



### **Una revisión actualizada de la FDA concluye que el uso del medicamento pioglitazona para la diabetes tipo 2 puede estar vinculado a un aumento del riesgo de cáncer de vejiga**

Esta información es una actualización del [Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos que contienen pioglitazona: Actualización de las etiquetas de los medicamentos que contienen pioglitazona](#) publicado el 4 de agosto de 2011.

#### **Anuncio de seguridad**

[12-12-2016] Como resultado de una actualización de la revisión, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) ha llegado a la conclusión de que el uso de pioglitazona, un medicamento para la diabetes tipo 2 (Actos, Actoplus Met, Actoplus Met XR, Duetact, Oseni) puede estar vinculado con un aumento del riesgo de cáncer de vejiga. Las etiquetas de medicamentos que contienen pioglitazona ya contienen advertencias acerca de este riesgo, y ahora hemos aprobado actualizaciones a la etiqueta para describir los estudios adicionales que revisamos.

En [septiembre de 2010](#) y [junio de 2011](#) alertamos al público acerca del posible riesgo de cáncer de vejiga basado en resultados provisionales de un estudio epidemiológico de 10 años. Cambiamos las etiquetas de los medicamentos que contienen pioglitazona en [agosto de 2011](#) para incluir las advertencias acerca de este riesgo, y exigimos al fabricante que modifique y continúe el estudio de 10 años.

La pioglitazona está aprobada para mejorar el control del azúcar en sangre, junto con la dieta y los ejercicios, en adultos con diabetes tipo 2. La pioglitazona actúa al aumentar la sensibilidad del cuerpo a la insulina, una hormona natural que ayuda a controlar los niveles de azúcar en sangre. La diabetes tipo 2 no tratada puede llevar a problemas serios, incluyendo ceguera, daño neural y renal, y enfermedad cardíaca.

Los **profesionales de la salud** no deben usar pioglitazona en pacientes con cáncer de vejiga activo, y debe considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos antes de usar pioglitazona en pacientes con antecedentes de cáncer de vejiga.

**Los pacientes** deben comunicarse con su profesional de atención médica si experimentan alguno de los siguientes signos o síntomas después de comenzar a tomar pioglitazona, ya que pueden deberse a cáncer de vejiga:

- Sangre o color rojo en la orina
- Urgente necesidad de orinar, nueva o que empeora
- Dolor al orinar

Revisamos los estudios adicionales publicados que evalúan el riesgo de cáncer de vejiga en pacientes tratados con pioglitazona. Los resultados entre los estudios revisados fueron diversos (consulte el Resumen de Datos). Por ejemplo, el estudio epidemiológico<sup>1</sup> de 10 años no encontró un aumento del riesgo de cáncer de vejiga con el uso de pioglitazona, en tanto que otro estudio sí lo hizo<sup>2</sup>. Además, un estudio aleatorio controlado reveló un aumento del riesgo durante el período del estudio<sup>3</sup>, sin embargo, el riesgo no persistió cuando se realizó el seguimiento de los pacientes después de completado el estudio<sup>4</sup>. Además, las conclusiones de estos y otros estudios revisados estaban en desacuerdo sobre si la duración del uso y/o la dosis total a lo largo del tiempo de pioglitazona tenía influencia en el cáncer de vejiga. También comunicamos con anterioridad en [2010](#) que se observaron tumores en la vejiga con exposición a la pioglitazona en estudios con animales. En general, los datos sugirieron que el uso de pioglitazona puede estar vinculado con un aumento del riesgo de cáncer de vejiga.

Instamos a los pacientes y profesionales de la salud a reportar al programa MedWatch de la FDA los efectos secundarios que involucren a la pioglitazona u otros medicamentos, usando la información del recuadro que aparece al final de la página, donde dice "Comuníquese con la FDA".

### **Resumen de datos**

En forma sistemática revisamos los estudios epidemiológicos publicados que evalúan el riesgo de cáncer de vejiga con el uso de pioglitazona. Algunos estudios revelaron un aumento del riesgo de cáncer de vejiga con el uso de pioglitazona mientras que otros no. Se presentan los siguientes estudios para ilustrar las conclusiones inconsistentes entre todos los estudios revisados.

El fabricante de pioglitazona, Takeda Pharmaceuticals, realizó un estudio prospectivo de cohorte de 10 años en pacientes diabéticos incluidos en la base de datos de Kaiser Permanente of Northern California (KPNC, por sus siglas en inglés). El estudio incluyó a pacientes del registro de diabetes de KPNC entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2002. Se les realizó el seguimiento a los pacientes hasta el 31 de diciembre de 2012. En junio de 2011, publicamos un [Comunicado sobre la seguridad de los medicamentos](#) para informar al público acerca de los resultados provisionales del estudio de cinco años, que no encontraron un aumento significativo en el riesgo de cáncer de vejiga en pacientes que alguna vez estuvieron expuestos a la pioglitazona en comparación con pacientes que nunca estuvieron expuestos a la pioglitazona (tasa de riesgo [*hazard ratio* o HR]=1,2; intervalo de confianza de 95%: 0,9 a 1,5). Sin embargo, el riesgo de cáncer de vejiga aumentó con el incremento de la dosis y la duración del uso de la pioglitazona. Ahora hemos revisado los resultados finales de 10 años de este estudio<sup>1</sup>. El estudio final incluyó un total de 158.918 pacientes que nunca tomaron pioglitazona y 34.181 pacientes que habían tomado pioglitazona en algún momento. Se les realizó el seguimiento a los pacientes que nunca la habían tomado durante un promedio de 8,9 años, mientras que para los pacientes que alguna vez la habían tomado el seguimiento fue de un promedio de 6,1 años. Los investigadores identificaron 1.075 nuevos casos diagnosticados de cáncer de vejiga en los que nunca la habían tomado y 186 casos en los que la habían tomado alguna vez. El uso ocasional de pioglitazona en comparación con

no haber usado nunca pioglitazona no se relacionó con un aumento del riesgo de cáncer de vejiga, con una tasa de riesgo ajustada por completo de 1,06 (intervalo de confianza de 95%: 0,89 a 1.26). El estudio también sugirió una tendencia modesta hacia un riesgo más alto con el aumento de la duración del uso, pero esta tendencia no fue estadísticamente significativa, lo cual significa que podría deberse a la casualidad. En comparación con los resultados provisionales de 5 años, estos resultados finales de 10 años revelaron asociaciones más débiles que no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, las instrucciones de las asociaciones permanecieron sin cambios.

Entre mayo de 2001 y abril de 2002, los investigadores del estudio clínico PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events (PROactive) inscribieron a pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad macrovascular extensa de 18 países europeos<sup>3</sup>. A los pacientes se les asignó aleatoriamente tratamiento doble ciego con pioglitazona (n=2,605) o placebo (n=2,633), además de sus medicamentos existentes para la diabetes. Los pacientes completaron las visitas finales del estudio clínico entre noviembre de 2004 y enero de 2005. Los investigadores realizaron un estudio de seguimiento de observación para investigar la ocurrencia de consecuencias cardiovasculares y tumores malignos después de finalizado el período del estudio clínico PROactive<sup>4</sup>. Entre los 4.873 pacientes que completaron la visita final del estudio PROactive, 73,9% se inscribió en el estudio de observación. Entre los pacientes que ingresaron al estudio de seguimiento, la mediana total de seguimiento (períodos del estudio clínico y de observación) fue de 12,8 años. El desequilibrio entre el número de casos de cáncer de vejiga observados en pacientes que usaron pioglitazona durante el período del estudio clínico (riesgo relativo [RR]=2,83; intervalo de confianza de 95%: 1,02 a 7,85) no persistió durante el período combinado de 12,8 años (HR=1,00; intervalo de confianza de 95%: 0,59 a 1,72).

Tuccori et al.<sup>2</sup> realizaron un estudio retrospectivo de cohorte que evaluó la relación entre el uso de pioglitazona y el cáncer de vejiga. Los investigadores usaron datos del United Kingdom Clinical Practice Research Datalink (CPRD, por sus siglas en inglés) para identificar un grupo de pacientes nuevos tratados con medicamentos para la diabetes entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de julio de 2013, con seguimiento hasta el 31 de julio de 2014. Había 145.806 pacientes (n=10,951 iniciadores de pioglitazona) con una mediana de seguimiento de 4,7 años, durante los cuales 622 pacientes recibieron un diagnóstico de cáncer de vejiga. De estos pacientes, 54 desarrollaron cáncer de vejiga después de la exposición a la pioglitazona. La tasa de riesgo ajustada por completo para cáncer de vejiga con uso de pioglitazona en comparación con ningún uso de tiazolidinediona fue de 1,63 (95% CI=1.22-2.19). Las tendencias estadísticamente significativas en el riesgo de cáncer de vejiga se observaron con un incremento de la duración acumulada del uso y la dosis acumulada de pioglitazona.

En general, concluimos que la pioglitazona puede estar relacionada con un aumento del riesgo del cáncer de vejiga urinaria, y hemos actualizado las etiquetas de los medicamentos para incluir información acerca de estos estudios adicionales.

## Referencias

1. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Hedderson MM, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes (El uso de pioglitazona y el riesgo de cáncer de vejiga y otros cánceres comunes en personas con diabetes). JAMA 2015;314:265-77
2. Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study (El uso de pioglitazona y el riesgo de cáncer de vejiga: población basada en estudio de cohorte). BMJ 2016 Mar 30;352:i1541.
3. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial (Prevención secundaria de eventos macrovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 en el Estudio PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): un ensayo controlado). Lancet 2005;366:1279-89.
4. Erdmann E, Harding S, Lam H, Perez A. Ten-year observational follow-up of PROactive: a randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes (Seguimiento de observación de diez años de PROactive: un ensayo aleatorio de las consecuencias cardiovasculares para la evaluación de pioglitazona en diabetes tipo 2). Diabetes Obes Metab 2016;18:266-73.

### **Información relacionada**

Información acerca de la pioglitazona (comercializada como Actos, Actoplus Met, Duetact y Oseni) ([Pioglitazone \(marketed as Actos, Actoplus Met, Duetact, and Oseni\) Information](#))

El proceso de revisión de medicamentos de la FDA: asegurar la seguridad y eficacia de los medicamentos ( [The FDA's Drug Review Process: Ensuring Drugs Are Safe and Effective](#))

Pensarlo bien: el manejo de los beneficios y riesgos de los medicamentos ([Think It Through: Managing the Benefits and Risks of Medicines](#))