



También en este número:

En el tratamiento de la hipertensión los IECA reducen la mortalidad, pero los ARA-II no

Macrólidos y riesgo cardiovascular

pág. 2

pág. 3

bg

Nuevos hipoglucemiantes: pancreatitis y posiblemente cáncer de páncreas

En marzo pasado la FDA y la EMA anunciaron que revisarían el posible riesgo de pancreatitis y de cáncer de páncreas en pacientes tratados con los hipoglucemiantes que actúan sobre el sistema hormonal de las incretinas.^{1,2}

Los fármacos que basan su acción en el péptido análogo del glucagón (GLP-1) son los **análogos del GLP-1** (exenatida, liraglutida) y los **inhibidores de la dipeptidildipeptidasa-4 (DPP-4)** (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina). Son 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. Su consumo es muy elevado. En Cataluña se estima que hay unos 59.000 pacientes tratados con estos fármacos (3.300 con análogos del GLP-1 y 55.800 con gliptinas).

Ambos grupos de fármacos pueden ser causa de **pancreatitis**.³ En un estudio retrospectivo de cohortes en nuevos usuarios de antidiabéticos orales, el uso de sitagliptina no se asoció a un aumento del riesgo de ingreso o de muerte en comparación con otros hipoglucemiantes.⁴ Sin embargo, el número de personas expuestas puede haber sido demasiado bajo para detectar un aumento significativo del riesgo.⁵ En cambio, en un estudio observacional reciente, con 1.269 casos y 1.269 controles, el tratamiento con **sitagliptina o exenatida** se asoció al doble de riesgo de ingreso por pancreatitis aguda, en comparación con el tratamiento con otros

hipoglucemiantes.⁶ Se registraron 73 casos en pacientes tratados con exenatida, y 141 en los tratados con sitagliptina.

Estos datos nos recuerdan que **se conocen poco los efectos adversos a largo plazo de estos fármacos sobre el páncreas**. También nos hacen memoria de los retrasos inaceptables de actuación por parte de las autoridades sanitarias: pasaron tres años desde que se describió el riesgo de infarto de miocardio propio de la rosiglitazona hasta su retirada del mercado.⁷

El mecanismo por el que los análogos del GLP-1 y los inhibidores de la DPP-4 aumentan el riesgo de pancreatitis y de cáncer, podría ser que estos fármacos pueden inducir un aumento del recambio de células ductales. En roedores los análogos del GLP-1 (exenatida y liraglutida) producen carcinoma medular de tiroides; además, se han identificado receptores del GLP-1 en células de carcinoma papilar de tiroides, que es el cáncer de tiroides más frecuente en la especie humana.⁸

Varios fármacos hipoglucemiantes han sido aprobados sobre la base de su efecto sobre la hemoglobina glicosilada, que es una **variable subrogada**.⁹ En otras palabras: tienen un efecto cosmético sobre la HbA1c, pero no mejoran el pronóstico de la enfermedad ni el de sus complicaciones. Por ejemplo, la **rosiglitazona**, un fármaco que no reduce la incidencia de complicaciones macrovasculares ni microvasculares ni tampoco reduce la mortalidad, fue retirada del mercado porque au-

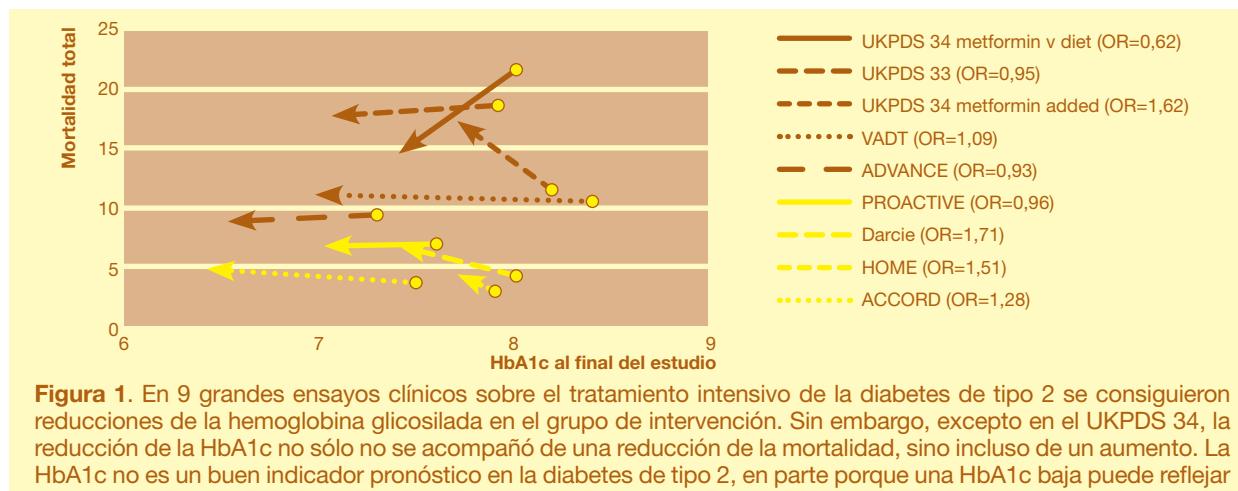


Figura 1. En 9 grandes ensayos clínicos sobre el tratamiento intensivo de la diabetes de tipo 2 se consiguieron reducciones de la hemoglobina glicosilada en el grupo de intervención. Sin embargo, excepto en el UKPDS 34, la reducción de la HbA1c no sólo no se acompañó de una reducción de la mortalidad, sino incluso de un aumento. La HbA1c no es un buen indicador pronóstico en la diabetes de tipo 2, en parte porque una HbA1c baja puede reflejar episodios de hipoglucemias, que son muy perjudiciales para el paciente.

mentaba en un 40% el riesgo de infarto de miocardio. Recientemente la FDA ha anunciado que exigirá a las compañías farmacéuticas que en los ensayos clínicos con nuevos hipoglucemiantes se demuestre un efecto beneficioso sobre alguna variable dura. Sin embargo, estos fármacos todavía se aprueban sobre la base de su efecto sobre la HbA1c, y son fuertemente promovidos con el argumento de que consiguen un mejor control de la glucemia.¹⁰ De hecho, en una revisión sobre los principales ensayos clínicos de tratamiento de la diabetes no se concluyó que la reducción de la HbA1c se acompañe de una reducción de la mortalidad, excepto en el ensayo clínico UKPDS 34, comparativo entre metformina y dieta sola.¹¹

Por otra parte, los grandes ensayos clínicos publicados en 2008 (ACCORD, ADVANCE y VADT) mostraron que el tratamiento hipoglucemiantes intensivo no reduce el riesgo cardiovascular, e incluso puede aumentar la mortalidad (véase la figura 1). La regulación intensiva e indiscriminada de la glucemia no mejora el pronóstico, y crece la importancia que se otorga a evitar los episodios de hipoglucemias.¹² Basarse en los ensayos con variables subrogadas como único criterio para la toma de decisiones clínicas puede poner en peligro la salud de los pacientes. Excepto en algunas circunstancias excepcionales, los nuevos fármacos no se deberían aprobar sólo a partir de variables subrogadas.

Los inhibidores del GLP-1 y los inhibidores de la DPP-4 aumentan el riesgo de pancreatitis, y podrían aumentar también el de cáncer de páncreas. Aparte de que, por lo que se sabe, es difícil imaginar que algún paciente pueda sacar beneficio, y por tanto no recomendamos su uso, están contraindicados en pacientes con factores de riesgo de pancreatitis, como antecedente de pancreatitis, litiasis biliar, alcoholismo o hipertrigliceridemia grave.

Bibliografía

- 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 marzo 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, Senthil Selvan 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 tratamiento de la hipertensión los IECA reducen la mortalidad, pero los ARA-II no

Una revisión sistemática y metanálisis de 20 ensayos clínicos en pacientes hipertensos indica que los IECA reducen la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas, pero los antagonistas de la angiotensina (ARA-II) no la reducen.

Se incluyeron 20 ensayos clínicos, con un total de 158.998 pacientes. Se observó que los IECA reducen la mortalidad por todas las causas en un 10% [RR=0,90 (IC95%, 0,84-0,97)], pero los ARA-II no [RR=0,99 (IC95%, 0,94-1,04)] (véase la figura 2).

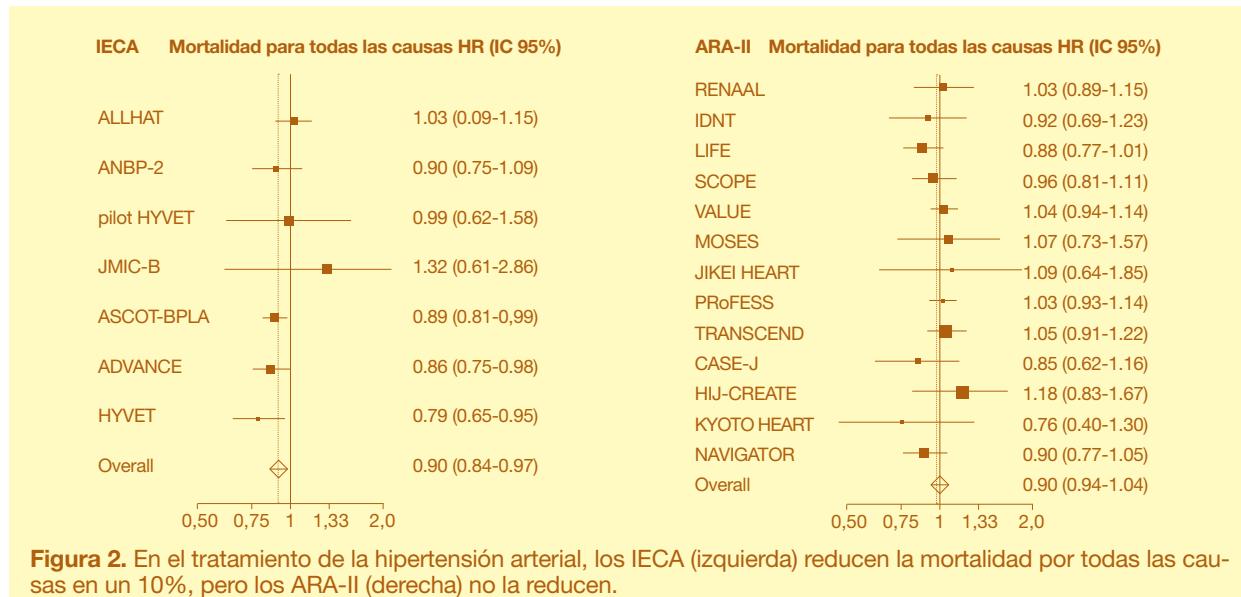


Figura 2. En el tratamiento de la hipertensión arterial, los IECA (izquierda) reducen la mortalidad por todas las causas en un 10%, pero los ARA-II (derecha) no la reducen.

Esta diferencia entre los IECA y los ARA-II en su efecto sobre la mortalidad fue estadísticamente significativa. Tal como comentan los autores, dada la elevada prevalencia de la hipertensión arterial, el uso preferente de IECA sobre los ARA-II puede reducir el número de muertes de manera considerable (y a un coste inferior).¹

Se han propuesto varias explicaciones de estas diferencias de eficacia. Por ejemplo, los IECA, al inhibir la degradación de bradicinina, pueden mejorar la función endotelial en las grandes arterias; los ARA-II podrían promover la proliferación, la inflamación y la fibrosis vasculares, hecho que

explicaría el aumento del riesgo de infarto de miocardio.²

Siempre que sea bien tolerado en cuanto a los, para el tratamiento de la hipertensión arterial es preferible un IECA a un antagonista de la angiotensina, porque los IECA reducen la mortalidad.

Bibliografía

- 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

Macrólidos y riesgo cardiovascular

Algunos antibióticos, como las fluoroquinolonas y los macrólidos, pueden alargar el intervalo QT y producir arritmias graves.¹

En marzo de 2013, la FDA alertó del riesgo de alargamiento del intervalo QT y de arritmias potencialmente mortales en pacientes tratados con azitromicina e incluyó información sobre este riesgo en las fichas técnicas de estos fármacos.² La FDA recomienda no prescribir azitromicina a pacientes con algún factor de riesgo, como intervalo QT largo, hipopotasemia, hipomagnesemia, bradicardia o tratamiento con algunos antiarrítmicos (quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol) que pueden alargar el QT.

En un estudio de cohortes en población atendida por Medicaid en EUA, se observó un aumento de la mortalidad cardiovascular y de la mortalidad por cualquier causa en pacientes tratados con

azitromicina durante los días de tratamiento, en comparación con los tratados con amoxicilina.³ **Se calcula que por cada millón de prescripciones de azitromicina se producirían 47 muertes cardiovasculares más que por millón de prescripciones de amoxicilina; en los pacientes de mayor riesgo cardiovascular habría 245 muertes adicionales por millón de episodios.** El riesgo de muerte cardiovascular fue superior con azitromicina que con ciprofloxacina, pero no fue diferente del de levofloxacina.

Algunos autores consideran que hay que interpretar estos resultados con prudencia, porque en dos ensayos clínicos controlados con placebo con un total de 11.759 pacientes con cardiopatía isquémica estable, no se observó un aumento de la mortalidad con 600 mg de azitromicina a la semana durante 3 a 12 meses.⁴⁻⁶ Sin embargo, el hecho de que la mortalidad cardio-

vascular estuviera aumentada sólo durante los 5 días de tratamiento con azitromicina (y ya no entre el sexto y el décimo día) hace pensar que la relación es causal.

En contraste con el estudio citado anteriormente, en un estudio de cohortes sobre la totalidad de la población de Dinamarca no se registró un aumento de la mortalidad de causa cardiovascular asociado al uso de azitromicina en comparación con penicilina V.⁷ Como indican los autores, sin embargo, los pacientes daneses tenían menor riesgo cardiovascular que los del primer estudio de manera que la azitromicina produciría muerte súbita sólo en los pacientes con enfermedad cardiovascular. (Da que pensar que en Dinamarca la penicilina V sea uno de los antibióticos más prescritos).

En un análisis de dos estudios prospectivos de cohortes, en pacientes con exacerbaciones de EPOC o con neumonía adquirida en la comunidad, el uso de **claritromicina** también se asoció a un aumento de la **morbimortalidad cardiovascular**.⁸ Los tratamientos más largos se asociaron a mayor riesgo cardiovascular.

Dado que en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad los macrólidos pueden tener ventajas de eficacia sobre otros antibióticos, hay

que valorar la relación beneficio-riesgo según las características de cada paciente. Se debe considerar el riesgo de arritmia no sólo de los macrólidos, sino también de otros antibióticos como las fluoroquinolonas. De hecho, la grepafloxacina fue retirada del mercado por este motivo.⁹ A la hora de prescribirlos, se debe tener en cuenta este riesgo, sobre todo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, los que reciben tratamiento con algún fármaco que alargue el intervalo QT, y en situaciones en las que el tratamiento antibacteriano tiene una eficacia limitada.

Se puede consultar una lista de los fármacos que pueden alargar el intervalo QT en: www.azcert.org

Bibliografía

- 1 NPS Direct. 17 de 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 jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, A Agustí, 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 Farmacología. 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 Farmacología 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 Butlletí 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 Farmacología (adjuntando documento acreditativo).



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



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