

La seguridad de las glitazonas a debate

A mediados de mes Nissen y cols publicaron en el *N Eng J Med* un metaanálisis de 42 ensayos clínicos que asociaba la rosiglitazona (RG) con un incremento de riesgo de infarto de miocardio (IM) en pacientes diabéticos tipo 2¹. Tras la publicación, la respuesta del laboratorio que comercializa RG fue presentar los resultados preliminares del estudio RECORD, un ensayo de no inferioridad diseñado para investigar la seguridad cardiovascular de la RG, con unos resultados que no han sido demasiado esclarecedores². Más allá del debate sobre su futuro alcance, la publicación de estos datos ha situado a las tiazolidindionas (TZD) en el punto de mira de las agencias reguladoras que, en el caso de la EMEA ya se ha adelantado remitiendo una nota de seguridad³ y en otros, como la FDA, instando a los laboratorios que las comercializan a señalar sus riesgos incorporando un "black box" en el envase.

La actividad hipoglucemiante de las TZD, agonistas del receptor γ del peroxisoma proliferador activado (γ -PPAR), deriva fundamentalmente de su capacidad para disminuir la resistencia a la insulina. Sus efectos, sin embargo, responden a mecanismos más complejos, que modulan además la expresión de centenares de genes. Por ello y por tratarse de un mecanismo ligando-específico, cada fármaco puede manifestar efectos colaterales diferentes, y hace difícil generalizar su perfil de seguridad.

Así por ejemplo, troglitazona, la primera de ellas aprobada en EEUU en 1996, fue retirada del mercado cuatro años más tarde (en Reino Unido el fármaco solo permaneció seis meses en el mercado y en España ni siquiera llegó a comercializarse) por su toxicidad hepática; un efecto adverso que no se valoró adecuadamente en los ensayos preautorización y que puso en aprietos a la FDA. Sin embargo, la rosiglitazona (RG) y la pioglitazona (PG) aprobadas por la FDA en 1999, a pesar de cautelas iniciales (monitorización estrecha de la función hepática de los pacientes tratados) se comportaron de forma diferente, sin mostrar ninguna de ellos mayor hepatotoxicidad que cualquier otro hipoglucemiante.

El viaje de estos fármacos no ha sido nada fácil⁴. Es un ejemplo más de la incertidumbre que rodea a la seguridad de algunos nuevos fármacos y refuerza la necesidad de poner en práctica algunas lecciones de farmacovigilancia que todos -tanto los clínicos como las administraciones sanitarias- deberíamos haber aprendido.

La primera referencia a la seguridad cardiovascular de las TZD la encontramos en los ensayos preclínicos, que ya revelaban un incremento en la retención de fluidos, edema e hipertrofia cardíaca que podía agravar una insuficiencia cardíaca (IC) previa. Los ensayos clínicos excluyeron a estos pacientes y se contraindicó su empleo en pacientes con IC clase III-IV según la NYHA. Pese a todo, a la vista de los datos de farmacovigilancia la FDA revisó la ficha técnica en febrero de 2001, haciendo énfasis en su contraindicación y reforzando la cautela en pacientes de riesgo, especialmente asociada con insulina. En EEUU y Canadá los laboratorios fabricantes informaron de esta circunstancia a los médicos a través de un "Dear Dr."⁵

Con la experiencia acumulada en EEUU, la EMEA las autoriza en 2001-2002 contraindicándolas en pacientes con IC clase I-IV según la NYHA. En España se comercializan en combinación con metformina o sulfonilureas, como especialidades de diagnóstico hospitalario; un requisito que se eliminaría en el 2003, manteniendo el visado de dispensación, al tiempo que se autorizan en monoterapia como tratamiento de 2ª elección.

Ese mismo año, un estudio observacional retrospectivo advierte un incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca (IC) en pacientes diabéticos tipo 2 tratados con TZD (incidencia a 40 meses 8,2% vs 5,3% en el grupo control; RR 1,7), independientemente de asociarse o no con insulina⁶. El estudio fue contestado por algunos autores argumentando

que sus conclusiones no estaban basadas en evidencias sólidas, y que los factores de confusión podían explicar estos resultados como fortuitos. Como la realidad es muy tozuda, los ensayos clínicos posteriores, aún incluyendo solo pacientes sin antecedentes de IC, confirman uno tras otro los resultados de Delea y cols.

| Ensayo | Incidencia de IC (%) | Pacientes |
|-----------|----------------------------|---|
| PROactive | 11 PG vs 8 placebo | DM tipo2 con riesgo cardiovascular elevado |
| ADOPT | 1,5 RG vs 0,6 Glibenclámda | Pacientes con diagnóstico reciente de DM. |
| DREAM | 0,5 RG vs 0,1 placebo | No diabéticos con intolerancia a la glucosa |
| RECORD | 2,1 RG vs 0,99 control | DM tipo2 asociado a metformina o sulfonilurea |

Algunos autores se apresuraron a justificar que la IC inducida por TZD no tiene incidencia en la mortalidad. En este sentido, el análisis de Yki-Järvinen, en referencia al ensayo PROactive, resultaba bastante elocuente (fig.1)⁷. Con toda probabilidad, este efecto adverso podría haberse perfilado con anterioridad de haberse diseñado los ensayos de seguridad apropiados o adoptado medidas de farmacovigilancia adecuadas.

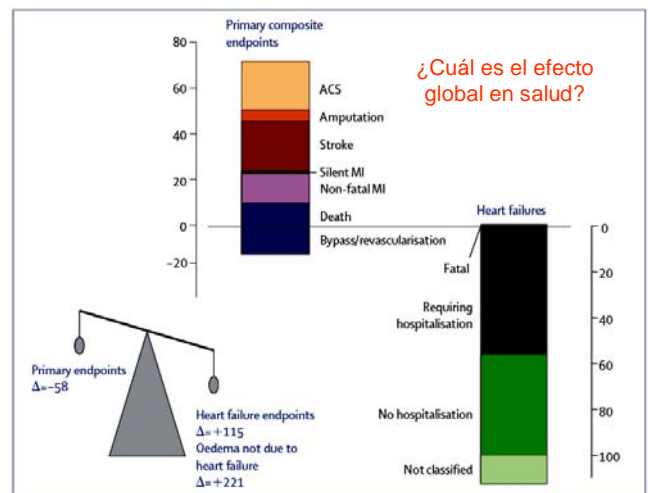


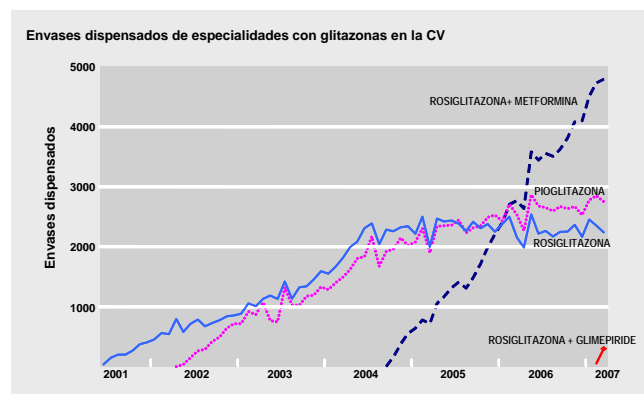
Fig 1: Efecto de pioglitazona comparada con placebo en los objetivos primarios y en la incidencia de edema diagnosticado como insuficiencia cardíaca en PROactive. ACS= Síndrome coronario agudo. MI= Infarto de miocardio.

El incremento en el riesgo de IM descrito por Nissen para la RG y motivo de debate actualmente, tampoco es insólito en estos fármacos. En 2005 después de que la FDA recomendara la aprobación del muraglitazar (agonista α - γ PPAR), el mismo autor advierte que de los documentos desclasificados, se desprende un exceso de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con el fármaco⁸. La FDA revisó los datos y el fármaco no se autorizó.

En el caso de la RG, los resultados del metaanálisis, aunque estadísticamente significativos, no son tan claros (OR 1,43; IC95% 1,03-1,98) pero concuerdan con un análisis remitido por el laboratorio fabricante a la EMEA en el 2006 (Hazard ratio 1,31 IC95% 1,01-1,70) que se incorporó en la ficha técnica⁹. Lo inexplicable en este caso, es que ni el laboratorio, ni la EMEA, ni la AGEMED remitieron un comunicado específico a los profesionales sanitarios informando de estos datos que, sin embargo, ahora nos recuerdan³.

De 2004 a 2007 la fichas técnicas de las especialidades con TZD han ido incorporando datos de farmacovigilancia y de ensayos postcomercialización: la falta de eficacia en población pediátrica, deterioro de la visión y empeoramiento del edema macular, presencia del fármaco en tejido fetal o incremento de fracturas distales en mujeres menopáusicas, además de las mencionadas relativas a la IC e IM, son algunos ejemplos. Sin embargo, a pesar de que esta información es

relevante para la práctica clínica y necesaria para tomar decisiones terapéuticas, los médicos españoles no han recibido ninguna notificación. En el mejor de los casos, solo la copia de la nueva ficha técnica. Mientras tanto, el consumo de TZD continúa creciendo en la Comunidad Valenciana, a expensas sobre todo, de la asociación metformina+RG (fig 2), a pesar de que hay otras alternativas terapéuticas disponibles, con datos de seguridad mejores y a más largo plazo.



Los ensayos clínicos publicados hasta ahora nos dejan la duda de saber en qué pacientes la RG o la PG puede ser una opción más eficaz y segura. No se diseñaron con ese objetivo.

Como conclusión señalamos la del editorial que acompaña al ensayo RECORD⁹: *cuando se trata de la seguridad del paciente, "primero no dañar" debe prevalecer sobre la presunción de inocencia.*

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Eng J Med* 2007; 356: 2457-71. [PubMed](#)
2. Home PD, Phil D, Pocock SJ, y cols. Rosiglitazone Evaluated for cardiovascular outcomes –An interim analysis. *N Eng J Med* 2007; 357. [DOI: 10.1056/NEJMoa073394](#).
3. [Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Riesgo cardiaco asociado a rosiglitazona: comunicación de la AEMPS sobre datos recientemente publicados. Ref: 2007/08 24 de mayo de 2007](#)
4. Gale EA, Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet* 2001; 357:1870-75.
5. [FDA Safety-Related drug labeling changes summaries. Feb 2001](#)
6. Delea TE, Edelsberg JS, Hagiwara M, Oster G, Phillips LS. Use of thiazolidinediones and risk of heart failure in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2003;26:2983-2989.
7. Yki-Järvinen H. The PROactive study: some answers, many questions. *Lancet* 2005; 366:1241-2.
8. GlaxoSmithKline. ZM2005/00181/01: Avandia Cardiovascular Event Modeling Project. http://ctr.gsk.co.uk/summary/Rosiglitazone/III_CVmodeling.pdf
9. [Natham DM. Rosiglitazone and Cardiotoxicity -- Weighing the Evidence. N Engl J Med. 2007 Jun 5 10.1056/NEJMe078117](#)

GUIA NICE para la prevención secundaria del infarto de miocardio

El BMJ¹ publica este mes un resumen de la guía elaborada por el NICE sobre prevención secundaria del infarto de miocardio. También se puede acceder desde la página del NICE² en su versión [abreviada](#) o [completa](#).

Se ofrecen recomendaciones sobre estilo de vida (dejar de fumar, controlar el peso y el consumo de alcohol, modificaciones en la dieta, ejercicio físico regular), rehabilitación cardiaca o tratamiento farmacológico. En cuanto al tratamiento:

Rx Todos los pacientes deberían estar, si es posible, en tratamiento con una combinación de fármacos:

- ♥ Un IECA (reduce la mortalidad, el riesgo de infarto de miocardio y, en pacientes seleccionados, el riesgo de insuficiencia cardiaca)
- ♥ El AAS (reduce la mortalidad y morbilidad cardiovascular)
- ♥ Un betabloqueante (reduce la mortalidad total y la morbilidad cardiovascular)

♥ Una estatina (reduce la mortalidad total y la morbilidad cardiovascular).

No se recomienda la prescripción rutinaria de ARA-II, a menos que el paciente sea intolerante o alérgico a un IECA.

Rx En pacientes con IM sin elevación ST, tratar los pacientes con clopidogrel y AAS a dosis bajas durante 12 meses (reduce la mortalidad cardiovascular y el riesgo de IM e ictus). Después de un IM con elevación ST, tratar a los pacientes durante 4 semanas si esta combinación se ha iniciado en las primeras 24 horas (reduce la mortalidad total y el riesgo de IM e ictus). Después, continuar con el tratamiento estándar, AAS a dosis bajas sin clopidogrel, a menos que hayan otras indicaciones para continuar con ambos.

1. [Secondary prevention for patients after a myocardial infarction: summary of NICE guidance. BMJ 2007; 334: 1112-3.](#)
2. [MI: secondary prevention. www.nice.org.uk/CG048](#)

Estrategias para reducir los corticoides en pacientes con asma

Las guías de tratamiento recomiendan el empleo de corticosteroides inhalados en los pacientes con asma que presentan síntomas persistentes y la reducción paulatina del tratamiento hasta el mínimo necesario para mantener un control adecuado. El *N Engl J Med* publica dos estudios^{1,2} sobre asma, con diferentes estrategias dirigidas a la reducción del uso de corticoides inhalados en pacientes controlados.

En el primero 500 pacientes con asma tratados con fluticasona inhalada se asignaron aleatoriamente a recibir los siguientes tratamientos: montelukast 5 ó 10 mg por la noche, fluticasona 100 µg con salmeterol 50 µg por la noche o seguir con fluticasona inhalada 100 µg dos veces al día. Se administró el tratamiento durante 16 semanas y se valoró el tiempo transcurrido hasta el fracaso terapéutico.

El 30,3% de los que cambiaron a montelukast presentaron un fracaso terapéutico frente al 20% de los pacientes con fluticasona de forma continuada o con salmeterol.

En el segundo ensayo, 455 pacientes con asma leve tratados con beclometasona fueron asignados a recibir uno de cuatro tratamientos inhalados: 1) terapia combinada a demanda (salbutamol y beclometasona en un inhalador único); 2) salbutamol a demanda; 3) uso regular de

beclometasona dos veces al día y salbutamol a demanda; y 4) terapia combinada regular (beclometasona y salbutamol dos veces al día con salbutamol a demanda). El criterio de valoración principal fue la tasa de flujo espiratorio máximo matinal (FEM).

En el grupo con terapia combinada a demanda el flujo espiratorio fue mejor y el número de reagudizaciones menor que en el grupo con salbutamol a demanda.

El uso de una terapia combinada de beclometasona y salbutamol a demanda (TCD) fue tan efectivo como el uso de beclometasona regular (BR) o terapia combinada regular (TCR), pero se asoció con una significativa menor dosis acumulada de corticoide inhalado a los 6 meses (TCD: 18,48±25,25 mg de beclometasona vs. BR: 76,97±17,36 mg y TCR: 77,07±17,55 mg).

1. [The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Randomized Comparison of Strategies for Reducing Treatment in Mild Persistent Asthma NEJM 2007; 356: 2027-39](#)
2. [Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, et al. Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma NEJM 2007; 356: 2040-52](#)