

Carta al Director

Artralgias invalidantes secundarias al tratamiento con pioglitazona

Sr. Director:

La pioglitazona es un fármaco que pertenece al grupo de las tiazolidinedionas, una clase de antidiabéticos orales, agonistas de un receptor nuclear específico, el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR-gamma), en las células musculares, adiposas y hepáticas, y que disminuyen la resistencia a la insulina al mejorar su acción mediante la potenciación de la sensibilidad de la captación periférica de glucosa y, posiblemente, la reducción de la producción hepática de glucosa. El receptor PPAR-gamma modula la transcripción de genes sensibles a la insulina, implicados en el control de los transportadores de glucosa, la producción y la utilización de la glucosa y el metabolismo de los ácidos grasos¹⁻³.

Se describe el caso de una paciente con diabetes mellitus (DM) tipo 2, en tratamiento con un secretagogo de insulina y pioglitazona, que presentó artralgias invalidantes como reacción adversa al tratamiento con pioglitazona.

Se trata de una mujer de 66 años con antecedentes de hipertensión arterial esencial, DM tipo 2 diagnosticada hacía 9 años, con mal control metabólico y en tratamiento con repaglinida (12 mg/d), fibrilación auricular crónica, hipercolesterolemia y tratamiento crónico con barnidipino, ramipril, pravastatina, digoxina y acenocumarol. Fue remitida a la consulta externa de medicina interna por DM tipo 2 con mal control metabólico, sin relatar ninguna sintomatología. La exploración física era normal, salvo auscultación cardíaca arritmica con frecuencia ventricular controlada. En las exploraciones complementarias realizadas destacaba un hemograma y una bioquímica normales, salvo glucemia basal de 175 mg/dl, hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 8,5%, orina normal, salvo glucosuria y microalbuminuria en orina de 24 h normal. Se añadió, al tratamiento hipoglucemiante, pioglitazona en dosis de 30 mg/día, y a los 15 días presentó artralgias difusas, sin artritis, de intensidad progresiva hasta llegar a ser invalidantes hasta el punto que le impedían su actividad física diaria habitual, motivo por el que se le suspendió la pioglitazona al mes de haber iniciado el tratamiento, con posterior desaparición progresiva de la sintomatología articular hasta quedar totalmente asintomática. Tres meses después, acudió a revisión y al persistir el mal control metabólico, se reintroduce la pioglitazona a dosis menor (15 mg/día), y de nuevo presentó un cuadro clínico de artralgias graves difusas progresivas, sin artritis, similar al previo. Se suspendió definitivamente el tratamiento con pioglitazona y se realizó un estudio radiológico articular que resultó normal; los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide fueron negativos, y la bioquímica y el hemograma, normales, salvo una discreta leucocitosis sin eosinofilia. La sintomatología articular desa-

pareció progresivamente, y la paciente quedó asintomática y sin nuevos episodios de artralgias tras la suspensión definitiva de la pioglitazona.

En la ficha técnica de la pioglitazona se describen las artralgias, sin especificar su intensidad, como una reacción adversa frecuente del sistema osteoarticular en el tratamiento con pioglitazona en combinación con metformina, pero no como una reacción adversa en el caso del tratamiento combinado de pioglitazona con secretagogos de insulina. También se han descrito, en el tratamiento con ramipril, las mialgias y las artralgias como reacciones adversas raras, pero no con el resto de los fármacos que la paciente recibía de forma crónica. En nuestro caso, creemos que existía una clara relación causa-efecto entre el inicio del tratamiento con pioglitazona y la aparición de las artralgias, ya que la paciente no había presentado sintomatología osteoarticular en relación con el tratamiento crónico con ramipril ni con el resto de los fármacos prescritos desde hacía varios años, antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona; éste fue el único fármaco nuevo introducido en ese momento. Además, la sintomatología articular reapareció de nuevo con la misma intensidad tras la reintroducción del fármaco a una dosis menor, y desapareció totalmente en ambos casos tras la suspensión, con lo que la paciente quedó asintomática y no volvió a presentar nueva sintomatología osteoarticular.

Tras realizar una revisión bibliográfica, no hemos encontrado ninguna referencia al mecanismo por el que la pioglitazona provoca sintomatología articular, por lo que no queda claro, aunque quizá pueda estar en relación con un proceso autoinmune en el que esté involucrada la activación del receptor PPAR-gamma, que en modelos animales provoca la expresión de ARNm de citocinas inflamatorias⁵.

M.E. de Tomás^a, S. Beltrán^b
y S. Molina^c

^aServicio de Medicina Interna. Hospital de Hellín. Albacete.

^bServicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete. ^cMIR de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital de Hellín. Albacete. España.

BIBLIOGRAFÍA

- Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1999;16:179-92.
- Fernández I. Actualización en antidiabéticos orales. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2001;25:33-45.
- Hanefeld M, Goke B. Combining pioglitazone with a sulphonylurea or metformin in the management of type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108(Supl 2):256-66.
- Belcher G, Matthews D. Safety and tolerability of pioglitazone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108(Supl 2):267-73.
- Yuan Z, Liu Y, Liu Y, Zhang J, Kishimoto C, Wang Y, et al. Peroxisome proliferation-activated receptor-gamma ligands ameliorate experimental autoimmune myocarditis. *Cardiovasc Res* 2003;59:685-94.