

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 5, n.º 3 • maig - juny 2007



Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Acidosi làctica per metformina: un efecte advers evitable
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Acidosis làctica per metformina: un efecte advers evitable ■

La metformina (Dianben®, Avandamet®—combinació amb rosiglitazona— i especialitats genèriques) és un hipoglucemiant del grup de les biguanides indicat en el tractament de la **diabetis de tipus 2** en pacients obesos, tant en adults com en nens a partir de 10 anys i adolescents, quan la dieta i l'exercici no són suficients.¹

Els resultats de l'assaig *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) van mostrar que en pacients diabètics obesos el tractament intensiu amb metformina redueix les complicacions de la diabetis i la mortalitat global.² El grup tractat amb metformina també va presentar una menor incidència d'hipoglucèmia i menys augment de pes que els grups tractats amb tolbutamida o insulina. Una revisió sistemàtica recent de 29 assaigs clínics en pacients amb diabetis de tipus 2 confirma que la metformina redueix el risc de complicacions microvasculars de la diabetis.³ En els nens, tot i que la diabetis de tipus 2 és rara i que les dades són més limitades que en adults, la metformina es pot

considerar com un complement o bé com una alternativa per via oral a les injeccions d'insulina.⁴

La metformina, com altres biguanides, disminueix la neoglucogènesi hepàtica i augmenta la sensibilitat del teixit muscular a la insulina. Les seves reaccions adverses més freqüents són digestives (nàusea, vòmits, diarrea). El tractament amb metformina s'ha associat amb **acidosis làctica**, un efecte advers metabòlic molt rar (amb una incidència de 2 a 9 casos per 100.000 pacients-any), però amb una letalitat que pot arribar al 50% en absència de tractament precoç.⁵ Els casos descrits d'acidosis làctica en pacients tractats amb metformina han estat sobretot en pacients diabètics amb una **insuficiència renal** marcada (depuració de creatinina <60 ml/min), i per això està contraindicada en aquesta situació. Altres factors de risc d'acidosis que en contraindiquen l'ús són:

- Cetoacidosis diabètica, precoma diabètic.
- Malalties agudes que impliquin un risc d'alteració de la funció renal, com deshidratació, infecció greu, xoc, administració intravascular de contrastos iodats.
- Malaltia aguda o crònica capaç de produir una hipòxia tissular, com insuficiència cardíaca o respiratòria, infart de miocardi recent, xoc.
- Insuficiència hepàtica, intoxicació alcohòlica aguda, alcoholisme.

L'acidosi làctica és conseqüència d'una hipoperfusió tissular greu amb un augment de la producció i una disminució del metabolisme de lactat. Es caracteritza per unes xifres elevades de lactats en plasma (>5 mmol/l o >45 mg/dl), reducció del pH sanguini ($<7,35$), i trastorns electrolítics amb un augment de l'aníon gap. Els signes i símptomes són inespecífics, com nàusea, vòmits, dolor abdominal, dispnea, fatiga i alteració de la consciència. Si se sospita una acidosi metabòlica, cal suspendre l'administració de metformina, ingressar el pacient de manera immediata, i instaurar tractament simptomàtic.

La fenformina, una altra biguanida, va ser retirada del mercat dels Estats Units l'any 1976 després que es notifiquessin 306 casos d'acidosi làctica (40-64 casos per 100.000 pacients-any).⁶ La metformina, no obstant, té una estructura molecular i una farmacocinètica diferent i, a diferència de la fenformina, es creu que afavoreix l'oxidació de la glucosa sense afectar substancialment la producció de lactats en teixits perifèrics.⁷

Hi ha hagut controvèrsia sobre les dades que relacionen un augment de les xifres d'àcid làctic amb l'ús de metformina.^{8,9} En una revisió sistemàtica de 194 estudis no s'hi van observar diferències en les xifres de lactats entre els pacients tractats amb metformina en comparació dels tractats amb altres hipoglucemiant.¹⁰ En una revisió més recent de 206 assaigs clínics comparatius i estudis de cohorts es conclou que no hi ha proves que la metformina s'associï a un augment del risc d'acidosi làctica en comparació d'altres hipoglucemiant.¹¹ Els resultats de l'estudi obert *Comparative Outcomes Study of Metformin Intervention versus Conventional* (COSMIC) no van mostrar diferències en les xifres plasmàtiques de lactats entre els tractats amb metformina i els tractats amb altres hipoglucemiant; tampoc no es van observar casos d'acidosi làctica.¹² En els assaigs clínics en nens tractats amb metformina, no s'han descrit casos d'acidosi làctica, tot i que hi ha menys dades en aquest grup d'edat. No obstant, cal tenir en compte que en la majoria d'aquests estudis es van excloure els pacients amb insuficiència renal.

A diferència de les troballes dels assaigs clínics, se segueixen publicant casos d'acidosi làctica en pacients tractats amb metformina.¹³⁻¹⁸ De fet, molts pacients segueixen rebent metformina malgrat la presència de contraindicacions.¹⁹

Casos notificats

D'entre el primer milió de pacients tractats amb metformina als Estats Units, es van notificar 47 casos

d'acidosi làctica (20 mortals) a l'FDA, dels quals 43 tenien insuficiència renal, o altres factors de risc d'acidosi làctica, com insuficiència cardíaca.⁵ Entre gener de 1985 i desembre de 2005 a França es van notificar nou casos d'acidosi làctica, cinc dels quals van ser mortals.²⁰ Els nou pacients tenien almenys un factor de risc conegut d'acidosi làctica per metformina: insuficiència renal (4 casos), deshidratació (2), intoxicació alcohòlica aguda (1), cardiopatia isquèmica (1), així com un tractament recent amb AINE (3), antihipertensiu (1), administració d'un contrast iodat (1), o intervenció quirúrgica cardíaca amb anestèsia general (1). L'any 2001, el sistema australià de farmacovigilància havia rebut 48 casos d'acidosi làctica relacionats amb l'ús de metformina, 15 dels quals van ser mortals, i en 35 casos es van identificar factors de risc.²¹

A Catalunya des de 2005 s'han rebut 9 notificacions espontànies d'acidosi làctica per metformina, dos de les quals van tenir desenllaç mortal. Cinc dels 9 pacients tenien algun factor de risc (insuficiència renal en quatre i deshidratació en un). El consum a Catalunya ha passat de més de 80.000 pacients l'any 2004 a 110.000 l'any 2006.

Conclusions

La metformina és un hipoglucemiant del grup de les biguanides amb una relació benefici-risc favorable en termes de morbimortalitat en els pacients amb diabetis de tipus 2 i sobrepes.

L'elevat nombre de pacients tractats ha augmentat la possibilitat d'observar-ne efectes adversos, que són potencialment greus, però es poden prevenir si s'apliquen certes precaucions. Atès que l'acidosi làctica és una reacció adversa greu, cal seguir les recomanacions de la fitxa tècnica, començar el tractament amb dosis baixes i vigilar la funció renal, sobretot en persones d'edat avançada. El respecte de les contraindicacions i les precaucions d'ús de la metformina permet evitar la majoria de morts. D'altra banda, quan se sospita una acidosi làctica, cal suspendre ràpidament el tractament amb metformina, i iniciar el tractament adequat.

Bibliografia

1. Dianben. Ficha técnica. <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
3. Sáenz Calvo A, Fernández Esteban I, Mataix Sanjuán A, Ausejo Segura M, Roqué M, Moher D. Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática y metaanálisis. *Aten Primaria* 2005; 36: 183-93.

4. Anònim. Metformine: utile pour certains enfants diabétiques de type 2. *Rev Prescrire* 2006; 26: 805.
5. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998; 338: 265-6.
6. Misbin RI. Phenformin-associated lactic acidosis: pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1977; 87: 591-5.
7. Roberts F, Ryan CJ. The safety of metformin in heart failure. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 642-6.
8. Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1791-3.
9. McCormack J, Johns K, Tildesley H. Metformin's contraindications should be contraindicated. *J Am Med Assoc* 2005; 293: 502-4.
10. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2594-602.
11. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD002967.
12. Cryer DR, Nicholas SP, Henry DH, Mills DJ, Stadel BV. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC Approach Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 539-43.
13. Cesur M, Cekmen N, Cetinbas RR, Badalov P, Erdemli O. A clinical case of development of lactic acid acidosis in a diabetic patient taking metformin. *Anesteziol Reanimatol* 2006; 2: 65-7.
14. Alivanis P, Giannikouris I, Paliouras C, Arvanitis A, Volanaki M, Zervos A. Metformin-associated lactic acidosis treated with continuous renal replacement therapy. *Clin Ther* 2006; 28: 396-400.
15. Chang CT, Chen YC, Fang JT, Huang CC. Metformin-associated lactic acidosis: case reports and literature review. *J Nephrol* 2002; 15: 398-402.
16. Brassøe R, Elkmann T, Hempel M, Gravholt CH. Fulminant lactic acidosis in two patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabet Med* 2005; 22: 1451-3.
17. Nyirenda MJ, Sandeep T, Grant I, Price G, McKnight JA. Severe acidosis in patients taking metformin—rapid reversal and survival despite high APACHE score. *Diabet Med* 2006; 23: 432-5.
18. Sánchez-Rubio Ferrández J, Manteiga Riestra E, Martínez González O. Acidosis láctica grave inducida por metformina. *Farm Hosp* 2007; 31: 67-72.
19. Calabrese AT, Coley KC, DaPos SV, Swanson D, Rao RH. Evaluation of prescribing practices: risk of lactic acidosis with metformin therapy. *Arch Intern Med* 2002; 162: 434-7.
20. Anònim. Metformine: des acidoses lactiques évitables. *Rev Prescrire* 2006; 26: 671.
21. Anònim. Metformin and lactic acidosis—a reminder. *Aust Adv Drug React Bull* 2001; 20: 2-3.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/farmacia/comrismed.htm>

■ Risc de valvulopaties per cabergolina

El passat mes d'abril, l'AEMPS va fer pública una nota informativa alertant del risc de valvulopaties associades a l'ús de cabergolina (Sogilen®). Recordareu que les noves dades sobre el risc de valvulopaties cardíques associades a l'ús de pergolida i cabergolina, dos agonistes dopaminèrgics utilitzats en la malaltia de Parkinson, ja les vam revisar en el butlletí (vegeu Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2007; 5: 1-3), i que en el número anterior ens vam fer ressò de la retirada de la pergolida als Estats Units (vegeu Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2007; 5: 7).

En síntesi, en la nota de l'AEMPS es presenten els resultats dels dos estudis més recents sobre el risc de valvulopaties per pergolida i per cabergolina. El primer estudi va mostrar que el risc de regurgitació valvular després de 6 mesos de tractament es multiplicava per 5 en pacients tractats amb cabergolina (RR 4,9; IC95% 1,5-15,6) i per 7 en els tractats amb pergolida (RR 7,1; IC95% 2,3-22,3); aquest risc era encara més elevat en pacients que rebien més de 3

mg al dia (*N Engl J Med* 2007; 356: 29-38). El segon estudi va estimar que la prevalença de regurgitació valvular era superior en els pacients amb malaltia de Parkinson tractats amb agonistes dopaminèrgics ergòtics (23,4% en els que rebien pergolida i 28,6% en els que rebien cabergolina) que en els controls i en els tractats amb agonistes dopaminèrgics no ergòtics (5,5% i 0%, respectivament) (*N Engl J Med* 2007; 356: 39-46). Totes aquestes dades suggereixen que la cabergolina compartiria el mateix risc de valvulopatia que la pergolida.

Les mesures reguladores que ha pres l'AEMPS han estat, en primer lloc, restringir la indicació de la cabergolina a tractament de segona línia de la malaltia de Parkinson ja sigui en monoteràpia o en combinació amb levodopa i un inhibidor de la dopa-descarboxilasa, en pacients que no toleren o no responen a un derivat no ergòtic. En segon lloc, es contraindica el seu ús en pacients amb qualsevol valvulopatia i/o antecedents de trastorns fibròtics pulmonars, pericàrdics i retroperitoneals. D'altra banda, es recomana practicar un ecocardiograma abans d'iniciar el tractament per tal de descartar l'existència d'una valvulopatia. Aquesta prova s'ha de repetir als 3-6 mesos de tractament i després cada 6 o 12 mesos, i el tractament s'ha d'interrumpre si es detecta empitjorament o nova aparició de regurgitació, retracció o engruiximent valvular. Per últim, també es recomana practicar un ecocardiograma als pacients que actualment estan rebent cabergolina com antiparkinsonià, per tal d'avaluar la conveniència de continuar el tractament.

Trobareu més informació a:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/cabergolina.htm>

Restricció de les indicacions del linezolid

També el passat mes d'abril, l'AEMPS va anunciar restriccions en les indicacions autoritzades per al linezolid (Zyvoxid®), un antibiòtic actiu sobre bacteris grampositius. Fins ara estava autoritzat en el tractament de la pneumònia nosocomial, la pneumònia adquirida en la comunitat, i les infeccions complicades de pell i teixits tous, quan es coneix o se sospita que estan causades per bacteris grampositius.

En un assaig clínic en 726 pacients amb infecció de catèter intravascular es va trobar un increment de la mortalitat entre els pacients tractats amb linezolid (21,5%) respecte al grup tractat amb vancomicina, oxacil·lina, o dicloxacil·lina (16%), que es va relacionar amb el tipus de microorganisme. La mortalitat es va incrementar en els pacients tractats amb linezolid que tenien infeccions mixtes o per gramnegatius, mentre que els pacients amb infeccions exclusivament per grampositius no van mostrar diferències en la mortalitat.

Per aquest motiu, l'AEMPS ha restringit l'autorització d'ús de linezolid en infeccions complicades de pell i teixits tous només quan es demostrï que estan originades per grampositius sensibles, o bé quan es té la certesa o se sospita que la infecció és mixta i no hi ha alternatives terapèutiques. En aquest últim supòsit, el linezolid s'ha d'associar a un antibiòtic actiu sobre gramnegatius.

Trobareu més informació a:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/linezolid-abrilo7.htm>

Risc cardíac per rosiglitazona

Recentment s'ha publicat una metaanàlisi de 42 assaigs clínics de rosiglitazona en la qual s'ha vist un

increment del risc d'infart agut de miocardi en el grup d'aquest antidiabètic comparat amb el grup control (OR 1,43; IC 95% 1,03-1,98). L'increment del risc de mort de causa cardiovascular no va ser significatiu (OR 1,64; IC 95% 0,98-2,74) (N Engl J Med 2007; 356: 2457-2471). Arran d'aquesta publicació, diverses agències reguladores han alertat del risc d'esdeveniments cardiovasculars associat a l'ús de rosiglitazona.

En la seva nota informativa del passat mes de maig, l'AEMPS va assenyalar que els estudis inclosos en aquesta metaanàlisi van ser revisats en el seu moment per l'EMEA, i que en alguns d'ells s'hi van incloure pacients que no s'ajustaven a les condicions d'ús autoritzades a la Unió Europea, tot recordant que la rosiglitazona està contraindicada en pacients amb antecedents d'insuficiència cardíaca.

Les especialitats farmacèutiques comercialitzades a Espanya que contenen rosiglitazona són Avandia®, Avandamet® (combinació a dosis fixes amb metformina), i Avaglim® (combinació a dosis fixes amb glimepirida). La fitxa tècnica d'aquests productes inclou informació procedent d'una anàlisi retrospectiva de dades agrupades d'assaigs clínics que va mostrar una incidència global d'esdeveniments isquèmics superior en els grups de rosiglitazona (1,99%) que en els comparadors (1,51; *hazard ratio* 1,31 [IC 95% 1,01-1,70]). També s'inclouen dades procedents d'un estudi observacional en el qual la incidència de la variable combinada d'infart de miocardi i revascularització miocàrdica va ser de 17,46 per 1.000 persones-any (IC 95% 15,43-19,69) en els grups de rosiglitazona i 17,57 per 1.000 persones-any (IC 95% 15,96-19,30) en els comparadors (Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007; DOI: 10:1002/pds.1443).

Trobareu més informació a:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/rosiglitazona-mayo07.htm>

© 2006. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Rafael Manzanera López. **Subdirector** Joan Serra Manetas.

Comitè editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

Subscripcions: 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. www.icf.uab.es, o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@ics.scs.es

ISSN 1696-4136 - Dipòsit Legal B-6420-2003



www.gencat.net/salut