

Estudio prospectivo y aleatorizado de intercambio terapéutico de sulfonilureas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

M. CRESPI MONJO, O. DELGADO SÁNCHEZ, P. VENTAYOL BOSCH, A. LAFUENTE FLÓ¹,
M. PINTENO BLANCO, A. ESCRIVÁ TORRALVA, F. PUIGVENTÓS LATORRE,
I. MARTÍNEZ-LÓPEZ

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. ¹Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona

Resumen

Objetivo: Valoración clínica de la efectividad del intercambio terapéutico de glibenclamida a gliclazida en el medio hospitalario.

Métodos: Estudio abierto, prospectivo y aleatorizado de dos grupos de pacientes: grupo referencia (pacientes que continúan durante el ingreso con el tratamiento ambulatorio de glibenclamida) y grupo intercambio (pacientes a los que se les sustituye glibenclamida por gliclazida según el protocolo de intercambio aprobado en el hospital).

La variable de eficacia utilizada fue la glucemia de los 3 días y de los 6 días post-intervención. Se consideró como paciente clínicamente controlado aquel con niveles de glucemia < 200 mg/dL, y como diferencia clínicamente importante niveles de glucemia menor o mayor a 30 mg/dL.

Resultados: Se aleatorizaron 116 pacientes. La glucemia del día previo a la intervención en el grupo referencia fue de 177,9 mg/dL ± 63,4 vs 171,3 mg/dL ± 52,1 (p = 0,92) en el grupo intercambio. La media de glucemia de los 3 días siguientes a la intervención fue de 156,1 mg/dL ± 47,5 y 177,7 mg/dL ± 36,0 (p = 0,14) en el grupo referencia y en el grupo intercambio; y la media de los 6 días fue 142,1 mg/dL ± 36,0 y 172,8 mg/dL ± 28,2 respectivamente (p = 0,01). En el grupo referencia el análisis global de las glucemias muestra un mejor control respecto a los datos basales, lo que no se observa en el grupo intercambio, en el que los valores de glucemia se mantienen estables, siendo similares a los basales. En ningún caso, los valores de glucemia media de 3 y de 6 días superaron los 200 mg/dL, lo que puede considerarse aceptable en un contexto hospitalario.

Conclusiones: El intercambio puede realizarse de forma segura en los pacientes, sin que suponga un deterioro clínico en ningún caso, pero sin observarse el mejor control logrado en el grupo referencia.

Recibido: 07-04-2004
Aceptado: 01-10-2004

Correspondencia: Mar Crespí Monjo. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Son Dureta. C/ Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. e-mail: rfarmacia@hsd.es

Los resultados preliminares del presente trabajo fueron presentados en forma de póster en el XLVII Congreso de la SEFH, que tuvo lugar en Barcelona del 17 al 20 de septiembre de 2002.

Palabras clave: Glibenclamida. Gliclazida. Intercambio terapéutico. Sulfonilureas. Diabetes mellitus tipo 2.

Summary

Objetivo: To clinically assess effectiveness of therapeutic interchange from glibenclamide to gliclazide in the hospital setting.

Methods: An open-label prospective, randomized study with two groups of patients: a reference group (patients still receiving their previous outpatient regimen of glibenclamide) and an interchange group (patients with gliclazide substituted for glibenclamide according to a hospital-approved interchange protocol).

The efficacy endpoint used was blood glucose at 3 and 6 days post-intervention. A patient with blood glucose < 200 mg/L was considered clinically controlled, and blood glucose changes < or > 30 mg/dL were considered significant.

Results: One hundred and sixteen patients were randomized. Blood glucose on the day before the intervention was 177.9 mg/dL ± 63.4 in the reference group versus 171.3 mg/dL ± 52.1 in the interchange group (p = 0.92). Mean blood glucose during the first 3 days post-intervention was 156.1 mg/dL ± 47.5 and 177.7 mg/dL ± 36.0 (p = 0.14) in the reference and interchange groups, respectively; and mean values for the first 6 days post-intervention were 142.1 mg/dL ± 36.0 and 172.8 mg/dL ± 28.2, respectively (p = 0.01). The overall analysis of blood glucose levels showed a better control in the reference group versus baseline values, which was not seen in the interchange group, where blood glucose remained stable and similar to baseline. In no case were 3-day and 6-day blood glucose mean levels above 200 mg/dL, which may be considered acceptable within the hospital setting.

Conclusions: Therapeutic interchange may be safely performed with no clinical impairment, but better controls were achieved in the reference group.

Key words: Glibenclamide. Gliclazide. Therapeutic interchange. Sulphonylureas. Type 2 diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

El notable incremento y progresión de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) hacen de esta patología uno de los problemas de salud más importantes a nivel mundial (1-3) y mantener unos niveles de glucemia dentro del rango de normalidad constituye el principal objetivo terapéutico (4,5).

Las sulfonilureas (SU) han jugado un papel muy importante en la terapéutica farmacológica de la DM2 (6) y, aunque las tendencias actuales parecen estar cambiando, siguen siendo los antidiabéticos orales (ADO) más ampliamente utilizados en el tratamiento de esta patología (7,8). Por esta razón, los hospitales contemplan las SU en sus guías farmacoterapéuticas (GFT), realizando una selección en base a los datos de eficacia y seguridad (9). En nuestro hospital, las diferencias existentes entre las distintas SU en relación a los efectos adversos (riesgo de hipoglucemia y fracaso secundario), motivaron la selección de gliclazida como la SU incluida en la GFT. De hecho, gliclazida ha sido propuesta por el *British National Formulary* (10) y la Asociación Canadiense de Diabetes (11), como SU recomendada en pacientes mayores de 65 años en lugar de glibenclamida (12).

La restricción que supone la aplicación de la GFT conlleva la necesidad de establecer criterios de actuación ante la prescripción de tratamientos procedentes del medio ambulatorio no incluidos en la misma. Una encuesta realizada en 1985, ponía de manifiesto que un 50% de los hospitales estadounidenses disponían de un procedimiento para dispensar alternativas terapéuticas a los fármacos prescritos (13). Datos de los hospitales españoles muestran que la sustitución de medicamentos es la intervención que con más frecuencia se hace a la prescripción médica (14-17), lo que ha llevado a que se desarrollen programas de intercambio terapéutico (PIT) (9,19-21). En relación a las SU, en nuestro hospital el protocolo establece que clorpropamida, glibenclamida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisentida y tolbutamida, se sustituyan por gliclazida durante el ingreso hospitalario, adaptando dosis y pauta de tratamiento (21).

Desde el servicio de farmacia del hospital, se planteó llevar a cabo varios estudios de investigación (22,23) para valorar el grado de cumplimiento del PIT y comprobar el grado de control clínico de los pacientes a los que se aplica. En 1998 en nuestro centro se realizó un estudio sobre las sustituciones realizadas desde el programa de dosis unitarias del servicio de farmacia y los resultados mostraron un excelente grado de adaptación de las mismas (24). El estudio que se presenta está en la línea expuesta con la finalidad de evaluar clínicamente el intercambio terapéutico.

MÉTODOS

Diseño experimental

Se realizó un estudio *per protocol* abierto, prospectivo y aleatorizado de dos grupos de pacientes ingresados en

un hospital universitario de 912 camas. La selección de pacientes se realizó en el servicio de farmacia durante la transcripción de las órdenes médicas en las unidades con sistema de dispensación en dosis unitarias. Se consideraron candidatos para el estudio aquellos pacientes en cuya orden de prescripción médica constaba glibenclamida (no incluida en la GFT del hospital), aleatorizando los pacientes a dos grupos:

—*Grupo referencia*: pacientes que continúan durante su ingreso con el tratamiento ambulatorio de glibenclamida, informándose del mantenimiento de dicha pauta previamente al médico y enfermera responsables del paciente.

—*Grupo intercambio*: pacientes a los que se les sustituye glibenclamida por gliclazida según el protocolo de intercambio aprobado en el hospital (Tabla I), considerándose la validación y respaldo de dicho intercambio a partir de su aprobación por la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT), así como la aceptación del médico y conocimiento de la enfermera mediante una nota informativa.

Para la aleatorización de los pacientes se realizó una asignación por bloques mediante una lista de distribución por números aleatorios.

Tabla I. Protocolo para la sustitución de glibenclamida por gliclazida adaptando dosis y pauta de tratamiento según el programa de intercambio terapéutico (PIT) del Hospital Son Dureta (21)

Glibenclamida	Gliclazida
2,5 mg en desayuno	40 mg en desayuno
5 mg en desayuno	80 mg en desayuno
5 mg en desayuno y 2,5 mg en cena	80 mg en desayuno y 40 mg en cena
2,5 mg en desayuno, 2,5 mg en comida y 2,5 mg en cena	80 mg en desayuno y 40 mg en cena
5 mg en desayuno y 5 mg en comida	160 mg en desayuno
5 mg en desayuno y 5 mg en cena	160 mg en desayuno
5 mg en desayuno, 2,5 mg en comida y 2,5 mg en cena	160 mg en desayuno
5 mg en desayuno, 5 mg en comida y 2,5 mg en cena	160 mg en desayuno y 80 mg en cena
5 mg en desayuno, 2,5 mg en comida y 5 mg en cena	160 mg en desayuno y 80 mg en cena
5 mg en desayuno, 5 mg en comida y 5 mg en cena	160 mg en desayuno y 160 mg en cena

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión del estudio fueron: paciente adulto ingresado en una unidad de hospitalización con sistema de dispensación en dosis unitarias en tratamiento con glibenclamida en el medio ambulatorio y que continúa en el ingreso hospitalario. Los criterios de exclusión establecidos fueron los siguientes: pauta fija de insulina NPH durante el ingreso hospitalario; tratamiento con corticoides durante el ingreso y estancia hospitalaria inferior a dos días.

Variables de eficacia utilizadas

Las variables evaluadas para ambos grupos fueron la media de los valores de glucemia de los 3 primeros días

y la media de los valores de glucemia de los 6 días tras la intervención, considerada esta como variable principal. Se consideró como paciente clínicamente controlado aquel con niveles de glucemia < 200 mg/dL, y como diferencia clínicamente importante un cambio en los niveles de glucemia superior a 30 mg/dL a los 6 días.

La recogida de datos se realizó mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes. Para el estudio, se ha considerado la media de las lecturas obtenidas a lo largo del día por el personal de enfermería, mediante la realización de BMTes. El dispositivo utilizado para las mediciones es el *Accu-check Sensor*[®], con un margen de medición comprendido entre 10-600 mg, y los *strips* empleados son *Accu-check Sensor Comfort*[®] ambos de *Roche Diagnostics*.

Para el análisis por subgrupos se estratificaron los pacientes en base a dos criterios:

—Medicación antidiabética concomitante recibida durante el periodo de seguimiento.

—Pacientes médicos o quirúrgicos, para valorar el grado de estrés metabólico de los pacientes. Se consideró como paciente quirúrgico aquel que fue sometido a intervención quirúrgica durante el periodo de seguimiento.

Análisis estadístico

El cálculo del tamaño muestral se definió considerando el número de pacientes necesarios para detectar un incremento de 30 mg/dL en la glucemia a los 6 días tras la intervención. Asumiendo que la desviación típica de la glucemia en pacientes que reciben el tratamiento habitual es de 32,4 mg/dL, con un 80% de probabilidad de detectar dicha diferencia (si esta existe) y aceptando un error de tipo I (α) = 0,05, se necesita una muestra de al menos 18 pacientes por brazo de tratamiento.

Los valores se expresan como número (porcentaje) de sujetos para las variables categóricas y como media aritmética \pm desviación estándar para las continuas.

Los resultados obtenidos se han procesado con el programa estadístico *SPSS for Windows*, versión 8.0.0 y se eligió un valor de $p < 0,05$ como nivel de significación estadística. La comparación de dos medias en muestras con datos independientes se ha realizado mediante la aplicación del test no paramétrico de Mann-Whitney. Para la asociación entre dos variables categóricas se usó la prueba de χ^2 .

RESULTADOS

Población estudiada

El estudio se llevó a cabo de mayo a septiembre de 2002 y se aleatorizaron 116 pacientes, de los cuales pudieron ser evaluados 45 pacientes: 27 del grupo referencia y 18 del grupo intercambio. Las razones por las

que, después de revisar la historia clínica, no fue posible analizar los 71 pacientes excluidos, están reflejadas en la tabla II.

La pérdida de pacientes fue superior en el grupo intercambio que en el de referencia, aunque las razones no están influenciadas por la pertenencia a este grupo y se consideran casuales.

Tabla II. Motivos de exclusión de pacientes

Total pacientes aleatorizados (n = 116)		
Grupo	Referencia n = 52	Intercambio n = 64
Criterios de exclusión (pacientes)		
No ser diabético	3	0
No tratamiento ambulatorio con SU	2	3
No consta tratamiento ambulatorio	0	5
No tratamiento ambulatorio con glibenclamida	1	2
Pauta insulina NPH fija durante ingreso	0	1
Únicamente pauta insulina rápida durante ingreso	1	8
Tratamiento con corticoides durante ingreso	2	3
Ingreso < 2 días	7	6
Intercambio realizado en el grupo referencia	6	–
Intercambio no realizado en el grupo intercambio	–	6
Historia clínica no localizada	0	3
Faltan registros enfermería	3	9
<i>Total pacientes excluidos</i>	25	46
Pacientes para análisis	27	18

Características demográficas y clínicas basales

Las características demográficas y clínicas de los 45 pacientes considerados elegibles para el análisis fueron similares en ambos grupos (Tabla III).

No aparecieron diferencias significativas en ninguno de los parámetros basales evaluados ($p > 0,05$), por lo que los grupos se consideran comparables entre sí.

Valores medios de glucemia de los 3 y de los 6 días siguientes a la intervención

La media de glucemia de los 3 días siguientes a la intervención fue de 156,1 mg/dL \pm 47,5 y 177,7 mg/dL \pm 36,0 en el grupo referencia y de intercambio ($p = 0,14$), y la media de los 6 días fue de 142,1 mg/dL \pm 36,0 y 172,8 mg/dL \pm 28,2 respectivamente, encontrándose en este caso diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,01$) (Fig. 1).

En el grupo referencia se observa un mejor control de la glucemia durante el tiempo de ingreso respecto a los datos basales, modificándose en más de 30 mg/dL los valores de glucemia, por lo que es una mejoría importan-

Tabla III. Características basales de los pacientes del grupo referencia y del grupo con intercambio

Características basales pacientes	Grupo referencia (n = 27)	Grupo intercambio (n = 18)	p
Edad (años)	73,4 ± 8,7	68,2 ± 13,6	0,25
Sexo: % mujeres	44,4%	33,3%	0,21
Días ingresado	13,2 ± 7,7	13,7 ± 6,2	0,56
Tipo paciente: % quirúrgicos	37,0%	38,9%	0,82
Glucemia previa (día previo a la intervención)	177,9 mg/dL ± 63,4	171,3 mg/dL ± 52,1	0,92
% pacientes tratados con insulina	51%	44%	0,41

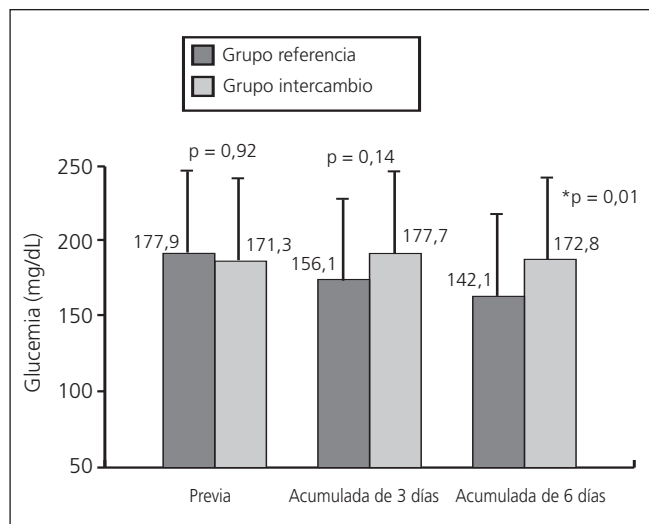


Fig. 1.- Glucemia previa de los 3 días y de los 6 días para el grupo referencia y el grupo intercambio. p: valor de glucemia del grupo referencia vs grupo intercambio.

te clínicamente, según los criterios establecidos para el estudio. Esta mejoría en los valores de glucemia no se observa en los pacientes del grupo intercambio, que permanecen estables en sus valores.

En ningún caso, los valores de glucemia media de 3 y de 6 días superaron los 200 mg/dL, por lo que se considera que los pacientes mantuvieron un buen control clínico.

Análisis por subgrupos

Los resultados fueron analizados por estratificación de los pacientes en subgrupos en función del requerimiento o no de suplementos de insulina rápida y del tipo de paciente (médico o quirúrgico) (Tabla IV).

Grado de aplicabilidad del programa de intercambio

De los 64 pacientes aleatorizados al grupo intercambio, 6 fueron excluidos por continuar con el tratamiento ambulatorio (glibenclamida), lo que indica que a pesar de la política del hospital, esta no se aplicó en el 9,3% de los casos.

En el grupo intercambio 11 pacientes (61,1%) recibieron durante el ingreso una dosis de gliclazida equivalente a glibenclamida según el PIT, mientras que 5 pacientes (27,7%) recibieron una dosis menor de la que les correspondía al aplicar el PIT. Por lo tanto, aun aplicando el intercambio, este no se realiza correctamente en un 27,7% de los pacientes.

DISCUSIÓN

El intercambio terapéutico es un procedimiento muy frecuente en los hospitales que debe realizarse de forma consensuada basándose en criterios de evidencia y en un procedimiento de calidad (9,18-21). Sin embargo, y a pesar de su amplia aplicación, su efectividad clínica no siempre ha sido valorada. Este estudio pretende analizar la efectividad y el control clínico de los pacientes diabéticos a los que se sustituye glibenclamida por gliclazida durante la estancia hospitalaria.

Pocos estudios han comparado la eficacia y tolerabilidad de las distintas SU (25-29) y menos aún en el ámbito hospitalario. La mayoría de los trabajos realizados sobre SU y DM se llevan a cabo en medios ambulatorios y con periodos de seguimiento no inferiores a los 3 meses (12,27-29) lo que dificulta poder establecer comparaciones.

De los 116 pacientes reclutados para el estudio, el 61% fue excluido del análisis, siendo la falta de datos en la historia clínica y el no cumplimiento del intercambio los principales motivos de exclusión. El no disponer, en el momento de la transcripción de las órdenes médicas, de la historia clínica del paciente, dificulta el poder conocer información relevante para el estudio.

Tras un estudio piloto (30) se decidió no incluir a los pacientes en tratamiento con corticoides durante el periodo de seguimiento, al observar que las glucemias en este tipo de pacientes eran significativamente más elevadas que las de aquellos que no los recibían. De hecho, Tessier y cols. (28), en un estudio comparativo entre glibenclamida y gliclazida, también excluyó a los pacientes tratados con corticoides. Por otro lado, el uso de insulina rápida y/o metformina durante el periodo de seguimiento fue permitido puesto que de lo contrario el tamaño de la población sometida a análisis se habría reducido considerablemente.

Tabla IV. Glucemia previa, media de los 3 días y de los 6 días tras el análisis por subgrupos de los pacientes

Glucemia	Grupo referencia	Grupo intercambio	p
% de pacientes que requieren insulina rápida	51,9%	44,4%	0,41
Glucemia previa (mg/dL)	218,3 ± 70 (n = 8)	170,7 ± 33,5 (n = 5)	0,19
Glucemia media de los 3 días de la intervención (mg/dL)	175,5 ± 41,2 (n = 8)	181,8 ± 36,7 (n = 5)	0,88
Glucemia media de los 6 días de la intervención (mg/dL)	175,3 ± 42,5 (n = 4)	177,4 ± 29,4 (n = 4)	0,56
% de pacientes que no requieren insulina rápida	48,1%	55,5%	0,43
Glucemia previa (mg/dL)	136,9 ± 35,0 (n = 13)	169,4 ± 62,0 (n = 9)	0,22
Glucemia media de los 3 días de la intervención (mg/dL)	140,7 ± 39,4 (n = 13)	170,7 ± 40,7 (n = 10)	0,22
Glucemia media de los 6 días de la intervención (mg/dL)	130,4 ± 29,9 (n = 8)	169,8 ± 30,7 (n = 7)	0,05
% de pacientes tipo médico	63,0%	61,1%	0,86
Glucemia previa (mg/dL)	185,7 ± 67,8 (n = 17)	157,7 ± 39,6 (n = 10)	0,34
Glucemia media de los 3 días de la intervención (mg/dL)	156,2 ± 53,3 (n = 17)	172,3 ± 41,5 (n = 11)	0,41
Glucemia media de los 6 días de la intervención (mg/dL)	137,5 ± 38,3 (n = 11)	169,1 ± 32,6 (n = 8)	0,032
% de pacientes tipo quirúrgico	37,0%	38,9%	0,82
Glucemia previa (mg/dL)	158,1 ± 53,8 (n = 10)	190,9 ± 64,4 (n = 7)	0,24
Glucemia media de los 3 días de la intervención (mg/dL)	153,2 ± 35,8 (n = 10)	186,1 ± 25,9 (n = 7)	0,12
Glucemia media de los 6 días de la intervención (mg/dL)	150,9 ± 27,2 (n = 5)	178,9 ± 20,9 (n = 5)	0,08

El análisis global de las glucemias muestra en el grupo referencia una mejoría clínica de sus niveles de glucemia, en más de 30 mg/dL. El mejor control que se consigue en el grupo referencia no se logra en el grupo intercambio, que permanece estable en sus valores, siendo las diferencias significativas estadísticamente en el valor de la glucemia media de los 6 días posteriores a la intervención. La misma tendencia se observa en el análisis por subgrupos.

No obstante, en ningún caso los valores de glucemia media de 3 y de 6 días superaron los 200 mg/dL, lo que puede considerarse aceptable en un contexto hospitalario, donde el paciente está polimedicado y sometido a un cierto grado de estrés. Esto, sumado al hecho de que en el grupo intercambio se mantienen estables los valores medios de glucemia, siendo similares a los basales, indica que el intercambio puede realizarse de forma segura en los pacientes, sin que suponga un deterioro clínico.

Se pueden hacer varias hipótesis para tratar de justificar las diferencias halladas aunque en el análisis por subgrupos resulta difícil extraer conclusiones debido al bajo número de pacientes que los integran.

En primer lugar, se planteó que tales diferencias pudieran ser debidas, en parte, a la dieta recibida durante la estancia hospitalaria, pero su influencia quedaría equiparada en ambos grupos dado que prácticamente el 100% de los pacientes recibió una dieta diabética durante su ingreso.

También se ha valorado que las dosis establecidas para el intercambio en el hospital no fueran equipotentes; esta hipótesis se ha revisado y las dosis de intercambio son correctas en base a las posologías establecidas en la ficha técnica de los medicamentos (21).

Otro aspecto que debe considerarse es la posibilidad de una menor eficacia clínica de gliclazida debido a que el techo terapéutico de gliclazida no consiguiera el control glucémico que se consigue con glibenclámda. Aunque son muchas las semejanzas entre las SU, también existen diferencias en sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas que pueden determinar cambios significativos en su eficacia y reacciones adversas (29,31). Las SU de semivida larga como glibenclámda se asocian a un mayor riesgo de hipo-

glucemia, que las de semivida más corta, como gliclazida.

También es sabido, que el metabolismo de la glibenclamida, a diferencia del de la gliclazida, genera metabolitos activos con actividad hipoglucemiante (32-34). Harrower (29), en un estudio de tres meses de duración, concluye que la sustitución del tratamiento antidiabético (clorpropamida, glibenclamida y metformina) de 224 pacientes por gliclazida, mejoró el control glucémico, excepto en los casos previamente tratados con glibenclamida. No obstante, los problemas de hipoglucemia (síntomas adrenérgicos y/o neuroglucopénicos agudos), fueron menores que con glibenclamida.

La elección de gliclazida, como SU de referencia, no se basa en su potencia sino en su seguridad, siendo previsible un menor número de episodios hipoglucémicos. Precisamente, el mecanismo de acción de glibenclamida explica que pueda causar hipoglucemias prolongadas con consecuencias importantes en el anciano. En el presente trabajo no se ha investigado la incidencia de reacciones hipoglucémicas, por lo que esta hipótesis no ha podido ser confirmada debido a la imposibilidad de analizar este tipo de episodios con datos de la historia clínica. No obstante, este efecto merecería ser estudiado con mayor profundidad puesto que otros autores describen que con gliclazida se reduce significativamente el número de episodios de hipoglucemia (28,31,35,36).

En cuanto al grado de aplicabilidad del PIT, de los pacientes que fueron incluidos inicialmente en el estudio, un 9,3% no se le aplicó el intercambio terapéutico en la práctica, siguiendo con su tratamiento ambulatorio a pesar de las indicaciones del servicio de farmacia. En los que se realizó el intercambio, un 27,7% no se hace de la forma establecida. Estos datos indican que, si bien el intercambio es una práctica habitual, se debe hacer más énfasis en cómo se lleva a cabo y dedicar más medios para que la sustitución se realice de forma correcta.

Es evidente la importancia de la realización de trabajos de estas características, no sólo en el grupo farmacológico de las SU, sino también en otros grupos de medicamentos, que permitan garantizar la seguridad y efectividad clínica del intercambio terapéutico en el paciente hospitalizado.

AGRADECIMIENTOS

A los compañeros del Hospital Son Dureta, y muy especialmente a Juan Ramón Urgelés, Jaume Serna, Jordi Ginés, Mercedes Cervera, Francisca Comas, Francisco Fernández, Ana Maroto, Beatriz López y Juan Gabriel Sans, por su ayuda y contribución a la realización del presente trabajo.

Bibliografía

- World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Part I: Report of a WHO Consultation: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Ginebra: World Health Organization, 1999.
- World Health Organization: Prevalence of Diabetes Worldwide. http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures.en.
- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
- Nathan DM. Initial management of glycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2002; 347: 1342-9.
- Inzucchi SE. Oral Antihyperglycemic Therapy for Type 2 Diabetes. Scientific Review. *JAMA* 2002; 287 (3): 360-72.
- Herrera Pombo JL. Tratamiento de la diabetes mellitus. *Sulfonilureas. Medicine* 1997; 7 (64): 2984-90.
- Puigventós F, Ventayol P, Delgado O. Intercambio terapéutico. En: Abad E, Acosta M, Agudo MA, et al. *Farmacia hospitalaria*. 3ª ed. Madrid: SCM, 2002. p. 101-11.
- Document of care for older people with diabetes, Clinical Guidelines, British National Formulary. *Postgrad Med J* 1996; 72: 334-8.
- Meltzer S, Leiter L, Daneman D, Gerstein HC, Lau D, Ludwig S, et al. 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. *CMAJ. JAMC* 1998; 159 (Supl. 8).
- Harrower ADB. Comparative Tolerability of Sulphonylureas in Diabetes Mellitus. *Drug Safety* 2000; 4: 313-20.
- Segal R, Grines LL, Pathak DS. Opinions of pharmacy, medicine, and pharmaceutical industry leaders about hypothetical therapeutic-interchange legislation. *Am J Hosp Pharm* 1988; 45: 570-7.
- Carmona G, Ortega P, Torres FI, Guevara E, Valle I, López E. Intervención farmacéutica en la prescripción de medicamentos. *Farm Hosp* 1999; 23 (Esp Congr): 10.
- Ferriols R. Evaluation of pharmacist intervention in Medication Related Problems (MRP). Spring Conference on Clinical Pharmacy (Reykjavik Iceland 10-13 May 2000).
- Aznarte P, Díaz MS, Martínez de Guzmán M, Fernández E, Nájera M. Evaluación de la intervención farmacéutica en un sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias. *Farm Hosp* 1999; 23 (Esp Congr): 9.
- Clopés A, Castro I, Sala ML, Farré R, Ramos J, Gámez M. Evaluación del impacto de las intervenciones del farmacéutico clínico en la atención al paciente. *Farm Hosp* 1999; 23 (Esp Congr): 5.
- Delgado O, Puigventós F, Llodrá V, Comas F, Cervera M, Sánchez A. Programa para la sustitución de equivalentes terapéuticos en el medio hospitalario. *Rev Clín Esp* 2000; 200: 261-70.
- Wall DS, Abel SR. Therapeutic-interchange algorithm for multiple drug classes. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 1295-6.
- American College Of Clinical Pharmacy. Guidelines for therapeutic interchange. *Pharmacotherapy* 1993; 13 (3): 252-6.
- Delgado O, Puigventós F. Programa de equivalentes terapéuticos. 3ª ed.

- Palma de Mallorca: Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Son Dureta, 2001.
22. Ventayol P, Delgado O, Cervera M, Sánchez A, Escrivá A, Ginés J, et al. Intercambio terapéutico de IECA: valoración de la sustitución. *Farm Hosp* 2000; 24 (Supl.): 28-9.
 23. Martínez-López I, Ventayol P, Cervera M, Escrivá A, Puigventós F, Delgado O. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) ¿se pueden sustituir? *Farm Hosp* 2001; 25 (Supl): 101.
 24. Ventayol P, Puigventós F, Delgado O, Martínez I, Maroto A, Comas F, et al. Programas de intercambio terapéutico en el hospital: la evidencia en favor del paciente. *El farmacéutico de hospitales*; 2002: 42-8.
 25. Graal MB, Wolffenbuttel BHR. The use of Sulphonylureas in the elderly. *Drugs and Aging* 1999; 15 (6): 471-81.
 26. Raptis A, Tountas N, Yalouris A, Hadjikari D, Zaharis A, Miras K, et al. Comparative Study of the Therapeutic Effects of Glibenclamide or the fixed combination of Glibenclamide-Phenformin with those of Gliclazide or Chlorpropamide. *Acta Diabetol Lat* 1990; 27 (1): 11-22.
 27. Harrower ADB. Comparison of diabetic control in type 2 (non insulin dependent) diabetic patients treated with different sulphonylureas. *Curr Med Res Opin* 1985; 9: 676-80.
 28. Tessier D, Dawxon K, Tetrault J, Bravo G, Meneilly GS. Comparison of glibenclamide vs gliclazide in the treatment of NIDDM in subjects older than 65. *Diab Med* 1994; 11: 944-80.
 29. Harrower ADB. Effective of Gliclazide in comparison with other sulphonylureas in the treatment of DMNID. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1991; 14: S65-8.
 30. Crespi M, Escrivá A, Delgado Sánchez O, Sans JG, Martínez López I, Ventayol P, et al. Estudio prospectivo y aleatorizado de intercambio terapéutico de sulfonilureas en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente. XLVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Barcelona, septiembre 2002.
 31. Gregorio F, Ambrosi F, Filiponi P. Therapeutic concentrations of tolbutamide, glibenclamide, gliclazide and gliquidone with different leves of glucose: in vitro effects over funtion of alfa and beta cells. *Diabetes Res Clin Pract* 1992; 18: 197-206.
 32. Pearson JG, Antal EJ, Raehl CC, Gorsch HK, Craig WA, Albert KS. Pharmacokinetic disposition of glyburide in patients with varying renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 318-24.
 33. Rydberg T, Jonsson A, Roder M, Melander A. Hypoglycaemic activity of glyburide (glibenclamide) metabolites in humans. *Diabet Car* 1994; 17: 1026-30.
 34. Herrera Pombo JL. Tratamiento de la Diabetes Tipo 2. Fármacos Insulinosecretoreas. En: Actualizaciones y protocolos clínicos: Diabetes Mellitus tipo II. Madrid: Doyma, 2000. p. 73-81.
 35. Mailhot J. Efficacy and safety of gliclazide in NIDDM: Canadian multicentric study. *Clin Ter* 1993; 15: 1060-8.
 36. Baba S, Nakagawa S, Takebe K, Goto Y, Maezewa H, Takeda R, et al. Comparison of gliclazide and glibenclamide treatment in non-insulin-dependent diabetes. *Tohoku J Exp Med* 1983; 14 (Supl.): 693-706.