

Serie

Tratamiento de la Diabetes Tipo 2

Papel de las Sulfonilureas en el Tratamiento de la Diabetes Tipo 2

Diabetes Therapy
12(8):2115-2132, Ago 2021

Comentario Crítico
Dr. Silvio D. Schraier



Papel de las Sulfonilureas en el Tratamiento de la Diabetes Tipo 2

Las sulfonilureas de nueva generación, en particular la gliclazida MR (liberación modificada) y la glimepirida, son fármacos eficaces, seguros y económicos para el abordaje de la diabetes tipo 2.

Introducción

La prevalencia mundial de diabetes aumentó en los últimos años y se espera que esta tendencia continúe en el futuro. La carga de diabetes es particularmente alta en la región de Oriente Medio y África del Norte, y conlleva uno de los mayores gastos económicos asociados. El abordaje de esta enfermedad sigue siendo subóptimo en los países árabes, debido principalmente a factores relacionados con el paciente que influyen de manera negativa en la adhesión terapéutica. Las directrices recomiendan de manera consensuada el uso de metformina junto con cambios en el estilo de vida, como tratamiento de primera línea de la diabetes tipo 2 (DBT2). No obstante, existen discrepancias entre las normativas en lo referido a medicamentos de segunda línea, como las sulfonilureas (SU). Estas han demostrado ser eficaces para el control glucémico, pero existen dudas acerca de su seguridad. A pesar de esto y con la aparición de nuevos fármacos, las SU aún tienen un papel importante entre las opciones terapéuticas para el control de la diabetes. En este sentido, las SU no son todas iguales, y las de nueva generación tienen mayores efectos sobre el control glucémico.

El objetivo de la presente investigación fue revisar el papel de las SU de nueva generación en el tratamiento de la DBT2 en los

países del Consejo de Cooperación del Golfo. Un grupo de expertos de seis países árabes se reunieron para discutir y formular consenso sobre el uso de estos medicamentos en la práctica actual, sobre la base de investigaciones recientes.

Breve historia de las sulfonilureas

En 1937 se descubrió que los compuestos sintéticos de azulre tenían efectos hipoglucemiantes. Posteriormente, esto se confirmó en la clínica. En 1946 se descubrió que este efecto se asocia con la estimulación de la liberación de insulina. Las SU de primera generación, como la tolbutamida, la tolazamida, la clorpropamida y la acetohexamida, se lanzaron hace más de 60 años para el tratamiento de la DBT2. El informe de que la tolbutamida causaba exceso de muertes de causa cardíaca generó preocupación y controversia. Las SU de nueva generación se consideran más potentes y seguras que sus predecesoras, y las investigaciones posteriores despejaron dudas acerca de la seguridad cardíaca asociada.

Mecanismo de acción

Las SU estimulan la liberación de insulina de las células beta de los islotes pancreáticos mediante el bloqueo de los canales de

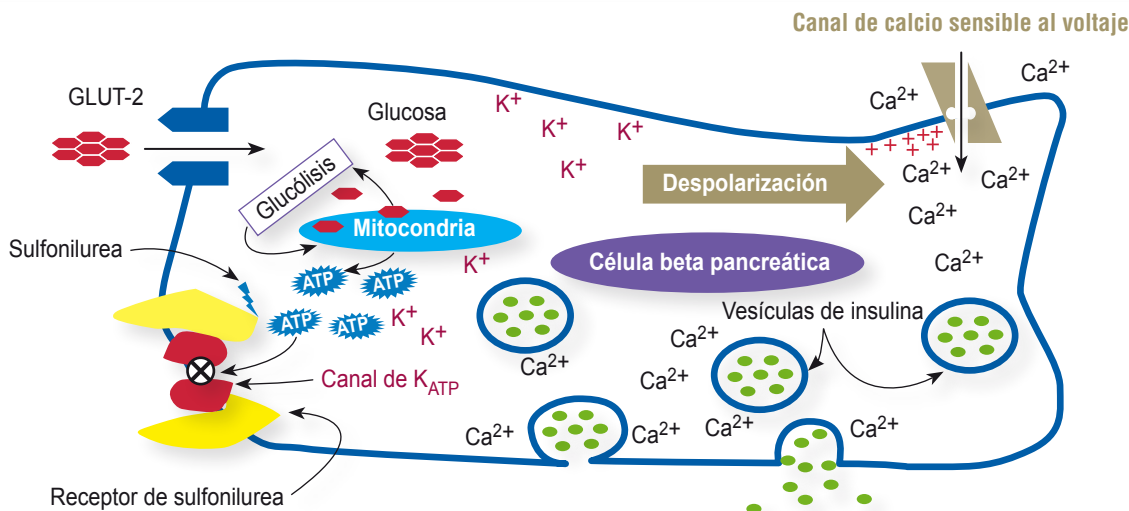


Figura 1. Mecanismo de acción de las sulfonilureas.

La sulfonilurea bloquea el canal de K_{ATP} una vez que se une al SUR, lo que lleva a una alteración en la polaridad de la membrana interna que provoca una afluencia de iones de calcio que, posteriormente, promueve la exocitosis de las vesículas de insulina.

K_{ATP}, potasio regulados por ATP; GLUT-2, proteína transportadora de glucosa tipo 2; SUR, receptor de sulfonilurea.

potasio regulados por ATP (K_{ATP}). Esto provoca la acumulación de iones de potasio intracelulares, lo que despolariza la membrana interna y lleva a una afluencia de iones de calcio extracelular. Estos se unen a las vesículas de insulina y promueven la liberación de insulina en la circulación.

Una vez que la insulina se adhiere a su receptor celular, activa el transportador de glucosa, que lleva moléculas de glucosa a la célula e inicia la glucólisis mitocondrial. Los canales de K_{ATP} extrapancreáticos responden a diferentes clases de SU en función de sus afinidades con el receptor de sulfonilurea (SUR). La tolbutamida, la glibenclamida y la glimepirida tienen afinidad por los SUR-1 que se encuentran en las células beta pancreáticas y, hasta cierto punto, por los SUR-2A y SUR-2B que se encuentran en el tejido cardíaco y el músculo liso, respectivamente, mientras que la gliclazida MR (*[modified release]* liberación modificada) solo tiene afinidad por los SUR-1. Esta última tiene un mecanismo de acción particular, con menor estimulación pancreática, lo que se traduce en menor incidencia de hipoglucemia (Figura 1).

Eficacia y seguridad a largo plazo

El ensayo clínico a largo plazo *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation* demostró que, en comparación con la terapia estándar, se puede lograr un control glucémico más estricto y prolongado en pacientes con DBT2 mediante un régimen basado en SU, lo que se tradujo en una reducción del 14% de los eventos microvasculares. Además, este régimen fue seguro y práctico, y demostró ejercer efectos protectores renales a largo plazo.

El ensayo *Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes* informó que la linagliptina presenta un riesgo no inferior de eventos cardiovasculares adversos graves, en comparación con la glimepirida, en sujetos con riesgo cardiovascular establecido que fueron seguidos durante 6 años. Se observó una pérdida de peso moderada en el grupo de linagliptina, en comparación con el grupo de glimepirida, con una diferencia de medias de 1.54 kg. La incidencia de episodios hipoglucémicos también fue significativamente menor en el grupo de linagliptina en todos los subgrupos analizados, y la mortalidad por cualquier causa fue comparable entre los grupos.

Un estudio realizado en el Reino Unido que comparó de forma retrospectiva la seguridad y eficacia de la gliclazida MR frente a la sitagliptina después de la monoterapia con metformina, en pacientes con DBT2, reveló la superioridad de la gliclazida MR sobre la sitagliptina en términos de logro rápido del objetivo glucémico.

Se informaron durabilidades y persistencias similares para ambos fármacos. Además, la tasa de incidencia de eventos hipoglucémicos sintomáticos fue baja para ambos grupos.

Los resultados de estos 3 estudios corroboraron la eficacia y seguridad a largo plazo de las SU de nueva generación, en particular la gliclazida y la glimepirida, en el abordaje de la DBT2. Las pautas recientes de la *American Diabetes Association* y la *European Association for the Study of Diabetes* recomiendan el uso de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 por sobre las SU, como tratamiento de segunda y tercera líneas de la diabetes. No obstante, la Organización Mundial de la Salud, al igual que

otras guías de países en desarrollo, continúan recomendando las SU como la terapia de segunda línea.

Beneficios para órganos terminales

En lo referido al corazón, se ha demostrado que las SU de nueva generación, como la glimepirida y gliclazida MR, son seguras y no se asocian con mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Estas deben indicarse con precaución a pacientes de edad avanzada con DBT2.

Un ensayo a gran escala con un período de seguimiento de casi 5 años concluyó que no hubo diferencias significativas en los eventos cardiovasculares fatales o no fatales, ni en la mortalidad por todas las causas, entre los sujetos con diabetes tratados con pioglitazona y SU. Sin embargo, los autores informaron que la pioglitazona fue superior a las SU para proporcionar protección cardiovascular. Entre las SU, la gliclazida se ha asociado con el menor riesgo de mortalidad relacionada con el sistema cardiovascular (seguida de la glimepirida), así como con el menor riesgo de hipoglucemia grave.

En lo que respecta a la seguridad renal, el tratamiento intensivo con glibenclamida disminuye el riesgo de complicaciones microvasculares en un 25% en sujetos con diabetes. Se ha observado que el uso intensivo a largo plazo de gliclazida previene la enfermedad renal terminal, e incluso confiere protección adicional contra las complicaciones renales, en comparación con otras SU (glimepirida en particular).

Entre las SU, un grupo de expertos recomienda la glipizida para pacientes en diálisis. Otros, solo indican el uso de gliclazida en dosis bajas con monitorización constante. No está recomendado el uso de SU en pacientes con DBT2 con una tasa de filtración glomerular estimada < 30 ml/min/1.73 m².

Efectos secundarios

Entre las SU, la gliclazida presenta el menor riesgo de episodios de hipoglucemia grave y este riesgo es comparable al de otros fármacos de segunda línea. Diversos estudios han comprobado que las SU de nueva generación son seguras y tolerables en pacientes con diabetes que hacen ayuno, por ejemplo durante el Ramadán. Sin embargo, la decisión de ayunar por el motivo que sea debe estar consensuada con el médico, y el tratamiento debe tener en cuenta el riesgo y los beneficios en este escenario.

Algunos ensayos informaron que la sitagliptina sería una opción más segura durante el ayuno que una SU para los pacientes con DBT2. No obstante, vale la pena mencionar que esta ventaja fue notoria solo cuando las SU se agruparon en conjunto, y que la mayor protección conferida contra la hipoglucemia sintomática se volvió similar a aquella proporcionada por la gliclazida, en particular cuando las SU se analizaron por separado. Hassanein y colaboradores informaron que la gliclazida MR se puede usar de forma eficaz y segura durante el ayuno del Ramadán, y no aumenta el riesgo de hipoglucemia grave.

Los resultados de los estudios concuerdan en que no hay pruebas de que el uso de SU provoque aumento de peso, particularmente con gliclazida.

En lo referido a los costos, las SU tienen un precio más bajo que el de otros medicamentos para la diabetes. Esto, junto con su eficacia y seguridad para el control glucémico, posicionan a

las SU como una de las principales opciones para el tratamiento de la diabetes, especialmente en países de ingresos reducidos. Las directrices estadounidenses y europeas basadas en consensos posicionan a las SU como la última opción para pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular o renal establecida, y sugieren que solo deben priorizarse cuando el costo es un problema. No obstante, otras pautas basadas en pruebas que han sido evaluadas de forma rigurosa y exhaustiva incluyen a las SU como las mejores opciones para el tratamiento de segunda línea de la diabetes.

Conclusiones

Las SU tienen un papel clave en el tratamiento de segunda línea de la DBT2 en pacientes sin enfermedades cardiovasculares y renales conocidas. Entre estas, la gliclazida MR y la glimepirida han demostrado ser eficaces para control glucémico, tienen seguridad cardíaca y proporcionan beneficios renales. El costo inferior, en comparación con otros medicamentos para la diabetes, es otra ventaja de las SU. Además, son los fármacos preferidos para la terapia de la diabetes durante el ayuno del Ramadán.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023
www.siicsalud.com

Título original: Sulfonylureas in the Current Practice of Type 2 Diabetes Management: Are They All the Same? Consensus from the Gulf Cooperation Council (GCC) Countries Advisory Board on Sulfonylureas

Autores: Al-Saleh Y, Sabico S, Al-Daghri N y colaboradores

Institución: King Saud Bin Abdulaziz University for Health Science, Riyadh, Arabia Saudí

Fuente: Diabetes Therapy 12(8):2115-2132, Ago 2021

Comentario crítico

Tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2; ¿es el fin de las sulfonilureas?

Dr. Silvio Daniel Schraier

Médico, especialista universitario en nutrición, Universidad de Buenos Aires (UBA); Asociado al Servicio de Clínica Médica-Sección Nutrición, Hospital Italiano de Buenos Aires; Director Carrera de Especialización en Nutrición, UBA-sede HIBA; Vicedirector Carrera de Especialización en Nutrición, IUCS Fundación Barceló; Buenos Aires, Argentina

La población mundial, en 2021, se calcula en 8000 millones de personas. La décima edición 2021 del Atlas de la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por su sigla en inglés) proporciona las últimas cifras, la información y las proyecciones sobre la diabetes en todo el mundo.

- Aproximadamente 537 millones de adultos (20-79 años) viven con diabetes.
- Se prevé que el número total de personas que viven con diabetes aumente a 643 millones para 2030 y a 783 millones para 2045; esto representa un 51% de incremento.
- Tres de cada 4 adultos con diabetes viven en países de bajos y medianos ingresos.
- Uno de cada 2 adultos (240 millones) que viven con diabetes no está diagnosticado.
- La diabetes causó 6.7 millones de muertes.
- La diabetes causó casi el 10% del gasto total de salud en adultos.
- Más de 1.2 millones de niños y adolescentes (0-19 años) viven con diabetes tipo 1.
- Uno de cada 6 nacidos vivos (21 millones) se ven afectados por la diabetes durante el embarazo.
- 541 millones de adultos tienen mayor riesgo de presentar diabetes tipo 2.

En la República Argentina, la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 4 (ENFR4), de 2018, informó que un 12.6% de los adultos de nuestro país padece diabetes. En su primera versión de 2005, la ENFR1 informaba que la cifra llegaba al 8.4%, con lo que podemos observar un crecimiento en la prevalencia de diabetes.

Sabemos que, de las personas con diabetes, el 90% corresponde a diabetes tipo 2, la cual que viene de la mano del incremento de obesidad, afección que ha alcanzado características de pandemia.

El tratamiento de la diabetes implica cambios terapéuticos en el estilo de vida (dietoterapia + actividad física + educación diabetológica + higiene del sueño) y farmacoterapia.

Los avances en este último punto son muy importantes, pero tanto las guías basadas en la evidencia, como las de la Organización Mundial de la Salud, las guías canadienses o las del Reino Unido (NICE), como los consensos de expertos, representados en el consenso de la *American Diabetes Association* (ADA) y la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), recomiendan como fármaco de primera elección a la metformina.

¿Cuál sería la familia de fármacos que deberíamos agregar si la metformina no alcanza para un buen control glucémico? Queda claro que, en el caso de pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular

(antes, prevención secundaria), con enfermedad renal crónica o con insuficiencia cardíaca, los fármacos de elección serían los análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) o los inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT-2).

El consenso ADA/EASD lo marca claramente en sus 2 primeras columnas (Figura 1). En la tercera columna plantea qué fármacos utilizaríamos si nos inquietara el riesgo de hipoglucemia, mientras que en la cuarta muestra los agentes a emplear si buscamos que el paciente no aumente de peso.

En estos 2 grupos, las sulfonilureas (SU) no figuran como segunda elección. Estas recién aparecen en la última columna, que hace hincapié en el costo y la accesibilidad de los fármacos.

Las SU son hipoglucemiantes eficaces, de acción rápida, económicos y accesibles. Pero, por su acción de estímulo de la secreción de insulina, independiente de la glucemia, aumentan el riesgo de hipoglucemia. También se las asocia con el incremento de peso, que es relativamente modesto en grandes estudios de cohortes. En el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) se demostró que las SU y la insulina eran efectivas para el control temprano e intensivo de la glucemia, con disminución significativa del riesgo de complicaciones microvasculares, pero no de las macrovasculares.

En algunos estudios observacionales con SU de primera generación (tolbutamida, clorpropamida, glibenclamida) se observaron resultados cardiovasculares adversos que, lógicamente, preocuparon. Sin embargo, en las revisiones sistemáticas con SU de segunda generación (glimpirida, gliclazida de liberación modificada [MR, *modified release*]) no se ha encontrado aumento en las tasas de mortalidad por cualquier causa, en comparación con otros tratamientos activos.

La incidencia de eventos cardiovasculares fue comparable en los pacientes tratados con una SU o pioglitazona en el ensayo de intervención en accidentes cardiovasculares (*Thiazolidinediones or Sulfonylureas and Cardiovascular Accidents Intervention Trial* [TOSCA.IT]), y no hubo diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares graves (MACE, por su sigla en inglés), en personas con alto riesgo cardiovascular en tratamiento con glimepirida o linagliptina, cuya seguridad cardiovascular fue demostrada en una población con alto riesgo cardiovascular y renal.

En el estudio DIA-RAMADAN, se comprobó la seguridad y eficacia de la gliclazida MR en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que ayunaron durante los 40 días del mes de Ramadán de los musulmanes. Este estudio observacional de la práctica clínica real se llevó a cabo en más de 1200 pacientes adultos. Se valoró la proporción de individuos que informaron ≥ 1 evento hipoglucémico sintomático; esto solo fue comunicado por el 4.3% de los pacientes, pero solo el 0.6% fue confirmado por laboratorio; no hubo ninguna hipoglucemia grave. También se evaluaron los cambios en la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), la glucemia en kg de peso corporal y se demostró la seguridad cardiovascular de este fármaco.

Por todo lo expuesto, la gliclazida MR es una buena opción para adicionar a la metformina. Se ha demostrado su eficacia, su bajo riesgo de hipoglucemia y de aumento de peso, su seguridad cardiovascular, así como su costo relativamente bajo y, por lo tanto, su accesibilidad.

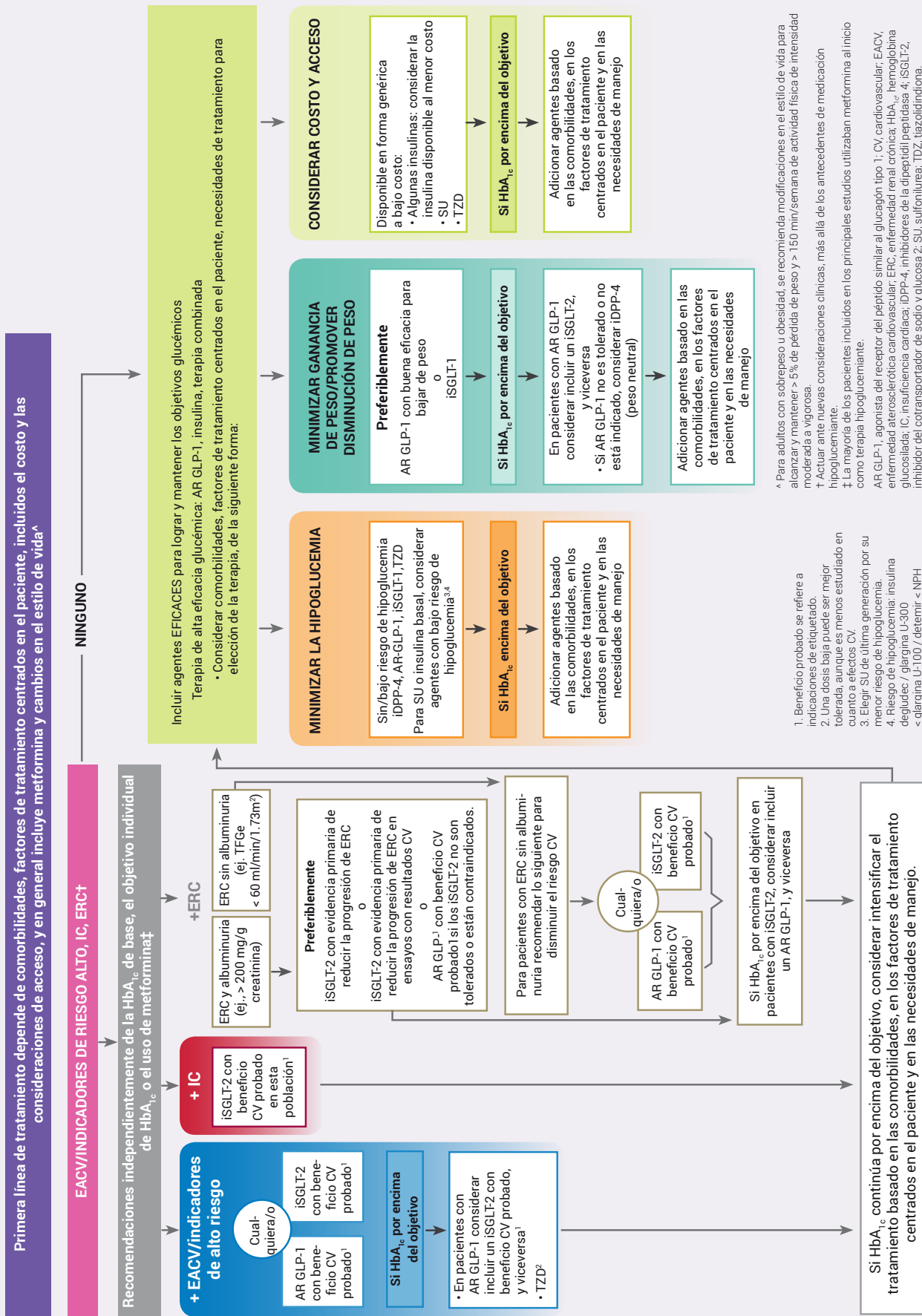


Figura 1. Tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en pacientes adultos con diabetes tipo 2. Fuente: Adaptado de Diabetes Care 2021.

El presente artículo de Artículos Comentados (AC) fue seleccionado de la base de datos SIIC Data Bases por la compañía patrocinante de este ejemplar. Los artículos de la colección AC son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AC es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Colección Artículos Comentados (AC) Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.