

Ficha de Evaluación Terapéutica

Nº 4 - 2001

ROSIGLITAZONA

Rosiglitazona (Avandia®) es un antidiabético oral derivado de las tiazolidindionas, que se administra asociado a metformina o sulfonilureas. Es un fármaco de diagnóstico hospitalario (DH). El tratamiento con rosiglitazona sólo debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la diabetes tipo 2.

INDICACIÓN

Rosiglitazona está indicada sólo en combinación para el tratamiento oral de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con control glucémico insuficiente a pesar de recibir la dosis máxima tolerada en monoterapia con metformina o sulfonilurea:

- en combinación con metformina sólo en pacientes obesos
- en combinación con una sulfonilurea sólo en pacientes con intolerancia a metformina o en los que metformina está contraindicada¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA

Los derivados de las tiazolidindionas disminuyen la resistencia a la insulina en el músculo y aumentan la recaptación de la glucosa. En menor medida, disminuyen la resistencia a la glucosa en el hígado y la producción de glucosa hepática. Las tiazolidindionas disminuyen también las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres y por ello, pueden, indirectamente, mejorar la sensibilidad a la glucosa².

El mecanismo de acción de las tiazolidindionas está todavía en investigación. Algunas de sus acciones están mediadas por la unión y activación del receptor hormonal nuclear PPAR γ (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas)^{2,3}. La activación de los receptores PPAR γ regula la transcripción de los genes responsables de las acciones celulares de la insulina, especialmente aquéllos implicados en el control de la producción, transporte y utilización de glucosa³.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia clínica de rosiglitazona en tratamiento combinado con sulfonilurea o metformina se ha evaluado en varios ensayos clínicos. Se necesitan estudios que comparen el tratamiento de rosiglitazona más metformina o sulfonilurea, con el tratamiento combinado de metformina más sulfonilurea o insulina.

Existen datos publicados de un ensayo de 26 semanas de duración, doble-ciego y controlado que analiza la eficacia de 2 mg/día y 4 mg/día de rosiglitazona en combinación con sulfonilurea. La terapia de combinación con rosiglitazona se asocia con descensos significativos de la glucemia en ayunas comparado con la basal y con el control (sulfonilurea más placebo)⁴. En relación a la HbA_{1c}, con la asociación se obtuvieron descensos significativos comparado con el basal (-0,5%, -0,9%) y comparado con el control. El efecto máximo se vio entre las semanas 4-16⁴.

En pacientes mal controlados con dosis de 2,5 g/día de metformina, la adición de 4 mg/día de rosiglitazona al tratamiento produjo una reducción media de la glucemia en ayunas de 40 mg/dl y la adición de 8 mg/día una disminución de 53 mg/dl, en relación a la conseguida con metformina sola. Esto supone que tras 26 semanas de tratamiento obtuvieron una reducción de al menos 30 mg/dl un 45% de los pacientes tratados con 4 mg/día de rosiglitazona, un 61% de los tratados con la dosis de 8 mg/día y un 20% en los tratados con metformina sola. En lo que se refiere a los niveles de HbA_{1c}, los pacientes tratados con metformina y rosiglitazona experimentaron reducciones medias de 1% (4 mg) y de 1,2% (8 mg), frente a aquéllos tratados sólo con metformina. Esto supuso que un 45% de los tratados con 4 mg de rosiglitazona y el 52% de los tratados con 8 mg obtuvieron una reducción de al menos 0,7 puntos en el porcentaje de HbA_{1c}, objetivo alcanzado sólo por el 11% de los tratados exclusivamente con metformina⁵.

Actualmente, la experiencia de ensayos clínicos con rosiglitazona se limita a 2 años, por lo que no se han demostrado los beneficios a largo plazo de la terapia con rosiglitazona¹.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Rosiglitazona no debe utilizarse en monoterapia sino en combinación con otro antidiabético. El tratamiento con rosiglitazona se suele iniciar con 4 mg al día¹.

Combinación con metformina. Esta dosis se puede incrementar hasta 8 mg/día después de 8 semanas, si precisa un mejor control de la glucemia¹.

Combinación con una sulfonilurea. No existe experiencia con dosis de rosiglitazona superiores a 4 mg/día en combinación con sulfonilurea¹.

Rosiglitazona se puede administrar en una o dos tomas diarias, con o sin alimentos. No es necesario ajustar la dosis en ancianos, en insuficiencia hepática, ni en insuficiencia renal leve o moderada (aunque no debe utilizarse en insuficiencia renal severa). No se dispone de datos sobre el empleo de rosiglitazona en pacientes menores de 18 años, por lo que no se aconseja su uso en este grupo de edad¹.

EFFECTOS ADVERSOS

Más de 4.500 pacientes han sido tratados con rosiglitazona en ensayos clínicos y más de 2.000 han sido tratados durante 12 meses o más⁴.

La administración de rosiglitazona junto con una sulfonilurea o metformina no aumentó la frecuencia de efectos adversos debidos a estos fármacos. Las reacciones adversas que ocurrieron con la terapia combinada incluyeron anemia, hipoglucemia, hiperglucemia, dolor de cabeza, diarrea, flatulencia, náuseas, dolor abdominal, dispepsia, fatiga y aumento de peso. La frecuencia de estas reacciones adversas se situó entre 1% - 10%⁴.

Un efecto de clase de los agonistas PPAR γ es la expansión del volumen plasmático, que puede producir edemas o una leve hemodilución. La retención hídrica también podría exacerbar una insuficiencia cardíaca existente o desencadenar insuficiencia cardíaca en los pacientes con antecedentes. En los ensayos clínicos los edemas se produjeron en el 3% de los pacientes tratados con rosiglitazona más una sulfonilurea y en el 4,4% de los pacientes tratados con rosiglitazona más metformina. En estos estudios los edemas condujeron al abandono en menos del 1% de los pacientes¹.

Se dieron casos de insuficiencia cardíaca, con una frecuencia muy baja, en ensayos clínicos de rosiglitazona en combinación con una sulfonilurea (0,6%) o con metformina (0,3%). Cuando se asoció rosiglitazona con insulina la incidencia fue 4 veces mayor (2,5%)⁴.

Se ha descrito aumento de peso con la terapia combinada. En estudios de 24 meses, rosiglitazona combinada con metformina se asoció con un aumento medio de peso del 3,7%, y un aumento medio del 6,3% cuando se administró con una sulfonilurea⁴.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de hepatotoxicidad inducida por rosiglitazona. El número de reacciones adversas hepáticas ocurridas en EE.UU. con rosiglitazona después de su comercialización no ha sido superior a la declarada en los ensayos clínicos (0,2%)⁴.

INTERACCIONES

Rosiglitazona se metaboliza principalmente por el CYP2C8, mientras que el CYP2C9 representa una vía menor. No se han realizado estudios de interacción "in vivo" con sustratos del CYP2C8 (cerivastatina y paclitaxel). La posibilidad de que se produzca una interacción clínicamente relevante con cerivastatina es baja. En el caso de paclitaxel, aunque no se prevé que rosiglitazona afecte su farmacocinética, es posible que la utilización concomitante de lugar a una inhibición del metabolismo de rosiglitazona. Por tanto, deben tomarse precauciones durante la administración concomitante con paclitaxel¹.

La administración concomitante con los antidiabéticos orales metformina, glibenclamida y acarbose no dio lugar a ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante. El consumo moderado de alcohol, junto con rosiglitazona, no modifica el control de la glucemia¹.

No se han observado interacciones clínicamente relevantes con digoxina, warfarina, (sustrato de CYP2C9), nifedipino, etinilestradiol o noretisterona (sustrato de CYP3A4) después de la administración de rosiglitazona¹.

CONTRAINDICACIONES

La administración de rosiglitazona está contraindicada en pacientes con:

- hipersensibilidad conocida a rosiglitazona o a cualquiera de los excipientes, o
- insuficiencia cardíaca o historia de insuficiencia cardíaca (estadios I a IV NYHA), o
- insuficiencia hepática.

Rosiglitazona está contraindicada en combinación con insulina^{1,4}.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

No existe experiencia clínica con rosiglitazona en combinación triple con otros antidiabéticos orales¹.

Rosiglitazona puede producir retención de líquidos, lo que podría exacerbar o desencadenar insuficiencia cardíaca. El tratamiento con rosiglitazona debe interrumpirse si se produce un deterioro de la función cardíaca. La incidencia es mayor si se administra con insulina, por lo que está contraindicada en combinación con ella. También hay más frecuencia con historia de insuficiencia cardíaca, en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Debido a que los AINE y rosiglitazona se asocian con retención de líquidos, su administración concomitante puede incrementar el riesgo de edema¹.

Aunque hasta el momento no hay evidencias de hepatotoxicidad asociada al tratamiento con rosiglitazona, queda por conocer si los casos de hepatotoxicidad asociados a troglitazona son una característica del grupo de las tiazolidindionas o sólo de troglitazona⁶. Por ello, se recomienda una monitorización estrecha de las enzimas hepáticas^{4,7,8}.

En todos los pacientes se debe comprobar el nivel de enzimas hepáticas antes de comenzar el tratamiento con rosiglitazona, no debiendo iniciarse en pacientes con niveles basales incrementados de enzimas hepáticas (ALT > 2,5 veces el límite superior de la normalidad, LSN) o ante cualquier otra evidencia clínica de enfermedad hepática. Tras iniciar el tratamiento con rosiglitazona se recomienda monitorizar las enzimas hepáticas cada dos meses durante los primeros doce meses y después periódicamente. Si se incrementan los niveles de ALT por encima de 3 veces el LSN, se deben volver a evaluar los niveles de enzimas hepáticas tan pronto como sea posible. Si los niveles de ALT permanecen por encima de 3 veces el LSN, el tratamiento debe ser interrumpido. Si algún paciente desarrolla síntomas que sugieran una disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/u oscurecimiento de la orina de origen desconocido, se deben comprobar las enzimas hepáticas. La decisión de continuar el tratamiento con rosiglitazona debe basarse en el juicio clínico hasta que se disipen los resultados del laboratorio. Si se observa ictericia, debe interrumpirse el tratamiento¹.

Durante los ensayos clínicos se administró rosiglitazona a mujeres premenopáusicas. Aunque en los estudios preclínicos se observó un desequilibrio hormonal, no se han detectado efectos adversos significativos asociados con alteraciones menstruales. Como consecuencia de la mejoría de la sensibilidad a la insulina, se puede producir una reanudación de la ovulación en pacientes que presentan anovulación debida a la resistencia a la insulina. Se debe advertir a las pacientes del riesgo de embarazo y si una paciente desea quedarse embarazada o se produce un embarazo, el tratamiento debe interrumpirse¹.

EMBARAZO Y LACTANCIA

No existen datos adecuados sobre la utilización de rosiglitazona en mujeres embarazadas, por lo que no debe utilizarse durante el embarazo¹.

Se ha detectado rosiglitazona en la leche de animales de experimentación. No se sabe con certeza si la lactancia producirá exposición del lactante al fármaco. Por tanto, no se debe utilizar rosiglitazona en mujeres durante el periodo de lactancia¹.

CONCLUSIÓN

Rosiglitazona es un antidiabético oral eficaz en el tratamiento de la diabetes tipo 2 que únicamente se recomienda en pacientes que no pueden tomar metformina y sulfonilurea en combinación o, en aquéllos que tienen una respuesta glucémica inadecuada a pesar de haber intentado un tratamiento con metformina y sulfonilurea asociadas. En estos pacientes rosiglitazona debería utilizarse en combinación bien con metformina o con una sulfonilurea, como una alternativa a la insulina⁹.

No se conocen todavía la eficacia a largo plazo (más de 2 años) en el mantenimiento de los niveles de glucemia, el impacto a largo plazo sobre los factores de riesgo cardiovascular, la incidencia en las complicaciones micro y macrovasculares, el impacto en la calidad de vida y la mortalidad⁹. Queda por conocer si los casos de hepatotoxicidad asociados a troglitazona son una característica de grupo o sólo de troglitazona.

Especialidades comercializadas con Rosiglitazona

Nombre Registrado	Presentación	Precio (pts)
Avandia	4 mg 28 comprimidos	7.032
	4 mg 56 comprimidos	14.064
	8 mg 28 comprimidos	10.756

Principio Activo	Dosis Diaria Definida (DDD)	Coste Tratamiento Día de la DDD (pts)
Rosiglitazona	6 mg	288-377
Tolbutamida	1500 mg	23-35
Glibenclamida	10 mg	8-25
Glicazida	160 mg	29-47
Glimepirida	2 mg	49-54*
Metformina	2000 mg	22
Acarbose	300 mg	121-141
Repaglinida	6 mg	119-442

* Presentación de 2 mg

TIPO	CLASIFICACIÓN DEL POTENCIAL TERAPÉUTICO
D	SIN CALIFICACIÓN (existe poca bibliografía y/o hay poca experiencia de uso)

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Avandia®. Laboratorios GlaxoSmithKline.
2. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR and Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. Ann Intern Med 2001;134:61-7.
3. Rosiglitazona. Panorama Actual del Medicamento 2001;25(242):283-6.
4. Rosiglitazone (Avandia®). An oral thiazolidinedione hypoglycaemic agent for the treatment of type 2 diabetes. Midland Therapeutic Review and Advisory Committee, Department of Medicines Management, Keele University 2000;september.
5. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R and Salzman A. Effect of

metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial. JAMA 2000;283:1695-1702.

6. Tolman KG. Thiazolidinedione hepatotoxicity: a class effect? UCP 2000;Supplement 113:29-33
7. Substituting for troglitazone (Rezulin). The Medical Letter 2000;42(1076):36.
8. Riddle M. Combining sulfonylureas and other oral agents. Am J Med 2000;108(6^a):15S-22S.
9. Guidance on rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. NICE Technology Appraisal Guidance N° 9. August 2000.

Información:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas
Pza. de la Paz, s/n, 4ª planta
31002 PAMPLONA
Tel.: 948 429 047
Fax: 948 429 010



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas