



## INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo: **PIOGLITAZONA** Fecha de evaluación: Junio-2006

Grupo terapéutico: A10 BG 03: Medicamento oral reductor de la glucosa sanguínea: Triazolidindionas

Nombre Comercial y presentaciones: ACTOS® (Lilly)

- 15 mg 28 comprimidos C.N.: 9998318 P.V.P.: 36,48 €
- 15 mg 56 comprimidos C.N.: 9998325 P.V.P.: 72,98 €
- 30 mg 28 comprimidos C.N.: 9998332 P.V.P.: 55,76 €
- 30 mg 56 comprimidos C.N.: 9998349 P.V.P.: 111,52 €

Condiciones de dispensación:

- Receta médica
- Visado de inspección
- Aportación reducida

Fecha de comercialización: Indicación en terapia combinada: Abril 2002  
Indicación en monoterapia: Enero 2004

Procedimiento de autorización: Centralizado

### INDICACIONES APROBADAS<sup>1</sup>

1.- Pioglitazona está indicada como monoterapia oral en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, particularmente en pacientes con sobrepeso, controlados inadecuadamente por la dieta y el ejercicio para los que la metformina no es apropiada debido a contraindicaciones o intolerancia.

2.- Pioglitazona está indicada para el tratamiento en combinación oral en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con un control glucémico inadecuado independientemente de la dosis máxima tolerada en monoterapia oral con metformina o sulfonilurea:

- en combinación con metformina particularmente en pacientes con sobrepeso
- en combinación con una sulfonilurea sólo en pacientes que presentan intolerancia a la metformina o para los que la metformina está contraindicada.

### CONTRAINDICACIONES<sup>1</sup>

1.- Pioglitazona está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad a Pioglitazona o a alguno de los excipientes;
- Fallo cardíaco o historial de fallo cardíaco (NYHA, grado I a IV);
- Insuficiencia hepática.

2.- Está contraindicado su uso en combinación con insulina.



## **MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>**

Pioglitazona actúa disminuyendo la resistencia a la insulina. Parece que ejerce su acción al activar el receptor gamma activado por un proliferador de peroxisoma, produciendo un aumento de la sensibilidad a la insulina de las células del hígado, del tejido adiposo y del músculo esquelético. Pioglitazona reduce la producción de glucosa hepática y aumenta la utilización de glucosa periférica en casos de resistencia a la insulina. Su actividad depende de la presencia de insulina. El control glucémico en ayunas y posprandial mejora en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La mejora del control glucémico se asocia con una reducción de las concentraciones plasmáticas de insulina, tanto en ayunas como posprandiales. Pioglitazona mejora la función de la célula beta además de aumentar la sensibilidad a la insulina.

## **FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>**

Después de su administración oral, se absorbe rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas de pioglitazona inalterada se alcanzan habitualmente a las dos horas. La ingesta de alimentos no influye en la absorción. La biodisponibilidad absoluta es superior al 80%. La concentración estable se alcanza después de 4 a 7 días de tratamiento. Pioglitazona y todos sus metabolitos activos se unen ampliamente a proteínas plasmáticas (>99%). Se metaboliza principalmente en el hígado por medio del citocromo P450, 3A4 y 2C9 originando 6 metabolitos identificados (3 de ellos son activos). El 55% de la dosis se excreta en heces y el 45% en la orina. La semivida de eliminación de pioglitazona inalterada es de 5 a 6 horas y la del total de sus metabolitos activos de 16 a 23 horas.

En pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas de pioglitazona y sus metabolitos son menores que las observadas en individuos con la función renal normal. Sin embargo, el aclaramiento oral de la sustancia original es similar. Por tanto, la concentración de pioglitazona libre (sin unión) permanece inalterada.

En pacientes con insuficiencia hepática, la concentración plasmática total de pioglitazona no se modifica, pero aumenta el volumen de distribución. Por lo tanto, se reduce el aclaramiento intrínseco junto con una fracción superior de la pioglitazona no unida.

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>**

Los comprimidos de pioglitazona se toman, por vía oral, una vez al día, con o sin comida.

### **Dosis en adultos:**

- **En monoterapia**, Pioglitazona puede iniciarse con 15 mg ó 30 mg una vez al día. La dosis puede incrementarse hasta 45 mg una vez al día.
- **En combinación con metformina**, se puede continuar con la dosis actual de metformina, tras iniciar el tratamiento con pioglitazona.



Región de Murcia

Consejería de Sanidad  
Servicio de Ordenación  
y Atención Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación  
de Medicamentos y Productos Sanitarios  
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica  
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia  
Telf.: 96836644/45  
Fax: 968365940

- En combinación con sulfonilurea, se puede continuar con la dosis actual de sulfonilurea, después de empezar el tratamiento con pioglitazona. Si los pacientes experimentan hipoglucemia, se debe disminuir la dosis de sulfonilurea.

#### Utilización en situaciones especiales:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada, ni en los que sufran insuficiencia renal.

No se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años, ni en pacientes dializados, por no disponerse de información.

No se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática.

No se debe administrar pioglitazona durante el embarazo (categoría C de la FDA) ni durante la lactancia.

### **EFICACIA CLÍNICA**

La población a estudio en los ensayos clínicos revisados cumple los siguientes criterios:

1.- Los criterios de inclusión son bastante uniformes, pudiéndose resumir como sigue:

- El límite de HbA1c varía entre los distintos ensayos clínicos, siendo el límite más bajo del 7%
- La glucosa plasmática en ayunas >140 mg/dl.
- Edad entre 30-75 años.
- Índice de superficie corporal varía entre 25 y 45 Kg/m<sup>2</sup>.
- Péptido C >1 ng/ml

2.- Los criterios de exclusión principales son:

- En estudios con pioglitazona en monoterapia: tratamiento crónico con insulina
- Cetoacidosis
- Retinopatía diabética inestable o en progresión rápida
- Nefropatía
- Pacientes con insuficiencia hepática (criterio AST, ALT, bilirrubina total o fosfatasa alcalina > 2,5 veces el límite superior normal)
- Insuficiencia renal (criterio: creatinina sérica > 1,8 mg/dl)
- Anemia
- Infarto de miocardio, angioplastia coronaria, angina inestable, ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular documentado en los 6 meses anteriores al inicio del estudio.

#### **1.- MONOTERAPIA:**

En estos estudios se incluyeron tanto pacientes previamente tratados con otros antidiabéticos como pacientes que no habían recibido tratamiento con fármacos hipoglucemiantes. Al grupo de pacientes previamente tratados con otros antidiabéticos se les sometía a un periodo de lavado comprendido entre 4 y 6 semanas, el cual es insuficiente para que la HbA1c aumente hasta un nivel igual al de un paciente que no haya recibido nunca tratamiento hipoglucemiante, por lo que el cambio en la HbA1c en pacientes tratados previamente favorece la infraestimación del efecto del fármaco comparado con la situación basal. A causa de estos problemas, la FDA pidió que se



analizase los resultados separando los pacientes. La revisión de la FDA, se basó principalmente en el análisis de los pacientes no tratados previamente, y estos datos fueron suficiente para justificar la indicación para la que se aprobó.

HbA1c es la variable comúnmente aceptada pero no es sensible para evaluaciones a corto plazo, por ello, en algunos de los ECA a corto plazo, se utilizó como variable principal los niveles de glucosa plasmática en ayunas (GPA). En la mayoría de estudios, las variables secundarias incluyen la GPA y la insulina sérica en ayunas (ISA), ambas para valorar la sensibilidad a la insulina, el péptido C y el perfil lipídico: cT, c-HDL, c-LDL, TG (2).

Por otro lado, fueron excluidos de dichos estudios los pacientes con DM tipo 2 con insuficiencia cardíaca tipo NYHA grados III y IV, pero no se excluyeron pacientes diabéticos con otro tipo de patología cardíaca<sup>2</sup>.

A continuación se aportan datos descritos en la Discusión Científica de la EMEA<sup>2</sup>:

- En 3 ECAs (PNFP-012, PNFP-026, CCT-011) se valoró pioglitazona a dosis de 7,5 mg a 45 mg frente a placebo; (con 260, 197 y 152 pacientes; 24, 16 y 12 semanas de duración, respectivamente). Pioglitazona redujo significativamente HbA1c y GPA comparado con placebo. En estos ensayos los pacientes no estaban estratificados según el tratamiento previo. Considerando la naturaleza crónica de la DM tipo 2, estos ECA son de corta duración. Además la población a estudio fue heterogénea.

- En 1 ECA se valoró pioglitazona a dosis de 30 mg y 45 mg y glibenclamida a dosis de 2,5 mg y 5 mg, ambos frente a placebo (270 pacientes y 26 semanas de duración). Tanto pioglitazona como glibenclamida mostraron mayor eficacia que placebo. Se consideró que la dosis de glitazona utilizada en este ensayo era subóptima, teniendo en cuenta que una dosis máxima de 10 ó 15 mg hubiera sido más apropiada. Aunque el ECA no tenía como objetivo comparar glibenclamida con pioglitazona, se observaron mayores disminuciones de HbA1C y GPA con glibenclamida (aunque no estadísticamente significativas  $p=0.0645$ ), incluso a pesar de utilizar dosis subóptimas. Los valores de c-LDL no difirieron de forma significativa entre los grupos. El c-HDL aumentó en todos los grupos, dándose en el grupo de pioglitazona un aumento significativamente mayor respecto a placebo y glitazona.

### **Pioglitazona vs. placebo:**

En el ensayo de dosis-respuesta PNFP-001<sup>2</sup>, se valoró la eficacia de 4 dosis distintas de pioglitazona: 7,5, 15, 30 ó 45 mg/día durante 26 semanas, después de un período de lavado de 6-8 semanas, con 408 pacientes, de los que sólo el 50% finalizó el estudio.

La variable principal fue la HbA1c y las variables secundarias fueron la GPA, la insulina y el perfil lipídico.

Con dosis de 15 mg, 30 mg y 45 mg se produjeron reducciones estadísticamente significativas de HbA1c frente a placebo (1,0%; 1,0%; 1,6% respectivamente). La reducción se observa a las 14 semanas y se mantiene hasta el final del estudio.

Pioglitazona resultó menos eficaz en el subgrupo de pacientes que habían estado previamente en tratamiento con otros antidiabéticos orales (reducciones frente a placebo de 1,0%; 0,9%; 1,4% respectivamente) respecto al subgrupo de pacientes no tratados con anterioridad (reducciones frente a placebo de 1,4%; 1,3%; 2,6%).

Respecto a la GPA, todos los grupos tratados con pioglitazona experimentaron una reducción media estadísticamente significativa frente a placebo (27,5 mg/dl; 39,1 mg/dl; 41,2 mg/dl; 65,3 mg/dl respectivamente).



En cuanto al efecto de la pioglitazona sobre el perfil lipídico (triglicéridos, HDL colesterol, colesterol total y LDL colesterol) en la población total (no se disponen de datos sobre la población no tratada previamente con ADO) del estudio PNFP-001 se observa que los triglicéridos disminuyeron en todos los grupos de tratamiento respecto al inicio de tratamiento, siendo estadísticamente significativo en los grupos de 15, 30 y 45 mg (reducciones frente a placebo de 13,8%, 14,4%, 14,1% respectivamente). El HDL colesterol aumentó en todos los grupos incluyendo el grupo placebo, siendo el % de cambio medio respecto al nivel basal estadísticamente significativo en todos los grupos, y en la dosis de 45mg significativamente mayor (en el placebo es de  $+8,1\pm 2,03$ , y para pioglitazona  $+7,9\pm 2,1$ ,  $+14,1\pm 1,6$ ,  $+12,2\pm 2,0$ ,  $+19,1\pm 2,1$ , respectivamente). El colesterol total y el LDL colesterol aumentaron ligeramente tanto en el grupo placebo como en el experimental (diferencias de colesterol total frente al placebo -2,1%, 0,2%, -1,1%, 2,0% respectivamente) (diferencias de LDL colesterol frente a placebo -3,8%, 2,4%, 0,4%, 1,2% respectivamente).

#### **Pioglitazona vs. control activo:**

En el ECA en el que se compara pioglitazona frente a metformina en monoterapia<sup>8</sup>, de 32 semanas de duración, participaron 205 pacientes, no tratados previamente con antidiabéticos orales, con valores de HbA1c moderadamente altos (7,5% a 9,0%) o altos (>9% a 11%) y con un IMC de 25 a 40 kg/m<sup>2</sup>. Las dosis diarias utilizadas fueron de 30 mg ó 45 mg de pioglitazona (dosis media 41,5 mg) (la DDD es 30 mg) y de 850 mg, 1.700 mg ó 2.550 mg de metformina (dosis media 2.292 mg) (la DDD es 2.000 mg). Se observaron disminuciones estadísticamente significativas de HbA1c con respecto a la situación inicial de 1,3% y 1,5% para pioglitazona y metformina respectivamente, siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente no significativa.

En este ensayo, únicamente se incluyeron aquellos pacientes con IMC de 25 a 40 kg/m<sup>2</sup>, siendo el IMC medio en ambos grupos superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, por lo que los resultados sólo serían aplicables a sujetos con sobrepeso.

No hay publicados ensayos comparativos frente a sulfonilureas (sólo se dispone de los datos de comparación indirecta de pioglitazona y glibenclamida, descritos en la Discusión Científica de la EMEA, y de abstracts).

#### **2.- TERAPIA COMBINADA:**

Se ha estudiado la eficacia de pioglitazona en terapia doble combinada con insulina, sulfonilurea o metionina, en estudios controlados con placebo. Sólo están publicados los estudios con sulfonilurea y metionina (PNFP-010, PNFP-027)<sup>2,6,7</sup>. Los estudios con insulina se referencian en los documentos de la EMEA y la FDA (PNFP-014)<sup>2</sup>.

Hay que resaltar que pioglitazona sólo tiene autorizado su uso en terapia combinada con metionina o sulfonilurea y que su uso está contraindicado en terapia combinada con insulina, debido a que, tras la comercialización de pioglitazona en otros países, se han descrito casos de fallo cardiaco cuando se usó pioglitazona en combinación con insulina.



**- Pioglitazona (PIO) + Sulfonilurea (SU) (PNFP-010) (Dosis utilizadas de PIO: 15 mg y 30 mg día)<sup>6</sup>**

- PIO a las dosis de 15 mg y 30 mg en combinación con SU disminuye de forma estadísticamente significativa los niveles de HbA1c y GPA con respecto al grupo control (placebo+SU):
  - HbA1c con respecto al grupo control: PIO 15 mg: -0.9% [-1.2, -0.6] y PIO 30 mg: -1.3% [-1.6, -1.0] ( $p < 0,05$ )
  - GPA con respecto al grupo control: PIO 15 mg: -39.4mg/dl [-51.5, -27.46] y PIO 30 mg: -57.9mg/dl [-69.8, -45.9] ( $p < 0,05$ )
- PIO a las dosis de 15 mg y 30 mg en combinación con SU disminuye de forma estadísticamente significativa los niveles de TG con respecto al grupo control (placebo+SU): - 16.6 % [-26.9, -6.2] y -26.0 % [-36.4, -15.7] respectivamente ( $p < 0,05$ )
- PIO 15 mg+SU y PIO 30 mg+SU aumentan de forma estadísticamente significativa los niveles de c-HDL con respecto al grupo control (placebo+SU): 5.9 % [1.3, 10.5] y 12.9 % [8.4, 17.5] respectivamente, ( $p < 0,05$ )
- No se observan cambios en c-LDL y c-Total

**- Pioglitazona (PIO) + Metionina ( MET) (PNFP-027) (Dosis utilizadas de PIO: 30 mg día)<sup>7</sup>**

- PIO 30 mg en combinación con MET disminuye de forma estadísticamente significativa los niveles de HbA1c y de GPA con respecto al grupo control: -0.83% [-1.15, -0.51] y -37.7mg/dl [-49.3, -26.0] respectivamente, ( $p < 0,05$ )
- PIO 30 mg en combinación con MET disminuye de forma estadísticamente significativa los niveles de TG con respecto al grupo control: -18.2%, ( $p < 0,05$ )
- PIO 30 mg en combinación con MET aumenta de forma estadísticamente significativa los niveles de colesterol HDL con respecto al grupo control: + 8.7%, ( $p < 0,05$ )
- No se observan cambios en c-LDL y c-Total

No existen ensayos en los que se compare la eficacia del tratamiento combinado de pioglitazona con sulfonilurea o metionina frente a la asociación de sulfonilurea + metionina.

Tampoco hay ensayos que evalúen la utilización de pioglitazona en combinación triple con otros antidiabéticos orales.

**3.- Eficacia frente a otra tiazolidindiona: rosiglitazona (estudio Khan y cols., 2002)**

No se observaron diferencias en el control de la glucemia (HbA1c) y en la ganancia de peso entre el grupo tratado con pioglitazona y el tratado con rosiglitazona tras 4 semanas en tratamiento. Se detectaron cambios en el colesterol total y el LDL-colesterol, reduciéndose significativamente más en el grupo tratado con pioglitazona. En cuanto a las cifras de triglicéridos se observó en el grupo tratado con rosiglitazona un aumento, mientras que en el grupo tratado con pioglitazona los niveles de TG disminuyeron, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa entre ambos.



## **SEGURIDAD**

Se relacionan las reacciones adversas reportadas en exceso (> 0,5 %) con respecto a placebo, así como las que hayan aparecido en más de un caso aislado en pacientes que han recibido pioglitazona en los estudios doble ciego. La definición de las frecuencias responde a los siguientes parámetros: frecuentes > 1/100, < 1/10; poco frecuentes > 1/1.000, < 1/100; raras > 1/10.000, < 1/1.000 y muy raras < 1/10.000.

- **MONOTERAPIA.** Los efectos adversos mas comunes son:
  1. Frecuentes: anomalías de la visión, infecciones del tracto respiratorio superior, aumento de peso, hipoestésia.
  2. Poco frecuente: sinusitis, insomnio.
  
- **PIOGLITAZONA EN COMBINACIÓN CON METFORMINA**
  1. Frecuentes: anemia, anomalías de la visión, aumento de peso, artralgia, cefalea, hematuria, disfunción eréctil.
  2. Poco frecuente: flatulencia
  
- **PIOGLITAZONA EN COMBINACIÓN CON SULFONILUREA**
  1. Frecuente: flatulencia, aumento de peso, mareo.
  2. Poco frecuente: vértigo, anomalías de la visión, fatiga, aumento de la deshidrogenasa láctica, aumento del apetito, hipoglucemia, cefalea, glucosuria, proteinuria, sudoración.

### **- Edema:**

El uso de pioglitazona produce, tanto en monoterapia como combinada, un aumento en el porcentaje de casos con edema periférico<sup>4</sup>. El edema se produjo con más frecuencia con la pioglitazona más una sulfonilurea (6,9%) que con la metformina más una sulfonilurea (1,6%); y también se produjo con más frecuencia con la pioglitazona más la metformina (6,2%) que con la metformina más la gliclazida (2,2%). Este fenómeno parece ser dosis-dependiente y debido a la retención de sodio que produce puede llegar a provocar efectos secundarios como anemia por hemodilución (1%) u otros efectos graves tales como insuficiencia cardíaca o edemas pulmonares, en diabéticos que sufren disfunción ventricular o insuficiencia renal crónica previa al tratamiento<sup>2,4</sup>. Aun así, las comunicaciones de edema fueron generalmente entre leves a moderadas y no hicieron necesaria la interrupción del tratamiento<sup>1</sup>. La frecuencia de casos de edema periférico aumenta significativamente en ancianos y en mujeres.

### **- Aumento de peso:**

La ganancia de peso ha sido observada con pioglitazona, tanto en monoterapia como en terapia combinada, aunque parece que el aumento de peso es mayor cuando se utiliza pioglitazona en terapia combinada con sulfonilureas. En ensayos controlados con



Región de Murcia

Consejería de Sanidad  
Servicio de Ordenación  
y Atención Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación  
de Medicamentos y Productos Sanitarios  
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica  
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia  
Telf.: 96836644/45  
Fax: 968365940

comparador activo, el incremento medio de peso con pioglitazona administrado en monoterapia, fue de 2–3 Kg durante un periodo superior a un año, similar a lo que se ha observado en el grupo comparador en tratamiento con sulfonilurea. En estudios de combinación, pioglitazona añadida a metformina dio lugar a un incremento medio de peso durante un periodo superior a un año de 1,5 Kg.; y añadida a sulfonilurea, de 2,8 kg. En grupos comparadores, la adición de sulfonilurea a metformina dio lugar a un incremento medio de peso de 1,3 Kg. y en la adición de metformina a sulfonilurea dio lugar a una pérdida media de peso de 1,0 kg. Es importante tener en cuenta que la obesidad es un problema frecuentemente asociado con la diabetes que contribuye a aumentar el riesgo cardiovascular ya elevado de estos pacientes. Los estudios clínicos sugieren que la ganancia de peso puede estar asociada con una mejoría del control glucémico, pero se debe reevaluar el tratamiento en los pacientes que presenten una excesiva ganancia de peso.

#### - Insuficiencia cardiaca:

En ensayos clínicos controlados, la incidencia de insuficiencia cardiaca durante el tratamiento con pioglitazona fue el mismo que con los grupos de tratamiento placebo, metformina y sulfonilurea. La insuficiencia cardiaca ha sido escasamente comunicada tras la comercialización lo que puede suponer un 1,6% de aumento en hospitalizaciones. Según el estudio PROactive, parece que no se produce un aumento de muerte por dicha causa.

#### - Hematología:

Se observó una ligera reducción de la hemoglobina media (4% de reducción relativa) y del hematocrito (4,1% de reducción relativa) durante el tratamiento con pioglitazona, relacionada con hemodilución. Se observaron cambios similares con metformina y en menor extensión con sulfonilurea en pacientes tratados en ensayos controlados y comparativos con pioglitazona.

#### - Mejoría de la dislipemia diabética<sup>1,2,4</sup>

En la mayor parte de los ensayos clínicos se observó, en comparación con placebo, una reducción del total de los triglicéridos plasmáticos y de los ácidos grasos libres, así como un aumento de las concentraciones de colesterol HDL, sin observarse aumentos estadísticamente significativos de los niveles de colesterol LDL. En ensayos clínicos de dos años de duración, la pioglitazona redujo los triglicéridos plasmáticos totales y los ácidos grasos libres y aumentó los niveles del colesterol HDL en comparación con placebo, metformina o gliclazida. La pioglitazona no produjo aumentos estadísticamente significativos en el colesterol LDL en comparación con placebo, mientras que se observaron reducciones con metformina y gliclazida. En un ensayo de 20 semanas, pioglitazona redujo los triglicéridos en ayunas, además de reducir la hipertrigliceridemia postprandial a través de un efecto tanto en los triglicéridos absorbidos como en los sintetizados en el hígado. Estos efectos fueron independientes de los efectos sobre la glicemia y las diferencias fueron estadísticamente significativas respecto a los efectos de glibenclamida.





### - Beneficios cardiovasculares<sup>3,5</sup>

El estudio PROactive, se basa en el estudio de variables macrovasculares en pacientes diabéticos tipo 2 que compara pioglitazona con placebo, añadidos al tratamiento previo. Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos, que recluta 5238 pacientes, con una exposición aproximada de 3 años. De él se extraen una serie de conclusiones:

Pioglitazona disminuye significativamente el riesgo combinado de infarto de miocardio no mortal, ictus y muertes, en un 16% adicional, añadido a los tratamientos standard tales como las estatinas, fibratos o inhibidores ACE, betabloqueantes, otros reductores de glucosa y medicamentos antiagregantes plaquetarios, en pacientes con diabetes tipo-2 con riesgo alto de enfermedad cardiovascular.

Aunque se desconoce el mecanismo, se reduce la presión arterial.  
Se reduce en un 50% la progresión al uso permanente de insulina.

### - Otros:

Como consecuencia de la intensificación de la acción insulínica, el tratamiento con pioglitazona en pacientes con síndrome de ovario poliquístico puede dar lugar al restablecimiento de la ovulación.

### Advertencias y precauciones<sup>1</sup>

La posible retención de fluidos que produce puede exacerbar o precipitar el fallo cardíaco. Se deben controlar los signos y síntomas de fallo cardíaco, especialmente en casos con disminución de la reserva cardíaca. Se debe interrumpir el tratamiento si se produce cualquier empeoramiento de la función cardíaca.

Monitorización de la función hepática: Después de la comercialización, se han descrito casos de disfunción hepatocelular. Por esta razón, se deben revisar periódicamente los enzimas hepáticos, antes y durante el tratamiento con pioglitazona. No se debe comenzar el tratamiento con pioglitazona en pacientes que presenten elevación de los enzimas hepáticos en su situación basal (ALT 2,5 veces por encima del límite superior de la normalidad) o que presenten evidencia de enfermedad hepática. Una vez iniciado el tratamiento, se recomienda monitorizar cada dos meses los enzimas hepáticos durante los primeros 12 meses; posteriormente, se deben monitorizar periódicamente. Si durante el tratamiento los niveles de ALT aumentan hasta tres veces el límite superior de la normalidad, se deben volver a determinar los niveles de enzimas hepáticos tan pronto como sea posible, y, en caso de que esta elevación se mantenga, el tratamiento debe suspenderse. Igualmente, se deben determinar los enzimas hepáticos cuando el paciente presente síntomas que sugieran disfunción hepática (náuseas inexplicadas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/o orina oscura). Se seguirá un criterio clínico, dependiente de las pruebas de laboratorio, para decidir si un paciente debe continuar con el tratamiento. Se debe suspender el tratamiento cuando se observen síntomas de ictericia.

La retirada del mercado en Reino Unido y Estados Unidos de troglitazona, primer fármaco comercializado del grupo de las tiazolidindionas, por problemas graves de toxicidad hepática, hace que se analice con especial interés la seguridad hepática de pioglitazona. No hay evidencias de que esta cause toxicidad con la información procedente de los ensayos clínicos<sup>2</sup>.



## Interacciones<sup>1</sup>

PIO no afecta de forma relevante a la farmacocinética ni a la farmacodinamia de digoxina, warfarina, fenprocumon ni metformina. Tampoco parece afectar a la farmacocinética de sulfonilureas en el uso concomitante.

Los estudios en humanos no sugieren inducción sobre el principal citocromo inducible, el P450, 1A, 2C8/9 y 3A4 por lo que no es esperable que se produzcan interacciones con sustancias metabolizadas por estos enzimas (p.ej. anticonceptivos orales, ciclosporinas, antagonistas del calcio, estatinas).

Como los AINES y pioglitazona están asociados a la retención de fluidos, su administración concomitante puede aumentar el riesgo de edema.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA<sup>9,10</sup>

- En el paciente con exceso de peso el fármaco de primera elección, es la metformina, en caso de intolerancia o contraindicación la alternativa sería una sulfonilurea, y, si tanto metformina como sulfonilureas no son toleradas o están contraindicadas, se consideraría como alternativa de segunda línea una glitazona. Hay que tener en cuenta que metformina ha demostrado reducir las complicaciones micro y macrovasculares y la mortalidad en pacientes diabéticos obesos, y que las sulfonilureas han demostrado reducir las complicaciones microvasculares. Por ello, parece razonable continuar utilizando metformina o sulfonilureas en monoterapia para el tratamiento de la DM tipo 2, ya que pioglitazona no presenta ventajas sobre ellas.
- Si el paciente, tratado con metformina o sulfonilurea no alcanza el objetivo del tratamiento se recomienda asociar una glitazona, siempre que la asociación metformina+sulfonilurea no se tolere o esta contraindicada.

## CONCLUSIONES

- La adición de pioglitazona 15-30mg/día a metformina o a una sulfonilurea, comparada con el tratamiento en monoterapia de metformina o sulfonilurea, produce una mayor disminución de la glucemia plasmática en ayunas (35-39 y 38-58 mg/dl para las dosis de pioglitazona 15 y 30 mg/día respectivamente) y HbA1c (0,73-0,9 y 0,83-1,3% para las dosis de pioglitazona 15 y 30 mg/día respectivamente) en pacientes con DM tipo 2.
- Pioglitazona es menos eficaz en monoterapia en pacientes que han estado previamente en tratamiento con otros antidiabéticos orales.
- Con su uso, se ha observado, una mayor disminución de las cifras de triglicéridos y un mayor incremento en las cifras de HDL-colesterol, permaneciendo casi sin cambios o con ligeros incrementos, el colesterol total y el LDL-colesterol. Rosiglitazona, parece carecer de este efecto beneficioso sobre el perfil lipídico.



Región de Murcia

Consejería de Sanidad  
Servicio de Ordenación  
y Atención Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación  
de Medicamentos y Productos Sanitarios  
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica  
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia  
Telf.: 96836644/45  
Fax: 968365940

- Algunos organismo, como el NICE recomiendan su uso asociado a metformina o sulfonilurea como alternativa final antes del empleo de insulina.
- Se recomienda la monitorización de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo ya que tras la comercialización se han notificado casos aislados de elevación de enzimas hepáticos e insuficiencia hepatocelular.
- En el uso de la terapia combinada, deben ser valorados los efectos negativos del edema y el aumento de peso sobre el riesgo cardiovascular, frente a los efectos positivos sobre el perfil lipídico.
- En comparación con la combinación metformina-sulfonilurea, las combinaciones de pioglitazona con una sulfonilurea o metformina no proporcionan un mejor control glucémico ni una disminución de la frecuencia de los efectos adversos graves. Por el contrario, incrementan el riesgo de insuficiencia cardiaca, que no se conoce como efecto adverso de la combinación de metformina con sulfonilureas.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Ficha técnica de ACTOS® (Laboratorios Lilly)
2. ACTOS Scientific Discussion. EMEA, 2004.
3. Studio PROactive: Prospective pioglitazone clinical in macrovascular events. The official PROactive result website: [www.proactive-results.com](http://www.proactive-results.com)
4. Prescrire Editorial Staff "Pioglitazone, rosiglitazone and rosiglitazone + metformin. Glitazone + oral antidiabetic combination: inadequate evaluated" Prescrire Int 2005; 25(260):245-253.
5. The PROactive Study Executive Committee and Data and safety Monitoring Committee. Lancet 2006;367:982
6. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone Hydrochloride in combination with Sulfonylurea Therapy Improves Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Placebo-controlled Study. Am J med 2001; 111:10-17.
7. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL, for The Pioglitazone 027 Study Group. Pioglitazone Hydrochloride in Combination with Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Placebo-Controlled Study. Clinical therapeutics 2000;22(12):1395-1409
8. Pavo I, Jermendy G, Varkonyi TT, Kerenyi Z, Gyimesi A, Shoustov S, et al. Effect of pioglitazone compared with metformin on glycemic control and indicators of insulin sensitivity in recently diagnosed patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(4):1673-45.
9. Management of type 2 diabetes.NZGG. December 2003. Wellington, New Zealand Guidelines Group. Disponible en: [www.nzgg.org.nz](http://www.nzgg.org.nz)
10. Guía clínica de actuación en diabetes y riesgo cardiovascular. Escuela Valenciana de Estudios de la Salud. 2006