

Serie

Tratamiento con Gliclazida en Pacientes con Diabetes

Sulfonilureas: Menor Riesgo de Paro Cardíaco Extrahospitalario. Datos del Mundo

British Journal of Clinical Pharmacology
87(9):3588-3598, Sep 2021

Comentario Crítico
Dr. Alejandro Chertkoff



Sulfonilureas: Menor Riesgo de Paro Cardíaco Extrahospitalario. Datos del Mundo

La reducción del riesgo de paro cardíaco extrahospitalario en pacientes con diabetes representa una prioridad en términos de salud pública. En esta investigación de casos y controles se confirma que el tratamiento con gliclazida, de manera aislada o en combinación con metformina, disminuye el riesgo de paro cardíaco.

Introducción

El paro cardíaco extrahospitalario (PCEH), una causa importante de mortalidad en los países industrializados, se debe esencialmente a taquicardia ventricular o fibrilación ventricular (TV/FV). La diabetes mellitus es un factor importante de riesgo de PCEH, ya que numerosos cambios fisiopatológicos en estos pacientes aumentan considerablemente el riesgo de TV/FV. La enfermedad cardíaca isquémica es particularmente importante en este sentido.

La isquemia del miocardio puede inducir TV/FV por diversos mecanismos electrofisiológicos, pero fundamentalmente por cambios en la duración del potencial de acción (PA) de las células cardíacas ventriculares. El acortamiento del PA, atribuible sobre todo a la apertura de los canales de potasio regulados por ATP (canales de K_{ATP}) en el miocardio durante la isquemia y el infarto agudo de miocardio (IAM), puede facilitar la excitación de reentrada y la aparición de TV/FV. Sin embargo, el acortamiento del PA durante la isquemia y el IAM también actúa como un mecanismo protector, ya que su ausencia puede inducir sobrecarga de calcio intracelular y posdespolarizaciones tardías o alteraciones en la transmisión intercelular. Estos cambios también aumentan el riesgo de TV/FV.

Las sulfonilureas (SU) son fármacos comúnmente utilizados para el control de la glucemia en pacientes con diabetes; las SU bloquean los canales de K_{ATP} en el páncreas e inducen la liberación de insulina. No obstante, estos agentes también pueden bloquear los canales de K_{ATP} en el miocardio y modificar la duración del PA en las células ventriculares.

El objetivo de este estudio fue determinar los efectos de las SU sobre el riesgo de PCEH, especialmente en el contexto del IAM. Específicamente se analizó la hipótesis de que las SU (usadas como monoterapia o en combinación con metformina) podrían reducir el riesgo de PCEH, respecto del uso aislado de metformina.

Para el estudio poblacional de casos y controles se utilizaron los datos de un registro de servicios médicos de urgencia (*emergency medical services* [EMS]). También se analizaron los efectos de las SU en particular (glibenclámda, gliclazida y tolbutamida), en comparación con glibemipirida. Por último, se investigaron los mecanismos electrofisiológicos celulares subyacentes, en modelos con células cardíacas derivadas de células madre pluripotentes (CC-CMP).

Pacientes y métodos

Para este estudio poblacional, los casos fueron pacientes que presentaron PCEH por causas posiblemente cardíacas y con TV/FV en el electrocardiograma (ECG), a partir de los datos aportados por el registro de *Amsterdam Resuscitation Studies* (ARREST) entre 2005 y 2011. Cada caso se comparó con hasta 5 controles sin PCEH, comparables en términos de edad y sexo. Se incluyeron todos los pacientes que utilizaron metformina como monoterapia o cualquier tipo de SU, en el transcurso de los 90 días antes de la fecha índice, pero se excluyeron los individuos que recibían insulina, para poder analizar pacientes con diabetes de gravedad semejante. El ARREST es un registro de todos los PCEH asistidos por EMS en una región de los Países Bajos. La causa inmediata de TV/FV se conoció a partir de las historias clínicas (IAM, otras causas cardíacas o desconocidas). Los controles se seleccionaron de la *PHARMO Database Network*, un registro de las farmacias de la comunidad. Se identificaron los pacientes tratados con las SU de mayor utilización en los Países Bajos (glibenclámda, glibemipirida, gliclazida, tolbutamida). Se establecieron las siguientes categorías mutuamente excluyentes de pacientes: los tratados únicamente con metformina y aquellos tratados con SU, como único tratamiento o en combinación con metformina. Se tuvieron en cuenta los factores de riesgo de PCEH, entre ellos el antecedente de enfermedad cardiovascular, el uso de agentes que prolongan el intervalo QT y la utilización de fármacos antiarrítmicos de clase 1 o 3 según el sistema de Vaughan-Williams. También se consideró el uso de los siguientes fármacos en los 6 meses previos a la fecha índice: betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores del sistema renina-angiotensina, diuréticos, nitratos, agentes antitrombóticos y estatinas.

Se analizaron los efectos de las SU sobre la duración del PA en CC-CMP sometidas a isquemia. Los PA se analizaron al 90% de la repolarización (APD_{90}). La asociación entre el uso de SU y el riesgo de PCEH se determinó con modelos de regresión logística de variables múltiples, con la estimación de *odds ratio* (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se realizaron análisis por subgrupos según la presencia o no de IAM y según la SU (con la glibemipirida como agente de referencia), ya que en un estudio previo este fármaco no se asoció con riesgo de paro cardíaco súbito o de arritmias ventriculares. Las variables continuas se compararon con pruebas de la *t* de Student o con aná-

Tabla 1. Utilización de sulfonilureas y riesgo de paro cardíaco extrahospitalario en comparación con la monoterapia con metformina.

	Casos (n = 219)	Controles (n = 697)	OR sin ajuste (modelo 1)	OR con ajuste (modelo 2)
Metformina como monoterapia	110 (50.2)	275 (39.5)	1.0 (referencia)	1.0 (referencia)
Sulfonilureas	109 (49.8)	422 (60.5)	0.7 (0.5-0.9)	0.6 (0.5-0.9)
Solo sulfonilureas	43 (19.6)	172 (24.7)	0.6 (0.4-0.9)	0.6 (0.4-0.9)
Sulfonilureas más metformina	66 (30.1)	250 (35.9)	0.7 (0.5-1.0)	0.6 (0.4-0.9)

La utilización de metformina o sulfonilureas se definió como el uso en los 90 días antes de la fecha índice. Modelo 1: OR con ajuste según la edad y el sexo. Modelo 2: OR con ajuste según la edad, el sexo, la utilización de fármacos cardiovasculares, el uso de antiarrítmicos de clase 1 o 3 de Vaughan-Williams y de agentes no cardíacos no asociados con prolongación del intervalo QT. OR, *odds ratio*.

lisis de varianza (ANOVA) según el caso; las variables discretas se compararon con pruebas de chi al cuadrado. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Se identificaron 2503 casos de PCEH atribuible a causas cardíacas, con confirmación de TV/FV en el ECG; 219 estaban tratados con metformina como monoterapia, con solo SU o con SU en combinación con metformina (edad: 71.4 años en promedio, 76.7% de sexo masculino). Entre los 10543 controles sin PCEH, 697 utilizaban metformina, SU o ambas (edad: 71.9 años en promedio, 79.5% de sexo masculino).

En comparación con la utilización exclusiva de metformina (casos: 50.2%; controles: 39.5%), la utilización global de SU (casos: 49.8%; controles: 60.5%) se asoció con riesgo reducido de PCEH (OR_{SU en general} de 0.6, IC 95%: 0.5 a 0.9).

La utilización exclusiva de SU (casos: 19.6%; controles: 24.7%) o de SU en combinación con metformina (casos: 30.1%; controles: 35.9%) se relacionó con riesgo reducido de PCEH (OR_{solo SU} de 0.6, IC 95%: 0.4 a 0.9, OR_{SU + metformina} de 0.6, IC 95%: 0.4 a 0.9; Tabla 1).

La prevalencia de tratamiento con estatinas fue más elevada entre los pacientes tratados con metformina; el uso de SU no se asoció con utilización reducida de fármacos cardiovasculares.

Los pacientes se clasificaron según la causa inmediata de la FV (IAM o no IAM); no se observaron diferencias en el riesgo de PCEH entre los enfermos que solo usaban SU y que presentaron PCEH en el contexto o no de IAM (OR_{IAM-SU} de 0.6, IC 95%: 0.4 a 1.1; OR_{no IAM-SU} de 0.7, IC 95%: 0.7 a 1.2).

En un paso posterior se analizó el riesgo de PCEH asociado con SU en particular, en comparación con la glimepirida; se comprobó riesgo reducido de PCEH entre los pacientes tratados con

gliclazida (OR con ajuste de 0.5, IC 95%: 0.3 a 0.9), pero no con glibenclamida (OR con ajuste de 1.3, IC 95%: 0.6 a 2.7).

El uso de tolbutamida pareció reducir el riesgo de PCEH, pero la asociación no fue significativa (OR con ajuste de 0.6, IC 95%: 0.3 a 1.002). El uso de fármacos cardiovasculares no difirió entre los pacientes tratados con cada una de las SU.

En los experimentos realizados en presencia de glibenclamida (10 nM) y sin glibenclamida, la isquemia simulada se asoció con prolongación inicial del APD₉₀. Luego, el APD₉₀ se acortó, como consecuencia de la activación de los canales de corriente de potasio entrante de tipo rectificador ($I_{K,ATP}$).

En presencia de glibenclamida, el acortamiento del APD₉₀ fue menos pronunciado. Solo la glibenclamida se asoció con acortamiento significativamente reducido del APD₉₀ después de 15 minutos; los efectos con otras SU no fueron significativos. En otros experimentos con todos los fármacos en concentración de 10 μM se obtuvieron los mismos resultados.

Conclusión

Los resultados de este estudio indican que, en comparación con el uso de metformina, la utilización de SU como monoterapia o en combinación con metformina reduce el riesgo de PCEH. No se encontraron diferencias en relación con el riesgo de PCEH en el contexto o no de IAM. El riesgo disminuyó particularmente en asociación con el uso de gliclazida, no así con el tratamiento con glibenclamida.

La tolbutamida disminuyó el riesgo, pero la asociación no fue estadísticamente significativa. La glibenclamida atenuó el acortamiento del PA inducido por isquemia, un efecto que no se observó con otras SU. Por lo tanto, los beneficios distintivos de las SU no serían atribuibles a efectos diferentes sobre la duración del PA.

Título original: Sulfonylurea Antidiabetics are Associated with Lower Risk of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Real-world Data from a Population-based Study

Autores: Eroglu T, Jia L, Tan H y colaboradores

Institución: University of Amsterdam, Ámsterdam, Países Bajos

Fuente: British Journal of Clinical Pharmacology 87(9):3588-3598, Sep 2021

Comentario crítico

Enfoque terapéutico con sulfonilureas en la diabetes tipo 2, y sus consecuencias sobre la morbimortalidad cardiovascular



Dr. Alejandro Chertkoff

Médico especialista en medicina interna, nutrición y diabetes, Universidad de Buenos Aires (UBA); Ex médico de Planta, Servicio de Diabetes, Hospital de Clínicas José de San Martín; Integrante del Grupo FRADYC; miembro titular de la SAN (Sociedad Argentina de Nutrición) y de la SAD (Sociedad Argentina de Diabetes); Director Médico, Centro de Investigación Clínica de Enfermedades Cardiometaabólicas, Renales y Diabetes (Cemediab), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Partiendo de la base de que todo paciente con diabetes tiene morbimortalidad cardiovascular elevada, nos debemos plantear con mucha cautela qué tratamiento farmacológico debemos elegir, y preguntarnos ¿qué causas originan dicha morbimortalidad?

Un ejemplo claro puede encontrarse en este artículo, en el que se analiza la casuística del paro cardiovascular extrahospitalario (PCEH). Las dos principales causas son la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular (TV/FV). La diabetes mellitus es un factor importante de riesgo de PCEH, ya que numerosos cambios fisiopatológicos en estos pacientes aumentan considerablemente el riesgo de TV/FV. La enfermedad cardíaca isquémica es particularmente importante en este sentido. La isquemia del miocardio puede inducir TV/FV por diversos mecanismos electrofisiológicos, pero fundamentalmente por cambios en la dura-

ción del potencial de acción (PA) de las células cardíacas ventriculares. La fisiopatología está sostenida por un argumento sólido: el acortamiento del PA, atribuible sobre todo a la apertura de los canales de potasio regulados por ATP (canales de K_{ATP}) en el miocardio durante la isquemia y el infarto agudo de miocardio (IAM), pueden facilitar la excitación de reentrada y la aparición de TV/FV. Las hipoglucemias son otra causa importante generadora de (TV/FV). Las sulfonilureas (SU) son fármacos comúnmente utilizados para el control de la glucemia en pacientes con diabetes; las SU bloquean los canales de K_{ATP} en el páncreas e inducen la liberación de insulina. No obstante, estos agentes también pueden bloquear los canales de K_{ATP} en el miocardio y modificar la duración del PA en las células ventriculares.

Aquí radica una diferencia fundamental entre las diferentes SU de primera y segunda generación; en el caso particular de la gliclazida, es la única que no tiene el mismo mecanismo de acción que las otras, inclusive si la comparamos con las de segunda generación (glimepirida). En la Figura 1 se observa claramente por qué la gliclazida no genera riesgo de PCEH, al no interactuar con los receptores de SU (SUR) extrapancreáticos.

En el estudio comentado, se seleccionaron pacientes con diabetes en tratamiento con metformina y SU. Se consideraron como casos a los pacientes que presentaron PCEH por causas posiblemente cardíacas y TV/FV en el electrocardiograma (ECG), a partir de los datos aportados por el registro de *Amsterdam Resuscitation Studies* (ARREST) entre 2005 y 2011. Se establecieron las siguientes categorías mutuamente excluyentes de pacientes: los tratados únicamente con metformina y



Figura 1. Receptores de sulfonilureas (SUR).

Adaptada de: Colagiuri S, Matthews D, Leiter L, Chan S, Sesti G, Marre M. The place of gliclazide MR in the evolving type 2 diabetes landscape: A comparison with other sulfonylureas and newer oral antihyperglycemic agents. *Diabetes Research & Clinical Practice* 143:1-14, Sep 2018.

aquellos tratados con SU, como único tratamiento o en combinación con metformina. Se analizaron los efectos de las SU sobre la duración del PA en células cardíacas derivadas de células madre pluripotentes sometidas a isquemia. La asociación entre el uso de SU y el riesgo de PCEH se determinó con modelos de regresión logística de variables múltiples, con la estimación de odds ratio (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se realizaron análisis por subgrupos según la presencia o no de IAM y según la SU (con la glimepirida como agente de referencia), ya que en un estudio previo este fármaco no se asoció con riesgo de paro cardíaco súbito o de arritmias ventriculares.

Se identificaron 2503 casos de PCEH atribuible a causas cardíacas, con confirmación de TV/FV en el ECG; 219 estaban tratados con metformina en monoterapia, con SU en monoterapia o con SU en combinación con metformina. Entre los 10 543 controles sin PCEH, 697 utilizaban metformina, SU o ambas.

Los pacientes se clasificaron según la causa inmediata de la FV (IAM o no IAM); no se observaron diferencias en el riesgo de PCEH entre los enfermos que solo usaban SU y que presentaron PCEH en el contexto

o no de IAM. Luego, se analizó el riesgo de PCEH asociado con SU en particular, en comparación con la glimepirida; se comprobó riesgo reducido de PCEH entre los pacientes tratados con gliclazida, pero no en aquellos con glibenclamida.

De acuerdo con los resultados de esta investigación, la utilización de SU (en monoterapia o en combinación con metformina) reduce el riesgo de PCEH, en comparación con el empleo de metformina. No se encontraron diferencias en relación con el riesgo de PCEH en el contexto o no de IAM. El riesgo disminuyó particularmente en asociación con el uso de gliclazida. Por lo tanto, en el tratamiento de los pacientes con diabetes, el enfoque debe ser integral, consensuado y acorde al entorno socioeconómico.

Actualmente, debemos saber que tenemos una herramienta útil, rentable, que no induce riesgo de PCEH y con bajo riesgo de hipoglucemias, por su estimulación intermitente sobre los SUR 1 (exclusivos del páncreas), y por no actuar sobre los SUR 2. Esta es una opción interesante, ya sea en monoterapia o combinada con metformina, en pacientes con diabetes con o sin enfermedad isquémica.