

Para mantenerse al día en terapéutica:

Notícies Butlletí Groc

www.icf.uab.es

www.ICI.uab.es
Un servicio que recoge las dos o tres novedades más relevantes de cada semana.



Glitazonas en la diabetes de tipo 2: ¿una relación beneficio-riesgo desfavorable?

La diabetes de tipo 2 es frecuente y puede tener complicaciones graves. En el 2001 las tiazolidindionas o glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona) se añadieron a una amplia oferta de hipoglucemiantes orales: biguanidas, sulfonilureas, meglitinidas e inhibidores de las α -glucosidases.¹ La aprobación de estos fármacos se basó en su eficacia para disminuir la glucemia y las cifras de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes diabéticos, aunque no se había demostrado que disminuyeran las complicaciones micro o macrovasculares.

En los últimos meses las glitazonas han sido objeto de numerosas publicaciones sobre riesgos asociados a su uso, que han generado preocupación sobre su seguridad. A unos efectos adversos conocidos, como la insuficiencia cardíaca (IC) o el edema macular, se ha añadido un aumento del riesgo de cardiopatía isquémica con rosiglitazona, y de fracturas con rosiglitazona y pioglitazona.² A continuación revisamos los datos disponibles sobre su eficacia y toxicidad.

Pioglitazona (Actos®) en prevención secundaria

Los resultados del ensayo **PROactive** (**PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events**) indican que en pacientes diabéticos que ya han presentado algún episodio cardiovascular, la **pioglitazona** añadida al tratamiento previo no disminuye las complicaciones macrovasculares e incrementa el riesgo de IC.³

Se incluyó a 5.238 pacientes con diabetes mal regulada, HbA1c ≥ 6,5% y como mínimo un antecedente cardiovascular (cardiopatía isquémica, ictus o enfermedad arterial oclusiva). La variable principal fue una combinada de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio (IAM) no mortal, ictus, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria, cirugía de extremidades inferiores, y amputación por encima del tobillo. Después de casi tres años de tratamiento, no se observaron diferencias significativas entre pioglitazona y placebo, ni en el conjunto de la variable principal ni en alguno de sus componentes. Sin embargo, se observó una reducción muy modesta de una variable secundaria inicialmente no planificada combinada de muerte por cualquier causa, IAM no mortal o ictus, de 13,6% a 11,6%. Aunque no hubo diferencias en la incidencia de efectos adversos globales, un 11% de los tratados con pioglitazona presentó IC, frente a 7,5% en el grupo placebo. Estos resultados implican que se debería tratar a 49 diabéticos con pioglitazona para evitar un episodio de la variable secundaria, pero por cada 31 pacientes tratados se produciría un caso de IC y por cada 12 un caso de edema no relacionado con IC. Además, no se reduce la incidencia global de complicaciones macrovasculares.⁴

Es preciso puntualizar que los resultados referentes a la variable secundaria comentada son difíciles de interpretar,⁵ porque esta variable no estaba ni tan sólo prevista en el protocolo del ensayo.^{6,7} En

segundo lugar, llama la atención que en la variable principal combinada de mortalidad y complicaciones macrovasculares no se incluyó la IC, que es uno de los principales riesgos de las glitazonas y a la vez una complicación de la diabetes. También hay que tener en cuenta que los participantes en el ensayo PROactive no habían recibido el tratamiento más óptimo de sus factores de riesgo, porque las cifras de presión arterial no estaban bien reguladas (presión sistólica media >140 mm Hg). Finalmente, hay que precisar que en un paciente diabético con una cifra de HbA1c > 6,5% (la media era de 8%), es necesario un tratamiento activo para intentar reducir estas cifras, y el placebo no está justificado.

Rosiglitazona (Avandia®) en prevención de la diabetes

En el ensayo **DREAM** (*Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication*) se evaluó el efecto de la **rosiglitazona**, frente a placebo, sobre la mortalidad global y sobre la evolución a diabetes.⁸ Participaron 5.269 pacientes con intolerancia a la glucosa y/o glucemia basal alterada. Los resultados muestran que en pacientes con riesgo elevado de diabetes la rosiglitazona (8 mg al día) durante 3 años reduce la incidencia de la enfermedad, pero no disminuye la mortalidad total y, además, aumenta el riesgo de IC.

Se excluyó a los pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular (entre ellos los que presentaban IC o fracción de eyección baja). Al cabo de tres años, la incidencia de la variable principal combinada de muerte por cualquier causa o diagnóstico de diabetes fue menor en el grupo tratado con rosiglitazona (11,6%) que en el grupo placebo (26%), a expensas de una reducción del número de nuevos casos de diabetes, porque no hubo diferencias significativas en la mortalidad. Tampoco hubo diferencias significativas en la variable secundaria de morbilidad cardiovascular (IAM, ictus, muerte de causa cardiovascular, revascularización, IC o nueva angina), ni en los diferentes componentes de la variable, excepto una mayor incidencia de IC en el grupo tratado con rosiglitazona. La incidencia de episodios de IC fue siete veces más elevada en el grupo tratado (0,53%) que con placebo (0,07%). Los tratados con rosiglitazona presentaron un aumento de peso de 2,2 kg más que los del grupo placebo.

En este ensayo clínico llama la atención la variable principal, porque combina dos acontecimientos muy diferentes (muerte por cualquier causa o diagnóstico de diabetes). Habría sido más adecuado combinar mortalidad y morbilidad cardiovascular. Los resultados indican que hay que tratar a 7 pacientes con intolerancia a la glucosa o glucemia basal alterada durante tres

años para evitar la aparición de un nuevo caso de diabetes. Sin embargo, no se observó una disminución de la morbilidad cardiovascular. La incidencia de IC aumentó (un caso por cada 220 pacientes tratados) y la de edemas también (uno por cada siete).⁹ Por tanto, se obtiene un efecto beneficioso muy modesto (mejoría de las cifras de glucosa y menor incidencia de nuevos casos de diabetes) a cambio de un aumento del riesgo de edemas e IC. El hecho de que la rosiglitazona no redujera la mortalidad ni la morbilidad, y que aumentara la incidencia de IC es especialmente preocupante, porque los participantes no eran personas enfermas.

En los pacientes con alto riesgo de diabetes, la incidencia de la enfermedad se puede reducir a la mitad con modificaciones dietéticas y un aumento de la actividad física.¹⁰ Los efectos de estas medidas se mantienen largo tiempo, y también mejoran otros factores de riesgo como la hipertensión. La rosiglitazona no ha mostrado una relación beneficio-riesgo favorable para prevenir la diabetes. Para la prevención de la diabetes de tipo 2 la opción de elección es la modificación del estilo de vida.

Glitazonas, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca

El principal problema de toxicidad de las glitazonas son los edemas y la IC, por lo que están contraindicadas en pacientes con antecedente o que presentan IC y en los tratados con insulina, porque aumenta el riesgo de IC.¹¹ Varios metanálisis indican que las glitazonas incrementan el riesgo de IC, y que la rosiglitazona, además, aumenta el riesgo de IAM y la mortalidad cardiovascular (véase el Cuadro).

Mecanismo de acción, cáncer y fracturas

Las glitazonas activan los receptores activados por el proliferador peroxisómico (PPAR γ), que se encuentran en tejido adiposo, músculos e hígado, y aumentan la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, estos receptores intervienen en muchos otros procesos orgánicos, y se desconocen las consecuencias potenciales de su estimulación, sobre todo a largo plazo. Por ejemplo, algunos datos experimentales sugieren que la activación del sistema PPAR favorecería la aparición de cáncer. De hecho, la pioglitazona ha sido relacionada con cáncer de vejiga y leiomiosarcoma, y la rosiglitazona con lipomas. El muraglitazar, un agonista no comercializado α y γ del receptor PPAR, se ha relacionado con cáncer de vejiga, de vesícula biliar y de útero, y también con un aumento del riesgo de cardiopatía isquémica.¹² En el ensayo PROactive se registró un incremento marginalmente significativo de la incidencia de cáncer de vejiga

Glitazonas y morbimortalidad cardiovascular: resultados de los ensayos clínicos

- En una revisión de ensayos clínicos realizada en el 2006 en la EMEA, se apreció una incidencia de cardiopatía isquémica de 1,99% con rosiglitazona y de 1,51% en los grupos de control.
- Un metanálisis de Nissen y cols. publicado el pasado mes de mayo, sobre 42 ensayos clínicos de 24 semanas o más de duración, comparativos de rosiglitazona con placebo o con otro tratamiento, reveló un aumento significativo del riesgo de IAM de 40% con rosiglitazona, y un incremento de 60% de la mortalidad cardiovascular, de significación estadística en el límite.¹
- Pocas semanas después, investigadores del ensayo RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes*), promovido por GSK, en 4.447 pacientes diabéticos con una glucemia inadecuada a pesar del tratamiento con metformina o una sulfonilurea, también describieron un incremento de 16% del riesgo de IAM con rosiglitazona, estadísticamente no significativo, y un aumento del riesgo de IC.² En un editorial acompañante de este artículo se concluye que estos resultados son compatibles con los del metanálisis de Nissen y cols.³
- En un metanálisis de cuatro ensayos clínicos de como mínimo 12 meses de duración, en más de 14.000 pacientes, en los que el protocolo preveía evaluar los acontecimientos cardiovasculares, la rosiglitazona aumentó el riesgo de IAM en un 42%.⁴ También se observó más del doble de riesgo de IC con rosiglitazona, pero sin un aumento significativo de la mortalidad cardiovascular.
- En un metanálisis de 19 ensayos clínicos en unos 16.000 pacientes con diabetes de tipo 2 se observó que los tratados con pioglitazona presentaban una incidencia de la variable combinada de muerte, IAM o ictus más baja (4,4% frente a 5,7%). También se registró una reducción no significativa del riesgo de IAM.⁵ El riesgo de IC aumentó de manera significativa entre los tratados con pioglitazona.
- En un metanálisis de 7 ensayos clínicos se observó que las glitazonas aumentan casi al doble el riesgo de IC, pero no aumentan la mortalidad cardiovascular.⁶

1 Nissen SE, Wolski K. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71. <http://www.icf.uab.es/WebsitesDB/shortcut.asp?refid=80048>

2 Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, al, for the RECORD Study Group. *N Engl J Med* 2007;357:28-38. <http://www.icf.uab.es/WebsitesDB/shortcut.asp?refid=80448>

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

4 Singh S, Loke YK, Furberg CD. *JAMA* 2007;298:1189-95. <http://www.icf.uab.es/WebsitesDB/shortcut.asp?refid=81023>

5 Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. *JAMA* 2007;298:1180-88. <http://www.icf.uab.es/WebsitesDB/shortcut.asp?refid=81022>

6 Lago RM, Singh PP, Nesto RW. *Lancet* 2007;370:1129-36.

entre los tratados con pioglitazona (0,5%) frente a placebo (0,2%); los autores no lo consideraron atribuible al fármaco.¹³

Hace unos meses se describió un aumento del riesgo de **fracturas** en mujeres tratadas con rosiglitazona o pioglitazona. En el estudio ADOPT (*A Diabetes Outcome and Progression Trial*)¹⁴ y en el ensayo PROactive se registraron incrementos de la incidencia de fracturas óseas distales con rosiglitazona (9,3%) y pioglitazona (5,1%) frente a los controles (4,27% y 2,5%, respectivamente). Se desconoce el mecanismo y no se han identificado factores de riesgo asociados, pero se ha implicado la activación del PPAR γ .¹⁵

Reflexiones

Rosiglitazona y pioglitazona reducen la glucemia y las cifras de HbA1c en grado similar, y se han asociado a un aumento del riesgo de IC. Aunque los resultados de los ensayos clínicos hasta ahora indican que los efectos sobre los acontecimientos cardiovasculares isquémicos podrían ser diferentes entre ellas, no se puede descartar que no se trate

de un efecto de grupo. Dado que gran parte de la morbimortalidad asociada a la diabetes es debida a las complicaciones macrovasculares, pequeños aumentos de los riesgos relativos se traducirían en números elevados de pacientes afectados.

El episodio actual con las glitazonas es instructivo e invita a algunas reflexiones sobre farmacovigilancia.¹⁶

- En primer lugar, cuando no se conoce bien el **mecanismo de acción** de un fármaco (o grupo de fármacos) hay que estar especialmente preparado para la aparición de efectos adversos inesperados. Esto exige sistemas sólidos de vigilancia epidemiológica.¹⁷
- En segundo lugar, la aprobación de las glitazonas se basó exclusivamente en resultados de ensayos clínicos con **variables subrogadas** (glucemia y HbA1c), pero no en variables clínicas (disminución de la morbimortalidad micro y macrovascular), de manera que se puede decir que la relación beneficio/riesgo de estos fármacos es desfavorable.
- En tercer lugar, la generación de una señal de toxicidad de un nuevo fármaco debería impulsar

- una acción reguladora contundente. Las medidas reguladoras suaves, como cambios en las advertencias en la ficha técnica y el prospecto, no modifican la prescripción, de manera que el problema se perpetúa y sigue habiendo víctimas.
- Finalmente, y quizás más difícil, cuando se aprueba un fármaco o se decide si sigue comercializado, hay que valorar su **relación beneficio-riesgo**, de manera comparativa con otras alternativas terapéuticas, farmacológicas o no.

Conclusiones

La relación beneficio/riesgo de las glitazonas en el tratamiento o la prevención de la diabetes de tipo 2 no es favorable. En cuanto a los efectos beneficiosos, en la diabetes de tipo 2 no reducen la incidencia de episodios macrovasculares. En el tratamiento de estos pacientes, las medidas para normalizar la glucemia se deben acompañar de las de reducción del riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión, dislipemia). En personas sin diabetes pero con alto riesgo de sufrirla, la rosiglitazona no disminuye la morbilidad cardiovascular y además incrementa la incidencia de insuficiencia cardíaca. En estos casos se debe procurar modificar los hábitos de vida y promover el ejercicio físico y la reducción de peso.

En cuanto a los efectos adversos, las glitazonas dan lugar a edemas, aumento de peso, insuficiencia cardíaca y fracturas en mujeres. Además, la rosiglitazona se ha asociado a un incremento del riesgo de infarto de miocardio y la pioglitazona podría aumentar el riesgo de cáncer de vejiga. Las glitazonas pueden producir efectos adversos graves a cambio de efectos beneficiosos más que dudosos. Cuando la glucemia no puede ser regulada sólo con dieta y ejercicio, el fármaco de elección es la metformina en pacientes obesos, y las sulfonilureas en los que no lo son. En algunos casos la insulina puede ser una alternativa adecuada.

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, D Rodríguez, X Vidal.



© Fundació Institut Català de Farmacología. 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 Farmacología 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.

Bibliografía

- Anónimo. Butl Groc 2001;14:5-7.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg142.01c.pdf>
- Anónimo. Butl Groc 2007;20:9-10.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg203.07c.pdf>
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al, on behalf of the PROactive investigators. Lancet 2005;366:1279-89.
<http://www.icf.uab.es/WebsitesDB/shortcut.asp?refid=75008>
- Yki-Järvinen H. Lancet 2005;366:1241-42.
<http://www.icf.uab.es/WebsitesDB/shortcut.asp?refid=74999>
- Freeman N. BMJ 2005;331:836-38.
<http://www.icf.uab.es/WebsitesDB/shortcut.asp?refid=75124>
- Guillausseau P-J. Lancet 2006;367:23.
<http://www.icf.uab.es/WebsitesDB/shortcut.asp?refid=75885>
- Yudkin JS, Freemantle N. Lancet 2006;367:24-25.
<http://www.icf.uab.es/WebsitesDB/shortcut.asp?refid=75887>
- The DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Lancet 2006;368:1096-105.
<http://www.icf.uab.es/WebsitesDB/shortcut.asp?refid=78151>
- Gorricho J, Lafita J, Moreno M. Bol Inf Farmacoter Navarra 2007;15:15-24.
www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/textos/Bit_v15n2.pdf
- Montori V, Isley W, Guyatt G. BMJ 2007;334:882-84.
- Anónimo. Butl Farmacovigilància Catalunya 2005;3:17-19.
www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/pdf/bfgv052005.pdf
- Anónimo. Rev Prescrire 2007;27(280):108.
<http://www.icf.uab.es/WebsitesDB/shortcut.asp?refid=79149>
- Goldstein MR. Lancet 2006;367:23.
<http://www.icf.uab.es/WebsitesDB/shortcut.asp?refid=75884>
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. N Engl J Med 2006;355:2427-43.
<http://www.icf.uab.es/WebsitesDB/shortcut.asp?refid=78703>
- Anónimo. Butl Farmacovigilància Catalunya 2007;5:5-6.
www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/pdf/bfgv022007.pdf
- Solomon DH, Winkelmayr WC. JAMA 2007;298:1216-18.
<http://www.icf.uab.es/WebsitesDB/shortcut.asp?refid=81024>
- Kazi D. BMJ 2007;334:1233-34.

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 Farmacología (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, comuniqueu-ho a la Fundació Institut Català de Farmacología.