butlletí groc

juliol - setembre 2007

Fundació Institut Català de Farmacologia

Vol. 20, n.º 4

Per mantenir-te al dia en terapèutica:

Notícies Butlletí Groc

www.icf.uab.cat

Un servei que recull les dues o tres novetats més rellevants de cada setmana.

bg

Glitazones en la diabetis de tipus 2: una relació benefici-risc desfavorable?

La diabetis de tipus 2 és freqüent i pot tenir complicacions greus. L'any 2001 les tiazolidindiones o glitazones (rosiglitazona i pioglitazona) es van afegir a una àmplia oferta d'hipoglucemiants orals: biguanides, sulfonilurees, meglitinides i inhibidors de les α-glucosidases.[1] L'aprovació d'aquests fàrmacs es va basar en la seva eficàcia per disminuir la glucèmia i les xifres d'hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacients diabètics, malgrat que no s'havia demostrat que disminuïssin les complicacions micro o macrovasculars.

En els darrers mesos les glitazones han estat objecte de nombroses publicacions sobre riscos associats al seu ús, que han generat preocupació sobre la seva seguretat. A uns efectes adversos coneguts, com la insuficiència cardíaca (IC) o l'edema macular, s'hi ha afegit un augment del risc de cardiopatia isquèmica amb rosiglitazona, i de fractures amb rosiglitazona i pioglitazona.[2] Tot seguit en revisem les dades d'eficàcia i toxicitat.

Pioglitazona (Actos®) en prevenció secundària

Els resultats de l'assaig **PROactive** (*PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events*) indiquen que en pacients diabètics que ja han presentat algun episodi cardiovascular, la **pioglitazona** afegida al tractament previ no disminueix les complicacions macrovasculars i incrementa el risc d'IC.[3]

S'hi van incloure 5.238 pacients amb diabetis mal regulada, HbA1c ≥ 6,5% i com a mínim un antecedent cardiovascular (cardiopatia isquèmica, ictus o malaltia arterial oclusiva). La variable principal va ser una combinada de mort per qualsevol causa, infart de miocardi (IAM) no mortal, ictus, síndrome coronària aguda, revascularització coronària, cirurgia d'extremitats inferiors, i amputació per sobre del turmell. Després de gairebé tres anys de tractament, no es van observar diferències significatives entre pioglitazona i placebo, ni en el conjunt de la variable principal ni en algun dels seus components. No obstant, es va observar una reducció molt modesta d'una variable secundària inicialment no planificada combinada de mort per qualsevol causa, IAM no mortal o ictus, de 13,6% a 11,6%. Tot i que no hi va haver diferències en la incidència d'efectes adversos globals, un 11% dels tractats amb pioglitazona va presentar IC, en comparació de 7,5% en el grup placebo. Aquests resultats impliquen que caldria tractar 49 diabètics amb pioglitazona per evitar un episodi de la variable secundària, però per cada 31 pacients tractats es produiria un cas d'IC i per cada 12 un cas d'edema no relacionat amb IC. A més, no es redueix la incidència global de complicacions macrovasculars.[4]

Cal puntualitzar que els resultats referents a la variable secundària esmentada són difícils d'interpretar,[5] perquè aquesta variable no estava ni tan sols prevista en el protocol de l'assaig.[6,7] En segon lloc, crida l'atenció que en la variable

principal combinada de mortalitat i complicacions macrovasculars no s'hi va incloure la IC, que és un dels principals riscos de les glitazones i a la vegada una complicació de la diabetis. També cal tenir en compte que els participants en l'assaig PROactive no havien rebut el tractament més òptim dels seus factors de risc, perquè les xifres de pressió arterial no estaven ben regulades (pressió sistòlica mitjana >140 mm Hg). Finalment, cal precisar que en un pacient diabètic amb una xifra d'HbA1c > 6,5% (la mitjana era de 8%), cal un tractament actiu per intentar reduir aquestes xifres, i el placebo no hi està justificat.

Rosiglitazona (Avandia®) en prevenció de la diabetis

En l'assaig **DREAM** (*Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication*) s'hi va avaluar l'efecte de la **rosiglitazona**, en comparació de placebo, sobre la mortalitat global i sobre l'evolució a diabetis.[8] Hi van participar 5.269 pacients amb intolerància a la glucosa i/o glucèmia basal alterada. Els resultats mostren que en pacients amb alt risc de diabetis la rosiglitazona (8 mg al dia) durant 3 anys redueix la incidència de la malaltia, però no disminueix la mortalitat total i, a més, augmenta el risc d'IC.

Es van excloure els pacients amb antecedent de malaltia cardiovascular (entre ells els que presentaven IC o fracció d'ejecció baixa). Al cap de tres anys, la incidència de la variable principal combinada de mort per qualsevol causa o diagnòstic de diabetis va ser menor en el grup tractat amb rosiglitazona (11,6%) que en el grup placebo (26%), a expenses d'una reducció del nombre de nous casos de diabetis, perquè no hi va haver diferències significatives en la mortalitat. Tampoc no hi va haver diferències significatives en la variable secundària de morbiditat cardiovascular (IAM, ictus, mort de causa cardiovascular, revascularització, IC o nova angina), ni en els diferents components de la variable, excepte una incidència més alta d'IC en el grup tractat amb rosiglitazona. La incidència d'episodis d'IC va ser set vegades més elevada en el grup tractat (0,53%) que amb placebo (0,07%). Els tractats amb rosiglitazona van presentar un augment de pes de 2,2 kg més que els del grup placebo.

En aquest assaig clínic hi crida l'atenció la variable principal, perquè combina dos esdeveniments molt diferents (mort per qualsevol causa o diagnòstic de diabetis). Hauria estat més adequat combinar mortalitat i morbiditat cardiovascular. Els resultats indiquen que cal tractar 7 pacients amb intolerància a la glucosa o glucèmia basal alterada durant tres anys per evitar l'aparició d'un nou cas de diabetis. No obstant, no es va observar una disminució de la morbiditat cardiovascular. La incidència d'IC va augmentar (un cas per cada 220 pacients tractats) i la d'edemes també (un per cada set).[9] Per tant, s'obté un efecte beneficiós molt modest (millora de les xifres de glucosa i menor incidència de nous casos de diabetis) a canvi d'un augment del risc d'edemes i IC. El fet que la rosiglitazona no reduís la mortalitat ni la morbiditat, i que augmentés la incidència d'IC és especialment preocupant, perquè els participants no eren persones malaltes.

En els pacients amb alt risc de diabetis, la incidència de la malaltia es pot reduir a la meitat amb modificacions dietètiques i un augment de l'activitat física.[10] Els efectes d'aquestes mesures es mantenen durant molt de temps, i també milloren altres factors de risc com la hipertensió. La rosiglitazona no ha mostrat una relació benefici-risc favorable per prevenir la diabetis. Per a la prevenció de la diabetis de tipus 2 l'opció d'elecció és la modificació de l'estil de vida.

Glitazones, infart de miocardi i insuficiència cardíaca

El principal problema de toxicitat de les glitazones són els edemes i la IC, motiu pel qual estan contraindicades en pacients amb antecedent o que presenten IC i en els tractats amb insulina, perquè augmenta el risc d'IC.[11] Diverses meta-anàlisis indiquen que les glitazones incrementen el risc d'IC, i que la rosiglitazona, a més, augmenta el risc d'IAM i la mortalitat cardiovascular (vegeu el Quadre).

Mecanisme d'acció, càncer i fractures

Les glitazones activen els receptors γ activats pel proliferador peroxisomal (PPAR γ), que es troben en teixit adipós, músculs i fetge, i augmenten la sensibilitat a la insulina. No obstant, aquests receptors intervenen en molts altres processos orgànics, i es desconeixen les conseqüències potencials de la seva estimulació, sobretot a llarg termini. Per exemple, algunes dades experimentals suggereixen que l'activació del sistema PPAR afavoriria l'aparició de càncer. De fet, la pioglitazona ha estat relacionada amb càncer de bufeta i leiomiosarcoma, i la rosiglitazona amb lipomes. El muraglitazar, un agonista no comercialitzat α i γ del receptor PPAR, s'ha relacionat amb càncer de bufeta, de vesícula biliar i de matriu, i també amb un augment del risc de cardiopatia isquèmica.[12] En l'assaig PROactive es va registrar un increment marginalment significatiu de la incidència de càncer de bufeta entre els tractats amb pioglitazona (0,5%) en comparació de placebo (0,2%); els autors no el van considerar atribuïble al fàrmac.[13]

Fa uns mesos es va descriure un augment del risc de **fractures** en dones tractades amb rosiglitazona

Glitazones i morbimortalitat cardiovascular: resultats dels assaigs clínics

- En una revisió d'assaigs clínics realitzada el 2006 a l'EMEA, s'hi va apreciar una incidència de cardiopatia isquèmica d'1,99% amb rosiglitazona i d'1,51% en els grups de control.
- Una metaanàlisi de Nissen i col·ls. publicada el passat mes de maig, sobre 42 assaigs clínics de 24 setmanes o més de durada, comparatius de rosiglitazona amb placebo o amb un altre tractament, va revelar un augment significatiu del risc d'IAM de 40% amb rosiglitazona, i un increment de 60% de la mortalitat cardiovascular, de significació estadística en el límit.[1]
- Poques setmanes després, investigadors de l'assaig RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes*), promogut per GSK, en 4.447 pacients diabètics amb una glucèmia inadequada malgrat el tractament amb metformina o una sulfonilurea, també varen descriure un increment de 16% del risc d'IAM amb rosiglitazona, estadísticament no significatiu, i un augment del risc d'IC.[2] En un editorial acompanyant d'aquest article, s'hi conclou que aquests resultats són compatibles amb els de la metaanàlisi de Nissen i col·ls.[3]
- En una metaanàlisi de quatre assaigs clínics d'almenys 12 mesos de durada, en més de 14.000 pacients, en els quals el protocol preveia avaluar els esdeveniments cardiovasculars, la rosiglitazona va augmentar-hi el risc d'IAM en un 42%.[4] També s'hi va observar més del doble de risc d'IC amb rosiglitazona, però sense un augment significatiu de la mortalitat cardiovascular.
- En una metaanàlisi de 19 assaigs clínics en uns 16.000 pacients amb diabetis de tipus 2 s'hi va observar que els tractats amb pioglitazona presentaven una incidència de la variable combinada de mort, IAM o ictus més baixa (4,4% comparat amb 5,7%). També s'hi va registrar una reducció no significativa del risc d'IAM.[5] El risc d'IC va augmentar de manera significativa entre els tractats amb pioglitazona.
- En una metaanàlisi de 7 assaigs clínics s'hi va observar que les glitazones augmenten gairebé al doble el risc d'IC, però no augmenten la mortalitat cardiovascular.[6]

1 Nissen SE, Wolski K. N Engl J Med 2007;356:2457–71. http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=80048

2 Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsenet H, al, for the RECORD Study Group. N Engl J Med 2007;357:28-38. http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=80448

3 Psaty BM, Furberg CD. N Engl J Med 2007;357:67-69.

4 Singh S, Loke YK, Furberg CD. JAMA 2007;298;1189-95. http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=81023

5 Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. JAMA 2007;298;1180-88. http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=81022

6 Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Lancet 2007;370:1129-36.

o pioglitazona. En l'estudi ADOPT (*A Diabetes Outcome and Progression Trial*)[14] i en l'assaig PROactive s'hi varen enregistrar increments de la incidència de fractures òssies distals (de braç, mà i peu) amb rosiglitazona (9,3%) i pioglitazona (5,1%) en comparació dels grups controls (4,27% i 2,5%, respectivament). Se'n desconeix el mecanisme i no s'han identificat factors de risc associats; s'hi ha implicat l'activació del PPAR γ.[15]

Reflexions

Rosiglitazona i pioglitazona redueixen la glucèmia i les xifres d'HbA1c en grau similar, i s'han associat a un augment del risc d'IC. Tot i que els resultats dels assaigs clínics fins ara indiquen que els efectes sobre els esdeveniments cardiovasculars isquèmics podrien ser diferents entre elles, no es pot descartar que no es tracti d'un efecte de grup. Atès que gran part de la morbimortalitat associada a la diabetis és deguda a les complicacions macrovasculars, petits augments dels riscos relatius es traduirien en nombres elevats de pacients afectats.

L'episodi actual amb les glitazones és instructiu i convida a algunes reflexions sobre farmacovigilància.[16]

- En primer lloc, quan no es coneix bé el **mecanisme d'acció** d'un fàrmac (o grup de fàrmacs) cal estar especialment preparat per a l'aparició d'efectes adversos inesperats. Això exigeix sistemes sòlids de vigilància epidemiològica.[17]
- En segon lloc, l'aprovació de les glitazones es va basar exclusivament en resultats d'assaigs clínics amb **variables subrogades** (glucèmia i HbA1c), però no en variables clíniques (disminució de la morbimortalitat micro i macrovascular), de manera que es pot dir que la relació benefici/risc d'aquests fàrmacs és desfavorable.
- En tercer lloc, la generació d'un senyal de toxicitat d'un nou fàrmac hauria d'impulsar una acció reguladora contundent. Les mesures reguladores suaus, com canvis en les advertències a la fitxa tècnica i el prospecte, no modifiquen la prescripció, de manera que el problema es perpetua i continua havent-hi víctimes.
- Finalment, i potser més difícil, a l'hora d'aprovar un fàrmac o de decidir si continua comercialitzat,

cal valorar la seva **relació benefici/risc**, de manera comparativa amb altres alternatives terapèutiques, farmacològiques o no.

Conclusions

La relació benefici/risc de les glitazones en el tractament o la prevenció de la diabetis de tipus 2 no és favorable. Pel que fa als efectes beneficiosos, en la diabetis de tipus 2 no hi redueixen la incidència d'episodis macrovasculars. En el tractament d'aquests pacients, les mesures per normalitzar la glucèmia s'han d'acompanyar de les de reducció del risc cardiovascular (tabaquisme, hipertensió, dislipèmia). En persones sense diabetis però amb alt risc de patir-la, la rosiglitazona no disminueix la morbimortalitat cardiovascular i a més incrementa la incidència d'insuficiència cardíaca. En aquests casos s'ha de procurar modificar els hàbits de vida i promoure l'exercici físic i la reducció de pes.

Pel que fa als efectes adversos, les glitazones donen lloc a edemes, augment de pes, insuficiència cardíaca i fractures en dones. A més, la rosiglitazona s'ha associat a un increment del risc d'infart de miocardi i la pioglitazona podria augmentar el risc de càncer de bufeta. Les glitazones poden produir efectes adversos greus a canvi d'efectes beneficiosos més que dubtosos. Quan la glucèmia no pot ser regulada solament amb dieta i exercici, el fàrmac d'elecció és la metformina en pacients obesos, i les sulfonilurees en els que no ho són. En alguns casos la insulina pot ser una alternativa adequada.

Bibliografia

1. Anònim. Butll Groc 2001;14:5-7. http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg142.01c.pdf
2. Anònim. Butll Groc 2007;20:9-10. http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg203.07c.pdf
3. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al, on behalf of the PROactive investigators. Lancet 2005;366:1279-89. http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75008
4. Yki-Järvinen H. Lancet 2005;366:1241-42. http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=74999
5. Freemantle N. BMJ 2005;331:836-38. http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75124
6. Guillausseau P-J. Lancet 2006;367:23. http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75885
7. Yudkin JS, Freemantle N. Lancet 2006;367:24-25. http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75887
8. The DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Lancet 2006;368:1096-105. http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78151
9. Gorricho J, Lafita J, Moreno M. Bol Inf Farmacoter Navarra 2007;15:15-24. www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/textos/Bit_v15n2.pdf
10. Montori V, Isley W, Guyatt G. BMJ 2007;334:882-84.
11. Anònim. Butll Farmacovigilància Catalunya 2005;3:17-19. www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/pdf/bfvg052005.pdf
12. Anònim. Rev Prescrire 2007;27(280):108. http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=79149
13. Goldstein MR. Lancet 2006;367:23. http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75884
14. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. N Engl J Med 2006;355:2427-43. http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78703
15. Anònim. Butll Farmacovigilància Catalunya 2007;5:5-6. www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/pdf/bfvg022007.pdf
16. Solomon DH, Winkelmayer WC. JAMA 2007;298:1216-18. http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=81024
17. Kazi D. BMJ 2007;334:1233-34.

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

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

Comitè editorial D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català de Farmacologia

© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. 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 autorització escrita.

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

Subscripcions. Espanya, 17,50€; estranger 18,75$.
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).

El Butlletí Groc és membre de:

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.