

## EL EFECTO SUSTITUCIÓN

### SUMARIO

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>ESTATINAS</b>	<b>1</b>
<b>INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES</b>	<b>2</b>
<b>INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA</b>	<b>5</b>
<b>NUEVOS ANTIDIABÉTICOS</b>	<b>6</b>

### INTRODUCCIÓN

A lo largo de los años, el ministerio ha impulsado diversas iniciativas (precios de referencia, disminución de precios de los genéricos) buscando disminuir el gasto farmacéutico a través del gasto medio por receta. Sin embargo, cuando se han llevado a cabo, su impacto se ha visto atenuado por dos fenómenos dependientes de la prescripción de los médicos: el aumento del número de recetas y el “efecto sustitución” hacia moléculas similares que no disponen de genéricos y que por tanto son más caras.

Habitualmente, cuando surgen nuevos medicamentos, no presentan ensayos clínicos comparativos con los medicamentos de referencia, sino frente a placebo. La información disponible en el momento de la comercialización suele provenir de ensayos clínicos realizados para su autorización, orientados a garantizar la calidad y a demostrar eficacia y seguridad, pero que no valoran su efectividad ni establecen su lugar en la terapéutica frente a las alternativas disponibles.

En muchos casos, fármacos estructuralmente muy similares a otros ya conocidos sin mejorar su eficacia se comercializan y presentan como innovaciones. Son los medicamentos “me too” o “yo también” (metabolitos, esteroisómeros,...), asociaciones de fármacos o simples cambios en la galénica, que gozan de patente mediante la que el laboratorio titular tiene asegurado un período de exclusividad en el mercado a un precio superior al de los que disponen de genéricos.

El hecho de prescribir fármacos que no son verdaderas innovaciones está perjudicando a la investigación ya que incentiva a las empresas a no invertir en verdaderas mejoras.

#### ¿Cómo se debe priorizar la elección de un fármaco?

**1º. EFICACIA:** los medicamentos se usan para mejorar variables clínicas duras en términos de morbilidad. Si es un fármaco para reducir el colesterol o la tensión arterial, debe demostrar disminuir la mortalidad o al menos los eventos cardiovasculares. Existen fármacos que disminuyen el colesterol o la tensión arterial y no lo han demostrado. No hay que olvidar esta jerarquía de prioridades o acabaremos pautando un antihipertensivo para que no cause tos en vez de para que evite infartos o ictus.

**2º. SEGURIDAD:** a igual eficacia demostrada, se elegirá el más seguro.

**3º. EXPERIENCIA DE USO:** sirve para acreditar la eficacia y seguridad. Los fármacos que se retiran del mercado suelen tener pocos años de comercialización, mientras que los que ya tienen genérico han sido probados por millones de personas y disponen de más ensayos clínicos. Aquí también se puede considerar la conveniencia según las especificidades del paciente (si tiene muchos fármacos, usar los que no interactúan entre sí, etc.).

**4º COSTE:** en igualdad de eficacia y seguridad es importante elegir el fármaco más eficiente, sobretodo en España, donde se han permitido diferencias de precio de hasta diez veces entre fármacos de igual eficacia.

A continuación enumeraremos diversos grupos farmacoterapéuticos, con sus ventajas e inconvenientes reales.

### ESTATINAS

Ante la reciente comercialización de nuevas estatinas, pasamos a valorar su eficacia clínica.

#### EFICACIA DE LAS ESTATINAS

##### PREVENCIÓN SECUNDARIA

- **Mortalidad total.** Solo la pravastatina<sup>1</sup> y la simvastatina<sup>2,3</sup> han demostrado disminuirla (la simvastatina en mayor magnitud).

- Han disminuido la **mortalidad cardiovascular** la atorvastatina<sup>4</sup>, pravastatina<sup>1,5</sup> y simvastatina<sup>2,3</sup>.
- **Sí han demostrado disminuir los eventos cardiovasculares:** fluvastatina<sup>6</sup>, atorvastatina<sup>4,7</sup>, pravastatina<sup>1,5,8</sup> y simvastatina<sup>2,3</sup>.
- No han demostrado beneficios: la rosuvastatina dispone de 3 ensayos clínicos, dos en pacientes con insuficiencia cardiaca grado II a IV de la NYHA (uno de los cuales era de causa isquémica<sup>9</sup> y otro de cualquier etiología<sup>10</sup>) y otro con enfermedad renal avanzada<sup>11</sup>. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la morbimortalidad cardiovascular comparada con placebo.
- Ausencia de evidencias: no existen estudios relevantes en prevención secundaria con lovastatina ni con pitavastatina.

**PREVENCIÓN PRIMARIA**

- Mortalidad total: ninguna estatina ha demostrado disminuirla.  
La rosuvastatina tiene un estudio<sup>12</sup> en prevención primaria donde mostró beneficios, realizado en pacientes con proteína C reactiva de alta sensibilidad elevada. El problema de este estudio es su falta de aplicabilidad, pues dicha proteína C reactiva de alta sensibilidad solo se determina en unidades de investigación y contados centros de referencia, y en Canarias no existe posibilidad de realizarse.
- **Mortalidad cardiovascular**, solo pravastatina<sup>13</sup> y simvastatina<sup>2</sup> han disminuido la mortalidad cardiovascular.
- **Han disminuido los eventos cardiovasculares:** lovastatina<sup>14</sup>, atorvastatina<sup>15,16</sup>, pravastatina<sup>13</sup> y simvastatina<sup>2</sup>.
- Ausencia de evidencias: no existen estudios relevantes en prevención primaria con fluvastatina ni con pitavastatina.

LDL. Porcentaje de reducción del LDL plasmático <sup>17-19</sup>							
	Rosuvastatina	Atorvastatina	Simvastatina	Pitavastatina	Lovastatina	Pravastatina	Fluvastatina
20-24%						10 mg	20 mg
25-29%					20 mg	20 mg	40 mg
30-34%				1 mg	40 mg	40 mg	80 mg
35-39%		10 mg	20 mg	2 mg	40 mg		
40-44%	5 mg	20 mg	40 mg	4 mg	80 mg		
45-49%	10 mg	40 mg	80 mg				
50-60%	20 mg	80 mg					

HDL. El porcentaje de ascenso del HDL plasmático <sup>17-19</sup> no es dependiente de la dosis de estatinas.							
Rosuvastatina	Atorvastatina	Simvastatina	Pitavastatina	Lovastatina	Pravastatina	Fluvastatina	
13%	6,5%	13%	9%	9%	12%	7%	

**SEGURIDAD**

**INTERACCIONES<sup>17</sup>**

El riesgo de interacciones farmacocinéticas depende en gran medida de la vía de metabolización. En el caso de las estatinas, las rutas conocidas abarcan las isoenzimas CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C8 (ver tabla). La mitad de los fármacos con rutas metabólicas conocidas son metabolizados por el isoenzima CYP3A4. Por otra parte la isoenzima CYP2C9 es responsable del metabolismo de fármacos con estrecho margen terapéutico, y por tanto susceptibles de interacciones con relevancia clínica. La pravastatina sigue siendo la estatina con menos interacciones.

**HbA1c**

Las diferentes estatinas tienen un efecto neutro sobre la HbA1c, salvo la rosuvastatina. En el estudio Jupiter<sup>12</sup> se observó un incremento del 25% del riesgo relativo de aparición de nuevos casos de diabetes (escasa relevancia clínica: por cada 1.000 pacientes tratados con rosuvastatina, 6 desarrollarán diabetes que no hubieran desarrollado en caso de no ser tratados).

Rosuvastatina	Atorvastatina	Simvastatina	Pitavastatina	Lovastatina	Pravastatina	Fluvastatina
CYP2C9	CYP3A4	CYP3A4	CYP2C9; CYP2C8	CYP3A4	Sulfatación	CYP2C9

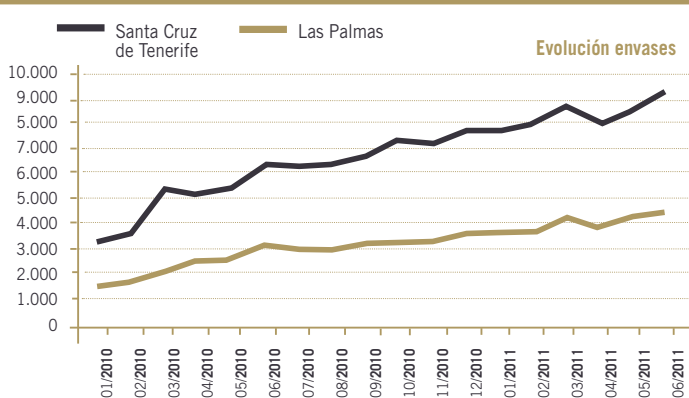
## CONCLUSIONES

La simvastatina es la estatina de primera elección por su eficacia y seguridad, con beneficio demostrado en prevención secundaria y en prevención primaria en pacientes con riesgo cardiovascular alto. Si con 40 mg de simvastatina no se alcanzan los objetivos deseados, podría sustituirse por atorvastatina. La pravastatina es una elección adecuada en pacientes con riesgo de interacciones medicamentosas o que no toleren la simvastatina<sup>20,21</sup>. Otras estatinas aportan menos beneficios y evidencias que las anteriores.

## SITUACIÓN EN CANARIAS

En Canarias, las estatinas de mayor consumo son la simvastatina y la atorvastatina respectivamente. Su crecimiento en los 6 primeros meses de 2011 es del 6,1% y 1,6% respectivamente. Sin embargo, el crecimiento de la rosuvastatina es del 25,2%, que como ya se indicó carece de estudios aplicables en prevención primaria, y los datos en prevención secundaria son irrelevantes. Otro aspecto que destaca es la aparición de la pitavastatina, cuyo consumo a expensas de una mayor seguridad teórica de interacciones ha disparado su uso, cuando en realidad no presenta estudios en prevención de eventos cardiovasculares (que es su objetivo), no es más potente para disminuir el LDL o aumentar el HDL que otras estatinas, y tampoco es la más segura a nivel de interacciones como se ha comentado previamente.

### ROSUVASTATINA



## BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998 Nov 5;339(19):1349-57.
- 2.- Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003; 361:2005-2016.
- 3.- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994 Nov 19;344(8934):1383-9
- 4.- Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004 Jan 15;93(2):154-8.
- 5.- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-1630.
- 6.- Serruys P, Feyter P, Benghozi R, Hugenholtz PG, Lesaffre E. The Lescol @ Intervention Prevention study (LIPS): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial of the long-term effects of fluvastatin after successful transcatheter therapy in patients with coronary heart disease. *Acute Cardiac Care*. 2001; 4 (4): 165-72
- 7.- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363(9411):757-67.
- 8.- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996 Oct 3;335(14):1001-9.
- 9.- Kjekshus J et al for the CORONA Group. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.
- 10.- GISSI-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231-3
- 11.- Fellstrom B et al. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *EC AURORA*. *N Engl J Med* 2009;360:1395-407.
- 12.- Ridker P in behalf of the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
- 13.- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995 Nov 16;333(20):1301-7.
- 14.- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*. 1998; 279:1615-1622.
- 15.- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361: 1149-1158.
- 16.- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-696.
- 17.- Fichas técnicas. Disponible en URL: <http://sinaem4.agedmed.es/> [consultadas el 21 de junio de 2011]
- 18.- Kendrach MG et al. Approximate Equivalent Rosuvastatin Doses for Temporary Statin Interchange Programs. *Ann Pharmacother* 2004;38:1286-92.
- 19.- Rogers SL, Magliano DJ, Levison DB, Webb K, Clarke PJ, Grobler MP et al. A dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised controlled trials of atorvastatin and simvastatin. *Clin Ther* 2007; 29: 242-52.
- 20.- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE Clinical Guidelines 67. Lipid Modification. Mayo 2008. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG067NICEGuideline.pdf>
- 21.- SemFYC. Guía terapéutica en atención Primaria basada en la evidencia. Cuarta edición. Barcelona: semfyc ediciones; 2010.

## INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP)

En España los IBP constituyen el 12% de la prescripción, en Suiza el 0,7%. En Canarias, para 2 millones de habitantes prescribimos 3 millones de envases. Todo esto nos debe llevar a una primera reflexión sobre si estamos usando adecuadamente estos fármacos.

## EFICACIA

Los IBP muestran su principal utilidad en el tratamiento y prevención de la úlcera péptica, en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), en la prevención de la gastroenteropatía por AINE y en el síndrome de Zollinger Ellison<sup>1</sup>.

Desde hace años se consideran como dosis equipotentes (consiguen la misma tasa de cicatrización de úlceras, control de síntomas y prevención de recidivas)<sup>2-5</sup> las siguientes:

<b>Omeprazol</b>	<b>Lanzoprazol</b>	<b>Pantoprazol</b>	<b>Rabeprazol</b>	<b>Esomeprazol</b>
<b>20 mg</b>	<b>30 mg</b>	<b>40 mg</b>	<b>20 mg</b>	<b>20 mg*</b>

\*En la bibliografía consultada la dosis de esomeprazol suele variar entre 20 y 40 mg. La OMS<sup>6</sup> recientemente la ha modificado, situándola en 30 mg.

hemorragia digestiva alta, donde los IBP son más eficaces, o exista un ERGE refractario. En el caso de usar un IBP, todos interaccionan por igual.

**SEGURIDAD**

**FRACTURAS.** Existen diversos estudios que sugieren una posible asociación entre el consumo de IBP y el riesgo de fracturas de cadera, de muñeca y vertebral<sup>7-14</sup>, aumentando el riesgo con la duración del tratamiento y la dosis.

**INFECCIONES.** Se ha reportado un incremento en el riesgo de infección entérica (*Clostridium difficile* y otros microorganismos como *Salmonella*, *Campylobacter*, *E. coli*, *Shigella*) de 2 a 3 veces<sup>15,16</sup>.

La relación entre IBP y riesgo de neumonía adquirida en la comunidad ha sido analizado en un metanálisis<sup>17</sup> donde se encontró un incremento en riesgo (1.36 veces). Un hallazgo interesante fue que los usuarios de IBP por un corto periodo de tiempo superaban en riesgo a los crónicos.

**INTERACCIONES.** Inicialmente se afirmó que el pantoprazol interaccionaba menos con los anticoagulantes que los otros IBP, lo que ha sido desmentido por la FDA, que afirma que las interacciones de los IBP son poco significativas e iguales para el pantoprazol, el omeprazol y el lansoprazol, sugiriendo un efecto de clase<sup>18</sup>.

La reducción de acción del efecto antiagregante del clopidogrel por parte de los IBP, lo que conllevaría un aumento relativo de eventos cardiovasculares de un 27%, aún no está esclarecido totalmente. Inicialmente se pensaba que el pantoprazol tendría menos interacciones. Sin embargo, el estudio MEDCO Outcomes Study<sup>19</sup>, el principal estudio sobre este tema que evaluó 16,690 pacientes tratados con clopidogrel en los 12 meses siguientes a la colocación de stent coronario, mostró que la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con IBP fue del 25% frente al 18%; y el desagregado entre los diferentes IBP no mostró diferencias significativas entre ellos (sorprendentemente con pantoprazol existió un mayor riesgo (29%) comparado con omeprazol (25%)). Ante estos hechos, los estudios actuales refuerzan la hipótesis de un efecto de clase.

Las recomendaciones<sup>20</sup> son: en pacientes en tratamiento con clopidogrel que precisen fármacos para prevenir la gastropatía se aconseja el uso de antihistamínicos H2 como la ranitidina o famotidina. Se desaconseja el uso de IBP a menos que se considere estrictamente necesario para prevenir el riesgo de

**CONCLUSIONES**

Este grupo de fármacos no está exento de efectos adversos, por lo que siempre se ha de valorar su relación beneficio/riesgo y pautar cuando realmente estén indicados.

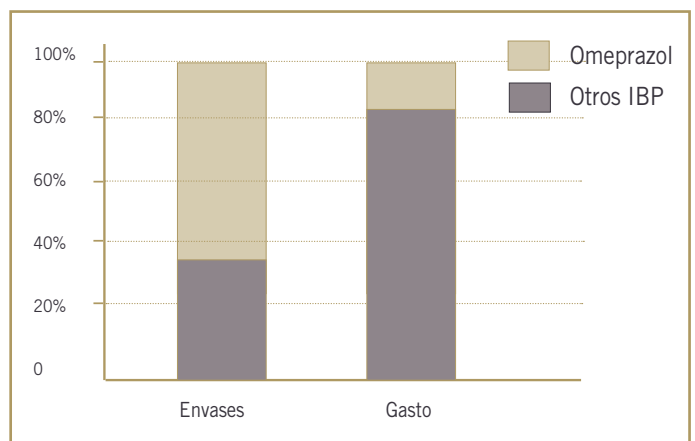
El IBP con mayores datos de eficacia, seguridad, experiencia de uso y eficiencia es el omeprazol.

**SITUACIÓN ACTUAL**

En el 2010, los IBP dispensados fueron

	<b>Importe (€)</b>	<b>Envases</b>	<b>incremento (%)</b>	<b>EFG (%)</b>
<b>Omeprazol</b>	<b>5.746.376,33</b>	<b>1.873.270</b>	<b>9,82</b>	<b>72,43</b>
<b>Lanzoprazol</b>	<b>5.550.944,62</b>	<b>232.832</b>	<b>1,22</b>	<b>15,48</b>
<b>Pantoprazol</b>	<b>8.715.244,68</b>	<b>441.37</b>	<b>10,51</b>	<b>34,46</b>
<b>Rabeprazol</b>	<b>3.735.018,53</b>	<b>99.871</b>	<b>3,65</b>	<b>0</b>
<b>Esomeprazol</b>	<b>8.090.891,82</b>	<b>194.866</b>	<b>7,55</b>	<b>1,49</b>

Se da la paradoja de que siendo todos igual de eficaces, el 67% de los envases son de omeprazol que supone el 18% del gasto, mientras que el resto de IBP (33%) consumen la mayoría de los recursos (82% del gasto).



**BIBLIOGRAFÍA**

- 1.-Fichas técnicas de los medicamentos. Disponibles en: <https://sinaem4.agedmed.es/con-saem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- 2.-infac. Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Vol 14, núm 4, 2006.
3. Wolfe M. Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders. Uptodate, mayo 2011. Disponible en [http://www.uptodate.com/contents/overview-and-comparison-of-the-proton-pump-inhibitors-for-the-treatment-of-acid-related-disorders?source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/overview-and-comparison-of-the-proton-pump-inhibitors-for-the-treatment-of-acid-related-disorders?source=search_result&selectedTitle=1%7E150) (consultado el 12 de julio de 2011)
- 4.- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Dyspepsia and GERD. Bloomington: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2004.

5. North of England Dyspepsia Guideline Development Group. *Dyspepsia: managing dyspepsia in adults in primary care*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2004.
- 6.-OMS. ATC/DDD Index 2011. Disponible en [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=A02BC](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A02BC)
7. FDA Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. (Ingresado el 12 de febrero del 2010 <http://www.fda.gov/Drugs/Drug-Safety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm>)
8. Vestergaard P, Reijnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int*. 2006;79:76-83.
9. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Longterm proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-53.
10. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008 Aug 12;179(4):319-26.
11. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy* 2008;28:951-59.
12. Corley, D.A., Kubo, A., Zhao, W., Quesenberry, C., Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Receptor Antagonists are Associated with Hip Fractures among At-Risk Patients. *Gastroenterology* (2009), doi:10.1053/j.gastro.2010.03.055.
13. Gray SL, Lacroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE, Chen Z. Proton Pump Inhibitor Use, Hip Fracture, and Change in Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *Arch Intern Med* 2010;170 (9):765-771.
14. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, Hillier TA, Lanene, Orwoll E, Bauer DC, et al. Acid-Suppressive Medications and Risk of Bone Loss and Fracture in Older Adults. *Calcif Tissue Int*. 2008;83(4):251-259.
- 15.-Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2047-2056;
16. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent Clostridium difficile infection. *Arch Intern Med*. 2010 May 10;170(9):772-8.
17. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Metaanalysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jun;31(11):1165-77. Epub 2010 Mar 4.
- 18.-Labenz J, Petersen KU, Rösch W, Koelz HR. A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with ome-

mostró que los IECAS reducen la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa, los IAM no fatales y los ictus. No existen estudios en estas situaciones con ARA2 o aliskiren.

**ICTUS.** En pacientes que han sufrido un ictus, la combinación de un IECA y una tiazida<sup>20</sup> redujo la incidencia de nuevos ictus y episodios vasculares mayores. El eprosartan<sup>21</sup> redujo la incidencia de episodios cardiovasculares y recurrencia del ictus frente al nitrendipino.

**ENFERMEDAD RENAL.** Tanto en nefropatía diabética como en diabética, los IECA y los ARA2 han demostrado retardar la progresión del daño renal, reducir la proteinuria y la microalbuminuria y disminuir los eventos cardiovasculares<sup>22-27</sup>.

## SEGURIDAD

La principal diferencia entre los fármacos es la mayor incidencia de tos con los IECA (1 de cada 15 pacientes), la cual siempre es reversible al retirar el fármaco.

## CONCLUSIONES

Los IECA constituyen el tratamiento de elección en las situaciones anteriores, siendo los ARA2 una alternativa cuando los IECA estén indicados y no sean tolerados. El aliskiren se encuentra pendiente de resultados a largo plazo.

Tanto la guía europea de HTA<sup>28</sup> como la NICE<sup>29</sup> consideran al aliskiren como fármaco de segunda elección pues los estudios sobre prevención de eventos que tiene hasta la actualidad son como fármaco acompañante. No tiene estudios como primer fármaco.

## SITUACIÓN ACTUAL

Los ARA2 son los fármacos antihipertensivos de mayor uso en nuestra Comunidad, doblando a los IECA, a pesar de tener la misma eficacia en todas las situaciones clínicas, y peor eficiencia. Su prescripción sigue aumentando y cada vez que aparece un genérico, la prescripción cambia a otro ARA2 sin genérico.

Entre los inhibidores del sistema renina angiotensina, los ARA2 suponen casi el 70% de su prescripción y consumen casi el 90% del gasto dedicado a estos fármacos, mientras que los IECAs constituyen aproximadamente el 30% de los envases y suponen el 10% del gasto.

A menor escala debido a su reciente incorporación el mercado, el comportamiento del aliskiren se asemeja a los ARA2, con una prescripción del 1,2% de envases en este grupo, pero un gasto superior al 2%.

## INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

El sistema renina-angiotensina se puede bloquear utilizando los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA2) y los inhibidores de la renina, de los que en la actualidad solo se encuentra comercializado el aliskiren.

### EFICACIA

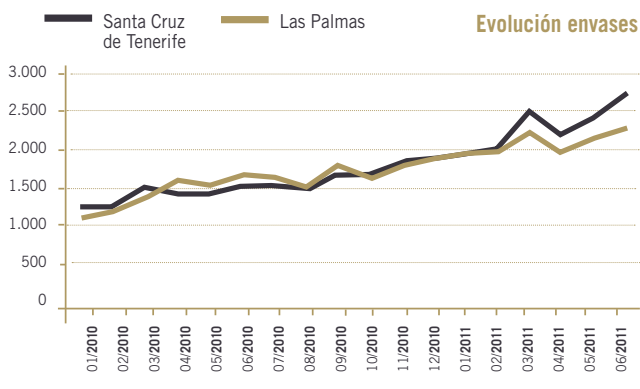
#### **HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

Tanto los IECA como los ARA2 y el aliskiren producen descensos de la tensión arterial similares entre ellos y con los principales grupos de fármacos antihipertensivos<sup>1,2</sup>. En prevención primaria, los IECA y los ARA2 mostraron<sup>3-8</sup> una reducción en el riesgo de cardiopatía isquémica. No existen estudios en la actualidad con el aliskiren.

**INSUFICIENCIA CARDIACA SISTÓLICA.** El beneficio clínico de los IECA y ARA2<sup>7,9-15</sup>, en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica clínica incluye una reducción de la mortalidad, la rehospitalización, el progreso de la insuficiencia cardiaca y la muerte súbita.

**INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.** Existe una reducción de la morbimortalidad cardiovascular de los IECA y ARA2 cuando presenta insuficiencia cardiaca tras un IAM<sup>7,16-18</sup>. Cuando no existe insuficiencia cardiaca postIAM, un metaanálisis<sup>19</sup>

**ALISKIREN**



**BIBLIOGRAFÍA**

- Conlin PR, Spence JD, Williams B, et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy?. *Am J Hypertens* 2000;13:418-26.
- Musini VM, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD007066. DOI: 10.1002/14651858.CD007066.pub2.
- Hansson L, Lindholm L, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
- Estacio R, Jeffers B, Hiatt W, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on outcomes in patients with non-insulin dependant diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338:645-52.
- Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.
- Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancia G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008; 26:1282-1289.
- Volpe M, Tocci G, Sciarretta S, Verdecchia P, Trimarco B, Mancia G. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: an updated analysis of randomized clinical trials. *J Hypertens* 2009; 27:941-946.
- Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: Angiotensin-Receptor Blockers in Chronic Heart Failure and High-Risk Acute Myocardial Infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 693-704.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316:1429-35.
- Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segl R. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
- Dickstein K, Kjeldslev J, and the OPTIMAAL Steering Committee for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360,752-60.
- Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
- McMurray JJ, Östergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function taking angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362: 767-71.
- Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *The Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet* 1993;342:821-8.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *The SAVE Investigators. N Engl J Med* 1992; 327:669-77.
- Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. *TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. Lancet* 1999;354:9-12.
- Al-Mallah M, Tleyjeh I, Abdel-Latif A, Weaver D. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Coronary Artery Disease and Preserved Left Ventricular Systolic Function. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47;1576-1583.
- Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358: 1033-41.
- Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al, MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke. Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke.* 2005;36:1218-26.
- Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate risk of terminal renal failure in proteinuric non-diabetic nephropathy. *The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Lancet.* 1997;349:1857-63

- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. RENAAL Study 1522 ESC and ESH Guidelines Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al, Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345: 851-60.
- Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, et al. HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:936-42.
- Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;351:1941-51.
- Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:870-8.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27(11):2121-2158.
- Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. *Clinical Guideline. Methods, evidence and recommendations .National Institute for Health and Clinical Excellence* 2011.

**NUEVOS ANTIDIABÉTICOS**

Tras la retirada de la rosiglitazona en noviembre de 2010, la EMEA ha publicado (21/07/2011) el análisis realizado sobre la pioglitazona por su posible relación con el cáncer de vejiga, concluyendo que no se prescriba en pacientes con antecedentes de dicho cáncer o con hematuria macroscópica, y que se evalúen los factores de riesgo antes de iniciar el tratamiento, sobre todo la edad. Antes de aparecer estas conclusiones, Francia y Alemania ya la habían retirado de su mercado.

Los **INHIBIDORES DE LA DIPEPTIL PEPTIDASA 4 (IDPP-4) y AGONISTAS DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 (GLP-1)**, nuevos grupos de fármacos para el manejo de la hiperglucemia en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), actúan sobre el sistema hormonal de las incretinas. En la actualidad son objeto de una fuerte promoción por la industria farmacéutica, basada en la supuesta ventaja de reducir la hemoglobina glicosilada (HbA1c) sin producir episodios de hipoglucemia grave ni aumento de peso. En la actualidad están comercializados los IDPP-4 sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina, y en breve se comercializará la linagliptina. Por parte de los GLP-1 está la exenatida y pronto aparecerá la liraglutida.

**EFICACIA**

Se encuentra demostrado que la metformina reduce las complicaciones de la diabetes y la mortalidad, y las sulfonilureas y la insulina las complicaciones microvasculares. Sin embargo, los nuevos fármacos no han demostrado reducir las complicaciones de la diabetes ni la mortalidad.

La variable principal evaluada en sus estudios es la variación de la HbA1c. Comparado con el resto de hipoglucemiantes, a excepción de la insulina, su eficacia en la reducción de la HbA1c<sup>1,2</sup> se muestra en la siguiente tabla:

Metformina	Sulfonilureas	Glinidas*	Gliotazonas	IDPP4	GLP-1	Inh alfa glicosidasa
1,5%	1,5%	1,2%	0,9%	0,7%	0,7%	0,6%

\*repaglinida. La nateglinida lo disminuye un 0,7%

Por su escasa eficacia en la disminución de la HbA1c, están indicadas como terapia acompañante y no en monoterapia (los IDPP4 podrían utilizarse en monoterapia si existiera contraindicación o intolerancia para la metformina)<sup>1</sup>.

Las principales guías de diabetes (ADA<sup>3</sup>, EASD<sup>2</sup>, NICE<sup>4</sup>) recomiendan como combinación de elección, cuando ya no es suficiente el control con metformina, la asociación de metformina y sulfonilurea. Esto es debido a las evidencias clínicas comentadas y a que dicha combinación disminuye la HbA1c hasta un 3-3,5%, mientras que la combinación de metformina e IDPP-4 produce descensos del 2,2%.

Con respecto a la pérdida de peso, con los IDPP-4 no es significativa y con los GLP-1 es de 2,9 a 3,2 kg<sup>5</sup>.

## SEGURIDAD

### HIPOGLUCEMIAS

Los nuevos antidiabéticos en monoterapia no producen hipoglucemias (sí en terapia combinada, pero menos que las sulfonilureas). Sin embargo, en breve se comercializará la linagliptina, cuyo efecto adverso más frecuente fue una elevada incidencia de hipoglucemias<sup>6</sup>.

### INFECCIONES

Debido a que la dipeptidil peptidasa es una proteína de la membrana celular de las células inmunes, estos medicamentos interfieren en su función, produciéndose un incremento de las infecciones de vías respiratorias altas e infecciones urinarias, con la consiguiente descompensación diabética<sup>7</sup>.

### EFFECTOS ADVERSOS DIGESTIVOS

Los efectos adversos más frecuentes de exenatida y liraglutida son náuseas (hasta un 57% de los pacientes), vómitos (17%) y diarreas<sup>7</sup>. Son más frecuentes al inicio del tratamiento y en pacientes mayores de 70 años o con alteración renal. No se sabe si la ligera pérdida de peso que presentan los pacientes tratados está relacionada con estos trastornos.

### AFECTACIÓN HEPÁTICA

Se han descrito episodios de disfunción hepática y hepatitis con vildagliptina, por lo que se encuentra contraindicada en pacientes con afectación hepática o con aumento de transaminasas<sup>1</sup>.

### PANCREATITIS

Exenatida y liraglutida pueden ser causa de pancreatitis<sup>8</sup>, un efecto que sería atribuible a la acción sobre el GLP-1<sup>9</sup>. La FDA ha alertado de este posible riesgo<sup>10</sup>. Los pacientes con

antecedente de pancreatitis o con factores de riesgo, como litiasis biliar, alcoholismo o hipertrigliceridemia, no deben iniciar tratamiento con análogos del GLP-1.

Un análisis de las notificaciones recibidas en la FDA sobre sitagliptina<sup>11</sup> y exenatida<sup>12</sup> entre 2004 y 2009 ha mostrado que la tasa de notificación de pancreatitis era seis veces más alta con ambos fármacos que con otros tratamientos

### ALTERACION DE LA FUNCION RENAL

Con sitagliptina y exenatida<sup>13,14</sup> se ha descrito un aumento de la creatinina plasmática. En caso de insuficiencia renal moderada o grave no se recomiendan ni los IDPP-4 ni los GLP-1

Tras la información obtenida acerca de los informes postcomercialización sobre empeoramiento de la función renal, incluyendo fallo renal agudo (a veces requirió diálisis) con sitagliptina, la FDA<sup>15,16</sup> ha comunicado en abril de 2011 la modificación del prospecto y la ficha técnica correspondiente, incluyendo en las reacciones adversas la posibilidad de empeoramiento de la función renal.

### CARCINOGENESIS

La FDA<sup>17</sup> junto a Novo Nordisk recuerda a los profesionales de la salud en una alerta de junio de 2011 los riesgos asociados a la liraglutida. La liraglutida causa (dependiente de la dosis y duración del tratamiento) tumores de células C tiroideas en exposiciones clínicamente relevantes en ambos sexos de ratas y ratones. Se desconoce si liraglutida causa Tumores de células C de tiroides, incluyendo el carcinoma medular de tiroides, en los seres humanos, ya que la relevancia en humanos no se puede descartar por los estudios clínicos o no clínicos.

El análisis de las notificaciones recibidas en la FDA<sup>11,12</sup> ha mostrado que la tasa de notificación de cáncer de páncreas con sitagliptina y exenatida es tres veces más alta. En cuanto al cáncer de tiroides, fue cinco veces mayor con exenatida, pero no fue significativo con sitagliptina<sup>18</sup>.

### CONCLUSIONES

La metformina es el tratamiento de elección si no existen contraindicaciones o intolerancia. En caso de precisar añadir tratamiento, se considerará la insulina o una sulfonilurea.

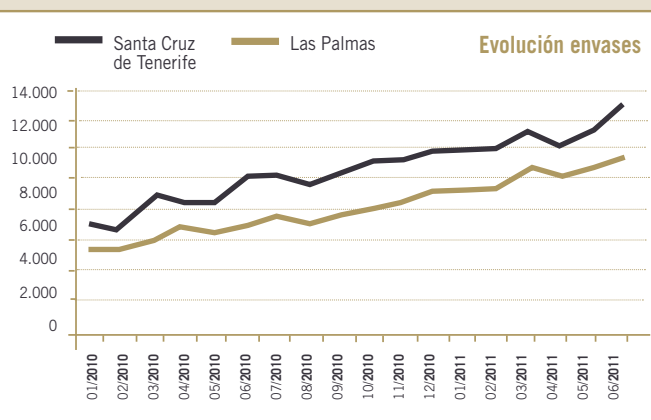
Los nuevos antidiabéticos son alternativas de segunda línea que solamente deberían utilizarse en casos concretos como la intolerancia o contraindicación de las sulfonilureas, y como tercer fármaco en aquellos pacientes que estén mal

controlados con fármacos orales y se resistan a la administración de insulina, como indican las guías de mayor prestigio y dado que no se ha establecido su relación beneficio-riesgo a largo plazo.

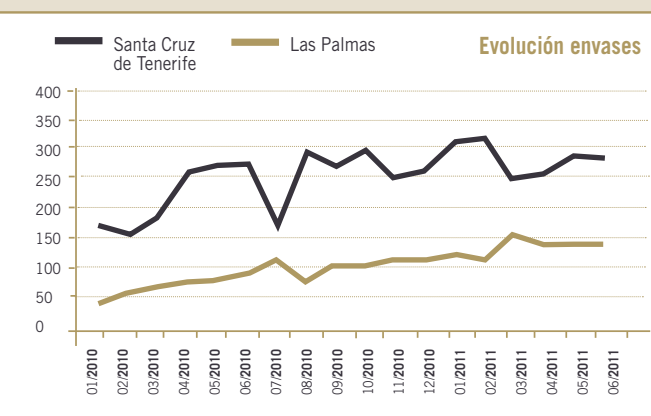
**SITUACIÓN EN CANARIAS**

Desde la aparición de los IDPP-4 y GLP-1 se observa un descenso en la prescripción de sulfonilureas, acompañado de un incremento de estos fármacos que no se justifica por la aparición de hipoglucemias o intolerancia a los primeros. Se trata de un claro efecto de sustitución, potenciado sobre todo por su promoción y no por su eficiencia y/o seguridad.

**IDDP-4 (sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina)**



**GLP-1 (exenatida)**



**BIBLIOGRAFÍA**

- 1.-Fichas técnicas de los medicamentos. Disponibles en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=dDetalleForm>
- 2.-Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Colman RR, Sherwin R et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A consensus of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203
- 3.-American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011; 34:Supplement 1:S11-S61.
- 4.-National institute for health and clinical excellence. NICE clinical guideline 87. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes 2009. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=44318>
- 5.-Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2010, vol 34, núm 4. Disponible en: [http://www.msps.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/infMedic/docs/vol34\\_n4\\_PA.pdf](http://www.msps.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol34_n4_PA.pdf)
- 6.-AEMPS. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios. Junio 2011. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/actividad/notaMensual/docs/2011/inforMensual-junio11.pdf>
- 7.-Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194-206
- 8.-Madsbad S. Treatment of type 2 diabetes with incretin based therapies. *Lancet* 2009;373:438-39
- 9.-Ahmad SR, Swann J. Exenatide and Rare Adverse events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1969-72.
- 10.-FDA Alert. Exenatide (Byetta) 2007. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket-DrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124712.htm>
- 11.- FDA Drug Safety Communication. Sitagliptin-acute pancreatitis (marketed as Januvia and Janumet)—acute pancreatitis. 2009; <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm183800.htm>
- 12.-Information for Healthcare Professionals: Exenatide (marketed as Byetta) - 8/2008 Update <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124713.htm>
- 13.- Exénatide: insuffisances rénales. *Rev Prescrire* 2008;28(299):664.
- 14.-FDA. 2 de noviembre de 2009. [www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm188703.htm](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm188703.htm)
- 15.-FDA Drug Safety Communication. Januvia (Sitagliptin). <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm121926.htm>
- 16.-FDA. Department of Health and Human Services. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/apletter/2011/021995s017ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/apletter/2011/021995s017ltr.pdf)
- 17.-FDA Drug Safety Communication Victoza (liraglutide [rDNA origin]) Injection: REMS - Risk of Thyroid C-cell Tumors, Acute Pancreatitis <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm258826.htm>
- 18.-Pancreatitis, Pancreatic, and Thyroid Cancer With Glucagon-Like Peptide-1-Based Therapies Michael Elashoff, Aleksey v. Matveyenko, Belinda Gier, Robert Elashoff, and Peter C. Butler. *Gastroenterology* 2011; 141: 150-56.

**Autores:** Aguiar Bautista JA (Médico de Familia, DGF), Moreno Valentín G (Médico de Familia. DGF), Fernández San José B (Director General de Farmacia), Montes Gómez E (Médico de Familia, DGF), Luján García G (Farmacéutica, DGF), Rodríguez Segovia A (Farmacéutica, DGF)

**Edita:** Dirección General de Farmacia del Servicio Canario de Salud / SERVICIO CANARIO DE SALUD

**ISSN:** 1889-0938

**Depósito Legal:** GC 1102-2008

Pueden solicitar el envío del boletín remitiendo un correo a [jagubau@gobiernodecanarias.org](mailto:jagubau@gobiernodecanarias.org)

Todas las publicaciones editadas de la Dirección General de Farmacia (bolcan, infarma) se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de Salud: <http://www2.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/> y pulsando dentro de la Dirección General de Farmacia/Uso Racional del Medicamento, o bien directamente en la dirección: <http://www2.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/organica.jsp?idCarpeta=d05b6dbb-31ad-11df-b5d7-a3a2fbc2f35>