



## EDITORIAL

### La historia de la rosiglitazona: mensajes clave

### The history of rosiglitazone: key messages

Joana Nicolau Ramis y Lluís Masmiquel Comas\*

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de mortalidad en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), pudiendo llegar a explicar hasta el 70% de las muertes<sup>1</sup>. Por tanto, considerando que la principal razón para diagnosticar y tratar la diabetes no es normalizar la glucemia sino prevenir sus complicaciones, es llamativo que los datos disponibles hasta ahora sobre el efecto cardiovascular de los diferentes hipoglucemiantes sean escasos y poco consistentes<sup>2</sup>. En relación con este hecho, once años después de la aprobación de la rosiglitazona (RSG) para el tratamiento de la DM2, su relación con un posible aumento del riesgo de isquemia miocárdica sigue siendo objeto de discusión.

La RSG fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en mayo de 1999. Durante el proceso de revisión, un miembro de la FDA ya expresó su preocupación sobre la existencia de edema y cambios no deseables en el peso y el perfil lipídico, recomendando un estudio postautorización como condición para su aprobación<sup>3</sup>. A los pocos meses, un experto en diabetes, el Dr. John Buse, manifestó abiertamente la posibilidad de que la RSG tuviera efectos nocivos sobre el sistema cardiovascular. A consecuencia de ello, se vio obligado a firmar un documento a instancia de la empresa *Glaxo Smith Kline* (GSK) en el cual se comprometía a modificar algunos datos a favor de la RSG<sup>4</sup>. Una investigación de este hecho por parte de una comisión del Senado de los Estados Unidos concluyó literalmente que «*los documentos en poder de la Comisión plantean serias preocupaciones sobre la cultura de liderazgo de GSK. Más grave aún es quizá nuestro temor de que la situación con el Dr. Buse sea parte de un patrón de comportamiento más preocupante por parte de los ejecutivos farmacéuticos*». Un

año después se permitió su comercialización en Europa, también con algunas dudas y a condición de que se diseñara un estudio prospectivo para evaluar los efectos cardiovasculares de esta molécula<sup>5–8</sup>.

En los años siguientes a su comercialización, se publicaron numerosos artículos que ponían énfasis en los resultados sobre variables intermedias (marcadores de riesgo cardiovascular) y sugerían un posible efecto beneficioso sobre el proceso aterosclerótico. Así, se comunicaban disminuciones de marcadores proinflamatorios (proteína C reactiva, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad [LDLc] pequeñas y densas, interleucina-6), un incremento de moléculas antiinflamatorias (adiponectina) y una mejoría de la disfunción endotelial<sup>9,10</sup>.

Por el contrario, en septiembre de 2005, un metanálisis con los 37 ensayos aleatorizados existentes llevado a cabo por GSK evidenciaba un mayor riesgo de presentar un IAM (*hazard ratio* [HR] de 1,31; intervalo de confianza [IC] de 95% 1,01–1,7). Dicho análisis se publicó en la página web de la compañía y se informó de los resultados a las agencias reguladoras, resultando en la modificación de la ficha técnica por parte de la *European Medication Agency* (EMA), aunque no de la FDA, respaldando la decisión en la pobre calidad estadística (pocos eventos y estos eran reportados por cada investigador sin unificación de definiciones)<sup>6,11</sup>. Este hecho ha sido criticado en el sentido de que la publicación en una página web no es suficiente y en ningún caso podría substituir la publicación de los resultados en una revista científica o mediante una comunicación formal de los resultados a la comunidad médica. De hecho, a finales de 2006, la RSG ocupaba una importante cuota del mercado de los hipoglucemiantes en los Estados Unidos (EE.UU.) (3,3 billones de dólares anuales) por delante de su competidor directo, la pioglitazona (PIO).

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lmasmiquel@hssl.es (L. Masmiquel Comas).

Por otro lado, fueron publicándose ensayos clínicos en los que se demostraba la eficacia de la RSG. En 2006, el estudio *The Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication* (DREAM) evidenciaba una disminución de la incidencia de DM2 en pacientes con prediabetes; sin embargo, existieron más eventos cardiovasculares (riesgo relativo 1,37;  $p=0,08$ ) en el grupo tratado con RSG. Tres meses más tarde se publicó el estudio *A Diabetes Outcome Prevention Trial* (ADOPT) que demostró una mayor duración del control glucémico en el grupo que recibía RSG. En este estudio, también los pacientes tratados con RSG presentaban más eventos isquémicos que los grupos bajo tratamiento con metformina o glibenclamida, aunque sin alcanzar significación estadística<sup>12,13</sup>. Es importante destacar la elevada tasa de pérdidas del estudio, con un 5% de pacientes perdidos ya tras la primera visita y con un 40% de pacientes que no lograron completar el primer año de seguimiento.

La suerte de la RSG cambió en mayo de 2007, cuando salió a la luz un metanálisis realizado por Nissen y Wolski<sup>14</sup>. Estos autores tuvieron acceso a los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de GSK gracias a que la compañía había sido demandada previamente por el estado de Nueva York al no comunicar un posible aumento de suicidios en adolescentes tratados con paroxetina, y tenía la imposición legal de exponer sus ensayos clínicos en una *web*. Con el fin de analizar el riesgo de presentar eventos o muerte cardiovascular en los pacientes tratados con RSG, se evaluaron 42 ECA con una duración superior a 6 meses. En el grupo tratado con RSG se evidenció un aumento significativo del riesgo de presentar un infarto agudo de miocardio (IAM) (*Odds ratio* [OR] 1,43; IC 95% 1,03–1,98;  $p=0,03$ ) y una tendencia al incremento de muerte cardiovascular (OR 1,64; IC 95% 0,98–2,74;  $p=0,06$ ). El mecanismo por el cual la RSG incrementaba el riesgo de IAM era incierto, sugiriéndose como posibles explicaciones el efecto deletéreo de esta molécula sobre el perfil lipídico (incremento de LDLc). Otra explicación propuesta era el aumento del trabajo cardíaco que condicionaba un fenómeno isquémico en aquellos pacientes con mayor susceptibilidad para presentar retención hídrica y/o insuficiencia cardíaca congestiva, efecto adverso frecuente de las glitazonas. No obstante, dichos resultados fueron cuestionados por las limitaciones que presentaba el estudio. Disponer de los datos de los ECA en conjunto y no de los datos individuales de los pacientes impidió el análisis de tipo «tiempo hasta el evento». Asimismo, según el método estadístico utilizado y debido a que el número de eventos era relativamente pequeño podría haberse desplazado la razón de riesgos (OR) hacia la neutralidad. No diferenciar entre estudios con placebo y con comparador activo, la ausencia de una definición estricta para identificar los eventos e incluir estudios cuyo objetivo primario no eran los eventos cardiovasculares fueron otros puntos cuestionados<sup>15,16</sup>.

Parece ser que uno de los revisores pudo haber filtrado el manuscrito del metanálisis de Nissen antes de su publicación. Por ello, GSK podría haber forzado el análisis intermedio del estudio *Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes* (RECORD), diseñado específicamente para evaluar el riesgo cardiovascular en aquellos sujetos diabéticos tratados con RSG. En este estudio no se pudo demostrar un incremento del riesgo de eventos isquémicos en relación con el fármaco<sup>17</sup>.

En julio de 2007, 24 miembros del *Endocrinologic and Metabolic Drug Advisory Committee* y del *Drug Safety and Risk Management Advisory Committee* de la FDA se reunieron para evaluar la seguridad de la RSG, concluyendo que esta se asociaba a un aumento del riesgo de isquemia miocárdica. Dicha conclusión se basaba en los resultados de un metanálisis propio de la FDA que mostró, en concordancia con los datos de Nissen, un aumento del 38% del riesgo de padecer eventos isquémicos en aquellos pacientes tratados con RSG (IC 95% 1,1–1,8;  $p=0,02$ ); además, se estudió con detalle el trabajo de Nissen y un metanálisis llevado a cabo por GSK. Sin embargo, no se recomendó su retirada del mercado debido a la falta de estudios prospectivos, a los resultados del análisis intermedio del estudio RECORD y a que dos estudios observacionales basados en dos grandes bases de datos de aseguradoras americanas no apoyaban los datos de los tres metanálisis. El comité recomendó la realización de más estudios para refinar la estimación del riesgo y completar el estudio RECORD. Además, instó a incrementar los esfuerzos para informar a proveedores y a pacientes del potencial aumento de riesgo vascular. Por otra parte, se añadió una advertencia especial (*black box warning*) en la ficha técnica y en el prospecto de la RSG<sup>18</sup>.

Desde 2007 hasta hoy, se han producido algunos hechos destacables. Las ventas de RSG cayeron durante los primeros momentos con pérdidas importantes para la compañía. Sin embargo, al poco tiempo se estabilizaron y hoy se siguen realizando prescripciones de manera que millones de pacientes continúan con RSG<sup>19</sup>.

Mientras tanto, su competidor directo, la PIO, ha salido beneficiada. Al igual que la RSG, la PIO se asocia a un aumento de riesgo de edema, insuficiencia cardíaca y fracturas y parece necesario examinar en profundidad su seguridad<sup>20</sup>. También, al igual que para la RSG, no existe un estudio prospectivo generalizable diseñado específicamente para evaluar el impacto de la PIO sobre el riesgo cardiovascular. Sin embargo, por el momento, y a falta de un estudio comparativo frente a frente, los datos disponibles apuntan a que la PIO es una buena alternativa a la RSG. En este sentido, el estudio de prevención secundaria *Prospective Pioglitazone clinical trial in Macrovascular Events* (PROACTIVE) incluyó más de 5.000 sujetos diabéticos con elevado riesgo cardiovascular, seguidos durante una media de 3 años. Pese a no conseguir diferencias estadísticamente significativas en el objetivo primario al compararse con placebo, se evidenció una reducción en el objetivo secundario, el compuesto de mortalidad global, IAM no fatal y accidente vascular cerebral (AVC) (16% de reducción en el RR;  $p=0,03$ )<sup>21</sup>. Además, en un metanálisis para evaluar los efectos cardiovasculares de la PIO, donde se recogen datos de 16.390 diabéticos, la PIO se asoció, de forma significativa, a un menor riesgo de muerte, IAM o AVC (HR 0,82; IC 95% 0,72–0,94;  $p=0,005$ ). Todo ello apuntaría a un efecto positivo de esta molécula sobre el sistema cardiovascular<sup>22,23</sup>. Los datos favorables de la PIO sobre los resultados cardiovasculares en comparación con la RSG son difíciles de explicar. Si bien ambas moléculas son agonistas PPAR $\gamma$ , la PIO se considera un agonista dual, con discreto efecto PPAR $\alpha$ . Tal efecto podría explicar las diferencias sobre el perfil lipídico entre los dos fármacos, en cuanto a un mayor descenso de los niveles de triglicéridos plasmáticos y un mayor aumento de los niveles de colesterol

de las lipoproteínas de alta densidad con PIO<sup>10</sup>. Por otra parte, tales fármacos podrían tener acciones diferentes sobre un gran número de genes, cuyo efecto biológico es aún desconocido para muchos de ellos<sup>23</sup>.

Por otro lado, la polémica puede haber tenido consecuencias para los pacientes. Un estudio de Fanning et al<sup>24</sup>, que analizó los datos de 32.000 pacientes tratados con RSG en mayo de 2007, observó que el porcentaje de pacientes que recibían tratamiento combinado paso del 89 al 33% tras la alerta de la FDA. Tras suspender la RSG en estos pacientes, en un 13% esta no se reemplazó por otro fármaco. Los niveles de glucemia y hemoglobina glucosilada (HbA1c) aumentaron de forma significativa en los pacientes que previamente habían recibido tratamiento combinado. Solamente en un 11% se sustituyó la RSG por PIO, sugiriendo una mayor aversión al uso de glitazonas en general. En la misma línea, Shi et al<sup>25</sup> demostraron, en una serie de 13.037 pacientes una tasa de discontinuación del 45% y un aumento de los niveles de HbA1c en los pacientes que sustituyeron la glitazona por un fármaco de otra familia, o bien en aquellos en los que la RSG no fue reemplazada por otro fármaco. De confirmarse, estos hechos tienen implicaciones en términos de práctica clínica y salud pública.

Por último, han aparecido nuevas líneas de evidencia a favor de que la RSG incrementa el riesgo cardiovascular. Nissen y Wolski han republicado en 2010 su metanálisis, añadiendo 14 nuevos estudios a los incluidos en el artículo publicado en 2007. Los resultados confirman un aumento significativo del riesgo de presentar un infarto agudo de miocardio (OR 1,28; IC 95% 1,02–1,63;  $p=0,04$ ), aunque sin evidenciarse un mayor incremento de la mortalidad cardiovascular (OR 1,03; IC 95% 0,78–1,36;  $p=0,86$ ) en aquellos pacientes tratados con RSG<sup>26</sup>. Estos datos se han corroborado en un nuevo metanálisis de la propia FDA<sup>27</sup>. De la misma manera, datos observacionales, fundamentalmente procedentes de las bases de datos de *Medicare*, han apoyado estas estimaciones. Así, de un total de 227.571 diabéticos mayores de 65 años que habían estado recibiendo tratamiento con PIO o RSG durante un período de 3 años, aquellos pacientes tratados con RSG tenían un riesgo incrementado de accidentes vasculares cerebrales (HR 1,27; IC 95% 1,12–1,45), insuficiencia cardíaca congestiva (HR 1,25; IC 95% 1,16–1,34) y mortalidad global (HR 1,14; IC 95% 1,05–1,24). Sin embargo, y a diferencia de la mayoría de estudios, no se evidenció un riesgo incrementado de IAM en el grupo tratado con RSG (HR 1,06; IC 95% 0,96–1,18), sugiriéndose que ello podía deberse a que el riesgo de muerte súbita se incrementa en 6 veces a partir de los 60 años, disminuyéndose por ello el número de IAM que llegan al hospital<sup>28</sup>.

Por otro lado, en junio de 2009, se publicó el esperado estudio RECORD. Se trata de un estudio con un diseño de no inferioridad en el cual se incluyeron 4.447 sujetos con DM2 insuficientemente controlados con sulfonilureas o metformina, y fueron aleatorizados de forma abierta a RSG, metformina o sulfonilureas. Tras 5,5 años de seguimiento medio, se demostró el objetivo de no inferioridad (HR < 1,2). La tasa de riesgo para infarto agudo de miocardio fue de 1,14 (IC 95% 0,8–1,63) y de 0,84 (IC 95% 0,5–1,18) para muerte cardiovascular. Ante tales resultados los autores concluyeron que si bien la RSG no incrementaba el riesgo global de morbimortalidad cardiovascular en comparación con otros antidiabéticos orales, los datos no eran suficientes

para descartar o confirmar un posible efecto sobre los eventos isquémicos. Se ha cuestionado la calidad estadística de este estudio por diversas razones. El objetivo primario, la hospitalización por eventos cardiovasculares, podría considerarse inusual e inespecífico. Al ser un ensayo con brazo abierto, los investigadores podrían haber seguido más de cerca los pacientes aleatorizados a RSG a fin de evitar los efectos adversos ya conocidos (incremento de los episodios de fallo cardíaco y aumento de los niveles de LDLc), tal y como sugiere el mayor uso de diuréticos de asa y estatinas en este grupo. La polémica sobre la seguridad cardiovascular de este fármaco durante el transcurso del ensayo provocó que al final de este se objetivaran un 40% de abandonos en el grupo tratado con RSG; si a ello le sumamos que la tasa de eventos fue inferior a la esperada, la potencia estadística podría haberse visto mermada. Por tanto, el único estudio publicado hasta el momento, diseñado específicamente para evaluar la seguridad cardiovascular de RSG, no ha conseguido resolver las dudas planteadas<sup>29</sup>.

En julio de 2010, 33 miembros del panel de expertos de la FDA se reunieron de nuevo para evaluar los datos disponibles. El comité reconoció que la RSG aumentaba el riesgo cardiovascular. De los 33 participantes, 10 recomendaron la revisión de la ficha técnica y la incorporación de nuevas advertencias, así como limitar su prescripción a expertos; 12 miembros apoyaron su retirada; 7 expertos apostaron por su permanencia en el mercado con mayores advertencias; 3 miembros recomendaron mantener la RSG sin añadir más advertencias a su ficha técnica y 1 se abstuvo<sup>27</sup>. Asimismo, la FDA solicitó la suspensión cautelar del reclutamiento del estudio *Thiazolidinedione Intervention with Vitamin D Evaluation* (TIDE). El TIDE es un estudio prospectivo, aleatorizado, a doble ciego, cuyo objetivo primario es evaluar los eventos cardiovasculares comparando frente a frente la RSG y la PIO. Esta situación no permitirá alcanzar la muestra predefinida y, por tanto, disminuirá su potencia estadística, impidiendo responder de una vez por todas y de forma definitiva a la controversia de la RSG<sup>30</sup>.

La decisión de la FDA puede interpretarse de todas las maneras posibles, como que la mayoría desea la permanencia en el mercado de la RSG o bien que la mayoría desea su retirada, o que permanezca a condición de que se le apliquen restricciones importantes. En esta segunda línea está la *UK's Commission on Human Medicines* que de forma unánime ha aconsejado recientemente a la *Medicines and Health Care Products Regulatory Agency* (MHRA) la retirada de la RSG. En respuesta, la MHRA ha afirmado que no hay lugar para la RSG en el Reino Unido e intentará forzar esta decisión en la EMEA<sup>31</sup>. Tanto la EMEA como la FDA tomarán una decisión en base a las conclusiones de sus comisiones asesoras. Esta probablemente se hará pública en pocas semanas y es posible que los días de la RSG estén contados.

Mientras tanto, se siguen vertiendo artículos tanto en la prensa científica como en la prensa general que podrían influir en la decisión y en la opinión pública.

Así, en medios de gran trascendencia, se sugiere que la FDA debe mejorar para proteger el interés público y se cuestionan la conducta de GSK por el contenido de una nota enviada, por orden de la FDA, a profesionales clave, donde se debían notificar las conclusiones de la reunión de la comisión asesora<sup>32,33</sup>. También, el *British Medical Journal* ha comunicado que un miembro del panel de expertos de la

FDA está siendo investigado por posibles conflictos de intereses<sup>34</sup>.

Del análisis de esta historia pueden extraerse algunos mensajes clave:

### Para los organismos oficiales

Las agencias reguladoras y los organismos oficiales deben ejercer la principal función para la que fueron creadas, es decir, proteger el interés del público en general. Esta misión implica trabajar para conocer lo mejor posible la tasa beneficio/riesgo de un fármaco. Esta siempre deberá pesar más que la intención legítima de favorecer el más amplio arsenal terapéutico posible para tratar una enfermedad. En este sentido, las agencias reguladoras deberían ser salvaguarda de la calidad, integridad y objetividad de los datos recogidos durante el desarrollo clínico de una molécula.

Los datos más fiables sobre el beneficio y seguridad de un fármaco proceden de los grandes ECA, a doble ciego, que evalúan objetivos finales clínicos (no simples marcadores de riesgo), generan intervalos de confianza estrechos y por tanto, dejan pocas posibilidades de que las diferencias entre grupos no dependan del tratamiento en cuestión. Cuando no se dispone de un gran ECA de estas características es posible que se pueda obtener una evidencia de calidad mediante el análisis de un grupo de diferentes ECAs. Sin embargo, para que ello sea posible, debe disponerse de estudios homogéneos, bien ponderados, que recojan objetivos clínicos de seguridad adjudicados por un comité independiente, en base a criterios definidos. Además, es vital alcanzar una tasa baja de pérdidas en el seguimiento que impida intervalos de confianza amplios que dejen lugar a dudas<sup>35</sup>.

Se argumenta que estas políticas retrasarán el desarrollo clínico y la aprobación de nuevos fármacos, además de incrementar el coste hasta límites insostenibles. Si queremos garantizar un riesgo mínimo para los pacientes, quizás este es el precio que haya que pagar, y deberíamos estar dispuestos a compensarlo de algún modo, como por ejemplo alargando la duración de las patentes.

Debemos remarcar la importancia de que los datos de los ensayos clínicos sean públicos. El acceso a una web con estos datos permitió el primer metanálisis de Nissen. Otro aspecto importante es la necesidad de que los comités evaluadores sean independientes y se garantice que los posibles conflictos de intereses estén bien equilibrados. En esta línea, en una revisión publicada este año, se analizaron toda clase de artículos relacionados con PIO o RSG, recopilando un total de 202 artículos. Aquellos autores que manifestaban una opinión positiva en cuanto a la permanencia de RSG tenían más conflicto de intereses de tipo económico, no solo con RSG, sino también con PIO y cualquier otro fármaco hipoglucemiante (RR 3,38; IC 95% 2,26–5,06)<sup>36</sup>.

Cualquier decisión o polémica sobre un fármaco puede tener efectos sobre los pacientes. Las advertencias en la ficha técnica parecen haber tenido poco impacto en el sentido de que hoy, millones de pacientes siguen expuestos a un fármaco que puede ser perjudicial para su salud cardiovascular. Por otro lado, hemos visto como un número importante de individuos pueden haber visto mermado su control metabólico como consecuencia de la discontinuación de la RSG<sup>24,25</sup>. A nuestro juicio, los organismos oficiales

deberían tener en mente estos hechos y disponer de planes más eficientes de acción para minimizar estos efectos.

Finalmente, pensar que toda la información sobre la seguridad de un fármaco procederá de los ECA es poco realista. Las redes de farmacovigilancia deben ser más robustas y la reglamentación para hacer pública la información sobre seguridad debe ser más estricta. Afortunadamente, se van generando grandes bases de datos que permiten grandes estudios observacionales. Estas, junto con el refinamiento de los procesos estadísticos, permitirán obtener conclusiones más fiables.

La FDA está evolucionando en el sentido de las líneas anteriores. Así, en 2008 publicó una guía para el desarrollo de nuevos antidiabéticos en la que se limita el límite superior del IC a 1,8 para estudios preaprobación y a 1,3 en estudios postautorización<sup>37</sup>. De la misma manera, reforzará el nuevo sistema *Sentinel* para la farmacovigilancia poscomercialización y se obliga a la publicación de los resultados de todos los ensayos en *clinicaltrials.gov*.

### Para la industria

Las compañías farmacéuticas no deben permitir que la comunidad científica y la opinión pública puedan pensar que juegan un papel activo en retrasar o limitar el conocimiento sobre la seguridad de un fármaco. Deben colaborar y no financiar el diseño y desarrollo de ensayos clínicos de baja calidad que contribuyen básicamente a fines comerciales. En caso contrario, a la larga, todos acabamos perdiendo. En marzo de 2010 GSK presupuestó 3,5 billones de dólares en concepto de «disputas legales y otras». En julio, se ofreció a pagar 460 millones de dólares para cerrar casos civiles por ataques cardíacos<sup>32</sup>.

### Para la comunidad científica

La comunidad científica debe contribuir en el diseño de ensayos clínicos y datos de calidad. En este sentido, los investigadores deben llevar a cabo los máximos esfuerzos para evitar pérdidas de pacientes en los ensayos clínicos. Completar el periodo de seguimiento es de capital importancia cuando se evalúan objetivos clínicos de seguridad. Por otra parte, las publicaciones científicas deberían ser más estrictas con los ECA que reciben para su publicación y, en caso de publicarlos, describir cuidadosamente sus limitaciones para favorecer una idea real y una interpretación adecuada de los resultados.

### Para los clínicos

No debemos dejarnos impresionar por el efecto de un fármaco sobre un biomarcador (como por ejemplo la HbA1c), ya que puede tener otras muchas acciones. Tampoco por nuevos mecanismos de acción, como por ejemplo «la estimulación de genes», ya que pueden ser estos los que expliquen sus efectos adversos. Por tanto, debemos solicitar información consistente antes de proceder a la utilización masiva de un medicamento. Respecto a la RSG, la balanza, ante cualquier duda, debería inclinarse siempre a la protección del paciente. Si utilizamos los datos



del último metanálisis de Nissen y tomamos como tasa de IAM basal la del grupo de tratamiento estándar del estudio ACCORD, el número necesario de pacientes a tratar con RSG para tener un IAM es de 52<sup>38</sup>. A nuestro juicio, no merece la pena seguir utilizando en la práctica clínica habitual un fármaco que tantas dudas genera teniendo alternativas igualmente eficaces y con un mejor perfil de seguridad cardiovascular. Por tanto, no deberían iniciarse nuevos tratamientos con RSG y esta tendría que ser sustituida en aquellos pacientes con el más mínimo aumento de riesgo cardiovascular. En caso de retirada o sustitución, deberemos tener en mente la posibilidad de un deterioro del control metabólico y si aparece, proceder a su corrección.

En conclusión, el análisis de la historia del ascenso y caída en desgracia de la RSG nos plantea múltiples preguntas, algunas de las cuales probablemente no podrán ser resueltas en un futuro próximo. También genera dudas sobre la fiabilidad y la ética de la industria farmacéutica. De la misma manera, indica la posible existencia de deficiencias en el proceso de aprobación por parte de los organismos reguladores. Pero lo más importante es que nos hace reflexionar sobre aspectos capitales a tener en cuenta durante el desarrollo clínico de los hipoglucemiantes y, quizás, nos permitirá evitar debates similares en el futuro. En cualquier caso, no merece la pena disponer de un fármaco que genera serias dudas sobre su seguridad cardiovascular cuando se tienen alternativas con una eficacia similar y un mejor perfil de seguridad.

«Tras la aprobación del manuscrito y durante el proceso editorial de este artículo, con fecha de 23 de septiembre la *European Medicines Agency* y la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* han suspendido la comercialización de rosiglitazona. Asimismo, la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos ha restringido el uso del mismo fármaco».

## Conflicto de intereses

El Dr. Masmiquel ha recibido honorarios por charlas o consultoría de Abbott, GSK, MSD, Lilly, Menarini, Novartis, Pfizer, NovoNordisk, Sanofi-Aventis y Roche. El Dr. Masmiquel ha participado en ensayos clínicos patrocinados por Novartis, NovoNordisk, Lilly, Abbott, Boehringer-Ingelheim y MSD.

La Dra. Nicolau ha recibido honorarios por charlas de NovoNordisk, Lilly, MSD, Novartis y Sanofi-Aventis. La Dra. Nicolau ha participado en ensayos clínicos patrocinados por Boehringer-Ingelheim, Lilly y NovoNordisk.

## Bibliografía

1. Kaul S, Bolger A, Herrington D, Giugliano R, Eckel R. Thiazolidinedione Drugs and Cardiovascular Risks. A science advisory from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121:1868-77.
2. Selvin E, Bolen S, Yeh HCh, Wiley C, Wilson L, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications. *Arch Intern Med*. 2008;168:2070-80.
3. Medical Officer Reviewer of New Drug Application 21-071 (Rosiglitazona). Center for Drug Evaluation and Research. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/99/21071\\_Avandia\\_medr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/21071_Avandia_medr.pdf).

4. Committee on Finance. United States Senate. Committee Staff Report to the Chairman and Ranking Member. Nov 2007. The intimidation of Dr John Buse and the diabetes drug Avandia. Disponible en: <http://finance.senate.gov/press/Bpress/2007press/prb111507a.pdf>.
5. Avandia CPMP knockback overshadows SB's promising growth. *Thepharmaletter*, 25 October 1999. <http://www.thepharmaletter.com/file/38282/avandia-cpmp-knockback-overshadows-sbs-promising-growth.html>.
6. Nissen S. The rise and fall of rosiglitazona. *Eur Heart J*. 2010;31:773-6.
7. Slaoui M. Letters to the editor: The rise and fall of rosiglitazona: reply. *Eur Heart J*. 2010;31:1282-5.
8. Nissen S. The painful truth. *Eur Heart J*. 2010;31:1284-5.
9. Nathan D, Buse J, Davidson M, Ferrannini E, Holman R, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
10. Zinn A, Felson S, Fisher E, Schwartzbard A. Reassessing the cardiovascular risks and benefits of thiazolidinediones. *Clin Cardiol*. 2008;31:397-403.
11. Glaxo Clinical Study Register. Disponible en: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>.
12. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dincg N, et al. DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazona Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazona on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized control trial. *Lancet*. 2006;68:1096-105. Erratum in: *Lancet* 2006; 368: 1770.
13. Kahn S, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al.; ADOPT study group. Glycemic durability of rosiglitazona, metformine or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-43. Erratum in: *N Engl J Med* 2007; 356: 1387-8.
14. Nissen S, Wolski K. Effect of rosiglitazona on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71.
15. Psaty B, Furberg C. Rosiglitazona and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2007;356:2522-4.
16. Rosen C. The rosiglitazona story-Lessons from a FDA Advisory Committee Meeting. *N Engl J Med*. 2007;357:844-6.
17. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al. Rosiglitazona evaluated for cardiovascular outcomes. An interim analysis. *N Engl J Med*. 2007;357:28-38.
18. FDA. Briefing Document Division of Metabolism and Endocrine Products and Office of Surveillance and Epidemiology. Joint meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drug Advisory Committee and the Drug's Safety and Risk Management Advisory Committee. 30 July 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4308b1-02-fda-background.pdf>.
19. Rosen CJ. Revisiting the rosiglitazona story-lessons learned. *N Engl J Med*. 2010;369:803-6.
20. Lago R, Singh P, Nesto R. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Lancet*. 2007;370:1129-36.
21. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, 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 randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
22. Lincoff M, Wolski K, Nicholls S. Pioglitazona and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2007;298:1180-8.
23. Simó R, Rodríguez A, Caveda E. Different effects of thiazolidinediones on cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus: pioglitazona vs. rosiglitazona. *Curr Drug Saf*. 2010;5:234-44.

24. Fanning EL, Weissman PN, Menditto LA. Clinical practice effect of rosiglitazone discontinuation on glycemic control. *Endocr Pract.* 2009;15:270–2.
25. Shi L, Zhao Y, Szymanski K, Yau L, Fonseca V. Impact of thiazolidinedione safety warnings on medication use patterns and glycemic control among veterans with diabetes mellitus. *J Diab Complic* (in press).
26. Nissen S, Wolski K. Rosiglitazone revisited. An updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2010;170:1191–201.
27. Food and Drug Administration. Briefing document: July 13-14, 2010 meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee [consultado 20/7/2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm1911133htm>.
28. Graham D, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy T, Ali F, Sholley C, Worrall C, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure and death in elderly medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA.* 2010;304:411–8.
29. Home P, Pocock S, Beck-Nielsen H, Curtis P, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet.* 2009;373:2125–35.
30. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT008799?term=TIDE&rank=1>.
31. Cohen D. Rosiglitazone: what went wrong? *BMJ.* 2010;341:c4848.
32. Calabresi M. After Avandia: does the FDA have a drug problem? *Time.* 2010.
33. Harris G. Glaxo Memo on Avandia is questioned. *The New York Times;* 2010.
34. Tanne JH. Avandia adviser may be probed for possible conflicts of interest. *BMJ.* 2010;341:275.
35. Freemantle N, Irs A. Observational evidence for determining drug safety. *BMJ.* 2008;336:627–8.
36. Wang A, Mc Coy C, Murad MH, Montori V. Association between industry affiliation and position on cardiovascular risk with rosiglitazone: cross sectional systematic review. *BMJ.* 2010;340:1344–50.
37. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>.
38. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomized trial. *Lancet.* 2010;376:419–30.