



També en aquest número:

En el tractament de la hipertensió els IECA redueixen la mortalitat, però els ARA-II no
Macròlids i risc cardiovascular

pàg. 2

pàg. 3

bg

Nous hipoglucemians: pancreatitis i possiblement càncer de pàncrees

El març passat l'FDA i l'EMA van anunciar que revisarien el possible risc de pancreatitis i de càncer de pàncrees en pacients tractats amb els hipoglucemians que actuen sobre el sistema hormonal de les incretines.^{1,2}

Els fàrmacs que basen la seva acció en el pèptid anàleg del glucagó (GLP-1) són els **anàlegs del GLP-1** (exenatida, liraglutida) i els **inhibidors de la dipeptidil dipeptidasa-4 (DPP-4)** (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina). Són objecte d'una forta promoció, basada en el suposat avantatge que reduirien la concentració d'hemoglobina glicosilada (HbA1c) sense induir episodis d'hipoglucèmia greu ni promoure augment de pes. El seu consum és molt elevat. A Catalunya s'estima que hi ha uns 59.000 pacients tractats amb aquests fàrmacs (3.300 amb anàlegs del GLP-1 i 55.800 amb gliptines)

Els dos grups de fàrmacs poden causar **pancreatitis**.³ En un estudi retrospectiu de cohorts en nous usuaris d'antidiabètics orals, l'ús de sitagliptina no es va associar a un augment del risc d'ingrés o de mort en comparació d'altres hipoglucemians.⁴ No obstant, el nombre de persones exposades pot haver estat massa baix per detectar un augment significatiu del risc.⁵ En canvi, en un estudi observacional recent, amb 1.269 casos i 1.269 controls, el tractament amb **sitagliptina o exenatida** es va associar al doble de risc d'ingrés per pancreatitis aguda, en comparació del tractament amb altres hipoglucemians.⁶ S'hi van registrar 73 casos en pacients que prenen exenatida, i 141 en els tractats amb sitagliptina.

Aquestes dades ens recorden que **es coneixen poc els efectes adversos a llarg termini d'aquests fàrmacs sobre el pàncrees**. També ens fan memòria dels retards inacceptables d'actuació per part de les autoritats sanitàries: van passar tres anys entre que es va descriure el risc d'infart de miocardi propi de la rosiglitazona i la seva retirada del mercat.⁷

El mecanisme pel qual els anàlegs del GLP-1 i els inhibidors de la DPP-4 augmenten el risc de pancreatitis i de càncer, podria ser que aquests fàrmacs poden induir un augment del recanvi de cèl·lules ductals. En rosegadors els anàlegs del GLP-1 (exenatida i liraglutida) hi produeixen carcinoma medul·lar de tiroides; a més, s'han identificat receptors del GLP-1 en cèl·lules de carcinoma papil·lar de tiroides, que és el càncer de tiroides més freqüent en l'espècie humana.⁸

Diversos fàrmacs hipoglucemians han estat aprovats sobre la base del seu efecte sobre l'hemoglobina glicosilada, que és una **variable subrogada**.⁹ En altres paraules: tenen un efecte cosmètic sobre l'HbA1c, però no milloren el pronòstic de la malaltia ni el de les seves complicacions. Per exemple, la **rosiglitazona**, un fàrmac que no redueix la incidència de complicacions macrovasculars ni microvasculars ni tampoc no redueix la mortalitat, va ser retirada del mercat perquè augmentava en un 40% el risc d'infart de miocardi. Recentment l'FDA ha anunciat que exigirà a les companyies farmacèutiques que en els assaigs clínics amb nous hipoglucemians s'hi demostrï un efecte beneficiós

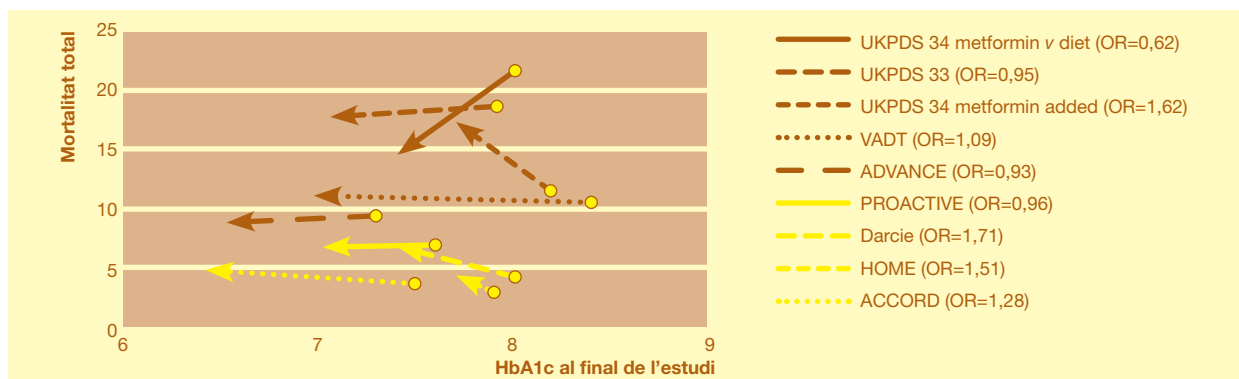


Figura 1. En 9 grans assaigs clínics sobre el tractament intensiu de la diabetis de tipus 2 s'hi van aconseguir reduccions de l'hemoglobina glicosilada en el grup d'intervenció. No obstant, excepte en l'UKPDS 34, la reducció de l'HbA1c no sols no es va acompanyar d'una reducció de la mortalitat, sinó fins i tot d'un augment. L'HbA1c no és un bon indicador pronòstic en la diabetis de tipus 2, en part perquè una HbA1c baixa pot reflectir episodis d'hipoglucèmia, que són molt perjudicials per al pacient.

sobre alguna variable dura. No obstant, aquests fàrmacs encara s'aproven sobre la base del seu efecte sobre l'HbA1c, i són fortament promoguts amb l'argument que aconseguixen un millor control de la glucèmia.¹⁰ De fet, en una revisió sobre els principals assaigs clínics de tractament de la diabetis no s'hi va concloure que la reducció de l'HbA1c s'acompanyi d'una reducció de la mortalitat, excepte en l'assaig clínic UKPDS 34, comparatiu entre metformina i dieta sola.¹¹

D'altra banda, els grans assaigs clínics publicats el 2008 (ACCORD, ADVANCE i VADT) van mostrar que el tractament hipoglucemiant intensiu no redueix el risc cardiovascular, i fins i tot pot augmentar la mortalitat (vegeu la figura 1). La regulació intensiva i indiscriminada de la glucèmia no millora el pronòstic, i creix la importància que s'atorga a evitar els episodis d'hipoglucèmia.¹² Basar-se en els assaigs amb variables subrogades com a únic criteri per a la presa de decisions clíniques pot posar en perill la salut dels pacients. Excepte en algunes circumstàncies excepcionals, els nous fàrmacs no s'haurien d'aprovar només a partir de variables subrogades.

Els inhibidors del GLP-1 i els inhibidors de la DPP-4 augmenten el risc de pancreatitis, i po-

drien augmentar també el de càncer de pàncrees. Apart que, pel que se'n sap, és difícil imaginar que en pugui treure benefici algun pacient, i per tant no en recomanem l'ús, estan contraindicats en pacients amb factors de risc de pancreatitis, com antecedent de pancreatitis, litiasi biliar, alcoholisme o hipertrigliceridèmia greu.

Bibliografia

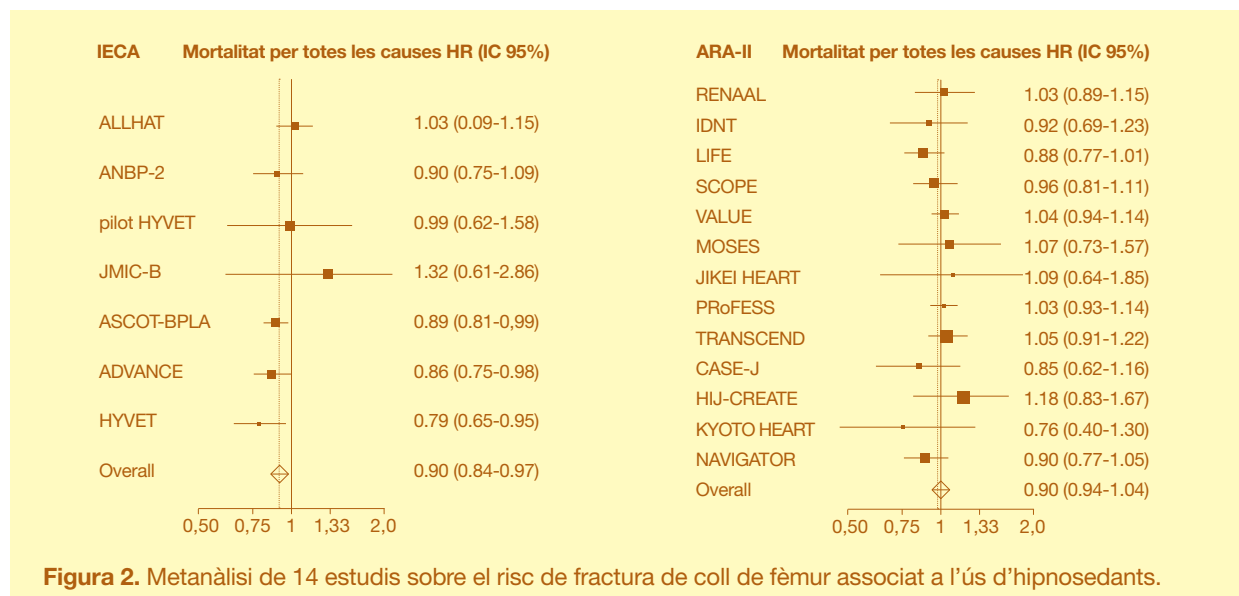
- 1 FDA Drug Safety Communication. FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes. 14 de març de 2013.
- 2 European Medicines Agency. European Medicines Agency investigates findings on pancreatic risks with GLP-1-based therapies for type-2 diabetes. European Medicines Agency, 2013.
- 3 Butll Groc 2010;23:9-12.
- 4 Eurich DT, Simpson S, Senthilselvan A, Asche CV, Sandhu-Minhas JK, McAlister FA. BMJ 2013;346:f2267.
- 5 Segal J. BMJ 2013;346:f3051.
- 6 Singh S, Chang H-Y, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. JAMA Intern Med 2013;173:534-39.
- 7 Gier B, Butler PC. JAMA Intern Med 2013;173:539-41.
- 8 Cohen D. BMJ 2013;346:f3680.
- 9 Butll Groc 2008;21:9-12.
- 10 Svensson S, Menkes DB, Lexchin J. JAMA Intern Med 2013;173:611-12.
- 11 Badgett R, Dong F, Aung K. BMJ 2011;343:654.
- 12 Slomski A. JAMA 2013;309:2536-37.

bg

En el tractament de la hipertensió els IECA redueixen la mortalitat, però els ARA-II no

Una revisió sistemàtica i metanàlisi de 20 assaigs clínics en pacients hipertensos indica que els IECA hi redueixen la mortalitat cardiovascular i la mortalitat per totes les causes, però els antagonistes de l'angiotensina (ARA-II) no la redueixen.

S'hi van incloure 20 assaigs clínics, amb un total de 158.998 pacients. S'hi va observar que els IECA redueixen la mortalitat per totes les causes en un 10% [RR=0,90 (IC95%, 0,84-0,97)], però els ARA-II no [RR=0,99 (IC95%, 0,94-1,04)] (vegeu la figura 2). Aquesta diferència entre els



IECA i els ARA-II en el seu efecte sobre la mortalitat va ser estadísticament significativa. Tal com comenten els autors, atesa l'elevada prevalença de la hipertensió arterial, l'ús preferent d'IECA sobre els ARA-II pot reduir el nombre de morts de manera considerable (i a un cost inferior).¹

S'han proposat diverses explicacions d'aquestes diferències d'eficàcia. Per exemple, els IECA, en inhibir la degradació de bradicinina, poden millorar la funció endotelial en les grans artèries; els ARA-II podrien promoure la proliferació, la inflamació i la fibrosi vasculars, fet que explica-

ria l'augment del risc d'infart de miocardi.²

Sempre que sigui ben tolerat pel que fa a la tos, per al tractament de la hipertensió arterial és preferible un IECA a un antagonista de l'angiotensina, perquè els IECA hi redueixen la mortalitat.

Bibliografia

- 1 van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Eur Heart J 2012;33:2088-97.
- 2 Ruschitzka F, Taddei S. Eur Heart J 2012;33:1996-98.

bg

Macròlids i risc cardiovascular

Alguns antibiòtics, com les fluoroquinolones i els macròlids, poden allargar l'interval QT i produir arítmies greus.¹

El mes de març, l'FDA va alertar del risc d'allargament de l'interval QT i d'arítmies potencialment mortals en pacients tractats amb **azitromicina** i va incloure informació sobre aquest risc a les fitxes tècniques d'aquests fàrmacs.² L'FDA recomana no prescriure azitromicina a pacients amb algun factor de risc, com interval QT llarg, hipopotassèmia, hipomagnesèmia, bradicàrdia o tractament amb alguns antiarítmics (quinidina, procaïnamida, amiodarona, sotalol) que poden allargar el QT.

En un estudi de cohorts en població atesa per Medicaid als EUA, s'hi va observar un augment de la **mortalitat** cardiovascular i de la mortalitat per qualsevol causa en pacients tractats amb

azitromicina durant els dies de tractament, en comparació dels tractats amb amoxicil·lina.³ **Es calcula que per cada milió de prescripcions d'azitromicina es produïrien 47 morts cardiovasculars més que per milió de prescripcions d'amoxicil·lina; en els pacients de més risc cardiovascular hi hauria 245 morts addicionals per milió d'episodis.** El risc de mort cardiovascular va ser superior amb azitromicina que amb ciprofloxacina, però no va ser diferent del de levofloxacina.

Alguns autors consideren que cal interpretar aquests resultats amb prudència, perquè en dos assaigs clínics controlats amb placebo amb un total d'11.759 pacients amb cardiopatia isquèmica estable, no s'hi va observar un augment de la mortalitat amb 600 mg d'azitromicina a la setmana durant 3 a 12 mesos.⁴⁻⁶ No obstant, el fet que la mortalitat cardiovascular estigués aug-

mentada només durant els 5 dies de tractament amb azitromicina (i ja no entre el sisè i el desè dia) fa pensar que la relació és causal.

En contrast amb l'estudi esmentat anteriorment, en un estudi de cohorts sobre la totalitat de la població de Dinamarca no s'hi va registrar un augment de la mortalitat de causa cardiovascular associat amb l'ús d'azitromicina en comparació de penicil·lina V.⁷ Com indiquen els autors, no obstant, els pacients danesos tenien menys risc cardiovascular que els del primer estudi de manera que l'azitromicina produiria mort sobtada només en els pacients amb malaltia cardiovascular. (No us fa pensar que a Dinamarca la penicil·lina V sigui un dels antibiòtics més prescrits?).

En una anàlisi de dos estudis prospectius de cohorts, en pacients amb exacerbacions d'MPOC o amb pneumònia adquirida a la comunitat, l'ús de **claritromicina** també es va associar a un augment de la **morbimortalitat cardiovascular**.⁸ Els tractaments més llargs es van associar a més risc cardiovascular.

Atès que en pacients amb pneumònia adquirida a la comunitat els macròlids poden tenir avantatges d'eficàcia sobre altres antibiòtics, cal valorar-ne la relació benefici-risc segons les carac-

terístiques de cada pacient. S'ha de considerar el risc d'arítmia no només dels macròlids, sinó també d'altres antibiòtics com les fluoroquinolones. De fet, la grepafloxacin va ser retirada del mercat per aquest motiu.⁹ A l'hora de prescriure'ls, s'ha de tenir en compte aquest risc, sobretot en pacients amb factors de risc cardiovascular, els que reben tractament amb algun fàrmac que allargui l'interval QT, i en situacions en les quals el tractament antibacterià hi té una eficàcia limitada.

Podeu consultar una llista dels fàrmacs que poden allargar l'interval QT a: www.azcert.org

Bibliografia

- 1 NPS Direct. 17 d'abril de 2013.
- 2 U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. Drug Safety Communications 2013.
- 3 Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein M. N Engl J Med 2012;366:1881-90.
- 4 Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA, et al, for the ACES Investigators. N Engl J Med 2005;352:1637-45.
- 5 O'Connor CM, Dunne MW, Pfeffer M A, for the Investigators in the WIZARD Study. JAMA 2003;290:1459-66.
- 6 Knirsch CA, Chandra R. N Engl J Med 2012;367:772-73.
- 7 Svanström H, Pasternak B, Hviid A. N Engl J Med 2013;368:1704-12.
- 8 Schembri S, Williamson PA, Short PM, et al. BMJ 2013;346:f1235.
- 9 Butll Groc 1999;12:19.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció C Aguilera, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè editorial A Agustí, C Asensio, JM Castel, G Cereza, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.cat. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús saludable dels medicaments.

Els articles i notes publicats a Butlletí Groc no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense autorització escrita.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos document acreditatiu).



Centre Col·laborador de l'OMS
per a la Recerca i la Formació
en Farmacoepidemiologia



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.