

PIOGLITAZONA

Gómez Rebenaque R, Caniego Rodrigo MD. S.º de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria de Cuenca.

Pioglitazona (PG) es un antidiabético oral, junto con Rosiglitazona (RG), perteneciente al grupo de las tiazolidindionas ("glitazonas") indicada en diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que tiene aprobadas nuevas indicaciones en triple terapia oral y en combinación con insulina. La última nota informativa sobre su balance beneficio-riesgo considera que éste es favorable en sus condiciones de uso autorizadas. Precisa visado de inspección e informe del médico de atención primaria o especializada.

INDICACIONES (1)

Esta indicada en todas las etapas del tratamiento de la DM2:

- **Monoterapia:** en pacientes con sobrepeso, controlados inadecuadamente por la dieta y el ejercicio y que no pueden recibir metformina por contraindicaciones o intolerancia.
- **Doble terapia oral** en combinación con:
 1. Metformina, en pacientes (particularmente con sobrepeso) con un control glucémico inadecuado, independientemente de la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia.
 2. Sulfonilurea, sólo en pacientes que presentan intolerancia a la metformina o en los que la metformina esté contraindicada, y en los que no se logra un control glucémico adecuado independientemente de la dosis máxima tolerada de sulfonilurea en monoterapia.
- **Triple terapia oral** en combinación con metformina y una sulfonilurea, en pacientes (particularmente con sobrepeso), con un control glucémico inadecuado, a pesar de la doble terapia oral.
- **Combinación con insulina** cuando el tratamiento con la misma no permite un control glucémico adecuado, o el uso de metformina no es apropiado debido a contraindicaciones o intolerancia.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1)

Se administra por vía oral una vez al día con o sin comida. Se inicia la terapia con 15 ó 30 mg/24 h con un máximo de 45 mg/24 h. En terapia combinada se puede continuar con la dosis habitual de los otros antidiabéticos y disminuirla si los pacientes experimentan hipoglucemia. No es necesario hacer ningún ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada, ni en insuficiencia renal.

MECANISMO DE ACCIÓN (1)

PG se caracteriza por mejorar el control de la glucemia ejerciendo su acción al activar los receptores nucleares PPAR γ (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisoma) produciendo un aumento de la sensibilidad a la insulina (necesita de ésta para ser activa) de las células del hígado, del tejido adiposo y del músculo esquelético. Reduce la producción de glucosa hepática y aumenta la utilización de glucosa periférica en casos de resistencia a la insulina. El efecto completo de la activación receptor aparece entre las 6-10 semanas de haber comenzado el tratamiento.

FARMACOCINÉTICA (1)

Tras su administración oral, PG se absorbe rápidamente alcanzando la C_{max} a las 2 h (con comidas a las 3-4 h)

presentando una biodisponibilidad superior al 80%. La concentración estable se alcanza después de 4-7 días de tratamiento. Presenta alta unión a proteínas plasmáticas (>99%) y metabolización hepática a través del citocromo P450, originando 6 metabolitos (3 de ellos con actividad farmacológica). Se elimina principalmente por heces (55%) y en menor medida por orina (45%). La vida media de eliminación es de 5 a 6 h para la PG inalterada y de 16 a 23 h para sus metabolitos activos.

EFICACIA CLÍNICA (2 -11)

1. **Ensayos clínicos (EC) de corta duración**, menores a tres años, en los que se evalúa la eficacia de PG en sus distintas indicaciones frente a placebo y/o comparador (antidiabéticos) en pacientes con DM2 y mal control glucémico. La variable principal de eficacia es la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y como secundarias se miden entre otras, glucosa plasmática en ayunas (GPA) y efectos sobre el control lipídico.

Sociedades como la Española de Diabetes (SED) o la American Diabetes Association (ADA) recomiendan en adultos con DM2, entre otros objetivos, una HbA1c <7%, GPA entre 90-130 mg/dl, colesterol LDL <100 mg/dl, HDL >40 mg/dl y triglicéridos <150 mg/dl.

Por lo general, en la mayoría de los EC se concluye que no hay diferencias estadísticamente significativas entre PG y sus comparadores en la reducción de las variables analizadas, consiguiéndose en pocos ensayos los niveles recomendados. Así, en un estudio de triple terapia oral de PG junto a metformina y un secretagogo, con n=54, se reduce significativamente a valores de control adecuados la HbA1c: 6,3%, partiendo de una situación basal de 7,8%.

En los EC en combinación con insulina, redujo significativamente la dosis requerida de ésta y en triple terapia retrasa su introducción.

Mejora a RG en el perfil lipídico: aumenta el colesterol HDL, sin cambios o ligeros incrementos o descensos en el LDL y disminuye los niveles de triglicéridos.

2. **Ensayo clínico de larga duración**, 34,5 meses y con n=5.238: Estudio PROACTIVE, donde se evalúa la eficacia de PG vs placebo en la disminución de complicaciones cardiovasculares en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular previa. La variable principal es una combinación de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio no mortal, ictus, amputación de miembro inferior, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria y de miembros inferiores. No se muestran diferencias estadísticamente significativas en la disminución de dichos eventos (RR=0,90; IC=95% 0,80-1,02; p<0,0951) y sí mayor incidencia de insuficiencia cardíaca, valorada como reacción adversa (11%

vs placebo 8%; p<0,001) y de fracturas óseas en mujeres (5,1% vs placebo 2,5%)

EFFECTOS ADVERSOS (1)

Los efectos adversos más frecuentes (1-10%) son edema (puede precipitar la insuficiencia cardiaca), aumento de peso, fracturas óseas en mujeres, artralgia, trastornos de la visión, hipoestesia, anemia (con disminución de la hemoglobina media y del hematocrito). Como poco frecuentes (0,1-1%): sinusitis, insomnio y cefalea.

Después de la comercialización hay notificados casos de edema macular, disfunción hepatocelular, elevación de enzimas hepáticas e insuficiencia cardiaca con insulina.

PRECAUCIONES, INTERACCIONES (1)

- No se recomienda en pacientes menores de 18 años, en pacientes dializados y en el síndrome ovario poliquístico, por riesgo de embarazo.
- En doble o triple terapia con sulfonilurea o en combinación con insulina es frecuente la aparición de hipoglucemia.
- Con insulina aumenta el riesgo de retención de líquidos y de insuficiencia cardiaca.
- La administración conjunta de PG con gemfibrozilo o ketoconazol (inhibidores del citocromo P450) requeriría descenso en la dosis de PG y aumento si se administra con rifampicina (inductor del citocromo P450). En ambos casos se debe monitorizar la glucemia.
- La administración de PG con AINE puede aumentar el riesgo de edema (provocan retención de líquidos).

CONTRAINDICACIONES (1)

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- Insuficiencia cardiaca o historial de insuficiencia cardiaca (NYHA, grado I a IV).
- Insuficiencia hepática.
- Niveles de GPT mayores de 2,5 veces el límite superior de la normalidad antes de iniciar el tratamiento y en 3 veces si se ha comenzado.
- Cetoacidosis diabética.
- No se debe administrar durante el embarazo ni en la lactancia.

CONCLUSIONES

1. Pioglitazona es un fármaco de segunda elección en la DM2. Mejora el control glucémico y lipídico sin llegar en la mayoría de los EC a los objetivos recomendados, aún asociándose a otros antidiabéticos.
2. Frente a Rosiglitazona no presenta diferencias significativas en la disminución de la HbA1c, en cambio sí muestra un perfil lipídico más favorable. Ambas "glitazonas" presentan el coste tratamiento día (CTD) más alto de todos los antidiabéticos orales.
3. Su utilización debe tener en cuenta las restricciones previstas en la ficha técnica; asimismo, un mayor control sobre sus efectos adversos más relevantes como aumento de peso, edema (mayor riesgo de provocar insuficiencia cardiaca) y fracturas óseas en mujeres.
4. En octubre de 2007, tras revisión de toda la información disponible de Pioglitazona, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) considera que los beneficios superan a los riesgos en las condiciones de uso autorizadas aunque acuerda nuevas iniciativas de estudios para aumentar los conocimientos científicos sobre la seguridad del medicamento.

Principio activo	Nombre comercial	PVP (Euros)*	DDD (mg)	CTD (€)
Pioglitazona	Actos® 15 y 30 mg de 28 y 56 comp.	36,48-111,52	30	1,30-1,99
Rosiglitazona	Avandia® 4 mg de 28 y 56 comp.; 8 mg de 28 comp.	36,47-72,93	6	1,30-1,99

Fuente: Nomenclator Digitalis. Junio 2007.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Actos® (Lilly). Fecha de revisión del texto: agosto 2007.
2. Goldberg RB, et al. A Comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1574-1554.
3. Hanefeld M, et al. One year glycemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 141-147.
4. Ceriello A, et al. Comparison of effect of pioglitazone with metformin or sulphonylurea (monotherapy and combination therapy) on postload glycemia and composite insulin sensitivity index during an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(2): 266-272.
5. Dorkhan M, et al. Glycaemic and nonglycaemic effects of pioglitazone in triple oral therapy of patients with type 2 diabetes. *Journal of Internal Medicine* 2006; 260: 125-133.
6. Davidson J, et al. Addition of pioglitazone to stable insulin therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes: results of a double-blind, multicenter, randomized study. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(2): 164-174.
7. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazona para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 3.
8. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Niessen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298(10):1180-8.
9. Estudio PROACTIVE: Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events. <http://www.proactive-results.com>
10. Doc. Ref. EMA/484464/2007 y notas informativas de la AEMPS del 10/04/07 y 19/10/07. <http://www.agemed.es>
11. American Diabetes Association. <http://www.diabetes.org>

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Horta Hernández A, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, González Alcázar A, Fernández Agüero I, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Atalagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Paraplégicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: GU-142-2000

NIPO: 352-00-029-6