

També en aquest número:

Allargament de l'interval QT per fàrmacs
Novetats de la Targeta Groga

pàg. 7
pàg. 8

Efectes indesitjats dels nous tractaments de la diabetis

En els darrers anys s'han desenvolupat nous fàrmacs per al tractament de la diabetis de tipus 2. L'**acarbosa** (Glucobay®, Glumida®) i el **miglitol** (Diastabol®, Plumarol®) van ser comercialitzats fa uns anys¹ i s'acaben d'autoritzar dues tiazolidindiones, la **pioglitazona** i la **rosiglitazona** (Avandia®). Per altra banda, els resultats d'assaigs clínics recents, sobretot l'UKPDS, han donat lloc a modificacions del tractament, entre elles la prescripció de **metformina** a molts pacients que abans no la rebien. En aquest número revisem alguns aspectes de l'ús i els efectes indesitjats associats a aquests tractaments.

Molts pacients amb hiperglucèmia i símptomes de diabetis de tipus 2 milloren i normalitzen els seus paràmetres metabòlics amb un ajust dietètic i exercici. Per als pacients que a més a més necessiten tractament farmacològic per via oral, es disposa de diversos medicaments amb mecanismes d'acció diferents. Les sulfonilurees són els fàrmacs de primera elecció. Atès que totes elles tenen una eficàcia similar, cal seleccionar-ne una segons les característiques farmacocinètiques que s'ajustin millor a les necessitats de cada pacient.² Per als pacients amb obesitat important (IMC > 30) es recomana la metformina. L'acarbosa o el miglitol poden estar indicats en els pacients que no en tenen prou amb dieta, i/o una sulfonilurea o metformina. La insulinoteràpia està indicada quan el tractament amb dieta i antidiabètics orals no ha estat suficient i, de manera transitòria, durant la gestació i la lactància, així com en situacions d'estrès físic.²

Nous fàrmacs

Les tiazolidindiones són un nou grup d'antidiabètics orals. Actuen per un mecanisme d'acció semblant al de les biguanides. Disminueixen la neoglucogènesi hepàtica i augmenten la sensibilitat a la insulina del múscul i del teixit adipós. Al contrari que les sulfonilurees, no estimulen la secreció d'insulina.³

La primera tiazolidindiona, la troglitazona, va ser retirada poc després de la seva comercialització al Regne Unit, perquè va ser incriminada en casos greus d'hepatotoxicitat.⁴ Als Estats Units va romandre més temps comercialitzada, i recentment s'ha suggerit que això s'ha degut a comportaments irregulars de funcionaris de la FDA.⁴ Recentment, l'Agència Europea del Medicament ha autoritzat la pioglitazona i la rosiglitazona per al tractament dels pacients que no es normalitzen amb monoteràpia. Les indicacions aprovades són en combinació amb metformina en pacients obesos, o bé amb una sulfonilurea quan la metformina no és tolerada o està contraindicada.^{6,7} A l'hora de redactar aquest butlletí, a Espanya s'acaba de comercialitzar la rosiglitazona. La pioglitazona està autoritzada i pendent que la comercialització es faci efectiva.

La reacció adversa més freqüent de les tiazolidindiones és una disminució del nivell d'hemoglobina i de l'hematòcrit, sobretot durant els primers mesos de tractament. Sembla que podria estar relaciona-

da amb un increment del volum plasmàtic i en general no dona lloc a símptomes d'anèmia.³ De fet, en diferents estudis experimentals s'havien descrit quadres de retenció de líquids, hemodilució i casos d'edema pulmonar i perifèric en pacients amb insuficiència cardíaca (IC) prèvia, que van motivar la inclusió d'aquesta informació a la fitxa tècnica.³ Posteriorment s'han notificat nous casos de descompensació d'IC per troglitazona,⁸ rosiglitazona⁹ i pioglitazona.¹⁰ Per aquest motiu, aquests fàrmacs es consideren contraindicats en pacients amb IC, i es recomana una supervisió rigorosa dels pacients amb disminució de la reserva cardíaca.

D'altra banda, les tiazolidindiones alteren el metabolisme lipídic perquè incrementen la degradació de triglicèrids.³ S'ha vist que la rosiglitazona augmenta el nivells de colesterol total, LDL i HDL entre un 10 i un 20%; no obstant, el quocient colesterol total/HDL no es modifica o disminueix lleugerament, i els canvis de les concentracions plasmàtiques de triglicèrids són molt variables.⁷ Amb pioglitazona, s'han observat augments menors de colesterol-LDL, així com disminució dels triglicèrids.⁶ Calen estudis de seguiment a llarg termini que avaluin si aquesta alteració del perfil lipídic té algun impacte sobre la morbiditat de causa cardiovascular.

Tot i que s'havia proposat que l'hepatotoxicitat no era un efecte de classe, la rosiglitazona i la pioglitazona són fàrmacs estructuralment molt similars a la troglitazona i, de fet, ja s'han descrit casos d'augment moderat de les transaminases i algun cas d'insuficiència hepàtica per rosiglitazona.^{11,12} Per tant, es recomana una determinació basal d'ALT en pacients que han de rebre tractament amb aquests fàrmacs, i que una vegada iniciat el tractament es supervisi el pacient cada dos mesos durant el primer any. Si presenta icterícia o augment d'ALT de més de tres vegades el valor normal, cal retirar el fàrmac.^{6,7}

Fàrmacs antics: metformina

Els resultats de l'assaig *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) van mostrar que en pacients obesos, el tractament intensiu amb metformina (Dianben[®]) redueix de manera significativa les complicacions microvasculars i la mortalitat global.¹³ Com a conseqüència, ha augmentat el nombre de pacients tractats, i per tant la possibilitat d'observar-ne efectes indesitjats. Aquests són potencialment greus, però es poden prevenir si s'apliquen certes precaucions que cal recordar.

La metformina, com les altres biguanides, disminueix la neoglucogènesi hepàtica i augmenta la sensibilitat del teixit muscular a la insulina. Les seves reaccions adverses més freqüents són

digestives (dispèpsia i diarrea). Pot interferir en l'absorció de vitamina B₁₂, però aquest efecte rarament té repercussió clínica.¹⁴

L'efecte indesitjat potencialment més greu, que n'ha limitat l'ús, és l'acidosis metabòlica. Bé que es tracta d'una reacció molt poc freqüent, la letalitat arriba a 50%. Es calcula que el risc és d'entre 5 i 9 casos per 100.000 pacients-any.¹⁵

Cal destacar que aquest efecte indesitjat és rar en absència de factors contributius o precipitants. La insuficiència renal, les situacions agudes d'hipoperfusió, la hipoxèmia i les alteracions greus de la funció hepàtica afavoreixen l'aparició d'acidosis làctica per biguanides i contraindiquen formalment l'ús d'aquests fàrmacs. Pel que fa a la insuficiència renal, cal destacar la seva elevada prevalença en pacients diabètics. La metformina està contraindicada en pacients amb valors de depuració de creatinina inferiors a 70,2 ml/min. S'ha de tenir en compte que en pacients amb massa muscular reduïda – per exemple, la gent gran –, la concentració plasmàtica de creatinina pot infraestimar la taxa de filtració glomerular i, per tant, cal determinar la depuració de creatinina. Pel mateix motiu, la metformina està contraindicada en els pacients que reben tractament farmacològic per insuficiència cardíaca, perquè se'ls ha de suposar una perfusió renal disminuïda.¹⁴

Conclusió

La **rosiglitazona** i la **pioglitazona** acaben de ser autoritzades per al tractament combinat amb metformina o sulfonilurees en pacients amb diabetis de tipus 2 en els quals la glucèmia no es normalitza amb monoteràpia. Poden produir edema pulmonar i perifèric, sobretot en pacients amb insuficiència cardíaca prèvia, així com alteracions del perfil lipídic. Calen estudis de seguiment a llarg termini que defineixin amb més precisió el perfil de seguretat d'aquests nous medicaments i aclareixin si afecten la morbiditat de causa cardiovascular. D'altra banda, bé que inicialment es va proposar que l'hepatotoxicitat no era un efecte de classe de les tiazolidindiones, recentment s'han notificat casos d'elevacions enzimàtiques i alguns d'insuficiència hepàtica per rosiglitazona. Amb les dades disponibles, es recomana vigilar la funció hepàtica dels pacients tractats amb aquests fàrmacs, sobretot durant els primers mesos de tractament, i no administrar-los a pacients amb insuficiència cardíaca.

L'ús creixent de **metformina** obliga a recordar-ne el risc d'acidosis metabòlica, una reacció molt poc freqüent però d'elevada letalitat. Per tal de prevenir la seva aparició, s'han de tenir en compte i evitar els factors precipitants, i se n'han de respectar les contraindicacions.

Bibliografia

1. Anònim. *Bull Inf Ter SCS* 2000; 12: 49-52.
2. Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears. *Índex Farmacològic*, 5a ed. Barcelona, 2000: 141-9.
3. Schoonjans K, Auwerx J. *Lancet* 2000; 355: 1008-10.
4. Gottlieb S. *Br Med J* 2001; 322: 696.
5. D'Arcy PF. *Int Pharm J* 1998; 12: 57.
6. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. European Public Assessment Report. CPMP/2014/00.
7. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. European Public Assessment Report. CPMP/2080/00.
8. Hirsch IB, Kelly J, Cooper S, Wash S. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1811.
9. Thomas ML, Lloyd SJ. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 123-4.
10. Anònim. *Scrip* 2000; 2583: 21.
11. Forman LM, Simmons DA, Diamond RH. *Ann Intern Med* 2000; 132: 118-21.
12. Al-Salman J, Arjomand H, Kemp DG, Mittal M. *Ann Intern Med* 2000; 132: 121-4.
13. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
14. De Fronzo RA. *Ann Intern Med* 1999; 131: 281-303.
15. Misbin RI, Green L, Stadel BV *et al.* *N Engl J Med* 1998; 338: 265-6.

Allargament de l'interval QT per fàrmacs

L'allargament de l'interval QT reflecteix una durada anòmla del potencial d'acció ventricular i pot predisposar a patir arítmies cardíques greus (*torsades de pointes* i altres arítmies ventriculars)¹. Pel fet que no sempre aquest allargament es tradueix en arítmies greus, el risc d'aquest efecte és difícil de quantificar.

En números anteriors s'ha tractat del risc d'arítmia ventricular greu associat a terfenadina, altres antihistamínics no sedants i cisaprida (vegeu *Butll Groc* 1997; 10:14-15 i *Butll Groc* 1998; 11:17). També s'ha informat de la retirada del mercat del sertindol i la grepafloxacina per aquest mateix motiu (vegeu *Butll Groc* 1999; 12:6, *Butll Groc* 1999; 12:19).

La llista de fàrmacs que poden allargar l'interval QT s'amplia constantment. En la majoria dels casos el mecanisme de producció suggerit és l'alteració de la repolarització ventricular per bloqueig dels canals de potassi.¹ A més dels antiarítmics, diversos fàrmacs d'acció no cardiovascular poden produir aquest efecte, bé que no per a tots se n'ha quantificat el risc (vegeu la taula).

Els pacients amb més risc de patir una arítmia cardíaca greu quan prenen aquests fàrmacs són els que ja tenen un interval QT llarg o altres trastorns del ritme, els pacients amb cardiopatia (sobretot insuficiència cardíaca congestiva), hipotiroidisme, insuficiència hepàtica, insuficiència renal o alteracions electrolítiques (hipopotassèmia, hipomagnesèmia). Les dones són més susceptibles.⁹ El risc també està augmentat quan se'n prenen dosis altes i quan es prenen simultàniament altres fàrmacs inhibidors de la metabolització hepàtica (macròlids, antifúngics imidazòlics, inhibidors de la proteasa o suc de pomelo), i altres fàrmacs potencialment aritmogènics o que puguin produir alteracions electrolítiques. En general, el risc d'arítmia ventricular greu augmenta quan l'interval QT corregit és superior a 450 mseg.^{3,8}

Per tant, les arítmies greus per allargament de l'interval QT es poden prevenir si no es superen les dosis recomanades, si es vigila la presència de factors de risc d'arítmies, i si s'evita l'administració simultània de fàrmacs amb els que hi pot haver interacció.

Fàrmacs no cardiovasculars que poden allargar l'interval QT.^a

• Antidepressius	Antidepressius tricíclics ²
• Antihistamínics	Terfenadina, astemizol
• Antibiótics	Macròlids, ^{1,3} fluoroquinolones ⁴⁻⁶
• Antiprotozoaris	Halofantrina, pentamidina ¹
• Antipsicòtics	Tioridazina ² i altres fenotiazines, ³ haloperidol, ³ droperidol, ² pimozida ³
• Procinètics	Cisaprida
• Altres	Levacetilmetadol, ⁷ probucol ¹

^a Els superíndexs remeten a les cites de la bibliografia.

Recordem que la notificació a través de la *Targeta Groga* de qualsevol sospita d'arítmia induïda per medicaments pot permetre la identificació de nous fàrmacs associats a aquest efecte cardiotòxic i millorar el coneixement dels factors de risc que l'afavoreixen.

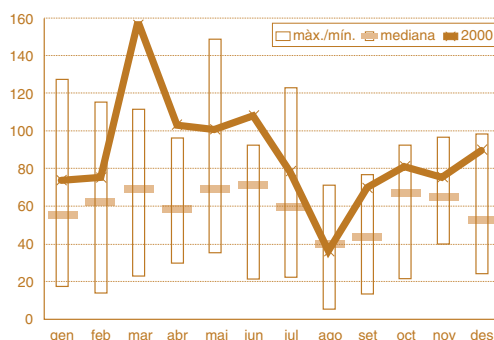
Bibliografia

1. Viskin S. *Lancet* 1999; 354: 1625-33.
2. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SHL *Lancet* 2000; 355: 1048-52.
3. Yap YG, Camm J. *BMJ* 2000; 320: 1158-9.
4. Ianini PB, Doddamani S, Byazrova E, et al. *BMJ* 2001; 322: 46.
5. Samaha FF. *Am J Med* 1999; 107: 528-9.
6. Siepmann M, Kirch W. *BMJ* 2001; 322: 23.
7. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA Public Statement on levacetylmethadol (Orlaam). Life threatening ventricular rhythm disorders. EMEA/38918/00/en.
8. De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 1-18.
9. Stramba-Badiale M, Locati EH, Martinelli A, Courville J, Schwartz PJ. *Eur Heart J* 1997; 18: 1000-6.

Novetats de la Targeta Groga

Des del mes de gener fins al mes de desembre de 2000 hem rebut 1.046 notificacions. Fins al 31 de desembre, el nombre total de casos notificats a Catalunya era de 12.636. Fins al 28 de novembre, el nombre total de casos notificats al Sistema

Espanyol de Farmacovigilància era de 68.030. A la figura s'hi pot veure el nombre mitjà de notificacions rebudes per mes durant el període 1983-1999 i l'evolució del nombre de notificacions durant l'any 2000.



Nombre mensual de notificacions rebudes des de 1983.

Ha sortit l'Índex Farmacològic 2000

Els metges el poden recollir a les oficines del Col·legis Oficials de Metges de Barcelona, Girona, Lleida i Tarragona, o bé a les delegacions de Sabadell, Terrassa, Manresa, Igualada, Vic, Reus i Tortosa. Els farmacèutics el rebreu al domicili. El text es pot consultar al web de la Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF) (<http://www.icf.uab.es>), al de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (<http://www.scmfc.org>) o al de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears (<http://www.acmcb.es>).

Director Joan-Ramon Laporte. **Redacció i coordinació** Montserrat Bosch.

Comitè editorial Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Glòria Cereza, Eduard Diogène, Albert Figueras, Lluïsa Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Roser Llop, Consuelo Pedrós, Antoni Vallano, Xavier Vidal.

Fundació Institut Català de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. 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 òptim 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 permís escrit.

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

Subscripcions. Espanya, 2.700 ptes. (16,23 €); estranger 14 \$.

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

Aquesta publicació es realitza amb el suport del



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.