







Pioglitazone and its relation to bladder cancer. Systematic review

Pioglitazona y su relación con el cáncer de vejiga. Revisión sistemática

 Marco Alejandro Cruz Brito,¹  Marco Andrés Cruz Brito,¹  Franklin Fernando Cisneros Espín,^{1*}
 Fabricio Byron Guerrero-Ortiz.¹

Abstract

Description: bladder cancer is a public health problem since it is among the 10 most frequent cancers in men, it is related to multiple risk factors among which Pioglitazone stands out.

Relevance: there is controversy in the results of the different studies regarding the true relationship between Pioglitazone and bladder cancer, since some support its relationship, while in others there is no association.

Conclusions: more studies are still needed to definitively establish the true relationship since the current information is contradictory.

Key words:

Bladder cancer, risk factor, pioglitazone

Citación: Cruz Brito M. A., Cruz Brito M. A., Cisneros Espín F. F., Guerrero-Ortiz F. B. Pioglitazona y su relación con el cáncer de vejiga. Revisión sistemática. Rev Mex Urol. 2024;84(2): 1-17

Autor de correspondencia:

*Franklin Fernando Cisneros Espín. Dirección: Tabacundo Pacífico Proaño e Isidro Ayora. Correo electrónico: fercisneespin@hotmail.com

¹ Universidad Católica de Cuenca, Azuay, Cuenca, Ecuador.

Recepción: 17 de octubre de 2023.

Aceptación: 21 de marzo de 2024.



Resumen

Descripción: el cáncer de vejiga es un problema de salud pública ya que se encuentra entre los 10 tipos de cánceres más frecuentes en hombres, está relacionado con múltiples factores de riesgo entre los que destaca la pioglitazona.

Relevancia: existe controversia de los diferentes estudios en sus resultados respecto a la verdadera relación entre pioglitazona y cáncer de vejiga, ya que unos apoyan su relación, mientras en otros no existe asociación.

Conclusiones: se necesitan aún más estudios que permitan establecer de manera definitiva la verdadera relación ya que la información actual es contradictoria.

Palabras clave:

Cáncer de vejiga, factor de riesgo, pioglitazona

Introducción

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el cáncer de manera general es un problema de salud pública, ya que en el año 2020 causó 1.4 millones de muertes; 47 % en personas de 69 años o más.⁽¹⁾ De igual dicha organización menciona que el número de casos de cáncer en la región de las Américas aumentará hasta los 6 millones para el 2040; de estos los tipos más frecuentes diagnosticados en los hombres son de pulmón (11.7 %), colorrectal (10.2 %), próstata (8.6 %), y vejiga (5.9 %).⁽¹⁾

Se estima que cada año en los Estados Unidos según el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), 57 000 hombres y 18 000 mujeres presentan cáncer de vejiga, y unos 12 000 hombres y 4700 mujeres fallecen por la enfermedad.⁽²⁾ Por su parte, para el año 2019 se notificaron 75 022 casos de cáncer de vejiga y 16 796 fallecimientos por esta causa, la tasa de incidencia por cada 100 000 personas fue de 18 nuevos casos y de 4 fallecimientos.⁽³⁾

El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) en el 2020 en México

registraron 3422 nuevos casos de cáncer de vejiga, y 1339 muertes por esta causa.⁽⁴⁾ En el Ecuador, según el estudio de Corral *et al.*,⁽⁵⁾ en el año 2018 donde se analizaron la incidencia y mortalidad por cáncer de vejiga en Quito entre 2009 a 2013, menciona que la tasa de incidencia por cada 100 000 habitantes fue de 6.1 en hombres y 2.2 en mujeres, con CPA (cambio porcentual anual promedio) de 5.7 y 2.9 respectivamente, siendo significativamente diferente de 0 ($p < 0.05$).⁽⁵⁾

Los factores de riesgo más frecuentemente relacionados con el carcinoma urotelial de vejiga, según la Sociedad Americana contra el Cáncer (ACS) son: tabaquismo (tres veces en comparación de los no fumadores), exposición ocupacional a químicos (aminas aromáticas como bencidina y beta-naftilamina) y medicamentos como la pioglitazona,⁽⁶⁾ que según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en un metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados y controlados, 19 de 12 506 pacientes tratados con pioglitazona

tuvieron cáncer de vejiga (0.15 %) comparados con el grupo control (0.07 %), con un riesgo relativo (RR) de 2.64 (IC 95 %: 1,11-6.31), lo que indica que el fármaco es un factor de riesgo para el cáncer de vejiga.⁽⁷⁾

La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) plantea a la pioglitazona como un medicamento de segunda línea (en reemplazo de metformina o insulina) para el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2; en pacientes sin alto riesgo cardiovascular,⁽⁸⁾ al igual que lo mencionado en la guía del Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE) 2022.⁽⁹⁾

En junio de 2011, la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) y la AEMPS advirtieron sobre un probable riesgo de cáncer de vejiga en aquellos pacientes tratados con pioglitazona, además de categorizarla como tipo C en el embarazo (no se puede descartar el riesgo fetal dado que no se dispone de estudios suficientes en el embarazo),⁽¹⁰⁾ a partir de los resultados de un análisis interno de un estudio epidemiológico de diez años de duración, realizado por el Departamento de Estudios de Salud Pública de la Caja Nacional del Seguro de Salud, con un total de 1 491 060 pacientes, cuyo fin era evaluar la seguridad de pioglitazona en cuanto a neoplasias vesicales.⁽¹¹⁾

En una revisión posterior de la FDA, en el año 2016 se concluyó que el uso del medicamento puede estar ligado a un incremento del riesgo de cáncer de vejiga, con un RR 1.4 (IC 95 %: 1.3-2), y desde tal año, en las fichas técnicas se coloca la advertencia de dicho riesgo.⁽¹²⁾ Esto es similar al estudio llevado a cabo por Colmers *et al.*⁽¹³⁾ publicado en el año 2012, en la *Canadian Medical Association Journal*, el cual mostró que el uso de pioglitazona aumentó el riesgo de desarrollar cáncer de vejiga en un 40 %, con un RR de 1.22 (IC 95 %: 1.07-1.39).⁽¹³⁾

Algunos autores como Piccinni *et al.*⁽¹⁴⁾ opinan que estos estudios presentan un sesgo de notoriedad, ya que pueden haber estado influenciados por otros factores no abordados, como el tabaco; principal factor causal del cáncer de vejiga según el Instituto Nacional del Cáncer (NIH).⁽¹⁵⁾ Por su parte, el estudio llevado a cabo por Lewis J. *et al.*,⁽¹⁶⁾ denotó que el uso a corto plazo de pioglitazona no se asoció con una mayor incidencia de cáncer de vejiga, con un RR de 1.2 (IC 95 %: 0.9-1.5), pero su uso durante más de dos años se asoció con un mayor riesgo con un RR de 1.4 (IC 95 %: 1.03-2).

Por otra parte, el metaanálisis de Filipova *et al.*,⁽¹⁷⁾ realizado en el año 2017 y tras analizar 26 estudios diferentes concluyó con un riesgo relativo general de 1.13 con un IC del 95 % (0.96–1.33), concluyendo que no hay diferencias en la incidencia de cáncer de vejiga entre el grupo de pioglitazona y el grupo que no las usa, tampoco confirmó el vínculo entre el uso a largo plazo de pioglitazona y el cáncer de vejiga, además afirma que la explicación del mayor riesgo de malignidad vesical debe atribuirse a otros factores; como el consumo del tabaco.

Con base en lo anteriormente mencionado se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿existe una relación entre la pioglitazona y el cáncer de vejiga?

Materiales y métodos

Se llevó a cabo una revisión sistemática mediante la búsqueda de bibliografías certificadas en bases de datos de libre acceso y repositorios legitimados como: Scopus, PubMed, Taylor and Francis y Web of Science, la búsqueda se limitará al período comprendido en los últimos 6 años (marzo 2018–agosto 2023), se utilizó

además la herramienta PICO: P (pacientes diabéticos con cáncer de vejiga), I (cáncer de vejiga por el uso de pioglitazona), C (no empleo de pioglitazona), O (cáncer de vejiga), el método empleado para el análisis de artículos corresponde a *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA).⁽¹⁸⁾ Se emplearon las siguientes palabras clave o términos de búsqueda tanto en inglés como en español, DECS: pioglitazona, cáncer de la vejiga, factor de riesgo, diabetes mellitus, relación, prevalencia y MESH: *pioglitazone, urinary bladder, risk factors, diabetes mellitus, relationship, prevalence*. Además, de los conectores booleanos “AND”, “OR”, “NOT” teniendo la siguiente ecuación de búsqueda (((*pioglitazone*) AND (*urinary bladder*) AND (*cancer*)) AND (*relationship*)).

Posteriormente, en un segundo paso, se mejoró la búsqueda de información analizando en cada artículo los títulos de estos, así como su resumen e introducción con el fin de seleccionar los más adecuados para la revisión, y en un tercer paso se realizó un análisis crítico mediante la lectura total de los artículos y la aplicación de criterios de inclusión y exclusión.

Entre los criterios de inclusión se consideraron artículos en idioma español e inglés, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos en humanos, metaanálisis, artículos descriptivos de trabajos originales, artículos con fecha de publicación de los últimos seis años, calidad de los artículos de revistas de alto impacto (Q1-Q4) según el *Scimago Journal & Country Rank* (SJR). Por otro lado, los criterios de exclusión se basaron en estudios de repositorio (tesis de

grado), artículos incompletos o inconclusos, cartas al editor, artículos de carácter cualitativos, artículos duplicados o no disponibles y reporte de caso.

Cada autor de manera independiente recolectó información en una base de datos específica, donde posteriormente con base en los criterios mencionados anteriormente, se seleccionó los artículos a analizar, después se reunieron los datos para finalmente obtener y discutir los resultados de estos para llegar a una concordancia.

Luego de aplicar la revisión y aplicando los criterios de elegibilidad, los resultados se presentarán mediante tablas en donde se mencionará de cada artículo el autor, año, tipo de estudio, población, parámetro evaluado, resultado y conclusión.

El análisis de riesgo de sesgo para determinar la calidad metodológica se realizó usando el cuestionario del *Critical Appraisal Skills Program* (2018) para revisiones sistemáticas, que contiene tres secciones: Sección A: ¿Fueron válidos los resultados del estudio?, sección B: ¿Cuáles son los resultados?, sección C: ¿Los resultados ayudarán localmente?^(19,20)

La herramienta da como resultado un total de 1-10, siendo este último un estudio de buena calidad. Con base en los resultados de cada estudio, una puntuación ≥ 9 a los de muy alta calidad o bajo riesgo de sesgo, entre 7-8 buena calidad o riesgo medio de sesgo, finalmente ≤ 6 los de baja calidad o alto sesgo. Basados en el análisis de cada artículo, doce artículos fueron calificados de muy buena calidad. En cuanto a los demás estudios dos fueron calificados como de buena calidad, tal como se resume en la tabla 1.

Tabla 1. Análisis de sesgos mediante el cuestionario del *Critical Appraisal Skills Program* (CASP)

Autor, año	Cuestionario CASP							Criterio					Σ Si	Σ No	Σ No claro
	Sección A ¹		Sección B2		Sección C3			Puntuación ⁴							
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10					
Davidson M. et al. 2018. ⁽²¹⁾	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10			
Riaz A. et al. 2018. ⁽²²⁾	+	+	+	+	+	+-	+	+	+	+	+	9		1	
Agrawal P. et al. 2021. ⁽²³⁾	+	+	+	+-	+	+-	+	+	+	+	+	8		2	
Adil M. et al. 2018. ⁽²⁴⁾	+	+	+	+	+-	+	+	+	+	+	+	9		1	
Garry M. et al. 2018. ⁽²⁵⁾	+	+	+	+	+	+-	+-	+	+	+	+	8		2	
Yang H. et al. 2018. ⁽²⁶⁾	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10			
Malhotra B. et al. 2022. ⁽²⁷⁾	+	+	+	+-	+	+	+	+	+	+	+	9		1	
Ramezannezhad P. et al. 2023. ⁽²⁸⁾	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10			
Bhushan S. et al. 2019. ⁽²⁹⁾	+	+	+	+	+	+-	+	+	+	+	+	9		1	
Tang H., et al. 2018. ⁽³⁰⁾	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10			
Sinha B. et al. 2020. ⁽³¹⁾	+	+	+	+	+-	+	+	+	+	+	+	9		1	
Li Y. et al. 2021. ⁽³²⁾	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10			
Ripamonti E. et al. 2018. ⁽³³⁾	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10			

Fuente: Elaboración propia.

Prueba de análisis: cuestionario del *Critical Appraisal Skills Program* (CASP).

Legenda: “+”: Si; “-”: no; “+ -”: No claro. ¹ ¿Fueron válidos los resultados del estudio?, ² ¿Cuáles son los resultados?, ³ ¿Los resultados ayudarán localmente?, ⁴ Calidad metodológica, puntuación “Si”: 6-8 (Bueno), 9-10 (Muy bueno). Cuestionario CASP: P1= “¿El artículo abordó una pregunta claramente enfocada?”, P2= “¿Los autores buscaron el tipo correcto de artículos?”, P3= “¿Se incluyeron estudios importantes y pertinentes?”, P4= “¿Los autores de la revisión hicieron lo suficiente para evaluar la calidad de los estudios incluidos?”, P5= “Si los resultados de la revisión se han combinado, ¿era razonable hacerlo?”, P6= “¿Los resultados generales fueron expresados en tablas y en términos estadísticos?”, P7= “¿Los resultados fueron precisos?”, P8= “¿Se pueden aplicar los resultados a la población local?”, P9= “¿Se consideraron todos los resultados importantes?”, P10= “¿Valen los beneficios los daños y los costos?”

El cuartil SJR de los 14 artículos escogidos se presentan en la tabla 2:

Tabla 2. Cuartil SJR de los catorce artículos escogidos para la revisión

Autores	Año	Revista	Cuartil
Davidson M. <i>et al.</i> ⁽²¹⁾	2018	Diabetes Research and Clinical Practice	Q1
Riaz A. <i>et al.</i> ⁽²²⁾	2018	Journal of Ayub Medical College, Abbottabad	Q4
Agrawal P. <i>et al.</i> ⁽²³⁾	2021	Perspectives in Clinical Research	Q3
Adil M. <i>et al.</i> ⁽²⁴⁾	2018	Clinical Epidemiology and Global Health	Q2
Garry M. <i>et al.</i> ⁽²⁵⁾	2018	Diabetes Obesity and Metabolism	Q1
Yang H. <i>et al.</i> ⁽²⁶⁾	2018	Cancer Management and Research	Q2
Malhotra B. <i>et al.</i> ⁽²⁷⁾	2022	<i>Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews</i>	Q1
Ramezannezhad P. <i>et al.</i> ⁽²⁸⁾	2023	Journal of Nephropathology	Q4
Bhushan S. <i>et al.</i> ⁽²⁹⁾	2019	Clinical Therapeutics	Q1
Tang H. <i>et al.</i> ⁽³⁰⁾	2018	Cancer Medicine	Q1
Sinha B. <i>et al.</i> ⁽³¹⁾	2020	Scientific Reports	Q1
Li Y. <i>et al.</i> ⁽³²⁾	2021	Journal of Personalized Medicine	Q2
Ripamonti E. <i>et al.</i> ⁽³³⁾	2018	Diabetic Medicine	Q1

Fuente: Elaboración propia.

SJR: SCImago Journal & Country Rank.

Prueba de análisis: SCImago Journal & Country Rank.

Resultados

Luego de la revisión en la literatura y la aplicación de los criterios de elegibilidad, fueron seleccionados 14 artículos, como se muestra en la figura 1.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda mediante la metodología PRISMA 2020

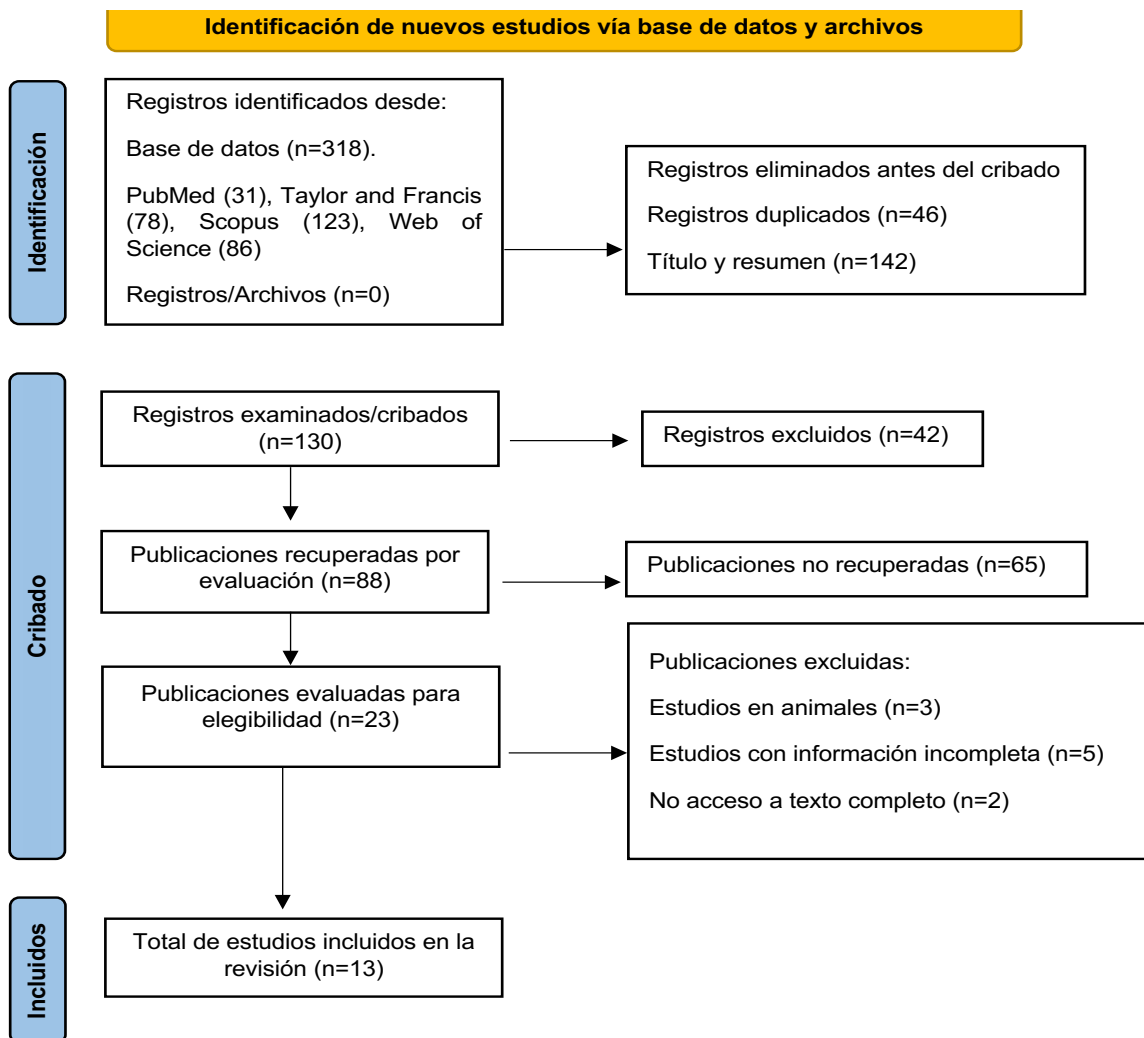


Imagen de los criterios PRISMA para la selección de artículos en revisiones sistemáticas.

Los resultados son variados ya que la mitad de los artículos seleccionados apoyan la relación de pioglitazona y cáncer de vejiga mientras la otra mitad señalan lo contrario (ver tabla 3). En pocos estudios se abordan otros factores que pueden influir directamente en el resultado, como lo es el consumo de tabaco, no obstante, en la mayor parte los autores encuentran relación de cáncer de vejiga con la dosis y el tiempo de uso del medicamento, así como otros factores como la edad, género y antecedentes de hematuria.

Tabla 3. Resultados de los artículos seleccionados para la revisión

Autor y año	Tipo de estudio	Población	Parámetro evaluado	Resultados	Conclusión
Davidson M. <i>et al.</i> 2018. ⁽²¹⁾	Metaanálisis	En estudios de cohorte, 822 de 357 888 pacientes diabéticos expuestos a pioglitazona (0.23 %) desarrollaron cáncer de vejiga, en estudios de casos y controles, 3219 de 1 146 916 pacientes diabéticos (0.28 %) desarrollaron cáncer.	1.- Usar pioglitazona. 2.- Dosis acumulada. 3.- Tiempo.	1.- Riesgo relativo (RR) de 1.09 (0.98-1.21). 2.- Baja RR 1.06 (0.92-1.22), moderada RR 1.15 (0.99-1.33) y alta RR 1.21 (0.85-1.73). 3.- <12 meses RR 1.07 (0.94-1.23), 12-24 meses RR 1.28 (1.08-1.53) y >24 meses RR 1.42 (1.14-1.77).	Factor de riesgo no estadísticamente significativo entre pioglitazona y cáncer de vejiga, al igual que la dosis, pero de riesgo en relación con el tiempo (12-24 meses).
Riaz A. <i>et al.</i> 2018. ⁽²²⁾	Estudio comparativo	1168 pacientes diabéticos >40 años (584 en grupo A y B respectivamente), en el grupo A la duración media de la diabetes fue de 8.65±3.72 años y en el grupo B 10.86±4.48 años, en el grupo A, 11.99 % (70) eran fumadores, mientras en el grupo B correspondió al 21.75 % (127).	Uso de pioglitazona.	Ningún participante presentó cáncer de vejiga (0 %).	No se encontró una asociación significativa entre pioglitazona y cáncer de vejiga.
Agrawal P. <i>et al.</i> 2021. ⁽²³⁾	Estudio retrospectivo	4170 pacientes diabéticos (2085 usuarios de pioglitazona y 2085 no consumidores pioglitazona).	Uso o no de pioglitazona.	En los pacientes tratados con pioglitazona, se encontró un total de cinco pacientes con cáncer (4 mujeres y 1 hombre) de 2085 pacientes. Por otra parte no se reportaron casos de cáncer en aquellos que no emplearon la pioglitazona.	No se observó ningún aumento en el riesgo de cáncer de vejiga con la exposición a pioglitazona.

<p>1.- RR de 1.20 y un IC 95 % 1.09–1.31 con un valor de p <0.0001.</p>						<p>Se encontró una asociación significativa de riesgo entre pioglitazona y cáncer de vejiga en estudios observacionales, dosis (10.501–28.000 mg) y tiempo (12 a 24 meses).</p>
	<p>2.- RR de 1.25 y un IC del 95 % de 0.93-1.68, con valor de p=0.14.</p>					
		<p>3.- <10.500 mg RR de 1.13 (0.95 a 1.35), 10.501–28.000 mg RR de 1.27 (IC 1.05-1.54) y >28.000 mg RR 1.68 (IC 1.36-2.08).</p>				
		<p>4.- <12 meses RR de 1.11 (IC 0.90–1.37), 12 a 24 meses RR de 1.43 (IC 1.10-1.71), >24 meses el RR fue de 1.58 (IC 1.27–1.97).</p>				
	<p>1.- Estudios observacionales. 2.- Casos y controles. 3.- Dosis. 4.- Tiempo.</p>	<p>2 470 397 pacientes diabéticos abarcados en todos los estudios</p>	<p>Revisión sistemática y metaanálisis</p>			
<p>Adil M. et al. 2018.⁽²⁴⁾</p>						
						<p>Factor de riesgo estadísticamente significativo entre pioglitazona y cáncer de vejiga, pero no significativo en relación a la dosis.</p>
<p>Garry M., et al. 2018⁽²⁵⁾</p>						

<p>Yang H., et al. 2018 ⁽²⁶⁾</p>	<p>Revisión sistemática y metaanálisis</p>	<p>5238 pacientes diabéticos entre 35-75 años, 2605 usuarios de pioglitazona, 2633 no usuarios de pioglitazona</p>	<p>1.- Uso de pioglitazona. 2.- Dosis.</p>	<p>1.- RR 1.14, IC 95 % 1.03-1.26. 2.- Dosis bajas (≤ 8268 mg o ≤ 10500 mg o ≤ 14000 mg) el RR fue de 1.12 (0.95-1.33), dosis moderada (10501-28000 mg o 14001-40000 mg) RR 1.20 (0.99-1.46) y dosis altas (> 28000 mg o > 40000 mg) el RR 1.29 (0.75-2.22).</p>	<p>Se encontró una asociación significativa de riesgo entre pioglitazona y cáncer de vejiga, pero la dosis es un factor de riesgo no estadísticamente significativo.</p>
<p>Malhotra B. et al. 2022 ⁽²⁷⁾</p>	<p>Estudios de casos y controles.</p>	<p>6440 pacientes diabéticos incluidos, 1056 en grupo A (consumo de pioglitazona) y 5384 en grupo B (no consumo de pioglitazona), duración de la diabetes de 12.7 y 10.6 años respectivamente.</p>	<p>Uso o no de pioglitazona</p>	<p>RR de 1.29 (0.83-2.00) en comparación con los que nunca lo usaron RR 0.94, (0.834-1.061) con $p=0.207$</p>	<p>No se encontró una asociación significativa entre pioglitazona y cáncer de vejiga.</p>
<p>Ramezannezhad P. et al. 2023 ⁽²⁸⁾</p>	<p>Revisión sistemática y metaanálisis.</p>	<p>5 353 528 pacientes diabéticos (1 536 723 en los grupos de casos y 3 816 805 en los grupos de control).</p>	<p>1.- Uso de pioglitazona. 2.- Tiempo. 3.- Edad.</p>	<p>1.- RR de 1.20 (IC 95 %: 1.09-1.32) en comparación con los que nunca la usaron RR de 1.32 (IC 95 %: 1.02-1.70). 2.- < 5 años RR 1.27 (IC del 95 %: 0.96-1.68) y > 5 años RR: 1.24 (IC 95 %: 1.09-1.41). 3.- RR 1 (IC 95 %: 0.69-1.45) en el grupo de 50-59 años, RR: 1.20 (IC 95 %: 1.04-1.38) en el grupo de 60-69 grupo de edad, y RR: 1.33 (IC 95 %: 1.14-1.56) en el grupo de edad de 70-79 años.</p>	<p>Se encontró una asociación significativa de riesgo entre pioglitazona y cáncer de vejiga, además del tiempo (> 5 años) y edad (60 años o más).</p>

<p>Bhushan S. et al. 2019.⁽²⁹⁾</p>	<p>Estudio retrospectivo</p>	<p>16.9 millones de ICSR (informes de seguridad de casos individuales) totales de medicamentos, 19 904 ICSR relacionados con pioglitazona (PG-ICSR).</p>	<p>Prevalencia en relación con el sexo, aspecto geográfico y edad.</p>	<p>La prevalencia fue mayor en hombres (37 %) que en mujeres (30 %), siendo más frecuente en las Américas con 8158 (95 %), y más bajo en India con 3 (0.03 %). El grupo de edad más informado fue el de 45 a 64 años y el grupo de edad menos susceptible fue de 18 a 44 años.</p>	<p>El sexo masculino, la región de las Américas y la edad a partir de 45 años se asoció con riesgo de cáncer de vejiga con pioglitazona.</p>
<p>Tang H. et al. 2018.⁽³⁰⁾</p>	<p>Revisión sistemática y metaanálisis</p>	<p>9114 pacientes diabéticos en ensayos controlados aleatorios y 4 846 088 en estudios observacionales.</p>	<p>1.- Riesgo en ensayos controlados aleatorios. 2.- Riesgo en estudios observacionales. 3.- Dosis 4.- Tiempo.</p>	<p>1.- RR 1.84 (0.99-3.42) 2.- RR 1.13 (1.03-1.25) 3.- 10.5-28 g RR 1.27 (1.05-1.54), >28g RR 1.66 (1.32-2.07) 4.- 1-2 años RR 1.25 (1.11-1.40), > 2 años con un RR de 1.49 (1.21-1.84).</p>	<p>Factor de riesgo no estadísticamente significativo entre pioglitazona y cáncer de vejiga en ensayos controlados aleatorios, pero si en estudios observacionales, dosis (10.5-28 g) y tiempo (1-2 años).</p>
<p>Simha B. et al. 2020⁽³¹⁾</p>	<p>Metaanálisis</p>	<p>10 890 pacientes diabéticos, 5452 en tratamiento con pioglitazona y 5525 en el grupo de control.</p>	<p>Uso de pioglitazona.</p>	<p>RR de 1.56 (IC 95 % 0.79-3.05).</p>	<p>Factor de riesgo no estadísticamente significativo entre pioglitazona y cáncer de vejiga.</p>
<p>Li Y. et al. 2021.⁽³²⁾</p>	<p>Estudio retrospectivo</p>	<p>97 024 pacientes con diabetes mellitus tipo 2.</p>	<p>Uso de pioglitazona.</p>	<p>RR de 0.70 (IC 95 % 0.54-0.92).</p>	<p>Factor de riesgo no estadísticamente significativo entre pioglitazona y cáncer de vejiga.</p>
<p>Ripamonti E., et al. 2019⁽³³⁾</p>	<p>Metaanálisis</p>	<p>1 491 060 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de los cuales 21 335 recibieron pioglitazona.</p>	<p>Uso de pioglitazona.</p>	<p>RR de 1.23 (IC 95 % 1.09 a 1.39).</p>	<p>Factor de riesgo estadísticamente significativo entre pioglitazona y cáncer de vejiga.</p>

Fuente: Elaboración propia.

RR: riesgo relativo, IC: intervalo de confianza. Prueba de análisis: riesgo relativo y valor p

Discusión

En el presente trabajo, de los 13 estudios revisados 6 demostraron que el uso de pioglitazona se relaciona con la aparición de cáncer de vejiga. Como lo indica los estudios de Adil *et al.* ($p < 0.0001$; RR 1.20, IC 95 % 1.09–1.31),⁽²⁴⁾ Yang *et al.* (RR 1.14, IC 95 % 1.03–1.26),⁽²⁶⁾ Ramezanzhad *et al.* (RR 1.20, IC 95 %: 1.09–1.32),⁽²⁸⁾ Garry *et al.* (RR de 1.32, IC 95 %: 1.02–1.70),⁽²⁵⁾ Yang *et al.* (RR 1.13, IC 95 %: 1.03–1.25),⁽²⁶⁾ Ripamonti *et al.* (RR de 1.23, IC 95 %: 1.09 a 1.39).⁽³³⁾

Por el contrario, hubo 7 estudios donde el uso de pioglitazona no se relaciona con la aparición de cáncer de vejiga. Como lo indican los estudios de Davidson *et al.* (RR 1.09, IC 95 %: 0.98–1.21),⁽²¹⁾ Riaz *et al.* (1168 pacientes diabéticos >40 años ninguno presentó cáncer vejiga),⁽²²⁾ Agrawal *et al.* (4170 pacientes diabéticos solo 4 presentaron cáncer de vejiga),⁽²³⁾ Malhotra *et al.* ($p=0.207$, RR de 1.29, IC 95 %: 0.83–2.00),⁽²⁷⁾ Tang *et al.* en ensayos controlados aleatorios (RR 1.84, IC 95 %: 0.99–3.42),⁽³⁰⁾ Sinha *et al.* (RR de 1.56, IC 95 % 0.79–3.05),⁽³¹⁾ Li Y. (RR de 0.70, IC 95 % 0.54–0.92).⁽³²⁾

La principal debilidad de la mayor parte de los estudios es el no abordar otros factores que pueden directamente influir en los resultados de los estudios, como es el consumo de tabaco en el cáncer de vejiga, únicamente dos estudios abordaron este factor, que corresponden al estudio de Riaz *et al.*⁽²²⁾ y Garry *et al.*⁽²⁵⁾ Por otra parte, las principales fortalezas fue el abordar una cantidad considerable de pacientes, los principales factores asociados con la aparición de cáncer en relación al medicamento (dosis y tiempo de consumo), además de pruebas de análisis estadísticos adecuados como lo es el riesgo relativo y valor de p .

Como se ha mencionado anteriormente, múltiples estudios demostraron que el uso de pioglitazona se relaciona con la aparición de cáncer de vejiga, es el caso de los metaanálisis de Ripamonti *et al.*⁽³³⁾ y Davidson *et al.*⁽²¹⁾ a mayor tiempo de uso existe un mayor riesgo (RR 1.28 IC 95 %:1.08–1.53) para la aparición de cáncer de vejiga, no obstante, para la dosis represento un factor de riesgo no estadísticamente significativo (RR 1.21, IC 95 %: 0.85–1.73), recalando que puede estar influenciado por factores como la edad y antecedente de tabaquismo principalmente. Por otra parte, los estudios de Yang *et al.*⁽²⁶⁾ y Garry *et al.*⁽²⁵⁾ alegaron que la dosis constituyó un factor de riesgo no estadísticamente significativo con un RR 1.29 (IC 95 %: 0.75–2.22) y 1.29 (IC 95 %: 0.76–2.18) respectivamente, concordante con otros estudios más actuales como el de Li *et al.*⁽³²⁾.

Otros estudios que apoyan la no asociación corresponden a los de Riaz *et al.*⁽²²⁾ que en su estudio comparativo ningún participante (1168 pacientes diabéticos >40 años en total) presentó cáncer de vejiga con el uso de pioglitazona (0 %), de igual forma Agrawal *et al.*⁽²³⁾ en su estudio retrospectivo no examino ningún aumento en el riesgo en un total de 2085 pacientes, otra perspectiva fue el de Malhotra *et al.*⁽²⁷⁾ en su estudio de casos y controles donde no establecieron una asociación significativa entre pioglitazona y cáncer de vejiga (RR 0.94 IC 95 %: 0.834–1.061 con $p=0.207$).

Adil *et al.*⁽²⁴⁾ en su metaanálisis abarco 2 470 397 pacientes diabéticos, donde se indicó una asociación significativa aún mayor de riesgo entre pioglitazona y cáncer de vejiga en estudios observacionales con RR de 1.20 (IC 95 % 1.09–1.31, $p<0.0001$), así mismo, se halló relación con la dosis, ya que partir de 10.5 g

existió riesgo (RR 1.27 IC 95 %: 1.05-1.54) a diferencia de los estudios ya mencionados que hallaron a partir de 28 g, de la misma manera el tiempo estableció un riesgo partiendo de los doce meses (RR 1.43 IC 95 %: 1.10-1.71). Ramezannezhad *et al.*⁽²⁸⁾ opinaron asociación con el tiempo de uso >5 años (RR 1.24 IC 95 %: 1.09-1.41) que es mayor a los anteriores estudios ya descritos, sumando un nuevo factor que es la edad (RR: 1.20, IC 95 %: 1.04-1.38 en el grupo de 60-69 grupo de edad), esto se contrapone a lo mencionado por Bhushan *et al.*⁽²⁹⁾ ya que en su estudio retrospectivo abarco 16.9 millones de ICSR precisaron que la edad a partir de 45 años se asoció con riesgo de cáncer sumado al sexo masculino y la región de las Américas.

Finalmente, el metaanálisis de Sinha *et al.*⁽³¹⁾ realizado a 10 890 pacientes diabéticos en el 2020 indicó una asociación no estadísticamente significativa entre pioglitazona y cáncer de vejiga con un RR de 1.56 (IC 95 % 0.79-3.05), similar a lo hallado por Tang *et al.*⁽²⁸⁾, ya que en ensayos controlados aleatorios se establecieron un factor de riesgo no estadísticamente significativo (RR 1.84, IC 95 %: 0.99-3.42), pero existió asociación en estudios observacionales (RR 1.13, IC 95 %:1.03-1.25), además de encontrar asociaciones con la dosis (10.5 – 28 g) (RR 1.13, IC 95 %: 1.03-1.25) y tiempo (1-2 años) (RR 1.13, IC 95 %: 1.03-1.25), que es similar a los estudios ya mencionados.

Conclusiones

En definitiva se necesitan aún más estudios que permitan establecer de manera definitiva la verdadera relación entre el uso de pioglitazona y la aparición de cáncer de vejiga, los estudios actuales son contradictorios ya que la mitad de los estudios apoyan la relación, mientras la otra mitad refuta lo contrario, no obstante, la relación se establece con el tiempo de consumo ya que a partir de 12 meses se encontraron asociaciones significativas al igual que la dosis total u acumulada (>10.5 g), así como otros factores como la edad (≥60), género (masculino), antecedentes de hematuria y tabaquismo.

Taxonomía CRediT

Código	Autores	Rol o aporte a la investigación
1	Marco Alejandro Cruz Brito Marco Andrés Cruz Brito	Conceptualización
2	Marco Alejandro Cruz Brito Marco Andrés Cruz Brito	Conservación de datos

3	Marco Alejandro Cruz Brito Marco Andrés Cruz Brito Franklin Fernando Cisneros Espín Fabricio Byron Guerrero-Ortiz	Análisis formal
4	Fabricio Byron Guerrero-Ortiz	Adquisición de fondos
5	Marco Alejandro Cruz Brito Marco Andrés Cruz Brito Franklin Fernando Cisneros Espín Fabricio Byron Guerrero-Ortiz	Investigación
6	Marco Alejandro Cruz Brito Marco Andrés Cruz Brito Fabricio Byron Guerrero-Ortiz	Metodología
7	Marco Alejandro Cruz Brito Marco Andrés Cruz Brito Franklin Fernando Cisneros Espín Fabricio Byron Guerrero-Ortiz	Administración del proyecto
8	Fabricio Byron Guerrero-Ortiz	Recursos
9	Marco Alejandro Cruz Brito Marco Andrés Cruz Brito Fabricio Byron Guerrero-Ortiz	Software
10	Marco Alejandro Cruz Brito Marco Andrés Cruz Brito Fabricio Byron Guerrero-Ortiz Franklin Fernando Cisneros Espín	Supervisión
11	Marco Alejandro Cruz Brito Marco Andrés Cruz Brito Fabricio Byron Guerrero-Ortiz Franklin Fernando Cisneros Espín	Validación
12	Marco Alejandro Cruz Brito Marco Andrés Cruz Brito Fabricio Byron Guerrero-Ortiz Franklin Fernando Cisneros Espín	Visualización

13	Marco Alejandro Cruz Brito Marco Andrés Cruz Brito Fabricio Byron Guerrero-Ortiz Franklin Fernando Cisneros Espín	Redacción – borrador original
14	Marco Alejandro Cruz Brito Marco Andrés Cruz Brito Fabricio Byron Guerrero-Ortiz Franklin Fernando Cisneros Espín	Redacción – revisión y edición

Agradecimientos

En agradecimientos a la Universidad Católica de Cuenca, por brindar al asesoramiento metodológico necesario para la elaboración del presente artículo.

Declaración de intereses

No existen por parte de los autores conflictos de intereses personales, financieros o profesionales.

Fuentes de financiación

Este estudio es autofinanciado por los autores.

Referencias

1. **Organización Panamericana de la Salud.** *Cáncer*. 2020.
2. **Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.** *Cáncer de vejiga*. 2023.
3. **Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.** *Datos y estadísticas del cáncer*. 2023 Jun [Accessed 16th April 2024]. <https://www.cdc.gov/spanish/cancer/dcpc/data/index.htm> [Accessed 16th April 2024].
4. **International Agency for Research on Cancer.** *Cancer statistics in Mexico*. 2020.
5. **Corral Cordero F,** Cueva Ayala P, Yépez Maldonado J, Tarupi Montenegro W. Tendencias en incidencia y mortalidad por cáncer durante tres décadas en Quito - Ecuador. *Colombia Médica*. 2018;49(1): 35–41. <https://doi.org/10.25100/cm.v49i1.3785>.
6. **American Cancer Society.** *Factores de riesgo de cáncer de vejiga*. American Cancer Society,. 2017.
7. **Agencia Española de, Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** *Pioglitazona: resultados de la evaluación europea sobre su posible asociación con el cáncer de vejiga*. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2011.
8. **Carrillo E.** Asociación Latinoamericana de Diabetes (2015). Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia: Asociación Latinoamericana de Diabetes. *Revista Psicología*. 2015;34(1): 167–167.
9. **Kojdamanian Favetto V.** Guía NICE 2022: actualización en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 en personas adultas. *Evidencia, actualización en la práctica ambulatoria*. 2022;25(2): e007015–e007015. <https://doi.org/10.51987/evidencia.v25i3.7015>.

10. **Food & Drug Administration.** 2016 Comunicaciones de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos. *FDA*. 2019; <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/2016-comunicaciones-de-la-fda-sobre-la-seguridad-de-los-medicamentos>
11. **Nicolau Ramis J, Masmiquel Comas L.** Los nuevos antidiabéticos en el punto de mira... ¿razones de seguridad o caza de brujas? *Endocrinol. nutr. (Ed. impr.)*. 2012;59(1): 1–8.
12. **Food & Drug Administration.** 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. *FDA*. 2019; <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/una-revision-actualizada-de-la-fda-concluye-que-el-uso-del-medicamento-pioglitazona-para-la-diabetes>
13. **Colmers IN, Bowker SL, Majumdar SR, Johnson JA.** Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*. 2012;184(12): E675–E683. <https://doi.org/10.1503/cmaj.112102>.
14. **Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E.** Assessing the Association of Pioglitazone Use and Bladder Cancer Through Drug Adverse Event Reporting. *Diabetes Care*. 2011;34(6): 1369–1371. <https://doi.org/10.2337/dc10-2412>.
15. **Instituto Nacional del Cáncer.** *Causas y factores de riesgo del cáncer de vejiga*. 2022 [Accessed 18th April 2024]. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/vejiga/causas-factores-riesgo> [Accessed 18th April 2024].
16. **Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP, et al.** Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2011;34(4): 916–922. <https://doi.org/10.2337/dc10-1068>.
17. **Filipova E, Uzunova K, Kalinov K, Vekov T.** Pioglitazone and the Risk of Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Diabetes Therapy*. 2017;8(4): 705–726. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0273-4>.
18. **Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al.** Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*. 2021;74(9): 790–799. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>.
19. **Critical Appraisal Skills Programme Español.** *Lista de verificación de revisión sistemática*. Critical Appraisal Skills Programme Español. 2020.
20. **Critical Appraisal Skills Programme Español.** *Instrumentos para la lectura crítica*. Critical Appraisal Skills Programme Español. 2015.
21. **Davidson MB, Pan D.** An updated meta-analysis of pioglitazone exposure and bladder cancer and comparison to the drug's effect on cardiovascular disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018;135: 102–110. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.11.002>.
22. **Riaz A, Khan K, Afreen B, Kazmi I.** Bladder Cancer In Patients With Type 2 Diabetes Treated With Pioglitazone, A Comparative Study. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*. 2018;30(3): 356–359.
23. **Agrawal P, Jain A, Gautam A, Nigam AK, Pursnani N, Farooqui M.** A retrospective study to assess the risk of bladder cancer in type-2 diabetic patients treated with pioglitazone. *Perspectives in Clinical Research*. 2021;12(1): 9–13. https://doi.org/10.4103/picr.picr_192_18.

24. Adil M, Khan RA, Ghosh P, Venkata SK, Kandhare AD, Sharma M. Pioglitazone and risk of bladder cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic literature review and meta-analysis of observational studies using real-world data. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2018;6(2): 61–68. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2017.08.002>.
25. Garry EM, Buse JB, Lund JL, Pate V, Stürmer T. Comparative safety of pioglitazone versus clinically meaningful treatment alternatives concerning the risk of bladder cancer in older US adults with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2018;20(1): 129–140. <https://doi.org/10.1111/dom.13049>.
26. Yan H, Xie H, Ying Y, Li J, Wang X, Xu X, et al. Pioglitazone use in patients with diabetes and risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Management and Research*. 2018;10: 1627–1638. <https://doi.org/10.2147/cmar.s164840>.
27. Malhotra B, Hiteshi P, Khalkho P, Malik R, Bhadada SK, Bhansali A, et al. Bladder cancer with pioglitazone: A case-control study. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2022;16(11): 102637. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102637>.
28. Ramezannezhad P, Khosravifarsani M. The association between pioglitazone consumption and incidence of bladder cancer in type II diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Nephropathology*. 2023;12(2). <http://dx.doi.org/10.34172/jnp.2023.21443>
29. Bhushan S, Ray RS, Prakash J, Singh GN. Global Versus Indian Perspective of Pioglitazone-induced Adverse Drug Reactions Including Bladder Cancer: A Comparative Retrospective Pharmacovigilance Analysis. *Clinical Therapeutics*. 2019;41(11): 2252–2262. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.08.018>.
30. Tang H, Shi W, Fu S, Wang T, Zhai S, Song Y, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Medicine*. 2018;7(4): 1070–1080. <https://doi.org/10.1002/cam4.1354>.
31. Sinha B, Ghosal S. Assessing the need for pioglitazone in the treatment of patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of its risks and benefits from prospective trials. *Scientific Reports*. 2020;10(1): 15781. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72967-8>.
32. Li YR, Liu CH, Sun WC, Fan PY, Liu FH, Chen TH, et al. The Risk of Bladder Cancer in Type 2 Diabetes Mellitus with Combination Therapy of SGLT-2 Inhibitors and Pioglitazone. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(9): 828. <https://doi.org/10.3390/jpm11090828>.
33. Ripamonti E, Azoulay L, Abrahamowicz M, Platt RW, Suissa S. A systematic review of observational studies of the association between pioglitazone use and bladder cancer. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. 2019;36(1): 22–35. <https://doi.org/10.1111/dme.13854>.