



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“PIOGLITAZONA Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER  
DE VEJIGA. REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTORES:**

**MARCO ALEJANDRO CRUZ BRITO**

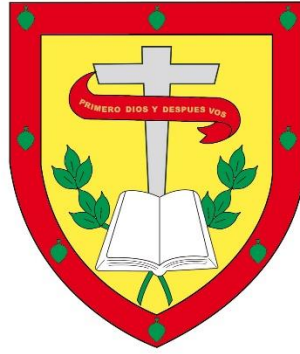
**MARCO ANDRES CRUZ BRITO**

**DIRECTOR: DRA. ADRIANA XIMENA BRAVO ANDRADE**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“PIOGLITAZONA Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER  
DE VEJIGA. REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTORES:**

**MARCO ALEJANDRO CRUZ BRITO**

**MARCO ANDRES CRUZ BRITO**

**DIRECTOR: DRA. ADRIANA XIMENA BRAVO ANDRADE**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**Marco Alejandro Cruz Brito** portador de la cédula de ciudadanía N° 2350214009 y **Marco Andres Cruz Brito** portador de la cédula de ciudadanía N° 2350214041. Declaramos ser los autores de la obra: "Pioglitazona y su relación con el cáncer de vejiga. Revisión sistemática", sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que la obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también nos responsabilizamos y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 9 de febrero de 2024

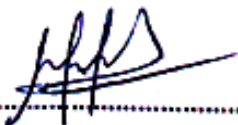
F:   
.....  
**Marco Alejandro Cruz Brito**  
C.I. 2350214009

F:   
.....  
**Marco Andres Cruz Brito**  
C.I. 2350214041

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "PIOGLITAZONA Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER DE VEJIGA. REVISIÓN SISTEMÁTICA" realizado por MARCO ALEJANDRO CRUZ BRITO con documento de identidad No. 2350214009, y MARCO ANDRES CRUZ BRITO con documento de identidad No. 2350214041, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 09 de febrero de 2024

F: .....  
  
Dra. Adriana Ximena Bravo Andrade  
DIRECTOR / TUTOR

## **1. DEDICATORIA**

“La única manera de encontrar los límites de lo posible es ir más allá de lo imposible”

Arthur C. Clarke

La medicina es un arte con múltiples ramas, el poder ejercerla es indescriptible y no es realizada por todo el mundo, como todo proceso, esta tiene un inicio y un final, se inicia desde lo más básico como lo es ser estudiante de medicina, para ir avanzando en los diferentes grados como lo es ser médico general, rural, especialista, subespecialista etc. Por lo tanto, es de mi agrado dedicar este trabajo de titulación en primera instancia a Dios por ser siempre mi guía y sendero a seguir, por darme la salud mental y física para salir a delante en busca de mi sueño, que a pesar de los desafíos presentados el desistir nunca fuera una opción, también a mis padres, amigos, hermano, abuelos por velar siempre por mí y motivarme a seguir adelante y enseñarme que no existen sueños imposibles, que con esfuerzo y dedicación todo es posible.

Finalmente, y desde lo más profundo de mi corazón quiero dar infinitos agradecimientos al resto de mi familia, y amigos sobre todo a mi mejor amiga Emily que ha sido un pilar fundamental para mí y que me ha acompañado y apoyado durante toda la carrera, a mi amiga Michelle por brindarme su conocimiento siempre y ser mi ayuda para la realización de mi tesis.

## 2. AGRADECIMIENTO

“Toda historia tiene un final, pero en la vida, cada final anuncia un nuevo comienzo”  
Anónimo.

Mi etapa como estudiante de medicina ha culminado, pero como me enseñaron mis docentes y padres, uno nunca deja de aprender, la vida en si nos da enseñanzas sea en lo personal o en lo profesional. Quiero dar mis agradecimientos a todas las personas que formaron parte de mi vida universitaria, nuevamente a Dios en primera instancia por darme la vida, salud y fuerza para afrontar los retos que he atravesado, mis padres y familiares por las enseñanzas, valores, apoyo y fuerza incondicional. A la Universidad Católica de Cuenca, matriz Cuenca, carrera de medicina, sus autoridades, docentes y personal administrativo, por formar parte de mi proceso académico. A mi primer director el Dr. Fernando Cisneros que siempre estuvo comprometido y me oriento en la realización de mi trabajo al igual que mi asesor el Dr. Fabricio Guerrero.

### 3. RESUMEN

**Importancia:** 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 administración de Pioglitazona, no obstante, existe controversia de los diferentes estudios en sus resultados respecto a la verdadera relación entre este hipoglicemiante y el cáncer de vejiga. Por lo tanto, se plantea la interrogante de investigación ¿existe una relación entre la Pioglitazona y el cáncer de vejiga?

**Objetivo:** determinar la relación entre Pioglitazona y cáncer de vejiga.

**Metodología:** es una revisión bibliográfica de tipo sistemática sin metaanálisis en el que se empleó la metodología de tipo PRISMA para la búsqueda de la literatura, se incluyeron artículos que cumplieran con los criterios de inclusión, se realizó la búsqueda con los siguientes términos de búsqueda DECS (Pioglitazona, Cáncer de la Vejiga, Factor de riesgo) y MESH (Pioglitazone, Urinary Bladder, Risk factors), se emplearon los conectores booleanos “AND”, “OR”, “NOT”, se seleccionó las bases de datos como Scopus, Pubmed, Taylor and Francis y Web Of Science, el análisis de sesgos se realizó mediante el cuestionario del Critical Appraisal Skills Program (CASP).

**Resultados:** los artículos son discordantes, ya que la mitad apoya la relación, mientras la otra mitad refuta lo contrario, se encontró relación con la dosis (>10,5 g), tiempo de uso (>12 meses), edad ( $\geq 60$ ), género (masculino), antecedente de hematuria y tabaquismo.

**Conclusiones y relevancia:** 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 la Vejiga, Factor de riesgo, Pioglitazona

#### 4. ABSTRACT

**Importance:** Bladder cancer is a public health problem since it ranks among the ten most common types of cancer in men. It is associated with multiple risk factors, among which the administration of Pioglitazone stands out. However, there is controversy in the findings of different studies concerning the proper correlation between this hypoglycemic and bladder cancer. Therefore, it addresses the following research question: Is there a relationship between Pioglitazone and bladder cancer?

**Objective:** To determine the relationship between Pioglitazone and bladder cancer.

**Methodology:** This is a systematic literature review without meta-analysis, employing the PRISMA-type methodology to search the literature, and the articles that met the inclusion criteria were selected. The search was performed with the following search terms: DeCS (Pioglitazone, Bladder Cancer, Risk factor) and MeSH (Pioglitazone, Urinary Bladder, Risk factors), the Boolean connectors " AND," "OR," and "NOT" were used, databases such as Scopus, PubMed, Taylor & Francis, and Web of Science were selected. The bias analysis was performed using the Critical Appraisal Skills Program (CASP) questionnaire.

**Results:** The articles disagreed, with half supporting the correlation while the other half refuted the contrary. A correlation was found with the dose (>10.5 g), time of use (>12 months), age ( $\geq 60$ ), gender (male), history of hematuria, and smoking. **Conclusions and**

**Relevance:** Further studies are needed to establish the correlation, as current information is contradictory.

**Keywords:** Bladder Cancer, Risk Factor, Pioglitazone

## ÍNDICE

3.	RESUMEN.....	7
4.	ABSTRACT.....	8
5.	INTRODUCCIÓN.....	10
6.	MÉTODOLOGÍA.....	12
	a. Tipo de revisión y base de datos.....	12
	b. Estrategia de búsqueda.....	12
	c. Criterios de inclusión y exclusión.....	12
	d. Número de estudios incluidos.....	13
	e. Criterios de calidad metodológica.....	14
7.	RESULTADOS.....	15
8.	DISCUSIÓN.....	20
9.	CONCLUSIONES.....	23
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	24
11.	GLOSARIO.....	27
12.	ANEXOS.....	28

## 5. INTRODUCCIÓN

La neoplasia de vejiga es un dilema de sanidad pública dado que se encuentra entre los 10 tipos de cánceres más frecuentes en hombres en el Ecuador (6%), según el informe de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA) año 2017 (1), se estima que cada año según el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) 18.000 mujeres y 57.000 hombres tienen una neoplasia maligna en la vejiga, y 4.700 mujeres y 12.000 hombres fallecen por la patología (2).

Los factores de riesgo más frecuentemente relacionados con el carcinoma urotelial de vejiga según la Sociedad Americana contra el Cáncer (ACS) son: tabaquismo, exposición laboral a sustancias (aminas aromáticas como bencidina y beta-naftilamina) y medicamentos como la Pioglitazona (3), que según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en un meta análisis de estudios clínicos aleatorizados y controlados, con un cociente de riesgo de 2,64 (IC 95%: 1,11- 6,31), indica que el fármaco es elemento de riesgo para la neoplasia maligna de vejiga (4).

En 2011, la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) y AEMPS advirtieron sobre un probable riesgo de neoplasia maligna de vejiga en aquellos pacientes manejados con Pioglitazona (5). En una revisión posterior de la FDA en el año 2016 concluyó que el uso del medicamento puede estar relacionado a un aumento del riesgo de padecer una neoplasia maligna de vejiga y que desde ese entonces en las fichas técnicas se coloca la advertencia de dicho riesgo (6). Esto es similar al estudio llevado a cabo por Colmers et al. (7) publicado en el año 2012 en la Canadian Medical Association Journal, el cual mostro que el empleo de Pioglitazona aumento el riesgo de desarrollar neoplasia maligna de vejiga. En el Ecuador según el análisis de Corral F et al. (8) donde se analizaron la incidencia y mortalidad por neoplasia 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.

Algunos autores como Piccinni et al. (9) 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) (10).

Por otra parte, el metaanálisis de Filipova et al. (11) realizado en el año 2017 y tras analizar 26 estudios diferentes concluyó con un riesgo relativo (RR) general de 1,13 con un IC del 95 % (0,96–1,33), respaldando la hipótesis de que no hay diferencias en la

incidencia de neoplasia de vejiga entre los que usan 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 hipotéticamente mayor riesgo de malignidad vesical debe atribuirse a otros factores como el tabaco principalmente.

El propósito de la actual investigación busca determinar la relación presente entre Pioglitazona y el cáncer de vejiga planteándose la interrogante de investigación: ¿existe una relación entre pioglitazona y cáncer de vejiga?

## 6. METODOLOGÍA

### a. Tipo de revisión y base de datos

Se realizó una revisión bibliográfica de carácter sistemática, realizándose la búsqueda de bibliografías validadas en bases de datos de libre acceso y repositorios reglamentarios como: Taylor and Francis, Scopus, Pubmed y Web Of Science.

### b. Estrategia de búsqueda

La búsqueda se limitó al período comprendido en los últimos 5 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) (12). Se emplearon las siguientes palabras clave o términos de indagación 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 (Cáncer)) AND (Relationship))).

Posteriormente se exploró la información más exhaustivamente, examinando en cada artículo los títulos, resumen, introducción con la finalidad de escoger los más óptimos para la revisión, finalmente se efectuó un análisis crítico con el repaso total de los artículos y el uso de criterios de inclusión y exclusión.

### c. Criterios de inclusión y exclusión

Entre los criterios de inclusión se abarcaron 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 5 años, calidad de los artículos de revistas de alto impacto (Q1-Q4) según el Scimago Journal Ranking & Country. Los criterios de exclusión incluyeron 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 por separado, busco información en bases específicas ya mencionados, luego empleando los criterios ya indicados se eligieron los artículos que serán examinados, posteriormente se recopiló los datos con el fin de realizar la comparación y discusión de estos para llegar a una concomitancia.

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, parámetro evaluado, resultado y conclusión.

#### **d. Número de estudios incluidos**

Al realizar exploración inicial, se obtuvo un total de 31 estudios de Pubmed, 78 de Taylor and Francis, 123 de Scopus y 86 en Web of Science. Luego de realizar la selección e inclusión de artículos, se obtuvo un total de 14 artículos.

**Tabla 1.** Método de búsqueda

<b>Base de datos</b>	<b>Estrategia de búsqueda avanzada</b>	<b>Numero de artículos encontrados</b>
Pubmed	((((Pioglitazone) AND (Urinary Bladder) AND (Cáncer)) AND (Relationship)))	31
Taylor and Francis	((((Pioglitazone) AND (Urinary Bladder) AND (Cáncer)) AND (Relationship)))	78
Scopus	((((Pioglitazone) AND (Urinary Bladder) AND (Cáncer)) AND (Relationship)))	123

Web of Science	((Pioglitazone) AND (Urinary Bladder) AND (Cáncer)) AND (Relationship))	86
----------------	---	----

Nota. En la tabla se muestra las estrategias de búsqueda de acuerdo a los términos DECS y según las bases de datos seleccionadas.

#### **e. Criterios de calidad metodológica**

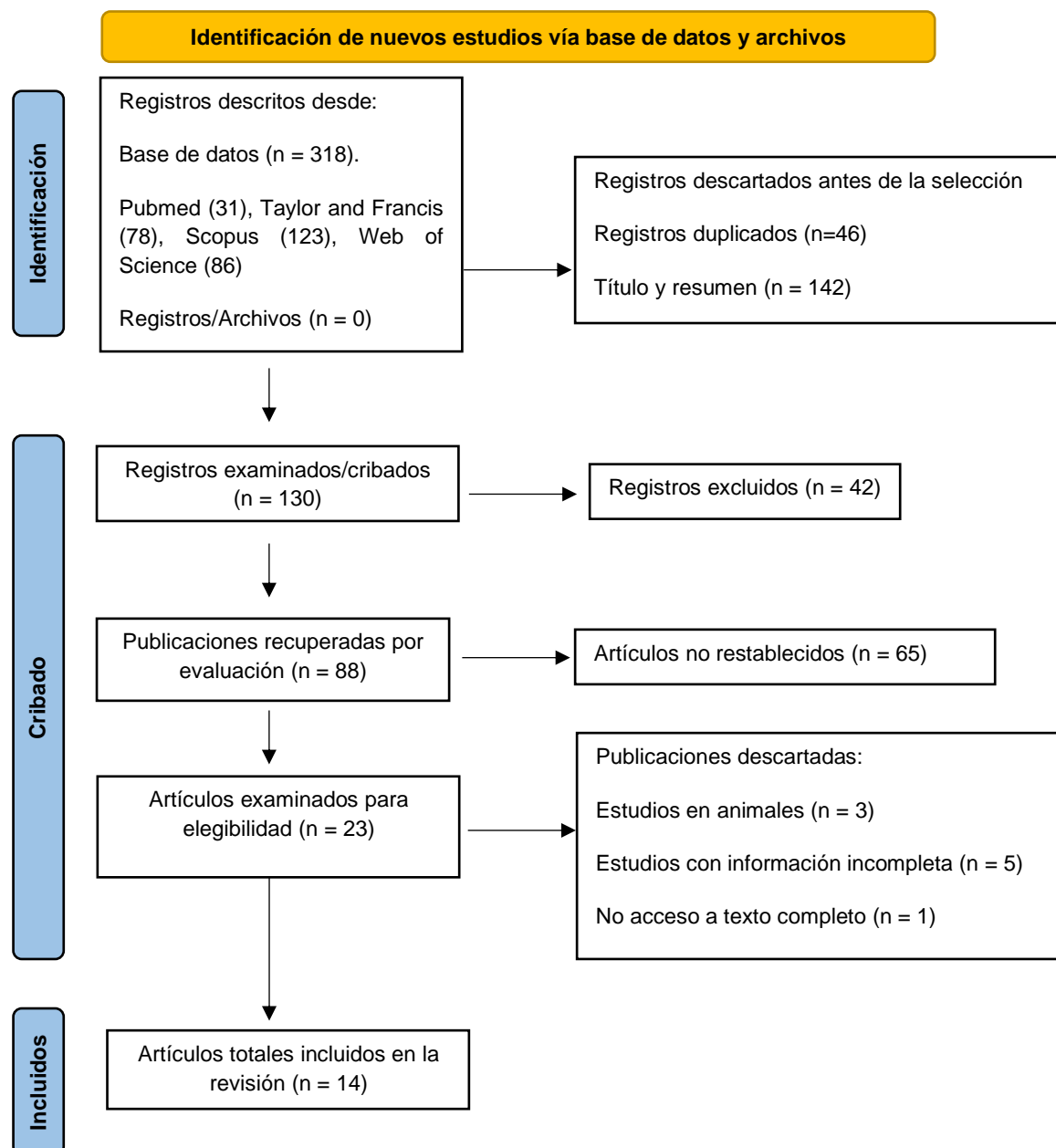
El análisis de riesgo de sesgo para determinar la calidad metodológica se realizó usando el cuestionario del Critical Appraisal Skills Program (2018) (13,14) para revisiones sistemáticas, que contiene tres secciones: Sección A: ¿Fueron válidos los resultados del estudio?, sección B: ¿Cuáles son los resultados?, sección C: ¿Los resultados ayudarán localmente?.

La herramienta da como resultado un total de 1-10, siendo este último un estudio de buena calidad. En base a los resultados de cada estudio, se decidió puntuar con un puntaje  $\geq 9$  se catalogan como de muy alta calidad o bajo riesgo de sesgo, entre 7 - 8 como de buena calidad o riesgo medio de sesgo, finalmente  $\leq 6$  son de baja calidad o alto sesgo.

## 7. RESULTADOS

Posterior al análisis de la información y el uso de los criterios de elegibilidad, se escogieron 14 artículos finales, demostrado en la figura 1.

**Figura 1:** Proceso de investigación mediante el método PRISMA 2020



Según el estudio de sesgo de cada artículo, 12 artículos son de muy buena calidad. En cuanto a los demás estudios 2 son de buena calidad, como se denota en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Estudio de sesgos usando el formulario CASP

Autor, año	Cuestionario CASP	Criterio
------------	-------------------	----------

	Sección A <sup>1</sup>					Sección B <sup>2</sup>		Sección C <sup>3</sup>			Puntuación <sup>4</sup>		
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	Σ Si	Σ No	Σ No claro
Mayer B, Dayu., 2018 (15).	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10		
Mehtälä J., et al., 2018 (16).	+	+	+	+	+	+	+	+	+-	+	9		1
Riaz A., et al., 2018 (17).	+	+	+	+	+	+-	+	+	+	+	9		1
Prabhat A., et al., 2021 (18).	+	+	+	+-	+	+-	+	+	+	+	8		2
Adil M., et al., 2018 (19).	+	+	+	+	+-	+	+	+	+	+	9		1
Yang H., et al., 2018 (20).	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10		
Malhotra J., et al., 2022 (21).	+	+	+	+-	+	+	+	+	+	+	9		1
Ramezannezhad P., et al., 2023 (22).	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10		
Bhushan S, Ray R, Jai P y Singh G., 2019 (23).	+	+	+	+	+	+-	+	+	+	+	9		1
Garry M, Buse B, Lund J, Virginia P y Sturmer H., 2018 (24).	+	+	+	+	+	+-	+-	+	+	+	8		2
Tang H., et al., 2018 (25).	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10		
Sinha B y Samit G., 2020 (26).	+	+	+	+	+-	+	+	+	+	+	9		1
Rong Y., et al., 2021 (27).	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10		
Ripamonti E., 2018 (28).	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10		

Fuente: Elaboración propia

Leyenda: “+”: Si; “-”: no; “+ -”: No claro. <sup>1</sup> ¿Fueron válidos los resultados del estudio?, <sup>2</sup> ¿Cuáles son los resultados?, <sup>3</sup> ¿Los resultados ayudarán localmente?, <sup>4</sup> 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?”

De igual manera se analizó el índice de impacto según el SJR (SCImago Journal Rank) de los 14 artículos que fueron seleccionados, tal como se denota en la tabla 3.

**Tabla 3:** Índices de impacto SJR de los 14 artículos escogidos para la revisión.

<b>Autores</b>	<b>Año</b>	<b>Revista</b>	<b>Cuartil</b>
Mayer B y cols	2018	Diabetes Research and Clinical Practice	Q1
Mehtälä J., et al.	2018	Diabetology international	Q2
Riaz A y cols	2018	Journal of Ayub Medical College, Abbottabad	Q4
Prabhat A., et al.	2021	Perspectives in Clinical Research	Q3
Adil M., et al.	2018	Clinical Epidemiology and Global Health	Q2
Yang H., et al.	2018	Cancer Management and Research	Q2
Malhotra., et al.	2022	Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews	Q1
Ramezannezhad P., et al.	2023	Journal of Nephropathology	Q4
Bhushan S y cols	2019	Clinical Therapeutics	Q1
Garry M y cols	2018	Diabetes Obesity and Metabolism	Q1
Tang H., et al	2018	Cancer Medicine	Q1
Sinha B y cols	2020	Scientific Reports	Q1
Rong Y., et al	2021	Journal of Personalized Medicine	Q2
Ripamonti y cols	2018	Diabetic Medicine	Q1

Fuente: Elaboración propia

Finalmente, en la tabla 4 se plasman los resultados de los 14 artículos incluidos en la revisión, con el fin de recopilar la información del autor, año, tipo de estudio, parámetro evaluado, resultados y conclusiones.

**Tabla 4.** Resultados de los artículos seleccionados para la revisión.

<b>Autor y año</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Parámetro evaluado</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusión</b>
<b>Mayer B y Dayu P., 2018 (15).</b>	Metaanálisis	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 al tiempo (12- 24 meses)
<b>Mehtälä J., et al., 2018 (16).</b>	Revisión sistemática y metaanálisis	1.- Uso de pioglitazona 2.- Dosis 3.- Tiempo	1.- RR 1.16 (1.04-1.28) 2.- <10.500 mg RR 1.12 (0.98-1.30), 10.500 - 28.000 mg RR 1.09 (0.83-1.42)	Vinculación relevante de riesgo entre Pioglitazona y cáncer de vejiga además de dosis (>28.000)

			y >28.000 mg RR 1.41 (1.06-1.88) 3.- <12 meses 1.07 (0.94-1.22), 12- 24 meses 1,19 (1.07-1.32) y >24 meses 1,38 (1.04-1,82)	mg) y tiempo (a partir de 12 meses)
<b>Riaz A y cols., 2018 (17).</b>	Estudio comparativo	Uso de pioglitazona	Ningún participante presentó cáncer de vejiga (0%)	No se encontró vinculación relevante entre Pioglitazona y cáncer de vejiga
<b>Prabhat A., et al., 2021 (18).</b>	Estudio retrospectivo	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 incremento en el riesgo de cáncer de vejiga con la exposición a pioglitazona
<b>Adil M., et al., 2018 (19).</b>	Revisión sistemática y metaanálisis	1.- Estudios observacionales 2.- Casos y controles 3.- Dosis 4.- Tiempo	1.- RR de 1,20 y un IC 95 % 1,09–1,31 con un valor de $p < 0,0001$  2.- RR de 1,25 y un IC del 95% de 0,93-1,68, con valor de $p = 0,14$  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)  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)	Vinculación relevante de riesgo entre Pioglitazona y cáncer de vejiga en estudios observacionales, dosis (10.501 – 28.000 mg) y tiempo (12 a 24 meses)
<b>Yang H., et al., 2018 (20).</b>	Revisión sistemática y metaanálisis	1.- Uso de pioglitazona 2.- Dosis	1.- RR 1,14, IC 95% 1,03-1,26.  2.- Dosis bajas ( $\leq 8268$ mg o $\leq 10500$ mg o $\leq 14000$ mg) el RR fue de 1,12 (0,95–1,33), dosis	Vinculación significativa de riesgo entre Pioglitazona y cáncer de vejiga, pero la dosis es un factor de riesgo no relevante

			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)	
<b>Malhotra., et al., 2022 (21).</b>	Estudios de casos y controles	Uso o no de pioglitazona	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	No hubo vinculación relevante entre Pioglitazona y cáncer de vejiga
<b>Ramezannezhad P., et al., 2023 (22).</b>	Revisión sistemática y metaanálisis	1.- Uso de pioglitazona 2.- Tiempo 3.- Edad	1.- RR de 1,20 (IC 95%: 1,09-1,32) en comparación con los que no la emplearon 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	Se encontró una vinculación relevante de riesgo entre Pioglitazona y cáncer de vejiga, además del tiempo (>5 años) y edad (60 años o más)
<b>Bhushan S y cols., 2019 (23).</b>	Estudio retrospectivo	Prevalencia en relación al sexo, aspecto geográfico y edad	Prevalencia mayor en hombres (37%) que mujeres (30%), siendo más frecuente fue 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	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

<b>Garry M y cols., 2018 (24).</b>	Estudio comparativo	1.- Uso de pioglitazona 2.- Tiempo	1.- RR de 1.32 (1.02–1.70)  2.- <24 meses RR 1.32 (0.98-1.78) y >24 meses RR 1.29 (0.76–2.18)	Factor de riesgo estadísticamente significativo entre Pioglitazona y cáncer de vejiga, pero no significativo en relación a la dosis
<b>Tang H., et al., 2018 (25).</b>	Revisión sistemática y metaanálisis	1.- Riesgo en ensayos controlados aleatorios 2.- Riesgo en estudios observacionales 3.- Dosis 4.- Tiempo	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)	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)
<b>Sinha B y Samit G., 2020 (26).</b>	Metaanálisis	Uso de pioglitazona	RR de 1,56 (IC 95% 0,79-3,05)	Factor de riesgo no relevante entre Pioglitazona y cáncer de vejiga
<b>Rong Y., et al., 2021 (27).</b>	Estudio retrospectivo	Uso de pioglitazona	RR de 0,70 (IC 95% 0,54-0,92)	Factor de riesgo no relevante entre Pioglitazona y cáncer de vejiga
<b>Ripamonti E., 2019 (28).</b>	Metaanálisis	Uso de pioglitazona	RR de 1,23 (IC 95% 1,09 a 1,39)	Factor de riesgo relevante entre Pioglitazona y cáncer de vejiga

Fuente: Elaboración propia

Los resultados de los estudios son discrepantes ya que en la mitad de los trabajos seleccionados se reporta una asociación entre Pioglitazona y cáncer de vejiga, mientras que en los otros no se corrobora esta asociación.

## 8. DISCUSIÓN

En estudios de metaanálisis Ripamonti et al. (28) y Mehtälä et al. (16) señalan que el empleo de Pioglitazona se asocia con cáncer de vejiga. En un estudio de estos (16) se reportó una asociación significativa de riesgo entre Pioglitazona y cáncer de vejiga (cociente de riesgo de 1.16 con IC 95%: 1.04-1.28), además de relacionarlo con la dosis total, existiendo una asociación a dosis mayores a 28.000 mg (RR 1.41 con IC 95%: 1.06-1.88) y tiempo de uso a partir de 12 meses (RR 1,19 con IC 95%: 1.07- 1.32), esto último concuerda con lo que propusieron Mayer et al. (15) en su metaanálisis donde 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 relevante (RR 1.21, IC 95%: 0.85-1.73), recalando que puede estar afectado por factores como la edad y antecedente de tabaquismo principalmente, por otra parte, los estudios de Yang et al. (20) y Garry et al. (24) alegaron que la dosis constituyo un factor de riesgo no relevante con un cociente de riesgo de 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 Rong et al. (27).

Otros estudios que apoyan la no asociación corresponden a los de Riaz et al. (17) que en su estudio comparativo ningún participante (1.168 totales) presentó cáncer de vejiga con el empleo de Pioglitazona (0%), de igual forma Prabhat et al. (18) en su estudio retrospectivo no encontró ningún aumento en el riesgo en un total de 2085 pacientes, otra perspectiva fue el de Malhotra et al. (21) en su estudio donde no establecieron una asociación relevante entre Pioglitazona y cáncer de vejiga (cociente de riesgo de 0,94, IC 95%: 0,834–1,061 con  $p = 0,207$ ).

Adil et al. (19) en su metaanálisis precisaron una asociación significativa aun 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 (cociente de riesgo de 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 12 meses (cociente de riesgo de 1.43, IC 95%: 1.10-1.71). Ramezannezhad et al. (22) opinaron asociación con el tiempo de uso  $> 5$  años (cociente de riesgo de 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, en personas de 60-69 años (cociente de riesgo de 1,20, IC 95%: 1,04-1,38), esto se contrapone a lo mencionado por Bhushan et al. (23) ya que en su estudio retrospectivo 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. (26) en el 2020 indicaron una asociación no estadísticamente significativa entre Pioglitazona y cáncer de vejiga con un cociente de riesgo de 1,56 (IC 95%: 0,79-3,05), similar a lo hallado por Tang et al. (25), 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) (cociente de riesgo 1.13, IC 95%: 1.03-1.25) y tiempo (1-2 años) (cociente de riesgo 1.13, IC 95%: 1.03-1.25), que es similar a los estudios ya mencionados.

En definitiva, dado que la información actual es contradictoria en cuanto a sus resultados, se recomienda realizar más ensayos clínicos y revisiones en lo que respecta al uso de Pioglitazona en pacientes diabéticos y la aparición de cáncer de vejiga.

## **9. CONCLUSIONES**

Hay mucha discrepancia entre los resultados o estudios que apoyan la relación de la Pioglitazona con el cáncer de vejiga siendo el resultado de algunos totalmente contradictorio, lo que se puede afirmar es que el consumo a mediano y largo plazo de dicha medicación puede resultar en un riesgo elevado. Igualmente es importante excluir otros factores como la edad, tabaquismo, y género masculino como factores determinantes. Se necesitan más estudios para llegar a conclusiones definitivas.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Organización Panamericana de la Salud (OPS). Cáncer [Internet]. 2020.
- 2 Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Cáncer de vejiga [Internet]. 2022.
- 3 Sociedad Americana del Cáncer (ACS). Factores de riesgo de cáncer de vejiga [Internet]. 2019.
- 4 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Pioglitazona: resultados de una evaluación europea sobre su posible asociación con el cáncer de vejiga [Internet]. 2011.
- 5 Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: etiquetas actualizadas de los medicamentos que contienen pioglitazona [Internet]. 2016.
- 6 Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Una revisión actualizada de la FDA concluye que el uso del medicamento pioglitazona para la diabetes mellitus tipo 2 puede estar vinculado a un aumento del riesgo de cáncer de vejiga [Internet]. 2016.
- 7 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. *CMAJ*. 2012; 184 (12): 675-83.
- 8 Corral Cordero F, Cueva Ayala P, Yépez Maldonado J, Tarupi Montenegro W. Trends in cancer incidence and mortality over three decades in Quito-Ecuador. *Colomb Med (Cali)*. 2018; 49 (1): 35-41.
- 9 Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the Association of Pioglitazone and Bladder Cancer Through Drug Adverse Event Reporting. *Diabetes Care* 1. 2011; 34 (6): 1369–71.
- 10 Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Cáncer de vejiga y sus factores de riesgo [Internet]. 2023.
- 11 Filipova E, Uzunova K, Kalinov K, Vekov T. Pioglitazone and the Risk of Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Diabetes Ther*. 2017; 8 (4):705-26.

- 12 Matthew J et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp de Cardiol.* 2021; 74 (9): 790-9.
- 13 Critical Appraisal Skills Program (CASP). Lista de verificación de revisión sistemática CASP [Internet]. 2018.
- 14 Critical Appraisal Skills Programme Español. (CASPE). Instrumentos para la lectura crítica. CASPE. 2022.
- 15 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 Res Clin Pract.* 2018; 135:102-10.
- 16 Mehtälä J, Khanfir H, Bennett D, Ye Y, Korhonen P, Hoti F. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: a systematic literature review and meta-analysis of observational studies. *Diabetol Int.* 2018;10(1):24-36.
- 17 Riaz A, Khan K, Afreen B, Kazmi I. Bladder Cancer In Patients With Type 2 Diabetes Treated With Pioglitazone, A Comparative Study. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2018; 30 (3):356-9.
- 18 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. *Perspect Clin Res.* 2021; 12(1): 9-13.
- 19 Adil M et al. 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. *Rev Clin Epi and Glo Heal.* 2018; 6 (2): 61-8.
- 20 Yan H, Xie H, Ying Y, Lie J, Wang X, Xu X, Zheng X. Pioglitazone use in patients with diabetes and risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2018; 10:1627-38.
- 21 Malhotra B, et al. Bladder cancer with pioglitazone: A case–control study. *Rev Diabetes Metab Syndr.* 2022; 16 (11): 134-8.
- 22 Ramezannezhad P, Mohammadreza K. The association between pioglitazone consumption and incidence of bladder cancer in type II diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rev J Neph.* 2023;

- 12 (2); 8-15.
- 23 Bhushan S, Ray RS, Prakash K, Singh GN. Global Versus Indian Perspective of Pioglitazone-induced Adverse Drug Reactions Including Bladder Cancer: A Comparative Retrospective Pharmacovigilance Analysis. *Rev Clin Ther.* 2019; 41 (11): 2252- 62.
- 24 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 Obes Metab.* 2018; 20(1):129-40.
- 25 Tang H, Shi W, Fu S, Wang T, Zhai S, Song Y, Han J. Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2018;7(4):1070-80.
- 26 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. *Sci Rep.* 2020;10(1):157-81.
- 27 Li YR, et al. Risk of Bladder Cancer in Type 2 Diabetes Mellitus with Combination Therapy of SGLT-2 Inhibitors and Pioglitazone. *J Pers Med.* 2021 24;11(9):828-38.
- 28 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. *Diabet Med.* 2019;36(1):22-35.

## 11. GLOSARIO

- **Pioglitazona:** tiazolidinediona que actúa como agonistas exógenos de PPAR- $\gamma$  (receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma) los cuales incrementan los efectos de la insulina sobre todo en el tejido adiposo, es 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.
- **Cáncer de vejiga:** crecimiento excesivo y anormal que en relación a las vías urinarias abarca el revestimiento urotelial de la vejiga, pelvis, uretra y uréteres.
- **Amina aromática:** sustancia química empleada en la fabricación de pesticidas, cauchos, polímeros, tintas y productos farmacéuticos.
- **Bencidina:** sustancia química manufacturada que no ocurre naturalmente, es un sólido cristalino (parecido a arena o a azúcar) de color amarillo-grisáceo, blanco o rojo-grisáceo que se evapora lentamente desde el agua y el suelo. Se encuentra adherida a partículas suspendidas en el aire o en forma de vapor.
- **Beta-naftilamina:** amina aromática cancerígena y que se la asocia con el cáncer de vejiga, es utilizada para producir azoderivados, en la fabricación de tintes y como antioxidante de caucho.
- **Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA):** conjunto mínimo de ítems basados en la evidencia que hay que incluir al informar (escribir) una revisión sistemática y meta-análisis
- **Scimago Journal Ranking & Country (SJR):** es una medida de la influencia científica de las revistas académicas según el número de citas en otros medios y periódicos o revistas de importancia.
- **Critical Appraisal Skills Program (CASP):** herramienta que permite la lectura crítica de la evidencia científica en base a un cuestionario y puntaje que permite calificar la información en alto o bajo sesgo.
- **Riesgo relativo (RR):** medida del riesgo de que suceda algo en determinado grupo de personas que se compara con otro grupo ante un factor analizado, un RR igual a 1 significa que no hay diferencia en el riesgo, un RR mayor o menor a 1 significa que la exposición a cierto factor aumenta ( $RR > 1$ ) o disminuye ( $RR < 1$ ) el riesgo.
- **Sesgo:** factores externos o internos influyen en los resultados y conclusiones de una determinada investigación.

12. ANEXOS

Figura 2: Mecanismo de acción de Pioglitazona

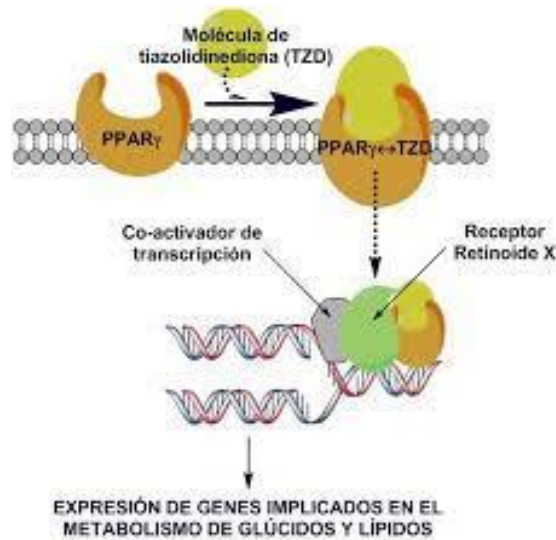
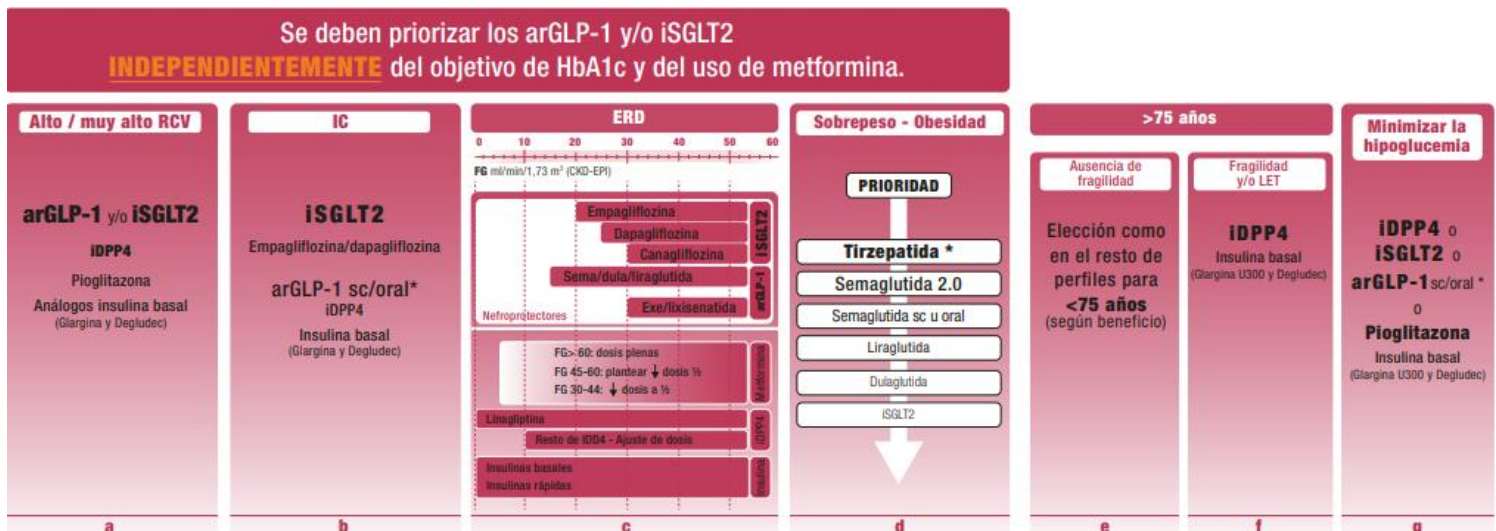


Figura 3: Uso de la Pioglitazona en el tratamiento de la diabetes mellitus



## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**Marco Alejandro Cruz Brito** portador de la cédula de ciudadanía N° 2350214009 y **Marco Andres Cruz Brito** portador de la cédula de ciudadanía N° 2350214041. En calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**Pioglitazona y su relación con el cáncer de vejiga. Revisión sistemática**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 9 de febrero de 2024

F:   
.....  
**Marco Alejandro Cruz Brito**  
C.I. 2350214009

F:   
.....  
**Marco Andres Cruz Brito**  
C.I. 2350214041