suas concentrações e forma farmacêutica não mostram eficácia, segurança e racionalidade nas publicações biomédicas 2000-2012. Nesta revisão não foi considerado a informação que as empresas apresentaram às agências reguladoras de medicamentos para autorizar a comercialização da CDF em seu devido momento.

Palabras-chave: Combinação a dosis fixas (CDF), metformina + glimepirida, estudos clínicos controlados, eficácia, segurança e racionalidade.