



Rosiglitazona y pioglitazona: reacciones hepáticas, cardíacas y hematológicas

Los antidiabéticos del grupo de las tiazolidindionas, actúan aumentando la sensibilidad a la insulina a través la unión y activación del receptor activado de los peroxisomas nucleares. Esta unión modula la expresión de determinados genes responsables de la codificación de proteínas implicadas en el metabolismo de la glucosa y los lípidos.

La troglitazona, la primera glitazona (tiazolidindiona) comercializada¹, llegó al mercado norteamericano en marzo de 1997, y a Europa más tarde en el mismo año, para ser retirada al cabo de pocas semanas debido a su hepatotoxicidad. Durante este período generó ventas por encima de los 2.000 millones de dólares en EEUU y causó por lo menos 90 casos de insuficiencia hepática (de los cuales 70 murieron o requirieron trasplante).² Su retiro del mercado en marzo de 2000 fue motivo de una revisión en esta revista.¹ El mecanismo de esta toxicidad permanece desconocido, pero se ha sugerido que metabolitos químicamente activos de la troglitazona se unirían por enlaces covalentes a las proteínas hepáticas, lo cual produciría estrés oxidativo y daño hepático.³

Rosiglitazona: reacciones hepáticas, cardíacas y hematológicas

La rosiglitazona esta disponible en el mercado estadounidense desde junio de 1999, en el mismo año en Argentina y fue aprobado en marzo de 2000 en Canadá.

La rosiglitazona fue autorizada en Canadá y EEUU para su uso como monoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada con dieta y ejercicios. El fármaco también está autorizado para su uso combinado con metformina o sulfonilureas cuando, además de la dieta y el ejercicio, cualquier antidiabético solo (sea metformina o una sulfonilurea) no consigue una mejoría significativa del control glucémico.⁴ En Europa, sin embargo, la misma documentación se usó, un año más tarde, para permitir su comercialización sólo como tratamiento de segunda línea combinada con otros fármacos.²

En el momento de la suspensión de la troglitazona se publicaron dos notificaciones de casos en los que se asociaba la rosiglitazona a insuficiencia hepática. En el primer caso, un paciente de 69 años, la insuficiencia hepática se desarrolló 21 días después de iniciar el tratamiento con 4 mg/día de rosiglitazona. Se excluyeron otras causas de insuficiencia y el paciente se recuperó después de la suspensión del medicamento.⁵ El segun-

do caso, un paciente de 61 años, tuvo hepatitis hepatocelular 2 semanas después de comenzar un tratamiento con rosiglitazona, y mejoró luego de la suspensión del medicamento.⁶

Las tiazolidindionas, además del riesgo potencial de toxicidad hepática, pueden causar retención de líquidos, con la posibilidad de exacerbar una insuficiencia cardíaca congestiva.

Cuando se lanzó al mercado la rosiglitazona (Avandia®), el laboratorio productor publicó una carta *Estimado Doctor*⁷ para advertir acerca del riesgo potencial de toxicidad hepática y cardíaca de las tiazolidindionas. Asimismo, se proveyeron recomendaciones para el monitoreo de la función hepática y para la evaluación de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con riesgo de padecerla.

La rosiglitazona está contraindicada en pacientes con deterioro grave de la función hepática y no está indicada para usar en combinación con insulina.⁴

Su uso tampoco está indicado en pacientes con insuficiencia cardíaca clases III y IV de la New York Heart Association, a menos que el beneficio esperado supere al riesgo potencial.⁷

La monografía del producto Avandia® incluye una serie de recomendaciones para el control de los pacientes:



- medir enzimas hepáticas basales y cada 2 meses durante el primer año y después, control periódico de dichas enzimas.
- realizar controles hepáticos más frecuentes en los pacientes que presenten elevaciones leves de enzimas hepáticas.
- no iniciar el tratamiento en pacientes con niveles basales de enzimas hepáticas elevados (nivel de alanino aminotransferasa [ALT] 2,5 veces > que el límite superior normal).
- si en cualquier momento los niveles de ALT aumentan a 3 ó más veces por encima del límite superior normal, se deben reexaminar las enzimas hepáticas tan pronto como sea posible.
- si los niveles de ALT permanecen en valores mayores a 3 veces del límite superior normal, se debe discontinuar la rosiglitazona.⁴

Notificaciones en Canadá

Entre marzo de 2000 y febrero de 2001, el Programa de Monitoreo de Reacciones Adversas de Canadá (Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Programme-CADRMP) recibió 166 informes de reacciones adversas posiblemente asociadas con el uso de rosiglitazona; 38 fueron clasificadas como graves (3 casos con resultados fatales): trastornos hepáticos y biliares (10 casos), trastornos cardiovasculares (20 casos) y trastornos hematológicos (8 casos).⁸

A continuación se describe un resumen de estos casos.⁸

Casos fatales

El primer caso de muerte, un hombre de 51 años, tenía antígeno de superficie de hepatitis B positivo, antígeno E de hepatitis B negativo, anticuerpo E de hepatitis B positivo y valores basales relativamente normales de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa [AST] 43 U/l [normal 40]; fosfatasa alcalina [AP] 85 U/l [normal 125]). Luego de recibir rosiglitazona durante 6 meses experimentó un aumento marcado de los niveles de enzimas hepáticas (AST 1102 U/l, AP 135 U/l y bilirubina 79 µmol/l [normal 25]). Se suspendió la rosiglitazona y el paciente murió una semana después de padecer una insuficiencia hepática. Los medicamentos concomitantes incluyeron metformina, gliburida y amlodipina.

En el segundo caso, una mujer de 56 años con obesidad morbosa y angina tuvo disnea después de usar rosiglitazona durante 4 meses. En la admisión al hospital se registró taquicardia sinusal con contracciones ventriculares prematuras. La mujer murió 3 semanas después. La causa de la muerte se informó como probable embolismo pulmonar. Los medicamentos concomitantes incluyeron insulina, irbesartán, hidroclorotiazida, acetato de megestrol y diltiazem.

El tercer caso, un hombre de 75 años con antecedentes de hipertensión, tomó rosiglitazona durante un período de tiempo no especificado. Fue admitido en el hospital por debilidad, sufrió un infarto de miocardio y posteriormente murió. Los medicamentos concomitantes incluyeron metoprolol, furosemida y potasio.

Trastornos hepáticos y biliares

En los 10 casos de trastornos hepáticos y biliares, las enzimas hepáticas aumentaron de 2 a más de 3 veces el límite superior normal. La duración del tratamiento con rosiglitazona varió desde unas pocas semanas hasta 6 meses. Por lo menos 3 de los pacientes tenían trastornos hepáticos conocidos cuando se agregó el tratamiento con rosiglitazona. En la mayoría de los casos, no había información clínica suficiente para permitir una evaluación de causalidad significativa.

Trastornos cardiovasculares

De los 20 casos de trastornos cardiovasculares, 8 fueron insuficiencia cardíaca congestiva. En 5 de estos casos, se presentaron entre 3 días y 6 semanas después de comenzar el uso de rosiglitazona (el inicio del tratamiento no se conoció en 3 casos). Tres pacientes se recuperaron sin secuelas y no se obtuvo información de los otros 5 pacientes. También se informaron casos de edema sin insuficiencia cardíaca.

Trastornos hematológicos

En 8 casos se informaron las siguientes reacciones hematológicas: anemia, anemia por deficiencia de hierro, disminución de la concentración de hemoglobina, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, disminución de la producción de plaquetas, tiempo de protrombina (TP) prolongado y trombocitopenia. Se informó edema en 3 de los 8 casos. En el caso con tiempo de protrombina prolongado, se usaba warfarina en forma concomitante.

Precauciones en el uso

En Canadá, fabricantes recomiendan⁷ que para disminuir el riesgo de acontecimientos adversos hepáticos y cardiovasculares, los médicos deben seguir todas las recomendaciones mencionadas en la monografía del producto y extremar las precauciones cuando prescriban rosiglitazona a pacientes con edema, hipertensión, aumento de enzimas hepáticas basales o trastornos cardíacos.

También, los pacientes deben ser instruidos para estar alertas ante la aparición de signos de insuficiencia cardíaca congestiva (disnea, edema de miembros inferiores) y problemas hepáticos (náuseas, vómitos, dolor de estómago, anorexia, cansancio, coloración oscura de la orina o ictericia).



Notificaciones en Inglaterra

La Agencia de Control de Medicamentos del Reino Unido (MCA por su sigla en inglés) también publicó un recordatorio sobre puntos clave de seguridad de las glitazonas.

La MCA recibió 249 notificaciones de reacciones adversas asociadas al uso de rosiglitazona y 17 referidas a la pioglitazona. Los efectos adversos más frecuentemente informados fueron: vómitos, palpitaciones, cefalea, prurito, diarrea, edemas, disnea, trastornos hepáticos, calambres musculares, aumento de peso, mareos e hipercolesterolemia.⁹

Hepatotoxicidad con pioglitazona

Otro fármaco del grupo de las tiazolidindionas, la pioglitazona (Actos®), está aprobada para su uso en Argentina. En el lanzamiento del producto en Canadá (año 2000), el laboratorio realizó advertencias semejantes con respecto al riesgo potencial de toxicidad hepática.^{10, 11}

En el año 2001 se publicó un informe de un paciente, de 49 años, que luego de tomar pioglitazona durante 6 meses comenzó a experimentar dolor abdominal y síntomas gastrointestinales. Los resultados de las pruebas de función hepática fueron normales. Se aumentó la dosis debido a mal control de la glucemia y rápidamente desarrolló ictericia franca. Al suspenderse la pioglitazona los síntomas mejoraron y las pruebas de función hepática volvieron a la normalidad en seis semanas. Los autores señalan que el curso y la resolución después del retiro son sugestivos de una asociación.¹²

En otro informe de un caso, una mujer de 49 años con diabetes tipo II desarrolló ictericia colestática grave después de tomar pioglitazona durante 6 semanas. Al suspenderse la administración del fármaco el cuadro se resolvió paulatinamente en las semanas subsiguientes. Luego de un seguimiento de 12 meses no tuvo

signos ni síntomas de disfunción hepática¹³

Conclusiones

Hasta tanto no se esclarezca su lugar en la terapéutica y su seguridad a largo plazo no se aconseja su uso masivo. Además se recomienda a los profesionales de la salud que notifiquen de cualquier sospecha de reacciones adversas asociadas con rosiglitazona y pioglitazona.

Productos con Tiazolidindionas en venta en Argentina⁽¹⁴⁾:

AVANDIA - GLAXOSMITHKLINE

Composición. comprimido recubierto de 4 mg y 8 mg. **Presentaciones.** Env. con 14 y 28 comp. rec. de 4 mg y 8 mg.

GLIMIDE - BETA

Composición. 4 mg: cada comprimido recubierto contiene: maleato de rosiglitazona 5,30 mg (equivalente a 4 mg de rosiglitazona), excipientes cs. 8 mg: cada comprimido recubierto contiene: maleato de rosiglitazona 10,60 mg (equivalente a 8 mg de rosiglitazona), excipientes cs. **Presentaciones.** Env. con 15 y 30 comp. ran.

PIOGLITAZONA

ACTOS - ABBOTT

Composición. Pioglitazona base (clorhidrato) 15 mg, 30 mg y 45 mg. **Presentaciones.** comprimidos de 15 mg, 30 mg y 45 mg de la siguiente manera: comprimidos de 15mg: frascos de 15 y 30 comprimidos; comprimidos de 30 mg: frascos de 15 y 30 comprimidos; comprimidos de 45 mg: frascos de 15 y 30 comprimidos.

CERELUC - BETA

Composición. Cada comprimido contiene: clorhidrato de pioglitazona 33,06 mg (equivalente a 30 mg de pioglitazona), excipientes cs. **Presentaciones.** Env. con 30 comp.

PIOGLIT - PHOENIX

Composición. Cada comprimido contiene: clorhidrato de pioglitazona (equivalente a 15 mg, 30 mg y 45 mg de pioglitazona base) 16,54 mg, 33,07 mg y 49,61 mg, excipientes cs. **Presentaciones.** Env. con 15 y 30 comp. para las tres concentraciones.

Martín Cañás

Bibliografía

- Cañás M. Troglitazona: retiro del mercado. Medicamentos y salud 2000;3:83-84
- Gale, E.A.M. Lessons from the glitazones: a story of drug development. Lancet 2001;357:1870-1875.
- Kassahun K, Pearson PG, Tang W, McIntosh I, Leung K, Elmore C, et al. Studies on the metabolism of troglitazone to reactive intermediates in vitro and in vivo. Evidence for novel biotransformation pathways involving quinone methide formation and thiazolidinedione ring scission. Chem Res Toxicol 2001;14:62-70.
- Avandia™, rosiglitazone tablets. Oakville (ON): SmithKline Beecham Pharma; 2000 May 9.
- Forman LM, Simmons, D A, Diamond, R.H. Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone. Ann Intern Med 2000;132:118-121
- Al-Salman J, Arjomand H, Kemp G, Mittal M Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone. A case report. Ann Intern Med 2000;132:121-124.
- Dear Health Care Professional Letter: Avandia. Oakville (ON): SmithKline Beecham Pharma; March 2000.
- Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Programme guidelines for the voluntary reporting of adverse drug reactions by health professionals. Ottawa: Therapeutic Products Directorate, Health Canada. 2001
- Anón. Glitazones. Important safety reminder. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2002;1:7-8.
- Dear Healthcare Professional Letter: Actos. Toronto: Eli Lilly Canada Inc; September 2000.
- Dear Health Care Professional Letter Important Safety Information Regarding Avandia® (rosiglitazone maleate). November 13, 2001
- May LD, Lefkowitz JH, Kram MT, Rubin DE. Mixed hepatocellular-cholestatic liver injury after pioglitazone therapy Ann Intern Med 2002;136:449-52.
- Pinto AG, Cummings OW, Chalasani N. Severe but reversible cholestatic liver injury after pioglitazone therapy. Ann Intern Med 2002;137:857.
- PR vademecum. Edición 2002. Editorial ECSA. Buenos Aires.