

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 3, n.º 5 • octubre - diciembre 2005



Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Efectos adversos de las tiazolidindionas
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS
- VI Jornadas de Farmacovigilancia: "Hacia la prevención del riesgo"

Efectos adversos de las tiazolidindionas ■

Las tiazolidindionas son un grupo de antidiabéticos orales que estimulan un receptor nuclear específico (PPAR γ) y aumentan la sensibilidad a la insulina. A diferencia de las sulfonilureas, no estimulan la secreción de insulina. La **troglitazona** fue la primera tiazolidindiona comercializada en algunos países, pero fue retirada debido a una hepatotoxicidad idiosincrática grave y a veces mortal. Posteriormente, se comercializó la **pioglitazona** (Actos[®]) y la **rosiglitazona** (Avandia[®]).

Ambos fármacos son metabolizados por el hígado. La pioglitazona es metabolizada en parte por el CYP3A4, y sus metabolitos son activos y excretados por la bilis, pero hasta ahora no se han descrito **interacciones** de relevancia clínica con otros fármacos metabolizados por esta isoenzima. La rosiglitazona es metabolizada sobre todo por el CYP2C8, a metabolitos menos activos que son excretados principalmente por la orina. El gemfibrocilo aumenta la concentración plasmática de rosiglitazona, mientras que la rifampicina la disminuye.^{1,2}

Efectos cardiovasculares

La pioglitazona y la rosiglitazona pueden producir retención de líquidos con un incremento del volumen

plasmático. En los ensayos clínicos, los **edemas** han sido uno de los efectos adversos más frecuentes (3-5% de los pacientes tratados con glitazonas).³

La retención de líquidos puede exacerbar o precipitar una insuficiencia cardíaca, por lo que las glitazonas están contraindicadas en pacientes con historia de insuficiencia cardíaca.^{4,5} En un ensayo comparativo entre pioglitazona y glibenclamida en pacientes con insuficiencia cardíaca (grado II o III) durante 24 semanas, un 9,9% de los pacientes tratados con pioglitazona fueron hospitalizados por un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, en comparación con un 4,7% de los tratados con glibenclamida.¹ El riesgo de edema pulmonar e insuficiencia cardíaca aumenta en combinación con insulina. Por este motivo, la administración concomitante de glitazonas e insulina está contraindicada.^{4,7} Según dos estudios americanos, el riesgo de insuficiencia cardíaca en los pacientes tratados con una glitazona era entre 1,2 y 1,7 veces más alto que en los tratados con otro hipoglucemiante oral.^{8,9} No obstante, estos resultados deben interpretarse con cuidado, porque son estudios observacionales realizados en Estados Unidos, donde el tratamiento con una glitazona en caso de insuficiencia cardíaca moderada (clases I y II de la NYHA) y la combinación de una glitazona con insulina no están contraindicados.

Recientemente se ha publicado el ensayo PROactive (*PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular*

Events) de pioglitazona en la prevención secundaria de los acontecimientos macrovasculares en pacientes con diabetes de tipo 2.¹⁰ Entre los tratados con pioglitazona, un 6% ingresaron a causa de una insuficiencia cardíaca, en comparación con un 4% del grupo placebo (diferencia significativa), aunque no se registraron diferencias entre los dos grupos en la mortalidad. El uso de pioglitazona también se asoció a un aumento en la incidencia de edemas no atribuibles a insuficiencia cardíaca.

El riesgo de edemas y de insuficiencia cardíaca también puede aumentar cuando se administran glitazonas en combinación con AINE.^{4,5}

No se han descrito efectos adversos sobre la presión arterial con el uso de tiazolidindionas, a pesar del incremento del volumen plasmático; algunos datos sugieren una reducción modesta de la presión arterial.¹⁴ En cambio, el incremento de volumen plasmático se ha relacionado con una ligera reducción del hematocrito y la concentración de hemoglobina que pueden aparecer por hemodilución.^{3,5}

Hepatotoxicidad

Aunque el riesgo de hepatotoxicidad asociado al uso de pioglitazona y rosiglitazona parece inferior al descrito con troglitazona, se han publicado algunos casos de efectos adversos hepáticos por pioglitazona y por rosiglitazona.^{11,12} Se recomienda una determinación basal de ALT y posteriormente cada dos meses durante el primer año de tratamiento. Las glitazonas están contraindicadas en pacientes con una enfermedad hepática. La aparición de una disfunción hepática clínica o una elevación de las ALT más de 3 veces el límite superior de lo normal hacen necesario suspender el tratamiento con estos fármacos.^{4,5}

Alteraciones metabólicas y lipídicas

Las tiazolidindionas pueden alterar el metabolismo lipídico.¹³ La rosiglitazona puede producir un pequeño aumento de la concentración de colesterol total, de las LDL y las HDL, pero los cocientes LDL/HDL y colesterol total/HDL prácticamente no se modifican. La pioglitazona parece tener un efecto favorable sobre las HDL y los triglicéridos. No obstante, no se conocen las implicaciones clínicas de estos cambios.¹⁴

Durante el tratamiento con estos fármacos, se ha descrito aumento de peso de magnitud similar al observado con sulfonilureas, y pueden aumentar la grasa subcutánea. Dado que después de añadir una tiazolidindiona a una sulfonilurea se puede producir hipoglucemia, hay que vigilar la glucemia y ajustar la dosis de sulfonilurea.¹⁴

Otros efectos adversos

Aunque muy raros, se han descrito casos de angioedema, urticaria, leucopenia y alteraciones de la visión en pacientes tratados con tiazolidindionas.^{4,5}

Notificaciones de reacciones adversas

Hasta noviembre de 2005, en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña se han recibido dos notificaciones espontáneas de sospecha de reacción adversa a pioglitazona (un caso de aumento de peso y uno de edemas en extremidades inferiores) y siete de sospecha de efectos indeseados a rosiglitazona (dos casos de angioedema, dos de leucopenia, uno de insuficiencia cardíaca, uno de anemia, y uno de náuseas y mareo).

Conclusión

Pioglitazona y rosiglitazona pueden producir retención de líquidos, con edema y anemia, y se han asociado a un riesgo de edema pulmonar e insuficiencia cardíaca que se incrementa en pacientes con antecedentes o que son tratados con insulina. También se han descrito casos de hepatotoxicidad.

No se deben utilizar en pacientes con enfermedad hepática o con insuficiencia cardíaca, y es necesaria una vigilancia cuidadosa de la función hepática y cardíaca de los pacientes tratados con estos fármacos, sobre todo al inicio del tratamiento.

Ante la sospecha de una reacción adversa a una tiazolidindiona, hay que notificar el caso en el Centro de Farmacovigilancia.

Bibliografía

- 1 Anónimo. Pioglitazone, rosiglitazone. En monothérapie de deuxième ligne: non justifiée par l'évaluation clinique. Rev Prescrire 2005; 25: 175-9.
- 2 Scheen AJ. Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents. An update. Drug Safety 2005; 28: 601-31.
- 3 Cheng AYY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. CMAJ 2005; 172: 213-26.
- 4 Actos. Resumen de las características del producto. <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Actos/H-285-PI-es.pdf>
- 5 Avandia. Resumen de las características del producto. <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Avandia/H-268-PI-es.pdf>
- 6 Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med 2004; 351: 1106-18.
- 7 Scheen AJ. Combined thiazolidinedione-insulin therapy. Should we be concerned about safety? Drug Safety 2004; 27: 841-56.

- 8 Delea TE, Edelsberg JS, Hagiwara M, Oster G, Phillips LS. Use of thiazolidinediones and risk of heart failure in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2.983-99.
- 9 Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. A consensus statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2003; 108: 2.941-8.
- 10 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: 1.279-89.
- 11 Marcy TR, Britton ML, Blevins SM. Second-generation thiazolidinediones and hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1.419-23.
- 12 Farley-Hills E, Sivasankar R, Martin M. Fatal liver failure associated with pioglitazone. *BMJ* 2004; 329: 429.
- 13 Anónimo. Efectos indeseados de los nuevos tratamientos de la diabetes. *Butlletí Groc* 2001; 14: 5-7.
- 14 Krentz AJ. Adverse effects of new treatments for diabetes: part 2. *Adv Drug React Bull* 2005; 231: 887-90.

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>

■ Bifosfonatos y osteonecrosis maxilar

Durante el mes de noviembre de 2005, la AEMPS ha alertado de la aparición de casos de osteonecrosis maxilar en pacientes oncológicos y ha anunciado cambios en las fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas que con-

tienen pamidronato (Aredia®, Linoten®, Pamifos®, Xinsidona®) y ácido zoledrónico (Zometa®). Se incluirá información sobre este efecto adverso y recomendaciones específicas para su prevención (llevar a cabo una revisión dental previa al inicio del tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa y evitar procedimientos odontológicos en el transcurso del mismo).

Recordarán que este problema de seguridad lo tratamos en un número anterior del *butlletí* (véase *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya* 2005; 3: 9-11), en el que señalábamos que en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña habíamos recibido sólo un caso. Queremos destacar que desde la publicación de aquel número del *butlletí*, hemos ido recibiendo más notificaciones de osteonecrosis maxilar en pacientes tratados con bifosfonatos. Por esto agradecemos la atención que dispensan al *butlletí* y su colaboración con el Programa de Notificación Espontánea.

Encontrarán más información en

http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont_bisfosfonatos.htm

Tabla. Bifosfonatos comercializados en España e indicaciones autorizadas.

Indicaciones	Alendronato oral	Clodronato oral	Etidronato ¹ oral	Ibandronato i.v.	Pamidronato i.v.	Risedronato oral	Tiludronato oral	Zoledronato i.v.
	Fosamax® Fosamax semanal®	Bonefos®	Difosfen® Osteum®	Bondronat®	Aredia® Linoten® Xinsidona®	Actonel® Actonel semanal® Acrel®	Skelid®	Zometa®
Osteoporosis postmenopáusica	✓	-	✓	-	-	✓	-	-
Osteoporosis inducida por corticoides	-	-	-	-	-	✓	-	-
Enfermedad de Paget	-	-	✓	-	✓	✓	✓	-
Hipercalcemia inducida por tumores	-	✓	-	✓	✓	-	-	✓
Metástasis óseas osteolíticas	-	-	-	✓ ²	✓ ³	-	-	✓ ⁴

¹ También está autorizado en la prevención y el tratamiento de osificaciones heterotópicas debidas a lesión de la médula espinal o por reemplazo quirúrgico de la cadera.

² Metástasis de cáncer de mama.

³ Metástasis de cáncer de mama y mieloma múltiple.

⁴ Metástasis de procesos malignos en general.

VI Jornadas de Farmacovigilancia: "Hacia la prevención del riesgo"

El Sistema Español de Farmacovigilancia va a celebrar en **Madrid** los días **30 y 31 de marzo de 2006** las **VI Jornadas de Farmacovigilancia**, organizadas por la Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad de Madrid y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

El programa diseñado por el Comité Científico aborda aspectos de las distintas actividades encaminadas a minimizar el riesgo asociado al uso de medicamentos, así como a la necesidad de reforzar las actividades de farmacovigilancia tanto en poblaciones especialmente vulnerables (como los ancianos, los niños o las mujeres embarazadas) o con patologías específicas como en medicamentos con una actividad farmacológica novedosa.

Las Jornadas están dirigidas a todos los profesionales sanitarios interesados en la farmacovigilancia y las reacciones adversas a los medicamentos. Os animamos a asistir y a participar activamente.

Encontrarán más información en <http://www.jfv2006.com>

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

Comité editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, M^a 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