



Fármaco perteneciente al grupo de las sulfonilureas que posee efecto hipoglucemiante al estimular la liberación de insulina por las células beta del páncreas, tanto en ayunas como mediada por glucosa (tras la ingesta). Dicho efecto se realiza por mediación del cierre de los canales de potasio dependientes de ATP de la célula beta pancreática. Así, la estabilización de la salida de potasio produce la despolarización de la membrana y la consiguiente activación de los canales de calcio tipo L, de modo que el incremento de los niveles intracelulares de calcio produce un estímulo en la secreción de insulina. A nivel extrapancreático la glibenclamida reduce la producción hepática de glucosa y potencia la acción de la insulina en los tejidos periféricos, fundamentalmente en tejido adiposo y muscular. Asimismo, presenta una acción diurética leve y aumenta el aclaramiento hídrico. En pacientes con diabetes neonatal y alteraciones del neurodesarrollo (síndromes iDEND y DEND) se ha observado que el tratamiento con glibenclamida incrementa la perfusión a nivel del cerebelo, lo que podría tener beneficios sobre los síntomas neurológicos.

## **USO CLÍNICO**

Su uso clínico ha sido estudiado en grupos reducidos de pacientes menores de 18 años, por lo que los resultados son insuficientes y no se recomienda su uso. En la bibliografía se ha utilizado en menores de 18 años en las siguientes situaciones (**E: off label**):

- Diabetes neonatal asociada a mutaciones en Kir6.2 y KCNJ11.
- Diabetes MODY tipo 3 (maturity onset diabetes young).
- Diabetes mellitus tipo 2.

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis de la glibenclamida en la edad pediátrica no está establecida. En la diabetes neonatal el protocolo más empleado consiste en comenzar con dosis de 0,2 mg/kg/día, aumentando la dosis conforme se va retirando el tratamiento insulínico, hasta alcanzar un máximo de 0,8 mg/kg/día<sup>7</sup>. En la diabetes MODY y en la diabetes mellitus tipo 2 las dosis empleadas en los diferentes estudios realizados en pacientes pediátricos oscilan entre 2,5 y 5 mg/día en una dosis diaria.

El fármaco debe ingerirse en una única toma por la mañana, coincidiendo con el desayuno o la primera comida abundante del día. No se debe variar la pauta habitual de comidas del paciente. Aunque la dosis máxima recomendada es de 15 mg/día, no se aconseja administrar más de 10 mg por toma, por lo que en el caso de pautarse 15 mg/día debería hacerse en dos tomas diarias.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a la glibenclamida o a alguno de sus excipientes, a otras sulfonilureas o a derivados de las sulfonamidas (sulfamidas y tiazidas).
- Diabetes mellitus tipo 1.
- Cetoacidosis diabética.
- Precosa y coma diabético.
- Insuficiencia renal o hepática grave: en estos casos se recomienda utilizar insulina.
- Porfiria asociada a otras sulfonilureas.
- Embarazo y lactancia.
- Tratamiento con bosentán.

## **PRECAUCIONES**

Debido al riesgo de hipoglucemia, este fármaco se debe prescribir a pacientes con una ingesta regular de alimentos. También pueden favorecer la hipoglucemia: el ejercicio intenso, la ingesta de alcohol, la asociación con otros fármacos hipoglucemiantes, y la existencia de insuficiencia renal o hepática así como de alteraciones endocrinológicas que impliquen al metabolismo de los hidratos de carbono. Al tener una vida media más prolongada, la glibenclamida puede producir hipoglucemias graves con más frecuencia que las sulfonilureas de acción corta.

Se debe informar a los pacientes y familiares sobre las hipoglucemias, los factores que las predisponen, sus síntomas y cómo se previenen y se tratan.

El tratamiento con sulfonilureas en pacientes con déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) puede producir anemia hemolítica.

Debido a que este fármaco contiene lactosa, aquellos pacientes con intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa o malabsorción de glucosa o de galactosa no deben tomarlo.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Hipoglucemia, que puede ser prolongada y puede conllevar compromiso vital. Entre los síntomas que puede producir se encuentran los siguientes: cefalea, hambre, náuseas, vómitos, somnolencia, irritabilidad, sudoración, palidez, temblores, parestesias, taquicardia, palpitaciones, dolor abdominal, pérdida de concentración, alucinaciones visuales y sensoriales, afasia, convulsiones y obnubilación.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Raras veces puede producir trombocitopenia leve o grave. En casos aislados: anemia hemolítica, eritrocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis y pancitopenia.

Algunas sulfonilureas se han asociado a crisis de porfiria.

Trastornos oculares:

Molestias visuales transitorias, más frecuentes al inicio del tratamiento, debidas a una alteración del índice de refracción del cristalino por variaciones en los niveles de glucosa.

Trastornos gastrointestinales:

Náuseas, vómitos, sensación de presión o de epigastrio lleno, dolor abdominal y diarrea. Se evitan o minimizan si el fármaco se toma con alimentos.

Trastornos hepatobiliares:

En casos aislados se ha observado hepatitis, aumento de enzimas hepáticas, colestasis e ictericia, pudiendo evolucionar a insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Reacciones alérgicas en forma de prurito, exantemas o cuadros urticariales, que ocasionalmente puede derivar en shock anafiláctico. En casos aislados se han observado vasculitis alérgica y cuadros de fotosensibilidad cutánea.

Trastornos iónicos:

En casos aislados se ha observado hiponatremia.

### **Sobredosificación**

Puede producir hipoglucemia grave, prolongada y con riesgo vital. En el caso de que se produzca el paciente debe tomar glucosa y la glucemia debe ser monitorizada estrechamente. Si el paciente está inconsciente debe administrarse una solución intravenosa de glucosa concentrada o una dosis de 0,5 ó 1 mg de glucagón subcutáneo, intramuscular o intravenoso. Posteriormente se debe mantener una perfusión con menor cantidad de glucosa para mantener los niveles. En casos graves el riesgo de hipoglucemia puede persistir durante varios días.

Si se ha ingerido una cantidad que suponga peligro vital debe realizarse lavado gástrico y administrar carbón activado para disminuir su absorción.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

Glibenclamida se metaboliza principalmente por la enzima CYP 2C9 y en menor medida por la enzima CYP3A4, por lo que se debe tener en cuenta al administrar otros fármacos inductores o inhibidores de dichas enzimas.

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

-Sustancias que pueden potenciar la acción hipoglucemiante: fenilbutazona, azapropazón y oxifenbutazona, sulfipirazona, metformina, insulina, salicilatos, esteroides anabolizantes y hormonas masculinas, cloranfenicol, tetraciclinas, quinolonas, anticoagulantes cumarínicos, fenfluramina, feniramidol, fibratos, inhibidores de la ECA, fluoxetina, betabloqueantes y guanetidina, ciclofosfamida, sulfonamidas de acción prolongada, inhibidores de la MAO, probenecid, miconazol y fluconazol, pentoxifilina y claritromicina.

-Sustancias que pueden disminuir la acción hipoglucemiante: estrógenos y progestágenos, diuréticos tiazídicos, glucocorticoides, derivados de la fenotiazina, clorpromazina, adrenalina y simpaticomiméticos, ácido nicotínico y sus derivados, laxantes (uso prolongado), fenitoína, glucagón, barbitúricos, rifampicina, acetazolamida, diazóxido y hormonas tiroideas.

Los antagonistas H<sub>2</sub>, betabloqueantes, reserpina y clonidina pueden producir tanto una potenciación como una reducción del efecto hipoglucemiante.

Bajo los efectos de los fármacos simpaticolíticos, los síntomas adrenérgicos de la hipoglucemia pueden verse disminuidos.

La ingesta de alcohol, tanto aguda como crónica, puede incrementar o disminuir de forma impredecible los efectos hipoglucemiantes de la glibenclamida.

La glibenclamida puede potenciar o reducir los efectos derivados de la cumarina.

La glibenclamida puede incrementar los niveles plasmáticos de *ciclosporina*, conllevando un aumento de su toxicidad, por lo que en caso de su asociación debe ajustarse la dosis.

En pacientes que toman conjuntamente glibenclamida y bosentán se ha observado un incremento en la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas. Asimismo, ambos fármacos inhiben la bomba de liberación de sales biliares, provocando la acumulación intracelular de sales biliares citotóxicas. Por lo tanto, esta combinación no debe administrarse.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Excipientes** (evitar en caso de anafilaxia a dichos componentes): lactosa, almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, talco, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra.

**Incompatibilidades:** no procede.

**Periodo de validez:** 2 años.

**Conservación:** conservar por debajo de los 30° C en el embalaje original.

**Presentaciones comerciales.** *Las presentaciones disponibles en España pueden consultarse online en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA),*

*<http://www.aemps.gob.es/cima> , y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediammecum> en el enlace **Presentaciones** correspondiente a cada ficha.*

## **BIBLIOGRAFÍA**

- [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/017532s030lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/017532s030lbl.pdf)
- UpToDate (Pediatric drug information).
- Medimecum (guía de terapia farmacológica).
- <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=48545&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>.
- Nagano N, Urakami T, Mine Y, Watanabe H, Yoshida A, Suzuki J, et al. Diabetes caused by Kir6.2 mutation: successful treatment with oral glibenclamide switched from continuous subcutaneous insulin infusion in the early phase of the disease. *Pediatr Int.* 2012;54(2):277-9.
- Martín-Frías M, Colino E, Pérez de Nanclares G, Alonso M, Ros P, Barrio R. Glibenclamide treatment in relapsed transient neonatal diabetes as a result of a KCNJ11 activating mutation (N48D). *Diabet Med.* 2009;26(5):567-9.
- Däublin G, Lorenz-Depiereux B, Strom TM, Blankenstein O, Raile K. Early glibenclamide treatment in a clinical newborn with KCNJ11 gene mutation. *Diabetes Care.* 2007;30(10):e104.
- Zung A, Glaser B, Nimri R, Zadik Z. Glibenclamide treatment in permanent neonatal diabetes mellitus due to an activating mutation in Kir6.2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5504-7.
- Flechtner I, Vaxillaire M, Cavé H, Scharfmann R, Froguel P, Polak M. Diabetes in very young children and mutations in the insulin-secreting cell potassium channel genes: therapeutic consequences. *Endocr Dev.* 2007;12:86-98.
- Gloyn AL, Ellard S. Defining the genetic aetiology of monogenic diabetes can improve treatment. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7(13):1759-67.
- Pearson P, Flechtner I, Njølstad P, Malecki M, Flanagan S, Larkin B, Ashcroft M, Polak M, Hattersley A, for the Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylurea in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006; 355 (5): 467-477.
- Fendler W, Pietrzak I, Brereton MF, Lahmann C, Gadzicki M, Bienkiewicz M, et al. Switching to -sulphonylureas in children with iDEND syndrome caused by KCNJ11 mutations results -in improved cerebellar perfusion. *Diabetes Care.* 2013 Aug;36(8):2311-6.
- Palomo Atance E, Ballester Herrera MJ, Giralt Muiña P, López Garrido P. Childhood-onset diabetes treated with sulphonylureas. *An Pediatr (Barc).* 2008;69(6):568-71.
- Matthews DR, Wallace TM. Children with type 2 diabetes: the risks of complications. *Horm Res.* 2002;57 Suppl 1:34-9.
- Jones KL. Treatment of type 2 diabetes mellitus in children. *JAMA.* 2002;287(6):716.
- Miller JL, Silverstein JH. The management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(2):111-23.

**Fecha de actualización: Junio 2016.**

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**