



Para mantenerse al día en terapéutica:

Noticias Butlletí Groc

www.icf.uab.es

@ @ @ @ @ @ @ @ @ @ @ @ @ @ @
Un servicio que recoge las dos o tres novedades más relevantes de cada semana.

bg

Noticias recientes de interés

A continuación reanudamos y ampliamos algunas noticias de interés que han sido publicadas en la sección de Noticias Butlletí Groc en los últimos meses.

Aumento del riesgo cardiovascular y de fracturas con rosiglitazona y pioglitazona

Los resultados de un metanálisis reciente indican que la **rosiglitazona** puede aumentar el riesgo de infarto de miocardio y la mortalidad cardiovascular.¹ Se incluyeron 42 ensayos clínicos, con un total de 15.560 pacientes con diabetes tipo 2. En los tratados con rosiglitazona se observó un aumento significativo del riesgo de infarto de miocardio de 40%, y un aumento de la mortalidad cardiovascular de 60%, en el límite de la significación estadística.

Después de este metanálisis, se han publicado los resultados de un análisis intermedio de un ensayo clínico en curso denominado RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes*), abierto y de no inferioridad, en 4.447 pacientes con diabetes tipo 2 con una glucemia inadecuada a pesar del tratamiento con metformina o una sulfonilurea.² La rosiglitazona se asoció a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca y a un pequeño aumento no significativo del riesgo de ingreso o muerte por causas cardiovasculares y de infarto de miocardio. Tal como se comenta en un artículo editorial acompañante, estos resultados son compatibles con los del metanálisis, y confirman el incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca asociado a las glitazonas.³

Por otra parte, en febrero pasado la FDA y Glaxo-SmithKline (GSK)⁴ informaron que la rosiglitazona se asocia a un aumento del **riesgo de fracturas**. Esta advertencia se basa en los resultados del ensayo clínico ADOPT en 4.360 pacientes con diabetes tipo 2, en el que se observó una mayor incidencia de fracturas de brazo, mano y pie en las mujeres tratadas con rosiglitazona (9,3%), en comparación con las que recibieron metformina (5,1%) o gliburida (3,5%).⁵ Un análisis intermedio de otro ensayo clínico en curso ha mostrado resultados similares,⁶ y en estudios previos el uso de rosiglitazona se ha relacionado con osteoporosis.^{7,8} Posteriormente la FDA alertó que este riesgo se asocia también al tratamiento con **pioglitazona**.⁹

Un editorial se pregunta si vale la pena que siga comercializado un fármaco que mejora las cifras de hemoglobina glicosilada, pero del que no se ha demostrado un efecto favorable sobre la morbimortalidad en pacientes con diabetes tipo 2.¹⁰ Un artículo reciente concluye que dada la desfavorable relación beneficio-riesgo de las glitazonas en pacientes diabéticos, lo mejor es olvidarse de estos fármacos.¹¹

1. Nissen SE, Wolski K. N Engl J Med 2007;356:2457-71.

<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=80048>

2. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al, for the RECORD Study Group. N Engl J Med 2007;357:28-38.

<http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMoa073394>

3. Nathan DM. N Engl J Med 2007;357:64-66.

<http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMe078117>

4. http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Avandia_GSK_Ltr.pdf

5. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. N Engl J Med

2006;355:2427-43.

<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78703>

6. Anónimo. *Scrip* 2007;3236:16.

<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=79259>

7. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3349-54.

8. Grey A, Bolland M, Gamble G, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1305-10.

9. Anónimo. *Butll Farmacovigilància Catalunya* 2007;5:5-7.

10. Psaty BM, Furberg CD. *N Engl J Med* 2007;357:67-69.

<http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMe078116>

11. Anónimo. *Rev Prescrire* 2007;27:333.

<http://www.prescrire.org/editoriaux/EDI28126.pdf>

Especialidades que contienen **rosiglitazona**: Avandia®, Avandamet® (combinación con metformina), Avaglim® (combinación con glimepirida)

Especialidades que contienen **pioglitazona**: Actos®

Riesgo de fractura asociado al uso de antidepresivos ISRS

Un estudio de cohortes reciente sugiere que en personas mayores de 50 años los antidepresivos ISRS duplican el riesgo de fracturas, sobre todo de antebrazo, tobillo, cadera y costillas.¹ Los pacientes tratados con ISRS también presentan un riesgo del doble de caídas. Ambos efectos aumentan con la dosis. Estos hallazgos coinciden con los de estudios previos en los que en personas mayores de 65 años el uso de antidepresivos, tanto de tricíclicos como de ISRS, duplicó el riesgo de caída y fractura de cadera.² La hiponatremia que los antidepresivos ISRS causan en las personas de edad avanzada incrementa el riesgo de caída y de fractura, y a la vez empeora el pronóstico una vez se ha producido la fractura. En dos estudios recientes de cohortes en 8.717 personas de edad avanzada indican que los ISRS disminuyen sensiblemente la densidad mineral ósea.^{3,4}

Dado que estos fármacos son ampliamente prescritos, estos resultados pueden tener un impacto importante en salud pública. Por tanto, cuando hay que tratar a un paciente de edad avanzada con antidepresivos, hay que tener presente este riesgo y recomendar las medidas preventivas adecuadas.

1. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, et al. *Arch Intern Med* 2007;167:188-94.

<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78920>

2. Anónimo. *Butll Groc* 1999;12:5-6.

<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg122.99e.pdf>

3. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, et al. *Arch Intern Med* 2007;167:1240-45.

<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=80366>

4. Haney EM, Chan BKS, Diem SJ, et al. *Arch Intern Med* 2007;167: 1246-51.

<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=80365>

Ácido zoledrónico en la prevención de fracturas en la osteoporosis

Un ensayo clínico reciente concluye que en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis una dosis intravenosa anual única de ácido zoledrónico reduce el riesgo de fracturas.¹ En el ensayo HORIZON participaron aproximadamente 7.800 mujeres (media de edad 73 años) postmenopáusicas con osteoporosis, o bien con osteopenia y fractura vertebral radiológica. Después de tres años, las tratadas con una perfusión anual de 5 mg de ácido zoledrónico presentaron una incidencia de fracturas vertebrales radiológicas de 3,3%, en comparación con 10,9% en las del grupo placebo. La incidencia de fracturas de cadera fue de 1,4% en las tratadas con ácido zoledrónico y de 2,5% en las del grupo placebo. Sin embargo, se observó una incidencia más alta de fibrilación auricular grave entre las tratadas con ácido zoledrónico (1,3%) que entre las que recibieron placebo (0,5%).

En el editorial que acompaña el artículo se comenta que dada la complejidad de las instrucciones para la administración oral de bifosfonatos, la idea de una administración anual puede ser atractiva y mejorar el cumplimiento. No obstante, no se sabe si el tratamiento por vía intravenosa sería bien aceptado por las pacientes. Además, preocupa la aparición inesperada de fibrilación auricular grave.²

Actualmente el ácido zoledrónico (Zometa®, Aclasta®) sólo está aprobado para la prevención de acontecimientos asociados a las metástasis óseas, el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores y la enfermedad de Paget. Además, los bifosfonatos se han relacionado con un riesgo de trastornos oculares inflamatorios, y de osteonecrosis maxilar (sobre todo en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos por vía intravenosa).³

1. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.

<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=79934>

2. Compston J. *N Engl J Med* 2007;356:1878-80.

<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=79935>

3. Anónimo. *Butll Farmacovigilància Catalunya* 2005;3:9-11.

Mortalidad en pacientes con demencia tratados con antipsicóticos

Se han publicado los resultados de un nuevo ensayo clínico sobre fármacos antipsicóticos en pacientes con enfermedad de Alzheimer.¹ Los participantes habían tomado un antipsicótico (tioridacina, clorpromacina, haloperidol, trifluoperacina o risperidona) durante tres meses o más. Fue-

ron aleatorizados a seguir con el antipsicótico, o bien a pasar a tomar placebo. Más de tres años después, la tasa de mortalidad fue sensiblemente más alta entre los pacientes que siguieron tomando antipsicóticos, que en los que recibieron placebo. También se registraron tasas más altas de ictus, neumonía y caídas. Estos efectos podrían haber contribuido al aumento de mortalidad.

En un estudio observacional reciente en personas de edad avanzada con demencia, el uso de antipsicóticos atípicos se asoció a un aumento de la mortalidad. No obstante, la mortalidad asociada al uso de antipsicóticos clásicos puede ser incluso más alta que con los atípicos.²

Estos resultados pueden ser una contribución significativa en la controversia sobre la seguridad de los antipsicóticos en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

1. Anónimo. *Scrip* 2007;3249/50:31.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=79797>
2. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, et al. *Ann Intern Med* 2007;146:775-86.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=80305>

Retirada de la pergolida (Pharken®) en Estados Unidos

El pasado 29 de marzo la FDA anunció la retirada de la pergolida en Estados Unidos, después de que se publicaran dos nuevos estudios que confirman el riesgo de valvulopatía cardíaca en pacientes tratados con pergolida y cabergolina,^{1,2} dos agonistas dopaminérgicos ergóticos indicados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.³ En Estados Unidos la cabergolina no está autorizada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson; sólo lo está para el tratamiento de la hiperprolactinemia.⁴

Desde que la AEMPS publicó una nota informativa en el año 2004 sobre el riesgo de valvulopatía asociado al uso de pergolida, en Cataluña el número de pacientes tratados con pergolida ha disminuido de 700-900 a finales de 2004, a unos 200 a finales de 2006. Se calcula que hay casi 1.500 pacientes tratados con cabergolina.⁵ El pasado mes de abril la AEMPS advirtió que este riesgo también se asocia a cabergolina (Sogilen®).⁶

Hace 10 años, los anorexígenos fenfluramina y dexfenfluramina fueron retirados del mercado a causa del riesgo de lesiones valvulares cardíacas y de hipertensión pulmonar.^{7,8} El mecanismo de producción se ha relacionado con la actividad agonista 5-HT_{2B} de estos fármacos (tanto de los anorexígenos como de pergolida y cabergolina), que daría lugar a fibrosis de las válvulas cardíacas.⁹

Con el fin de descartar la existencia de una valvulopatía, es recomendable practicar un ecocardiograma antes de iniciar el tratamiento y que los pacientes que hayan recibido tratamiento con alguno de estos fármacos sean sometidos a una evaluación clínica y ecocardiográfica de la función valvular por un cardiólogo.

1. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe N *Engl J Med* 2007;356:29-38.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78772>
2. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. *N Engl J Med* 2007;356:39-46.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78773>
3. Valvulopatías por pergolida y cabergolina. 5 de febrero de 2007. <http://w3.icf.uab.es/notibg/index.php?itemid=50>
4. Anónimo. *Butll Farmacovigilància Catalunya* 2007;5:7.
5. Anónimo. *Butll Farmacovigilància Catalunya* 2007;5:1-3.
6. <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/cabergolina.htm>
7. Anónimo. *Butll Groc* 1997;10:17-19.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg105.97e.pdf>
8. Anónimo. *Butll Groc* 1998;11:21-22.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg115.98e.pdf>
9. Roth BL. *N Engl J Med* 2007;356:6-9.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78770>

La condroitina (Condrosan®, Condrosulf®) no alivia el dolor en pacientes con artrosis

Los resultados de un metanálisis reciente de 20 ensayos clínicos, en 3.846 pacientes, comparativos entre condroitina y placebo o sin tratamiento, indican que en pacientes con artrosis la condroitina no reduce el dolor.¹ Se observó que en los ensayos con más de 300 pacientes y buena calidad metodológica, el efecto beneficioso sintomático de la condroitina es mínimo o inexistente. Los autores concluyen que no se debería utilizar.

En una noticia anterior comentamos los resultados del ensayo clínico GAIT (*Glucosamine/ chondroitin Arthritis Intervention Trial*), en 1.583 pacientes con artrosis de rodilla, en el que el tratamiento con glucosamina, condroitina, o la combinación de ambas no alivió más el dolor que el placebo.²

1. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, et al. *Ann Intern Med* 2007;146:580-90.
<http://www.annals.org/cgi/reprint/146/8/580.pdf>
2. Un nuevo ensayo con glucosamina y condroitina en la artrosis. 20 de marzo de 2006.
<http://w3.icf.uab.es/notibg/index.php?itemid=20>

La FDA rechaza el etoricoxib (Arcoxia®)

El etoricoxib, un inhibidor selectivo de la COX-2 similar al rofecoxib, está autorizado en España desde

antes de la retirada del rofecoxib. A pesar de estos riesgos, su uso está siendo fuertemente promovido.¹

Después de que el pasado 12 de abril un comité asesor de la FDA votó por 20 a 1 en contra de aprobar el etoricoxib en Estados Unidos,² la FDA decidió rechazar la solicitud de autorización.³ Los resultados de los estudios muestran que el etoricoxib no es más eficaz que el naproxeno y que se asocia a un riesgo del triple de infarto de miocardio, AVC o muerte.

El Dr David Graham, de la FDA calificó el desarrollo de este fármaco de ambigüedad velada y engañosa, y afirmó que la aprobación del etoricoxib podría causar un desastre sanitario.⁴

1. Anónimo. Butll Groc 2005;18:1-4.

<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg181.05e.pdf>

2. Anónimo. Scrip 2007;3251:23.

<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=79813>

3. Anónimo. Scrip 2007;3255:25.

<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=79973>

4. Nuevos datos sobre la toxicidad de los AINE. 30 de octubre 2006. <http://w3.icf.uab.es/notibg/index.php?itemid=40>

Contraceptivos orales y riesgo de tromboembolismo

En 1995 informábamos que los contraceptivos hormonales combinados que contienen **desogestrel** y **gestodeno** se asocian al doble de riesgo de enfermedad tromboembólica (ETEV), si se comparan con los que contienen otros progestágenos.¹ En septiembre de 2001, la AEMPS² se limitó a informar que el incremento del riesgo de tromboembolismo venoso es mayor durante el primer año de uso y a recordar que los contraceptivos orales (CO) están contraindicados en mujeres con antecedente de ETEV, infarto o ictus. La **ciproterona**, otro progestágeno, también se ha asociado a un riesgo más elevado de enfermedad ETEV.³

Public Citizen, una organización de defensa de los consumidores en Estados Unidos, ha solicitado a la FDA que prohíba los CO de tercera generación que contienen desogestrel, a causa del aumento de riesgo de tromboembolismo venoso.⁴ En Estados Unidos no hay contraceptivos con gestodeno ni con ciproterona.

Los progestágenos de tercera generación comercializados en España son desogestrel (Cerazet®, Gracial®, Microdiol®, Suavuret®), gestodeno (Gynovin®, Harnonet®, Meliane®, Melodene®, Minesse®, Minulet®, Trigynovin®, Triminulet®) y norgestimato (Edelsin®) (clasificado como de segunda generación por algunos autores). No ofrecen ninguna ventaja sobre los de segunda generación (como levonorgestrel). En los últimos años su consumo ha supuesto casi la mitad del consumo de contraceptivos. El riesgo de ETEV asociado al uso de CO con progestágenos de segunda generación es de 15 casos por 100.000 usuarias y año, y el asociado a los que contienen progestágenos de tercera generación es de 30 casos por 100.000 usuarias y año. En el año 2005 se consumieron más de nueve millones de unidades de estos últimos y, por tanto se puede calcular que anualmente se producirían unos 180 casos adicionales de ETEV atribuibles a estos CO. Con el fin de evitar este importante impacto de salud pública, sería conveniente que ninguno de estos preparados sea financiado por el sistema de salud, y preferible que se retiren del mercado.

1. Anónimo. Butll Groc 1995;8:13-16.

<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg84.95e.pdf>

2. Agencia Española del Medicamento. Nota informativa Ref: 2001/10. 1 d'octubre de 2001.

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/AOC.htm>

3. Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Lancet 2001;358:1427-29.

<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=58785>

4. <http://www.citizen.org/publications/release.cfm?ID=7503>

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comité editorial D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, C Pedrós, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La *Fundació Institut Català de Farmacologia* es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Suscripciones. España, 17,50; extranjero 18,75.

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante).

El Butlletí Groc es miembro de:



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniqui-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.