

# S U P L E M E N T O E X T R A O R D I N A R I O

## Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



## El papel actual de las sulfonilureas en el tratamiento de la DM2

**Coordinador:**  
Jorge Navarro Pérez

**Autores:**  
Jorge Navarro Pérez  
Ana Cebrián Cuenca  
Domingo Orozco Beltrán  
José Juan Alemán Sánchez  
Fernando Álvarez Guisasola



# SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



**Director:**  
Jorge Navarro Pérez

**Secretario de redacción:**  
Josep Franch Nadal

**Comité editorial:**  
Sara Artola Menéndez  
Javier Díez Espino  
Francisco Javier García Soidán

**Asesores:**  
Patxi Ezcurra Loiola  
José Luis Martín Manzano  
Manel Mata Cases  
Javier Mediavilla Bravo  
Jorge Navarro Pérez  
Mateu Seguí Díaz  
Rosario Serrano Martín

**Web redGDPS:**  
[www.redgdps.org](http://www.redgdps.org)



Avda. dels Vents, 9-13, esc. B, 2.º 1.ª  
08917 Badalona  
[www.euromedice.net](http://www.euromedice.net)

Depósito legal: B-21312-2012  
ISSN: 2013-9071

© Copyright 2017: De los autores.

© Copyright de la edición 2017: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.  
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Como imagen general de la temática tratada en esta publicación, la ilustración de la portada muestra islotes de las células de Langerhans, ilustraciones de la computadora. Estas células (grandes, rosadas) del páncreas liberan hormonas (puntos) en la sangre. Aproximadamente el 70 % de estas son células beta y el 15-20 % son células alfa. Ambos regulan los niveles de azúcar en la sangre (glucosa).

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comunique al e-mail [redaccion@redgedaps.org](mailto:redaccion@redgedaps.org).

## SUMARIO:

<b>Las sulfonilureas en las guías de práctica clínica sobre el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2</b>	<b>2</b>
Jorge Navarro Pérez	
<b>Eficacia de las sulfonilureas. Revisión de los últimos estudios publicados</b>	<b>6</b>
Ana Cebrián Cuenca, Domingo Orozco Beltrán	
<b>Seguridad de las sulfonilureas</b>	<b>18</b>
José Juan Alemán Sánchez, Fernando Álvarez Guisasaola	

# Las sulfonilureas en las guías de práctica clínica sobre el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

Jorge Navarro Pérez

Hospital Clínico Universitario de Valencia. Universidad de Valencia. INCLIVA. CIBERESP

## LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Las guías de práctica clínica (GPC) son herramientas que pueden utilizarse para organizar la mejor evidencia disponible en cada momento y resultan un componente esencial de la práctica clínica y de la planificación sanitaria.

Conviene distinguir entre tres tipos de guías: basadas en la evidencia, basadas en el consenso y basadas en la opinión de expertos, en función del rigor en la formulación de las recomendaciones y de su correlación con el nivel de evidencia disponible. Hay organismos recopiladores (como el National Guideline Clearinghouse [NGC]), organismos elaboradores (como el National Institute for Health and Care Excellence [NICE]), centros de metodología (como el Guidelines International Network, la colaboración AGREE o el GRADE Working Group) y bases de datos generales (como Medline o Trip Database). Para localizar revisiones sistemáticas está la Biblioteca Cochrane o DARE.

De entre las principales páginas sobre GPC destacan: New Zealand Guidelines Group (NZGG), una red informal de expertos del National Health Committee de Nueva Zelanda; Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), una red de clínicos, profesionales sanitarios y pacientes del Reino Unido con sede en el Royal College of Physicians de Edimburgo; NGC, una amplia base de datos (una de las mejores) de GPC, ya que las localiza, las evalúa y las difunde; y CMA Infobase, un servicio de la Canadian Medical Association de GPC, en la línea de NGC, elaborada en Canadá. Otros sitios recopiladores de interés son los del American College of Physicians (ACP) y la University of California, San Francisco (UCSF).

Sobre revisiones sistemáticas, el mejor sitio es la Cochrane Collaboration. La versión en español de la Cochrane Library es la Biblioteca Cochrane Plus, que se publica casi simultáneamente a la versión inglesa. Es la principal fuente de evidencia fiable acerca de los efectos de la atención sanitaria

que existe en lengua española. Es totalmente gratuita en España, gracias a la suscripción realizada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Los métodos de consenso combinan la revisión de evidencias con la opinión de un panel de expertos, buscando obtener algún acuerdo en las áreas de incertidumbre por ausencia de pruebas concluyentes. Los consensos pueden ser informales, basados casi exclusivamente en la opinión de expertos, o formales, donde la revisión bibliográfica y los cuestionarios son elaborados por asesores independientes. En el consenso se pretende combinar en las recomendaciones finales la evidencia externa con la experiencia y la reflexión.

## LAS GUÍAS SOBRE DIABETES

En la actualidad, hay gran profusión de GPC sobre diabetes mellitus (DM). Solamente en Medline aparecen más de 700, con un núcleo de revistas muy pequeño (a la cabeza *Diabetes Care*), una gran dispersión (más de 100 revistas con un solo documento) y una escasa participación española<sup>1</sup>. La NGC, una iniciativa del U.S. Department of Health and Human Services, recoge, de un total de 2590 guías, 159 sobre DM, correspondiendo 61 a DM tipo 2 (DM2), 34 a DM tipo 1 (DM1) y 46 a complicaciones. Una parte importante de estas procede de la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) y de la American Diabetes Association (ADA). Las guías internacionales más consolidadas son las del SIGN, del NZGG, de la AACE, de la CDA, de la ADA y del NICE.

Una de las guías más consultadas son los *Standards of Medical Care in Diabetes* de la ADA, cuyo original data de 1988 y que, revisado anualmente, aparece a comienzos de cada año en *Diabetes Care*. Este documento incorpora desde hace unos años un sistema propio de gradación de la evidencia y se complementa con el documento de consenso realizado periódicamente entre la ADA y la European Association for the Study of Diabetes (EASD), publicado inicialmente en 2006 y

actualizado en 2012, sobre un algoritmo terapéutico para el manejo de la hiperglucemia en la DM2, que se publica simultáneamente en *Diabetes Care* y en *Diabetologia*. En este algoritmo se refleja la dificultad de conciliar los tratamientos con evidencias sólidas con los más nuevos en el mercado que aún no las tienen.

Dentro de esta línea de más bien documentos de consenso entre distintas sociedades científicas, destaca la guía elaborada por la European Society of Cardiology (ESC, [www.escardio.org](http://www.escardio.org)) y la EASD sobre DM, prediabetes y enfermedad cardiovascular.

Frente a unas guías arduamente elaboradas y de alta calidad, que cumplen con dificultad su plazo de obsolescencia (cinco años), observamos otras reeditadas en plazos muy cortos, sin ofrecer a veces novedades. Asimismo, conviven más allá de las evidencias guías rigurosas y documentos de consenso en una aparente pugna de popularidad.

En España podemos localizar guías a través de organismos recopiladores, como GuíaSalud y Fisterra, y revisiones sistemáticas a través del Centro Cochrane Iberoamericano. El proyecto GuíaSalud, surgido en 2003 del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS), tiene como objeto final la mejora en la toma de decisiones clínicas basadas en la evidencia científica, configurando un registro o biblioteca de GPC. Del total del catálogo, solo 10 corresponden a la sección de enfermedades endocrinas, de la nutrición y metabólicas y trastornos de la inmunidad, y solo 2 corresponden a DM, ambas elaboradas por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba (DM2 en 2008 y DM1 en 2012), y son, además, las más descargadas de todo el catálogo de GuíaSalud.

La *Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2* (País Vasco, 2008, pendiente de actualización) forma parte de un plan de calidad del SNS y ha sido elaborada por un equipo multidisciplinar de profesionales del País Vasco y de diversas sociedades científicas españolas. Responde a 40 preguntas sobre la atención a los pacientes con DM2, y hace especial énfasis en aspectos como la educación y el autocuidado, las nuevas estrategias farmacológicas, la prevención de complicaciones macro y microvasculares y los estadios prediabéticos. La evidencia que apoya la mayoría de las recomendaciones es sólida y consistente.

Una aproximación a la elaboración de guías sobre DM puede detectarse a través de las sociedades científicas relacionadas con la atención a esta enfermedad, desde el ámbito de la Atención Primaria y desde el de la endocrinología. En Atención Primaria, la producción está ligada directa o indirectamente a la Sociedad Española de Medicina Fami-

liar y Comunitaria (semFYC, [www.semfy.com](http://www.semfy.com)). De su órgano oficial, *Atención Primaria*, Medline recoge (de un total de 6256 trabajos, 382 de ellos sobre DM) 34 GPC, de las que únicamente dos son específicas de DM (2001 y 2011, ambas en colaboración con la Sociedad Española de Diabetes [SED]). Las otras tres están relacionadas con la DM a través de los documentos del Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular y del Grupo de Prevención Cardiovascular del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud.

La redGDPS ([www.redgdps.org](http://www.redgdps.org)) edita *Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2*, un riguroso análisis crítico de la evidencia.

La SED ([www.sediabetes.org](http://www.sediabetes.org)) edita, a través de sus grupos de trabajo y mediante su órgano oficial, *Avances en Diabetología*, documentos de consenso periódicamente actualizados, como el dedicado a la DM y la enfermedad cardiovascular. Asimismo, tiene establecido un grupo de trabajo sobre consensos y guías clínicas. En aras de una mayor calidad, la SED ha iniciado una colaboración con el Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group<sup>3</sup>.

## **LAS SULFONILUREAS EN LAS GUÍAS**

El principal efecto de las sulfonilureas es la estimulación de la secreción de insulina, aunque también se han sugerido efectos extrapancreáticos, como la reducción del aclaramiento de insulina hepática. En general, son una buena elección para iniciar un tratamiento farmacológico (en combinación o no con metformina) de la DM2. Su absorción varía considerablemente y disminuye con la hiperglucemia. Asimismo, el comienzo y duración de acción difiere sustancialmente entre las distintas moléculas, siendo de elección las de segunda generación frente a las de primera. Sus principales efectos adversos son la hipoglucemia y el aumento de peso. Las sulfonilureas no son efectivas donde exista una deficiencia absoluta en la producción de insulina (tabla 1).

En el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) se demostró que el tratamiento con sulfonilureas consiguió una hemoglobina glucosilada < 7 % en el 50 % de los pacientes a los tres años (en el 24 % a los nueve años). Este fracaso secundario es común a todos los tratamientos antidiabéticos.

Están indicadas en monoterapia en pacientes con intolerancia o contraindicación a la metformina, valorando el balance riesgo-beneficio en relación con la eficacia, el riesgo de hipoglucemia, el efecto sobre el peso corporal, el coste económico y las preferencias del paciente, pues incrementan

**Tabla 1.** Clasificación de las sulfonilureas

Fármaco	Generación	Dosis media (mg)	Dosis diaria máxima (mg)	Vida media (h)	Vía de eliminación
Clorpropamida	Primera	250	500	36	R: 100 %
Glibenclamida	Primera	5	20	10	R: 50 %/B: 50 %
Gliclazida	Segunda	80	320	6 a 12	R: 70 %/B: 30 %
Gliclazida	Segunda	30	120	20	R: 70 %/B: 30 %
Glipizida	Segunda	5	40	2 a 4	R: 20 %/B: 80 %
Glimepirida	Tercera	2	80	9	R: 60 %/B: 40 %

B: biliar; R: renal.

el riesgo de hipoglucemia, producen un aumento de peso corporal y son fármacos de menor coste.

Tradicionalmente, las guías sobre tratamiento de la DM2 han mantenido una propuesta basada en comenzar con metformina y, si persiste el mal control glucémico, asociar una sulfonilurea. Los nuevos fármacos (inhibidores de la dipeptidil peptidasa [iDPP4], agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 [arGLP1] e inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa tipo 2 [iSGLT2]) han ido desplazando este grupo terapéutico hacia nichos de pacientes donde el posible riesgo de hipoglucemia y el aumento de peso corporal impliquen menor riesgo. No obstante, algunas guías insisten en considerarla la opción más adecuada y coste-efectiva tras iniciar el tratamiento con metformina. Además, recientes estudios que valoran el grado de control glucémico observan que la introducción de los nuevos fármacos en la última década no ha conllevado un mayor porcentaje de pacientes con buen control glucémico<sup>4,5</sup>. De forma específica, la guía de la ADA 2017 menciona que los modelos de coste-efectividad han sugerido que algunos de los nuevos fármacos pueden tener una menor utilidad clínica basada en un alto coste y un efecto glucémico moderado<sup>6</sup>.

Las más recientes actualizaciones de GPC sobre DM afianzan el papel clave de las sulfonilureas (especialmente, combinadas con metformina), aunque matizan sus diferencias en función del riesgo de hipoglucemia. El estudio poblacional ya citado observó además que, pese a una reducción de la prescripción de sulfonilureas del 38,8 % al 30,8 %, el porcentaje de hipoglucemias graves fue el mismo (1,3 % persona-año)<sup>1</sup>. No obstante, algunos documentos de consenso españoles avanzan en la línea de no indicar las sulfonilureas en pacientes más vulnerables, como los ancianos<sup>7</sup>, con enfermedad renal crónica<sup>8</sup> o con obesidad<sup>9</sup>.

La guía NICE (2015)<sup>10</sup> propone, tras iniciar tratamiento hipoglucemiante con metformina y si la hemoglobina glu-

cosilada  $\geq 7,5$  %, intensificar el tratamiento añadiendo una sulfonilurea; y en segunda intensificación, añadir a la combinación de metformina y sulfonilurea un iDPP4, pioglitazona o un arGLP1 (si la pérdida de peso beneficiara otras comorbilidades relacionadas con la obesidad). En caso de intolerancia o contraindicación de metformina, se iniciaría el tratamiento con sulfonilurea y se asociarían en segunda intensificación iDPP4 o pioglitazona.

En el otro extremo, la guía de la AACE (2016)<sup>11</sup> relega las sulfonilureas a un papel secundario, a pacientes muy concretos, dado su riesgo más elevado de hipoglucemias.

Más ecléctica, la guía de la ADA (2017)<sup>12</sup> mantiene su estrategia, desde una perspectiva estrictamente farmacológica, de adición de fármacos (monoterapia, tratamiento dual, triple terapia y, finalmente, combinación de tratamiento inyectable), seleccionando cada fármaco en función de un conjunto de criterios (eficacia, riesgo de hipoglucemia, aumento de peso, efectos adversos y costes) y evaluando el control trimestralmente. Si no se logra buen control solo con metformina, se deben valorar seis posibles opciones: sulfonilurea, glitazonas, iDPP4, iSGLT2, arGLP1 o insulina basal. Al contemplar la triple terapia se recomienda introducir la insulina basal o los arGLP1.

En España, la citada *Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2* (2016) recomienda preferentemente las sulfonilureas en el tratamiento farmacológico inicial, cuando la metformina no se tolere o esté contraindicada, y desaconseja la glibenclamida y la clorpropamida por el mayor riesgo de hipoglucemia; en tratamiento combinado oral, en la mayoría de los casos, se recomienda la adición a la metformina de iDPP4, sulfonilureas o glitazonas; y a la combinación de metformina y sulfonilurea, la adición más coste-efectiva es la insulina Neutral Protamine Hagedorn, iDPP4 o la pioglitazona. Aconsejan la gliclazida y la glimepirida en ancianos, y la gliclazida y la glipizida en pacientes con insuficiencia renal leve-moderada.



En resumen, las sulfonilureas, dada su eficacia, deben ocupar un papel relevante en el tratamiento de la DM2 (sobre todo, en combinación con metformina, pioglitazona, iDPP4 o arGLP1), y la gliclazida se sitúa, por su perfil de seguridad, como la sulfonilurea de elección.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro-Pérez J, Navarro-Adam A, Orozco-Beltrán D, Gil-Guillén V, Carratalá-Munuera C. Guías actuales de práctica clínica en la diabetes mellitus tipo 2: ¿cómo aplicarlas en atención primaria? *Aten Primaria* 2010;42(Supl 1):S9-15.
2. Ezcurra P (coord.). Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. Barcelona: Euromedice; 2016.
3. Richter B, Mauricio D. The Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group and its posible impact on the Spanish Society of Diabetes. *Av Diabetol* 2009;25:389-93.
4. Lipska KJ, Yao X, Herrin J, McCoy RG, Ross JS, Steinman MA, et al. Trends in drug utilization, glycemic control, and rates of severe hypoglycemia, 2006-2014. *Diabetes Care* 2016. [Epub ahead of print.]
5. Mata-Cases M, Franch-nadal J, Real J, Mauricio D. Glycaemic control and antidiabetic treatment trends in primary care centres in patients with type 2 diabetes mellitus during 2007-2013 in Catalonia: a population-based study. *BMJ Open* 2016;6(10):e012463.
6. Institute for Clinical and Economic Review. Controversies in the Management of Patients with Type 2 Diabetes. 2014. Disponible en: URL: <http://icer-review.org/wp-content/uploads/2015/03/CEPAC-T2D-Final-Report-December-22.pdf> [fecha del último acceso: 17 de noviembre de 2016].
7. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin (Barc)* 2013;140(3):134.e1-134.e12.
8. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E; Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34(1):34-45.
9. Gómez Huelgas R, Gómez Peralta F, Carrillo Fernández L, Galve E, Casanueva FF, Puig Domingo M, et al. Position statement of the SEMI, SED, redGDPS, SEC, SEEDO, SEEN, SEMERGEN y SEMFYC. *Rev Clin Esp* 2015;215(9):505-14.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2015.
11. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2016 executive summary. *Endocr Pract* 2016;22(1):84-113.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S1-135.

# Eficacia de las sulfonilureas. Revisión de los últimos estudios publicados

Ana Cebrián Cuenca<sup>1</sup>, Domingo Orozco Beltrán<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro de Salud Docente de San Antón. Cartagena (Murcia). <sup>2</sup> Unidad de Investigación. Centro de Salud Cabo Huertas. Alicante

## RESUMEN

En este apartado vamos a abordar la eficacia de las sulfonilureas (SU) revisando los últimos estudios (ensayos clínicos, metanálisis, etc.) y comparando la eficacia de las SU con otros antidiabéticos orales, incluida la insulina.

La eficacia se mide, fundamentalmente, en términos de reducción de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>), pero también en forma de fracaso terapéutico medido como la necesidad de combinar nuevos antidiabéticos. Otro apartado de esta monografía se dedica a comparar el efecto de diferentes dosis de SU sobre la reducción de HbA<sub>1c</sub>, así como la eficacia tanto en monoterapia como en terapia combinada doble o triple.

Entre los estudios analizados se incluyen el Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE), el ADVANCE-Observational Study (ADVANCE-ON) y su subestudio del efecto sobre la enfermedad renal terminal, además de los principales metanálisis recientemente publicados.

## ESTUDIO ADVANCE<sup>1</sup>

El objetivo del estudio era analizar el beneficio de un control glucémico intensivo definido como una HbA<sub>1c</sub>

≤ 6,5 % sobre un evento compuesto cardiovascular (CV): muerte de causas CV o infarto no fatal o ictus no fatal. Se incluyó a 11140 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Como puede verse en la tabla 1, la edad media fue de 66 años, con 8 años de evolución de la DM2. Un tercio de los pacientes estaba en prevención secundaria CV por haber sufrido un evento CV previo, y una cuarta parte presentaba microalbuminuria. La presión arterial sistólica media era de 145 mmHg y la diastólica de 80 mmHg. El colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad medio era de 124 mg/dl y el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad medio era de 50 mg/dl. El índice de masa corporal medio era de 28 kg/m<sup>2</sup>. Un 14 % de los pacientes era fumador. El seguimiento fue de cinco años. En cuanto a los fármacos empleados, se comparó el uso de gliclazida añadida al tratamiento habitual del paciente frente al tratamiento habitual. La medicación hipoglucemiante concomitante se describe en la tabla 2. Al inicio, un 71 % recibía previamente SU; un 61 %, metformina (MTF); un 3,6 %, glitazonas; un 9 %, acarbosa; un 1,8 %, glinidas; y un 1,5 %, insulina. Al finalizar el estudio, para alcanzar el objetivo de control intensivo fue preciso ajustar la medicación. Por un lado, el grupo intensivo recibió gliclazida (90,5 %), MTF (74 %), insulina (41 %), acarbosa (19 %) y glitazonas (16 %), y el grupo control recibió SU, diferentes de gliclazida (57 %), MTF (67 %), insulina (24,1 %), acarbosa (13 %) y glitazonas (11 %). El grupo intensivo recibió en mayor proporción insulina y MTF, así como más antidiabéticos en general.

Tabla 1. Características de los pacientes del estudio ADVANCE\* (continúa)

Características	Valores iniciales		Valores finales	
	Control intensivo (N = 5571)	Control habitual (N = 5569)	Control intensivo (N = 4828)	Control habitual (N = 4741)
Edad (años)	66 ± 6	66 ± 6	–	–
Sexo femenino: n.º (%)	2376 (42,6)	2357 (42,3)	–	–
Edad a la que se le diagnosticó la diabetes por primera vez (años)	58 ± 9	58 ± 9	–	–
Duración de la diabetes (años)	7,9 ± 6,3	8,0 ± 6,4	–	–
Zona: n.º (%)				
Australia y Nueva Zelanda	744 (13,4)	741 (13,3)	–	–
Asia	2069 (37,1)	2067 (37,1)	–	–
Europa	2538 (45,6)	2545 (45,7)	–	–
América del Norte	220 (4,0)	216 (3,9)	–	–

**Tabla 1.** Características de los pacientes del estudio ADVANCE\* (continuación)

Características	Valores iniciales		Valores finales	
	Control intensivo (N = 5571)	Control habitual (N = 5569)	Control intensivo (N = 4828)	Control habitual (N = 4741)
<b>Angiopatías previas</b>				
Antecedentes de las principales macroangiopatías: n.º (%)	1794 (32,2)	1796 (32,3)	–	–
Infarto de miocardio	668 (12,0)	666 (12,0)	–	–
Ictus	515 (9,2)	508 (9,1)	–	–
Otros	683 (12,3)	678 (12,2)	–	–
Antecedentes de las principales microangiopatías: n.º (%)	571 (10,3)	584 (10,5)	–	–
Macroalbuminuria <sup>†</sup>	189 (3,4)	215 (3,9)	–	–
Enfermedad microvascular de la retina <sup>‡</sup>	403 (7,2)	392 (7,0)	–	–
Antecedentes de microalbuminuria: n.º (%)	1434 (27,0)	1423 (26,7)	–	–
<b>Control de la glucemia</b>				
Glucohemoglobina, concentraciones no estandarizadas (%)				
Media ± DE	7,51 ± 1,57	7,52 ± 1,54	6,53 ± 0,91	7,30 ± 1,26
Mediana	7,2	7,2	6,4	7,0
Amplitud intercuartílica	6,5–8,2	6,5–8,2	6,0–6,8	6,5–7,9
Glucohemoglobina, concentraciones estandarizadas (%)				
Media ± DE	7,48 ± 1,65	7,48 ± 1,63	6,49 ± 0,99	7,24 ± 1,38
Mediana	7,2	7,2	6,3	7,0
Amplitud intercuartílica	6,4–8,2	6,4–8,2	5,9–6,9	6,4–7,9
Glucemia en ayunas (mmol/l)				
Media ± DE	8,51 ± 2,78	8,48 ± 2,76	6,56 ± 1,88	7,75 ± 2,34
Mediana	7,9	7,9	6,2	7,3
Amplitud intercuartílica	6,6–9,7	6,6–9,7	5,4–7,3	6,2–8,7
<b>Otros factores de riesgo importantes</b>				
Presión arterial (mmHg)				
Sistólica	145,0 ± 21,7	145,0 ± 21,4	135,5 ± 17,6	137,9 ± 18,4
Diastólica	80,8 ± 11,0	80,5 ± 10,8	73,5 ± 9,8	74,3 ± 9,9
Colesterol plasmático (mmol/l)				
Lipoproteínas de baja densidad	3,12 ± 1,04	3,11 ± 1,02	2,64 ± 0,97	2,65 ± 1,06
Lipoproteínas de alta densidad	1,26 ± 0,35	1,25 ± 0,35	1,24 ± 0,35	1,25 ± 0,35
Triglicéridos plasmáticos (mmol/l)				
Mediana	1,60	1,64	1,45	1,59
Amplitud intercuartílica	1,20–2,30	1,20–2,30	1,03–2,03	1,10–2,20
Triglicéridos plasmáticos (µmol/l)	1,95 ± 1,29	1,96 ± 1,29	1,70 ± 1,06	1,82 ± 1,15
Creatinina plasmática (µmol/l)	86 ± 24	87 ± 27	94 ± 37	93 ± 41
Peso (kg)	78,2 ± 16,8	78,0 ± 16,8	78,1 ± 17,5	77,0 ± 16,7
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 5	28 ± 5	28 ± 5	28 ± 5
Perímetro abdominal (cm)	99 ± 13	98 ± 13	99 ± 14	98 ± 13
Consumo de tabaco: n.º (%)	793 (14,2)	757 (13,6)	385 (8,3)	350 (7,8)

DE: desviación estándar.

\* Los valores más/menos representan las medias ± DE. Los valores iniciales se registraron en la primera consulta (registro), antes de iniciar el período de preinclusión activo. Los datos se obtuvieron a partir del número de pacientes que acudieron a cada consulta y se ajustaban a las características. Los valores de la glucohemoglobina se estandarizaron tal y como se describe en el artículo del ADVANCE Collaborative Group et al<sup>1</sup>. Para convertir los valores de glucemia a miligramos por decilitro, hay que dividir entre 0,05551. Para convertir los valores de colesterol a miligramos por decilitro, hay que dividir entre 0,02586. Para convertir los valores de triglicéridos a miligramos por decilitro, hay que dividir entre 0,01129. Para convertir los valores de creatinina a miligramos por decilitro, hay que dividir entre 88,4.

† La macroalbuminuria se definió como el cociente albúmina-creatinina de más de 300 µg de albúmina por miligramo de creatinina (33,9 mg por milimol).

‡ La enfermedad microvascular de la retina se definió como la retinopatía diabética no proliferativa, tratamiento de fotocoagulación retiniana, edema macular o ceguera en al menos uno de los ojos que puede producirse por la diabetes.

Extraída de ADVANCE Collaborative Group et al.<sup>1</sup>.



**Tabla 2.** Tratamiento hipoglucemiante en el estudio ADVANCE

Características	Valores iniciales		Valores finales	
	Control intensivo (N = 5571)	Control habitual (N = 5569)	Control intensivo (N = 4828)	Control habitual (N = 4741)
<b>Fármacos hipoglucemiantes</b>				
Gliclazida (de liberación lenta): n.º (%)*	422 (7,6)	443 (8,0)	4209 (90,5)	80 (1,6)
Otra sulfonilurea: n.º (%)	3578 (64,2)	3513 (63,1)	89 (1,9)	2606 (57,1)
Metformina: n.º (%)	3397 (61,0)	3355 (60,2)	3455 (73,8)	3057 (67,0)
Tiazolidinediona: n.º (%)	201 (3,6)	206 (3,7)	788 (16,8)	495 (10,9)
Acarbosa: n.º (%)	512 (9,2)	448 (8,0)	891 (19,1)	576 (12,6)
Glinida: n.º (%)	103 (1,8)	84 (1,5)	58 (1,2)	127 (2,8)
Cualquier antidiabético oral: n.º (%)	5084 (91,3)	5045 (90,6)	4525 (93,7)	4001 (84,4)
Insulina: n.º (%)	82 (1,5)	77 (1,4)	1953 (40,5)	1142 (24,1)
Ninguno: n.º (%)	487 (8,7)	524 (9,4)	42 (1,5)	220 (6,4)
<b>Otros fármacos</b>				
Ácido acetilsalicílico: n.º (%)	2460 (44,2)	2435 (43,7)	2665 (57,0)	2503 (54,9)
Otros antiagregantes plaquetarios: n.º (%)	271 (4,9)	235 (4,2)	333 (7,1)	284 (6,2)
Estatinas: n.º (%)	1554 (27,9)	1592 (28,6)	2131 (45,6)	2174 (47,7)
Otros antilipídicos: n.º (%)	501 (9,0)	435 (7,8)	326 (7,0)	317 (7,0)
Cualquier hipotensor: n.º (%)	4183 (75,1)	4182 (75,1)	4291 (88,9)	4190 (88,4)

\* Al inicio del estudio, se anotó en el primer registro el empleo de la gliclazida (medicamento de liberación prolongada) en el grupo de control intensivo. Se administró el fármaco al 99 % de los pacientes en la consulta de aleatorización. Extraída de ADVANCE Collaborative Group et al.<sup>1</sup>.

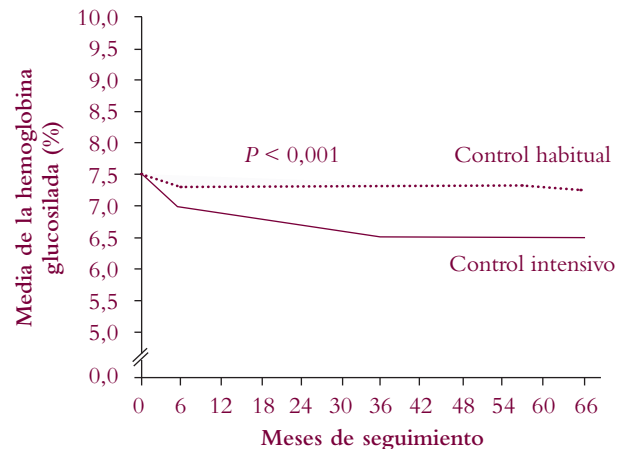
Los resultados de eficacia fueron los siguientes. Los pacientes con control intensivo presentaron una menor HbA<sub>1c</sub> (el 6,5 % frente al 7,3 %). Se observó con el tratamiento intensivo una HbA<sub>1c</sub> un 0,8 % menor que con el tratamiento habitual (figura 1).

Los mecanismos que explican esta mayor mortalidad con el control glucémico intensivo en el ensayo ACCORD fueron, según se especuló, el nivel inicial de HbA<sub>1c</sub>, el grado y el ritmo de disminución de la glucemia y los tratamientos empleados para lograr tal disminución. En el ensayo clínico ADVANCE, la estrategia de control intensivo de la glucemia con gliclazida (de liberación modificada) y otros hipoglucemiantes, en caso necesario, redujo la HbA<sub>1c</sub> hasta un promedio de 6,5 %.

**ESTUDIO ADVANCE-ON<sup>2,3</sup>**

El estudio ADVANCE es un ensayo clínico aleatorizado (ECA), doble ciego con dos grupos, que evaluó la eficacia de la combinación de perindopril-indapamida frente a placebo en tratamiento antihipertensivo, por un lado, y los efectos de la gliclazida en tratamiento glucémico intensivo (con el objetivo de reducir la HbA<sub>1c</sub> por debajo del 6,5 %) frente a un tratamiento convencional. En este estudio, la combinación de perindopril-indapamida redujo la mortalidad en los pacientes con DM2, pero el tratamiento glucémico intensivo no lo hizo. El riesgo relativo de episodios macrovasculares o microvasculares

**Figura 1.** Evolución del control de la hemoglobina glucosilada entre los grupos control e intervención



Valor	Habitual	7,32	7,30	7,29	7,29	7,31	7,33	7,29
Intensivo	7,01	6,93	6,70	6,53	6,50	6,52	6,53	

Extraída de ADVANCE Collaborative Group et al.<sup>1</sup>.

graves se redujo en un 9 % (861 [15,5 %] en el grupo que recibió el tratamiento activo en comparación con 938 [16,8 %] en el grupo que recibió placebo; cociente de riesgos 0,91, IC del 95 %: 0,83-1,00; p = 0,04). Las reducciones por separado en episodios macrovasculares y microvasculares fueron similares, aunque no significativas de forma independiente (macrovasculares 0,92; de 0,81 a 1,04, p = 0,16; microvasculares 0,91; de

0,80 a 1,04,  $p = 0,16$ ). El riesgo relativo de muerte por enfermedad cardiovascular se redujo en un 18 % (211 [3,8 %] en el grupo que recibió tratamiento activo en comparación con 257 [4,6 %] en el grupo que recibió el placebo 0,82, de 0,68 a 0,98,  $p = 0,03$ ) y el número de muertes por cualquier causa se redujo en un 14 % (408 [7,3 %] en el grupo que recibió tratamiento activo en comparación con 471 [8,5 %] en el grupo que recibió placebo; 0,86, de 0,75 a 0,98,  $p = 0,03$ ).

El estudio ADVANCE-ON contiene los resultados tras un seguimiento de seis años de los dos grupos de la cohorte de pacientes que integraban el ADVANCE. Se siguió a 8494 pacientes durante una media de 5,9 años (grupo de presión arterial) o 5,4 años (grupo control de la glucemia). Los principales objetivos fueron la muerte por cualquier causa y eventos CV mayores.

Las diferencias entre grupos en la presión arterial y el control glucémico ya fueron evidentes en la primera visita tras la finalización del ECA.

La disminución de muerte por cualquier causa y de muerte por causas CV que se había observado en el grupo que recibió tratamiento activo de reducción de la presión arterial durante el ECA se atenuó con el tiempo pero se mantuvo significativa (HR: 0,91; IC del 95 %: 0,84-0,99;  $p = 0,03$ , para muerte por cualquier causa; y HR: 0,88; IC del 95 %: 0,77-0,99;  $p = 0,04$ , para muerte por causas CV).

No se observaron diferencias durante el seguimiento en el riesgo de muerte por cualquier causa o acontecimientos macrovasculares importantes entre el control intensivo de glucosa y el tratamiento convencional (HR: 1,0 [IC del 95 %: 0,92-1,08] y HR: 1,0 [IC del 95 %: 0,92-1,08], respectivamente). El estudio concluye que los beneficios en cuanto a la mortalidad que se habían observado entre los pacientes asignados a la terapia de reducción de la presión arterial se atenuaron, pero eran patentes al final del seguimiento. Sin embargo, no hubo evidencias de que el control intensivo de la glucosa mejorara la mortalidad ni los eventos CV.

En otro análisis *post hoc* del estudio ADVANCE-ON, se evalúa si el control glucémico intensivo en pacientes con DM2 previene la enfermedad renal terminal (ERT). La ERT la definen como necesidad de diálisis, trasplante renal o muerte debida a enfermedad renal, teniendo en cuenta el estadio de enfermedad renal crónica, episodios de hipoglucemia, eventos CV y muerte por cualquier causa. Se siguió a un total de 8494 participantes del ADVANCE durante una media de 5,4 años más. Las diferencias de HbA<sub>1c</sub> desaparecieron en la primera visita después del ensayo. La reducción en el riesgo de ERT (7 eventos frente a 20 eventos [HR = 0,35;  $p = 0,02$ ]) se mantu-

vo tras 9,9 años de seguimiento (29 eventos frente a 53 eventos [HR = 0,54;  $p < 0,01$ ]). Estos efectos fueron mayores en estadios más tempranos de la enfermedad renal crónica ( $p = 0,04$ ) y cuando la presión arterial sistólica era más baja ( $p = 0,01$ ). Los efectos de la disminución de la glucosa no fueron distintos según los niveles de función renal en el riesgo de muerte por cualquier causa, muerte CV o eventos CV mayores ( $p > 0,26$ ).

Los autores concluyen, por tanto, que el control intensivo de la glucosa (con gliclazida de liberación modificada) se asocia con una reducción a largo plazo de la ERT, sin un mayor riesgo de eventos CV o muerte. Estos beneficios son mayores con la función renal preservada y con la presión arterial bien controlada.

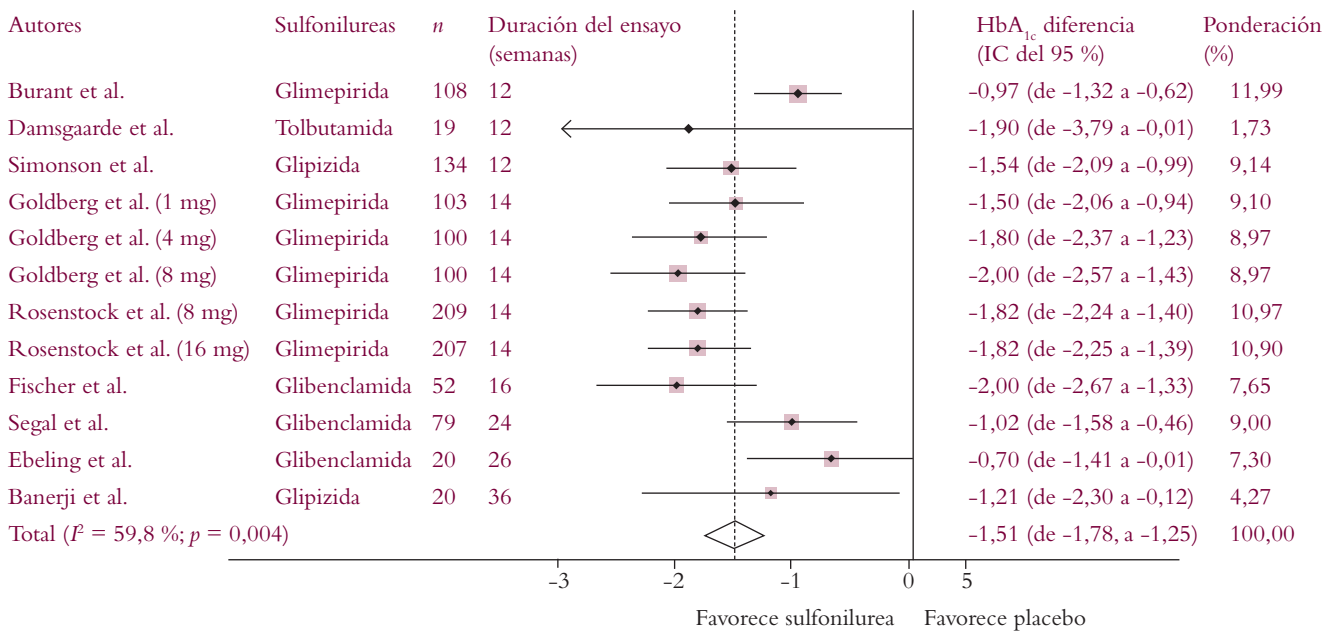
## **METANÁLISIS Y REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA EFICACIA DE LAS SULFONILUREAS<sup>4</sup>**

Esta revisión sistemática de ECA evalúa la reducción de la HbA<sub>1c</sub> por SU en dosis fija tanto en monoterapia frente a placebo como junto con otros fármacos (figura 2). Se compararon diferentes dosis en estudios *head-to-head* de diferentes SU. Se realizó una búsqueda en bases de datos como Medline, Embase y el Cochrane Central Register sobre ECA de al menos 12 semanas de duración, hasta el 7 de diciembre de 2012. El objetivo primario fue valorar los cambios en la HbA<sub>1c</sub> y el secundario, los efectos adversos y los cambios en las dosis de insulina y peso corporal. Se incluyeron 31 ECA con una duración media de 16 semanas y se incorporaron pacientes con edades entre 34 y 66,5 años y HbA<sub>1c</sub> del 4,6 al 13,6 %.

La monoterapia con SU (9 ECA) redujo la HbA<sub>1c</sub> un 1,51 % (17 mmol/mol) frente a placebo (IC del 95 %: 1,25-1,78). Las SU añadidas a otros antidiabéticos orales (4 ECA) disminuyeron la HbA<sub>1c</sub> un 1,62 % (18 mmol/mol [IC del 95 %: 1,0-2,24]) en comparación con otros tratamientos, y las SU añadidas a insulina (17 ECA) disminuyeron la HbA<sub>1c</sub> en un 0,46 % (6 mmol/mol [IC del 95 %: 0,24-0,69]) y la dosis de insulina. Las dosis más altas de SU no redujeron la HbA<sub>1c</sub> más que dosis menores (figura 3). El tratamiento con SU derivó en más eventos hipoglucémicos (riesgo relativo: 2,41 [IC del 95 %: 1,41-4,10]), pero no hubo ningún episodio de hipoglucemia grave. Existió heterogeneidad debido a las distintas SU y el tiempo de estudio de los ECA.

Con este estudio se puede concluir que las SU en monoterapia disminuyen la HbA<sub>1c</sub> más de lo que hasta ahora se había publicado. No se encuentra evidencia de que aumentar las dosis de SU incremente su eficacia en el descenso de la HbA<sub>1c</sub>. Como contrapartida, las SU parecen estar asociadas con un mayor riesgo de eventos hipoglucémicos.

**Figura 2.** Diferencia media en el cambio de HbA<sub>1c</sub> de sulfonilureas en monoterapia frente a placebo

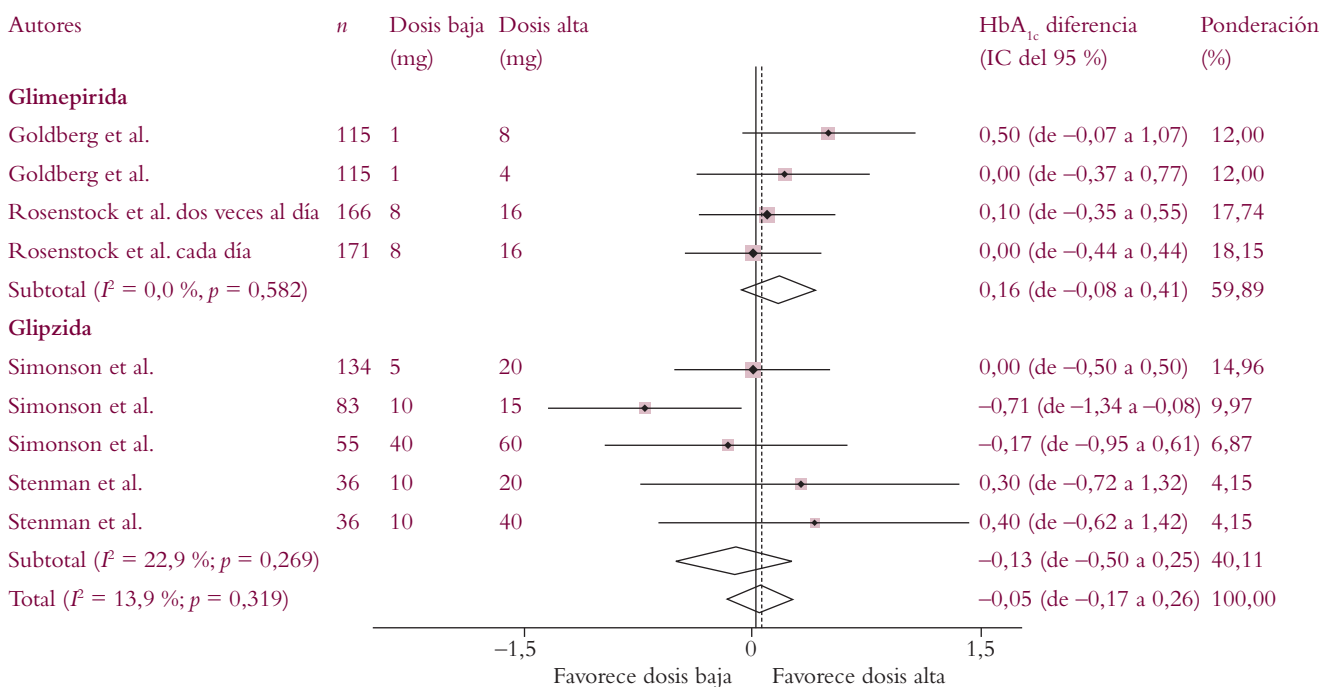


HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; IC: intervalo de confianza.

Diferencia media en el cambio de HbA<sub>1c</sub> de sulfonilureas en monoterapia frente a placebo (cajas) y cálculo de las estimaciones acumuladas (rombos) por el método de DerSimonian-Laird. Las barras horizontales y el tamaño de los rombos indican el IC del 95 % y el tamaño de las cajas señala el peso relativo en el análisis.

Extraída de Hirst JA et al.<sup>4</sup>.

**Figura 3.** Diferencia media de HbA<sub>1c</sub> en tratamiento con sulfonilureas con dosis alta o con dosis baja



HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; IC: intervalo de confianza.

Diferencia media de HbA<sub>1c</sub> en tratamiento con sulfonilureas con dosis altas o con bajas (cajas). Las estimaciones acumuladas (rombos), estratificados por el tipo de sulfonilureas, se calcularon mediante el método de DerSimonian-Laird. Las barras horizontales y el tamaño de los rombos indican el IC del 95 %, y el tamaño de las cajas señala el peso relativo en el análisis.

Extraída de Hirst JA et al.<sup>4</sup>.

**METANÁLISIS SOBRE LA EFICACIA DE DIFERENTES ANTIDIABÉTICOS EN TERAPIA COMBINADA CON METFORMINA (MEARNS, 2015)<sup>5</sup>**

El presente metanálisis evalúa la eficacia y la seguridad de los distintos antidiabéticos en pacientes con DM2 insuficientemente controlados con MTF. Para ello se realizó una búsqueda en Medline y el Cochrane Central Register, donde se incluyeron ECA, de 3-12 meses de duración, en pacientes con un control glucémico inadecuado en monoterapia con MTF (con dosis  $\geq$  1500 mg diarios durante  $\geq$  4 semanas). Los autores compararon los cambios respecto a la HbA<sub>1c</sub>, el peso, la presión arterial sistólica y el riesgo de hipoglucemia, infección urinaria o infecciones genitales. Se incluyó un total de 62 ensayos. Todos los antidiabéticos redujeron significativamente la HbA<sub>1c</sub> frente a placebo, aunque no en la misma medida (rango del 0,43 % para el miglitol y del 1,29 % para la glibenclamida). La insulina glargina, las SU y la nateglinida se asociaron con mayor riesgo de hipoglucemia frente a placebo (rango de 4,00-11,67). Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), los análogos del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (arGLP1), el miglitol y la empagliflozina/linagliptina redujeron significativamente el peso (rango de 1,15-2,26 kg), mientras que las SU, las tiazolidinedionas, la insulina glargina y la alogliptina/pioglitazona produjeron un aumento de peso (rango de 1,19-2,44 kg). Los iSGLT2, la empagliflozina/linagliptina, la liraglutida y la sitagliptina disminuyeron la presión arterial sistólica (rango de 1,88-5,43 mmHg). Ningún tratamiento aumentó el riesgo de infecciones urinarias frente a placebo; sin embargo, los iSGLT2 se asociaron con un mayor riesgo de infecciones genitales (rango de 2,16-8,03).

Los autores concluyen que la adición de diferentes antidiabéticos, incluyendo la insulina a MTF, se asocia con diversos efectos sobre la HbA<sub>1c</sub>, el peso, la presión arterial sistólica, la hipoglucemia y las infecciones urinarias y genitales, lo que debería repercutir en la elección del médico al seleccionar la terapia adecuada para cada paciente en el segundo escalón terapéutico.

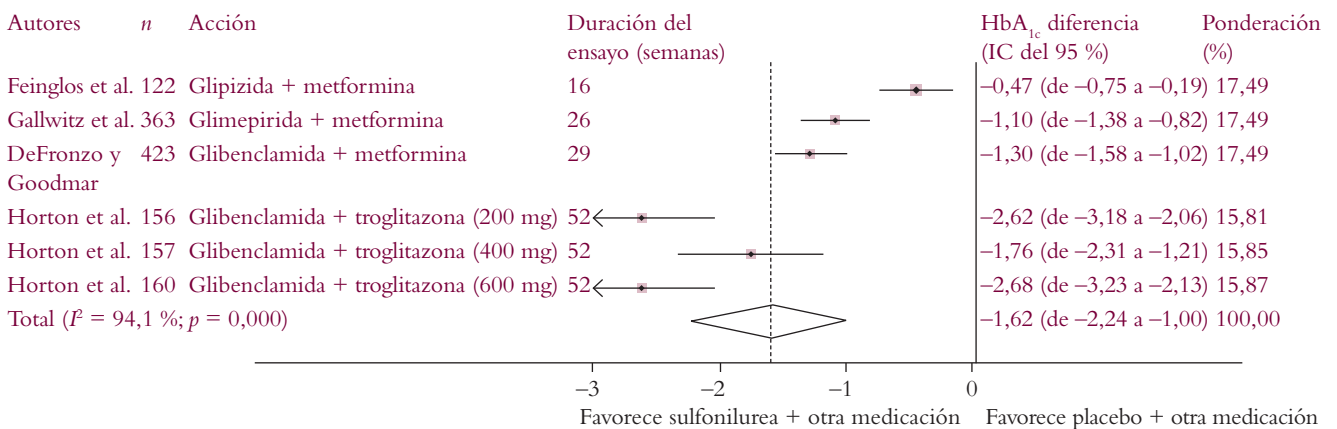
**METANÁLISIS SOBRE LA EFICACIA DE DIFERENTES ANTIDIABÉTICOS<sup>6</sup>**

Este metanálisis tenía como objetivo estimar la eficacia relativa y la seguridad de los fármacos hipoglucemiantes, incluida la insulina. Como variables de eficacia se analizan la HbA<sub>1c</sub> y el fallo terapéutico (falta de eficacia o necesidad de tratamiento de rescate). Se reclutaron pacientes con DM2 (1 417 367 pacientes/mes) incluidos en 301 ECA con una duración y seguimiento de al menos 24 semanas (6 meses). Respecto a los fármacos analizados, 177 ECA (56 598 pacientes) fueron en monoterapia; 109 ECA (53 030 pacientes) en terapia combinada añadida a MTF y 29 ECA (10 598 pacientes) en fármacos añadidos a MTF y SU.

Para analizar los resultados de eficacia, se valoraron dos resultados: el descenso de la HbA<sub>1c</sub> y el fracaso terapéutico o necesidad de añadir otro fármaco:

- **Eficacia sobre la HbA<sub>1c</sub>:** en monoterapia se compara la HbA<sub>1c</sub> final alcanzada con MTF respecto a los demás fármacos y el placebo (figura 4). La diferencia se considera pequeña (0,2-0,5), moderada (0,5-0,8) o grande ( $\geq$  0,8). La MTF produjo mayor diferencia de HbA<sub>1c</sub>. La diferencia fue grande con placebo (+ 1,01) y pequeña con SU (0,18), glitazonas (0,16),

**Figura 4.** Diferencia media de HbA<sub>1c</sub> en tratamiento con sulfonilureas y otro antidiabético oral frente a placebo y otro antidiabético oral



HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; IC: intervalo de confianza.

Diferencia media en el cambio de HbA<sub>1c</sub> de sulfonilureas en tratamiento con otro antidiabético oral frente a placebo y otro antidiabético oral (cajas).

El cálculo de las estimaciones acumuladas (rombos) se hizo por el método de DerSimonian-Laird. Las barras horizontales y el tamaño de los rombos indican el IC del 95 %. El tamaño de las cajas señala el peso relativo en el análisis. Las dosis de troglitazona, tratamiento de base, aparecen entre paréntesis.

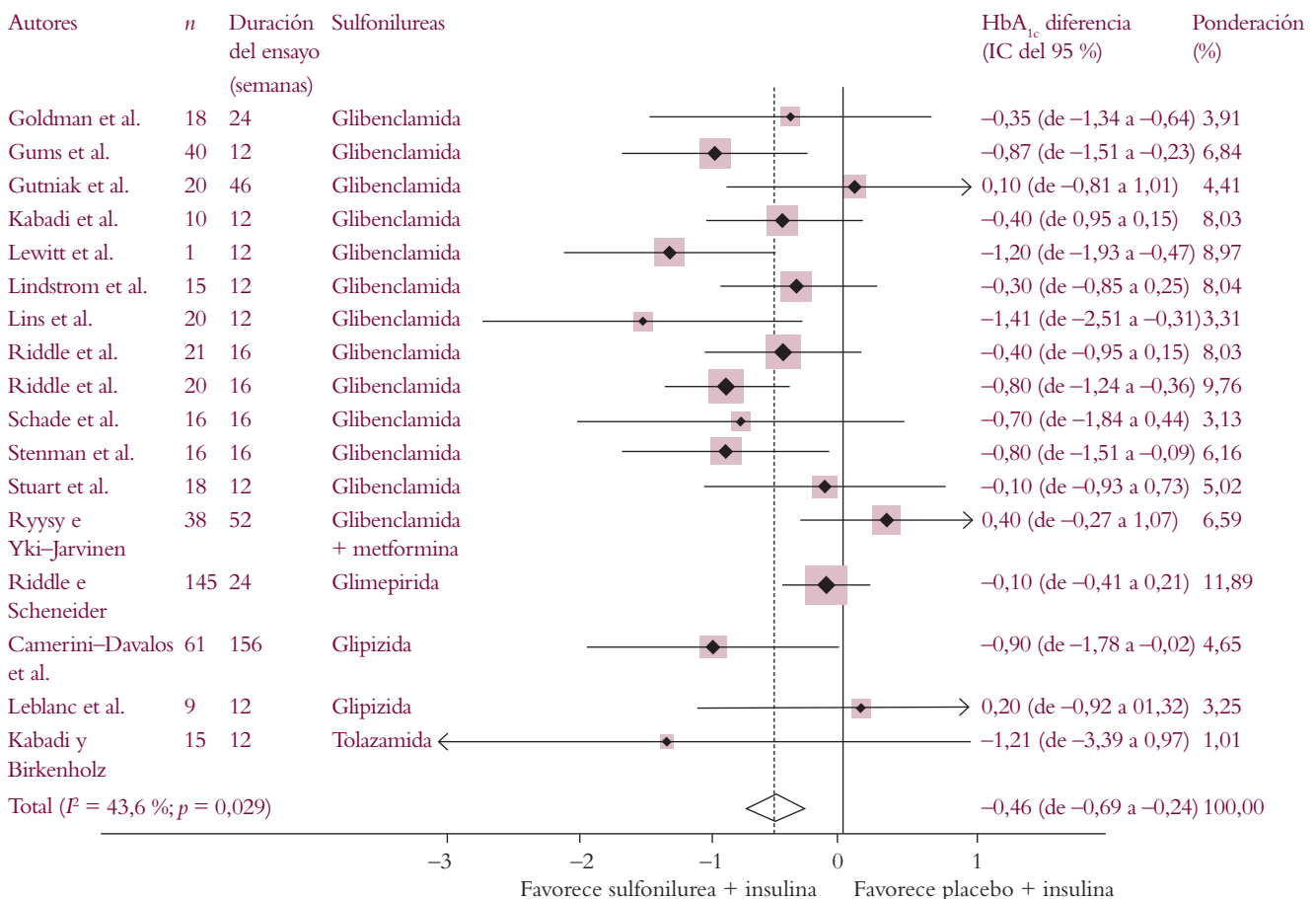
Extraída de Hirst JA et al.<sup>4</sup>

inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4) (0,33), iSGLT2 (0,18), acarbosa (0,35) e insulina (0,13). Estas diferencias resultaron significativas ( $p < 0,05$ ), excepto para la insulina y los iSGLT2. La MTF produjo menor diferencia final de HbA<sub>1c</sub> que los arGLP1 (-0,04) y las glinidas (0,09), sin diferencias significativas. Podría decirse que, en monoterapia, la MTF es más eficaz que las SU, las glitazonas, los iDPP4, los iSGLT2, la acarbosa y la insulina. La diferencia es significativa estadísticamente, pero habría que valorar si es clínicamente relevante, y es igual de eficaz que los arGLP1 y las glinidas. En biterapia, se compara la HbA<sub>1c</sub> final alcanzada con MTF en monoterapia respecto a los demás fármacos y el placebo (figura 5). Como fármaco añadido a la MTF y tomando como referencia las SU, el placebo presenta una diferencia significativa. Los demás fármacos no muestran significación estadística, por lo

que puede concluirse que, en adición a MTF, todos los fármacos disponibles (glitazonas, iDPP4, iSGLT2, arGLP1, insulina, acarbosa o glinidas) tienen una eficacia similar. En triple terapia, se compara el efecto de adición de un tercer fármaco a la combinación de MTF más SU. Tomando como referencia las glitazonas, la acarbosa y el placebo, evidenciaron una diferencia significativa de peor control. No hubo diferencias con los demás fármacos.

- **Fracaso terapéutico:** en monoterapia, se compara el fracaso terapéutico analizando el riesgo (OR) de fracaso con respecto a MTF (figura 4). En comparación con MTF, el riesgo de fracaso fue significativamente mayor con placebo (OR = 3,83), seguido de glinidas (OR = 2,58) e iDPP4 (OR = 1,53). El riesgo fue mayor, pero sin diferencias significativas, con acarbosa (OR = 2,54), glitazonas (OR = 1,21) y SU (OR = 1,18). Por el contrario, el fracaso con

**Figura 5.** Diferencia media de HbA<sub>1c</sub> en tratamiento con sulfonilureas e insulina frente a placebo e insulina



HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; IC: intervalo de confianza.

Diferencia media en el cambio de HbA<sub>1c</sub> en tratamiento con sulfonilureas e insulina frente a placebo e insulina (cajas). Las estimaciones acumuladas (rombos) se calcularon mediante el método DerSimonion-Laird. Las barras horizontales y el tamaño de los rombos indican el IC del 95 %, y el tamaño de las cajas señala el peso relativo en el análisis.

Extraída de Hirst JA et al.<sup>4</sup>



MTF fue significativamente menor con iSGLT2 (0,47) y menor, pero sin diferencias significativas, con arGLP1 (OR = 0,62) o insulina (OR = 0,22). Puede concluirse que, en monoterapia, el riesgo de fracaso terapéutico es significativamente mayor con MTF que con iSGLT2, similar al de arGLP1, insulina, acarbosa, glitazonas y SU y menor que con glinidas, iDPP4 o placebo. En biterapia, se compara el fracaso terapéutico analizando el riesgo (OR) de fracaso con respecto a SU. Como fármaco añadido a MTF, en comparación con SU, el riesgo de fracaso fue significativamente mayor con placebo, acarbosa e iDPP4; fue similar con glitazonas, insulina, arGLP1 o glinidas; y menor con iSGLT2. En triple terapia, se compara el fracaso terapéutico de la adición de un tercer fármaco a la combinación de MTF más SU. Tomando como referencia las glitazonas, el riesgo de fracaso resultó significativamente mayor con placebo y con iDPP4, fue similar con iSGLT2 y arGLP1 y menor con insulina.

En reducción de la HbA<sub>1c</sub> en monoterapia, la MTF es igual de eficaz que los arGLP1 y las glinidas y parece ser más eficaz que el resto de fármacos. En terapia combinada tras MTF, las SU presentan una eficacia mayor que el placebo, pero similar a la del resto de fármacos. En triple terapia tras MTF y SU, las glitazonas son más eficaces que el placebo y la acarbosa y similares al resto de fármacos.

En monoterapia, el riesgo de fracaso terapéutico es significativamente mayor con MTF que con iSGLT2, similar con arGLP1, insulina, acarbosa, glitazonas y SU y menor que con glinidas, iDPP4 o placebo. En biterapia, como fármaco añadido a MTF, en comparación con SU, el riesgo de fracaso fue significativamente mayor con placebo, acarbosa e iDPP4; fue similar con glitazonas, insulina, arGLP1 o glinidas; y menor con iSGLT2.

En triple terapia añadidas a MTF más SU, las glitazonas presentaron un riesgo de fracaso significativamente menor que con placebo y con iDPP4; fue similar con iSGLT2 y arGLP1 y mayor que con insulina.

Al comparar los resultados de eficacia en reducción de HbA<sub>1c</sub> y fracaso terapéutico, se observan discordancias: así, en monoterapia, la MTF presenta la mayor eficacia, pero en fracaso terapéutico la MTF mostró mayor riesgo de fracaso que los iSGLT2. Por otro lado, al comparar entre MTF y arGLP1, la eficacia y el riesgo de fracaso terapéutico fueron similares, por lo que se podría valorar su indicación en monoterapia.

En terapia combinada con MTF todos los fármacos presentaron igual eficacia, pero los iSGLT2 mostraron menor

fracaso terapéutico que las SU. Por ello podrían ser el fármaco de elección en biterapia. En triple terapia añadida a MTF y SU, la insulina tiene una eficacia similar a la de las glitazonas, pero menor fracaso terapéutico.

Puede concluirse que, en monoterapia, las SU ofrecen menor eficacia que la MTF y similar riesgo de fracaso terapéutico. En biterapia, la eficacia de las SU es similar a la del resto de fármacos. En fracaso terapéutico, las SU revelan menor riesgo de fracaso que la acarbosa o los iDPP4, pero mayor riesgo de fracaso que los iSGLT2. En triple terapia, este metanálisis no permite conocer el efecto de las SU, pues se usan como referente de combinación previa con MTF.

### **METANÁLISIS SOBRE LA EFICACIA DE DIFERENTES ANTIDIABÉTICOS EN MONOTERAPIA O BITERAPIA CON METFORMINA<sup>7</sup>**

El objetivo de este metanálisis (tabla 3) era comparar la eficacia y seguridad de diferentes tratamientos hipoglucemiantes en la DM2. En este análisis se incluyen solo los resultados de eficacia hipoglucemiante. Se analiza tanto la monoterapia como la biterapia con MTF. Se valora también la comparación entre MTF sola frente a MTF con otro fármaco. Se revisaron 179 ensayos clínicos y 25 estudios observacionales realizados en pacientes con DM2. Se incluyeron estudios con al menos tres meses de uso de la medicación hasta un máximo de ocho años. Se examinaron los siguientes fármacos: tiazolidinedionas, MTF, SU, iDPP4, iSGLT2 y arGLP1. No incluyó acarbosa ni insulina.

En monoterapia se analizaron cuatro comparaciones (tabla 4):

- Glitazonas frente a MTF. 23 estudios con 6733 pacientes. La eficacia en la reducción de HbA<sub>1c</sub> fue similar. Se considera un nivel alto de evidencia.
- Glitazonas frente a SU. 15 estudios con 5986 pacientes. La eficacia en la reducción de HbA<sub>1c</sub> fue similar. Se considera un nivel alto de evidencia.
- iDPP4 frente a MTF. 6 estudios con 2813 pacientes. La eficacia en la reducción de HbA<sub>1c</sub> fue mayor con MTF. Se considera un nivel alto de evidencia.
- iDPP4 frente a SU. 3 estudios con 769 pacientes. La eficacia en la reducción de HbA<sub>1c</sub> fue mayor con SU. Se considera un nivel moderado de evidencia.

En terapia combinada se analizaron cuatro comparaciones que asocian MTF (tabla 5):

- MTF + glitazonas frente a MTF + SU. 8 estudios con 3063 pacientes. La eficacia en la reducción de

**Tabla 3.** Resultados del NMA y de la comparación por pares convencional sobre el efecto de los tratamientos antidiabéticos en las variaciones de HbA<sub>1c</sub>, peso corporal y presión arterial sistólica

Comparación frente a placebo	Variaciones de HbA <sub>1c</sub> (%)			Variaciones de peso corporal (kg)			Variaciones de la presión arterial sistólica (mmHg)		
	Número de ensayos <sup>a</sup>	Estimación directa del NMA (IC del 95 %)	Estimación de la DMP (IC del 95 %)	Número de ensayos <sup>a</sup>	Estimación directa del NMA (IC del 95 %)	Estimación de la DMP (IC del 95 %)	Número de ensayos <sup>a</sup>	Estimación directa del NMA (IC del 95 %)	Estimación de la DMP (IC del 95 %)
Acarbosa	2	-0,78 (de -1,06 a -0,50)	-0,79 (de -1,09 a -0,48)	1	-0,10 (de -0,92 a 0,72)	-0,1 (de -1,15 a 0,95)	0	-	-
Alogliptina	2	-0,60 (de -0,76 a -0,43)	-0,57 (de -0,76 a -0,38)	2	0,05 (de -0,41 a 0,51)	0,09 (de -0,53 a 0,72)	0	-	-
Alogliptina/ pioglitazona	1	-1,29 (de -1,49 a -1,09)	-1,24 (de -1,45 a -1,02)	1	2,50 (de 1,74 a 3,26)	2,39 (de 1,55 a 3,23)	0	-	-
Canagliflozina	2	-0,67 (de -0,79 a -0,55)	-0,72 (de -0,85 a -0,59)	2	-2,10 (de -2,65 a -1,55)	-2,15 (de -2,63 a -1,67)	2	-3,52 (de -8,74 a 1,70)	-4,14 (de -5,8 a -2,48)
Colesevelam	0	-	-0,5 (de -0,85 a -0,14)	0	-	0,89 (de -0,11 a 1,9)	0	-	-
Dapagliflozina	2	-0,43 (de -0,55 a -0,31)	-0,48 (de -0,62 a -0,33)	2	-2,10 (de -2,62 a -1,59)	-2,17 (de -2,78 a -1,57)	1	-4,5 (de -7,54 a -1,46)	-4,5 (de -7,97 a -1,03)
Empagliflozina	2	-0,64 (de -0,75 a -0,52)	-0,69 (de -0,81 a -0,57)	2	-1,74 (de -2,10 a -1,37)	-2,08 (de -2,52 a -1,63)	2	-4,41 (de -5,96 a -2,87)	-5,14 (de -6,8 a -3,48)
Empagliflozina/ linagliptina	0	-	-1,13 (de -1,34 a -0,92)	0	-	-2,07 (de -2,95 a -1,19)	0	-	-5,43 (de -8,39 a -2,47)
Exenatida	2	-0,79 (de -0,86 a -0,72)	-0,8 (de -0,92 a -0,67)	2	-2,76 (de -4,85 a -0,67)	-2,26 (de -3,15 a -1,37)	0	-	-2,84 (de -5,89 a 0,22)
Insulina glargina	0	-	-0,23 (de -1,49 a -0,97)	0	-	1,73 (de 0,8 a 2,66)	0	-	-
Glibenclamida	0	-	-1,29 (de -2,01 a -0,56)	0	-	2,2 (de 0,45 a 3,95)	0	-	-
Gliclazida	0	-	-0,7 (de -0,85 a -0,56)	0	-	1,19 (de 0,39 a 1,99)	0	-	-
Glimepirida	2	-0,95 (de -1,23 a -0,67)	-0,73 (de -0,82 a -0,64)	2	1,92 (de 0,78 a 3,06)	2,19 (de 1,84 a 2,54)	1	0,51 (de -3,08 a 4,10)	0,26 (de -1,44 a 1,96)
Glipizida	1	-0,47 (de -0,74 a -0,20)	-0,55 (de -0,68 a -0,42)	1	2,10 (de 0,85 a 3,35)	2,44 (de 1,8 a 8,3)	0	-	0,5 (de -3,69 a 4,69)
Linagliptina	2	-0,68 (de -0,81 a -0,54)	-0,64 (de -0,77 a -0,52)	1	0,40 (de -0,50 a 1,30)	-0,04 (de -0,62 a 0,54)	0	-	-1,58 (de -4,81 a 1,64)
Liraglutida	1	-1,00 (de -1,26 a -0,75)	-0,86 (de -1,0 a -0,71)	1	-0,90 (de -1,49 a -0,31)	-1,6 (de -2,12 a -1,08)	0	-	-3,04 (de -5,05 a -1,03)
Lixisenatida	1	-0,45 (de -0,69, a -0,22)	-0,56 (de -0,76 a -0,37)	1	-1,02 (de -1,96 a -0,08)	-1,15 (de -2,05 a -0,26)	0	-	-
Miglitol	1	-0,43 (de -0,70 a -0,16)	-0,43 (de -0,76 a -0,1)	1	-1,80 (de -2,78 a -0,82)	-1,8 (de -2,98 a -0,62)	0	-	-
Nateglinida	1	-0,44 (de -0,60 a -0,28)	-0,48 (de -0,67 a -0,29)	1	0,60 (de 0,13 a 1,07)	0,6 (de -0,2 a 1,4)	0	-	-
Pioglitazona	1	-0,76 (de -0,98 a -0,54)	-0,69 (de -0,83 a -0,55)	1	2,14 (de 1,32 a 2,96)	2,06 (de 1,31 a 2,81)	0	-	-2,74 (de -6,82 a 1,35)
Repaglinida	1	-1,08 (de -1,73 a -0,43)	-1,08 (de -1,75 a -0,41)	1	3,27 (de 1,88 a 4,66)	3,27 (de 1,73 a 4,81)	0	-	-
Rosiglitazona	3	-0,91 (de -1,38 a -0,44) <sup>b</sup>	-0,75 (de -0,9 a -0,6)	3	2,27 (de 1,84 a 2,70)	2,15 (de 1,65 a 2,66)	0	-	-
Saxagliptina	3	-0,50 (de -0,74 a -0,26) <sup>b</sup>	-0,51 (de -0,62 a -0,39)	2	-0,06 (de -0,32 a 0,20)	0,06 (de -0,45 a 0,57)	2	0,64 (de -1,86 a 3,13)	0,64 (de -2,13 a 3,41)
Sitagliptina	8	-0,67 (de -0,73 a -0,60)	-0,64 (de -0,71 a -0,57)	7	0,16 (de -0,12 a 0,45)	0,21 (de -0,1 a 0,53)	4	-2,11 (de -3,90 a -0,32) <sup>c</sup>	-1,88 (de -3,38 a -0,38)
Vildagliptina	5	-0,63 (de -0,83 a -0,43) <sup>b</sup>	-0,63 (de -0,72 a -0,53)	4	-0,16 (de -1,02 a 0,70) <sup>b</sup>	0,04 (de -0,37 a 0,44)	0	-	-3,88 (de -10,79 a 3,02)

DMP: diferencia de medias ponderadas; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; IC: intervalo de confianza; NMA: metanálisis en red.

<sup>a</sup> Números de ensayos mediante comparaciones directas. <sup>b</sup> I<sup>2</sup> > 50 %. <sup>c</sup> Valor de p del test de Egger < 0,5. Extraída de Mearns et al.<sup>5</sup>

**Tabla 4.** Eficacia del tratamiento hipoglucemiante en monoterapia

Resultado	Metformina	Sulfonilurea	Tiazolidinediona	iDPP-4	iSGLT2	Insulina basal	arGLP-1	Meglitinida	Inhibidor de la $\alpha$ -glucosidasa	Placebo
HbA <sub>1c</sub> , DME (IC del 95 %)	1	0,18 (0,01-0,34)	0,16 (0,00-0,31)	0,33 (0,13-0,52)	0,18 (-0,15-0,51)	0,13 (-0,24-0,51)	-0,04 (-0,31-0,23)	-0,09 (-0,42-0,24)	0,35 (0,12-0,58)	1,01 (0,84-1,18)
Fracaso terapéutico OR (IC del 95 %)	1	1,18 (0,86-1,65)	1,21 (0,87-1,67)	1,53 (1,16-2,01)	0,47 (0,31-0,71)	0,22 (0,01-0,51)	0,62 (0,37-1,04)	2,58 (1,43-4,66)	2,54 (0,67-9,60)	3,83 (2,88-5,10)

arGLP1: agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; DME: diferencia de medias estandarizada; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; IC: intervalo de confianza; iDPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; OR: *odd ratio*.

**Tabla 5.** Eficacia del tratamiento hipoglucemiante en biterapia

Resultado	Metformina	Sulfonilurea	Tiazolidinediona	iDPP-4	iSGLT2	Insulina basal	arGLP-1	Meglitinida	Inhibidor de la $\alpha$ -glucosidasa	Placebo
HbA <sub>1c</sub> , DME (IC del 95 %)		1	0,03 (-0,36-0,41)	-0,02 (-0,43-0,39)	0,17 (-0,49-0,82)	0,07 (-0,75-0,88)	0,10 (-0,41-0,62)	-0,83 (-1,80-0,14)	0,58 (-0,22-1,37)	1,24 (0,76-1,72)
Fracaso terapéutico OR (IC del 95 %)		1	1,18 (0,70-1,98)	1,37 (1,07-1,76)	0,68 (0,48-0,96)	0,10 (0,01-1,89)	0,84 (0,54-1,30)	1,16 (0,59-2,26)	12,4 (1,84-83,3)	3,43 (2,50-4,72)

arGLP1: agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; DME: diferencia de medias estandarizada; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; IC: intervalo de confianza; iDPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; OR: *odd ratio*.

HbA<sub>1c</sub> fue similar. Se considera un nivel moderado de evidencia.

- MTF + glitazonas frente a MTF + iDPP4. 5 estudios con 926 pacientes. La eficacia en la reducción de HbA<sub>1c</sub> fue ligeramente superior con glitazonas. Se considera un nivel moderado de evidencia.
- MTF + SU frente a MTF + iSGLT2. 3 estudios con 2933 pacientes. La eficacia en la reducción de HbA<sub>1c</sub> fue mayor con iSGLT2. Se considera un nivel moderado de evidencia.
- MTF + iDPP4 frente a MTF + iSGLT2. 4 estudios con 1278 pacientes. La eficacia en la reducción de HbA<sub>1c</sub> fue mayor con iSGLT2. Se considera un nivel moderado de evidencia.
- MTF + iDPP4 frente a MTF + arGLP1. 3 estudios con 1385 pacientes. La eficacia en la reducción de HbA<sub>1c</sub> fue mayor con arGLP1. Se considera un nivel moderado de evidencia.

También se estudió el efecto de la monoterapia con MTF frente a terapia combinada, una comparación *a priori* con resultado conocido, pues dos fármacos deben ser más eficaces que uno. Se realizan cinco comparaciones de MTF en monoterapia frente a MTF + iDPP4, MTF + iSGLT2, MTF + glitazonas (dos análisis) y MTF + SU. En todas ellas la biterapia fue más eficaz que la monoterapia.

En monoterapia, no se llevaron a cabo más que dos comparaciones con las SU: con iDPP4 y glitazonas, y las SU

presentaron la misma eficacia que las glitazonas y mayor que la de los iDPP4 (tabla 6).

En biterapia añadida a MTF, se realizaron también dos comparaciones con las SU: con iSGLT2 y glitazonas, y las SU presentaron la misma eficacia que las glitazonas y menor que la de los iSGLT2. Finalmente, la biterapia de MTF con iDPP4 o iSGLT2 o glitazonas o SU fue más eficaz en todos los casos que la monoterapia con MTF (tabla 6).

Puede concluirse que, en monoterapia, las SU son tan eficaces como las glitazonas y algo más eficaces que los iDPP4. En terapia combinada con MTF, las SU son tan eficaces como las glitazonas y menos eficaces que los iSGLT2. La terapia combinada de MTF y SU es más eficaz que la monoterapia con MTF sola.

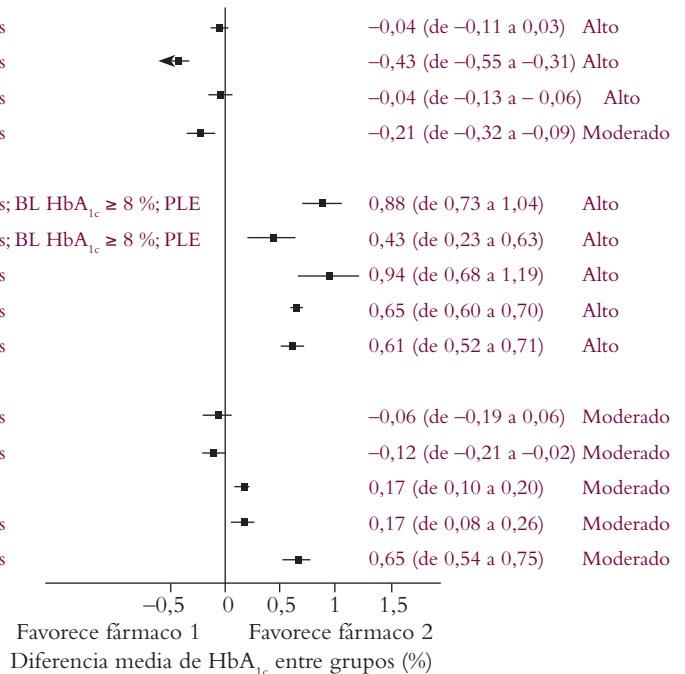
### PUNTOS CLAVE

- El control intensivo de la glucosa con gliclazida se asocia con una reducción a largo plazo de la enfermedad renal terminal, sin un mayor riesgo de eventos cardiovasculares o muerte. Estos beneficios son mayores con la función renal preservada y con presión arterial bien controlada.
- Las SU en monoterapia disminuyen la HbA<sub>1c</sub> más de lo que hasta ahora se había publicado.

- Dosis altas de SU no incrementan su eficacia en el descenso de la HbA<sub>1c</sub>.
- En monoterapia, las SU son tan eficaces como las glitazonas y algo más eficaces que los iDPP4.
- En terapia combinada con metformina, las SU son tan eficaces como las glitazonas y menos eficaces que los iSGLT2. La terapia combinada de metformina y SU es más eficaz que la monoterapia con metformina sola.
- Existen diferencias entre las distintas SU, de manera que gliclazida está respaldada por una gran evidencia y experiencia, donde ha demostrado que un gran porcentaje de pacientes alcanzan buen grado de control glucémico, ha conseguido mostrar disminución de complicaciones microvasculares, de riesgo de complicaciones graves de la diabetes y de enfermedad renal, y desarrollo de macroalbuminuria, sin aumentar los eventos cardiovasculares ni el peso.

**Tabla 6.** Eficacia del tratamiento hipoglucemiante en monoterapia o biterapia<sup>7</sup>

Comparación (fármaco 1 frente a fármaco 2)	Estudios, n	Participantes, n	Características del estudio	Magnitud del efecto (IC del 95 %)	Nivel de evidencia
<b>Monoterapias</b>					
MTF frente a TZD	23	6733	≤ 52 semanas	-0,04 (de -0,11 a 0,03)	Alto
MTF frente a DPP4	6	2813	≤ 52 semanas	-0,43 (de -0,55 a -0,31)	Alto
MTF frente a SU	15	5986	≤ 52 semanas	-0,04 (de -0,13 a -0,06)	Alto
MTF frente a DPP4	3	769	≤ 52 semanas	-0,21 (de -0,32 a -0,09)	Moderado
<b>Monoterapia con MTF frente a terapia combinada</b>					
MTF frente a MTF + TZD	7	1718	≤ 52 semanas; BL HbA <sub>1c</sub> ≥ 8 %; PLE	0,88 (de 0,73 a 1,04)	Alto
MTF frente a MTF + TZD	7	2022	≤ 52 semanas; BL HbA <sub>1c</sub> ≥ 8 %; PLE	0,43 (de 0,23 a 0,63)	Alto
MTF frente a MTF + SU	15	3756	≤ 52 semanas	0,94 (de 0,68 a 1,19)	Alto
MTF frente a MTF + DPP4	26	11285	≤ 52 semanas	0,65 (de 0,60 a 0,70)	Alto
MTF frente a MTF + SGLT2	9	2399	≤ 52 semanas	0,61 (de 0,52 a 0,71)	Alto
<b>MTF-terapia combinada</b>					
MTF + TZD frente a MTF + SU	8	3063	≤ 52 semanas	-0,06 (de -0,19 a 0,06)	Moderado
MTF + TZD frente a MTF + DPP4	5	926	≤ 52 semanas	-0,12 (de -0,21 a -0,02)	Moderado
MTF + SU frente a MTF + SGLT2	3	2933	104 semanas	0,17 (de 0,10 a 0,20)	Moderado
MTF + DPP4 frente a MTF + SGLT2	4	1278	≤ 52 semanas	0,17 (de 0,08 a 0,26)	Moderado
MTF + DPP4 frente a MTF + GLP1	3	1385	≤ 52 semanas	0,65 (de 0,54 a 0,75)	Moderado



DPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4; GLP1: agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; iSGLT2: inhibidor del cotransporte de sodio i glucosa; MTF: metformina, PLE: máxima verosimilitud, por sus siglas en inglés (*profile likelihood estimate*); SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SU: sulfonilurea; TZD: tiazolidinediona. Todas las variaciones de HbA<sub>1c</sub> corresponden a las diferencias absolutas entre dos puntos porcentuales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-72.
2. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, et al; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371(15):1392-406.
3. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, et al.; ADVANCE-ON Collaborative Group. Long-term Benefits of Intensive Glucose Control for Preventing End-Stage Kidney Disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care* 2016;39(5):694-700.
4. 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(5):973-84.

5. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(4):e0125879.
6. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316(3):313-24.
7. Maruthur NM, Tseng E, Hutflless S, Wilson LM, Suárez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164(11):740-51.



# Seguridad de las sulfonilureas

José Juan Alemán Sánchez<sup>1</sup>, Fernando Álvarez Guisasola<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médico de familia. Centro de Salud de Tacoronte. Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. <sup>2</sup> 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<sup>1,2</sup>.**

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<sup>3</sup>.

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<sup>4</sup>. **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)<sup>5-7</sup>. 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<sup>8</sup>. 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<sup>8</sup>. Los pacientes que habían sido dados de alta reciente de un hospital presentaban el riesgo más alto (4,5 episodios por 100 persona-años)<sup>9</sup>.

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<sup>10</sup>.
- 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<sup>11</sup>.

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<sup>11</sup>.

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<sup>11</sup>.

Algunos estudios han analizado si el perfil de gliclazida es efectivamente superior a otras SU y se han revisado recientemente<sup>12</sup>.

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<sup>13</sup>.

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<sup>14</sup>.

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  $\beta$  en comparación con la glimepirida y la glibenclamida podrían ser responsables de una sobreestimulación pancreática, lo que causaría menos hipoglucemias<sup>15,16</sup>.

**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<sup>17</sup>. 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<sup>18,19</sup>, 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<sup>20-23</sup>. 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<sup>24</sup>. 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<sup>25</sup>. 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<sup>26</sup>. 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<sup>27</sup>. 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<sup>28</sup>. 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<sup>29</sup>. 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<sup>30</sup>. 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)<sup>31</sup>, 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 precondicionamiento cardíaco y la consiguiente mayor mortalidad observada en los pacientes tratados con SU en algunos estudios<sup>32</sup>. Entre las funciones atribuidas a los canales K-ATP en el miocardio se encuentra la despolarización celular durante la isquemia y el precondicionamiento 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)<sup>33</sup>. Así pues, se cree que las SU disminuyen el efecto protector del precondicionamiento isquémico cardíaco a través de su acción sobre estos canales, facilitando con ello los resultados adversos CV observados en algunos estudios<sup>34-36</sup>.

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

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 precondicionamiento 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<sup>39</sup>. 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<sup>40</sup>. 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<sup>41</sup> y un menor riesgo de muerte por cualquier causa o de origen CV en comparación con el uso de glibenclamida<sup>42</sup>. Por último, una revisión sistemática y meta-análisis 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<sup>43</sup>.

En un estudio retrospectivo en la población danesa en el que se examinaba el riesgo de mortalidad y mor-

talidad 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<sup>44</sup> (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.

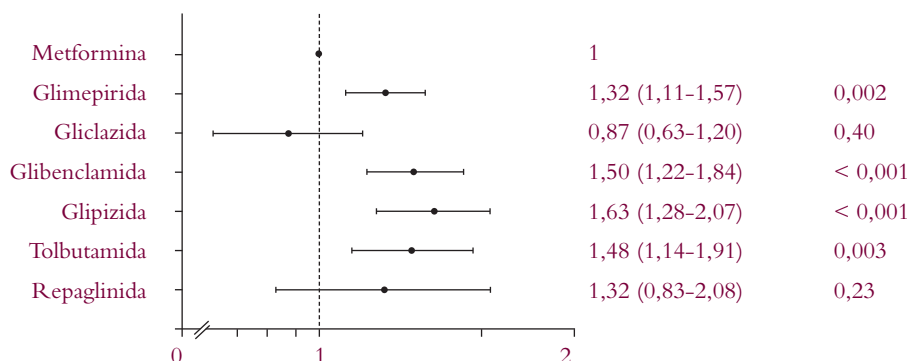
### SULFONILUREAS Y AUMENTO DE PESO

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<sup>27</sup>.

### 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 meta-análisis, 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<sup>45,46</sup>. Más recientemente, otro meta-análisis 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<sup>47</sup>.

Figura 1. Riesgo de mortalidad cardiovascular en monoterapia comparado con metformina<sup>44</sup>



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<sup>48</sup>, lo que incrementa la actividad de la fosfatasa alcalina y la osteocalcina<sup>49</sup>. 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<sup>50</sup>.

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])<sup>45</sup>. 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<sup>51</sup>. 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<sup>52</sup>. 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<sup>53</sup>. Similar ausencia de asociación se encontró en otro estudio basado en una población de 1964 pacientes en Rochester<sup>54</sup>. 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<sup>55</sup>. 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<sup>56</sup>. 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<sup>29</sup>.

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<sup>57</sup>.

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<sup>58</sup>. 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<sup>59</sup>.

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<sup>2</sup>), 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 glucémico 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)<sup>27</sup>.
- En pacientes con enfermedad CV, es preferible usar la gliclazida, la SU que mayor selectividad presenta por los receptores de SU pancreáticos<sup>28</sup>, 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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 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 response 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 mandibular 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.