

BOLETIN DE FARMACOVIGILANCIA

DE LA
COMUNIDAD VALENCIANA

NÚMERO 64

AÑO 2004-1º

1.- EFECTOS ADVERSOS CARDÍACOS Y HEPÁTICOS DE TIAZOLIDINDIONAS.....	981
2.- DIABETES MELLITUS Y USO DE ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS.....	986
3.- HIPERPOTASEMIA GRAVE POR ESPINONOLACTONA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA.....	990
4.- FÁRMACOS DE ESPECIAL SEGUIMIENTO	992

 **GENERALITAT VALENCIANA**
CONSELLERIA DE SANITAT

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación de reacciones adversas a medicamentos

Edita: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat.
Elabora: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios
Centro de Farmacovigilancia
Consejo de Redacción: J.F. Horga, M. Navarro Gosálbez.

Con la supervisión del Comité Evaluador de
Reacciones Adversas a Medicamentos, constituida por:

Manuel Alós Almiñana
Adolfo Benages
Ángel Campos
M^a Angeles Dasí Carpio
M^a Rosa Díaz Mondéjar
Francisco Gracia
M^a Magdalena Hernández Sánchez
José Francisco Horga de la Parte
José Magraner
Celia Morales
María Navarro Gosálbez
Vicent Peiró i Climent
Carmen Planells Herrero
Salvador Aliño Pellicer
Pedro Zapater Hernández
M^a del Carmen Lasso de la Vega
Jesús de la Cuadra Oyanguren
Eduardo López Briz

Boletín de información científica sin finalidad lucrativa.

Depósito Legal: V-1019-1987

ISSN: 1131-7906

Los textos incluidos en este boletín pueden ser reproducidos citando su procedencia.

1.-EFECTOS ADVERSOS CARDIACOS Y HEPÁTICOS DE TIAZOLIDINDIONAS

Las tiazolidindionas (pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona), son fármacos empleados en el tratamiento de la diabetes tipo 2, como un grupo de medicamentos cuya utilidad diferencial radica en que reducen la resistencia insulínica en estos pacientes.

Las tiazolidindionas actúan uniéndose al factor de transcripción nuclear receptor α de peroxisomas activados por proliferadores (PPAR α). PPAR α se expresa sobre todo en tejido adiposo, aunque también se encuentra en el páncreas, endotelio vascular y macrófagos. Los PPAR regulan la expresión genética, y la activación de PPAR α por tiazolidindionas favorece la diferenciación y proliferación de adipocitos, así como la captación y almacenamiento de grasas, "liberando" al hígado y al músculo estriado, y probablemente a las células beta-pancreáticas, del efecto de los ácidos grasos libres. Como resultado de este efecto, las tiazolidindionas facilitan el mecanismo de acción hipoglucemiante de insulina en el hígado, la captación de glucosa inducida por insulina en tejidos periféricos, y la captación de ácidos grasos libres inducida por insulina en adipocitos.

- Trastornos metabólicos y cardíacos inducidos por tiazolidindionas

El efecto facilitador de insulina por tiazolidindionas se acompaña de un aumento de tejido adiposo subcutáneo y de peso en los pacientes tratados con estos fármacos. En un estudio comparativo de rosiglitazona con gliburida (dosis media: 7.5 mg/d), de un año de duración, se observó una ganancia de 1.9 kg en el grupo de gliburida y en el tratado con 4 mg/d de rosiglitazona, frente a un aumento de peso de 2.9 kg en el grupo tratado con 8 mg/d de rosiglitazona. La asociación de gliburida y rosiglitazona (4 mg/d) se relacionó con un aumento de peso 1.8 kg mayor que con gliburida sola. En otro estudio de 6 meses de duración se observó una ganancia de 4.1 kg y 5.4 kg tras la asociación de insulina (dosis media: 70 U/d) con rosiglitazona (4 mg/d y 8 mg/d respectivamente), frente a un aumento de peso de 1 kg en el grupo tratado solamente con insulina.

La monoterapia con pioglitazona se asocia con incrementos de peso frente a placebo de 0.9, 1 y 2.6 kg a dosis de 15, 30 y 45 mg/d respectivamente; cuando se asocia insulina, los incrementos de peso son de 2.3 y 3.6 kg para las dosis de 15 y 30 mg/d.

Cuando las tiazolidindionas se utilizan en monoterapia, el 3-5% de los sujetos tratados presentan edemas en extremidades inferiores. El edema inducido por tiazolidindionas y la retención de líquido parece ser refractaria a los diuréticos, pero responde rápidamente a la suspensión del fármaco. Las razones por las que se produce retención de líquidos y edema periférico no están suficientemente clarificadas, y se piensa que su origen es multifactorial (aumento de volemia por retención de sodio y agua, vasodilatación arterial, cambios en la permeabilidad de las células del endotelio vascular, etc). Cuando se asocia pioglitazona con sulfonilureas, el edema se detecta en el 7.5% de los pacientes, frente al 2.1% en los tratados sólo con sulfonilureas. La asociación de pioglitazona con metformina se relaciona con edemas en el 6% de pacientes, frente al 2.5% en el grupo tratado sólo con metformina.

La incidencia de edemas en ensayos clínicos doble ciego que evalúan la asociación de rosiglitazona con metformina o sulfonilureas es del 3-4%, frente al 1.1-2.2% con metformina o sulfonilureas en monoterapia.

La asociación con insulina se relaciona con un riesgo mayor de edema: su incidencia es del 13-16% tras la asociación de insulina con rosiglitazona a dosis de 4-8 mg/d respectivamente, frente al 4.7% en el grupo tratado solamente con insulina.

- Insuficiencia cardíaca.

Se ha relacionado el aumento de peso inducido por tiazolidindionas, junto con la retención de líquidos y la expansión del volumen plasmático, con un aumento de la incidencia de insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con estos medicamentos, por lo general en pacientes en los que se asocian tiazolidindionas e insulina. La Agencia Estadounidense de Medicamentos ha incluido en la información de rosiglitazona y pioglitazona una alerta del riesgo de insuficiencia cardíaca por dicha asociación, y la Agencia Europea del Medicamento considera que la asociación de tiazolidindionas e insulina está contraindicada, ya que el riesgo de insuficiencia cardíaca con la asociación es 2.5 veces superior al riesgo que presenta la insulina en monoterapia.

No obstante, en los resultados de los ensayos clínicos presentados para la autorización de la comercialización de tiazolidindionas apenas hay casos de acontecimientos adversos cardíacos relevantes. En un estudio aleatorizado de rosiglitazona (8 mg/d) o gliburida (hasta 20 mg/d) en diabéticos tipo 2, en el que se realizó un ecocardiograma a los pacientes para evaluar el índice de masa ventricular izquierdo, la fracción de eyección y el volumen diastólico final, no se apreció que rosiglitazona o gliburida produjesen cambios significativos en los parámetros evaluados. Desafortunadamente no se dispone de datos publicados sobre la estructura o función cardíaca de pacientes en tratamiento crónico con tiazolidindionas y disfunción del ventrículo izquierdo. Los ensayos clínicos que evalúan la eficacia y seguridad de estos medicamentos suelen excluir pacientes con estado funcional III o IV de la New York Heart Association, es decir, pacientes con limitación moderada-severa de su actividad física debido a síntomas de angor o insuficiencia cardíaca durante su actividad diaria habitual o en reposo.

Los datos recogidos en estudios epidemiológicos que tratan de establecer la relación entre el uso de tiazolidindionas e insuficiencia cardíaca no son numerosos. En un estudio retrospectivo observacional se concluye que el riesgo de insuficiencia cardíaca es del 4.5% en los diabéticos tipo 2 tratados con tiazolidindionas durante un período medio de 8.5 meses, frente al 2.6% entre los no expuestos. El incremento calculado del riesgo para tiazolidindionas es del 160%, tras ajustar por factores de confusión potenciales. Los datos preliminares de otro estudio concluyen que este riesgo es del 120%.

Así pues, aún no existen datos concluyentes sobre el riesgo real de insuficiencia cardíaca asociada al empleo de estos medicamentos. Dicho riesgo probablemente sea bajo, pero sin datos sólidos que respalden esta conclusión. Otros datos de la literatura aportan efectos beneficiosos de las tiazolidindionas sobre la función cardíaca. Las recomendaciones actuales de los grupos de expertos incluyen los siguientes puntos:

- Evitar el uso de tiazolidindionas en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada o severa o insuficiencia renal crónica
- En pacientes con baja fracción de eyección pero sin síntomas de insuficiencia cardíaca, las tiazolidindionas sólo se deberían utilizar si el control glucémico no se puede alcanzar con otros medicamentos
- Si se presenta sobrecarga de volemia durante el tratamiento con tiazolidindionas, sobre todo en los primeros meses de tratamiento, debe investigarse el posible desarrollo de una insuficiencia cardíaca.
- Cualquier insuficiencia cardíaca que aparece durante el tratamiento con tiazolidindionas debe conducir a la reconsideración del uso de estos medicamentos.

- Toxicidad Hepática.

Troglitazona fue la primera tiazolidindiona autorizada para el tratamiento de la diabetes tipo 2, en 1997. Poco tiempo después comenzó la notificación de casos de hepatotoxicidad asociada al uso de este medicamento. Como resultado de estas notificaciones troglitazona se retiró del mercado en Europa muy poco tiempo después. En Estados Unidos y Japón se introdujeron varios cambios en la ficha técnica del producto, recomendando la monitorización de las concentraciones plasmáticas de enzimas hepáticas y la estrecha observación clínica de signos y síntomas relacionados con la disfunción hepática. Finalmente, troglitazona se retiró del mercado norteamericano y japonés tres años después de su comercialización, y después de la notificación de 94 casos de pacientes hospitalizados por insuficiencia hepática inducida por este medicamento.

La incidencia poblacional basal de hospitalización por lesión hepática aguda idiopática es de 22 / 1 millón personas-año, y la de insuficiencia hepática aguda idiopática es menor de 1 / 1 millón de personas-año. Tras un análisis de las 4020 personas-año que estuvieron expuestas a troglitazona, se ha estimado que la incidencia de hospitalización por lesión hepática aguda idiopática fue de 1244 / 1 millón personas-año, y 240 casos de insuficiencia hepática aguda / 1 millón de personas-año expuestas, evidenciando un marcado aumento en el riesgo de ambos tipos de procesos en pacientes tratados con troglitazona. 60 de los 89 pacientes con insuficiencia hepática aguda (85%) presentaron características clínico-patológicas de lesión hepatocelular, el 12% precisó trasplante hepático, y el 77% falleció.

Puesto que en 1999 se había autorizado la comercialización de pioglitazona y rosiglitazona, se planteó pronto la cuestión crucial de si la toxicidad hepática descrita para troglitazona podía considerarse o no un efecto adverso de todo el grupo de tiazolidindionas ("efecto de clase"). Una primera aproximación para contestar a esta pregunta es evaluar los datos de hepatotoxicidad de los ensayos clínicos controlados que se han realizado con estos medicamentos. Sin embargo estos datos no son útiles en este caso para extraer conclusiones en el sentido que aquí nos interesa, ya que en el reclutamiento de pacientes para estos estudios se excluían aquellos que tuviesen valores de transaminasas superiores a 2.5 veces el límite superior del rango de normalidad, y en muchas ocasiones se preestablece que abandonarán el estudio aquellos pacientes que una vez comenzado el mismo presenten valores de transaminasas tres veces superiores al límite superior del rango de normalidad. Estos criterios no se aplican del mismo modo a la hora de prescribir una tiazolidindiona a un diabético tipo 2 fuera de los ensayos clínicos, por lo que los datos publicados de los estudios controlados no son extrapolables a los pacientes que están siendo tratados con tiazolidindionas en la práctica médica habitual, en la que el riesgo de hepatotoxicidad por tiazolidindionas podría ser diferente al detectado en los ensayos clínicos.

No obstante, y teniendo en cuenta estas limitaciones, la evaluación de la incidencia de hepatotoxicidad en ensayos clínicos no indica un riesgo anormalmente elevado de alteraciones hepáticas. Estos informes coinciden con datos recientes de estudios de cohorte que indican que la incidencia de insuficiencia o lesión hepática aguda severa asociada al uso de estas tiazolidindionas es del orden de 100 / 1 millón de personas en tratamiento-año, y es similar a otros hipoglucemiantes como insulina, metformina o sulfonilureas. En conjunto estos datos descartan en principio que la hepatotoxicidad severa sea un "efecto de clase" para tiazolidindionas. La justificación farmacológica de esta diferencia entre tiazolidindionas es que, aunque los tres fármacos tienen una estructura química tiazolidin-2-4-diona común, solamente troglitazona posee tocoferol como cadena lateral, lo que explicaría el incremento de riesgo de hepatotoxicidad.

Pero aunque el riesgo de hepatotoxicidad por pioglitazona o rosiglitazona no sea elevado, se han notificado varios casos de hepatotoxicidad atribuibles a estos medicamentos, que en algún caso han conducido a la muerte del paciente. Se han publicado siete casos de

hepatotoxicidad atribuible a pioglitazona, utilizada en dosis de 15 a 45 mg/d. El rango de edad de los pacientes era de 39 a 78 años, cuatro mujeres y tres hombres. El período de tratamiento antes de la detección de la hepatotoxicidad fue de 1 a 7 meses.

Un paciente de 63 años murió tras desarrollar encefalopatía y acidosis, tres meses después de que su médico hubiese cambiado el tratamiento antidiabético de glicazida a pioglitazona. En el momento de admisión en el hospital, los datos analíticos eran los siguientes: fosfatasa alcalina 472 UI/L, aspartato aminotransferasa 1053 UI/L, alanina aminotransferasa 1984 UI/L. En el resto de casos de hepatotoxicidad publicados, las transaminasas se normalizaron entre 1 y 6 meses después de suspender el tratamiento con pioglitazona.

También se han publicado varios casos (seis) de hepatotoxicidad atribuible a rosiglitazona. El rango de edad de los pacientes era de 37 a 82 años, cuatro mujeres y dos hombres. El período de tratamiento hasta la detección de la hepatotoxicidad fue de 2 semanas a más de un año.

Una paciente de 82 años falleció por insuficiencia hepática atribuible a rosiglitazona, que había estado tomando durante más de un año, y cuyo control analítico 7 meses antes de la reacción adversa fue normal. Presentó malestar, náusea y debilidad generalizada tres meses antes de la hospitalización, momento en el cual los datos analíticos fueron: alanina aminotransferasa 6168 UI/L, aspartato aminotransferasa 7872 UI/L. Murió tras desarrollar encefalopatía, seis días después del ingreso hospitalario. En el resto de casos de hepatotoxicidad publicados, las transaminasas se normalizaron entre 1 y 2 meses después de suspender el tratamiento con rosiglitazona.

- Recomendaciones

En conclusión, y hasta que se publiquen datos adecuados en estudios controlados a largo plazo, las pruebas disponibles apoyan la hipótesis de que la hepatotoxicidad severa no es un efecto de clase de las tiazolidinediones, pero los médicos deben ser conscientes de que estos medicamentos son potencialmente hepatotóxicos, y deben vigilar y evaluar cuidadosamente a los pacientes tratados con ellos para detectar lo más precozmente posible una disfunción hepática, sobre todo durante el primer año de tratamiento. Los pacientes que han desarrollado disfunción hepática durante el tratamiento con una tiazolidinediona, no deben ser tratados con otra tiazolidinediona distinta, ya que se han comunicado dos casos de hepatotoxicidad severa, uno de ellos por rosiglitazona y otro por pioglitazona, en dos mujeres que habían presentado previamente hepatotoxicidad por troglitazona.

Bibliografía consultada

Chan A, Truman A, Gurwitz JH, y cols. A cohort study of the incidence of serious acute liver injury in diabetic patients treated with hypoglycemic agents. *Arch Intern Med* 2003; 163:728-34

Delea TE, Edelsberg JS, Hagiwara M, y cols. Use of thiazolidinediones and risk of heart failure in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2003; 26:2983-9

Farley-Hills E, Sivasankar R, Martin M. Fatal liver failure associated with pioglitazone. *BMJ* 2004; 329:429

Forman LM, Simmons DA, Diamond RH. Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone. *Ann Int Med* 2000; 132:118-21

Gouda HE, Khan A, Schwartz J, Cohen RI. Liver failure in a patient treated with long-term rosiglitazone therapy. *Am J Med* 2001; 111:584-5

Graham DJ, Drinkard CR, Shatin D. Incidence of idiopathic acute liver failure and hospitalized liver injury in patients treated with troglitazone. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:175-9

Isley WL. Hepatotoxicity of thiazolidinediones. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2:581-6

Kermani A, Garg A. Thiazolidinedione-associated congestive heart failure and pulmonary edema. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1088-91

Marcy TR, Britton ML, Blevins SM. Second-generation thiazolidinediones and hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 2004; 38:1419-23

May LD, Lefkowitz JH, Kram MT, Rubin DE. Mixed hepatocellular-cholestatic liver injury after pioglitazone therapy. *Ann Intern Med* 2002; 136:449-52

McMorrán M, Vu D. Rosiglitazone (Avandia): hepatic, cardiac and hematological reactions. *JAMC* 2001; 165:82-3.

Nesto RW, Bell D, Bonow RO y cols. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003; 108:2941-8

Niemeyer NV, Janney LM. Thiazolidinedione-induced-edema. *Pharmacotherapy* 2002; 22:924-9

Scheen AJ. Hepatotoxicity with thiazolidinediones: is it a class effect? *Drug Saf* 2001; 24:873-88

Scheen AJ. Thiazolidinediones and liver toxicity. *Diabetes Metab (Paris)* 2001; 27:305-13

St John Sutton M, Rendell M, Dandona P, y cols. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:2058-64

Tolman KG, Chandramouli J. Hepatotoxicity of the thiazolidinediones. *Clin Liver Dis* 2003; 7:369-79

Wang Ch-H, Weisel RD, Liu PP, Fedak PWM, Verma S. Glitazones and heart failure. Critical appraisal for the clinician. *Circulation* 2003; 107:1350-4.

Wang F, Aleksunes LM, Reagan LA, y cols. Management of rosiglitazone-induced edema: two case reports and a review of the literature. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4:505-14

Rosiglitazone (Avandia) and pioglitazone (Actos) and heart failure. *CMAJ*. 2002; 166:219.

Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351:1106-18

2.- DIABETES MELLITUS Y USO DE ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Hace tres años publicábamos un informe en el Boletín de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana (nº 56), en el que señalábamos que, entre los trastornos metabólicos notificados como inducidos por neurolépticos, empezaban a comunicarse casos de diabetes asociada a la prescripción de clozapina, olanzapina, risperidona o quetiapina, o exacerbación de diabetes en pacientes en los que estaba previamente controlada. También indicábamos que la prevalencia de diabéticos tipo 2 era dos a tres veces mayor entre los pacientes tratados con clozapina o con olanzapina, mientras que no se diferenciaba de la población general en los pacientes tratados con haloperidol, risperidona o flufenazina.

En los últimos años este tema ha sido y está siendo continuamente revisado y evaluado. Una de las limitaciones más importantes con las que se encuentran los investigadores es que el análisis de la prevalencia de diabetes en pacientes tratados con antipsicóticos no es sencillo, si tenemos en cuenta la dificultad para determinar si la prevalencia de trastornos metabólicos es mayor en pacientes esquizofrénicos que en la población no esquizofrénica, independientemente de la medicación con la que están siendo tratados. Parece que la prevalencia de obesidad y diabetes es 1.5-2 veces mayor en las personas con esquizofrenia y trastornos afectivos que en la población general, pero se dispone de pocos datos ajustados por factores de riesgo, por lo que la fiabilidad de estos estudios es limitada.

Aun teniendo en cuenta el factor de confusión derivado del aumento del riesgo de diabetes en la población general, y del aumento de riesgo que parece existir entre los pacientes esquizofrénicos, las publicaciones recientes de estudios farmacoepidemiológicos apoyan con fuerza la hipótesis de una asociación entre determinados antipsicóticos y la diabetes. En muchas ocasiones la hiperglucemia aparece a las pocas semanas del comienzo del tratamiento, y también en muchos casos (pero no en todos) la glucemia se normaliza rápidamente tras la suspensión del tratamiento. La readministración del fármaco induce de nuevo hiperglucemia.

Las asociaciones entre antipsicóticos y diabetes siguen señalando a olanzapina y clozapina como los fármacos con una relación de causalidad más consistente, y a risperidona o quetiapina de modo menos definido: algunos estudios muestran un aumento de riesgo de diabetes, mientras otros no. No obstante, en el pasado mes de agosto la Agencia Estadounidense del Medicamento (FDA) ha comunicado a los profesionales sanitarios la modificación de la ficha técnica de risperidona, en relación con el incremento de riesgo de hiperglucemia y diabetes en pacientes tratados con éste y otros antipsicóticos atípicos. El motivo de este cambio ha sido la notificación de casos de hiperglucemia, en algunos casos muy intensa y asociada a cetoacidosis, en pacientes tratados con estos fármacos.

Un estudio publicado que analiza la base de datos de notificaciones espontáneas de sospecha de reacciones adversas a medicamentos de la OMS, indica que clozapina, olanzapina y risperidona, pero no clorpromazina o haloperidol, se asocian con un aumento del riesgo de intolerancia a la glucosa. En la literatura médica se han publicado sólo 4 casos de interferencia con el control de la glucemia por olanzapina, 3 casos por clozapina y 1 caso por quetiapina.

Los fármacos de aprobación más reciente de este grupo, como aripiprazol o ziprasidona disponen de escasos estudios epidemiológicos, pero la información existente no indica por el momento que presenten un aumento del riesgo de diabetes en relación con los antipsicóticos convencionales o clásicos.

- Estudios epidemiológicos

Una dificultad para establecer con precisión el grado de riesgo de diabetes en los pacientes tratados con los nuevos neurolépticos, es que la mayoría de los estudios publicados en este campo son notificaciones de casos aislados, y éstos no son muy numerosos. Dos revisiones aparecidas en enero (Cohen) y abril (Melkersson y Dahl) de 2004, que recogen las publicaciones sobre casos de diabetes inducidas por antipsicóticos en la literatura médica, han encontrado 27 casos notificados de diabetes mellitus de nueva aparición para clozapina, 39-48 casos para olanzapina, 2-4 casos para risperidona, 3 casos para quetiapina y 1 caso para ziprasidona.

Los escasos estudios epidemiológicos que evalúan este problema son estudios retrospectivos, con muchas limitaciones señaladas por los propios autores, y frecuentemente no controlados, incluido un estudio naturalístico no controlado que concluye que el 30% de pacientes tratados con clozapina son diagnosticados de diabetes tipo 2 durante un seguimiento de 5 años.

Se han llevado a cabo tres estudios retrospectivos sobre bases de datos de la Administración de Veteranos estadounidense. Un estudio analizó 38.632 pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos durante al menos 4 meses. Aunque el diseño metodológico no permite establecer una relación de causalidad definida, se detecta que los pacientes que habían recibido neurolépticos atípicos presentaban una probabilidad de diagnóstico de diabetes un 9% superior a aquellos que habían sido tratados con neurolépticos típicos (o convencionales), una vez ajustados los datos por la edad de los pacientes, y la prevalencia de diabetes era significativamente superior entre los que recibían clozapina, olanzapina o quetiapina, pero no risperidona. No obstante, sí que se encuentra una asociación de todos y cada uno de los neurolépticos atípicos con un incremento en la prevalencia de diabetes cuando se analiza la población de 3.076 pacientes menores de 40 años tratados con estos fármacos.

Otro estudio realizado sobre 5.837 sujetos de la base de datos de la Administración de Veteranos, tratados con neurolépticos entre los años 1997 y 2000, concluye que olanzapina se asocia con un 37% de incremento del riesgo de diabetes comparado con risperidona. Un tercer estudio similar llevado a cabo sobre pacientes tratados entre 1999 y 2000 detectaba un aumento de riesgo de aparición de diabetes en los pacientes tratados con clozapina (57% de aumento de riesgo) y olanzapina (15% de aumento de riesgo) en relación con los antipsicóticos convencionales, pero no detectaron que el riesgo de diabetes se incrementase significativamente en los pacientes tratados con quetiapina o risperidona.

Recientemente se ha publicado un estudio caso-control en pacientes cuyos datos estaban recogidos en una base de datos británica diseñada para estudios epidemiológicos. En esta base de datos se encontraban registrados 19.637 pacientes diagnosticados de esquizofrenia, y en 451 de éstos se pudo establecer un caso incidental de diabetes (diabetes diagnosticada al menos tres meses después del comienzo del estudio). Se comparó esta población con otra formada por 6 controles seleccionados para cada caso, entre esquizofrénicos no diagnosticados de diabetes. Los autores del estudio concluyen que los pacientes que tomaban clozapina presentaban un riesgo de desarrollar diabetes 5.8 veces mayor que los que no tomaban antipsicóticos, y 4.2 veces mayor que los que tomaban antipsicóticos convencionales, tanto depot como no depot. Los pacientes tratados con risperidona presentaban también un aumento del riesgo de desarrollar diabetes, pero este incremento no fue estadísticamente significativo. El estudio también señalaba que, en general, todos los pacientes tratados con neurolépticos tenían un riesgo de diabetes superior a los esquizofrénicos no tratados con antipsicóticos. Otro estudio similar, realizado con los registros de una base de datos estadounidense, concluye que sólo presentan mayor riesgo de diabetes los pacientes tratados con clozapina, pero no aquellos tratados con quetiapina o risperidona.

Pero tampoco faltan estudios cuyas conclusiones no coinciden con las señaladas antes. Por ejemplo el realizado por la universidad de Duke, y publicado este mismo año, que en un estudio retrospectivo de cohortes analiza la incidencia de diabetes entre los pacientes tratados con neurolepticos atípicos, y no encuentra diferencias cuando contrasta estos datos con los registrados en los pacientes tratados con neurolepticos convencionales o con antidepressivos. Y a la misma conclusión llega otro estudio retrospectivo similar publicado recientemente que analiza una base de datos que recoge los registros pertenecientes a 61 planes de salud de 36 millones de estadounidenses: el análisis de esta base de datos, realizado por intención de tratar, da como resultado que existe un moderado, pero significativo, incremento de un 17% en el riesgo de diabetes mellitus entre los pacientes tratados con neurolepticos atípicos frente a los tratados con neurolepticos convencionales; pero al aplicar modelos de regresión logística, se concluye que no existen diferencias en el riesgo de inducción de diabetes entre ambos grupos de medicamentos antipsicóticos.

- Mecanismos posibles por los que los neurolepticos atípicos podrían producir diabetes

El posible mecanismo por el que estos medicamentos pueden producir hiperglucemia es la interferencia con la acción de insulina disminuyendo su efecto, es decir, mediante la inducción de resistencia insulínica. El desarrollo resistencia a las acciones de la insulina conduce tanto a la hiperlipidemia como a un aumento compensador de la secreción de insulina, es decir, hiperinsulinemia, en un intento de mantener la normoglucemia. A largo plazo, este mecanismo compensador fallaría, desarrollándose hiperglucemia y diabetes. En el caso de la clozapina, la inducción de hiperinsulinemia parece ser dosis-dependiente. No puede descartarse que, además, algunos antipsicóticos puedan ejercer un efecto negativo directo sobre el mecanismo de acción de insulina.

Un análisis intermedio de un estudio en 50 pacientes divididos en tres grupos (olanzapina, clozapina y otros antipsicóticos) ha medido la resistencia insulínica entre otras variables. En una comunicación en un congreso los autores señalaron que los grupos combinados de olanzapina y clozapina muestran mayor resistencia insulínica que el tercer grupo. Un estudio realizado en 268 pacientes muestra que el uso de olanzapina se asocia a corto plazo con un 36% de aumento de la concentración de insulina en ayunas, frente a la ausencia de cambios significativos en pacientes tratados con ziprasidona. Aunque este aumento de insulina puede dar lugar al desarrollo de diabetes, el incremento a corto plazo podría ser debido al aumento en la ingesta de alimentos inducido por olanzapina.

Otro mecanismo potencial de inducción de hiperglucemia puede estar relacionado con la obesidad o la sedación causado por estos medicamentos, que conducen a la inactividad física, que es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de resistencia insulínica con hiperlipidemia e hiperinsulinemia secundarias.

En células beta-pancreáticas de rata, clozapina y olanzapina muestran un incremento en la liberación de insulina *in vitro*, en un modelo experimental en el que los neurolepticos convencionales no presentan este efecto. Pero los estudios en humanos publicados hasta la fecha no han mostrado que los antipsicóticos interfieran con la función de las células beta-pancreáticas, aunque en este terreno no se han realizado estudios adecuados en sujetos con enfermedades mentales.

- Recomendaciones

Las Agencias gubernamentales de Medicamentos recomiendan que todos los pacientes tratados con neurolepticos atípicos sean adecuadamente vigilados para detectar síntomas de hiperglucemia, y realizando análisis de glucosa plasmática en ayunas. Los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus deben ser monitorizados regularmente para detectar la pérdida del control de glucemia. Deben realizarse análisis de glucosa plasmática en ayunas a los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus al inicio del tratamiento con antipsicóticos atípicos, y ser muy reticentes en estos casos con el empleo de aquellos medicamentos que más consistentemente se han asociado con un aumento de riesgo de diabetes.

Bibliografía consultada

- Anónimo. Trastornos metabólicos inducidos por neurolepticos. Bol Farmacovig Com Valenciana 2001; 853-6
- Anónimo. Diabetes in the mentally ill: are antipsychotics involved? Critical breakthroughs in psychiatry. (fecha de consulta 16/04/2002)
- Anónimo. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care 2004; 27:596-601
- Barceló ME, Mateu MC, Miralles V, Moreró V. Olanzapina y descompensación diabética: a propósito de un caso. Aten Primaria 2004; 34:134-5
- Citrome L, Jaffe A, Levine J, Allingham B, Robinson J. Relationship between antipsychotic medication treatment and new cases of diabetes among psychiatric inpatients. Psychiatr Serv 2004; 55:1006-13
- Clark C, Burge MR. Diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic medications. Diabetes Technol Ther 2003; 5:669-83
- Cohen D. Atypical antipsychotics and new onset diabetes mellitus. An overview of the literature. Pharmacopsychiatry 2004; 1-11
- Fuller MA, Shermock KM, Secic M, Grogg AL. Comparative study of the development of diabetes mellitus in patients taking risperidone and olanzapine. Pharmacotherapy 2003; 23:1037-43
- Gianfrancesco FD, White R, Wang RH, Nasrallah HA. Antipsychotic-induced type 2 diabetes: evidence from a large health plan database. J Clin Psychopharmacol 2003; 23:328-35
- Goldstein LE, Sporn J, Brown S, y cols. New-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with olanzapine treatment. Psychosomatics 1999; 40:438-43
- Hedenmalm K, Hagg S, Stahl M, Mortimer O, Spigset O. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. Drug Sa 2002; 25:1107-16
- Henderson DC, Cagliero E, Gray C, y cols. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. Am J Psychiatry 2000; 157:975-81
- Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Schneider BS. Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. Pharmacotherapy 2003; 23:735-44

Koller EA, Weber J, Doraiswamy PM, Schneider BS. A survey of reports of quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:857-63

Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, y cols. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002; 325:243-7

Leslie DL, Rosenheck RA. Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1709-11

McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH. Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus and lipid abnormalities. *Can J Psychiatry* 2001; 46:273-81

Melkersson K, Dahl M-L. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics. Literature review and clinical implications. *Drugs* 2004; 64:701-23

Mukherjee S, Decina P, Bocola BV, Saraceni F, Scapicchio PL. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Comprehensive Psychiatry* 1996; 37:68-73

Ollendorf DA, Joyce AT, Rucker M. Rate of new-onset diabetes among patients treated with atypical or conventional antipsychotic medications for schizophrenia.

OSTbye T, Curtis LH, Masselink LE, y cols. Atypical antipsychotic drugs and diabetes mellitus in a large outpatient population: a retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; (Epub ahead of print)

Seaburg HL, McLendon BM, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated severe hyperglycemia, ketonuria, and acidosis: case report and review of literature. *Pharmacotherapy* 2001; 21:1448-54

Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159:561-6

Schwenkreis P, Assion HJ. Atypical antipsychotics and diabetes mellitus. *World J Biol Psychiatry* 2004; 5:73-82

Wirshing DA, Pierre JM, Eyeler J, Weinbach J, Wirshing WC. Risperidone-associated new-onset diabetes. *Biol Psychiatry* 2001; 50:148-9

3.- HIPERPOTASEMIA GRAVE POR ESPINONOLACTONA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA

El ensayo clínico RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), publicado en 1999, mostró que, en pacientes con insuficiencia cardiaca de clase funcional IV de la Asociación Cardiológica de Nueva Cork, la administración de espironolactona a dosis bajas, añadida al tratamiento estándar (que incluye inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, IECA), reduce el riesgo de muerte un 30% en dos años, y postpone o previene 11 muertes prematuras y 8 admisiones hospitalarias por trastornos cardíacos por cada 100 pacientes tratados. La incidencia de efectos adversos, incluyendo disfunción renal e hiperpotasemia, fué baja entre estos pacientes tratados con espironolactona.

Los investigadores del grupo RALES habían llevado a cabo previamente un estudio de búsqueda de dosis, y habían concluido que la hiperpotasemia era un efecto dosis-dependiente en estos pacientes, y que podía reducirse el riesgo hasta que éste fuese muy bajo ajustando la dosis, monitorizando a los pacientes y evitando otros medicamentos que produjesen hiperpotasemia.

Una vez publicado el estudio RALES, la espironolactona empezó a utilizarse sin la misma precaución que la mostrada por los investigadores, a pacientes con insuficiencia cardiaca menos grave, y sin los criterios de exclusión del estudio. Se ha publicado recientemente un estudio realizado en Canadá que evalúa la utilización de espironolactona en pacientes mayores de 65 años tratados con IECA tras su hospitalización por insuficiencia cardiaca, desde 1994 hasta 2001. Entre 1994 y 1999, el 30-34 / 1000 de estos pacientes estaba tratado con espironolactona, cifra que se multiplicó por cinco a partir de la publicación del estudio RALES. Paralelamente, la cifra de pacientes hospitalizados por hiperpotasemia se incrementó desde el 2.4 / 1000 en 1994 hasta el 11 / 1000 en 2001; la mortalidad asociada se incrementó también del 0.3 / 1000 al 2 / 1000.

Entre las razones que indican los autores del estudio y otros comentaristas para explicar por qué la hiperpotasemia era más frecuente en la práctica asistencial que en el ensayo clínico, se encuentran las siguientes:

- Monitorización del potasio sérico menos estricta
- No exclusión de pacientes con características que predisponen a la hiperpotasemia, como la diabetes mellitus
- Falta de vigilancia de posibles apariciones de disfunciones durante el tratamiento, como la disfunción renal
- Prescripción de dosis elevadas de espironolactona
- Administración de otros fármacos que pueden producir hiperpotasemia, o el aumento de la ingesta dietética de potasio
- Administración de IECA y espironolactona a pacientes con insuficiencia cardiaca menos severa, o sin disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
- Aumento de la frecuencia de prescripción de beta-bloqueantes a los pacientes con insuficiencia cardiaca, que no solamente inhiben la secreción de renina, sino que disminuyen la captación periférica de potasio mediada por catecolaminas.

Bibliografía consultada

Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, y cols. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med* 2004; 351:543-51

McMurray JJV, O'Meara E. Treatment of heart failure with spironolactone. Trial and tribulations. *N Engl J Med* 2004; 351:526-8

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, y cols. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-17

4.- FÁRMACOS DE ESPECIAL SEGUIMIENTO


A continuación se relacionan los principios activos comercializados en España en los últimos dos años, por la especial importancia de la notificación de las reacciones adversas a los mismos.

<i>Principio Activo</i>	<i>Especialidad</i>
<u>Adalimumab</u>	Humira
<u>Adefovir dipivoxil</u>	Hepsera
Agalsidasa alfa	Replegal
Agalsidasa beta	Fabrazyme
Alemtuzumab	MabCampath
Amisulprida	Solian
<u>Anakinra</u>	Kineret
Apomorfina (1)	Apo-Go Pen
<u>Arsénico, trióxido</u>	Trisenox
Atosiban	Tractocile
Atovacuona	Wellvone
Atovacuona/Proguanilo	Malarone
<u>Becaplermina</u>	Regranex
Bexaroteno	Targretin
Bimatoprost	Lumigan
<u>Bosentán</u>	Tracleer
<u>Brivudina</u>	Nervinex, Nervol, Zostydol
<u>Carglúmico, ácido</u>	Carbaglu
Caspofungina	Cancidas
<u>Desloratadina</u>	Aerius
<u>Diacereína</u>	Galaxdar
<u>Dibotermína Alfa</u>	Inductos
Dienogest/Estradiol	Climodien, Mevaren
<u>Drotecogin alfa (activado)</u>	Xigris
<u>Dutasterida</u>	Avidart, Duagen
Eletriptán	Relpax, Relert
<u>Enfuvirtida</u>	Fuzeon
<u>Epinastina</u>	Relestat
<u>Ertapenem</u>	Invanz
<u>Escitalopram</u>	Cipralex, Entact, Esertia
Esomeprazol	Nexium, Axiago
Etonogestrel	Implanon, Nuvaring
<u>Etoricoxib</u>	Arcoxia
<u>Ezetimiba</u>	Ezetrol, Adacai
Fenilbutirato	Ammonaps
<u>Fludesoxiglucosa (18F)</u>	Fluotracer, Flucis, Fluodos, Fluorscan
<u>Fondaparinux</u>	Arixta
<u>Frovatriptán</u>	Perlic

<u>Ganirelix</u>	Orgalutran
Glatirámero, acetato	Copaxone
Imatinib	Glivec
<u>Imidaprilo</u>	Tanatril
<u>Insulina aspart</u>	Novorapid, Novomix
<u>Laronidasa</u>	Aldurazyme
<u>Insulina Glargina</u>	Lantus
<u>Levetiracetam</u>	Keppra
<u>Levocetirizina</u>	Xazal, Muntel
Levosimendán	Simdax
Levosulpirida	Pausedal
<u>Manidipino</u>	Artedil
<u>Memantina</u>	Ebixa, Axura
<u>Miglustat</u>	Zavesca
Nateglinida	Starlix
<u>Norelgestromina/Etinilestradiol</u>	Evra
<u>Olmesartán, medoxomilo</u>	Olmetec, Ixia, Openvas
<u>Olopatadina</u>	Opatanol
<u>Oxicodona</u>	Oxycontin
Oxido Nítrico	Inomax
<u>Parecoxib</u>	Dynastat
<u>Paricalcitol</u>	Zemplar
<u>Pegfilgrastim</u>	Neulasta
<u>Pegvisomant</u>	Somavert
<u>Pertecnetato (99mTc) sódico</u>	Drytec
<u>Pimecrolímús</u>	Elidel
Pioglitazona	Actos
Proteína C humana	Ceprotrin
Proteína osteogénica 1 humana rec.	Osigraft
<u>Racecadotriilo</u>	Tiorfan
<u>Rifaximina</u>	Zaxine, Spiraxin
<u>Rimexolona</u>	Vexol
<u>Rupatadina</u>	Rupafin, Rinaier, Alergoliber
<u>Tracolíímús (tópico)</u>	Protopic
<u>Tadalafilo</u>	Cialis
Telitromicina	Ketek
Tenofovir	Viread
<u>Teriparátida</u>	Forsteo
<u>Tiotropio, bromuro</u>	Spiriva
Tiotropina Alfa	Thyrogen
Travoprost	Travatan
<u>Valganciclovir</u>	Valcyte
<u>Vardenafilo</u>	Levitra
<u>Voriconazol</u>	V Fend
Zaleplón	Sonata
<u>Ziprasidona</u>	Zeldox
<u>Zofenopriilo</u>	Zofenil

Toda la correspondencia del Boletín de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana se dirigirá a:

Dirección General de Farmacia y productos sanitarios.
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana
Tel. 96 386 80 65 - Fax 96 386 80 13
C/ Micer Mascó, 31 - 46010 VALENCIA

 agencia española de medicamentos
y productos sanitarios
Ministerio de Sanidad y Consumo

Sistema Español de Farmacovigilancia

 GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT