

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 5, n.º 2 • marzo - abril 2007



Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Riesgo de fracturas en pacientes tratados con rosiglitazona y pioglitazona
- Pergolida: retirada del mercado en Estados Unidos
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Riesgo de fracturas en pacientes tratados con rosiglitazona y pioglitazona ■

En un número anterior del *butlletí* revisamos los efectos adversos de las tiazolidindionas (véase *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya* 2005; 3: 17-19). Recientemente se ha descrito un nuevo efecto adverso asociado al uso de estos antidiabéticos. El pasado 10 de abril, la AEMPS hizo pública una nota informativa alertando sobre un incremento del riesgo de fracturas en mujeres tratadas con rosiglitazona y pioglitazona. Esta nueva información se incluirá en las fichas técnicas.¹

Rosiglitazona

Los resultados de un estudio publicado recientemente han puesto de manifiesto un incremento del riesgo de fracturas óseas en mujeres tratadas con rosiglitazona. Se trata del estudio ADOPT (*A Diabetes Outcome and Progression Trial*), un ensayo clínico en el que se comparaba rosiglitazona con metformina y glibenclamida en 4.360 pacientes con diabetes de tipo 2. Sorprendentemente, se encontró que en las mujeres del grupo tratado con rosiglitazona la incidencia de fracturas óseas de húmero, mano y pie era de 2,74 por 100 pacientes-año, superior a la de las mujeres que recibieron metformina o glibenclamida (1,54 y 1,29 por 100 pacientes-año, respectivamente). No se registró un aumento del riesgo en hombres.² Un análisis intermedio de otro ensayo clínico en curso ha mostrado resultados similares.³

Pioglitazona

Posteriormente, en marzo pasado la FDA alertó sobre los resultados de un análisis de los datos globales de los ensayos clínicos con pioglitazona que también mostró un aumento del riesgo de fracturas en mujeres.⁴ La incidencia era de 1,9 por 100 pacientes-año en las mujeres tratadas con pioglitazona, en comparación con 1,1 en las mujeres de los grupos control (placebo u otro fármaco). No se registró un aumento del riesgo en hombres. La mayoría eran fracturas distales de extremidades superiores (antebrazo, mano, muñeca) o inferiores (pie, tobillo, tibia, peroné).^{1,4} La mayoría de los datos provienen del estudio PROactive (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*), un ensayo clínico comparativo con placebo en 5.238 pacientes con diabetes de tipo 2 y enfermedad vascular de más de 3 años de seguimiento.⁵

Hipótesis sobre el mecanismo de producción

El mecanismo por el que las mujeres tratadas con estos fármacos presentan mayor riesgo de fracturas es desconocido. Tampoco se han identificado factores de riesgo.

Las tiazolidindionas tienen un efecto agonista sobre un receptor nuclear específico [receptor gamma activado por un proliferador de peroxisoma (PPAR gamma)] que se encuentra en tejidos importantes en la acción de la insulina (tejido adiposo, músculos e hígado). La activación del PPAR gamma modula la transcripción de genes que responden a la insulina y que están implicados en el control del metabolismo de la glucosa y de los lípidos. El efecto farmacológico resultante es una disminución de la resistencia a la insulina.^{6,7}

Se ha señalado que en el hueso también se expresa el receptor nuclear que activan las tiazolidindionas (PPAR gamma), que está implicado en la diferenciación de los osteoblastos. Se ha sugerido que la activación del PPAR gamma daría lugar a una reducción de la formación de hueso y a una pérdida de masa ósea como consecuencia de una disminución de la osteoblastogénesis. De hecho, en algunos estudios en animales se ha visto una reducción de la densidad mineral ósea con tiazolidindionas.⁸

En humanos hay dos estudios que han evaluado este efecto. En el primero de ellos, se siguió durante 4 años una cohorte de 69 pacientes diabéticos de entre 70 y 79 años de edad tratados con tiazolidindionas, y se evidenció una disminución progresiva de la densidad mineral ósea en las mujeres.⁹ El otro estudio es un

ensayo clínico controlado con placebo en 50 mujeres postmenopáusicas en el que se estudió el efecto de la rosiglitazona sobre los marcadores bioquímicos de osteogénesis después de 14 semanas de tratamiento. En las mujeres tratadas con rosiglitazona se vio una disminución de estos marcadores y también una reducción de la densidad mineral ósea que se atribuyeron a una inhibición de la formación de hueso.¹⁰

Conclusión

Los datos procedentes de ensayos clínicos sugieren que en mujeres tratadas con pioglitazona o rosiglitazona hay un incremento del riesgo de fracturas, sobre todo de extremidades. Previamente, en algunos estudios se había encontrado una reducción de la densidad mineral ósea y se había sugerido que las tiazolidindionas podrían alterar la formación de hueso.

Por tanto, hay que tener presente este riesgo en las mujeres tratadas con estos fármacos y en las que se considere iniciar el tratamiento. La notificación de los casos de sospecha de osteoporosis o de fractura en pacientes tratados con rosiglitazona o pioglitazona nos ayudarán a conocer mejor el perfil de toxicidad de estos fármacos.

Especialidades farmacéuticas comercializadas en España

Rosiglitazona: Avandia®, Avandamet® (combinación con metformina), Avaglim® (combinación con glimepirida)

Pioglitazona: Actos®

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Rosiglitazona y pioglitazona: incremento de riesgo de fracturas en mujeres. Ref: 2007/05. 10 de abril de 2007. <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NL2007-05.pdf>
2. Kahn SE, Haffner SM, Heise SM, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.
3. Anónimo. GSK warns doctors about Avandia fracture risk. *Scrip* 2007; 3236: 16.
4. US Food and Drug Administration. 9 de marzo de 2007. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#actos>
5. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
6. European Medicines Agency. Actos. European Public Assessment Report. Scientific discussion. <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Actos/201400en6.pdf>
7. European Medicines Agency. Avandia. European Public Assessment Report. Scientific discussion. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Avandia/104300en6.pdf>
8. Watts NB, D'Alessio DA. Type 2 diabetes, thiazolidinediones: bad to the bone? *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3276-8.
9. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold KR, et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3349-54.
10. Grey A, Bolland M, Gamble G, Wattie D, Horne A, Davidson J, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1305-10.

Pergolida: retirada del mercado en Estados Unidos ■

En el número anterior del *butlletí* revisamos los nuevos datos sobre el riesgo de valvulopatías cardíacas asociadas al uso de pergolida y cabergolina, dos agonistas dopaminérgicos utilizados en la enfermedad de Parkinson (véase *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya* 2007; 5: 1-3).

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/es/dir88/doc4892.html>

■ Ketorolaco: restricción a uso hospitalario

En febrero pasado, la AEMPS anunció que el ketorolaco (Algikey®, Droal®, Tonum®, Toradol®) pasaría a tener calificación de medicamento de uso hospitalario, siguiendo las recomendaciones del Comité de Seguridad de Medicamentos (CSM).

En el contexto de un procedimiento de revisión de los AINE que el CSM inició en el año 2005, se realizó una reevaluación de la relación beneficio-riesgo de este medicamento. Las conclusiones fueron que los riesgos de hemorragia digestiva alta y de otras formas de gastrotoxicidad graves que se asocian al uso de ketorolaco son superiores al de otros AINE, especialmente cuando se utiliza fuera de las condiciones de uso autorizadas. Por otra parte, en España se ha objetivado que el uso fuera de las condiciones autorizadas está muy extendido.

Con el fin de minimizar estos riesgos, la AEMPS ha restringido la dispensación de ketorolaco al ámbito

A finales de marzo, la FDA anunció la retirada del mercado norteamericano de la pergolida a causa del riesgo de este efecto adverso.¹ 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.

Ante la sospecha de valvulopatía inducida por pergolida o cabergolina, notifiquen el caso en el Centro de Farmacovigilancia.

Bibliografía

1. U.S. Food and Drug Administration. Public Health Advisory. Pergolide (marketed as Permax). 29 de marzo de 2007. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/pergolide.htm>

hospitalario y recuerda que su uso se debe restringir a las indicaciones autorizadas (tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio moderado o grave, y tratamiento del dolor del cólico nefrítico sólo para formas parenterales), respetando la dosis máxima diaria (90 mg en adultos y 60 mg en personas de edad avanzada) y la duración máxima del tratamiento (2 días por vía oral, o 7 días por vía parenteral o tratamientos combinados por vía oral y parenteral).

Encontrarán más información en:

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2007-02_NI_ketorolaco-web.htm

■ Fibrosis sistémica nefrogénica por contrastes derivados del gadolinio

También en febrero pasado, la AEMPS divulgó una nota informativa en relación con la administración de contrastes para resonancia magnética que contienen gadolinio y la aparición de fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) en pacientes con insuficiencia renal grave.

La FSN se identificó por primera vez en 1997. Es una enfermedad progresiva que aparece en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave y que se caracteriza por fibrosis generalizada de la piel y del tejido conjuntivo que evoluciona hacia una afectación sistémica. Su etiología es desconocida. El diagnóstico se hace por biopsia cutánea.

No ha habido notificaciones de FSN en pacientes con función renal normal. La mayor parte de los casos notificados se han asociado al uso de gadodiamida, aunque también se han notificado por otros quelatos de gadolinio. No se conoce el mecanismo por el que algunos de estos productos pueden favorecer más que otros la aparición de FSN, pero se ha sugerido que podría estar relacionado con ciertas propiedades

fisicoquímicas que facilitarían la liberación de gadolinio. El depósito de gadolinio libre en los tejidos podría inducir fibrosis y el riesgo de FSN se incrementaría en los pacientes con insuficiencia renal grave a causa del alargamiento del tiempo de eliminación de este metal.

Por estos motivos, se contraindica el uso de gadodiamida en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), en trasplantados hepáticos, y en pacientes pendientes de trasplante hepático. En cuanto a otros quelatos de gadolinio, en pacientes con insuficiencia renal grave sólo se deben utilizar después de evaluar la relación beneficio-riesgo en cada caso individual.

Los contrastes con gadolinio comercializados en España son gadodiamida (Omniscan®), gadobenato de dimeglumina (Multihance®), gadobutrol (Gadograf®, Gadovist®), gadopentetato de dimeglumina (Magnevist®, Magnograf®), gadoterato de meglumina (Dotarem®), gadoteridol (Prohance®), gadoxetato sódico (Primovist®), y gadofosveset trisódico (Vasovist®).

Encontrarán más información en:

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2007_03_NI_GADOLINIO_Y_FSN.htm

Restricciones en el uso de telitromicina

La hepatotoxicidad por telitromicina (Ketek®) la tratamos en un número anterior del *butlletí* (véase *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya* 2006; 4: 6-7). A pesar de ser una reacción adversa conocida de este antibiótico, la descripción de casos extremadamente graves hizo que diferentes agencias reguladoras recomendaran precaución en su uso. También tratamos el empeoramiento de miastenia *gravis* inducido por este medicamento (véase *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya* 2005; 3: 15).

Hasta ahora, sus indicaciones autorizadas eran el tratamiento en adultos de la neumonía extrahospitalaria leve o moderada, la sinusitis aguda y la reagudización de la bronquitis crónica, y el tratamiento en mayores de 12 años de la amigdalitis y la faringitis por estreptococos del grupo A cuando se necesita una alternativa a los beta-lactámicos. Recientemente, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento ha revisado la eficacia y la seguridad de la telitromicina. Sus conclusiones se han hecho públicas en una nota informativa de la AEMPS en marzo.

En síntesis, se considera que la eficacia de la telitromicina está demostrada en las indicaciones aprobadas, pero su uso se puede asociar a empeoramiento de miastenia *gravis*, episodios de pérdida transitoria de conciencia, alteraciones visuales, y reacciones hepáticas potencialmente graves. Por este motivo, se considera necesario modificar las condiciones de uso autorizadas en relación con sinusitis, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, y faringitis/amigdalitis. En estas indicaciones, sólo se debe utilizar telitromicina o bien cuando se sospeche o esté probado que son causadas por cepas resistentes a macrólidos o beta-lactámicos, o bien en pacientes que no puedan ser tratados con estos antibióticos. Se recomienda a los prescriptores que tengan en cuenta las prevalencias locales de resistencias y las guías sobre uso de antibióticos. La FDA anunció recientemente que se retiraba la autorización para el uso de telitromicina en la sinusitis y la exacerbación aguda de la bronquitis crónica (<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Ketek>).

Por otra parte, el CHMP ha contraindicado formalmente el uso de telitromicina en pacientes con miastenia *gravis* y ha recomendado que en la ficha técnica se refuercen las advertencias sobre la posibilidad de episodios de pérdida de conciencia y de efectos sobre la visión.

Encontrarán más información en:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/telitromicina-abrilo7.htm>

© 2006. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Rafael Manzanera López. **Subdirector** Joan Serra Manetas.

Comité editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

Subscripciones: Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.es, o bien en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@ics.scs.es

ISSN 1696-4136 - Depósito Legal B-6420-2003



www.gencat.net/salut