Comentarios a la carta: "Artralagias invalidantes secundarias al tratamiento con pioglitazona"

Sr. Director:

En relación con la carta publicada en el número de agosto de esta revista por De Tomás et al[1], cabe realizar algún comentario al respecto.

La descripción del caso es minuciosa, y la secuencia temporal parece indicar que, en efecto, el tratamiento con pioglitazona pudo ser la causa de la sintomatología que presentó la paciente. La mejoría del cuadro articular tras la retirada del fármaco y el posterior empeoramiento tras su reintroducción apuntan a una relación causal[2].

En la información técnica actualmente aprobada de la pioglitazona, como muy bien indican los autores, aparece reflejado el término artralgias como una reacción adversa frecuente (> 1/100 y < 1/10) en combinación con metformina, pero no en el caso de la pioglitazona en combinación con secretagogos de insulina[3]. Se han descrito, en ensayos clínicos, artralgias con el tratamiento combinado de pioglitazona y sulfonilureas, en proporciones similares a las de la combinación (metformina + sulfonilurea) con la que se comparaba (el 5,3 frente al 4,1%, respectivamente)[4]. Dado que en la ficha técnica sólo aparecen datos de las combinaciones con sulfonilureas o metformina aprobadas en España, no aparecen, por tanto, en ésta datos acerca del tratamiento combinado con pioglitazona y fármacos del tipo de las glinidas, como es el caso que exponen los autores. Existen datos limitados sobre este tipo de combinación[5], aunque no parece existir evidencia de que la seguridad difiera del resto de las combinaciones.

Los autores comentan, asimismo, que no han podido encontrar, al realizar una revisión bibliográfica, referencias al mecanismo por el que la pioglitazona podría provocar sintomatología articular, aunque especulan con la posibilidad de que pudiera estar en relación con un proceso autoinmunitario en el que estuviera involucrada la activación del receptor PPAR-gamma, "que en modelos animales provoca la expresión de ARNm de citocinas inflamatorias", y citan el artículo de Yuan et al[6].

Una lectura cuidadosa del artículo nos indicaría exactamente lo contrario, ya que "los ligandos del receptor PPAR-gamma suprimieron la expresión de RNAm de citocinas inflamatorias en miocardio, y la expresión de interleucina-1β en ratas con miocarditis autoinmune experimental"[6]. De hecho, los autores de este trabajo concluyen diciendo que la pioglitazona, entre otros ligandos del receptor PPAR-gamma, podría tener el potencial de modular las enfermedades inflamatorias cardíacas, como la miocarditis, en modelos humanos.

Este estudio estaría en consonancia con otros muchos en los que se ha valorado el potencial antiinflamatorio de los fármacos agonistas del receptor PPAR-gamma, entre ellos la pioglitazona[7-10]. Se ha podido comprobar que el tratamiento con pioglitazona ejerce un efecto beneficioso sobre marcadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral α, la interleucina 6 y otros[11], lo que podría suponer un efecto añadido sobre trastornos variados, incluidos la aterogénesis, la disfunción endotelial y otros trastornos ligados a la resistencia a la insulina, que de hecho ya se ha considerado una inflamación crónica de bajo grado[12]. Ello se sumaría, no olvidemos, a su acción principal, que es la de contribuir a mejorar el control del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes diabéticos tipo 2, que es la indicación que actualmente posee el fármaco. Por tanto, el mecanismo que proponen De Tomás et al[1] no parece sustentarse con la evidencia científica disponible sobre el tema.

El caso de este paciente, tal y como se ha descrito por los autores en la carta, ha sido recogido y procesado para su registro y análisis en nuestra base de datos de farmacovigilancia poscomercialización, cuyo principal objetivo es garantizar la seguridad de los pacientes y el uso adecuado de nuestros productos farmacéuticos.

S. CEBRIÁN[a], A. RODRÍGUEZ[b] Y V. GARCÍA-IBARZ[c]
[a]Departamento de Información Médica Lilly. España.
[b]Departamento Médico Lilly. España.
[c]Departamento de Farmacovigilancia Lilly. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Tomás ME, Beltrán S, Molina S. Artralgias invalidantes secundarias al tratamiento con pioglitazona. Endocrinol Nutr. 2004;51:446.
2. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-45.
3. Ficha técnica Actos™.
4. Data on file, Lilly-Takeda laboratories.
5. Jovanovic L, Hassman DR, Gooch B, Jain R, Greco S, Khutoryansky N, et al. Treatment of type 2 diabetes with a combination regimen of repaglinide plus pioglitazone. Diabet Res Clin Pract. 2004;63:127-34.
6. Yuan Z, Liu Y, Liu Y, Zhang J, Kishimoto C, Wang Y, el al. Peroxisome proliferation-activated receptor-gamma ligands ameliorate experimental autoimmune myocarditis. Cardiovasc Res. 2003;59:685-94.
7. Ishibashi M, Egashira K, Hiasa K, Inoue S, Ni W, Zhao Q, et al. Antiinflammatory and antiarterioesclerotic effects of pioglitazone. Hypertension. 2002;40:687-93.
8. Pillarisetti S, et al. Vascular anti-inflammatory effects of TZD's may not require PPAR-gamma activation. Second International Symposium on PPARs: from basic science to applications. Florence; 2003, marzo; p. 19-22.
9. Pérez A, Johnson T, Karunaratne M. Pioglitazone in combination with insulin reduces highly sensitive c-reactive protein blood levels in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Metab. 2003;29 Suppl:4-253
10. Sundararajan S, Landreth GE. Antiinflammatory properties of PPARgamma agonists following ischemia. Drug News Perspectives. 2004;17:229-36.
11. Miyazaki Y, Mahankali A, Wajcberg E, Bajaj M, Mandarino LJ, DeFronzo RA, et al. Effect of pioglitazone on circulating adipocytokine levels and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metabol. 2004;89:4312-19.
12. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. Endocr Rev. 2003;24: 278-30.