

Infac

ESKUALDEKO FARMAKOTERAPI INFORMAZIOA
INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE LA COMARCA

<http://www.osanet.euskadi.net> (profesionales)
Intranet Osakidetza - <http://www.osakidetza.net>

EDITORIAL

Glitazonas en diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 es una patología con especial relevancia en términos de salud pública debido a su elevada prevalencia y a la importante morbimortalidad que provoca. En los próximos años se espera que esta prevalencia aumente más aún debido a la generalización de factores de riesgo como el sobrepeso y el sedentarismo y al progresivo envejecimiento de la población.

Por este motivo, la diabetes mellitus es un área preferente en la investigación de nuevos fármacos y en los últimos años se han comercializado varias insulinas y antidiabéticos orales nuevos. En este boletín se revisa el lugar en terapéutica de las tiazolidindionas (glitazonas), antidiabéticos orales que, por su mecanismo de acción y efectos metabólicos, se presentaron como fármacos prometedores desde su salida al mercado.

Tras cinco años desde la autorización de la primera glitazona, se ha publicado el primer ensayo (PROactive) cuyo objetivo era demostrar mejoras, en términos de morbimortalidad, en diabéticos de alto riesgo, mediante la adición de pioglitazona (*versus* placebo). Como se analiza en el boletín, la variable principal del ensayo no alcanzó la significación estadística y, por el momento, el perfil beneficio-riesgo de las glitazonas sigue sin definirse, ya que se detectaron más casos de insuficiencia cardíaca en el grupo de tratamiento activo. Por otra parte, y al igual que sucede en la práctica clínica habitual, al analizar el estudio, se observa que el manejo de los factores de riesgo cardiovascular es claramente mejorable, ya que nos encontramos con una población obesa, que fuma en algunos casos, con un mal control de la hipertensión y una utilización menor de la deseable de antihipertensivos, estatinas o metformina. Cabe preguntarse qué resultados obtendríamos si incidieramos sobre estos factores de riesgo de una forma decidida.

El abordaje de una patología en la que los estilos de vida son determinantes supone un reto que necesariamente deberíamos afrontar de una forma global. La utilización de medicamentos resulta, en muchas ocasiones, imprescindible, pero no deberíamos olvidar que una alimentación saludable y el fomento de la actividad física pueden prevenir gran número de casos y mejorar el manejo de muchos otros, consiguiendo mejores resultados tanto a nivel individual como poblacional.

motako diabetes mellitusaren prebalentzia altua delako eta eragiten duen hilkortasun-erikortasun garrantzitsua denez gero, osasun publikorako adierazgarritasun berezia duen patologia bat da. Datoren urteetan, prebalentzia hori are gehiago handitzea espero da, arrisku-faktoreak (gehiegizko pisua eta egoneko bizitza) orokortzen ari baitira eta biztanleria pixkanaka-pixkanaka zahartzen ari delako.

Hori dela eta, diabetes mellitusa botika berrien ikerketan lehenetsuna duen arloa da eta azken urteetan zenbait insulina eta aho bidez hartzen diren diabetesaren kontrako botika berriak merkaturatu dira. Buletin honetan, tiazolidindionek (glitazonak) terapeutikan daukaten tokia berrikusten da. Aho bidez hartzen diren diabetesaren kontrako farmako hauek, euren ekintza-mekanismoagatik eta ondorio metabolikoengatik, merkaturatu zirenetik etorkizun handiko botika gisa aurkeztu ziren.

Lehenengo glitazona baimendu zenetik bost urte igaro ondoren, helburutzat arrisku handiko diabetikoetan, pioglitazona (*versus* plazeboa) gehitzearen bitartez eta hilkortasun-erikortasunaren hitzetan, hobekuntzak erakustea zuen lehenengo saiakuntza (PROactive) argitaratu da. Buletinean aztertzen den bezala, saiakuntzaren aldagai nagusiak ez zuen esangura estatistikorik lortu eta, oraingoz, glitazonen onura-arrisku profilak definitu gabe egoten jarraitzen du, tratamendu aktiboaren taldean bihotz-gutxiegitasunaren kasu gehiago detektatu zirelako. Bestalde, eta ohiko praktika klinikoan gertatzen den bezala, azterlana aztertzean, arrisku-faktore kardiobaskularren maneua argi eta garbi hobe daitekeela ikusi da, horrelakoa baita aurkitu dugun biztanleria: gizenegia, batzuetan erretzen duena, hipertentsioa txarto kontrolatzen duena eta hipertentsioaren kontrako botiken, estatinen edo metforminen erabilera nahi baino baxuagoa egiten duena. Galde daitekeena da zera da: zein emaitza lortuko genuke arrisku-faktore horiei erabakitazunez eraso egingo bagenie?

Patologia honetan bizimoduak erabakigarriak dira; beraz, horrelako patologia bati ekitak, nahitaez, modu global batean aurre egin beharko geniokeen erronka bat dakar. Medikamentuen erabilera, askotan, ezinbestekoa da; baina ez genuke ahaztu behar elikadura osasungarriak eta jarduera fisikoaren sustapenak makina bat kasu prebenitu eta beste askoren erabilera hobe ditzakeela, baina zein populazio-mailan emaitza hobea lortuz.

Sumario

EDITORIAL

GLITAZONAS EN DIABETES MELLITUS TIPO 2

GLITAZONAS, ¿QUÉ LUGAR OCUPAN EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2?

- INTRODUCCIÓN
- PIOGLITAZONA Y ROSIGLITAZONA EN MONO Y BITERAPIA
- TRIPLE TERAPIA
- ASPECTOS PRÁCTICOS
- CONCLUSIONES

¿PREVIENEN LAS GLITAZONAS LAS COMPLICACIONES MACROVASCULARES EN DIABÉTICOS CON EVENTOS CARDIOVASCULARES PREVIOS? PIOGLITAZONA EN EL ESTUDIO PROactive

GLITAZONAS, ¿QUÉ LUGAR OCUPAN EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2?

INTRODUCCIÓN

Pioglitazona y rosiglitazona forman parte de un nuevo grupo de fármacos antidiabéticos orales (ADO) que se incorporaron al mercado farmacéutico en el año 2000. Desde entonces, las evaluaciones realizadas en las fichas de "Nuevo medicamento a examen"¹ han mostrado que, a pesar de disponer estos fármacos de un peculiar y prometedor mecanismo de acción (son agonistas del receptor gamma del proliferador de peroxisomas nucleares, PPAR- γ , que mejoran la sensibilidad a la insulina sin aumentar su secreción), sus beneficios en el control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no superan a los de otros fármacos ADO disponibles desde hace tiempo.

Las últimas evidencias disponibles, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica y nuevos ensayos publicados no aportan datos que supongan cambios respecto a las recomendaciones previas, posicionando a estos fármacos como alternativas de segunda o tercera línea.

A continuación se resumen los datos de eficacia y seguridad comparativa frente a las alternativas de primera elección en la DM2.

PIOGLITAZONA Y ROSIGLITAZONA EN MONO Y BITERAPIA

El control glucémico medido como disminución de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) alcanzado en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en monoterapia y biterapia con pioglitazona y rosiglitazona es similar al conseguido con los fármacos comparadores metformina y sulfonilureas²⁻⁴. Los ECA más recientes vienen a confirmar estos resultados⁵⁻⁷.

La ausencia de estudios a largo plazo con pioglitazona y rosiglitazona que demuestren reducciones de las compli-

caciones micro y macrovasculares de la diabetes, junto con el perfil de efectos adversos característico de estos fármacos (aumento de peso, aparición de edemas y consiguiente riesgo de precipitar o exacerbar una insuficiencia cardíaca), posicionan a pioglitazona y rosiglitazona como alternativas de segunda o tercera línea cuando no es posible utilizar metformina y/o sulfonilureas por intolerancia o presencia de contraindicaciones^{2,3,8,9}.

INDICACIONES APROBADAS EN FICHA TÉCNICA

PIOGLITAZONA Y ROSIGLITAZONA:

En monoterapia:

– en pacientes con DM2 (especialmente aquellos con sobrepeso) controlados inadecuadamente con la dieta y el ejercicio, cuando metformina no es apropiada debido a contraindicaciones o intolerancia.

En doble terapia oral en combinación con:

- metformina: en pacientes (especialmente aquellos con sobrepeso) con control glucémico insuficiente a pesar de recibir la dosis máxima tolerada.
- sulfonilurea: sólo en pacientes con intolerancia a metformina o para los que metformina está contraindicada, con control glucémico insuficiente a pesar del tratamiento en monoterapia con una sulfonilurea.

EXCLUSIVAMENTE ROSIGLITAZONA:

En triple terapia en combinación con:

- metformina y una sulfonilurea, en pacientes (especialmente aquellos con sobrepeso) con control glucémico insuficiente a pesar de la doble terapia oral.

TRIPLE TERAPIA

Tres ECA han comparado la triple terapia con pioglitazona o rosiglitazona, administrados junto con una sulfonilurea y metformina **frente a la biterapia con metformina y sulfonilurea**. En la rama de la triple terapia se consiguen unas reducciones adicionales de HbA_{1c} de 0,3-1,1% frente a la biterapia. Al igual que en monoterapia y biterapia, los efectos adversos observados en los grupos tratados con pioglitazona o rosiglitazona han sido aumento de peso y aparición de edemas³.

¿Triple terapia con glitazonas o insulinización?

Los ensayos realizados en triple terapia con pioglitazona o rosiglitazona frente a antidiabéticos orales asociados a insulina, son pocos, de corta duración, con pocos pacientes y no ciegos (debido a las características de los fármacos ensayados), por lo que sus resultados han de analizarse con cautela debido a un mayor riesgo de sesgo.

No se ha observado superioridad de las glitazonas en términos de reducción de HbA_{1c} . Aparecen más casos de hipoglucemia en el grupo de insulina frente a una mayor aparición de efectos adversos (sobre todo aumento de peso y edemas) y mayor número de abandonos en el grupo de las glitazonas³.

A la hora de decidir si añadir una glitazona o insulinizar deberíamos tener en cuenta^{10,11}.

- La evidencia de cada fármaco en la reducción de complicaciones diabéticas. Insulina ha demostrado reducir el riesgo de complicaciones mientras que las glitazonas no han demostrado reducciones de las mismas (ver PROactive más adelante).
- El perfil de seguridad de cada fármaco. El perfil de seguridad de insulina a largo plazo está mejor establecido que

el de las glitazonas. Valorar el riesgo de hipoglucemias con insulina y el riesgo de edemas e insuficiencia cardiaca con glitazonas.

- La probabilidad de alcanzar el control glucémico con terapia oral. Añadir una glitazona a la biterapia con metformina y una sulfonilurea, ambas a las dosis máximas toleradas, consigue un 1% de disminución adicional de la HbA_{1c}.

- La existencia de comorbilidad que puede limitar el uso de los fármacos (por ejemplo: las glitazonas están contraindicadas en insuficiencia cardiaca –clase funcional I-IV de la New York Heart Association–).
- Las preferencias del paciente y si hay problemas para insulinar.

¿Previenen las glitazonas las complicaciones macrovasculares en diabéticos con eventos cardiovasculares previos? Pioglitazona en el estudio PROactive

Pioglitazona no reduce las complicaciones macrovasculares y aumenta el riesgo de insuficiencia cardiaca en diabéticos con eventos cardiovasculares previos.

PROactive es un ensayo clínico aleatorizado con 5.238 pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular previa excepto insuficiencia cardiaca. Los pacientes recibieron pioglitazona (dosis ajustada entre 15-45 mg) o placebo añadidos a su tratamiento antidiabético previo y otros tratamien-

tos (antiagregantes, antihipertensivos, estatinas, etc.). El 56% de los pacientes incluidos en el estudio tomaron pioglitazona en asociación con insulina o dentro de una triple terapia oral junto a metformina y una sulfonilurea. El seguimiento medio fue de 34,5 meses¹².

Los resultados del estudio:

- En el estudio no se vieron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal(*): (19,7% pioglitazona vs 21,7% placebo; HR 0,90, IC 95%: 0,80-1,02).

(*) Variable combinada: muerte por todas las causas, infarto de miocardio no fatal, ACV, síndrome coronario agudo, intervención endovascular o quirúrgica de arterias coronarias o de extremidades inferiores y amputación por encima del tobillo.

- Tampoco se observaron diferencias en cada una de las variables secundarias que conforman la variable principal (tabla 4 del estudio).
- Ante estos resultados negativos, los autores encuentran diferencias significativas en una “variable secundaria”(#) que no describieron en el artículo en el que explican la metodología del estudio¹³: (11,6% pioglitazona vs 13,5% placebo; HR 0,84, IC 95%: 0,72-0,98).

(#) Variable combinada: muerte, infarto de miocardio no fatal y ACV

	First events		
	Pioglitazone (n=2605)	Placebo (n=2633)	HR (95% CI)
Death	177	186	0.96 (0.78-1.18)
Non-fatal MI (including silent MI)	119	144	0.83 (0.65-1.06)
Stroke	86	107	0.81 (0.61-1.07)
Major leg amputation	26	26	1.01 (0.58-1.73)
Acute coronary syndrome	56	72	0.78 (0.55-1.11)
Coronary revascularisation	169	193	0.88 (0.72-1.08)
Leg revascularisation	80	65	1.25 (0.90-1.73)
Total

Data refer to first event of that particular type. MI=myocardial infarction.

Table 4: Effect of pioglitazone and placebo on each component of the primary endpoint

¿Qué ocurre con la insuficiencia cardiaca?

Asumiendo incluso los resultados de esta “variable secundaria”, en el grupo de pioglitazona hay 2 casos de insuficiencia cardiaca (y 4 casos de edema) por cada evento cardiovascular prevenido así como una ganancia media de 4 kg de peso por paciente¹⁴.

En resumen...

Este ensayo no consigue demostrar que pioglitazona sea mejor que placebo en la variable principal. ¿Cuál es el valor de un resultado positivo en una variable secundaria si no se alcanza la significación en la principal? Los estudios se diseñan para valorar diferencias en la variable principal por lo que, salvo en circunstancias excepcionales, las conclusiones basadas en una variable secundaria deberían utilizarse para generar hipótesis en lugar de para probarlas¹⁵.

Como conclusión, podemos decir que PROactive es un ensayo metodológicamente bien planteado en el que, sin embargo, las conclusiones de los autores, que consideran que pioglitazona reduce las complicaciones macrovasculares, no se ajustan a los resultados reales del estudio.

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA PRESCRIPCIÓN DE GLITAZONAS^{10,11}

Antes de prescribir una glitazona:

- Valorar la existencia de factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardiaca con glitazonas como la edad > 70 años, diabetes de más de 10 años de evolución, hipertensión, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, edema preexistente o insuficiencia renal crónica (creatinina > 2,0 mg/dl), así como la utilización de fármacos, como los AINE o los antagonistas del calcio, que pueden causar retención de líquidos o edemas.
- Instruir al paciente para que advierta al médico si experimenta aumento de peso >3 kg, edema periférico (sobre todo si es de comienzo rápido), dificultad para respirar o fatiga sin otra causa aparente.

En pacientes con al menos un factor de riesgo de insuficiencia cardiaca por glitazonas, comenzar el tratamiento a dosis bajas (15 mg de pioglitazona, 4 mg de rosiglitazona) y aumentar la dosis gradualmente (no antes de 8 semanas) controlando el aumento de peso, así como la eventual aparición de edema periférico u otros signos y síntomas de insuficiencia cardiaca.

En Europa, la asociación de glitazonas con insulina está contraindicada por el aumento de riesgo de insuficiencia cardiaca.

CONCLUSIONES

- Las **glitazonas en monoterapia** se consideran fármacos de segunda o tercera línea debido a que no mejoran el control glucémico frente a otros ADO, y a su perfil de efectos adversos (edemas con riesgo de precipitar o agravar una IC y aumento de peso).
- La **asociación de glitazonas a sulfonilureas o metformina** frente a la asociación de una sulfonilurea con metformina no aporta ventajas en términos de control glucémico o de menor frecuencia de efectos adversos. Al contrario, las glitazonas aumentan el riesgo de insuficiencia cardiaca, efecto adverso no descrito con la asociación de sulfonilureas y metformina.
- La **triple terapia de metformina, sulfonilurea y rosiglitazona** (sólo rosiglitazona está autorizada para este uso en la actualidad) puede ser una alternativa en pacientes en los que haya problemas para insulinar.
- La publicación del estudio PROactive no permite extraer conclusiones firmes sobre el beneficio global, en términos de **morbimortalidad**, de pioglitazona, por lo que los resultados de este estudio no deberían cambiar la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Euskadi. Nuevo medicamento a examen. Fichas 58/2001, 68/2002, 84/2004, 85/2004 y 108/2006. Disponible en: <http://www.osanet.euskadi.net>. (Consultado: 26-06-2006).
2. Prescrire Rédaction. Pioglitazone – Actos^o, rosiglitazone – Avandia^o en monothérapie de deuxième ligne: non justifiée par l'évaluation clinique. Rev Prescrire. 2005;25(259):175-9.
3. Prescrire Rédaction. Pioglitazone – Actos^o, rosiglitazone – Avandia^o, rosiglitazone + metformine – Avandamet^o. Glitazone + antidiabétique oral: des associations encore trop peu évaluées. Rev Prescrire. 2005;25(260):245-53.
4. Czoski-Murray C, Warren E, Chilcott J, Beverly C, Psyllaki MA, Cowan J. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2004;8(13).
5. Scherthner G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:6068-76.
6. Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M, Brunetti P, Scherthner G. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. Diabetes Metab Res Rev. 2005;21:167-74.
7. Charbonnel B, Scherthner G, Brunetti P, Matthews DR, Urquhart R, Tan MH, Hanefeld M. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetologia. 2005;48:1093-1104.
8. Prodigy guidance. Diabetes type 2-blood glucose management, 2005. Disponible en: <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance> (Consultado: 26-06-2006).
9. Guidance on the use of glitazones for the treatment of type 2 diabetes. NICE Technology Appraisal Guidance 63. August 2003. London, National Institute for Clinical Excellence. Disponible en: <http://www.nice.org.uk> (Consultado: 26-06-2006).
10. Rosiglitazone (Avandia) for type 2 diabetes mellitus. NPS. RADAR. 2005. Disponible en: <http://www.npsradar.org.au>. (Consultado: 26-06-2006).
11. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidine-dione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Circulation. 2003;108:2941-8.
12. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:1279-89.
13. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. Diabetes Care. 2004;27:1647-53.
14. Isley WL. Pioglitazone did not reduce a composite endpoint of macrovascular complications and increased risk for heart failure in type 2 diabetes with macrovascular disease. ACP Journal Club. 2006;144(2).
15. Freemantle N. How well does the evidence on pioglitazone back up researchers' claims for a reduction in macrovascular events? BMJ. 2005; 331:836-8.

Fecha revisión bibliográfica: junio 2006

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpuru, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Arrate Bengoa, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Anabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Ibasne Lekue, M^a José López, Javier Martínez, Javier Meana, Carmela Mozo, Elena Olloqueigui, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.

ISSN: 1575054-X
D.L.: BI-587-99



Osakidetza
Servicio vasco de salud



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco