



AVANCES EN MEDICINA

La mortalidad entre las sulfonilureas

Mortality among the sulphonylureas

M. Seguí Díaz^{a,b}



^a Médico especialista en Medicina de Familia y Comunitaria, Unitat Bàsica de Salut Es Castell, Es Castell, Menorca, España

^b Miembro del Grupo de Diabetes de SEMERGEN, España

Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulphonylureas: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:43-51.

Resumen

Fundamento: Las sulfonilureas (SU) son una opción terapéutica en segunda intención (cuando la metformina [MET] no se puede utilizar), o en el segundo nivel, en asociación con MET. Sin embargo, estos antidiabéticos orales (ADO) están asociados con un alto riesgo de eventos cardiovasculares (ECV) en comparación con otros ADO. La sensibilidad tisular y el riesgo de hipoglucemia son distintos según la SU, por ello esta revisión en forma de metaanálisis intenta evaluar si la mortalidad y el riesgo cardiovascular son diferentes según la molécula.

Métodos: Para ello se buscó en Medline y en Embase, hasta el 11 de junio de 2014, estudios controlados que evaluaran el riesgo de muerte por cualquier causa (MCC), de muerte cardiovascular (MCV), o por infarto agudo de miocardio (IAM) entre al menos 2 SU. Se examinaron las diferencias entre el riesgo de ECV y SU utilizando modelos de efectos aleatorios con comparación directa por pares en una red de metaanálisis que incorporara datos directos e indirectos.

Resultados: En 18 estudios evaluados, con un total de 167.327 pacientes, 14.970 murieron (9%); 841 (4%) de 19.334 que utilizaban gliclazida, 5.482 (11%) de 49.389 con glimepirida, 2.106 (15%) de 14.464 con glipizida; 5.296 (7%) de 77.169 con glibenclamida; 1.066 (17%) de 6.187 con tolbutamida y, por último, 179 (23%) de 784 con clorpropamida. Hubo una baja inconsistencia en la red de metaanálisis referente a la MCC y al riesgo relativo (RR) de muerte en relación con glibenclamida, que fue de 0,65 (IC 95% 0,53-0,79) para gliclazida, de 0,83 (IC 95% 0,68-1,00) para glimepirida, de 0,98 (IC 95% 0,80-1,19) para glipizida, de 1,13 (IC 95% 0,90-1,42) para tolbutamida, y de 1,34 (IC 95% 0,98-1,86) para clorpropamida.

Parecidas asociaciones se dieron en la MCV, de tal manera que el RR en comparación con glibenclamida fue de 0,60 (IC 95% 0,45-0,84) para gliclazida; de 0,79 (IC 95% 0,57-1,11) para glimepirida, de 1,01 (IC 95% 0,72-1,43) para glipizida, de 1,11 (IC 95% 0,79-1,55) para tolbutamida, y de 1,45 (IC 95% 0,88-2,44) para clorpropamida.

Conclusión: Concluyen que gliclazida y glimepirida se asociaron con un menor riesgo de MCC y MCV en comparación con glibenclamida. Con ello, se aconseja que los médicos consideren las diferencias en el riesgo de mortalidad entre las SU para seleccionar cuál deben prescribir.

Comentario

Las sulfonilureas son la familia de ADO que más tiempo llevan con nosotros de una manera continuada, pues se trata de unos fármacos muy efectivos en la reducción de la glucemia en el paciente con diabetes tipo 2 (DM2) y han demostrado

Correo electrónico: mseguid5@gmail.com (M. Seguí Díaz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2015.01.015>

1138-3593/© 2015 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

reducir las complicaciones microvasculares. Sin embargo, el riesgo de hipoglucemia y otros condicionantes fisiopatológicos los asocian con un mayor riesgo de ECV en comparación con otros ADO más modernos o la misma MET. Existen evidencias iniciales que asociaron tolbutamina con un aumento de la mortalidad. Por su parte, en el UK Prospective Diabetes Study la glibenclamida tuvo un comportamiento parecido a las insulinas, pero inferior a la MET en los individuos con sobrepeso. Y en el Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes, glibenclamida no se diferenció de rosiglitazona en los ECV, una molécula retirada del mercado en Europa por este motivo.

Los mecanismos biológicos que explicarían estas consecuencias serían 2; el primero tendría que ver con su acción a nivel de los receptores pancreáticos, al unirse a los receptores SUR1 de las células β pancreáticas e inhibir los canales ATP sensibles al potasio, lo que hace que se libere más insulina y, con ello, descienda la glucemia. Sin embargo, las SU también se unen a los receptores SUR2A del miocardio cardíaco y los SUR2B de la fibra muscular lisa vascular, inhibiendo los canales cardíacos ATP sensibles al potasio. La unión a estos receptores puede interferir con el acondicionamiento isquémico –un mecanismo protector del corazón– y, posiblemente, con la conducción cardíaca. La afinidad por estos receptores es muy variable entre las SU a dosis terapéuticas, yendo desde la gliclazida, que se une al receptor SUR1 exclusivamente, a la glibenclamida, que lo hace tanto en receptores del páncreas como en el corazón. El otro mecanismo sería el derivado de la posibilidad de generar hipoglucemia. La hipoglucemia prolongaría el intervalo QT y estaría asociada con la isquemia miocárdica. Tanto una cosa como la otra podrían precipitar arritmias ventriculares, IAM o muerte súbita.

En cuanto a la relación entre las SU y la mortalidad, tenemos el metaanálisis de Monami et al.¹, que al analizar la información de 20.885 pacientes con SU y 24.603 controles (ADO comparadores) encontraron que la Mantel-Haenszel odds ratio de ECV de las SU frente a los inhibidores de la DPP-4 fue de 1,85 (IC 95% 1,20-2,87; $p=0,005$) y de 1,08 (IC 95% 0,86-1,36; $p=0,52$) para otros comparadores. Phung et al.², por su parte, sobre 33 estudios y 1.325.446 pacientes, mostraron que la utilización de SU estuvo asociada con un significativo incremento de MCV (RR 1,27, IC 95% 1,18-1,34; $n=27$), y de un objetivo compuesto de ECV (IAM, AVC, hospitalización y MCV) (RR 1,10, IC 95% 1,04-1,16; $n=43$). Un análisis hecho por la Cochrane³ con respecto a los efectos de las SU en monoterapia frente a placebo, a la no intervención o en comparación con otras intervenciones en DM2, mostró con base en 72 ensayos clínicos aleatorizados (22.589 individuos, 9.707 se les aleatorizó a SU y 12.805 a otro tipo de ADO) alteraciones estadísticas significativas en la MCC de las SU de primera generación frente al placebo en la MCV (RR 2,63, IC 95% 1,32-5,22; $p=0,006$). Las SU de segunda generación mostraron un mejor comportamiento frente a la MET (RR 0,98, IC 95% 0,61-1,58; $p=0,68$). Fue mejor frente a las glitazonas (RR 0,92, IC 95% 0,60-1,41; $p=0,7$), pero peor con los fármacos incretínicos (RR 1,39, IC 95% 0,52-3,68; $p=0,51$). Esta revisión evidenció que existían diferencias entre las mismas SU. Más recientemente, Li et al.⁴, estudiando la asociación entre la utilización de SU y la incidencia

de enfermedad cardiovascular en mujeres con DM2 sin historia de enfermedad cardiovascular al inicio de la cohorte del Nurses' Health Study (5.536 enfermeras de 11 estados de EE. UU. y 339 casos incidentes de ECV), mostraron cómo según el tiempo que llevaban utilizando las SU el riesgo de enfermedad coronaria aumentaba el RR de 1,2 (IC 95% 0,85-1,81) durante 1-5 años a 1,51 (IC 95% 0,94-2,42) entre 6-10 años, y a 2,15 (IC 95% 1,31-3,54) en más de 10 años (p por tendencia de 0,002).

Esta revisión sistemática que comentamos es interesante, pues los estudios que evaluaban el riesgo de MCC y MCV entre las SU habían dado resultados inconsistentes hasta el momento, algo que esperaban encontrar los autores de este trabajo. El principal factor que contribuiría a la inconsistencia que se encontraron fue la duración de la DM2 (utilización prevalente o incidente de las SU) en los pacientes de los estudios utilizados. Cabría señalar que si bien se identificaron 469 estudios potenciales, al final solo se analizaron 18 estudios (167.327 pacientes), y los más conocidos, como el ACCORD, el ADVANCE, el BARI 2D, el Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes y el UK Prospective Diabetes Study, fueron excluidos dado que los resultados cardiovasculares y por mortalidad no fueron individualizados según las SU.

Según este análisis, gliclazida sería la SU con menor riesgo de MCC y MCV en comparación con glibenclamida, pero glipezida tendría un riesgo de MCC y MCV parecida a esta. Por otro lado, y sorprendentemente, no hubo diferencia de riesgo de IAM entre las distintas SU.

Cara a valorar estas conclusiones, además de la exclusión de los grandes estudios, existirían otros sesgos de selección al utilizar investigaciones de cohortes, principalmente. Existirían limitaciones al utilizar pacientes que habían usado MET o que lo hacían concomitantemente, si bien es cierto que en este caso al retirar la MET no se modificaron los resultados. El coste de las SU seleccionó a un tipo específico de pacientes (más o menos ingresos económicos), lo que podría dar mejores resultados en las SU más modernas. Otros factores limitantes serían la influencia de otros factores de riesgo cardiovascular que podían no haberse tenido en cuenta, y aquellos debidos a los cambios del tipo de SU y a la utilización de formulaciones distintas de SU.

Bibliografía

1. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:938–53, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12116>.
2. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2013;30:1160–71, <http://dx.doi.org/10.1111/dme.12232>.
3. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD009008, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009008.pub2>.
4. Li Y, Hu Y, Ley SH, Rajpathak S, Hu FB. Sulfonylurea use and incident cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes: Prospective cohort study among women. *Diabetes Care.* 2014;37:3106–13, <http://dx.doi.org/10.2337/dc14-1306>.