

- 1 Glitazonas. Un balance beneficio/riesgo desfavorable.
- 2 Recomendaciones de ácido fólico en la prevención de los defectos del tubo neural.

1 Glitazonas. Un balance beneficio/riesgo desfavorable

¿QUÉ son?

La rosiglitazona y la pioglitazona son antidiabéticos orales (ADOS) del grupo de las tiazolidindionas, agonistas selectivos de los receptores gamma-PPAR. Disminuyen la resistencia a la insulina en tejido adiposo, músculo esquelético e hígado. A pesar de compartir mecanismo de acción, no se puede asumir que todas la tiazolidindionas sean totalmente equivalentes en sus efectos.

¿QUÉ BENEFICIOS podemos esperar del tratamiento con glitazonas?

La comercialización de la rosiglitazona y la pioglitazona se ha realizado en base a estudios de corta duración que utilizan el control glucémico como variable final de valoración de la eficacia. Los niveles altos de hemoglobina glicosilada (HbA1c) se asocian con un mayor riesgo de complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 (DM 2), pero no es exacto asumir que la disminución de la HbA1c automáticamente se traducirá en beneficios en salud para los pacientes. De hecho, el estudio UKPDS demostró que el beneficio cardiovascular (CV) de la metformina era independiente del control glucémico, y que la mejoría en HbA1c con otros antidiabéticos orales no producía una disminución de los acontecimientos CV (5).

Variables de medida de eficacia de las glitazonas:

- Control glucémico: la rosiglitazona y la pioglitazona han demostrado un efecto positivo sobre el control glucémico; sin embargo, este beneficio no ha sido superior al observado con otros antidiabéticos orales (ADOS) de mayor experiencia clínica: metformina y sulfonilureas.
- Acontecimientos cardiovasculares: Las glitazonas no han demostrado su eficacia en la prevención de complicaciones micro y macrovasculares. Existen dos estudios que han utilizado variables cardiovasculares: estudio PROACTIVE realizado con pioglitazona en pacientes con enfermedad cardiovascular y RECORD, con rosiglitazona, aun no finalizado y sin datos disponibles.

PROACTIVE (Lancet. 2005;366:1279)

- Pioglitazona vs placebo en pacientes tratados con ADOS y otros fármacos para su enfermedad CV.
- 5.238 pacientes con DM 2 y enfermedad CV previa. Se excluyen los que padecen insuficiencia cardiaca (IC).
- No se observan diferencias en la variable principal (combinada de muerte, IAM no mortal, ACV, amputación pierna, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria, revascularización en pierna): HR=0,90 (0,80-1,02) ni en cada una de las variables que la componen.
- Se observó una mayor incidencia de IC en el grupo tratado con pioglitazona que en el placebo: 11% vs 8% (p<0,001), valorada como reacción adversa y no como variable del estudio.

RECORD (Diabetología. 2005;48:1726)

- Rosiglitazona vs placebo en pacientes en tratamiento con otros ADOS.
- Ensayo no ciego, aleatorizado en 4.458 pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico.
- La variable principal del estudio es la combinada de muerte y hospitalización de origen CV.
- El diseño del estudio pretende demostrar que el grupo de rosiglitazona no tiene peores resultados en la variable principal que el grupo que no recibe rosiglitazona .
- Todavía no hay resultados de este estudio; se prevén para 2008.

¿QUE RIESGOS supone el tratamiento con Glitazonas?

El principal problema de seguridad de las glitazonas son los edemas y la IC. En el año 2007 las glitazonas han sido objeto de dos Comunicaciones de Seguridad de las principales Agencias Reguladoras. Los comunicados describen modificaciones de las fichas técnicas en el perfil de seguridad de estos fármacos sobre fracturas en mujeres y aumento de riesgo de cardiopatía isquémica con rosiglitazona, En ambos casos, las alertas se originan a partir del análisis de datos procedentes de ensayos clínicos ya conocidos, y hay que tener en cuenta que se trata de hallazgos clínicos no contemplados en el diseño de los ensayos como variables objeto de medida, sino recogidos en estos estudios como reacciones adversas.

INSUFICIENCIA CARDIACA

- Las tiazolidindionas pueden causar retención de líquidos y exacerbar o desencadenar signos o síntomas de IC congestiva. Se debe vigilar: el edema periférico de comienzo rápido, aumento de peso >3 kg y dificultad para respirar o fatiga.
- El edema puede aparecer en terapia combinada en un 3-6% de los pacientes tratados con rosiglitazona y hasta un 7% de los tratados con pioglitazona.
- El tratamiento debe interrumpirse si se produce un deterioro de la función cardiaca.
- Están contraindicadas en pacientes con IC o con historia de IC (GRADO I a IV NYHA) y en pacientes tratados con insulina.
- Deben usarse con precaución en pacientes tratados con AINES porque ambos se asocian con retención de líquidos.

FRACTURAS EN MUJERES Abril 2007

La nota informativa de la Agencia surge de la revisión de datos de seguridad de los estudios PROACTIVE (Pioglitazona) y ADOPT (Rosiglitazona) (N Engl J Med. 2006;355:2427)

Los datos procedentes de ensayos clínicos controlados indican que existe un riesgo incrementado de fracturas óseas en mujeres tratadas con pioglitazona o rosiglitazona.

La mayoría de estas fracturas se presentaron en extremidades, desconociéndose el mecanismo involucrado en este efecto o si existen factores de riesgo asociados al tratamiento que puedan contribuir al incremento de la frecuencia de fracturas.

AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO

	% DE MUJERES CON FRACTURAS		
	GLITAZONA	CONTROL	DURACIÓN (años)
ESTUDIO ADOPT (Rosiglitazona)	9.30%	4.27%	4-6
ESTUDIO PROACTIVE (Pioglitazona)	5.1%	2.5%	3

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CON ROSIGLITAZONA Mayo 2007

A partir de los hallazgos observados en un seguimiento sobre la seguridad CV de rosiglitazona (IC, infarto de miocardio) realizado por el Comité de Medicamentos del Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), en Septiembre de 2006 se incluyó en la ficha técnica de rosiglitazona la siguiente información sobre acontecimientos cardíacos:

En un análisis retrospectivo de datos agrupados de ensayos clínicos, la incidencia global de eventos que se asocian típicamente con isquemia cardíaca fue superior en los tratamientos que incluían rosiglitazona, (1,99%) respecto de los comparadores, (1,51%) [Hazard ratio 1,31 (95% intervalo de confianza 1,01-1,70)].

AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO

El New England (N Engl J Med. 2007;356. publicado en formato electrónico el 24 de Mayo de 2007)

El comunicado de la Agencias en Mayo del 2007 se produce para posicionarse frente al estudio publicado en el New England Journal of Medicine en el que se analizan 42 ensayos clínicos, con un total de 15.500 pacientes con DM 2. Los resultados de este estudio muestran un incremento de infartos de miocardio en los pacientes en tratamiento con rosiglitazona; OR=1,43 (1,03-1,98). El aumento de mortalidad de origen CV no fue significativo OR= 1,64 (0,98-2,74).

Para una interpretación correcta de los resultados de este estudio es preciso tener en cuenta las fortalezas y limitaciones del mismo, así como analizarlos dentro del contexto de todos los hallazgos de este fármaco.

Fortalezas

- El estudio realiza una recopilación exhaustiva de datos procedentes de ensayos clínicos.
- El mayor riesgo de cardiopatía isquémica asociado a rosiglitazona, ya había sido reconocido en Septiembre de 2006 por la EMA.
- Existen precedentes de asociación de un fármaco (muraglitazar) con mecanismo de acción similar a rosiglitazona con un aumento de riesgo de cardiopatía isquémica.

Debilidades

- Incluye ensayos con pacientes en los que actualmente la rosiglitazona está contraindicada
- Excluye del análisis ensayos en los que no había ninguna cardiopatía isquémica como efecto adverso
- Los infartos no eran variables de medida de eficacia protocolizada en los ensayos clínicos, sino reacciones adversas.

Las recomendaciones de las agencias reguladoras realizadas en mayo de 2007 se concretan en:

- Ser estrictos en las precauciones y contraindicaciones de estos fármacos.
- Valorar individualmente el beneficio/riesgo de los pacientes tratados con rosiglitazona.

AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO

- El objetivo principal de la terapia farmacológica intensiva sobre los pacientes con DM 2 es disminuir los acontecimientos CV. Las glitazonas, lejos de demostrar su eficacia en la reducción del riesgo, se han asociado claramente con aumento de peso, mayor incidencia de edemas e IC y un perfil lipídico no siempre favorable.
- Las glitazonas son un grupo de medicamentos que se incorporaron en el mercado con un esperanzador mecanismo de acción cuyos beneficios terapéuticos no acaban de demostrarse de forma contundente y sin embargo, su perfil de efectos adversos resulta cada vez más inquietante.

- Será necesario esperar a los resultados del estudio RECORD para confirmar los últimos hallazgos que atribuyen un mayor riesgo de cardiopatía isquémica a rosiglitazona. Sin embargo, los datos disponibles hasta el momento ponen en tela de juicio la seguridad de la misma en el terreno cardiovascular, y eso no es un buen augurio para un fármaco cuyo objetivo final es mejorar el RCV.
- La utilización de estos fármacos se debe hacer bajo las estrictas recomendaciones de la ficha técnica.

CONCLUSIONES

2 Recomendaciones de ácido fólico en la prevención de los defectos del tubo neural

Adecuación de las dosis de ácido fólico en la prevención de defectos congénitos

Marta Luisa Martínez-Frías y Grupo de Trabajo del ECEMC*

Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Med. Clin. 2007;128:609

El pasado mes, el Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC) publicaba este artículo en la revista Medicina Clínica, del que los propios autores solicitaban la máxima difusión, por considerar el tema tratado de alto interés. En él se analiza la utilización de ácido fólico (AF) en la prevención de los defectos del tubo neural (DTN).

El efecto beneficioso de la ingestión de AF durante los meses previos a la concepción y los primeros meses de embarazo ha sido demostrado en diversos estudios. Este artículo refleja que a pesar de que el consumo de AF ha aumentado sustancialmente, en el año 2004, todavía un 29% de las mujeres en el periodo postconcepcional y un 83% en el periodo preconcepcional no tomaron ácido fólico.

El único fármaco que ha demostrado su eficacia en la prevención de los DTN es el ácido fólico. El ácido fólico no está indicado y tiene categoría C de la FDA para uso en embarazo, por lo que no se debe utilizar para esta indicación.

La dosis empleada en los estudios y recomendada en la ficha técnica es de 0,4 mg diarios. Sin embargo, hasta hace unos años sólo estaba disponible la presentación de 5 mg y aunque ahora ya existen presentaciones con 0,4 mg, se siguen utilizando dosis excesivas. En Castilla y León, se estima que un 42% de las mujeres entre 15 y 45 años en tratamiento con AF, toman 5 mg diarios. (Fuente: Remedios primer trimestre 2007).

El mensaje del artículo se centra en dos aspectos relevantes:

- **Importancia del tratamiento:** Es preciso concienciar a las mujeres en edad fértil de la importancia de la ingesta de cantidades adecuadas de AF para la prevención de los DTN desde un mes previo a la concepción hasta el final del primer trimestre del embarazo.
- **Dosificación adecuada:** Se recomienda la utilización de la dosis autorizada y estudiada en los ensayos: 0,4 mg diarios, dada la disponibilidad de presentaciones de diversas dosis de AF en la actualidad.