



También en este número:

Algunos antidepresivos ISRS pueden reducir la eficacia del tamoxifeno en cáncer de mama pág. 6
Nuevos anticoagulantes orales: de la investigación a la práctica pág. 7

bg

Las gliptinas aumentan el riesgo de insuficiencia cardíaca

Los fármacos análogos del GLP-1 (exenatida, liraglutida, lixisenatida) y los inhibidores de la dipeptidildipeptidasa-4 (DPP-4) o gliptinas (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina) son fuertemente promovidos para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Estos fármacos reducen los niveles de hemoglobina glicosilada, pero no reducen la morbimortalidad ni la morbimortalidad cardiovascular. Además, pueden ser causa de pancreatitis y posiblemente de cáncer de páncreas.¹ Recientemente se ha alertado también de un posible riesgo de insuficiencia cardíaca (IC) asociado a su uso.

Este incremento del riesgo de IC por gliptinas ha sido observado en grandes ensayos clínicos, en un metanálisis de ensayos clínicos y en estudios observacionales:

- En el **ensayo clínico SAVOR TIMI-53** (16.492 pacientes) se registraron incidencias de ingreso hospitalario por IC en un 3,5% de los aleatorizados a saxagliptina, comparado con 2,8% de los aleatorizados a placebo.²
- En el **ensayo EXAMINE** (5.380 pacientes) se encontró una incidencia de ingreso por IC de 3,9% con **alogliptina** y de 3,3% con placebo.^{3,4}
- En un **metanálisis de 82 ensayos clínicos**, en 37 de los cuales se evaluaron variables cardiovasculares, el riesgo global de IC fue un 20% más elevado entre los tratados con gliptinas que en los tratados con placebo o con un comparador activo.⁵
- En un **estudio de cohortes** sobre **sitagliptina** en más de 7.600 pacientes con diabetes e IC, tras 1,4 años un 12,5% de los tratados con

sitagliptina, comparado con un 9% de los no tratados, habían ingresado por IC.^{6,7}

En febrero pasado la FDA alertó de un posible riesgo de IC en pacientes tratados con gliptinas y anunció que iniciaba una revisión.⁸ Los datos sugieren que sería un efecto de grupo.

El mecanismo no es conocido. Se ha sugerido que la reducción del GLP-1 inactivado (que tiene algunos efectos favorables sobre la función miocárdica) o el aumento de otros sustratos vasoactivos del DPP4 (como el péptido natriurético cerebral) podrían producir efectos perjudiciales sobre el miocardio.⁹

En Cataluña (ICS) hay más de 65.000 personas que reciben tratamiento con gliptinas. Un incremento de 0,7% del riesgo de ingreso por IC a lo largo de 2 años se traduciría en unos 225 ingresos anuales por IC atribuibles a las gliptinas. De todas formas, hay que tener en cuenta que el grupo de control de los ensayos comentados recibía otros hipoglucemiantes orales, de los que se duda que también puedan incrementar el riesgo de IC, de manera que el número de ingresos anuales en Cataluña por IC por esta causa podría ser más alto.

Hasta mayo de 2014, en la base de datos de farmacovigilancia de la OMS (VigiBase) se han analizado 15 notificaciones de casos de insuficiencia cardíaca asociados al uso de **linagliptina**, 13 de los cuales fueron graves y uno mortal.¹⁰ En 13 casos la linagliptina fue el único fármaco sospechoso.

Las gliptinas no tienen un efecto clínico beneficioso demostrado; sólo producen un efecto cos-

mético sobre la hemoglobina glicosilada. Con los datos disponibles creemos que hay que evitar el uso de gliptinas en pacientes con diabetes, sobre todo si tienen insuficiencia cardíaca o están en riesgo. En los pacientes que pese a todo reciban estos fármacos, hay que tener en cuenta este riesgo para su seguimiento.

Bibliografía

1. Buttl G. 2013;26:1-2.
2. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. N Engl J Med 2013;369:1317-26.

3. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al, for the EXAMINE Investigators. N Engl J Med 2013;369:1327-35.
4. Zannad F, Cannon C, Cushman W, et al. J Am Coll Cardiol 2014;63:A117.
5. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014;24:689-97.
6. Weir DL, McAlister FA, Senthilselvan A, Minhas-Sandhu J, Eurich DT. JACC Heart Failure 2014; juliol 2014.
7. Bhatt DL, Cavender MA. JACC Heart Failure 2014; juliol 2014.
8. FDA Drug Safety Communication. FDA to review heart failure risk with diabetes drug saxagliptin (marketed as Onglyza and Kombiglyze XR). 11 de febrer, 2014.
9. Fonarow GC. Circulation 2014;130:1565-67.
10. WHO Signal. Setembre 2014.

bg

Algunos antidepresivos ISRS pueden reducir la eficacia del tamoxifeno en cáncer de mama

El uso concomitante de tamoxifeno junto con algunos antidepresivos ISRS puede atenuar la eficacia del primero y en consecuencia aumentar la mortalidad.

El tamoxifeno tiene efecto agonista, agonista parcial o antagonista, según el tejido y el entorno hormonal del receptor estrogénico sobre el que actúa. En la glándula mamaria tiene un efecto antagonista. Por este motivo se utiliza para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama. En mujeres con cáncer de mama con receptor estrogénico positivo, el tratamiento adyuvante con tamoxifeno reduce la mortalidad en un 30%.¹

El tamoxifeno es un profármaco. Es metabolizado casi exclusivamente por el CYP2D6 a su metabolito activo, el 4-hidroxitamoxifeno o endoxifeno. Los inhibidores potentes del CYP2D6 pueden atenuar o suprimir su efecto. Los polimorfismos genéticos del CYP2D6 también pueden dar lugar a variabilidad en la respuesta clínica; en concreto, la presencia de dos alelos nulos en el gen del CYP2D6 predispone a una reducción de la metabolización de tamoxifeno.^{2,3}

A menudo las pacientes que reciben tamoxifeno toman de manera simultánea un antidepresivo ISRS o bien un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRNA), bien porque tienen depresión, o bien para aliviar los sofocos secundarios al efecto antiestrogénico de tamoxifeno. En Cataluña hay más de 7.400 mujeres tratadas con tamoxifeno, de las que unas 150 reciben también tratamiento simultáneo con un ISRS.

Paroxetina y fluoxetina son los ISRS que inhiben de manera más potente el CYP2D6. En pacientes tratadas de manera concomitante con tamoxifeno se han registrado reducciones de hasta un 66% de las concentraciones plasmáticas del metabolito activo.⁴

De hecho, el efecto de esta interacción es una reducción de la eficacia del tamoxifeno. En un estudio de cohortes sobre 2.430 mujeres tratadas con tamoxifeno junto con un ISRS, la mortalidad fue más elevada en las tratadas de manera concomitante con **tamoxifeno y paroxetina**.⁵ La toma simultánea de paroxetina durante un 25%, 50% o 75% del tiempo se asoció a incrementos de la mortalidad por cáncer de mama de 24%, 54% y 91%, respectivamente. Fluoxetina y otros ISRS no mostraron este efecto. Por otra parte, aunque en algún estudio se ha descrito un aumento del riesgo de recurrencia con el uso concomitante de inhibidores moderados o potentes del CYP2D6, en otros estudios no se ha observado.⁶

Por prudencia, en las mujeres tratadas con tamoxifeno se recomienda evitar el uso concomitante de los inhibidores potentes o moderados del CYP2D6 (como paroxetina, y probablemente también fluoxetina, quinidina, cinacalcet o bupropión), siempre que sea posible.⁷ En el tratamiento de la depresión de intensidad ligera o moderada, la relación beneficio/riesgo de los antidepresivos ISRS e ISRNA es probablemente desfavorable. En mujeres con cáncer de mama que reciben tamoxifeno todavía lo es más.

Bibliografía

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Lancet 2005;365:1687-717.
2. Hertz DL, McLeod HL, Irvin WJ Jr. Oncologist 2012;17:620-30.
3. Markopoulos C, Kykalos S, Mantas D. World J Clin Oncol 2014; 5:374-81.
4. Anónimo. Rev Prescrire 2011;31:190-92.
5. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, et al. BMJ 2010;340:c693.
6. Binkhorst L, Mathijssen RH, van Herk-Sukel MP, et al. Breast Cancer Res Treat 2013;139:923-29.
7. Anónimo. Drug Safety Update 2010;4:1-2.

Nuevos anticoagulantes orales: de la investigación a la práctica

Rivaroxabán y toxicidad hepática

Publicaciones recientes identifican un riesgo de toxicidad hepática asociado al tratamiento con rivaroxabán.

El tratamiento con un anticoagulante oral implica un riesgo de hemorragia. Los nuevos anticoagulantes orales se presentan con la supuesta ventaja de que no necesitan controles de laboratorio. Sin embargo, no sabemos si la ausencia de controles garantiza la seguridad del tratamiento, porque no se sabe si las concentraciones del anticoagulante son las adecuadas, si son demasiado bajas (riesgo de trombosis) o bien demasiado altas (riesgo de hemorragia).¹

La experiencia de farmacovigilancia con los nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán) indica que sus principales efectos adversos son las hemorragias, sobre todo digestivas, y no se sabe si el riesgo es más alto que con los cumarínicos.² También se han descrito alteraciones cutáneas. Recientemente dos estudios han llamado la atención sobre la posible toxicidad hepática de rivaroxabán.

Entre 2008 y 2013, la Agencia Suiza de Medicamentos recibió 42 notificaciones de efectos adversos hepáticos posiblemente atribuibles a rivaroxabán. En 13 casos se observó un patrón hepatocelular con aumentos de transaminasas y de bilirrubina. De estos 42 casos notificados, 16 han sido descritos con detalle en dos publicaciones.^{3,4}

Notificaciones de sospechas de reacciones adversas hepáticas recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia.

fármaco (notificaciones)	trastornos hepáticos n (%)	hepatitis, insuficiencia hepática (IH)
dabigatrán (430)	25 (5,8%)	4 (3 hepatitis, 1 IH)
rivaroxabán (235)	18 (7,7%)	7 hepatitis
apixabán (45)	1 (2,2%)	1 hepatitis aguda
acenocumarol (2.397)	77 (3,2%)	8 (6 hepatitis, 2 IH)
warfarina (318)	1 (0,3%)	1 hepatitis

Las publicaciones sobre los ensayos clínicos con rivaroxabán anteriores a su comercialización no citaron la posibilidad de toxicidad hepática. Los casos notificados subrayan la necesidad de una

vigilancia proactiva. Cuando se prescribe rivaroxabán hay que estar alerta a este posible efecto adverso e informar a los pacientes sobre sus posibles síntomas.

Dabigatrán: cumplimiento del tratamiento y riesgo de hemorragia digestiva

El tratamiento con anticoagulantes obliga a un cumplimiento riguroso de la pauta de dosificación. Sin embargo, a menudo los pacientes dejan de tomar determinados medicamentos a los que atribuyen algún efecto indeseado; esto es típico por ejemplo con la dispepsia. Si el fármaco anticoagulante produce dispepsia con frecuencia, esto puede determinar que una proporción de los pacientes deje de tomarlo o lo tome de manera irregular.

El dabigatrán produce dispepsia con frecuencia, y esto motiva abandonos del tratamiento. ¿Con qué frecuencia? Datos recientes indican que en la práctica clínica el problema puede ser incluso más amplio que en el ensayo clínico principal realizado por la compañía antes de la comercialización del fármaco:

- En el ensayo RE-LY, las tasas de retirada en los pacientes tratados con dabigatrán fueron de 15% al cabo de un año y de 21% a los dos años. Con warfarina las tasas fueron de 10% y 17%, respectivamente.⁵
- En un estudio observacional en 467 pacientes con fibrilación auricular tratados con dabigatrán para prevenir el ictus, después de 16 meses un 21,6% había suspendido el tratamiento de manera permanente.⁶ Estos pacientes habían tomado el fármaco durante una media de 8 meses. La principal causa de retirada fue dispepsia (en un 30,7%), seguida de otros efectos adversos (17,8%), como hemorragia menor (8,9%), hemorragia digestiva grave (7,9%) y hemorragia intracraneal (1%). Otros motivos fueron la incomodidad de la pauta en dos tomas al día (5,9%), el temor a los efectos adversos (4%), la inexistencia de un método de laboratorio (1%) y el coste (1%). Se registraron 9 casos de ictus isquémico (1,5% por año), 3 de hemorragia intracraneal (0,5% por año) y 24 de hemorragia digestiva grave (4,1% por año).
- En una serie más reducida de 78 pacientes con fibrilación auricular tratados con dabigatrán, el

tratamiento se retiró en un 26%, en la mitad de los casos por el coste elevado.⁷

Por otra parte, en el ensayo RE-LY se registró una incidencia más alta de hemorragia digestiva grave en los pacientes tratados con dabigatrán (1,6 por 100 años-paciente) que en el grupo de warfarina (1,1 por 100 años-paciente), y llamaba la atención la proporción anormalmente elevada de hemorragia digestiva baja en comparación con warfarina.⁵ Un metanálisis de los ensayos clínicos con dabigatrán confirmó esta impresión, con un riesgo un 41% más alto que con warfarina.⁸ En un estudio sobre 85.344 pacientes con fibrilación auricular tratados con warfarina en Estados Unidos, a 1.394 (1,7%) se les sustituyó la warfarina por dabigatrán en un período de 15 meses. Con dabigatrán la incidencia de hemorragia fue más alta, a expensas sobre todo de un incremento de 54% de la incidencia de hemorragia digestiva.⁹

Además, se han notificado casos de úlcera digestiva, sobre todo esofágica, en pacientes tratados con dabigatrán.¹⁰ Las endoscopias revelaron la presencia de grandes ulceraciones en la parte media y baja de la mucosa esofágica, a veces con necrosis. La retirada de dabigatrán se siguió de una mejoría de las lesiones en los siete días siguientes.

También constan notificaciones de úlceras digestivas atribuidas a dabigatrán en la base de datos de la EMA (43 de úlcera esofágica, 73 de úlcera gástrica, 30 de úlcera duodenal y 34 de gastritis erosiva) y en Nueva Zelanda.

El dabigatrán tiene una muy baja biodisponibilidad tras su administración por vía oral.¹¹ La tasa de absorción mejora si se encuentra en un medio ácido. Por este motivo las cápsulas contienen ácido tartárico como excipiente, que ha sido implicado como posible causa de la ulceración

esofágica. Por otro lado, nos preguntamos hasta qué punto los inhibidores de la bomba de protones u otros fármacos antiulcerosos, que reducen la acidez gástrica, pueden alterar la absorción de dabigatrán y así anular su eficacia terapéutica. La incertidumbre aumenta por el hecho de que no se dispone de una prueba de laboratorio para individualizar y optimizar la dosis.

Las ulceraciones son un efecto adverso especialmente problemático con un anticoagulante, ya que aumentan el riesgo de hemorragia digestiva grave. Con el fin de reducir este riesgo, se recomienda a los pacientes que ingieran la cápsula con mucha agua y con las comidas, y que eviten la posición encamada durante unas horas. Hay que advertir también que es importante no abrir las cápsulas, ya que aumenta la biodisponibilidad del dabigatrán en un 75% y aumenta el riesgo de hemorragia. El tratamiento con los nuevos anticoagulantes está lleno de incertidumbres. Sólo se deben prescribir cuando el paciente no tolera el cumarínico, o para pacientes que muestren mucha variabilidad del valor de la INR con el cumarínico, a pesar de que lo tomen de manera regular y correcta.

Bibliografía

1. Hylek EM, Ko D, Cove CL. *Thromb Haemost* 2014;111:781-1006.
2. Hernández I, Baik SH, Piñera A, Zhang Y. *JAMA Intern Med* 2014; 3 noviembre.
3. Russmann S, Niedrig DF, Budmiger M, et al. *J Hepatol* 2014;61:293-300.
4. Liakoni E, Rätz Bravo AE, Terracciano L, Heim M, Krähenbühl S. *JAMA Intern Med* 2014;174:1683-86.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, and the RE-LY Steering Committee and Investigators. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
6. Ho MH, Ho CW, Cheung E, et al. *PLoS One* 2014;9:e101245.
7. Tsvigoulis G, Krogias C, Sands KA, et al. *Ther Adv Neurol Disord* 2014;7:155-61.
8. Sipahi I, Celik S, Tozun N. *JAMA Intern Med* 2014;174:150-51.
9. Vaughan Sarrazin MS, Jones M, Mazur A, Chrischilles E, Cram P. *Am J Med* 2014;127:1179-85.
10. Anónimo. *Rev Prescrire* 2014;34(365):197.
11. Wright DFB, Al-Sallami HS, Duffull SB. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:997-98.

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, E Diogène, 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 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 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, comuniqueu-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.