

Rescatando a las sulfonilureas

– vigencia de un grupo farmacológico clásico –

Elvio Darío Bueno Colm*, Violeta Jiménez**, Shirley Alsina**, Mariano Topacio***, Guillermo Fernández***, Gonzalo Aranda***

* Presidente de la Sociedad Paraguaya de Estudios de Obesidad.

** Especialista del Departamento de Endocrinología y Metabolismo.

*** Médico Residente de la Segunda Cátedra de Clínica Médica Hospital de Clínicas. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay.



Elvio Darío Bueno Colm

Resumen. La emergencia en los últimos años de nuevas drogas antidiabéticas con propiedades beneficiosas en la protección cardiovascular, ha relegado a las sulfonilureas en sus indicaciones, abriendo interrogantes sobre su futuro rol, dada su tendencia a producir aumento de peso e hipoglucemia.

El presente artículo efectúa una revisión actual de la temática, tomando en cuenta las ponencias de la sesión científica de la Sociedad Paraguaya de Estudios de Obesidad realizada en noviembre de 2019 con tal objetivo.

Abstract. The emergence of new antidiabetic drugs with beneficial properties in cardiovascular and renal protection in recent years, has relegated sulfonylureas in its indications, raising questions about its future role, given its tendency to cause weight gain and hypoglycemia.

This article makes a current review of the subject, taking into account the papers of the scientific session of the Paraguayan Society for Obesity Studies held on November 2019 with this objective.

Palabras Clave: diabetes, drogas, sulfonilureas, guías terapéuticas.

Key Words: diabetes, drugs, sulfonylureas, therapeutic guidelines.

Historia de las sulfonilureas

En 1942, un grupo de investigación clínica de la Escuela Médica de Montpellier, con Marcel Janbon a la cabeza, estaba evaluando una sulfonamida en su eficacia contra la fiebre tifoidea: la 2254 RP. Como ya ha ocurrido con muchos eventos de la historia de la medicina, en donde buscándose un efecto, se encuentra otro, a raíz del fallecimiento de algunos de los pacientes por hipoglucemia se inician investigaciones para definir los mecanismos de este "efecto colateral"⁽¹⁾.

En junio de 1949, Loubatires y colaboradores comprueban que dicho producto producía hipoglucemia en perros parcialmente pancreatectomizados, sin relación a la vagotomía, lo que no ocurría cuando en los animales se completaba la pancreatectomía. Estudios morfológicos demostraron posteriormente que el sitio de acción de estos compuestos estaba en la célula beta de los islotes pancreáticos⁽²⁾.

En 1954, en Berlín, con una historia similar testeando como antiinfeccioso a la **carbutamida**, un fármaco del mismo grupo que la 2254 RP, se halló el mismo fenómeno. Estudios en animales mostraron resultados similares a los del grupo de Montpellier^(3,4).

En 1956 se sintetiza la **tolbutamida**, con mucha más actividad hipoglucemiante^(5,6).

Diez años después, en 1966, aparece disponible para su uso la **glibenclamida**⁽⁷⁾, la primera de las sulfonilureas (SU) de segunda generación con gran potencia hipoglucemiante.

Clasificación

Según su estructura y en relación con la potencia de acción, existen SU de primera y de segunda generación. Las sulfonilureas de primera generación son:

- tolbutamida,
- clorpropamida,
- acetohexamida y
- tolazamida.

Las SU de segunda generación incluyen:

- glibenclamida,
- glipizida,
- gliburida,
- gliquidona,
- gliclazida y
- glimepirida.

Mecanismos de acción

Las sulfonilureas **umentan la liberación de la insulina** preformada (primera fase de secreción insulínica), no estimulan su biosíntesis y el cociente plasmático proinsulina/insulina es normal.

Actúan mediante su unión a un **receptor específico**, situado en la membrana de la célula beta (SUR-1), que junto con una unidad interna «rectificadora» (Kir 6.2), forman parte de los denominados canales de K⁺ATP dependientes. Esta unión provoca un cierre de los citados canales, con despolarización de la membrana celular y la ulterior apertura de canales de Ca⁺⁺ dependientes de voltaje, lo que favorece el tránsito intracelular de este ion hacia el citoplasma y la posterior exocitosis insulínica.

En relación con la estructura de los referidos canales de K⁺ATP dependientes (formados por 4 subunidades SUR subunidades Kir 6.2), se ha descrito en el organismo la existencia de diversas isoformas de receptores sulfonilureicos, localizados en el páncreas y las neuronas (SUR-1), el miocardio (SUR-2A) y las células musculares lisas vasculares (SUR-2B).

Mediante la unión a los SUR cardíacos, se cree que las sulfonilureas contribuyen a la inhibición del precondicionamiento isquémico y, por lo tanto, **causan efectos cardiovasculares adversos**. Esto puede ocurrir porque los canales de K⁺ATP dependientes en los miocitos acortan los potenciales de acción para reducir la carga de trabajo cardíaco.

En las células musculares lisas vasculares, regulan la relajación y la vasodilatación y proporcionan un mecanismo protector endógeno durante los episodios de isquemia y reperfusión. En particular, varias SU tienen diferentes afinidades de unión a los SUR y difieren sustancialmente en su duración, inicio de acción y aclaramiento.

La gliclazida y la glimepirida mantienen el precondicionamiento isquémico miocárdico, mientras que la glibenclamida parece inhibirlo⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Efectividad para reducir la glucemia

Una revisión sistemática de 31 ensayos controlados aleatorizados doble ciego (incluidos 3956 pacientes)

con una media de duración de 16 semanas (intervalo de 3 semanas a 3 años), mostró que las SU en monoterapia redujeron la concentración de hemoglobina glicada (HbA1c) en 1.51% en comparación con placebo, en 1.62% en comparación con otros tratamientos orales de reducción de glucosa (metformina o troglitazona), y en 0.46% en comparación con la insulina⁽¹¹⁾.

En 2010 se publicó un metanálisis, encontrándose que en pacientes inadecuadamente controlados con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), agregándose sulfonilureas al tratamiento con dosis máximas de metformina, el control metabólico conseguido con las SU no fue significativamente diferente al logrado como grupo con las glitazonas, inhibidores de alfa glucosidasa, miméticos de la incretina o agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (análogos del GLP-1) e inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4)⁽¹²⁾.

Efectividad a corto plazo

El estudio ADOPT, publicado en el *New England Journal of Medicine* en 2006, comparó la tasa de falla de la monoterapia con gliburida (glibenclamida), metformina y rosiglitazona en pacientes de reciente diagnóstico con DMT2 seguidos a 5 años. El análisis de Kaplan-Meier mostró una incidencia acumulada de **fracaso en cuanto al control metabólico en monoterapia a los 5 años** del 15% con rosiglitazona, 21% con metformina y 34% con gliburida. Esto representa una reducción del riesgo del 32% para la rosiglitazona, en comparación con metformina, y de 63% en comparación con la gliburida ($P < 0.001$ para ambas comparaciones).

Cuando se revisan las curvas de efectividad es claro ver como en los primeros 6 meses el descenso de la HbA1c y las glucemias en ayunas son mayores con la SU en cuestión, pero a partir de ahí el ascenso es más rápido y mayor hasta el final del seguimiento.

Dicho en otras palabras, **las SU son las más efectivas a corto plazo, pero pierden esa eficacia más rápidamente**.

Este es uno de los estudios que muestra menos riesgo cardiovascular (CV) con estos fármacos que con la glitazonas. Como en la mayor parte de los estudios centrados en fármacos, no hay comentarios sobre el manejo de los cambios en el estilo de vida⁽¹³⁾.

Hipoglucemia y riesgo cardiovascular

Las SU producen **hipoglucemia** más frecuentemente que otros antidiabéticos orales. La hipoglucemia tie-

ne una vinculación con mayor riesgo de mortalidad en personas con diabetes, aunque es un tema de debate si es un fenómeno asociado a la fragilidad de algunos pacientes o efectivamente hay una relación causa efecto sobre qué se hizo con el tratamiento no farmacológico⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

Uno de los primeros estudios en poner en cuestión la seguridad CV de las SU fue el "The University Group Diabetes Program" (UGDP), publicado en 1970, la SU evaluada fue la tolbutamida en comparación con la fenformina y la insulina. El objetivo primario del estudio fue evaluar la eficacia para prevenir o retrasar las complicaciones vasculares en pacientes con DMT 2. Se observó que ni la SU, ni la metformina símil demostraron ser beneficiosas o mejores que la insulina, incluso la morbilidad CV fue algo mayor con las SU⁽¹⁸⁾.

La sombra del estigma de este estudio se mantuvo sobre las SU en general hasta nuestros días, a pesar de la aparición de moléculas más modernas como la clorpropamida, glibenclamida, gliclazida y glimepirida.

En 1998 se publica el UKPDS 33, estudio emblemático cuyo objetivo fue demostrar que un control intensivo de la glucemia podía bajar las complicaciones crónicas de la DMT2 en pacientes recientemente diagnosticados, en particular con las SU (*glibenclamida y clorpropamida*) y la insulina, comparado con un manejo con objetivos menos estrictos de control metabólico. Si bien, luego del mismo quedó establecido que las complicaciones microvasculares podían ser prevenidas con un control más estricto, las complicaciones macrovasculares no se veían afectadas por el control intensivo ni con SU ni con insulina, aunque tampoco empeoradas⁽¹⁹⁾. El seguimiento de la cohorte "in toto" del tratamiento intensivo 10 años después de finalizado el protocolo ha mostrado sin embargo una reducción de los infartos agudos de miocardio y muertes por cualquier causa⁽²⁰⁾.

En 2003 se publica el STENO 2, estudio de intervención multifactorial, donde se intenta demostrar que el control intensivo de varios factores de riesgo CV al mismo tiempo vs. un manejo conservador de los mismos con fármacos, puede mejorar el pronóstico de la evolución de las complicaciones crónicas de los pacientes con DMT2 con una edad promedio de 55 años. Luego de un seguimiento medio de 7.5 años el tratamiento intensivo de la glucemia, los lípidos y la presión arterial redujeron significativamente los eventos CV, la microalbuminuria, la aparición de retinopatía y la necesidad de reemplazo renal. Los hipoglucemiantes utilizados en el ensayo fueron la gliclazida, la metformina y la insulina a demanda, según protocolo preestablecido⁽²¹⁾. Cinco años

después se evaluaron ambas cohortes, ya fuera del protocolo de intervención, encontrándose una persistencia de los beneficios sobre las complicaciones CV y las tasas de muertes de origen vascular de cualquier causa⁽²²⁾.

En aparente contrapartida, fueron sucesivamente publicados los estudios ACCORD, ADVANCE Y VADT, cuyos objetivos fueron evaluar la eficacia del control estricto del nivel glucémico y de la presión arterial en pacientes particularmente vulnerables a complicaciones CV por haberlas padecido o por tener factores de riesgo para las mismas (*aproximadamente 50 al 60% de estos pacientes usaron SU*). El primero de ellos encontró que con el control estricto de los niveles de glucemia aumentaba la morbimortalidad cardiovascular y en los 2 siguientes no hubo mejoría⁽²³⁻²⁵⁾.

Existen pocos estudios cabeza a cabeza que hayan comparado los riesgos cardiovasculares de las SU con otros grupos de antidiabéticos con ese objetivo en particular. Dos estudios a saber constan en la bibliografía: el TOSCA IT que compara la glimepirida con la pioglitazona y el recientemente publicado CAROLINA que compara la linagliptina con la glimepirida. Ninguno de los fármacos en cuestión ha mostrado ventajas en términos de riesgo CV. La glimepirida, efectivamente produce más hipoglucemia que ambas, produce menos ascenso de peso que la pioglitazona y más que la linagliptina^(26,27).

Finalmente, habría que decir que las SU han sido inmiscuidas en estudios emblemáticos en la diabetología con pacientes de reciente diagnóstico y con múltiple intervención en factores de riesgo donde han sido de utilidad para mejorar el pronóstico CV a mediano y largo plazo en este contexto.

El intento de ser estrictos con el control de la glucemia en pacientes de alto riesgo CV ha sido deletéreo en algunos casos o por lo menos no ha mostrado beneficios, se haya o no incluido SU en el esquema de tratamiento. La evaluación de los estudios cabeza a cabeza que se han hecho nos demuestran que si se consideran los efectos colaterales y se individualizan las decisiones terapéuticas **las SU no son ni mejores ni peores que cualquier otro grupo antidiabéticos orales**.

Costo y utilización en Paraguay

En Paraguay las presentaciones de sulfonilureas no originales se comercializan a un precio similar a la metformina, que en general es el fármaco más barato disponible en el mercado. Las marcas originales son algo más caras, pero aun así son 2 a 4 veces más baratas que los inhibidores de DPP4 y

10 veces menos costosas que el análogo del GLP-1 presente en el mercado al momento de redactar el presente artículo⁽²⁸⁾.

Si se revisan como proporción, estas cifras son similares a las que muestran las tablas que se ven en las Guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)⁽²⁹⁾. Es de remarcar que las SU tradicionalmente han sido provistas por el Programa Nacional de Diabetes a la población con esta patología.

En una experiencia que fuera publicada en el 7º Congreso Mundial de Controversias y Consensos en Diabetes, Obesidad e Hipertensión en Sorrento-Italia en 2019, en uno de los servicios de Endocrinología del Hospital de Clínicas de la UNA sobre la combinación de antidiabéticos utilizada, la más utilizada en pacientes con diabetes tipo 2 fue la de metformina más glimepirida. El promedio de HbA1c fue de 7.3%, siendo la población mayormente urbana de clase media baja, sin cobertura de seguridad social⁽³⁰⁾.

Las indicaciones de los antidiabéticos en países como los nuestros están muchas veces condicionadas por los costos y su disponibilidad. Como se ha di-

cho, las SU suben de peso, producen hipoglucemia, sobre todo en pacientes con falla renal y ancianos. Además, hay mejores opciones de fármacos para pacientes con riesgo cardiovascular y actualmente disponibles en la seguridad social.

Sin embargo, las SU aún son de uso masivo, y en servicios de especialidad donde la atención es integral, con asesoría nutricional provista como parte del tratamiento, los resultados generales del tratamiento son buenos, no así probablemente cuando esto no se da, y este aspecto del manejo es deficiente o ausente.

¿Qué dicen las guías sobre las sulfonilureas?

Con la aparición de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) y los análogos de GLP-1, muchas de las guías en sus últimas versiones han privilegiado en sus algoritmos el tema del riesgo CV, haciendo de estas últimas, luego de la metformina, fármacos de primera elección en caso que se

Bibliografía

Sigue

- Janbon M, Chaptal J, Vedel A, Schaap J. Accidents hypoglycémiques graves par un sulfamidothiodiazol (le VK 57 ou 2254 RP). *Montpellier Med* (1942) 21-22:441-444.
- Gepts W, Christophe J, Bellens R. Etude expérimentale d'un sulfamide hypoglycémiant. Modifications morphologiques, et en particulier pancréatiques, provoqués chez le rat normal et le rat diabétique par le RP 2254. *Ann Endocrinol* (1955) 16:945-6.
- Bertram F, Bendfeldt E, Otto H. Über ein wirksames perorales Antidiabeticum (BZ 55). *Dtsch Med Wochenschr* (1955) 80:1455-1460.
- Kleinsorge H. Bemerkung zu den Arbeiten tiber N~sulfamyl- N2-n-butylcarbamid als perorales Antidiabeticum. *Dtsch Med Wochenschr* (1956) 81:750-751946.
- Bertram F, Bendfeldt E, Otto H. Über ein wirksames perorales Antidiabeticum (BZ 55). *Dtsch Med Wochenschr* (1955) 80:1455-1460.
- Kleinsorge H. Bemerkung zu den Arbeiten tiber N~sulfamyl- N2-n-butylcarbamid als perorales Antidiabeticum. *Dtsch Med Wochenschr* (1956) 81:750-751946.
- Aumtiller W, Bander A, Heerdt Retal. Ein neues, hoch wirksames Antidiabeticum. *Arzn Forsch* (1966) 16:1640-164.
- Schmid-Antomarchi H, De Weille J, Fosset M, Lazdunski M. The receptor for ntiabetic sulphonylureas controls the activity of the ATPmodulated K+ channel in insulin secreting cells. *J Biol Chem*. 1987; 262:15840-4.
- Ashcroft FM. Mechanisms of the glyemic effects of sulfonylureas. *Horm Metab Res*. 1996; 28:456-63.
- Aguilar-Bryan L, Bryan J, Nakazaki M. Of mice and men: KATP channels and insulin secretion. *Recent Prog Horm*. 2001; 56:47-68.
- Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TW, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2013; 56: 973-84.
- Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010; 303: 1410-18).
- Al-Ozairi E, Sibal L, Home P. Counterpoint: A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT): good for sulfonylureas? *Diabetes Care* 2007; 30: 1677-80.
- Azim S, Gangji, Tali Cukierman, Hertz C, Gerstein, Charles H. Goldsmith, Catherine M. Clase A Systematic Review and Meta-Analysis of Hypoglycemia and Cardiovascular Events *Diabetes Care* Feb 2007, 30 (2) 389-394.
- Asplund K, Wiholm BE, Lithner F. Glibenclamide-associated hypoglycaemia: a report of 57 cases. *Diabetologia*. 1983; 24:412-7.
- Elaine Chow, Alan Bernjak, Scott Williams, Robert A. Fawdry, Steve Hibbert, Jenny Freeman, Paul J. Sheridan, and Simon R. Helle Risk of Cardiac Arrhythmias During Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Risk *Diabetes* 2014; 63:1738-1747.
- Markolf Hanefeld, Brian M. Frier, and Frank Pistrosch. Hypoglycemia and Cardiovascular Risk: Is There a Major Link? *Diabetes Care* 2016; 39(Suppl. 2):S205-S209.
- Group, A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes: I. Design, methods,

constate el mismo (ADA, Asociación Latinoamericana de Diabetes ALAD, Guías Canadienses).

Como en este contexto la hipoglucemia es un fenómeno que genera preocupación, y en la DMT 2, la obesidad y el sobrepeso son comorbilidades prevalentes, las SU han sido marginadas en el flujo de decisiones en general como **alternativas de segunda o tercera opción, después de los inhibidores del DPP-4 o como se diría en las guías ALAD "si no hay mejor opción"**.

Solo en las guías británicas (guías NICE) le dan un lugar de privilegio a las SU al inicio del tratamiento en los pacientes con síntomas, descompensados ⁽³¹⁻³⁴⁾.

Conclusiones

Las SU son un grupo de antidiabéticos orales muy antiguo, en cuya utilización existe una amplia experiencia.

Más allá de la cuadratura de las guías internacionales, el médico práctico debe considerar que un paciente de reciente diagnóstico sin mayores comorbilidades, francamente hiperglucémico, menor

a 60 años se beneficiaría a corto plazo de su uso en combinación con la metformina.

En la experiencia del autor de estas líneas, el paciente que se adhiere al plan de alimentación y logra bajar entre 5 a 10% del peso corporal puede luego suspenderlas y dejarlo solo con metformina o cambiarlas por inhibidores de DPP-4 minimizando el riesgo de hipoglucemias posteriores.

Bajo cualquier otra circunstancia, las guías y las consideraciones en relación a las comorbilidades son ineludibles.

Debido al alto costo de los antidiabéticos de última generación, de efecto incretina e inhibidores de SGLT-2, si no existen contraindicaciones para el uso de las SU, aunque éstas no sean las ideales para el algoritmo actual y si las mismas van a ser manejadas por expertos y con seguimiento por un equipo multidisciplinario de nutricionistas y enfermeras educadoras, pueden ser implementadas y su vigencia no se puede soslayar.

Aprobado para publicación: 17/06/2020

Bibliografía

- and baseline characteristics. Diabetes 1970; 19(suppl 2).
19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin comparadas with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) Lancet 1998; 352: 837-53.
 20. Rury R, Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D., David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes N Engl J Med 2008;359:1577-89.
 21. Peter Gæde, M.D., Pernille Vedel, M.D., Ph.D., Nicolai Larsen, M.D., Ph.D., Gunnar V.H. Jensen, M.D., Ph.D., Hans-Henrik Parving, M.D., D.M.Sc., and Oluf Pedersen, M.D., D.M.Sc. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes N Engl J Med 2003;348:383-93.
 22. Peter Gæde, M.D., D.M.Sc., Henrik Lund-Andersen, M.D., D.M.Sc., Hans-Henrik Parving, M.D., D.M.Sc., and Oluf Pedersen, M.D., D.M.Sc. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes N Engl J Med 2008;358:580-91.
 23. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group* Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes N Engl J Med 2008;358:2545-59.
 24. The VADT Investigators. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes N Engl J Med 2009;360:129-39.
 25. The ADVANCE Collaborative Group Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes N Engl J Med 2008; 358:2560-2572.
 26. Vaccaro O. Et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin TOSCA.IT: a randomised, multicenter trial. The Lancet. Diabetes Endocrinology. VOLUME 5, ISSUE 11, P887-897.
 27. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322(12):1155-1166.
 28. Topacio M, Aranda G, Fernández G, Bueno E Costos de medicamentos antidiabéticos en Paraguay. 2019. Revista Tendencias. En Prensa.
 29. Standards of Medical Care in Diabetes-2020 January 01 2020; volume 43 issue Supplement 1 s98-s107.
 30. Jimenez V, Bueno E, Benitez A. Quality Of Metabolic Control in Patient with Type 2 Diabetes Mellitus in an Academic Hospital in Paraguay. 7th World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy) Sorrento, Italy, April 12-13, 2019. Poster No 18.
 31. Standars of Medical Care in Diabetes 2020. Disponible en: https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1.
 32. Guías ALAD. Disponible en: http://www.revistaalad.com/guías/5600AX191_guías_alad_2019.pdf.
 33. NICE Clinical Guide. Disponible en: www.nice.org.uk/NG28.
 34. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines. Disponible en: <http://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapt3>.

¿QUIÉNES PUEDEN SER SOCIOS?

PROFESIONALES UNIVERSITARIOS DE LAS SIGUIENTES CARRERAS:

- » Médicos
- » Lic. en Servicio Social
- » Lic. en Biología
- » Odontólogos
- » Químicos Farmacéuticos
- » Lic. en Química
- » Bioquímicos
- » Egresados de la Facultad de Ciencias Químicas
- » Lic. en Tecnología de Producción
- » Psicólogos
- » Médicos Veterinarios
- » Lic. en Nutrición
- » Lic. en Enfermería
- » Ingenieros Sanitarios
- » Lic. en Kinesiología y Fisioterapia
- » Lic. en Instrumentación Quirúrgica

OTROS VÍNCULOS

- » ALUMNOS REGULARES DEL ÚLTIMO AÑO DE LAS CARRERAS VÍNCULO.
- » CÓNYUGE E HIJOS DE SOCIOS.
- » HIJOS DE SOCIOS FALLECIDOS, MENORES EN EL MOMENTO DEL FALLECIMIENTO.



(021) 248 8000

www.coomecipar.coop.py

comecipar
L.TDA