

## También en este número:

Alargamiento del intervalo QT por fármacos  
Novedades de la Tarjeta Amarilla

pág. 7  
pág. 8

## Efectos indeseados de los nuevos tratamientos de la diabetes

En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. La **acarbosa** (Glucobay®, Glumida®) y el **migliitol** (Diastabol®, Plumarol®) fueron comercializados hace unos años<sup>1</sup> y se acaban de autorizar dos tiazolidindionas, la **pioglitazona** y la **rosiglitazona** (Avandia®). Por otra parte, los resultados de ensayos clínicos recientes, sobre todo el UKPDS, han dado lugar a modificaciones del tratamiento, entre ellas la prescripción de **metformina** a muchos pacientes que antes no la recibían. En este número se revisan algunos aspectos del uso y los efectos indeseados asociados a estos tratamientos.

Muchos pacientes con hiperglucemia y síntomas de diabetes de tipo 2 mejoran y normalizan sus parámetros metabólicos con un ajuste dietético y ejercicio. Para los pacientes que además necesitan tratamiento farmacológico por vía oral, se dispone de varios medicamentos con mecanismos de acción diferentes. Las sulfonilureas son los fármacos de elección. Dado que todas ellas tienen una eficacia similar, la selección debe realizarse según las características farmacocinéticas que mejor se ajusten a las necesidades de cada paciente.<sup>2</sup> Para los pacientes con obesidad importante (IMC > 30) se recomienda la metformina. La acarbosa o el miglitol pueden estar indicados en los pacientes en los que no bastan la dieta, y/o una sulfonilurea o metformina. La insulinoterapia está indicada cuando el tratamiento con dieta y antidiabéticos por vía oral no ha sido suficiente y, de manera transitoria, durante la gestación y la lactancia, así como en situaciones de estrés físico.<sup>2</sup>

### Nuevos fármacos

Las tiazolidindionas son un nuevo grupo de antidiabéticos orales. Actúan por un mecanismo de acción parecido al de las biguanidas. Disminuyen la neoglucogénesis hepática y aumentan la sensibilidad a la insulina del músculo y del tejido adiposo. Al contrario que las sulfonilureas, no estimulan la secreción de insulina.<sup>3</sup>

La primera tiazolidindiona, la troglitazona, fue retirada poco después de su comercialización en el Reino Unido, porque fue incriminada en casos graves de hepatotoxicidad.<sup>4</sup> En Estados Unidos permaneció más tiempo comercializada, y recientemente se ha sugerido que ello ha sido debido a comportamientos irregulares de funcionarios de la FDA.<sup>4</sup> Recientemente, la Agencia Europea del Medicamento ha autorizado la pioglitazona y la rosiglitazona para el tratamiento de los pacientes que no se normalizan con monoterapia. Está aprobado su uso, en combinación con metformina, para el tratamiento de pacientes obesos, o bien con una sulfonilurea cuando la metformina no se tolera o está contraindicada.<sup>6,7</sup> En el momento de redactar este boletín, en España se acaba de comercializar la rosiglitazona. La pioglitazona está autorizada y pendiente de que su comercialización se haga efectiva.

El efecto indeseado más frecuente de las tiazolidindionas es una disminución del nivel de hemoglobina y del hematocrito, sobre todo durante los pri-

meros meses de tratamiento. Podría estar relacionada con un incremento del volumen plasmático y en general no da lugar a síntomas de anemia.<sup>3</sup> De hecho, en diferentes estudios experimentales se habían descrito cuadros de retención de líquidos, hemodilución y casos de edema pulmonar y periférico en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) previa, que motivaron la inclusión de esta información en la ficha técnica.<sup>3</sup> Posteriormente se han notificado nuevos casos de descompensación de IC por troglitazona,<sup>8</sup> rosiglitazona<sup>9</sup> y pioglitazona.<sup>10</sup> Por este motivo, estos fármacos se consideran contraindicados en pacientes con IC, y se recomienda una supervisión rigurosa de los pacientes con disminución de la reserva cardíaca.

Por otro lado, las tiazolidindionas alteran el metabolismo lipídico porque aumentan la degradación de los triglicéridos.<sup>3</sup> Se ha visto que la rosiglitazona aumenta los niveles de colesterol total, LDL y HDL entre un 10 y un 20%; no obstante, el cociente colesterol total/HDL no se modifica o disminuye ligeramente, y los cambios de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos son muy variables.<sup>7</sup> Con pioglitazona, se han observado aumentos menores de colesterol-LDL, así como disminución de los triglicéridos.<sup>6</sup> Son necesarios más estudios de seguimiento a largo plazo que evalúen si esta alteración del perfil lipídico tiene algún impacto sobre la morbimortalidad cardiovascular.

Aunque se había planteado que la hepatotoxicidad no era un efecto de clase, la rosiglitazona y la pioglitazona son fármacos estructuralmente muy similares a la troglitazona y, de hecho, ya se han descrito casos de aumento moderado de transaminasas y algún caso de insuficiencia hepática por rosiglitazona.<sup>11,12</sup> Por ello, se recomienda una determinación basal de la ALT en pacientes que van a recibir tratamiento con estos fármacos, y que, una vez iniciado el tratamiento, se supervise al paciente cada dos meses durante el primer año. Si presenta ictericia o aumento de ALT de más de tres veces el valor normal, debe ser retirado el fármaco.<sup>6,7</sup>

## Fármacos antiguos: metformina

Los resultados del ensayo *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) mostraron que, en pacientes obesos, el tratamiento intensivo con metformina (Dianben<sup>®</sup>) reduce de manera significativa las complicaciones microvasculares y la mortalidad global.<sup>13</sup> Como consecuencia, ha aumentado el número de pacientes tratados, y por lo tanto la posibilidad de observar efectos indeseados. Éstos son potencialmente graves, pero se pueden prevenir si se aplican ciertas precauciones que es preciso recordar.

La metformina, como las demás biguanidas, disminuye la neoglucogénesis hepática y aumenta la sensibilidad del tejido muscular a la insulina. Sus reacciones adversas más frecuentes son digestivas (dispepsia y diarrea). Puede interferir en la absorción de vitamina B<sub>12</sub>, pero este efecto raramente tiene repercusión clínica.<sup>14</sup>

Su efecto indeseado potencialmente más grave, que ha limitado su uso, es la acidosis metabólica. Aunque se trata de una reacción muy poco frecuente, la letalidad alcanza un 50%. Se calcula que el riesgo es de entre 5 y 9 casos por 100.000 pacientes-año.<sup>15</sup>

Cabe destacar que este efecto indeseado es poco frecuente en ausencia de factores contributivos o desencadenantes. La insuficiencia renal, las situaciones agudas de hipoperfusión, la hipoxemia y las alteraciones graves de la función hepática favorecen la aparición de acidosis láctica por biguanidas y contraindican formalmente el uso de estos fármacos. Respecto a la insuficiencia renal, cabe destacar su elevada prevalencia en pacientes diabéticos. La metformina está contraindicada en pacientes con valores de aclaramiento de creatinina inferiores a 70,2 ml/min. Se debe tener en cuenta que en pacientes con masa muscular reducida –por ejemplo, en ancianos–, la concentración plasmática de creatinina puede infraestimar la tasa de filtración glomerular y, por lo tanto, es preciso determinar la aclaramiento de creatinina. Por el mismo motivo, la metformina está contraindicada en los pacientes que reciben tratamiento farmacológico por insuficiencia cardíaca, porque se les debe suponer una perfusión renal disminuida.<sup>14</sup>

## Conclusión

La **rosiglitazona** y la **pioglitazona** acaban de ser autorizadas para el tratamiento combinado con metformina o sulfonilureas en pacientes con diabetes de tipo 2 en los que la glucemia no se normaliza con monoterapia. Pueden producir edema pulmonar y periférico, sobre todo en pacientes con insuficiencia cardíaca previa, así como alteraciones del perfil lipídico. Son necesarios estudios de seguimiento a largo plazo que definan con mayor precisión el perfil de seguridad de estos nuevos fármacos y establezcan si afectan la morbimortalidad cardiovascular.

Aunque inicialmente se propuso que la hepatotoxicidad no era un efecto de clase de las tiazolidindionas, recientemente se han notificado casos de elevaciones enzimáticas y algunos de insuficiencia hepática por rosiglitazona. Con los datos disponibles, se recomienda vigilar la función hepática de los pacientes tratados con estos fármacos,

sobre todo durante los primeros meses de tratamiento, y no administrarlos a pacientes con insuficiencia cardíaca.

El uso creciente de **metformina** obliga a recordar el riesgo de acidosis láctica, una reacción muy poco frecuente pero de elevada letalidad. Con el fin de prevenir su aparición, deben tenerse en cuenta y evitarse los factores precipitantes, y deben respetarse su contraindicaciones.

## Bibliografía

1. Anónimo. *Bull Inf Ter SCS* 2000; 12: 49-52.
2. Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears. *Índex Farmacològic*, 5ª ed. Barcelona, 2000: 141-9.
3. Schoonjans K, Auwerx J. *Lancet* 2000; 355: 1008-10.
4. Gottlieb S. *Br Med J* 2001; 322: 696.
5. D'Arcy PF. *Int Pharm J* 1998; 12: 57.
6. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. European Public Assessment Report. CPMP/2014/00.
7. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. European Public Assessment Report. CPMP/2080/00.
8. Hirsch IB, Kelly J, Cooper S, Wash S. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1811.
9. Thomas ML, Lloyd SJ. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 123-4.
10. Anónimo. *Scrip* 2000; 2583: 21.
11. Forman LM, Simmons DA, Diamond RH. *Ann Intern Med* 2000; 132: 118-21.
12. Al-Salman J, Arjomand H, Kemp DG, Mittal M. *Ann Intern Med* 2000; 132: 121-4.
13. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
14. De Fronzo RA. *Ann Intern Med* 1999; 131: 281-303.
15. Misbin RI, Green L, Stadel BV *et al.* *N Engl J Med* 1998; 338: 265-6.

## Alargamiento del intervalo QT por fármacos

El alargamiento del intervalo QT refleja una duración anómala del potencial de acción ventricular y puede predisponer a sufrir arritmias cardíacas graves (*torsades de pointes* y otras arritmias ventriculares).<sup>1</sup> Dado que no siempre este alargamiento se traduce en arritmias graves, el riesgo de este efecto es difícil de cuantificar.

En números anteriores se ha tratado del riesgo de arritmia ventricular grave asociado a terfenadina, otros antihistamínicos no sedantes y cisaprida (véanse *Butll Groc* 1997; 10:14-15 y *Butll Groc* 1998; 11:17). También se ha informado de la retirada del mercado del sertindol y la grepafloxacina por este mismo motivo (véanse *Butll Groc* 1999; 12:6 y *Butll Groc* 1999; 12:19).

La lista de fármacos que pueden alargar el intervalo QT se amplía constantemente. En la mayoría

de los casos el mecanismo de producción sugerido es la alteración de la repolarización ventricular por bloqueo de los canales de potasio. Además de los antiarrítmicos, varios fármacos de acción no cardiovascular pueden producir este efecto (véase la tabla), aunque no para todos se ha cuantificado el riesgo.

Los pacientes con mayor riesgo de sufrir una arritmia cardíaca grave cuando toman estos fármacos son los que ya tienen un intervalo QT largo u otros trastornos del ritmo, los pacientes con cardiopatía (sobre todo insuficiencia cardíaca congestiva), hipotiroidismo, insuficiencia hepática, insuficiencia renal o alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia). Las mujeres son más susceptibles.<sup>9</sup> El riesgo también aumenta cuando se toman dosis altas y cuando se toman simultáneamente otros fármacos inhibidores de la metabolización he-

### Fármacos no cardiovasculares que pueden alargar el intervalo QT<sup>a</sup>.

- |                    |  |
|--------------------|--|
| • Antidepresivos   | Antidepresivos tricíclicos <sup>2</sup>  |
| • Antihistamínicos | Terfenadina, astemizol   |
| • Antibióticos     | Macrólidos, <sup>1,3</sup> fluoroquinolonas <sup>4-6</sup>   |
| • Antiprotozoarios | Halofantrina, pentamidina <sup>1</sup>   |
| • Antipsicóticos   | Tioridacina <sup>2</sup> y otras fenotiacinas, <sup>3</sup> haloperidol, <sup>3</sup> droperidol, <sup>2</sup> pimocida <sup>3</sup> |
| • Procinéticos     | Cisaprida  |
| • Otros            | Levacetilmetadol, <sup>7</sup> probucol <sup>1</sup>   |

<sup>a</sup> Los superíndices remiten a las citas de la bibliografía.

pática (macrólidos, antifúngicos imidazólicos, inhibidores de la proteasa o jugo de pomelo), y otros fármacos potencialmente arritmogénicos o que puedan producir alteraciones electrolíticas. En general, el riesgo de arritmia ventricular grave aumenta cuando el intervalo QT corregido es superior a 450 mseg.<sup>3,8</sup>

Por lo tanto, las arritmias graves por alargamiento del intervalo QT se pueden prevenir si no se superan las dosis recomendadas, si se vigila la presencia de factores de riesgo de arritmias, y si se evita la administración simultánea de fármacos con los que puede haber interacción.

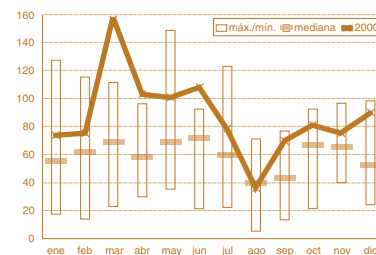
Recordamos que la notificación de cualquier sospecha de arritmia inducida por medicamentos a través de la *Tarjeta Amarilla* puede permitir la identificación de nuevos fármacos asociados a este efecto cardiotoxico y mejorar el conocimiento de los factores de riesgo que lo favorecen.

## Bibliografía

1. Viskin S. *Lancet* 1999; 354: 1625-33.
2. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SHL *Lancet* 2000; 355: 1048-52.
3. Yap YG, Camm J. *BMJ* 2000; 320: 1158-9.
4. Ianini PB, Doddamani S, Byazrova E, et al. *BMJ* 2001; 322: 46.
5. Samaha FF. *Am J Med* 1999; 107: 528-9.
6. Siepmann M, Kirch W. *BMJ* 2001; 322: 23.
7. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA Public Statement on levacethylmethadol (Orlaam). Life threatening ventricular rhythm disorders. EMEA/38918/00/en.
8. De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 1-18.
9. Stramba-Badiale M, Locati EH, Martinelli A, Courville J, Schwartz PJ. *Eur Heart J* 1997; 18: 1000-6.

## Novedades de la Tarjeta Amarilla

De enero a diciembre de 2000 hemos recibido 1.046 notificaciones. Hasta el 31 de diciembre, el número de casos notificados en Cataluña era de 12.636. Hasta el 28 de noviembre, los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia eran 68.030. En la figura se muestra el número medio de notificaciones recibidas por mes durante el período 1983-1999 y la evolución del número de notificaciones durante el año 2000.



Número mensual de notificaciones recibidas desde 1983.

## Ha salido el Índex Farmacològic 2000

Los médicos pueden recogerlo en las oficinas de los Colegios de Médicos de Barcelona, Girona, Lleida y Tarragona, o bien en las delegaciones de Sabadell, Terrassa, Manresa, Igualada, Vic, Reus y Tortosa. Los farmacéuticos lo recibirán en su domicilio. El texto puede ser consultado en el web de la Fundación *Institut Català de Farmacologia* (FICF) (<http://www.icf.uab.es>), en el de la *Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària* (<http://www.scmfic.org>) o en el de la *Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears* (<http://www.acmcb.es>).

**Director** Joan-Ramon Laporte. **Redacción y coordinación** Montserrat Bosch.

**Comité editorial** Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Glòria Cereza, Eduard Diogène, Albert Figueras, Lluïsa Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Roser Llop, Consuelo Pedrós, Antoni Vallano, Xavier Vidal.

Fundació Institut Català de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. <http://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 óptimo 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 permiso escrito.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Suscripciones. España, 2.700 ptas. (16,23 €); extranjero 14 \$.

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante)

Esta publicación se realiza con la ayuda del



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho a l'Institut Català de Farmacologia.