NATALIA GARCÍA DEL BUSTO
SERVICIO DE FARMACIA. HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU. BARCELONA.

Toxicidad cardiovascular de la rosiglitazona

La rosiglitazona es un antidiabético oral que pertenece al grupo de las tiazolidindionas, indicada para el tratamiento de la diabetes tipo II, sola o en combinación con metformina o metformina más una sulfonilurea. Actúa disminuyendo la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, musculoesquelético e hígado. Reduce la producción de glucosa hepática y aumenta la utilización periférica de glucosa. En junio de 2007 se publicó en el New England Journal of Medicine un metaanálisis que asociaba, con el tratamiento de rosiglitazona, un incremento del riesgo de infarto de miocardio y muerte por causas cardiovasculares.

Via de administración
- Oral

Indicación
- Rosiglitazona está indicada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2
- En pacientes con cardiopatía isquémica, rosiglitazona solamente debería utilizarse después de una cuidadosa evaluación del riesgo individual de cada paciente

Efecto adverso observado
- Incremento del riesgo de infarto de miocardio y del riesgo de muerte por causas cardiovasculares

Recomendación
- Ceñirse estrictamente a las condiciones de uso autorizadas en las fichas técnicas de los medicamentos con rosiglitazona
- Los beneficios de rosiglitazona en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 continúan superando a sus potenciales riesgos, manteniendo un balance beneficio/riesgo favorable en sus condiciones de uso autorizadas

Los criterios de inclusión de estudios en este metaanálisis fueron: duración del estudio de más de 24 semanas, el uso de un grupo control aleatorizado que no recibiera rosiglitazona y la disponibilidad de los datos para el infarto de miocardio y la muerte por causas cardiovasculares. Según estos criterios se incluyeron 42 ensayos clínicos con los siguientes resultados: la razón de probabilidad para el infarto de miocardio en el grupo de pacientes tratados con rosiglitazona, en comparación con el grupo control fue de 1,43 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,03-1,98; p = 0,03) y la razón de probabilidad para la muerte por causas cardiovasculares de 1,64 (IC del 95%: 0,98-2,74, p = 0,06). Por tanto, concluyeron que el tratamiento con rosiglitazona estaba asociado a un incremento significativo del riesgo de infarto de miocardio y a un incremento del riesgo de muerte por causas cardiovasculares al límite de la significación estadística.

GlaxoSmithKline (GSK), fabricante de las especialidades con rosiglitazona, ha manifestado su desacuerdo con los resultados publicados de este estudio, aludiendo a sus limitaciones. Afirma que una completa evaluación científica de toda la información no confirmaría las dudas de seguridad generadas originalmente. Expone que la rosiglitazona es el antidiabético oral más estudiado, cuenta con 116 estudios clínicos con más de 52.000 pacientes, 3 estudios epidemiológicos en más de 1,3 millones de pacientes y 4 estudios a largo plazo que se están desarrollando actualmente. Resume que no hay evidencia consistente de que rosiglitazona incremente el riesgo de infarto o muerte cardiovascular en comparación con otros antidiabéticos orales.

Por su parte, la Agencia Europea de Medicamentos (EMEA) concluye (a 18 de octubre de 2007) que:

- Los beneficios de rosiglitazona en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 continúan superando a sus potenciales riesgos, manteniendo un balance beneficio/riesgo favorable en sus condiciones de uso autorizadas.
- No obstante, en pacientes con cardiopatía isquémica, rosiglitazona solamente debería utilizarse después de una cuidadosa evaluación del riesgo individual.
- El uso combinado de rosiglitazona e insulina solamente debería llevarse a cabo en casos excepcionales y bajo una estrecha supervisión médica. Esta combinación aumenta el riesgo de retención de líquidos y de insuficiencia cardíaca.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMyPS) informa que algunos de los ensayos clínicos de la revisión del *New England Journal of Medicine* incluían pacientes que se trataron sin seguir las condiciones de uso aprobadas en la Unión Europea. Por tanto, considera necesario recordar a los profesionales sanitarios que sigan estrictamente las condiciones de uso autorizadas en las fichas técnicas de los medicamentos con rosiglitazona. ■

Bibliografía general

Catálago de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de COF; 2007.
Comunicación sobre riesgos de medicamentos de la AEMyPS. Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano. Ref: 2007/08; 24 de mayo de 2007.
Fichas técnicas de: Avandia, Avandamet y Avaglim.
Fundació Institut Català de Farmacologia. Nuevos datos sobre la toxicidad cardiovascular de la rosiglitazona. Bulletí groc. 2007;20.
Micromedex Inc. Englewood: Micromedex Healthcare series; 2007.
Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med (Boston). 2007;14;2457.
Rosiglitazona y pioglitazona. Evaluación crítica de los ensayos PROactive y DREAM. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 2007;15(2).

Valvulopatía cardíaca asociada al tratamiento con cabergolina

La cabergolina es un agonista dopaminérgico indicado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson como terapia adyuvante a la levodopa, administrada en combinación con un inhibidor de la dopa-decarboxilasa. También está indicada para evitar la lactación fisiológica, inmediatamente después del parto y para la supresión de la lactación ya establecida, así como el tratamiento de disfunciones asociadas con hiperprolactinemia, incluyendo amenorrea, oligomenorrea, anovulia y galactorrea.
Al igual que la pergolida, ambos son agonistas dopaminérgicos derivados ergóticos, lo que parece estar relacionado con el riesgo de presentar valvulopatía cardíaca.

Via de administración
- Oral

Indicación
- Tratamiento de la enfermedad de Parkinson como terapia adyuvante a la levodopa administrada en combinación con un inhibidor de la dopa-decarboxilasa
- Para evitar la lactación fisiológica, inmediatamente después del parto y para la supresión de la lactación ya establecida
- Tratamiento de disfunciones asociadas con hiperprolactinemia, incluyendo amenorrea, oligomenorrea, anovulia y galactorrea

Efecto adverso observado
- Valvulopatía cardíaca, que incluye pericarditis, pleuritis y fibrosis retroperitoneal

Recomendación
- Se restringe su uso para tratamiento de segunda línea en pacientes que no toleren o no respondan a un agonista dopaminérgico no ergótico
- Se deben realizar ecocardiogramas de forma periódica a los pacientes que están en tratamiento con este fármaco

En noviembre de 2004, la AEMyPS ya emitió una nota informativa sobre los riesgos cardíacos asociados a la pergolida. Y ahora, en abril de 2007, a raíz de dos estudios publicados en enero de este año en el *New England Journal of Medicine*, la AEMyPS informa sobre riesgos similares para la cabergolina.

En el primer estudio, Zanetini et al concluyen que la prevalencia de regurgitación valvular es del 28,6% para la cabergolina y del 23,4% para la pergolida, frente al 5,6% observado en el grupo control y un 0% para agonistas dopaminérgicos no ergóticos.

El riesgo relativo de presentar regurgitación valvular moderada o grave para la cabergolina fue: 4,6 regurgitación mitral, 7,3 regurgitación aórtica y 5,5 regurgitación tricuspídea. Para la pergolida fue de: 6,3, 4,2 y 5,6, respectivamente.

En el segundo estudio, Shade et al también concluyeron que había un exceso de riesgo de regurgitación valvular cardíaca de nuevo diagnóstico. Para la cabergolina fue de 33 casos por cada 10.000 personas expuestas al año, para la pergolida fue de 30 casos por cada 10.000 y 5,5 por cada 10.000 para los no expuestos a agonistas dopaminérgicos.

También se observó que no hay asociación con tal riesgo si la cabergolina se administra en dosis de 3 mg/día o inferiores, o durante menos de 6 meses, independientemente de la dosis.

A partir de estos datos, la AEMyPS ha adoptado las siguientes medidas, en cuanto al uso de la cabergolina para el tratamiento del Parkinson:

- Se restringe a terapia de segunda línea en pacientes que no toleren o no respondan al tratamiento con un derivado no ergótico, tanto en monoterapia como en combinación con levodopa y un inhibidor de la dopa-decarboxilasa.
- Su uso está contraindicado en pacientes con evidencia anatómica de valvulopatía cardíaca y/o con antecedentes de trastornos fibróticos pulmonares, pericárdicos y retroperitoneales.
- Se debe realizar un ecocardiograma al inicio del tratamiento para descartar cualquier evidencia anatómica de valvulopatía cardíaca y de forma periódica durante todo el tratamiento. Se debe interrumpir este tratamiento si se detecta comienzo o empeoramiento de una regurgitación, retracción o engrosamiento valvular. ■

Bibliografía general

Catálago de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de COF; 2007.
Comunicación sobre riesgos de medicamentos de la AEMyPS. Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano. Ref: 2007/06; 20 de abril de 2007.
Informe del Grupo de Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de los agonistas dopaminérgicos y el riesgo de valvulopatía. Disponible en: http://www.sen.es/pdf/2007/comunicado_valvulopatia.pdf
Micromedex Inc. Englewood: Micromedex Healthcare series; 2006.
Schade R, Anderson F, Suissa S, et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. N Engl J Med. 2007;356:29-38.
Zanettini R, Antonini A, Gatto G, et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. N Engl J Med. 2007:356:39-46.