

## Retirada del mercado de rosiglitazona

Araujo Rodriguez, Francisco. Vila Torres, Elida. Lozano Toledo, Raquel Moreno Perulero, Maria Luisa ; Areas Del Águila, Vera; Bocanegra Bolivar, María; Encinas Barrios, Carmen.

### SERVICIO DE FARMACIA:

Hospital General Universitario de Ciudad Real.  
C/Obispo Rafael Torija s/n. Ciudad Real  
(C. Real). CP. 13005. España

### AUTOR PARA CORRESPONDENCIA:

Francisco Araujo Rodríguez  
Hospital General Universitario de Ciudad Real.  
C/Obispo Rafael Torija s/n. Ciudad Real  
(C. Real). CP. 13005. España  
Tlfno: 926 27 80 00 (Ext. 78906)  
Fax: 926 27 85 90  
e.mail: faraujo@sescam.jccm.es

### PALABRAS CLAVE:

Rosiglitazonas, tiazolidinedionas, alertas de medicamentos.

### REFERENTE AL ARTÍCULO:

Rosiglitazona: Suspensión de comercialización. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. AEMPs. Ref. 2010/12. Septiembre 2010.

### COMENTARIO:

La importancia de comunicar cualquier reacción adversa, mediante el Sistema Español de Farmacovigilancia, se pone de manifiesto en circunstancias como las descritas a continuación con la molécula rosiglitazona.

El Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad a través de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPs), comunicó finalmente el pasado 23 de septiembre la suspensión de la comercialización del fármaco rosiglitazona que dejó de estar disponible el 29 de Diciembre de 2010, y el cual se encontraba comercializado como monofármaco (Avandia®) y asociado a metformina (Avandamet®) o glimepirida (Avaglim®). Rosiglitazona es una tiazolidinedionas (TZD) que junto con la pioglitazona constituye un grupo de fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo II que reducen la glucemia al disminuir la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado. TZD son

agonistas del receptor activador de peroxisomas- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), un miembro de una familia de receptores nucleares implicados en el almacenamiento y catabolismo de los ácidos grasos. Los agonistas frente PPAR- $\gamma$ , poseen una acción beneficiosa en el control de la glucosa, mientras que los agonistas de el receptor PPAR- $\alpha$ , como el fenofibrato, poseen una acción más marcada en los parámetros lipídicos.

De los receptores PPAR $\gamma$  se conocen hasta 7 subtipos diferentes, con distinta distribución tisular lo que hace sospechar que estos receptores puedan tener distintos ligandos naturales y funciones. En la figura 1 se representa el posible mecanismo de acción de las TZD. Y aunque el ligando natural no se conoce se sospecha que pueda tratarse de ácidos grasos o metabolitos de estos.

Es importante subrayar, que tanto rosiglitazona como pioglitazona disminuyen modestamente la glucosa pero se comportan diferentemente en el perfil lipídico, incrementando rosiglitazona los triglicéridos y las LDL en mayor medida que pioglitazona.

Desde su autorización en Europa en el año 2000 se conocía su asociación con la retención de líquidos lo que podía exacerbar o desencadenar signos o síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva, estando así contraindicada según su ficha técnica para *insuficiencia cardiaca (clases I a IV NYHA)*. Por ello, el Comité de Medicamentos de Uso

Humano (EMA) ha ido evaluando durante este tiempo los resultados de los nuevos estudios sobre sus efectos cardiovasculares y modificando las condiciones de autorización del fármaco.

La polémica o controversia comenzó en el año 2007 tras la publicación de un metanálisis con 42 ensayos clínicos y 15.500 pacientes, donde se describía un incremento del riesgo de infarto miocárdico (OR=1.43; IC 95% 1.03 - 1.98;  $p = 0.03$ ) y muerte cardiovascular (OR=1.64 ; IC95% 0.98 - 2.74;  $p = 0.06$ ), aunque esta asociación no alcanzó significación estadística.

A final de este mismo año, se publicó otro estudio en una cohorte de 159.000 pacientes diabéticos de edad avanzada donde se observaba un incremento del riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva (RR=1.6 (IC95%: 1.21-2.10;  $p < 0.01$ ), infarto de miocardio (RR=1.4 (IC95%: 1.05-1.86;  $p=0.02$ ) y mortalidad global (RR=1.29 (IC95%: 1.02-1.62;  $p=0.03$ ) en pacientes tratados con rosiglitazona en comparación con otros hipoglucemiantes orales. Con pioglitazona no se evidenció este riesgo debido posiblemente a la falta de potencia estadística por el bajo número de pacientes.

A la vista de estos datos la EMA añade nuevas restricciones a la utilización del fármaco: contraindicación en pacientes con síndrome coronario agudo y la no recomendación en pacientes con cardiopatía isquémica y/o arteriopatía periférica.

Finalmente, se llevó a cabo una ampliación del metaanálisis anterior, con 56 ensayos clínicos aleatorizados de al menos 24 semanas de duración, algunos no publicados, sobre los efectos de rosiglitazona sobre el infarto de miocardio y la mortalidad cardiovascular.

Los autores concluyen que los hallazgos sugieren un balance riesgo / beneficio desfavorable para rosiglitazona (Tabla 1).

<b>Resultado</b>	<b>Odds ratio (95% IC)</b>
<i>Evento adverso mayor cardiovascular</i>	1.4 (0.9–2.2)
<i>Muerte por causas cardiovasculares</i>	1.5 (0.6–3.8)
<i>Infarto de miocardio</i>	1.8 (1.0–3.3)
<i>Apoplejía</i>	0.9 (0.4–1.8)
<i>Muerte por cualquier causa</i>	1.4 (0.7–2.7)
<i>Isquemia miocárdica seria</i>	1.5 (1.1–2.0)
<i>Isquemia miocárdica Total</i>	1.3 (1.1–1.7)
<i>Insuficiencia cardíaca congestiva</i>	1.9 (1.3–2.9)

Tabla 1 Odds ratio para eventos cardiovasculares tomados de Nissen SE et al, 2010 (52 ensayos, 16.995 pacientes).

En lo referente a pioglitazona, los datos disponibles aunque limitados no sugieren este incremento de riesgo de infarto de miocardio. En un estudio retrospectivo en pacientes diabéticos de edad avanzada durante los años 2006 al 2009 se encontró que el riesgo de un evento cardiovascular fue cerca del 25% (IC95%: 16-34) mayor en los pacientes que tomaban rosiglitazona frente a pioglitazona.

Con la información disponible, rosiglitazona no solo presenta un perfil de seguridad desfavorable, sino que no demuestra una mejora en los resultados cardiovasculares. Por tanto la AEMPs recomienda a los profesionales sanitarios:

- No iniciar nuevos tratamientos con rosiglitazona y los pacientes que actualmente estén tomando estos medicamentos se les

deberá revisar el tratamiento para valorar alternativas adecuadas.

- Es muy importante que los pacientes no interrumpan su tratamiento sin el correspondiente asesoramiento médico.

En los últimos años hemos comprendido mucho mejor su farmacología y sus efectos adversos, y aprendido de la importancia de comunicar los efectos adversos difíciles de ver en ensayos clínicos generalmente diseñados para estudiar eficacia y en un corto periodo de tiempo.

Es irónico pensar que un fármaco cuyo fin a largo plazo es disminuir el riesgo cardiovascular en enfermos de diabetes realice precisamente lo contrario, lo cual sucede en ocasiones al aceptar las agencias evaluadoras medidas indirectas en la aprobación de nuevos fármacos.

El tiempo y la aparición de nuevos datos sobre seguridad y eficacia serán los que finalmente ubiquen las glitazonas en su posición definitiva en el tratamiento de la enfermedad.

Dado que no han demostrado que su eficacia sea superior al resto de los antidiabéticos orales, junto con una asociación con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca y el desarrollo de fracturas óseas hace que el balance riesgo-beneficio actualmente sea dudoso.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Rosiglitazona: Suspensión de comercialización. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. AEMPs. Ref. 2010/12. Septiembre 2010.

Disponible: [www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm](http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm)

2. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.

3. Lipscombe LL et al. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA* 2007;298:2634-2643.

4. Rosiglitazona y riesgo cardiovascular: nuevas contraindicaciones y restricciones de uso. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. AEMPs. Ref. 2008/02. Enero 2008. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm>

5. Nissen SE et al. Rosiglitazone revisited. An updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2010; 170(14):1191-1201

6. Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA* 2010; 304(4):411-418.

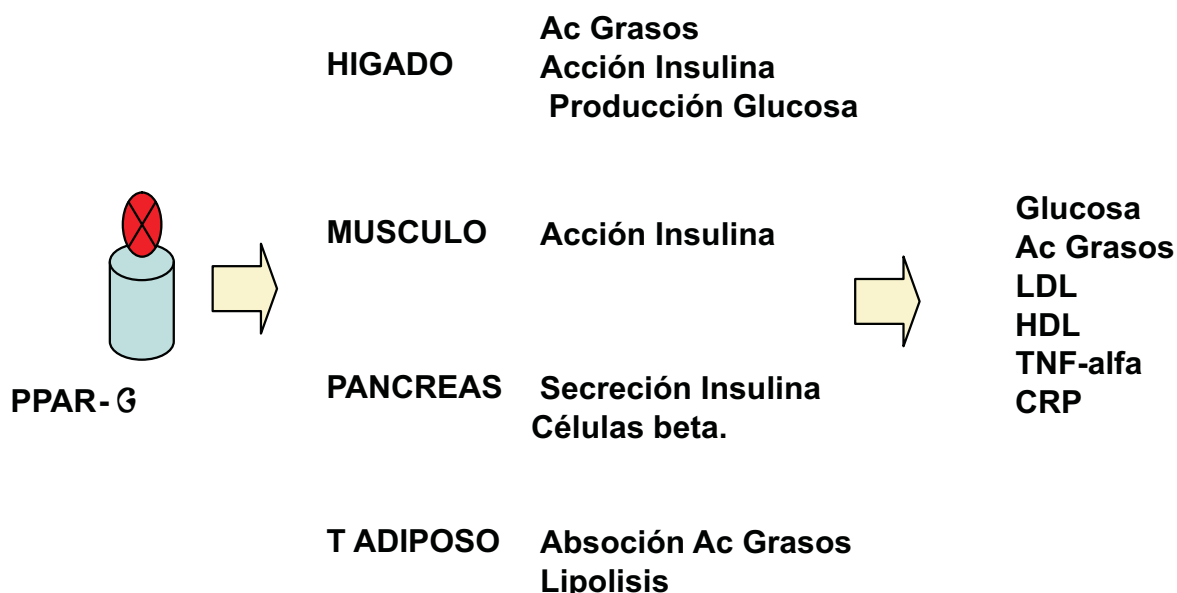


Figura 1. Mecanismo de acción de las TZD. LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; TNF, factor de necrosis tumoral; CRP, proteína C reactiva.