

# Rosiglitazona: la ilusión perdida

ARTÍCULO  
ORIGINAL

Rosiglitazona: la ilusión perdida.

Unidad de Farmacovigilancia e Información,  
Departamento de Farmacología y Terapéutica.

Dres.  
Jorge Moreale, Elisa Martínez, Maynés López, Bres. Valentina Catenaccio,  
Emiliano Pagano

Este antidiabético oral, del grupo de las tiazolidinidionas reduce la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos, y en menor medida la gluconeogénesis. Actúa como agonista selectivo para el receptor nuclear  $\alpha$  activado por proliferador de peroxisomas (PPAR  $\alpha$ ), expresado a nivel de tejido adiposo, célula pancreática beta y endotelio, que regula la expresión de genes involucrados en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos; disminuye la resistencia a la insulina en los tejidos al aumentar captación de glucosa a nivel del músculo y tejido adiposo por incremento en la síntesis y translocación de transportadores de glucosa; activa genes que regulan el metabolismo de los ácidos grasos en tejidos periféricos; y disminuye la síntesis de glucosa 1,2.

La rosiglitazona está aprobada 3,4 como segunda línea del tratamiento en adultos con DM2, sola o combinada con otros antidiabéticos orales o insulina.

De los efectos adversos se destacan: aumento de peso por retención hidrosalina y edemas, por lo que está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional III-IV de la NYHA; hepatotoxicidad (raro) y aumento de riesgo de fracturas en mujeres. Está contraindicada en DM 1, embarazo y lactancia, cardiopatía isquémica y/o arteriopatía periférica<sup>5</sup>.

Rosiglitazona integra el Formulario Terapéutico de Medicamentos, y es de indicación por especialista en asistencia ambulatoria (nivel B)<sup>6</sup>. Las presentaciones farmacéuticas de rosiglitazona disponibles en el mercado son: rosiglitazona sola (Avandia®) de 4 y 8 mg, y asociada con metformina (Avandamet®) y con glimepirida (Avandaryl®)<sup>7</sup>.

Este año, a

partir del análisis del riesgo cardiovascular 8, 9 asociado a rosiglitazona, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA propuso la suspensión del registro y comercialización de medicamentos que contuvieran rosiglitazona 10. La FDA ha decidido mantener la rosiglitazona en el mercado 11, y ha retrasado la decisión sobre su comercialización hasta disponer de los datos de un reanálisis del estudio RECORD12 por un grupo independiente, pero ha establecido restricciones para su uso13. En nuestro país, el 14/10/2010 el Ministerio de Salud Pública (MSP) recomendó no iniciar nuevos tratamientos con rosiglitazona e implementar su sustitución por otras alternativas terapéuticas, planteando una reevaluación de la información disponible en un plazo de tres meses 14. A continuación se realizará el análisis de los estudios que motivaron estas acciones de las autoridades reguladoras.

En el año 2007

se publicó un metanálisis que evaluó el impacto de la rosiglitazona en el riesgo de infarto de miocardio (IAM) y muertes de causa cardiovascular. Analizó 42 ensayos clínicos controlados (ECC) que incluyeron 15565 pacientes asignados a recibir rosiglitazona y 12282 a recibir un tratamiento sin rosiglitazona. En este estudio el aumento del riesgo de IAM en el grupo de rosiglitazona fue estadísticamente significativo (OR: 1.28; IC 95%: 1.02-1.63; p: 0.04), pero no así la mortalidad de causa cardiovascular (OR: 1.03; IC 95%: 0.78-1.36; p: 0.86); concluyendo que 11 años luego de la introducción de rosiglitazona al mercado la totalidad de los ensayos clínicos continúan demostrando un riesgo aumentado de IAM 9

En el año 2009

se publicó el estudio RECORD (Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes), un ECC multicéntrico financiado por Glaxo Smith Kline, realizado para evaluar los resultados cardiovasculares después de la adición de rosiglitazona con metformina o sulfonilureas en comparación con la combinación de las dos últimas. Incluyó 4.447 pacientes con DM 2 que fueron asignados al azar a la adición de rosiglitazona o una combinación de metformina y sulfonilurea. Tuvo un seguimiento de 5-7 años. El objetivo primario fue la hospitalización cardiovascular o muerte cardiovascular.

De los resultados se destaca que 321 pacientes en el grupo de rosiglitazona y 323 en el grupo control experimentaron el resultado primario, alcanzando el criterio de no inferioridad (HR: 0.99; IC 95%: 0.85-1.16). La insuficiencia cardíaca como causa de hospitalización y/o muerte se produjo en 61 pacientes en el grupo de rosiglitazona y en 29 pacientes en el grupo de control (HR: 2.10, 1.35-3.27). Se concluye que la adición de rosiglitazona al tratamiento en la DM 2 aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca, que la rosiglitazona no aumenta el riesgo de morbilidad o mortalidad de causa cardiovascular global en comparación con los hipoglicemiantes orales estándar, y que los datos no son concluyentes acerca de cualquier posible efecto en el infarto de miocardio 13.

En una revisión

Cochrane de 18 ECC se evaluó la eficacia en cuanto a mortalidad, morbilidad, control glicémico, efectos adversos y calidad de vida en adultos con DM 2 asignados a recibir rosiglitazona sola o combinada con otro antidiabético (metformina o sulfonilurea) o insulina y comparados contra otro grupo asignado a recibir placebo, un antidiabético oral o insulina. La revisión no aportó evidencia de que la rosiglitazona determine mayor beneficio. La aparición de edema se duplicó y la tasa de fracturas también fue mayor. Ningún ECC incluyó la mortalidad ni morbilidad por complicaciones de la diabetes como variable primaria. La revisión concluye que de ser posible se utilicen otros fármacos antidiabéticos16.

Rosiglitazona no constituye una alternativa terapéutica de elección en el tratamiento de la DM 2 puesto que no ha mostrado ventajas significativas en términos de eficacia ni de seguridad frente a las alternativas disponibles. Se destaca la importancia de que los ECC que evalúen la eficacia de los antidiabéticos orales en el tratamiento de la DM2, incluyan como variable primaria la mortalidad cardiovascular, ya que la enfermedad cardiovascular determina el 70 % de la mortalidad de los diabéticos.

1. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11<sup>o</sup> Edición McGraw-Hill Interamericana, México, DF, 2006.

2. Jesús Flórez. Farmacología Humana. 5<sup>a</sup> Edición. Elsevier. Masson. 2008.

3. FDA. Ficha Técnica Avandia®. Laboratorio Smith Kline Beecham S.A.

4. EMA. Ficha Técnica Avandia®. Laboratorio Smith Kline Beecham Ltd.

5. Martindale. The Complete Drug Reference: Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>

6. Formulario Terapéutico de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública. Disponible en: <http://www.msp.gub.uy/>

7. Farmanuario 2010. 20<sup>o</sup> Edición. Disponible en: [www.farmanuario.com.uy/](http://www.farmanuario.com.uy/)

8. Nissen S, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. Arch Intern Med. 2010;170(14):1191-1201.

9. Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MacurdyTE, 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):411-8.

10. EMA recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

11. Decision on continued marketing of rosiglitazone. Disponible en:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM226959.pdf>

12. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125-35.

13. FDA significantly restricts access to the diabetes drug Avandia. Disponible en:

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm226975.htm>.

14. MSP. Comunicado

a la población: ROSIGLITAZONA. Disponible en: [http://www.msp.gub.uy/uc\\_4510\\_1.html](http://www.msp.gub.uy/uc_4510_1.html)

15- Richter B, et al. Rosiglitazona para la diabetes mellitus tipo 2. *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en:

<http://www.update-software.com>.