



TROGLITAZONA *retiro del mercado*

Troglitazona

La troglitazona pertenece al grupo de las tiazolidindionas, que fueron estudiadas inicialmente en Japón¹ y mostraron reducir la resistencia a la insulina en roedores y en pacientes con diabetes tipo 2. Se combinan con un receptor intracelular [el receptor- γ proliferador y activador de peroxisoma (PPAR- γ)] y el complejo que se forma se une a sitios nucleares regulando la expresión de varios genes en el músculo y el tejido adiposo².

Las tiazolidindionas mejoran la acción de la insulina en estos tejidos posiblemente por aumento de la utilización de glucosa como consecuencia de la expresión de proteínas específicas^{3,4}.

Situación en el Mundo

En enero de 1997, Warner-Lambert /Parke Davis introdujeron la troglitazona (Rezulin®) en el mercado de EEUU para tratar los diabéticos tipo 2 mal controlados. Muy pronto después de la aprobación, la troglitazona recibió una ampliación de sus indicaciones: tratamiento inicial de cualquier diabético tipo 2 ya sea sólo o con una sulfonilurea. A fines del mismo año, Warner-Lambert alertó a los médicos acerca de la posible hepatotoxicidad del medicamento y los urgió a monitorear la función hepática antes de iniciar el tratamiento, una vez por mes durante los primeros 6 meses y luego en forma periódica. Parke Davis estimó que alrededor del 2% de los pacientes necesitarían suspender el tratamiento por aumento de las enzimas hepáticas⁵.

En Inglaterra, la troglitazona fue retirada voluntariamente del mercado por Glaxo-Wellcome en diciembre de 1997, debido a informes de reacciones hepáticas serias, pero permaneció disponible en Japón y EEUU, con recomendación de monitorear la función hepática en forma regular.⁶

En julio de 1998, el fabricante de troglitazona en EEUU extremó los requerimientos de exámenes para el control de enzimas hepáticas con el objetivo de reducir el riesgo de daño hepático severo (incluyendo insuficiencia hepática que conduzca al trasplante o a la muerte) que se ha asociado con el uso de esta droga.⁷

No debía emplearse troglitazona en aquellos pacientes con niveles mayores de 1,5 veces el límite superior normal

de alanino aminotransferasa (ALT), enzima marcadora de lesión hepática, al comienzo de la terapia.

Las concentraciones de la ALT debía medirse al comienzo del tratamiento y luego mensualmente los primeros 8 meses y cada dos meses hasta completar el primer año.

Aquellos pacientes que desarrollaran niveles moderadamente elevados de alanino aminotransferasa (ALT) al comienzo de la terapia (mayores de 1,5 a 2 veces el límite superior normal) debían ser reexaminados semanalmente y cuando llegaran a 3 veces del valor normal debía suspenderse el tratamiento.

En los pacientes que no respondieran con 400 mg, debía incrementarse la dosis a 600 mg luego de un mes y aquellos que no respondieran a 600 mg durante un mes debían suspender el tratamiento⁸.

En marzo de 1999, la Agencia de Control de Medicamentos (MCA) de Inglaterra rechazó una solicitud del fabricante de troglitazona (Romozin®, Glaxo Wellcome) para reintroducir el producto con nuevos criterios de prescripción que incluían el monitoreo regular de la función hepática⁷.

El Comité de Seguridad de Medicamentos (CSM) no consideró que la troglitazona tuviera un perfil beneficio/riesgo favorable a pesar de adoptarse criterios de prescripción más estrictos.

Durante 1999, en EEUU, una nueva enmienda al prospecto y a las indicaciones se acompañó con una carta de Parke-Davis dirigida a los médicos, donde se especificaba



que la troglitazona ya no estaba indicada como tratamiento único inicial y que las pruebas de función hepática deberían hacerse cada mes durante el primer año y después trimestralmente.

También el laboratorio preparó una hoja de información para el paciente, con los datos proporcionados por la FDA sobre la eficacia y seguridad, la cual debía ser distribuida por los farmacéuticos cada vez que un paciente presentase una receta por troglitazona.⁹

El pasado 21 de marzo la FDA anunció el retiro del mercado de la troglitazona.

Esta decisión fue tomada luego de comparar los últimos datos de seguridad de la troglitazona y dos medicamentos más recientes de la misma clase terapéutica, rosiglitazona y pioglitazona, que mostraron iguales beneficios pero menor toxicidad para el hígado que el primero.

Hay que resaltar que estos dos nuevos medicamentos, rosiglitazona y pioglitazona (Avandia® y Actos®), llevan sólo doce meses en el mercado estadounidense y que también se han descrito serias complicaciones hepáticas por el uso de la rosiglitazona, pero por el momento no con la frecuencia observada con la troglitazona^{11,12}.

En Japón, la compañía farmacéutica Sankyo también decidió retirar del mercado la troglitazona, comercializada con el nombre Noskal®.¹³

Situación en Argentina

En la Argentina se aprobó el registro del fármaco pero llegó a comercializarse sólo un par de meses (según consta

en la Agenda Kairos) para luego ser retirado por el fabricante. Se encuentran en el mercado otras dos tiazolidindionas: rosiglitazona y pioglitazona. Como se comentó anteriormente, estos fármacos no están exentos del riesgo de producir serios efectos adversos similares a los ocasionados por la troglitazona.

Productos con Tiazolidindionas en venta en Argentina^{14,15}.

Pioglitazona

Pliglit (Phoenix)

Composición:Cada comprimido contiene: pioglitazona 15 mg, 30 mg y 45 mg. **Presentaciones:**Envases con 15 y 30 comprimidos.

Rosiglitazona

Avandia(SmithKline)

Composición:Cada comprimido contiene: rosiglitazona 4 mg. **Presentaciones:**Envases con 14 y 28 comprimidos.

Glimide(Beta)

Composición:Cada comprimido contiene: rosiglitazona 4 mg y 8 mg. **Presentaciones:**Envases con 15 y 30 comprimidos.

Bibliografía

- 1- Fujita T, Sugiyama Y, Taketomi S, SohdáT et al. Diabetes 1983; 32: 804- 810
- 2- Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. Lancet 1999; 354:141-48
- 3- Nolan JJ,Ludvik B.,Beerdson P.,Joyce M. Olefsky JM; N Engl J Med 1994;331: 1188-1193
- 4- Schoojans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. Lancet 2000; 355: 1008-10
- 5- Anón. Prescribers Letter 1997; 4: 68-69
- 6- Pharmaceutical Journal, p.424, 27 March 1999, en WHO Pharmaceuticals Newsletter 1999. 3 y 4.
- 7- Parke-Davis. Letter to Healthcare Professionals. 28 July 1998.
- 8- Anón. Información Farmacológica.Rev Panam salud Publica.1999;6(4):284
- 9- Anón. Información Farmacológica.Rev Panam salud Publica.2000;7(1):53-54
- 10- FDA Talk paper. Rezulin to be withdrawn from the market. Marzo 21,2000.
- 11- Anón. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra 1999;7(1):5.
- 12- Freid J, Everitt D, Boscia J. Rosiglitazone and hepatic failure. Ann Intern Med. 2000;132:164
- 13- Takeo S. Ando Hospital, Japan. E-drug-digest, 2000; 1(073)
- 14- PR vademecum edición 2000. Editorial ECSA. Buenos Aires.
- 15- Agenda Farmacéutica Kairos. Febrero, Marzo, Abril y Septiembre de 2000. Editorial ECSA. Buenos Aires.