

bg

Prescripción saludable de medicamentos en tiempos de crisis (2)

En el número anterior del Butlletí reflexionamos sobre la mejora de la efectividad y la seguridad del uso de medicamentos en el sistema de salud. En este número y en el siguiente examinamos si determinados fármacos de reciente introducción en terapéutica, en los que el sistema de salud invierte importantes recursos, son verdaderas innovaciones. Nos preguntamos si ofrecen alguna ventaja en términos de eficacia, de seguridad, de conveniencia o de coste, para la mayoría de los pacientes o para algún subgrupo específico.

El mercado de la diabetes

Los recursos destinados al tratamiento de la diabetes tipo 2 son enormes, y contribuyen de manera considerable al aumento de los costes en la atención primaria. Los antidiabéticos son el grupo terapéutico con mayor incremento del gasto a cargo del ICS en los últimos años (véase el Cuadro 1).

Insulina, insulina glargina y otros análogos

El caso de las insulinas es complejo: en los últimos años se han comercializado los análogos de la insulina, que no ofrecen un efecto beneficioso claro en comparación con las insulinas convencionales, en términos de regulación de la glucemia o disminución de los episodios de hipoglucemia.¹ Se necesita más experiencia para conocer su seguridad a largo plazo; sorprende la escasez de estudios de seguimiento de poblaciones reales (en contraposición a la gran cantidad de ensayos clínicos).² Los fabricantes han conseguido ir retirando paulatinamente los productos de insulina humana y sustituirlos por los análogos, de precio mucho más elevado, con diferentes técnicas de promoción, como por ejemplo ofrecer apoyo de enfermería a cargo del laboratorio farmacéutico para facilitar la insulinización de pacientes con diabetes de tipo 2.³ Éste ha sido el panorama del mercado durante años.

La diabetes de tipo 2 se ha relacionado con un aumento del riesgo de diferentes neoplasias.

Cuadro 1. Algunos fármacos que han generado más gasto durante el 2010 a cargo del ICS.

- En los centros gestionados por el ICS, de 2010 a 2011 el gasto en **antidiabéticos** aumentó en 7,5 M€ (que equivale a un 9,54%), hasta 87,5 M€. Una especialidad de **insulina glargina** fue el tercer medicamento por importe (más de 12 M€).
- Entre los fármacos que actúan sobre el aparato respiratorio más prescritos por importe, destacan los **estimulantes β de larga duración**. En concreto, las combinaciones de salmeterol o formoterol con corticoides suponen un gasto de 58,4 M€. Si se suma el tiotropio, llegan a 77,8 M€.
- Los **hipolipemiantes** son el quinto grupo que generó más gasto en 2011 en Cataluña a cargo del ICS. La atorvastatina fue el principio activo más prescrito por importe, con un gasto de más de 24 M€. Sorprende que una de las especialidades que contiene **ezetimiba**, el Ezetrol®, sea uno de los medicamentos más prescritos por importe, con un gasto de más de 8 M€.
- A pesar de la falta de pruebas sobre su eficacia, el **aliskireno** es uno de los fármacos con mayor incremento de gasto respecto al año anterior; de enero a noviembre de 2011 se gastaron más 2,5 M€.
- En el 2011 el gasto en **memantina** y **donepecilo** fue de más de 30 M€.

Varios factores, como la hiperinsulinemia, la hiperglucemia o la inflamación, podrían explicar esta relación. En el año 2009 se publicaron varios estudios observacionales que relacionaron la insulina glargina con un incremento del riesgo de cáncer.⁴ La EMA anunció que revisaría los datos. Estudios publicados en los últimos años han confirmado que el tratamiento con metformina se asociaría a un menor riesgo de cáncer, y la insulina a un riesgo más alto.⁵⁻⁹ A la hora de escoger una opción para iniciar tratamiento con insulina en un paciente diabético, hay que tener en cuenta la incertidumbre sobre la insulina glargina. Probablemente es preferible la insulina humana sobre los análogos de la insulina.¹⁰

En el Reino Unido, a principios de 2011 una evaluación concluyó que en la diabetes de tipo 2 los análogos de la insulina no tenían el valor que el NHS estaba pagando. Otras organizaciones sanitarias se hicieron eco de estos resultados. En 2006, el IQWiG alemán –en cierto modo análogo al NICE británico– concluyó que los análogos no debían ser financiados por el sistema público. La guía del NICE recomienda utilizar la insulina humana como primera opción, mientras que los análogos se reservan como una alternativa en determinadas circunstancias.¹¹ Datos de la Universidad de Cardiff sugieren que si al 50% de los que tienen pautado un análogo se les hubiera prescrito una insulina humana, el NHS se habría ahorrado casi 250 M£ en los últimos cinco años. Un estudio reciente encontró que si todos los análogos de insulina dispensados en el Reino Unido entre 2000 y 2009 hubieran sido sustituidos por alternativas humanas, se hubiesen podido ahorrar 625 M£.¹²

El debate sobre los análogos de la insulina y la insulina humana es sólo una parte del debate sobre financiación del tratamiento de la diabetes y, de manera más amplia, sobre las políticas sanitarias preventivas (por ej., regulación de refrescos, otras bebidas y determinados alimentos, educación sanitaria). En un estudio en pacientes diabéticos insulinizados seguidos durante 10 años se observó que la HbA1c sólo se reducía en un 0,1% y se mantenía en un 8,6%, aunque los costes atribuidos a la diabetes en atención primaria se incrementaron de manera considerable. En estas condiciones, ¿estamos realmente obteniendo algún beneficio de la inversión realizada en el tratamiento de la diabetes?

Por otra parte, los resultados neutros o negativos de los ensayos clínicos sobre el tratamiento “intensivo” de la diabetes de tipo 2 plantean dudas sobre la práctica frecuente de controles de glucemia y su coste comparado.

Nuevos hipoglucemiantes

Los **nuevos grupos de hipoglucemiantes** comercializados para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 actúan sobre el sistema hormonal de las incretinas. Las llamadas “gliptinas”, **sitagliptina** (Januvia[®], Tesavel[®], Xelevia[®], y en combinación con metformina (Efficib[®], Janumet[®], Velmetia[®]), **vildagliptina** (Galvus[®], y combinada con metformina Eucreas[®]) y la recién aprobada **saxagliptina** (Onglyza[®]), inhiben la DPP-4 o dipeptidilpeptidasa 4, enzima que degrada el péptido análogo del glucagón (GLP-1). La **exenatida** (Byetta[®]) y la **liraglutida** (Victoza[®]) son análogos del GLP-1 de administración por vía subcutánea. Han sido objeto de una **fuerte promoción**, basada en la supuesta ventaja de que reducirían la concentración de hemoglobina glicosilada (HbA1c) sin inducir episodios de hipoglucemia grave ni promover aumento de peso. Fruto de esta presión comercial, su consumo en Cataluña ha aumentado considerablemente.

Su aprobación se ha basado en el efecto sobre la hemoglobina glicosilada (HbA1c). No obstante, la validez de esta **variable subrogada** para predecir el riesgo de complicaciones de la diabetes es más que dudosa. De hecho, en los últimos años se ha comprobado que la recientemente retirada rosiglitazona incrementaba el riesgo de infarto de miocardio. Los grandes ensayos clínicos han mostrado que el tratamiento intensivo de la glucemia aumenta la mortalidad. Actualmente se considera pues que la HbA1c es una variable subrogada inadecuada como indicador del efecto terapéutico en la diabetes de tipo 2 (véase el Cuadro 2).

No se ha demostrado que los nuevos hipoglucemiantes reduzcan las complicaciones de la diabetes ni la mortalidad cardiovascular. Por otra parte, se han asociado a reacciones adversas graves. Las gliptinas pueden aumentar el riesgo de infecciones y de reacciones de hipersensibilidad, y la exenatida y la liraglutida producen náusea muy a menudo. Se han notificado casos graves de pancreatitis con ambos grupos de fármacos y preocupa el posible riesgo carcinogénico de los análogos del GLP-1.¹³ Un análisis reciente de las notificaciones recibidas en la FDA sugiere que la exenatida y la sitagliptina pueden aumentar el riesgo de pancreatitis y de cáncer de páncreas.¹⁴ Este artículo, que había sido publicado en línea a principios de año, fue retirado de la web de la revista Gastroenterology por presiones de los fabricantes.¹⁵ Dado que no se conoce su relación beneficio-riesgo a largo plazo, se consideran fármacos de tercera línea y se deben utilizar con mucha prudencia.

Cuadro 2. Objetivos en el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

- Los nuevos fármacos para la diabetes de tipo 2 son aprobados por su efecto sobre la hemoglobina glicosilada, una **variable subrogada**.
- Un tratamiento que reduzca la concentración de HbA1c puede ser clínicamente ineficaz, o incluso perjudicial para el paciente.¹
- Contrariamente a lo que se esperaba, en los ensayos clínicos, la **regulación intensiva** de la glucemia ha dado lugar a un aumento de la mortalidad.^{2,3}
- En personas con diabetes de tipo 2, la regulación de la glucemia parece ser menos eficaz para reducir el riesgo cardiovascular que la disminución de la presión arterial o del colesterol:
 - por cada 1.000 personas tratadas con un control más intensivo de la glucemia (reducción de HbA1c de 0,9%), sólo se evitarían 8 acontecimientos cardiovasculares,
 - por cada 1.000 en las que se redujera el colesterol en 1 mmol/L se evitarían 23,
 - por cada 1.000 en las que se redujera la presión arterial en 10/5 mm Hg se evitarían 29.
- En el tratamiento de la diabetes de tipo 2 se recomienda un **abordaje multifactorial e individualizado**. Una buena regulación de la glucemia, junto con la modificación del estilo de vida, la presión arterial y la dislipemia parece prevenir más complicaciones que un abordaje más estrecho centrado en la regulación intensiva de la glucemia.⁴

1. Moynihan R. BMJ 2011;343:d5160. www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=91893

2. Accord Study Group. NEJM 2011;364:818-28.

3. Havas S. Arch Intern Med 2009;169:150-54. www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=85120

4. MeRec Bull 2011;21:1-9. www.npc.nhs.uk/merec/cardio/diabetes2/merec_bulletin_vol21_no5.php

Asma y EPOC

Hace años que se discute la seguridad de los **estimulantes β-adrenérgicos** inhalados de larga duración (salmeterol o formoterol) para el tratamiento del asma. En 2003 se anunció la interrupción precoz del ensayo clínico SMART, porque el salmeterol sin corticoide se asoció a un aumento significativo del riesgo de episodios graves de asma y de la mortalidad.¹⁶ Tras su publicación, la FDA completó un metanálisis de 110 ensayos clínicos sobre tratamiento del asma, con un total de 60.000 pacientes, cuyos resultados mostraron que los estimulantes β-adrenérgicos de larga duración incrementan la incidencia de una variable combinada de muerte por asma, intubación o ingreso.¹⁷ Después de que un comité asesor de la FDA recomendara prohibir el uso de salmeterol y formoterol para el tratamiento del asma, la FDA optó por obligar a los fabricantes a advertir en los envases que estos fármacos no pueden ser usados sin un corticoide acompañante, y que sólo deberían utilizarse durante el menor tiempo posible.¹⁸

Para el tratamiento del asma se recomienda una estrategia escalonada según la gravedad y revisar el tratamiento de manera periódica. Los estimulantes β-adrenérgicos de larga duración (salmeterol, formoterol) no son de elección para el tratamiento ocasional del broncospasmo. Están indicados para añadir a los corticoides en pacientes en los que éstos no son suficientemente efectivos.¹⁹

La seguridad de los **anticolinérgicos inhalados** en pacientes con EPOC ha sido motivo de controversia por la incertidumbre sobre un posible

riesgo cardiovascular. En un metanálisis de ensayos clínicos publicado en 2008, con casi 15.000 pacientes en 17 ensayos clínicos, se observó que el tratamiento de la EPOC con anticolinérgicos inhalados (ipratropio o tiotropio) se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular (incidencia de IAM de 0,8% en los grupos control y 1,2% en los grupos tratados, es decir un infarto adicional por cada 174 pacientes tratados durante un año) y de la mortalidad cardiovascular (de 0,5% y 0,9% respectivamente, es decir una muerte adicional de origen cardiovascular por cada 40 pacientes tratados).²⁰ Sin embargo, en el ensayo UPLIFT, en 5.993 pacientes con EPOC, publicado después del metanálisis, no se observó aumento significativo de la morbimortalidad cardiovascular.²¹

En otro metanálisis de cinco ensayos clínicos en 6.522 pacientes con EPOC, la mortalidad en los tratados con tiotropio con sistema de inhalación Respimat (Spiriva Respimat®) fue de 2,6% por año, en comparación con 1,8% con placebo (una muerte adicional por cada 124 pacientes tratados durante un año con 5 mg de tiotropio en vez de placebo).²²

En Europa el tiotropio se utiliza con dos sistemas de inhalación diferentes: el dispositivo HandiHaler en polvos (Spiriva HandiHaler®) y el sistema de inhalador Respimat en solución (Spiriva Respimat®). En un análisis reciente se observó un aumento no significativo de la mortalidad por todas las causas con el tiotropio con dispositivo Respimat frente a placebo.²³ En cambio, el uso de tiotropio en polvo (HandiHaler) se asoció a una reducción de la mortalidad. Dado que no se conocen las causas de esta diferencia y mientras no se disponga de más estudios, la Agencia

británica recomendó no superar la dosis máxima recomendada de ambas presentaciones y utilizar el dispositivo RespiMAT con mucha precaución en pacientes con arritmias cardíacas. Se ha sugerido que con este sistema de inhalador se alcanzarían concentraciones plasmáticas más elevadas del anticolinérgico que con la formulación en polvo, o bien que el benzalconio, uno de los excipientes utilizados en la solución, podría favorecer la sensibilidad y el broncospasmo subsiguiente.²⁴ A falta de estudios comparativos entre las dos presentaciones, la formulación en polvo se considera más segura.²⁵

Conclusiones

El aumento de la prevalencia de obesidad y diabetes de tipo 2, previsto desde hace años, impulsó la investigación y desarrollo de nuevos fármacos antidiabéticos, análogos de la insulina o bien hipoglucemiantes con un nuevo mecanismo de acción. No hay pruebas de que los análogos de la insulina sean superiores a esta última, ni de que los nuevos hipoglucemiantes contribuyan a disminuir la morbimortalidad asociada a la diabetes. Las únicas "pruebas" de la eficacia de estos últimos consisten en efectos cosméticos sobre la hemoglobina glicosilada, una variable subrogada cuyo valor predictivo en la diabetes de tipo 2 (no en la de tipo 1) ha sido desmentido por los resultados de los recientes grandes ensayos clínicos. Se gastan recursos considerables en disminuir la HbA1c, con resultado sanitario incierto.

El gasto en medicamentos para patología broncopulmonar también crece de manera desproporcionada. Los estimulantes β -adrenérgicos de efecto prolongado, evaluados sobre todo en ensayos clínicos en el tratamiento del asma, han

sido promovidos sobre todo para el tratamiento de formas leves de asma y para el de la EPOC. Los anticolinérgicos inhalados han sido objeto de un uso mucho más amplio que el que sería de esperar por los resultados de los ensayos clínicos. Su desarrollo clínico se ha centrado en pacientes sin morbilidad cardiovascular, pero alrededor de la mitad de los pacientes con EPOC tienen riesgo cardiovascular elevado. Los efectos adversos respiratorios y cardiovasculares de estos dos grupos de fármacos son inciertos.

Bibliografía

1. Sumeet R, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. *CMAJ* 2009;180:385-97.
2. *Butllé Groc* 2006;19:9-12.
3. Cohen D, Carter P. *BMJ* 2011;342:18-21.
4. Smith U, Gale EAM. *Diabetologia* 2009;52:1699-708.
5. Renehan A, Smith U, Kirkman MS. *Lancet* 2010;375:2201-02.
6. Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. *Diabetologia* 2009;52:1766-77.
7. Monami M, Colombi C, Balzi D, et al. *Diabetes Care* 2011;34:129-31.
8. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. *CA Cancer J Clin* 2010;60:207-21.
9. Ruiter R, Visser LE, van Herk-Sukel MP, Coebergh JW, Haak HR, Geelhoed-Duijvestijn PH, et al. *Diabetes Care* 2012;35:119-24.
10. Insulina glargina i risc de càncer. A: Actualització en Farmacologia. Update 2010.
11. *MeReC Bull* 2011;21:1-9.
12. Holden SE, Poole CD, Morgan CL, Currie CJ. *BMJ Open* 2011;1:e000258.
13. *Butllé Groc* 2010;23:9-12.
14. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. *Gastroenterology* 2011; 141:150-56.
15. Hawkes, N. *BMJ* 2011;342:842-43.
16. *Butllé Groc* 2003;16:9-11.
17. Kramer JM. *NEJM* 2009;360:1592-95.
18. Chowdhury BA, Dal Pan G. *N Engl J Med* 2010;362:1169-71.
19. Chowdhury BA, Seymour SM, Levenson MS. *N Engl J Med* 2011;364:2473-75.
20. Singh S, Loke YK, Furberg CD. *JAMA* 2008;300:1439-50.
21. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al, for the UPLIFT Study Investigators. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
22. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. *BMJ* 2011;342:d3215.
23. *Drug Safety Update* 2010;4:H2.
24. Seed MJ, Cullinan P, Agius R. *BMJ* 2011;343:d4483.
25. Cates CJ. *BMJ* 2011;342:d2970.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comité 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.es. La *Fundació Institut Català de Farmacologia* es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso saludable de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en *Butllé Groc* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando documento acreditativo).



Centro Colaborador de la OMS
para la Investigación y la Formación
en Farmacoepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniqui-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.