

El rincón de Sísifo

by Carlos Fernández Oropesa

La maldición de las sulfonilureas



(<https://elrincondesisifo.files.wordpress.com/2013/05/a-small-oasis.jpg>) Ahora que hemos *vuelto a la carretera*, el contacto **directo** con los clínicos -independientemente del nivel asistencial en el que trabajen- nos ha permitido **conocer** de primera mano los temas de **controversia** en las patologías más habituales. La presión comercial a la que estamos sometidos es **similar** a la de hace décadas -aunque la crisis ha hecho mella en la visita médica- lo que da pie a escuchar en boca de algunos, como un mantra, los argumentos **promocionales** de la industria farmacéutica. Uno de ellos es que *los incretín miméticos están desplazando de la prescripción a las sulfonilureas porque son más seguros ya que éstas producen muchas hipoglucemias e incrementan el peso de los pacientes*". Pero ¿qué dice la **evidencia** al

respecto? ¿su descrédito tiene respaldo evidencial o es fruto de una campaña para **vendernos** las más modernas -y caras- incretinas? Para salir de dudas, hemos echado un vistazo en las fuentes habituales y esto es lo que hemos encontrado...

¿Son todas las sulfonilureas iguales? Estos antidiabéticos orales, a pesar agruparse en un mismo subgrupo terapéutico, difieren de forma notable en sus propiedades farmacocinéticas y en su potencia. Todo ello es importante en aspectos farmacológicos relacionados con la seguridad y la posología, tal y como puede verse en esta tabla (http://www.auburn.edu/~deruija/endo_diabetesoralagents.pdf). Como ocurre en otros subgrupos terapéuticos, es arriesgado -o, directamente, un exceso- hablar de efectos de clase en lo relativo a seguridad y eficacia.

¿Son eficaces las sulfonilureas? Las sulfonilureas deben su relevancia terapéutica al estudio UKPDS 33 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742976>) (realizado con clorpropamida, glibenclamida y glipizida) en el cual demostraron que, en el contexto de un control intensivo de la glucemia, eran capaces de disminuir las complicaciones microvasculares de la DM2 (no así las macrovasculares o la mortalidad).

En cuanto a su capacidad hipoglucemiante, un meta-análisis (<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-013-2856-6>) publicado recientemente y financiado por NHS Diabetes (<http://www.diabetes.nhs.uk/>) ha estimado que disminuyen la HbA1c en torno a un 1,51% frente a placebo (IC95% 1,25%-1,78%) lo que las sitúa como uno de antidiabéticos más eficaces que hay, tal y como puede apreciarse en la siguiente tabla (http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol32_1ActuaTratDiabetesMellitus.pdf).

¿Cuál es la eficacia comparada de las sulfonilureas?: el porcentaje de pacientes que normalizan la HbA1c tras un año de tratamiento, es el siguiente:

- 80% con gliclazida
- 74% con glibenclamida
- 40% con glipizida
- 40% con gliquidona
- 17% con clorpropamida

Por su parte, la tasa de fallos secundarios a los 5 años de tratamiento en una comparación de 3 sulfonilureas en 248 pacientes, fue:

- 7% con gliclazida
- 17.9% con glibenclamida
- 25.6% con glipizida

¿Son seguras las sulfonilureas? La frecuencia de efectos adversos de las sulfonilureas es baja (<http://www.grupodiabetessamfyc.cica.es/index.php/guia-clinica/guia-clinica/tratamiento/antidiabeticos-orales/153.html>) (2%-5%). El Proceso Asistencial Integrado (<http://www.csalud.junta->

andalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/diabetes_mellitus/diabetes_mellitus.pdf) de Diabetes recoge que los efectos secundarios más frecuentes son las hipoglucemias y el aumento de peso. Hipoglucemias leves-moderadas ocurren en el 14% de los pacientes/año y graves en el 0,6% de los pacientes/año. Otros efectos adversos suelen ser leves e infrecuentes y consisten en trastornos gastrointestinales inespecíficos (náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento). El aumento de peso y las hipoglucemias asociadas al uso de las sulfonilureas han sido utilizadas como argumento promocional de los fármacos incretín miméticos y lograr así el recambio terapéutico. El riesgo es conocido y gestionable a través de medidas relacionadas con un uso prudente de estos fármacos.

¿Cómo podemos minimizar el impacto de las hipoglucemias? En relación al paciente, teniendo en cuenta al prescribir que hay factores que hacen al paciente más susceptible de sufrir una hipoglucemia:

- Edad avanzada.
- Insuficiencia renal y/o hepática.
- Consumo de alcohol.
- Régimen de comidas irregular con disminución u omisión de la ingesta.
- Tratamiento concomitante con fármacos que interfieren en su metabolismo y/o eliminación.

Además, es conveniente proporcionar al paciente información por escrito de los síntomas y signos de las hipoglucemias y su tratamiento, e informarle qué hacer en caso de olvidar una dosis.

En relación a la selección del fármaco, se deben utilizar preferentemente (http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol32_1ActuaTratDiabetesMellitus.pdf) gliclazida y glimepiride en pacientes en los cuales, por sus especiales características, las hipoglucemias sean un problema ya que son las que menos hipoglucemias producen y evitar el uso de glibenclamida y clorpropamida (ésta no comercializada actualmente en España) en dichos pacientes ya que son los que más hipoglucemias producen.

En relación al tratamiento: se debe tener en cuenta que la mayor parte del efecto hipoglucemiante se alcanza con dosis menores a las usadas habitualmente. Una revisión (<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-013-2856-6>) no pudo demostrar que dosis más altas de glimepirida y glipizida consiguieran disminuir la HbA1c de forma significativa en comparación con las dosis más bajas, por lo que se recomienda no forzar la dosis con estos fármacos. Así mismo, es recomendable tomar las sulfonilureas con las comidas o 20-30 minutos antes.

¿Y qué hay en relación al aumento de peso? El aumento de peso (<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-013-2856-6>) asociado al uso de sulfonilureas es de aproximadamente 2,31 Kg (IC95% 1,31-3,32) lo que supone un 2,9% en una persona de 80 Kg de peso y tiene una significación clínica cuestionable. De nuevo hay diferencias

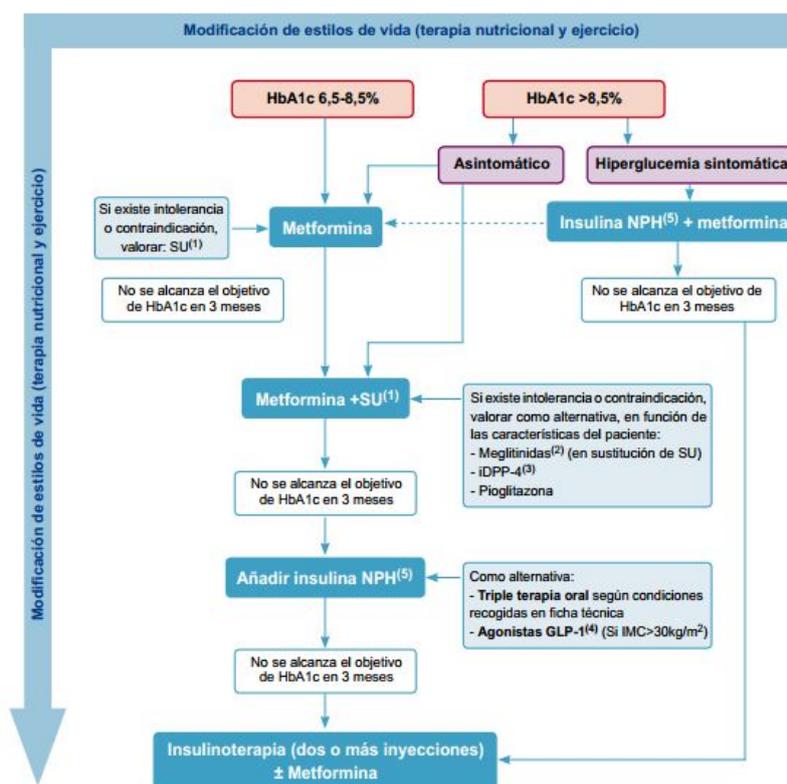
(http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol32_1ActuaTratDiabetesMellitus.pdf) entre fármacos, siendo gliclazida y glimepirida las que menos aumento de peso producen y, por tanto, las preferibles en pacientes obesos.

¿Quién es candidato al tratamiento con sulfonilureas? Los pacientes que probablemente (<http://www.grupodiabetessamfyc.cica.es/index.php/guia-clinica/guia-clinica/tratamiento/antidiabeticos-orales/153.html>) van a responder mejor a sulfonilureas tienen las siguientes características:

- Diagnóstico reciente (<5 años)
- Peso 110-160% del ideal
- Glucemia basal <200 mg/dl
- No insulino dependientes o con unas necesidades de <40 UI/día de insulina

Si se cumplen estos criterios, los fallos primarios son inferiores a 15 %. El fallo secundario a sulfonilureas se ha estimado en 10 % por año.

Lugar en la terapéutica de las sulfonilureas: las sulfonilureas son fármacos hipoglucemiantes de gran eficacia, generalmente bien tolerados y seguros, máxime cuando se hace un uso **prudente** de los mismos y con una gran experiencia clínica que, además, gracias a la competencia de los genéricos, tienen un **bajo** coste. Junto a metformina son los **únicos** antidiabéticos que han demostrado, hasta la fecha, tener impacto en las **complicaciones** de la enfermedad. Por todo lo anterior, como reconoce el algoritmo de tratamiento del PAI de Diabetes, tienen un lugar preeminente en la **segunda** línea de tratamiento.



(<https://elrincondesisifo.files.wordpress.com/2013/05/algoritmo-dm.jpg>)

Otros fármacos (meglitinidas, pioglitazona, incretín miméticos) **no** han demostrado ser tan eficaces como metformina o las sulfonilureas en el control glucémico y **tampoco** están libres de efectos indeseables. En concreto, actualmente las agencias reguladoras están revisando el coeficiente beneficio/riesgo de los inhibidores de la DPP-4 y los análogos del GLP-1 por los casos de pancreatitis y tumores pancreáticos asociados a su utilización, lo que hace que debamos ser cautos en su utilización, ajustándonos fielmente a las condiciones de uso descritas en la ficha técnica.

¿Han caído en desgracia las sulfonilureas? Las sulfonilureas no solo no han caído en desgracia -desde el punto de vista terapéutico- sino que consideramos que el algoritmo anterior sigue **vigente**. El problema radica en que debido a la **nefasta** política de precios que mantiene el Ministerio de Sanidad, su precio se ha desplomado, mientras que el de los fármacos bajo el paraguas de las **patentes** mantienen unos precios desorbitados. Todo ello provoca que los laboratorios **promuevan** el *recambio terapéutico*, estrategia clásica para **mantener** el coste por receta que, como vemos, se fomenta indirectamente desde la Administración. Una financiación **selectiva** y una adecuada asignación de precios podría modificar una espiral que no beneficia ni al paciente ni a las cuentas públicas. Mientras esperamos tiempos mejores, nos toca vivir con esta maldición. En este caso, la de las sulfonilureas...

Posted in [#PrescripciónPrudente](#), [Diabetes mellitus](#), [Seguridad](#) on [29 mayo 2013](#) by [Carlos](#).
[24 comentarios](#)

24 comments

1. María José Monedero dice:

29 mayo 2013 en 21:40

No sabes cuanto me alegro que hayas puesto esta entrada!!!

Últimamente he asistido a agrias y agresivas discusiones en torno a este tema tanto a nivel personal como en Docencia Rafalafena

De hecho, la presión es tan fuerte (tal y como tu indicas) que incluso nos dijeron (el visitador médico) a otro médico y a mi que prescribiendo SU maltratábamos a nuestros pacientes. Por supuesto ya no he vuelto a ver a este ni a otro visitador de ese laboratorio (no casi de ningún otro)

Mi experiencia personal con estos fármacos que vengo utilizándolos hace más de 20 años, es buena. No he tenido episodios de hipoglucemia graves, si alguna hipoglucemia leve que más bien se debía a otros factores que al propio fármaco y el nivel de control de DM más que aceptable

Repito, gracias por la entrada y enhorabuena por el estupendo análisis que haces en la misma

Un abrazo

María José.

RESPONDER

1. Carlos dice:

29 mayo 2013 en 22:11

Hola, M^a José y gracias por tu comentario.

Yo también he oído argumentos tan “científicos” como el del maltrato precisamente en boca de quienes, no hace tanto, nos vendían las sulfonilureas como la panacea en pacientes con DM. De todas formas, está bien traído el tema para que los señores de relaciones institucionales que tan correctamente nos informan tengan noticias de los excesos en los que algunas veces incurren las redes de ventas. Ésa es la realidad de la puñetera calle...

Un abrazo desde Granada.

CARLOS

RESPONDER

2. **Ana Gangoso** dice:

29 mayo 2013 en 22:24

Y además la gliquidona es una SU de elección en pacientes con insuficiencia renal, ya que se elimina por vía hepática. Teniendo presente que la IR es frecuente en algunos paciente con DM2 más evolucionada, donde habría que reducir dosis de metformina. Todos los días por los centros de salud estamos difundiendo los fármacos de AP el

mensaje de este post.

Saludos

Ana Gangoso

RESPONDER

1. Carlos dice:

29 mayo 2013 en 22:35

Gracias, Ana. Dicho queda lo de la gliquidona y su particular farmacocinética. Como tú estás en la pomada de esta lucha tan desigual, habrás caído en que el post de hoy no es más que uno de los “chuletarios” que utilizamos en el día a día para dar información sobre el uso apropiado de los medicamentos, lejos del mundanal ruido comercial. Espero que te sea de utilidad.

Un saludo.

CARLOS

RESPONDER

3. Jesús Blanco (@AJesusBlanco) dice:

30 mayo 2013 en 00:26

Buen resumen Carlos,

Desde aquí, como endocrinólogo, me ofrezco para seguir intentando defender una prescripción individual y socialmente prudente en el campo de la diabetes. Podríamos decir que las sulfonilureas no tienen quien las defiendan o que nunca 2 Kg nos importaron tanto o fueron tan caros (ni el caviar de Beluga sale a ese precio!!).

Saludos.

Jesús

RESPONDER

1. Carlos dice:

30 mayo 2013 en 08:23

Gracias, Jesús, Esos 2 Kg -en promedio- serán inasumibles para algunos pacientes y tendrán poca importancia en otros. La idea era ver de qué hablábamos cuando nos referíamos al “aumento de peso” de las sulfonilureas y su trascendencia al seleccionar un fármaco u otro. Espero que con el post haya quedado algo más claro...

Un saludo.

CARLOS

RESPONDER

4. Jose Manuel Paredero Dominguez dice:

30 mayo 2013 en 13:46

Qué bueno! La campaña de demonización de las sulfonilureas, llega a extremos de hacer pesar al médico si será un irresponsable por dejar a sus pacientes con semejantes medicamentos. Cabe recordar que aun existen dudas sobre el potencial cancerígeno de

las terapias basadas en incretinas, algo que por desgracia tardaremos tiempo en conocer. En nuestro área de salud, hemos cruzado datos y después de un descenso del 25% en la prescripción de sulfonilureas en 2012, las hipoglucemias graves no han disminuido en las urgencias ¿será casualidad?.

Con respecto al aumento de peso.. a mí se me ha dado peor algunos fines de semana. Lo digo como candidato a ser galardonado “con una terapia hipoglucemiante para el resto de tu vida”.

RESPONDER

5. Pingback: La maldición de las sulfonilureas | &ix...

6. Federico Relimpio Astolfi dice:

3 junio 2013 en 14:06

El problema es más profundo. Las SU “caen en desgracia” simplemente porque toda la formación continuada está en manos de la industria farmacéutica, desde el gran congreso internacional hasta la charlita local, pasando por las Guidelines. No es que caigan en desgracia, sensu strictu; es que no hay un esquema comparativo racional del abordaje terapéutico de una enfermedad que afecta al 14% de la población general, de los que lo saben la mitad y de los que una proporción sustancial ya están en 2ª línea de tratamiento. Mis residentes se forman con los líderes de opinión a sueldo de la industria y salen programados con la idea de que las sulfonilureas son algo vetusto. ¿Sorpresa? ¡No, simplemente déficit de Estado! ¿Solución? ¿La represión? ¡No, asumir la formación como tarea de Sistema! La evidencia en el contexto macroeconómico. El trabajo científico en su perspectiva comunitaria. <http://tontosantajusta.blogspot.com.es/2012/05/nuevo-consenso-ada-easd-2012-dm2-barra.html>

RESPONDER

1. Carlos dice:

3 junio 2013 en 14:15

Hola, Federico:

Totalmente de acuerdo. El conocimiento (y su gestión) está en manos de quienes nos venden los medicamentos y claro, así, las posibilidades de conseguir un uso adecuado de los mismos son mínimas. En ese sentido iba la ilustración del post que, como suele ser habitual, da una visión “editorializante” del artículo.

Invertir en formación es, en el contexto de los servicios de salud públicos, una obligación moral. Pero claro, falta tiempo, faltan recursos, falta, falta, falta... de todo. Sobre todo, ganas de hacer las cosas bien.

Un saludo y gracias por tu comentario.

CARLOS

RESPONDER

7. Reda Bensghir dice:

3 junio 2013 en 18:10

creo que los SU son seguros y eficientes pero están contraindicados en insuficiencia renal moderada y severa, aumentan el riesgo de hipoglucemia en pacientes geriátricos por eso debemos usar las de vida media corta y tb aumentan el peso cosa que queremos evitar en los diabéticos con sobrepeso, yo creo que hay individualizar en la terapia farmacológica de la diabetes un saludo REDA BENSNGHIR

RESPONDER

1. Carlos dice:

3 junio 2013 en 18:42

Hola, Reda:

Efectivamente, hay un perfil de paciente -generalmente anciano, de larga evolución y mal controlado- en el que estos fármacos posiblemente no sean la mejor elección en lo que a comenzar el tratamiento de la DM2 se refiere.

Pero dándole la vuelta al razonamiento, hay muchos pacientes -desgraciadamente, cada vez más- que no son ancianos, en los que enfermedad no está tan evolucionada ni su control glucémico es tan anómalo, en los cuales las sulfonilureas continúan siendo una estupenda opción terapéutica.

Un saludo y gracias por tu comentario.

CARLOS

RESPONDER

8. **Nuria Herrero** dice:

6 junio 2013 en 22:06

Me ha parecido un resumen claro y todo lo conciso que puede ser, totalmente de acuerdo, en mi práctica sigo utilizando las sulfonilureas y a mis pacientes no les han dado problemas. Gracias por recordar la evidencia.

RESPONDER

1. Carlos dice:

6 junio 2013 en 22:17

Gracias por tu comentario, Nuria.

CARLOS

RESPONDER

9. **Yo** dice:

12 junio 2013 en 17:17

Felicidades Carlos. Claro y conciso, aunque difiero en alguno puntos.

Pregunta: Si la consejería/SAS, defiende la política de equivalentes terapéuticos, incluso en familias farmacológicas distintas (22 lotes), como en el primer punto defiendes la diferenciación en un mismo grupo terapéutico?.

No entiendo, son iguales cuando nos interesa y diferentes cuando queremos?.

Please, esa utilización de criterios según el interés, no lo entiendo.

Aún con esto, exceptuando culpar como siempre a una parte, comparto mucho Cosas contigo.

RESPONDER

1. Carlos dice:

13 junio 2013 en 20:35

Hola, Yo:

La Consejería/SAS tiene una política de promoción de uso adecuado de los medicamentos y de contención del gasto farmacéutico con medidas de tipo científico-técnico y administrativo con las que, como profesional, estoy de acuerdo en unas ocasiones y en otras estoy poco o nada de acuerdo. Eso, de puertas para dentro de la "casa" es bien sabido por quienes me conocen, pues no suelo morderme la lengua cuando nos reunimos y me preguntan. Pero vamos, no me considero ni una estrella ni un mártir. Imagino que tú, en tu empresa, también verá cosas que te gustan y otras que cambiarías si estuviera en tu mano.

En cuanto a las recomendaciones farmacoterapéuticas, deben llegar a nivel de principio activo, cuando sea factible, que no siempre lo es. Y cuando esto ocurre, se hacen a nivel de subgrupo terapéutico. En el caso que nos ocupa, las sulfonilureas constituyen un conjunto heterogéneo de fármacos, con características propias, con un amplio recorrido, que consideramos seguros y eficaces y que seguimos recomendando en la segunda línea de tratamiento de la DM. Eso sí, hace años que se dejó de promocionar el uso de glibenclamida -por ejemplo- entre los pacientes ancianos, por motivos obvios. Y hace años (20 más o menos) que comenzó la guerra de la metformina cuando casi nadie creía en las biguanidas. Así es esto. Complicado y, a veces, agotador. Pero apasionante...

Un saludo.

CARLOS

RESPONDER

10. **guillermo lopez garcia** dice:

13 junio 2013 en 18:34

carlos me llamo guillermo, mi preocupacion es que si todos los medicamentos prescritos deglibenclamida y clorpropamida, por laboratorios como los de simi que su valor es minimo, pero quiero saber si su eficacia en la diabetes como medicamento sirve o no ya que e visto su poca eficacia en la control de glicemia, a com´paracion de marcas extranjeras gracias

RESPONDER

1. Carlos dice:

13 junio 2013 en 20:43

Hola, Guillermo:

Una cosa es valor terapéutico de los medicamentos y otra la confianza que nos merezca tal o cual laboratorio. Más allá de que el canal farmacéutico es una garantía de calidad y que los medicamento en España están avalados por la Agencia Española

de Medicamentos y Productos Sanitarios y la Agencia Europea del Medicamento, reconozco que dicha confianza aumentaría si hubiera más transparencia sobre quién está detrás de los medicamentos que vemos en las boticas. Dicha transparencia nos permitiría ver que hay muchos laboratorios que, sencillamente, no existen, porque solo se dedican a comercializar lo que otros producen, algo que es muy común en el sector alimentario y que no nos llama tanto la atención. Pero esta táctica comercial relativamente nueva en nuestro país -a la que se apuntan todos, pues bussiness is bussiness- no debe distraernos de lo fundamental: los medicamentos en España, son de garantía. Y quien opine o tenga pruebas de lo contrario, tiene los tribunales de justicia para presentar su queja. Yo iré encantado a acompañarle.

Un saludo y gracias por tu comentario.

CARLOS

RESPONDER

11. Pingback: ([CADIME](#)) [Dapagliflozina, en la línea de salida | Sala de lectura](#)
12. Pingback: ([CADIME](#)) [Dapagliflozina, en la línea de salida | Almogrote Para la Salud](#)
13. **Enrique Martín Rioboo** dice:
21 noviembre 2013 en 20:54
Como siempre, Carlos, me alegra haber leído esta entrada. Eso mismo decimos nosotros en un taller de riesgo vascular semipresencial que venimos haciendo por Andalucía en este momento. Sinceramente, al igual que pasó con los ARA 2 frente a los IECA, es una presión insufrible de todos los laboratorios farmacéuticos que promulgan las incretinas, y agonistas del GLP1. Me quedó muy claro desde la publicación del estudio ADVANCE que las sulfonilureas eran muy útiles. El tema de mortalidad por hipoglucemias ha sido convenientemente hiperinflado hasta parecer que son veneno puro...nada más lejos de la realidad, sobre todo con las sulfonilureas que has comentado. De hecho la guía SIGN sigue proponiendo su uso
Página 53
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>
Un saludo
Enrique Martín Rioboó

RESPONDER

1. **Carlos** dice:
21 noviembre 2013 en 21:22
Muchas gracias por tu comentario, Enrique. Un saludo.

CARLOS

RESPONDER

14. Pingback: [Tirando del hilo de los antidiabéticos: las sulfonilureas caídas en desgracia |](#)

15. Pingback: (Lancet Diabetes Endocrinol) Riesgo de mortalidad con las sulfonilureas: no todas son iguales | Sala de lectura

