

Respuesta del autor

Sr. Director:

Agradecemos el interés con el que Cebrián, del Departamento de Información Médica de los Laboratorios Lilly, ha leído nuestra Carta al editor "Artralgias invalidantes secundarias al tratamiento con pioglitazona" publicada en el número de agosto-septiembre de 2004 de la revista *ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN*, así como el análisis de nuestro caso clínico en su base de datos de farmacovigilancia poscomercialización. Nosotros también hemos leído con el mismo interés su carta de réplica publicada en esta revista, y quisiéramos realizar algunas reflexiones al respecto.

De la información que aporta Cebrián en su carta se pone de manifiesto que no parece existir ninguna evidencia en que la seguridad de pioglitazona difiera en las distintas posibles combinaciones terapéuticas ya sea con metformina o secretagogos de insulina (sulfonilureas o meglitinidas).

Como comentábamos en nuestra anterior carta, no encontramos ninguna referencia bibliográfica al mecanismo por el cual la pioglitazona provoca la sintomatología como efecto secundario. Uno de los puntos que nos han sorprendido de la carta de Cebrián ha sido el que en ella no se haya aportado este mecanismo de acción, teniendo en cuenta que su autora dispone de toda la información de los ensayos clínicos previos a la comercialización de pioglitazona para el consumo humano.

Nosotros, en nuestra carta, al comunicar un único caso, ni podíamos ni aspirábamos a formular el mecanismo de acción por el que la pioglitazona provoca este efecto secundario, y sólo manifestamos que el mecanismo no quedaba claro, por lo que planteábamos una hipótesis involucrando al receptor PPAR- γ . También nosotros hicimos una lectura detallada del artículo de Yuan et al², un estudio experimental sobre miocarditis autoinmune en ratas y, desde nuestro punto de vista, nos parece arriesgado el querer extrapolar esos resultados a la afección humana. De hecho, en la actualidad no hay ningún protocolo ni guía clínica que recomiende el tratamiento de la miocarditis en seres humanos, independientemente de su etiología, con pioglitazona³.

Que determinados estudios hayan relacionado el tratamiento con pioglitazona con efectos beneficiosos sobre marcadores inflamatorios, que según la hipótesis de Cebrián podría suponer un efecto añadido sobre otros trastornos como la aterogénesis, la disfunción endotelial y otros trastornos ligados a la resistencia a la insulina – todos ellos procesos fisiopatológicos relacionados con el aparato cardiovascular – no implica que no pueda producir otros efectos adversos en otros órganos o aparatos, como es el caso de las artralgias, efecto motivo de estas comunicaciones. De hecho tenemos un ejemplo sobre el que en la actualidad existen numerosas referencias en la bibliografía médica, como son las estatinas, que poseen un efecto en la prevención de los episodios cardiovasculares al producir una mejoría de la función endotelial, al parecer por un doble mecanismo de acción, como hipolipemiantes (acción sistémica) y como reguladoras de funciones celulares dependientes de proteínas isopreniladas (acción vascular directa)^{4,6}. A pesar de su efecto antiinflamatorio cardiovascular, presentan un efecto inflamatorio, por todos conocidos y documentado en su ficha técnica, en el sistema musculoesquelético, y pueden producir como efectos adversos miositis, miopatía y rhabdomiólisis, así como artralgias, esta última con poca frecuencia, lo que no les resta en absoluto su importancia terapéutica en la prevención de los episodios cardiovasculares. Por lo expuesto anteriormente, no nos parece razonable el discurso de Cebrián, ya que al atribuir a la pioglitazona un efecto beneficioso sobre marcadores inflamatorios con mayor relevancia sobre el aparato cardiovascular, trata de descartar con esta evidencia científica la posibilidad de un efecto inflamatorio en otros aparatos.

También nos gustaría reseñar que actualmente la hiperglucemia posprandial está aceptada como un potente factor independiente de riesgo cardiovascular^{7,8}, y que dentro del arsenal terapéutico del que disponemos para tratar la diabetes mellitus tipo 2, los fármacos útiles e indicados en el tratamiento de la hiperglucemia posprandial, por su mecanismo de acción, son los inhibidores de las alfa-glucosidasas y los secretagogos de acción rápida (meglitinidas).

Por último, es importante reseñar que el objetivo de nuestra anterior carta no era estigmatizar la pioglitazona, que por otra parte es un fármaco hipoglucemiante que ha aumentado el abanico terapéutico en la diabetes mellitus tipo 2, sino intentar una mejor documentación de uno de sus efectos secundarios, para de esta forma evitar molestias y riesgo de exploraciones complementarias innecesarias en los pacientes en los que pudiera aparecer.

M.E. DE TOMÁS Y S. BELTRÁN

Servicio de Medicina Interna. Hospital de Hellín. Hellín. Albacete. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Tomás ME, Beltrán S y Molina S. Artralgias invalidantes secundarias al tratamiento con pioglitazona. *Endocrinol Nutr.* 2004;51:446.
2. Yuan Z, Liu Y, Liu Y, Zhang J, Kishimoto C, Wang Y. Peroxisome proliferator activated receptor gamma ameliorate experimental autoimmune myocarditis. *Cardiovasc Res.* 2003;59:685-94.
3. Galve E, Alfonso F, Ballester M, Castro A, Fernández de Soria R, Penas M, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en miocardiopatías y miocarditis. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:360-93.
4. Badimon L. Estatinas, función endotelial y disminución de la morbimortalidad cardiovascular. *Rev Clin Esp.* 2004;204 Extr. 1:2-10.
5. González Santos P. Tratamiento con estatinas en los pacientes con concentraciones normales de colesterol y riesgo cardiovascular elevado. *Rev Clin Esp.* 2004;204 Extr. 1:11-7.
6. Álvarez-Sala LA, Calderón M. Colesterol, inflamación y aterosclerosis: efectos antiinflamatorios de las estatinas. *Rev Clin Esp.* 2004;204 Extr. 1:18-29.
7. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Lakso M, for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet.* 2002;359:2072-7.
8. Gil Extremera B, Maldonado A, Soto J, Gómez FJ. Hiperglucemia posprandial como factor de riesgo cardiovascular. *Rev Clin Esp.* 2002;202:399-402.