

## La seguridad de incretinomiméticos y pioglitazona en el punto de mira

Los incretinomiméticos y pioglitazona (PIO), son antidiabéticos utilizados en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Los incretinomiméticos son los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4, IDPP-4 o gliptinas (sitagliptina (S), vildagliptina (VI) y saxagliptina), y los análogos del receptor de GLP-1 o péptido análogo al glucagón-1 (exenatida (EX) y liraglutida (LIR)).

Las gliptinas y PIO son de administración oral; sin embargo, los análogos del

GLP-1 se administran por vía subcutánea; en el caso de EX, 2 veces al día. Los análogos del GLP-1 y PIO, precisan visado de inspección para su dispensación.

La siguiente tabla muestra las recomendaciones de 4 organismos sobre los incretinomiméticos y PIO: Ministerio de Sanidad, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) y Sociedad Española de Diabetes (SED).

	MINISTERIO DE SANIDAD (2008)	NICE (2009)	SIGN (2010)	SED (2010)
<b>Incretinomiméticos</b>	<b>Tercera línea:</b> Alternativa a la insulina, en terapia combinada con otros antidiabéticos orales (ADOs).	<b>Segunda línea:</b> IDPP-4 (S, VI), en asociación con metformina (MET) o sulfonilureas (SU), con HbA <sub>1c</sub> ≥ 6,5%, al mismo nivel que PIO. <b>Tercera línea: IDPP-4 (S)</b> , asociados a MET y SU, con HbA <sub>1c</sub> ≥ 7,5%, como alternativa a la insulinización, al mismo nivel que PIO. Sólo continuar con IDPP-4 si el control de HbA <sub>1c</sub> se reduce al menos un 0,5% en 6 meses. <b>GLP-1</b> , asociado a MET y SU y con HbA <sub>1c</sub> ≥ 7,5% y si la insulina es inaceptable. Solo continuar con esta terapia si se reduce la HbA <sub>1c</sub> al menos un 1% y si se produce una pérdida de peso de al menos 3% del peso corporal inicial durante 6 meses.	<b>Segunda línea:</b> IDPP-4, como alternativa a SU, en combinación con MET, al mismo nivel que PIO, en consideraciones especiales, como hipoglucemia grave o si la ganancia de peso es un problema. <b>Tercera línea:</b> IDPP-4 o análogos del GLP-1, en combinación con MET + SU, al mismo nivel que PIO e inicio de insulinización. Sólo continuar con estos tratamientos si el control de HbA <sub>1c</sub> se reduce > 0,5% en 3-6 meses.	HbA <sub>1c</sub> 6,5-8,5%: MET y como alternativa, valorar IDPP-4*, o bien SU** o PIO o repaglinida o inhibidores de las disacaridasas. Si no se alcanza el objetivo de HbA <sub>1c</sub> *** en 3 meses: MET + IDPP-4 al mismo nivel que SU** o gliptinas, PIO, insulina basal o análogos del GLP-1  HbA <sub>1c</sub> > 8,5% y paciente asintomático: seguir la vía propuesta en el apartado anterior o directamente MET + IDPP-4 o análogos del GLP-1, al mismo nivel que SU** o gliptinas, PIO o insulina basal.
<b>Pioglitazona</b>	<b>Segunda línea:</b> Alternativa a MET, en terapia combinada con SU. <b>Tercera línea:</b> Alternativa a la insulina, en asociación con MET y una SU.	<b>Segunda línea:</b> Asociada a MET o a SU, con HbA <sub>1c</sub> ≥ 6,5%, al mismo nivel que IDPP-4 (S, VI). <b>Tercera línea:</b> Asociado a MET y SU, con HbA <sub>1c</sub> ≥ 7,5% y si la insulina es inaceptable o inapropiada, al mismo nivel que IDPP-4 (S).	<b>Segunda línea:</b> Alternativa a SU, en combinación con MET, al mismo nivel que IDPP-4. <b>Tercera línea:</b> En combinación con MET + SU, como una alternativa, al mismo nivel que los IDPP-4, iniciación a la insulina y GLP-1. Sólo continuar con estos tratamientos si el control de HbA <sub>1c</sub> se reduce > 0,5% en 3-6 meses.	HbA <sub>1c</sub> 6,5-8,5%: MET y como alternativa, valorar PIO, o bien SU** o IDPP-4* o repaglinida o inhibidores de las disacaridasas. Si no se alcanza el objetivo de HbA <sub>1c</sub> *** en 3 meses: MET + PIO, al mismo nivel que SU** o gliptinas, IDPP-4, insulina basal o análogos del GLP-1  HbA <sub>1c</sub> > 8,5% y paciente asintomático: seguir la vía propuesta en el apartado anterior o directamente MET + PIO, al mismo nivel que SU** o gliptinas, IDPP-4, insulina basal o análogos del GLP-1.

\*sitagliptina. \*\* SU: gliclazida o glimepirida. \*\*\*(< 70 años, sin complicaciones ni comorbilidades y con < de 10 años de evolución: HbA<sub>1c</sub> < 6,5%; > 70 años o con complicaciones o comorbilidades avanzadas o con más de 10 años de evolución: HbA<sub>1c</sub> < 7,5%). Ver Algoritmo del documento de Consenso "Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2" (Av Diabetol. 2010;26:331-8).

## 1 Seguridad de Incretinomiméticos

Las alertas publicadas recientemente en relación a los incretinomiméticos y a PIO, motivan que se esté realizando vigilancia y seguimiento continuado en los mismos para detectar problemas de seguridad, por lo que es importante informar a los profesionales sanitarios de los riesgos que conlleva el uso de estos nuevos fármacos.

El *metaanálisis de Amori RE*, et al. analiza los efectos adversos que presentan los incretinomiméticos, fundamentalmente **gastrointestinales**, siendo más frecuentes con análogos del GLP-1 (náuseas (RR=2,9), vómitos (RR=3,3), diarrea (RR=2,23)), que con inhibidores de la DPP-4 (náuseas (RR=0,89), vómitos (RR=0,69), diarrea (RR=0,80), lo que conlleva, con frecuencia, al abandono del tratamiento, que en el caso de EX es de un 4%.

Tanto en inhibidores de la DPP-4 como en análogos del GLP-1 se han descrito casos de **hipoglucemias leves o moderadas**, en especial cuando se administran en combinación con una sulfonilurea.

– Los análogos del GLP-1 producen **pérdida de peso**, lo que podría suponer una ventaja en determinados grupos de pacientes. Con LIR se observó una reducción de peso similar a EX y significativamente mayor que otros ADOs. Dicha reducción fue más marcada al inicio del tratamiento y en los pacientes con mayor IMC. Las gliptinas sin embargo, tienen un efecto más modesto en cuanto al pe-

so. Los análogos del GLP-1 también presentan propiedades potencialmente inmunogénicas, existiendo riesgo de desarrollar anticuerpos anti-exenatida (el 38% presentó un título bajo y un 6 % adicional un alto nivel) y anti-liraglutida (8,6%) según *ficha técnica*. Además, en un estudio publicado recientemente se ha observado una posible asociación entre exenatida y cáncer de páncreas.

Se han notificado **acontecimientos adversos tiroideos** en ensayos clínicos con LIR que incluyen aumento de calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea, especialmente en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente.

– Por su parte, el uso de gliptinas se ha asociado a un incremento frente a comparador de la incidencia de **infecciones** (urinarias (RR=1,5), nasofaríngeas (RR=1,2)), **dolor de cabeza** (RR=1,4) y reacciones de **hipersensibilidad** (anafilaxia, angioedema, erupción cutánea, urticaria, vasculitis cutánea y enfermedades exfoliativas de la piel, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson).

Con **vildagliptina** se han notificado casos raros de **disfunción hepática** (incluyendo hepatitis) y es necesaria la monitorización periódica de enzimas hepáticas por sus posibles efectos hepatotóxicos. La seguridad cardiovascular plantea dudas por su efecto sobre la conducción cardiaca. No se recomienda en insuficiencia cardiaca III/IV, y debe extremarse la precaución cuando se utiliza en combinación con PIO.

sea un sistema que puede encontrarse en n estados distintos. sea plj, i] la probabilidad de

## Efectos adversos comunicados por la FDA

Diversos efectos adversos tales como **pancreatitis, alteración renal, tumores y riesgo cardiovascular** han conllevado, por parte de la FDA, a la emisión de varias alertas de seguridad.

### PANCREATITIS

- Entre octubre de 2006 y febrero de 2009, la FDA ha declarado 88 casos post-comercialización de **pancreatitis aguda** en pacientes que habían tomado Januvia® (**sitagliptina**) y Janumet® (**sitagliptina con metformina**), de los cuales, 58 requirieron hospitalización (66%), 4 de ellos fueron a la UCI y en 2 la pancreatitis fue de tipo hemorrágica o necrotizante. Por ello, se recomienda vigilar la aparición de los signos y síntomas de pancreatitis (náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal persistente grave, que a veces se irradia a la espalda). (FDA. 25 de septiembre 2009).
- Asociado al consumo de **EX**, la FDA ha notificado en 2007 y 2008 casos de **pancreatitis agudas y severas** (6 casos de pancreatitis hemorrágica o necrotizante, de los cuales, dos terminaron en fallecimiento y todos requirieron hospitalización). En base a estos datos, se recomienda interrumpir el tratamiento inmediatamente si se sospecha pancreatitis, y si ésta se confirma, iniciar un tratamiento adecuado y un seguimiento del paciente hasta su recuperación, y no se debe reiniciar de nuevo terapia con EX. En pacientes con antecedentes de pancreatitis se debe considerar la posibilidad de otros tratamientos distintos de EX. (FDA 10/2007 y FDA. 18 de agosto 2011).
- La FDA ha informado en 2011 sobre la posible asociación entre **LIR y pancre-**

**atitis**, por lo que se recomienda observar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de esta patología. (FDA. 13 de junio 2011).

### ALTERACION RENAL

La FDA comunicó en 2009 que entre abril de 2005 y octubre de 2008, había recibido 78 casos de sospecha de **función renal alterada** tras el tratamiento con **EX** (62 casos de fallo renal agudo y 16 casos de insuficiencia renal): se produjeron 4 muertes, la hospitalización fue necesaria en el 91% de los pacientes, 18 precisaron diálisis y 2 requirieron trasplante de riñón. EX fue interrumpida en el 80% de los pacientes y el 50% informaron mejoría de los signos y síntomas después de la interrupción del tratamiento. En consecuencia, en ficha técnica se indica que en pacientes con insuficiencia renal moderada se debe proceder a **una escalada de dosis de 5 µg a 10 µg y no se recomienda su administración en pacientes con insuficiencia renal terminal o grave** (FDA. 11 de febrero 2009).

### TUMORES

En junio de 2011 la FDA ha solicitado al laboratorio fabricante de **LIR** que lleve a cabo estudios epidemiológicos con el fin de evaluar la seguridad de LIR en relación al desarrollo de **tumores de tiroides** y otros.

### RIESGO CARDIOVASCULAR

También en 2010 la FDA ha reclamado la necesidad de realizar estudios epidemiológicos para evaluar la **seguridad cardiovascular** de **LIR** en población con alto riesgo.

## Conclusiones

- Los análogos del GLP-1 producen con mucha frecuencia reacciones gastrointestinales y las gliptinas se asocian a un aumento del riesgo de infecciones y de reacciones de hipersensibilidad.
- Se han notificado casos graves de pancreatitis y alteraciones renales con ambos grupos de fármacos y preocupa el posible riesgo carcinogénico y cardiovascular de los análogos del GLP-1 que ha sido objeto de consideración en alertas de la FDA.

## 2<sup>2</sup> Seguridad de Pioglitazona

Tras la suspensión de comercialización de rosiglitazona por parte de la AEMPS en diciembre 2010, debido a potenciales riesgos de tipo cardiovascular, el perfil de seguridad de PIO también ha sido sometido a revisión.

En abril de 2007, la AEMPS alertaba sobre el aumento del riesgo de **fracturas óseas** en mujeres tratadas con PIO respecto a placebo (5,1 vs 2,5) tras la revisión de los datos de seguridad procedentes de ensayos clínicos controlados y del estudio *PROACTIVE* (Dormandy JA, et al. *Lancet*. 2005;366:1279-89.).

También se observó un **incremento del peso** y una mayor incidencia de **insuficiencia cardíaca** cuando se comparaba PIO con placebo (11% vs 8%) (*estudio PROACTIVE*), así como edemas. Se han notificado casos de edema macular en el 6-9% de los pacientes tratados con PIO durante un periodo superior a un año en ensayos clínicos controlados (*Actos@*, *Glustin@*. *Fichas técnicas*).

Se ha observado un modesto incremento del riesgo de **cáncer de vejiga** a medida que aumenta la exposición, tanto en los resultados preliminares (duración media del tratamiento, 2 años) de un *estudio epidemiológico de 10 años de duración que se está llevando a cabo actualmente con la base de datos Kaiser Permanent Northern de California (KPNC)*, en el que alcanza significación estadística después de 24 meses de exposición (HR=1,5), como en un estudio de cohortes retrospectivo realizado en Francia entre 2006 y 2009, que muestra una asociación significativa de 12 a 23 meses de exposición (HR= 1,34) y donde además, se pone de manifiesto una relación dosis-respuesta, con un mayor riesgo significativo en pacientes que han recibido una dosis acumulada  $\geq 28.000$  mg (HR=1,75).

La **AEMPS**, en base a la decisión final sobre la relación beneficio-riesgo comunicada por la EMA, ha emitido una nota informativa el 21 de julio de 2011 en la que considera a **los medicamentos que contienen PIO una opción válida de tratamiento para determinados pacientes con DM2 a pesar del ligero incremento de riesgo de cáncer de vejiga observado en algunos estudios**. Teniendo en cuenta esta información, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- No prescribir medicamentos que contengan PIO a pacientes que hayan padecido o padezcan en la actualidad cáncer de vejiga ni a pacientes con hematuria macroscópica no filiada.
- Evaluar los factores de riesgo que presente el paciente para desarrollar cáncer de vejiga antes de iniciar el tratamiento con PIO. Esto es especialmente relevante en la población anciana, dado que el riesgo de cáncer de vejiga aumenta con la edad. Por ello, se debe valorar con cautela el balance beneficio-riesgo en ancianos antes de iniciar el tratamiento con PIO y durante el curso del mismo.
- Revisar el tratamiento con PIO después de tres a seis meses de comenzar el tratamiento para asegurar que sólo continúen con el tratamiento los pacientes que están teniendo un beneficio clínico suficiente, continuando posteriormente esta evaluación de forma periódica.

Por su parte, la FDA ha emitido en agosto de 2011 una nota a los profesionales sanitarios en relación a la actualización de la ficha técnica en la que se ha incluido información de seguridad acerca de la asociación del riesgo de cáncer de vejiga con el uso de PIO durante más de un año.

## Conclusiones

- PIO está indicada como tratamiento alternativo de segunda o tercera línea terapéutica en pacientes con DM2.
- Se han observado fracturas óseas en mujeres, edemas, incremento del peso, insuficiencia cardíaca y hepática, además de un ligero incremento de riesgo de cáncer de vejiga.
- Por tanto, PIO no se debe utilizar en pacientes que hayan padecido o padezcan cáncer de vejiga o factores pronósticos del mismo, así como en insuficiencia cardíaca y hepática. Además, se debe monitorizar la función hepática y considerar el riesgo de fracturas óseas en mujeres y controlar el aumento de peso.