Seguridad de las sulfonilureas

José Juan Alemán Sánchez[1], Fernando Álvarez Guisasola[2]

[1] Médico de familia. Centro de Salud de Tacoronte. Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. [2] Médico de familia. Centro de Salud Ribera del Órbigo. León

La selección de un fármaco queda determinada por una serie de variables, de las cuales, la eficacia y la seguridad son las más relevantes. La seguridad de las sulfonilureas (SU), a pesar de ser fármacos ampliamente utilizados desde hace más de medio siglo, es aún motivo de controversia. Durante muchos años, y hasta hace prácticamente una década, constituyó «el fármaco de primera línea» para tratar al paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), tras el fracaso de la dieta y el ejercicio físico.

En la actualidad, las SU continúan desempeñando un papel protagonista en los distintos algoritmos terapéuticos (con mayor o menor preponderancia frente a otras opciones), por lo que es primordial determinar su perfil de seguridad, que es medible en distintas variables clínicas: seguridad cardiovascular (CV), cáncer, hipoglucemia, fracturas óseas, etc.

Un factor importante a destacar es que no podemos hablar de SU de forma genérica, pues disponemos de sólidas evidencias que muestran un diferente patrón de seguridad entre las distintas generaciones (y moléculas) que conforman la familia[1,2].

El presente artículo pretende exponer, de forma práctica y orientada al profesional clínico, las principales evidencias actualmente disponibles relativas a este tema, si bien ya podemos adelantar, como se desprende del primer párrafo, que se precisan más estudios para poder disponer de datos concluyentes para muchas de las variables clínicas que definen la seguridad de las SU.

El tratamiento inicial de los pacientes con DM2 incluye la educación, con énfasis en los cambios en el estilo de vida (incluyendo dieta, ejercicio y reducción de peso cuando sea apropiado). La terapia inicial con metformina está indicada como fármaco de primera línea en la mayoría de los pacientes.

Las SU pueden utilizarse como terapia inicial en pacientes con:

- Contraindicaciones para la metformina. En este contexto, sugerimos una SU de acción más corta, como la glipizida, la gliclazida o la glimepirida.
- Hiperglucemia grave (glucosa plasmática en ayunas > 250 mg/dl [13,9 mmol/L], glucosa aleatoria consistentemente > 300 mg/dl [16,7 mmol/L], A1C > 9,5 % [80,3 mmol/mol]), pero sin cetonuria ni pérdida de peso involuntaria. En este contexto, la insulina sigue siendo la terapia inicial preferida. Sin embargo, en el caso de los pacientes con aversión a la insulina, la terapia inicial con dosis altas de SU es una alternativa y puede reducir rápidamente la hiperglucemia en pacientes con hiperglucemia grave[3].

Las SU también pueden usarse en combinación con otros fármacos hipoglucemiantes orales o insulina en pacientes que fracasan en la terapia inicial con intervención en el estilo de vida y metformina. La elección de una SU sobre otros agentes orales o inyectables se basa en el equilibrio entre su eficacia en la disminución de la glucosa, su disponibilidad universal y su bajo coste, frente al riesgo de hipoglucemias y el posible aumento de peso.

Cuando se ha tomado la decisión de tratar con una SU, sugerimos elegir una SU de corta duración, como la glipizida, la gliclazida o la glimepirida.

HIPOGLUCEMIAS

La hipoglucemia es el efecto secundario más frecuente. En una revisión sistemática de 25 ensayos que compararon SU con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 o frente a inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 en pacientes con DM2, se produjo hipoglucemia grave (que requirió asistencia de otros) en un 0,8 % de los usuarios de SU[4]. **Entre las SU, la gliclazida se asoció con el menor**

riesgo de hipoglucemia. Los efectos relativos de las diferentes SU con respecto a la hipoglucemia deben considerarse con precaución, ya que prácticamente no existen estudios de eficacia comparativa que realicen comparaciones cara a cara entre ellas.

La hipoglucemia parece ser más frecuente con las SU de acción prolongada (como la clorpropamida y la glibenclamida)[5-7]. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo de cuatro años de 14 000 pacientes de 65 años o más con DM2 tratados con diferentes SU, los episodios de hipoglucemia grave fueron poco frecuentes[8]. La incidencia fue más alta en los pacientes que tomaron glibenclamida y la más baja se dio entre los que tomaron tolbutamida (19,9 frente a 3,5 episodios por 1000 personas-año, respectivamente). Otros fármacos de acción más corta, como la tolazamida y la glipizida, también se asociaron con una menor incidencia, mientras que la incidencia con clorpropamida fue similar a la de la glibenclamida[8]. Los pacientes que habían sido dados de alta reciente de un hospital presentaban el riesgo más alto (4,5 episodios por 100 persona-años)[9].

Se debe advertir a los pacientes acerca de aquellas situaciones en las que es más probable que se produzca una hipoglucemia, como las siguientes:

- Después del ejercicio o tras no realizar alguna comida.
- Cuando la dosis del fármaco es demasiado alta.
- Con el uso de SU de acción prolongada (por ejemplo, glibenclamida o clorpropamida).
- En pacientes que están desnutridos o abusan del alcohol.
- En pacientes con insuficiencia renal, cardíaca o enfermedad gastrointestinal.
- En tratamiento asociado con salicilatos, sulfonamidas, fibratos (como el gemfibrozilo) y anticoagulantes tipo warfarina[10].
- Tras el alta reciente en un hospital.

En los últimos tiempos la gliclazida se ha ido situando en muchas recomendaciones como la SU de elección en el tratamiento de la DM2; de hecho, en relación con la aparición de hipoglucemias. Los eventos hipoglucémicos graves causados por la gliclazida son poco frecuentes, y la aparición de síntomas hipoglucémicos confirmados en los usuarios de gliclazida aparecen en estudios realizados con una dosis de 320 mg de gliclazida en lugar de la dosis máxima recomendada de 240 mg. La gliclazida, probablemente, tiene una mejor relación riesgo-beneficio que la glimepirida en cuanto al riesgo de hipoglucemia[11].

La gliclazida parece ser segura en cuanto al riesgo de hipoglucemia grave, con un episodio hipoglucémico grave por cada 2387 usuarios de gliclazida, aunque en los estudios frente a otros comparadores la tasa de hipoglucemias en otros grupos también fue baja, lo cual parece indicar que los estudios observacionales no son los ideales para evaluar la tasa de hipoglucemias[11].

Existen, sin embargo, pocos estudios comparativos que hayan usado gliclazida como comparador activo a pesar de sus años de experiencia clínica y la falta de necesidad de ajustar la dosis en la disfunción renal. El riesgo de hipoglucemia grave o confirmada es extremadamente bajo con gliclazida. **Además, la gliclazida podría tener un perfil de seguridad a corto plazo favorable si la comparamos específicamente con la glimepirida, siempre que no se exceda el máximo de dosis de 240 mg/día, sin evidencia de una pérdida de eficacia[11].**

Algunos estudios han analizado si el perfil de gliclazida es efectivamente superior a otras SU y se han revisado recientemente[12].

Así, en 1983, un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (n = 289) y llevado a cabo en Japón evaluó la eficacia y seguridad de la gliclazida en comparación con la glibenclamida. **Se encontró una menor incidencia de hipoglucemias en el grupo de la gliclazida frente al de la glibenclamida (el 7 % frente al 15 %, respectivamente; p < 0,10), a pesar de que no hubo diferencias significativas en su eficacia. También la gliclazida fue superior en la evolución de la retinopatía y en la mejora del perfil lipídico[13].**

Asimismo, se han realizado estudios durante el Ramadán. En un estudio multicéntrico observacional (n = 1378) se analizó la hipoglucemia potencial de diferentes SU con o sin metformina de fondo. **El estudio mostró menor tasa de hipoglucemias con gliclazida frente a la glimepirida y la glibenclamida (el 14 % frente al 17 % y el 26 %, respectivamente)**. Además, los episodios de hipoglucemia grave que requirieron asistencia fueron también menos en el grupo de la gliclazida (el 1,6 % frente al 2,3 % y el 6,5 % respectivamente) en comparación con otras SU[14].

El bajo riesgo de eventos hipoglucémicos podría atribuirse al patrón de secreción de insulina con gliclazida. La restauración del pico de insulina temprana en respuesta a la estimulación de la glucosa y mayor reversibilidad de la unión de gliclazida al receptor de SU tipo 1 (SUR1) de la célula β en comparación con la glimepirida y la glibenclamida podrían ser responsables de una sobreestimulación pancreática, lo que causaría menos hipoglucemias[15,16].

SEGURIDAD CARDIOVASCULAR

La creencia de que el uso de las SU puede estar asociado a mayores eventos CV se remonta a la década de los setenta, cuando se publicó el estudio UGDP[17]. Este estudio mostró que la población tratada con tolbutamida experimentó un aumento de la mortalidad CV en comparación con placebo o insulina. Aunque este estudio resultó muy controvertido y criticado en cuanto a su metodología y a la interpretación de sus resultados[18,19], una pléyade de otros estudios ha intentado posteriormente demostrar una asociación entre las SU y un incremento de eventos, los cuales han aportado numerosos resultados inconsistentes[20-23]. El estudio DIGAMI mostró que, en pacientes con IAM, se obtenían mejores resultados cuando estos eran tratados con infusión de insulina endovenosa que cuando eran tratados con SU[24]. Compatibles con estos resultados fueron los aportados por un estudio observacional de la Clínica Mayo, que mostró una mortalidad más precoz en los pacientes sometidos a angioplastia tras IAM y que habían sido tratados con SU en comparación con los tratados con otros fármacos hipoglucemiantes[25]. Sin embargo, ensayos clínicos y análisis posteriores aportaron información más tranquilizadora. En 1998, el estudio UKPDS-33 no encontró diferencias en las tasas de IAM o muerte relacionada con la DM entre los sujetos que recibieron clorpropamida, glibenclamida o insulina[26]. Posteriormente, en 2008, el estudio ADVANCE llegó a una conclusión similar, sin encontrar diferencias significativas entre pacientes sometidos a un control glucémico intensivo con gliclazida y otros fármacos frente a intervención convencional en las variables de mortalidad CV o total[27]. En el estudio RECORD tampoco se hallaron diferencias significativas en el riesgo de eventos CV entre los tratamientos combinados de rosiglitazona y metformina, rosiglitazona y SU o metformina y SU, aunque este estudio no se diseñó específicamente para evaluar resultados CV[28]. El estudio ADOPT, que comparó la durabilidad de la efectividad de la monoterapia con metformina, rosiglitazona o glibenclamida, constató una menor tasa de eventos CV en los pacientes que utilizaban glibenclamida que en aquellos que empleaban rosiglitazona o metformina[29]. Pero quizá el estudio que mejor sintetizó los datos disponibles hasta la fecha de su publicación, en 2013, fue un metanálisis que evaluó los resultados de 62 ensayos clínicos para la variable de eventos CV en pacientes tratados con SU frente a otros fármacos hipoglucemiantes y que no objetivó diferencias significativas entre ambas intervenciones (HR: 1,08 [IC del 95 %: 0,86-1,36]), mostrando así una ausencia de incremento de riesgo CV en la intervención con SU[30]. Sin embargo, una revisión sistemática más reciente, que incluyó 82 ensayos controlados aleatorizados y 26 estudios observacionales, muestra un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y de mortalidad CV con el uso de las SU en relación con otros tratamientos (HR: 1,26 [IC del 95 %: 1,10-1,44] y HR: 1,46 [IC del 95 %: 1,21-1,77], respectivamente)[31], si bien en este estudio no se diferenciaba entre las diferentes SU, lo que imposibilita sacar conclusiones con respecto a cada molécula.

Una de las explicaciones más plausibles para entender la posible asociación entre las SU y los resultados adversos CV se basa en el mecanismo de acción de estas. El mecanismo de acción de las SU consiste en su unión a los receptores de potasio dependientes de ATP (K-ATP) de las células pancreáticas, bloqueando los canales potasio-adenosín trifosfato (K-ATP) y provocando la despolarización de la membrana. Esto permite la entrada de calcio en la célula, lo que a su vez promueve la exocitosis de insulina. No obstante, los canales K-ATP no están presentes exclusivamente en el páncreas, pues se han encontrado, entre otros, en el sistema nervioso central y en el miocardio.

Los canales K-ATP son de dos subtipos: SUR1 y SUR2, que dan origen a diversas isoformas según la organización estructural que presenten. El descubrimiento de los receptores de SU en las paredes vasculares (SUR2B) y en los cardiomiocitos (SUR2A) despertó en su día la hipótesis sobre su posible implicación en la alteración del preacondicionamiento cardíaco y la consiguiente mayor mortalidad observada en los pacientes tratados con SU en algunos estudios[32]. Entre las funciones atribuidas a los canales K-ATP en el miocardio se encuentra la despolarización celular durante la isquemia y el preacondicionamiento cardíaco. En el endotelio vascular coronario los canales K-ATP están involucrados en la regulación del tono, de tal forma que su apertura condiciona la relajación de la pared, mientras que el bloqueo condiciona una menor respuesta adaptativa (preacondicionamiento)[33]. Así pues, se cree que las SU disminuyen el efecto protector del preacondicionamiento isquémico cardíaco a través de su acción sobre estos canales, facilitando con ello los resultados adversos CV observados en algunos estudios[34-36].

Es conocido que las distintas SU tienen diferente afinidad por los diversos tipos de canales K-ATP[36,37]. **La gliclazida se une con gran selectividad a los canales de K-ATP en la célula β pancreática (SUR2A/SUR1, selectividad = 16000)[38], por lo que su efecto se limita exclusivamente al páncreas[35]**. Las SU que de forma no selectiva bloquean los canales K-ATP han mostrado afectar al preacondicionamiento isquémico[36] (glibenclamida: SUR2A/SUR1, selectividad = 6,4; glimepirida: SUR2A/SUR1, selectividad = 1,8), a las arritmias[36,38] y tienden a inhibir la dilatación coronaria bajo condiciones de isquemia[38].

Una posible explicación de la falta de asociación entre el uso de SU y un mayor riesgo CV en la mayoría de los

estudios más recientes es la disminución en el uso de las SU de primera generación y de la glibenclamida a favor de un mayor uso de la glipizida, la glimepirida y especialmente de la gliclazida. Estos fármacos se asocian a una menor incidencia de hipoglucemias y sin efectos significativos sobre el fenómeno de preacondicionamiento cardíaco, fenómeno protector que ocurre cuando el miocardio desarrolla tolerancia a breves períodos de isquemia, lo cual condiciona un menor daño miocárdico ante un posterior evento de isquemia prolongada.

Efectivamente, las SU de segunda generación (glimepirida, glipizida y gliclazida) tienen una menor afinidad por el tejido miocárdico y pueden provocar, por tanto, menos efectos desfavorables. La glibenclamida se ha demostrado que es perjudicial para los pacientes con enfermedad CV, incluso cuando se combina con metformina[39]. Un estudio retrospectivo de cohortes con 11 141 pacientes con DM2 no encontró diferencias significativas en la mortalidad global con el uso de glipizida, glibenclamida o glimepirida en monoterapia, pero mostró una tendencia no significativa hacia un aumento de la mortalidad global con la glibenclamida y la glipizida frente a la glimepirida en pacientes con enfermedad CV[40]. Un estudio retrospectivo evidenció una disminución de la mortalidad hospitalaria después de un IAM en pacientes previamente tratados con SU en comparación con pacientes tratados con otros agentes orales, insulina o sin tratamiento. El uso de gliclazida y glimepirida se ha asociado con una disminución del riesgo de arritmia y de complicaciones isquémicas[41] y un menor riesgo de muerte por cualquier causa o de origen CV en comparación con el uso de glibenclamida[42]. Por último, una revisión sistemática y metanálisis mostró que las SU de segunda y tercera generación no afectan a la mortalidad CV o por cualquier causa y pueden disminuir el riesgo de complicaciones macrovasculares[43].

En un estudio retrospectivo en la población danesa en el que se examinaba el riesgo de mortalidad y mortalidad CV de todos los secretagogos disponibles comparados con la metformina, gliclazida era la única SU que no estaba asociada con un incremento en el riesgo de mortalidad CV, utilizando a metformina como referencia[44] (figura 1).

A la luz de estos y otros hallazgos, en la actualidad no podemos concluir que disponemos de una evidencia sólida respecto a la seguridad CV de las SU como grupo terapéutico, si bien no todas ellas parecen tener un mismo efecto CV. La mayoría de las recomendaciones establecen que el uso de la glibenclamida ha de restringirse o incluso evitarse, muy especialmente en los pacientes ancianos y en los pacientes con enfermedad CV. Las SU más recomendadas por ofrecer una mayor seguridad CV son, especialmente, la gliclazida y glimepirida.

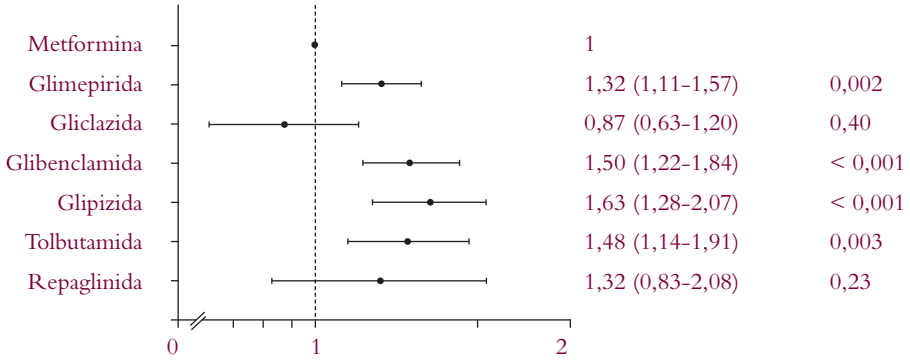
SULFONILUREAS Y AUMENTO DE PESO

En el estudio ADVANCE no se observaron cambios de peso comparado con los datos basales durante los cinco años de seguimiento, lo que demuestra la estricta neutralidad en el peso de la estrategia basada en gliclazida[27].

SULFONILUREAS Y FRACTURAS ÓSEAS

La asociación entre la DM y las fracturas óseas ha sido un aspecto del que hasta hace poco tiempo se disponía de muy poca información. Hace justamente una década, dos metanálisis, consistentes en sus resultados, mostraron que tanto la DM tipo 1 como la DM2 se asociaban a un mayor riesgo de fractura, y la asociación más fuerte era para la DM tipo 1[45,46]. Más recientemente, otro metanálisis confirmó los resultados anteriores al mostrar que los pacientes con DM2 presentan aproximadamente un 30 % más de riesgo de fractura de cadera que los sujetos sin DM[47].

Figura 1. Riesgo de mortalidad cardiovascular en monoterapia comparado con metformina[44]



Las razones subyacentes de la asociación entre la DM y las fracturas óseas siguen siendo poco claras. Se han presentado evidencias sobre alteraciones en la microarquitectura ósea, en el *turn-over* de la matriz del hueso y del metabolismo de las células osteogénicas. Aunque no existen datos preclínicos consistentes sobre la influencia de las SU en el metabolismo óseo, algunos estudios han explorado este aspecto. Se ha demostrado que, por ejemplo, la glimepirida aumenta la proliferación y diferenciación de los osteoblastos mediante la activación de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa/ATK[48], lo que incrementa la actividad de la fosfatasa alcalina y la osteocalcina[49]. En general, los estudios preclínicos apuntan hacia un potencial efecto beneficioso de las SU sobre el metabolismo óseo.

Asimismo, se conocen otros factores extraesqueléticos que desempeñan un papel relevante en la asociación entre DM y fracturas, tales como los fármacos, la disminución de la fuerza muscular, las alteraciones en la visión, el grado de control glucémico (especialmente cuando este es intensivo) y las caídas[50].

En relación con los fármacos hipoglucemiantes, conforme con las evidencias actuales es difícil concluir si son beneficiosos, nocivos o tienen un efecto neutro sobre la fractura ósea, con la excepción de las glitazonas, que han mostrado consistentemente un efecto negativo sobre el metabolismo óseo.

En particular, con respecto al uso de las SU y el riesgo de fracturas, los datos disponibles no son aún concluyentes. Los diversos estudios presentan resultados contradictorios, si bien la mayoría muestra un efecto beneficioso o al menos neutro. Un estudio de casos-control basado en una población de 124 655 pacientes y 373 962 controles realizado en Dinamarca informó de que el tratamiento con SU se asoció con una reducción significativa en el riesgo de fracturas de todo tipo (HR: 0,88 [IC del 95 %: 0,80-0,96]) y de fractura de cadera (HR: 0,77 [IC del 95 %: 0,63-0,95])[45]. Un estudio prospectivo de cohorte en el que participaron 84 339 pacientes demostró que los pacientes tratados con SU tienen un menor riesgo de fractura en comparación con los pacientes tratados con glitazonas[51]. En una cohorte de pacientes japoneses con DM2, el tratamiento con SU, en comparación con el uso de insulina o glitazonas, se asoció con un menor riesgo de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas, pero no en hombres[52]. En un estudio caso-control en el que participaron pacientes italianos con DM2 seguidos durante un período medio de cuatro años, no se informó asociación significativa entre el uso de SU y fracturas[53]. Similar ausencia de asociación se encontró en otro estudio basado en una población de 1964 pacientes en Rochester[54]. Tampoco se observó asociación entre el riesgo de fracturas de cadera y el tratamiento con SU en un estudio prospectivo de cohortes de casi 200 000 pacientes seguidos durante nueve años en Escocia[55]. Sorprendentemente, los datos del estudio MrOs sugieren que el uso de SU puede ser un factor de riesgo para las fracturas no vertebrales en hombres mayores con DM2[56]. En general, de acuerdo con los estudios señalados y con la excepción del último, las SU parecen tener un efecto beneficioso, o al menos neutro, sobre el riesgo de fractura.

El único ensayo controlado aleatorio que ha explorado eventos de fractura entre tres fármacos antidiabéticos es el estudio ADOPT. En este estudio las fracturas se informaron en el 3,4 % de los pacientes en el grupo de SU (glibenclamida), lo que correspondió a una tasa de incidencia de 1,15 por 100 pacientes-año. La incidencia acumulada de fracturas fue del 5,7 % (IC del 95 %: 3,9-7,6) a los cinco años. Estos resultados fueron comparables con los del grupo tratado con metformina[29].

Un estudio de cohortes más reciente, con 5244 pacientes y con una media de seguimiento de 5,5 años, aporta información comparativa de los riesgos asociados a los distintos fármacos. En este estudio se observó un incremento del riesgo de fractura con las SU como grupo (HR: 1,64 [IC del 95 %: 1,54-1,75)]. Utilizando la glimepirida como referencia en los análisis comparativos entre las SU, los mayores riesgos de fractura de cadera correspondieron, de forma significativa, a la tolbutamida (HR: 1,43 [IC del 95 %: 1,19-1,78]) y a la glibenclamida (HR: 1,23 [IC del 95 %: 1,09-1,40]), quedando en el límite de la significancia la glipizida (HR: 1,17 [IC del 95 %: 1,00-1,37]). En cambio, la gliclazida mostró una tendencia no significativa a reducir dicho riesgo (HR: 0,87 [IC del 95 %: 0,73-1,03]), al igual que la repaglinida (HR: 0,97 [IC del 95 %: 0,70-1,34]). La glibenclamida también se asoció con un mayor riesgo de fracturas vertebrales en comparación con la glimepirida (HR: 2,02 [IC del 95 %: 1,50-2,73]), y no fue significativo el incremento de riesgo para el resto de los fármacos para esta variable. En este estudio, el mayor riesgo de fractura de cadera se asoció a las glitazonas (HR: 2,07 [IC del 95 %: 1,39-3,07]) y los menores a los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y la metformina[57].

Una especulación plausible sobre la causa del incremento de fracturas en los pacientes sometidos a terapias con SU en estos estudios se basa en el mayor riesgo de hipoglucemias. Estas conllevan un mayor riesgo de caídas, que, a su vez, conducen a una mayor probabilidad de fracturas osteoporóticas. Sabemos que la hipoglucemia es una complicación relativamente frecuente en el uso de las SU, especialmente en pacientes de edad avanzada y al inicio de la intervención. Sin

embargo, demostrar esta atribución de riesgo hipoglucemia-fractura ha resultado hasta ahora imposible. Una reciente revisión sistemática con pacientes ancianos con DM2 sobre el uso de SU y caídas, y fracturas relacionadas con estas, concluyó que, debido a las limitaciones metodológicas de los estudios existentes, resulta difícil atribuir un cuantitativo de riesgo de fracturas secundarias a caídas con el uso de SU[58]. Por otro lado, el incremento de riesgo de fractura de cadera que se ha observado al inicio de la terapia con SU se puede explicar debido a un mayor riesgo de hipoglucemia al inicio del tratamiento y las consiguientes caídas[59].

En la práctica clínica el control glucémico y la prevención de las complicaciones macro y microvasculares constituyen los objetivos principales en el tratamiento de la DM. La decisión clínica de prescribir uno u otro fármaco hipoglucemiante depende más de otros factores distintos de los que pueden influir en el riesgo de fracturas (edad del paciente, años de evolución de la enfermedad, existencia de complicaciones micro y macrovasculares, etc.). Sin embargo, el clínico ha de valorar en determinado perfil de pacientes (como pacientes con osteoporosis) el potencial efecto del fármaco seleccionado sobre la salud ósea. La evidencia actual desaconseja claramente el uso de las glitazonas en estos casos y una medida prudente sería también desaconsejar el uso de la glibenclamida.

SULFONILUREAS Y PANCREATITIS

A pesar de que el efecto farmacológico de las SU se localiza en los islotes pancreáticos, no se han descrito complicaciones ligadas a la aparición de pancreatitis ni cáncer de páncreas en este grupo.

SULFONILUREAS Y CÁNCER

Tampoco las SU se han visto involucradas en incrementos de las tasas de cáncer a ningún nivel, aunque es cierto que en estudios comparativos frente a otros antidiabéticos podrían tener efectos protectores contra algunos tipos de tumores. Respecto a la metformina, podría parecer que su efecto es menos beneficioso en este sentido.

CONCLUSIONES

A excepción de la insulina, las SU y las biguanidas han sido los fármacos más estudiados y los más ampliamente utilizados para reducir la glucosa en la DM2.

Existe una incidencia relativamente alta de hipoglucemia y otros efectos adversos en pacientes que toman glibenclamida o clorpropamida, especialmente en pacientes mayores. Sin embargo, hay pocos ensayos que comparen la eficacia relativa y la seguridad de las SU individualmente.

- **Para los pacientes con enfermedad renal crónica (filtrado glomerular: 45-60 ml/min/1,73 m^2), se recomienda utilizar preferentemente gliclazida o glipizida (ajustando dosis). De hecho, en el estudio ADVANCE el componente de las nefropatías nuevas o el empeoramiento de las ya existentes que se redujo con más claridad con el control glucemico intensivo con gliclazida fue la aparición de macroalbuminuria (el 2,9 %, frente al 4,1 % con el control estándar; cociente de riesgo: 0,70; IC del 95 %: 0,57-0,85; p < 0,001)[27].**
- **En pacientes con enfermedad CV, es preferible usar la gliclazida, la SU que mayor selectividad presenta por los receptores de SU pancreáticos[28], seguida de la glimepirida. En estos pacientes habría que evitar la glibenclamida, que no es selectiva para los receptores de SU pancreáticos.**

Aunque se han atribuido a este grupo farmacológico efectos deletéreos desde el punto de vista CV, los estudios nos muestran que no todas las SU se comportan de igual forma. Hoy sabemos que se comportan de diferente manera y que debemos mantener en nuestro arsenal terapéutico aquellas que han demostrado mayores beneficios. **La gliclazida especialmente debemos mantenerla como una opción en el control glucémico de la DM2 (tabla 1).**

Tabla 1. Recomendaciones de uso de cada sulfonilureas

Sulfonilureas	Paciente con enfermedad renal	Paciente con enfermedad cardiovascular	Seguridad cardiovascular	Ganancia de peso	Fracturas óseas
Glibenclamida	X	X	X	X	X
Glipizida	✓	X	X	X	~
Glimepirida	X	✓	~	X	~
Gliclazida	✓	✓	✓	✓	✓

✓: de elección; ~: precaución; X: evitar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. Eur Heart J 2011;32:1900-8.
2. Zeller M, Danchin N, Simon D, Vahanian A, Lorgis L, Cottin Y, et al. French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction investigators. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4993-5002.
3. Davidson MB. Successful treatment of markedly symptomatic patients with type II diabetes mellitus using high doses of sulfonylurea agents. West J Med 1992;157:199-200.
4. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, Hoekstra JB, Scholten RJ, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev 2014;30:11-22.
5. Tessier D, Dawson K, Tétrault JP, Bravo G, Meneilly GS. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. Diabet Med 1994;11:974-80.
6. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. Diabetes Metab Res Rev 2001;17:467-73.
7. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabetes Care 2007;30:389-94.
8. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Individual sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people. J Am Geriatr Soc 1996;44:751-5.
9. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. Arch Intern Med 1997;157:1681-6.
10. Bressler P, DeFronzo RA. Drugs and diabetes. Diabetes Reviews 1994;2:53.
11. Landman GWD, de Bock GH, van Hateren KJJ, van Dijk PR, Groenier KH, Gans RO, et al. Safety and Efficacy of Gliclazide as Treatment for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. PLoS ONE 2014;9: e82880.
12. Singh AK, Singh R. Is gliclazide a sulfonylurea with difference? A review in 2016. Expert Rev Clin Pharmacol 2016;9:839-51.
13. Baba S, Nakagawa S, Takebe K, Goto Y, Maezawa H, Takeda R, et al. Comparison of gliclazide and glibenclamide treatment in non-insulin-dependent diabetes. Tohoku J Exp Med 1983;141(Suppl):S693-706.
14. Aravind SR, Al Tayeb K, Ismail SB, Shehadeh N, Kaddaha G, Liu R, et al.; 2009 Ramadan Study Group. Hypoglycaemia in sulphonylurea-treated subjects with type 2 diabetes undergoing Ramadan fasting: a five-country observational study. Curr Med Res Opin 2011;27:1237-42.
15. Hosker JP, Rudenski AS, Burnett MA, Matthews DR, Turner RC. Similar reduction of first and second-phase B-cell responses at three different glucose levels in type II diabetes and the effect of gliclazide therapy. Metabolism 1989;38:767-72.
16. Gribble FM, Reimann F. Differential selectivity of insulin secretagogues: mechanisms, clinical implications, and drug interactions. J Diabetes Complicat 2003;17:11-5.
17. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemia agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. Diabetes 1970;19(Suppl 2):S747-830.
18. American diabetes association policy statement: the UGDP controversy. Diabetes Care 1979;2:1-3.
19. Schwartz TB, Meinert CL. The UGDP controversy: thirty-four years of contentious ambiguity laid to rest. Perspect Biol Med 2004;47:564-74.
20. Rytter L, Troelsen S, Beck-Nielsen H. Prevalence and mortality of acute myocardial infarction in patients with diabetes. Diabetes Care 1985;8:230-4.
21. Davis TM, Parsons RW, Broadhurst RJ, Hobbs MS, Jamrozik K. Arrhythmias and mortality after myocardial infarction in diabetic patients. Relationship to diabetes treatment. Diabetes Care 1998;21:637-40.
22. Halkin A, Roth A, Jonas M, Behar S. Sulfonylureas are not associated with increased mortality in diabetics treated with thrombolysis for acute myocardial infarction. J Thromb Thrombolysis 2001;12:177-84.
23. Aronow WS, Ahn C. Incidence of new coronary events in older persons with diabetes mellitus and prior myocardial infarction treated with sulfonylureas, insulin, metformin, and diet alone. Am J Cardiol 2001;88:556-7.
24. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. BMJ 1997;314:1512-5.
25. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, Grill DE, Terzic A, Holmes DR, Jr. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1999;33:119-24.
26. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837-53.

27. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
28. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet 2009;373:2125-35.
29. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355:2427-43.
30. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2013;15:938-53.
31. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, Baxter CA, Currie CJ, Das R, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: a Bayesian meta-analysis of survival data. Diabetes Obes Metab 2016;19:329-35.
32. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. Diabetes 1970;19(Suppl):S789-80.
33. Meier JJ, Gallwitz B, Schmidt WE, Mugge A, Nauck MA. Is impairment of ischaemic preconditioning by sulfonylurea drugs clinically important? Heart 2004;90:9-12.
34. Singh S, Bhat J, Wang PH. Cardiovascular effects of anti-diabetic medications in type 2 diabetes mellitus. Curr Cardiol Rep 2013;15:327.
35. Quast U, Stephan D, Bieger S, Russ U. The impact of ATP-sensitive K+ channel subtype selectivity of insulin secretagogues for the coronary vasculature and the myocardium. Diabetes 2004;53(Suppl 3):S156-64.
36. Engler RL, Yellon DM. Sulfonylurea KATP Blockade in Type II Diabetes and Preconditioning in Cardiovascular Disease. Circulation 1996;94:2297-301.
37. Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K+ channels and insulin secretion: their role in health and disease. Diabetologia 1999;42(8):903-19.
38. Billman GE, Avendano CE, Halliwill JR, Burroughs JM. The effects of the ATP-dependent potassium channel antagonist, glyburide, on coronary blood flow and susceptibility to ventricular fibrillation in unanesthetized dogs. J Cardiovasc Pharmacol 1993;21(2):197-204.
39. Fisman EZ, Tenenbaum A. A cardiologic approach to non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with heart disease. Cardiovasc Diabetol 2009;8:38.
40. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. The risk of overall mortality in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide, or glimepiride monotherapy: a retrospective analysis. Diabetes Care 2010;33: 1224-9.
41. Zeller M, Danchin N, Simon D, Vahanian A, Lorgis L, Cottin Y, et al.; French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction investigators. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4993-5002.
42. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:43-51.
43. Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP, et al. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. CMAJ Open 2014;2:E162-75.
44. Ravel D, Levens N, Félétou M, Néliat G, Auclair J, Bouskela E. Differential effects of sulfonylureas on the vasodilatory reponse evoked by KATP channel openers. Fundam Clin Pharmacol 2003;17(1):61-9.
45. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. Osteoporos Int 2007;18:427-44.
46. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. Am J Epidemiol 2007;166:495-505.
47. Fan Y, Wei F, Lang Y, Liu Y. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. Osteoporos Int 2016;27:219-28.
48. Ma P, Gu B, Ma J, E L, Wu X, Cao J, et al. Glimepiride induces proliferation and differentiation of rat osteoblasts via the PI3-kinase/Akt pathway. Metabolism 2010;59:359-66.
49. Ma P, Xiong W, Liu H, Ma J, Gu B, Wu X. Extrapancreatic roles of glimepiride on osteoblasts from rat manibular bone in vitro: Regulation of cytodifferentiation through PI3-kinases/Akt signalling pathway. Arch Oral Biol 2011;56:307-16.
50. Shanbhogue VV, Mitchell DM, Rosen CJ, Bouxsein ML. Type 2 diabetes and the skeleton: new insights into sweet bones. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:159-73.
51. Dormuth CR, Carney G, Carleton B, Bassett K, Wright JM. Thiazolidinediones and fractures in men and women. Arch Intern Med 2009;169:1395-402.
52. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Sugimoto T. Relationship between treatments with insulin and oral hypoglycemic agents versus the presence of vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. J Bone Miner Metab 2010;28: 554-60.
53. Monami M, Cresci B, Colombini A, Pala L, Balzi D, Gori F, et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. Diabetes Care 2008;31:199-203.
54. Melton LJ, III, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a

population-based study. J Bone Miner Res 2008;23:1334-42.

55. Habib ZA, Havstad SL, Wells K, Divine G, Pladevall M, Williams LK. Thiazolidinedione use and the longitudinal risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:592-600.

56. Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE, Sellmeyer DE, Bauer DC, Hoffman AR, et al. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. Diabetologia 2014;57:2057-65.

57. Starup-Linde J, Gregersen S, Frost M, Vestergaard P. Use of glucose-lowering drugs and risk of fracture in patients with type 2 diabetes. Bone 2017;95:136-42.

58. Lapane KL, Yang S, Brown MJ, Jawahar R, Pagliasotti C, Rajpathak S. Sulfonylureas and risk of falls and fractures: a systematic review. Drugs Aging 2013;30:527-47.

59. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. Diabetes Care 2005;28:2948-61.