

## Sulfonilureas: ¿superadas por los nuevos fármacos?

Noemí Villén Romero\* y Amelia Troncoso Mariño

Ámbito de Atención Primaria Barcelona Ciudad. Institut Català de la Salut. Barcelona. España.

\*Correo electrónico: [Nvillenr.bcn.ics@gencat.cat](mailto:Nvillenr.bcn.ics@gencat.cat)

Las sulfonilureas son una familia de antidiabéticos no insulínicos (ADNI) comercializada desde la década de 1950, de la que se dispone de una amplia experiencia de uso y considerada durante años la segunda línea de tratamiento en la *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) después de la metformina.

A nivel de eficacia, las sulfonilureas han demostrado reducciones en la HbA1c en torno al 1,5%<sup>1</sup>, superiores a otras familias de ADNI, y la reducción de complicaciones microvasculares de la diabetes<sup>2</sup>. En relación con el perfil de seguridad, el principal efecto adverso que presentan es la aparición de hipoglucemias.

Desde el año 2006 se han autorizado nuevas familias de ADNI, como los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (iDPP4), los análogos de las incretinas (aGLP1) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), lo que amplía el arsenal terapéutico disponible en el tratamiento farmacológico de la DM2. En la tabla 1 se muestran las características principales de cada familia terapéutica.

Un estudio publicado en 2016, que analiza el patrón de utilización de los hipoglucemiantes en pacientes con DM2, observa un cambio del perfil de ADNI utilizados. En este estudio destaca un claro desplazamiento en el consumo de las sulfonilureas hacia las nuevas familias de ADNI comercializados, junto con un incremento en el uso de metformina y, en paralelo, una intensificación de los tratamientos<sup>3</sup>. En Cataluña, entre los años 2009 y 2015, este cambio en el patrón de utilización de los ADNI se ha asociado a un incremento en el gasto farmacéutico del 54% (141,54 millones de euros en importe líquido) y a un aumento del 39% en el coste por paciente, sin observarse mejoras en el control glucémico<sup>3,4</sup>.

La incorporación de estas familias de fármacos al mercado farmacéutico, además de un cambio en el perfil de utilización de fármacos, también ha ido acompañada de la publicación de artículos que cuestionan la seguridad de las sulfonilureas y que sugieren que la segunda línea de tratamiento de la DM2 debería ser ocupada por otra familia. Pe-

ro, ¿hasta qué punto la evidencia científica respalda este argumento?

Las publicaciones que cuantifican el riesgo de hipoglucemias presentan sesgos importantes que hacen difícil poder extraer conclusiones sobre la relevancia real de este efecto adverso, como son la heterogeneidad y que la definición de hipoglucemia es variable entre los diferentes estudios. Por otro lado, también se observan limitaciones en los metanálisis que analizan la tasa de hipoglucemias de las sulfonilureas como grupo, debido a que cada fármaco presenta diferente perfil farmacocinético y la incidencia y la gravedad de las hipoglucemias difiere entre los diferentes fármacos pertenecientes a la familia de las sulfonilureas.

El riesgo de hipoglucemias con sulfonilureas es bien conocido. Ya en el estudio UKPDS33, en el que se comparó el tratamiento intensivo con una sulfonilurea (clorpropamida, glibenclamida o glipizida) o con insulina respecto a la terapia convencional con dieta, se observó que los pacientes en tratamiento intensivo tenían más episodios de hipoglucemia grave que los pacientes del grupo convencional, y las tasas de uno o más episodios anuales eran del 1,0%, 1,4%, 1,8% y 0,7% con clorpropamida, glibenclamida, insulina y dieta, respectivamente<sup>2</sup>. Y aunque la promoción de determinados medicamentos recientemente comercializados se ha acompañado de mensajes que exageran el riesgo de hipoglucemias, diferentes metanálisis muestran que el riesgo de hipoglucemias graves no es tan frecuente. Shopman et al.<sup>5</sup> observaron que un 10,1% y un 5,9% de los pacientes tratados con alguna sulfonilurea presentaban hipoglucemia, definida como una glucemia inferior a 3,1 mmol/l (56 mg/dl) y a 2,8 mmol/l (50 mg/dl) respectivamente, que únicamente un 0,8% presentaban hipoglucemias graves que requerían atención médica, y que estas tasas difirieron entre fármacos, presentando un menor riesgo de hipoglucemias graves la gliclazida (0,1%)<sup>5</sup>. En un estudio de cohortes retrospectivo, realizado en un hospital del área metropolitana de Barcelona, se observó que la incidencia global de hipoglucemias

TABLA 1. Características de eficacia y seguridad de las diferentes familias de antidiabéticos no insulínicos

|  | Metformina  | Sulfonilureas   | Meglitinidas  | Pioglitazona   | iDPP4                                  | iSGLT2  | IAG   | aGLP1  |
|--|---|---|---------------|--|--|---|---|--|
| Eficacia (reducción HbA1c)             | Alta  | Alta  | Alta          | Alta   | Media                                  | Media   | Baja  | Alta   |
| Complicaciones vasculares y mortalidad | Beneficio en mortalidad y complicaciones macrovasculares                                  | Beneficio en complicaciones microvasculares (retinopatía) | ND            | ND   | No incrementa el riesgo cardiovascular | Menor incidencia de MACE <sup>a</sup> (empagliflozina y canagliflozina)<br>Menor incidencia de complicaciones renales <sup>a</sup> (canagliflozina) | ND  | Menor incidencia de MACE y complicaciones renales <sup>a</sup> (liraglutida) |
| Efecto sobre el peso                   | Neutro  | Incremento  | Incremento    | Incremento   | Neutro                                 | Bajan   | Bajan   | Bajan (albiglutida neutro)   |
| Efectos adversos                       | GI (diarrea) acidosis láctica (rara), déficit de vitamina B <sub>12</sub>                 | Hipoglucemia  | Hipoglucemia  | Retención de líquidos (edema, anemia, IC), fractura ósea, cáncer de vejiga | Pancreatitis aguda, infecciones        | Depleción de volumen, infección genitourinaria, cetoacidosis, amputación extremidad inferior  | GI (flatulencia, diarrea)   | GI (náuseas, vómitos), pancreatitis, bezoar                                  |
| Riesgo de hipoglucemia                 | No  | Moderado/Alto   | Moderado/bajo | No   | Bajo                                   | No  | No  | Bajo   |
| Situaciones de uso no recomendadas     | IR grave (FG < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), IH grave, IC o respiratoria descompensada | IR grave (FG < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), IH grave  | IH grave      | Hepatopatía, IC, cáncer de vejiga  | IH (según fármaco)                     | FG < 45-60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (según fármaco), IH grave, hipovolemia  | Enfermedad inflamatoria intestinal, antecedentes de cirugía abdominal y hernias | IR grave (FG < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )                               |
| Coste                                  | Bajo  | Bajo  | Bajo          | Medio  | Alto                                   | Alto  | Bajo  | Muy alto   |

<sup>a</sup>Resultados de los estudios de seguridad cardiovascular EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina), CANVAS (canagliflozina) y LEADER (liraglutida). Los datos necesitan ser confirmados en estudios diseñados para evaluar la eficacia cardiovascular.

aGLP1: análogos del receptor del péptido similar al glucagón 1; GI: gastrointestinal; IAG: inhibidores de la alfa glucosidasa; IC: insuficiencia cardíaca; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4; IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; MACE: variable compuesta de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal; ND: no disponible.

Adaptada de Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2<sup>4</sup>.

graves que fueron atendidas en el servicio de urgencias durante un año en pacientes tratados con alguna sulfonilurea fue del 0,54%, cifra que concuerda con la literatura especializada y que evidencia un riesgo diferente en función de la sulfonilurea analizada<sup>4,5</sup>. Las sulfonilureas que presentaron mayor riesgo fueron glibenclamida (1%) y glipizida (1%); y las que presentaron menor riesgo glimepirida (0,2%) y gliclazida (0,12%)<sup>6</sup>.

Por otro lado, el perfil de pacientes con un riesgo superior a padecer una hipoglucemia es el de personas de edad avanzada y/o la presencia de insuficiencia renal<sup>5,6</sup>. En cuanto a la causa desencadenante, una de las más frecuentes recogidas en la bibliografía es la disminución de la ingesta alimentaria<sup>6</sup>.

Otra de las limitaciones cuestionadas en el uso de las sulfonilureas es su seguridad cardiovascular. Las principales alertas de un incremento en el riesgo cardiovascular asociado al uso de sulfonilureas surgen en la década de 1970, donde los resultados del estudio UGDP<sup>7</sup> muestran un incremento en la mortalidad de origen cardiovascular en los pacientes que recibían tolbutamida (sulfonilurea de primera generación). Tras estos resultados, la seguridad cardiovascular de las sulfonilureas ha sido cuestionada hasta la actualidad, a pesar de que posteriormente a la comercialización de tolbutamida se han comercializado nuevas generaciones de sulfonilureas con un mejor perfil de seguridad.

Diferentes estudios han mostrado resultados dispares en este sentido<sup>8</sup>. Este mayor riesgo cardiovascular encontrado en algunos estudios deriva principalmente de los resultados de estudios observacionales, que presentan un mayor riesgo de sesgos; no se han encontrado diferencias en los ensayos clínicos aleatorizados de mayor calidad<sup>8</sup>.

Los principales metanálisis también apuntan a que existen diferencias en el riesgo cardiovascular asociado al uso de las diferentes sulfonilureas y que, por tanto, no todos los fármacos de la familia presentan el mismo perfil cardiovascular. Estos datos concluyen que las sulfonilureas de segunda y tercera generación, como son glibenclamida, glipizida, gliclazida o glimepirida, presentan un mejor perfil cardiovascular<sup>9</sup>, y que la gliclazida es la sulfonilurea que presenta un menor riesgo de mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular<sup>10</sup>.

Por otro lado, no se dispone de evidencia que asocie el uso de las sulfonilureas con un incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca.

El uso de sulfonilureas también se ha asociado con un incremento del peso, el cual es reconocido como un efecto adverso indeseable. En la mayoría de los pacientes con DM2, la principal intervención para el manejo de la pérdida de peso se basa principalmente en los cambios en los estilos de vida. No existen estudios diseñados específicamente donde se valore este efecto, pero se estima que el incremento medio de peso asociado al uso de las sulfonilureas oscila entre 2 kg y 3 kg<sup>1</sup>. Esto se traduce en un aumento porcentual del

peso inferior al 5% en un paciente de 80 kg, diferencia que no llega a considerarse clínicamente relevante. Por otra parte, en los estudios donde se valora este efecto a través del cambio en el índice de masa corporal (IMC), las diferencias en el IMC no llegan a ser estadísticamente significativas<sup>9</sup>.

Por tanto, las sulfonilureas continúan siendo una opción eficaz y segura en el tratamiento de la DM2. Esto queda reflejado en las recomendaciones de las guías de práctica clínica donde las sulfonilureas se mantienen como una de las alternativas terapéuticas a la segunda línea de tratamiento de la DM2. El riesgo de hipoglucemias graves asociado al uso de las sulfonilureas es bajo y se observa principalmente con glibenclamida, si bien es necesario tener en cuenta una serie de precauciones para minimizar todavía más este riesgo, entre ellas valorar de manera individualizada los objetivos terapéuticos, las comorbilidades del paciente y las contraindicaciones de estos fármacos. En los principales ensayos clínicos aleatorizados, las sulfonilureas de segunda y tercera generación han demostrado no incrementar el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular y el aumento de peso asociado al uso de estos fármacos no llega a ser clínicamente relevante.

## Bibliografía

1. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TWC, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013;56:973-84.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-52.
3. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Mauricio D. Glycaemic control and antidiabetic treatment trends in primary care centres in patients with type 2 diabetes mellitus during 2007-2013 in Catalonia: a population-based study. *BMJ Open*. 2016;6:e012463.
4. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017. (Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut; 01/2017). [Consultado el 15 de diciembre de 2017]. Acceso: [http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveïdors\\_professionals/medicaments\\_farmacologia/harmonitzacio/pautes/diabetis\\_mellitus\\_tipus2/Pauta-Harmonitzacio-Diabetis-mellitus-2\\_actualitzacio-2017.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveïdors_professionals/medicaments_farmacologia/harmonitzacio/pautes/diabetis_mellitus_tipus2/Pauta-Harmonitzacio-Diabetis-mellitus-2_actualitzacio-2017.pdf)
5. Shopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, Hoekstra JB, Scholten RJ, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30:11-22.
6. Ascoeta N, Bujosa A, Puig J, Flores J, Climent E, Gortazar L, et al. Incidencia de hipoglucemias graves en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con sulfonilureas. *Endocrinol Nutr*. 2016;63:29.
7. Goldner MG, Knatterud GL, Prout TE. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. 3. Clinical implications of UGDP results. *JAMA*. 1971;218:1400-10.
8. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulfonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2013;30:1160-71.
9. Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne D, et al. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open*. 2014 Jul 22;2:E162-75.
10. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:43-51.