



Pioglitazona, una alternativa efectiva aún vigente para el control de la diabetes tipo 2

Pioglitazone, an effective alternative still valid for the control of type 2 diabetes.

Manuel González-Ortiz,¹ María Guadalupe Castro-Martínez,² Carolina Solís-Herrera,³ Elvira Graciela Alexanderson-Rosas,⁴ Eduardo Márquez-Rodríguez,⁵ Ángel Alfonso Garduño-Pérez,⁶ Alfredo Israel Servin-Caamaño,⁴ Manuel Duarte-Vega,⁷ Esperanza Martínez-Abundis,¹ Enrique Cuatláhuac Morales-Villegas,⁸ Rafael Margarito Violante-Ortiz⁹

¹ Instituto de Terapéutica Experimental y Clínica, CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

² Facultad Mexicana de Medicina. Universidad La Salle, Ciudad de México, México.

³ División de Diabetes, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas, USA.

⁴ Departamento de Medicina Interna, Hospital General de México, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México.

⁵ Dirección Médica, Instituto Jaliscience de Metabolismo, Guadalajara, Jalisco, México.

⁶ Servicio de Endocrinología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México.

⁷ División de Medicina Interna, Hospital Civil Juan I Menchaca, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

⁸ Centro de Investigación Cardiometabólica de Aguascalientes, Aguascalientes, México.

⁹ Dirección Médica, Centro de Estudios de Investigación Metabólicos y Cardiovasculares, Tampico, Tamaulipas, México.

Resumen

El presente documento consiste en una revisión compactada de la pioglitazona, una tiazolidinediona que a lo largo de los años ha mostrado múltiples efectos benéficos en el tratamiento de la diabetes tipo 2 que van más allá del control glucémico y cuya descripción pretende otorgarle a esta glitazona el justo valor que tiene en el momento actual dentro del arsenal terapéutico y de las recomendaciones internacionales para el manejo de los pacientes con esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Pioglitazona; tiazolidinediona; glitazona; diabetes tipo 2.

Abstract

This manuscript consists of a compacted review of pioglitazone, a thiazolidinedione which over the years has showed multiple beneficial effects in the treatment of type 2 diabetes that go beyond glycemic control and whose description intends to give to this glitazone the fair value that it has at the present time within the therapeutic arsenal and international recommendations for the management of patients with this disease.

KEYWORDS: Pioglitazone; Thiazolidinedione; Glitazone; Type 2 diabetes.

Recibido: 30 de julio 2020

Aceptado: 8 de septiembre 2020

Correspondencia

Manuel González Ortiz
uiec@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como:

González-Ortiz M, Castro-Martínez MG, Solís-Herrera C, Alexanderson-Rosas EG, Márquez-Rodríguez E, Garduño-Pérez AA, Servin-Caamaño AI, Duarte-Vega M, Martínez-Abundis E, Morales-Villegas EC, Violante-Ortiz RM. Pioglitazona, una alternativa efectiva aún vigente para el control de la diabetes tipo 2. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 800-812.



ANTECEDENTES

La resistencia a la insulina precede y predice la aparición de diabetes mellitus tipo 2, por lo que medicamentos antidiabéticos que permitan sensibilizar a la insulina en los tejidos periféricos, principalmente en el músculo, el hígado y el tejido adiposo, con el propósito de controlar no solo la hiperglucemia, sino también la dislipidemia, las anormalidades de la coagulación, la fibrinólisis y la hipertensión arterial, reunirían las características idóneas para llegar a ser el fundamento del tratamiento integral de esta enfermedad, tal es el caso de las tiazolidinedionas o glitazonas.¹ En este artículo nos enfocaremos principalmente a una de ellas, la pioglitazona.

GENERALIDADES

Las tiazolidinedionas se reconocen por ser el primer grupo farmacológico en demostrar su efecto sensibilizador a la insulina en diversos tejidos, que actúan como ligando selectivo para los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) γ . La primera tiazolidinediona que se describió fue la ciglitazona en 1982, que no llegó a comercializarse por su eficacia insuficiente y su bajo perfil de seguridad. Posteriormente, en 1996, la troglitazona fue aprobada por la FDA y apareció en el mercado como agente terapéutico sensibilizador a la insulina indicado para el tratamiento de diabetes mellitus 2; sin embargo, tuvo que retirarse en marzo de 2000 por producir hepatotoxicidad en los pacientes. En 1999 se aprobaron para su administración la rosiglitazona y la pioglitazona.¹ En 2007 se publicó un metanálisis en el que se observó que los pacientes tratados con rosiglitazona tenían un aumento significativo del riesgo de infarto agudo de miocardio,² por lo que la FDA restringió su administración en Estados Unidos y se retiró de Europa y otros países en 2011. Una rectificación posterior de las agencias regulatorias levantó la restricción para

la administración de rosiglitazona al concluir que no determinaba mayor riesgo cardiovascular. La pioglitazona no recibió tal sanción debido a sus características farmacológicas y beneficio clínico comprobado, que abarca no solo el control glucémico, sino incremento del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de la adiponectina, con disminución de triglicéridos, de grasa visceral, de marcadores de inflamación y de la presión arterial, además de su comprobada seguridad cardiovascular. La pioglitazona es, generalmente, bien tolerada y segura, sus eventos adversos más frecuentes son el incremento del peso corporal debido a retención hídrica y redistribución de la grasa corporal; su administración se contraindica en pacientes con insuficiencia cardiaca en clase funcional III y IV, además, el incremento en el riesgo de fracturas en las mujeres posmenopáusicas debe tomarse en cuenta, al igual que su limitante en los sujetos con elevación de transaminasas por arriba de tres veces el valor normal, así como en los que tengan factores de riesgo de cáncer vesical. La hipoglucemia no está presente en el tratamiento con pioglitazona como monoterapia; sin embargo, cuando se combina con un secretagogo o con insulina se recomienda ajustar la dosis de estos últimos.³

MECANISMO DE ACCIÓN

La pioglitazona es un ligando sintético para los PPAR que promueve la transcripción de genes que influyen en el metabolismo de carbohidratos y lípidos. La pioglitazona mejora el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus 2 gracias a su efecto sensibilizador a la insulina, mediado por su acción en PPAR γ 1 y 2, además de que influye en el metabolismo de los lípidos a través de la acción en los PPAR α . Estas interacciones promueven aumento en los transportadores de glucosa 1 y 4, disminución de los ácidos grasos libres, mejoría en la señalización de insulina, reducción en las concentraciones

del factor de necrosis tumoral α y remodelación del tejido adiposo. Estos cambios mencionados afectan positivamente la absorción y la utilización de la glucosa en los órganos periféricos y disminuyen la gluconeogénesis en el hígado. La pioglitazona ha demostrado reducir la resistencia hepática a la insulina, al mejorar la capacidad de la insulina para suprimir la producción hepática de glucosa.⁴

Miyazaki y su grupo⁴ demostraron mejoría en la función de las células β con aumento significativo del índice insulinogénico (Δ área bajo la curva [ABC] insulina/ Δ ABC, glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa) después de 26 semanas de tratamiento con pioglitazona a dosis de 30 o 45 mg al día (0.13 ± 0.03 a 0.27 ± 0.05 ; $p < 0.05$). La función de las células β podría estar directamente relacionada con la activación de PPAR γ en las células pancreáticas o indirectamente influenciada por la disminución de la lipotoxicidad y reducción del estrés de las células β al reducir la resistencia a la insulina.⁵ Lo anterior podría sustentarse, al menos en parte, con los resultados observados en pacientes con prediabetes en los que la administración de 30 mg al día de pioglitazona durante 4 semanas disminuyó la secreción de insulina basal, tardía y total con mejoría en la sensibilidad a la insulina; evaluaciones medidas por medio de la pinza hiperglucémica-hiperinsulinémica.⁶

La pioglitazona también ha demostrado consistentemente reducir las concentraciones de triglicéridos en un 12-30% y elevar el colesterol HDL en un 15-20%.⁷ Esta propiedad en el impacto del metabolismo de los lípidos es única de la pioglitazona y es mediada por su acción en los PPAR α .

De forma paradójica, a medida que las evaluaciones metabólicas mejoran, los pacientes pudieran observar aumento de peso y de la masa del tejido adiposo subcutáneo. Esto se

debe, en parte, al efecto de las tiazolidinedionas en la redistribución de la grasa del compartimento visceral al subcutáneo. La pioglitazona también ha demostrado mejorar la diferenciación de los adipocitos y regular la expresión de más de 100 genes diana en el tejido adiposo, lo que influye en la producción de múltiples adipocinas que incluyen adiponectina, que es, entre otros efectos, antiinflamatoria y sensibilizadora a la insulina.⁸

La pioglitazona, por ejercer sus beneficios en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos a través de la reducción de la resistencia a la insulina, mejoría de la función de la célula β y aclaramiento de los triglicéridos con disminución de la producción hepática de glucosa, continúa como excelente herramienta terapéutica para los pacientes con diabetes mellitus 2.

MONOTERAPIA

Debido a que la resistencia a la insulina favorece la aparición de diabetes mellitus 2 a medida que la secreción de insulina se vuelve inadecuada, se ha recomendado que desde las etapas de prediabetes los pacientes sean tratados con monoterapias farmacológicas, en las que se incluyen las tiazolidinedionas, en especial la pioglitazona como alternativa que ha logrado impedir la aparición de la enfermedad hasta en el 75% de los pacientes. Por tanto, la pioglitazona, gracias a su capacidad de mejorar la sensibilidad a la insulina, el control glucémico, reducir la hipertensión arterial, la dislipidemia y la microalbuminuria debería considerarse en el tratamiento de sujetos con prediabetes y diabetes mellitus 2.^{9,10}

En pacientes con diabetes mellitus 2 establecida, la pioglitazona como monoterapia a dosis de 15, 30 o 45 mg al día, de acuerdo con la evaluación de cada caso en particular, puede mejorar el control glucémico a largo plazo, con bajo riesgo de hipoglucemia, además de disminuir los factores



de riesgo cardiovascular y reducir el hígado graso no alcohólico.¹¹

La pioglitazona se ha evaluado para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 en múltiples ensayos multicéntricos, con distribución al azar, doble ciego, controlados con placebo en los que se administró el medicamento por vía oral una vez al día como monoterapia.

Se han documentado en los estudios, importantes reducciones de hemoglobina glucosilada A1c (A1C), como el llevado a cabo por Aronoff y su grupo,¹² que se trató de un ensayo controlado con placebo en 408 pacientes con diabetes mellitus 2 a dosis variables de pioglitazona de 15, 30 y 45 mg al día por un periodo de 26 semanas en el que se logró reducción de A1C de entre 1.0 y 1.6% y disminución de la glucemia de ayuno de entre 39 y 65 mg/dL.

En otro estudio 399 pacientes con diabetes mellitus 2, de los que 274 ya habían recibido medicamentos antidiabéticos, pero que les fueron suspendidos 8 semanas previas al inicio de la investigación, se distribuyeron al azar para recibir pioglitazona 7.5, 15, 30 o 45 mg al día o placebo durante 26 semanas. Las concentraciones promedio de A1C disminuyeron significativamente en el 1.5% en los pacientes que habían sido tratados previamente con antidiabéticos y recibieron 45 mg al día de pioglitazona y en hasta el 2.5% en los que no habían recibido tratamiento.¹³

La pioglitazona se ha comparado en monoterapia con medicamentos antidiabéticos orales de administración común en el tratamiento de la diabetes mellitus 2; se han encontrado efectos similares en la reducción de la A1C (1.3-1.6%) en comparación con metformina o con sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida y glimepirida).³

Los efectos adversos descritos en los apartados anteriores pueden mitigarse mediante la ad-

ministración de una dosis moderada (30 mg) de pioglitazona o, en el caso específico de la retención de líquidos, con la administración de diurético en un periodo corto.^{9,10}

Por lo anterior, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos recomienda a la pioglitazona en monoterapia como opción terapéutica en pacientes con A1C < 7.5% con la única sugerencia de hacerlo con precaución y lo único que tendría que evitarse es su prescripción en el caso de las contraindicaciones formales.⁹

COMBINACIÓN DUAL CON METFORMINA

El abordaje terapéutico de la diabetes mellitus 2 ha evolucionado por múltiples paradigmas; desde el modelo que apostaba a la capacidad hipoglucemante hasta el que establece una intervención basada en la categorización de riesgos según desenlaces de complicación. En todo ese espectro hay un común denominador, la necesidad de combinar intervenciones ante la contundencia de la ineficacia de la monoterapia en la gran mayoría de los casos. El beneficio de la sinergia farmacológica se ha expuesto ampliamente en la bibliografía y forma parte de todo protocolo de intervención, independientemente de su línea argumental (escalonada, basada en reducción de A1C o mitigación de complicaciones).¹⁴

Una de las premisas básicas de la sinergia terapéutica es que las combinaciones deben ser complementarias al incidir en dianas fisiopatológicas distintas. En esta línea de pensamiento, en primera instancia la suma de pioglitazona más metformina, dos sensibilizadores a la insulina, no sería una alternativa plausible; sin embargo, a la luz de los años y la evidencia, lo anterior, lejos de ser una limitación, resulta ser una fortaleza.

La metformina actúa como antidiabético principalmente al disminuir la glucosa hepática,

con la consiguiente mejoría en la sensibilidad periférica a la insulina, sin incrementar la secreción de la misma y, por otra parte, hoy se sabe que también disminuye la absorción de glucosa intestinal, lo que provoca mejoría en la absorción y disposición de la misma en músculos y tejidos periféricos;¹⁵ asimismo, se postulan efectos en la homeostasia de la glucosa generados por su intervención en el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1) y su acción inhibitoria en el glucagón. De igual forma, la metformina se vincula con el metabolismo de lípidos hepáticos, a través de la inhibición de la fosforilación de la acetil coenzima A carboxilasa por la proteína cinasa activada por adenosín monofosfato (AMPK). Aún con los múltiples elementos recién citados dentro del mecanismo de acción de la metformina, la explicación más sólida se encuentra en la activación de la AMPK que inhibe la producción de glucosa en los hepatocitos.¹⁶

Con los efectos farmacológicos y clínicos derivados del mecanismo de acción de la pioglitazona, descritos anteriormente, queda claro que la combinación de pioglitazona y metformina incide para establecer un beneficio complementario y no competitivo en el control del paciente con diabetes mellitus 2.

Desde la publicación de Einhorn y su grupo,¹⁷ se evidencia la capacidad potenciada de reducción de A1C y de glucosa de ayuno (-0.83% y -37.3 mg/dL, respectivamente) al comparar la monoterapia de metformina con la combinación con pioglitazona, en un periodo de 16 semanas de tratamiento. Más aún, en el periodo de extensión abierto a las 72 semanas, el cambio de la A1C fue de -1.36% y de -63.0 mg/dL para la glucosa de ayuno a favor de la combinación de pioglitazona con metformina.

Una pregunta de interés típico es si existe diferencia entre las dosis fijas combinadas y la toma de sus componentes de forma separada, para lo

cual Pérez y colaboradores,¹⁸ en un ensayo doble ciego, con distribución al azar, controlado en grupos paralelos con el propósito de evaluar la eficacia glucémica, la sensibilidad a la insulina y la seguridad en un periodo de 24 semanas de la combinación fija de pioglitazona con meformina, mostró que ésta lograba una reducción de la A1C de -1.83 en comparación con -0.96% para la monoterapia con pioglitazona y de 0.99% para la de metformina ($p < 0.0001$). En glucosa de ayuno la reducción lograda con la combinación fija de pioglitazona con metformina fue de 39.9 mg/dL, que resultó en diferencia estadísticamente significativa en comparación con las monoterapias ($p < 0.001$), lo mismo ocurrió con la sensibilidad a la insulina medida por HOMA, sin mostrar aparentemente un incremento en los eventos adversos de hipoglucemia, fracturas, edema o insuficiencia cardiaca con la combinación.

Es de señalar que la combinación de pioglitazona con metformina logra efectos benéficos en la medición de biomarcadores inflamatorios, plaquetas y andrógenos.¹⁹

La eficacia de la combinación de pioglitazona con metformina en la reducción de la A1C, sin inducir hipoglucemia y con mejoría en el perfil lipídico, la posiciona como uno de los perfiles más atractivos en la dinámica terapéutica de la diabetes mellitus 2, independientemente del modelo, ya sea para disminuir únicamente la A1C o para controlar también el perfil de riesgo cardiovascular del paciente en terapia inicial o escalonada y con una visión fisiopatológica, por lo que la sinergia que muestra esta combinación permite seguir recomendándola en la prescripción habitual.

COMBINACIÓN DUAL CON UN INHIBIDOR DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-4 (IDPP-4)

La terapia dual es una estrategia ampliamente recomendada y conveniente para alcanzar un



objetivo glucémico mayor, permite, además, incidir en un mayor número de mecanismos fisiopatológicos implicados en la diabetes mellitus 2. La pioglitazona, al estimular el receptor PPAR γ aumenta la respuesta metabólica de la insulina en el hígado, músculo y tejido adiposo, con un efecto en el control glucémico, por lo que la adición de un iDDP-4, cuya acción principal es mejorar la respuesta posprandial a la insulina e inhibir la producción de glucagón, resulta en disminución de las concentraciones de glucosa en ayuno y posprandial; por lo que la combinación de pioglitazona con un iDPP-4 plantea una sinergia que repercute por diferentes vías para lograr el control de la diabetes mellitus 2.²⁰

La combinación de pioglitazona con un iDDP-4 se ha evaluado en múltiples estudios. Rosenstock y su grupo²¹ llevaron a cabo un ensayo clínico con distribución al azar, doble-ciego, paralelo, comparado con placebo a 26 semanas en pacientes que no habían recibido tratamiento, en el que se evaluaron 655 pacientes que recibieron: alogliptina 25 mg al día (n = 164), pioglitazona 30 mg al día (n = 163), alogliptina 12.5 mg más pioglitazona 30 mg al día (n = 163) y alogliptina 25 mg al día más pioglitazona 30 mg al día (n = 164); se reportaron reducciones de A1C de -0.96, -1.15, -1.56 y -1.71%, respectivamente, con mayor porcentaje de pacientes con A1C < 7%; 53.4 y 62.8% en los grupos que recibieron la terapia combinada cuando se compararon con la monoterapia (24.4% alogliptina y 33.7% pioglitazona 30 mg).

Un estudio realizado en Japón por Kaku y colaboradores,²² en el que a pacientes con terapia de base con pioglitazona se les adicionaron 12.5 o 25 mg de alogliptina o placebo, con un intervalo de A1C promedio de 7.8 a 7.9%, reportaron un cambio en la A1C del 0.91, 0.97 y 0.19%, respectivamente (p < 0.0001 vs placebo); el porcentaje de pacientes que alcanzaron una A1C < 7% fue del 49.5, 49.6 y 20.0%, respectivamente (p < 0.05 vs placebo).

El estudio efectuado por Alba y su grupo,²³ en el que se evaluó la combinación de pioglitazona con sitagliptina, los resultados fueron consistentes con los previamente mencionados en relación con la disminución de la A1C, además de modificar positivamente otras mediciones, como la sensibilidad a la glucosa de la célula β pancreática y el índice de sensibilidad a la insulina.

En relación con los eventos adversos de la combinación de pioglitazona con un i-DPP-4, solo es de hacer mención que el edema, habitualmente asociado con la administración de pioglitazona, no se exacerba con la adición de los iDPP-4, por lo que esta combinación no aumenta la frecuencia de insuficiencia cardiaca asociada con las monoterapias.²⁰

La adición de un iDPP-4 en pacientes que reciben pioglitazona o el inicio de una terapia dual combinada de pioglitazona con un iDPP-4 mejoran el control glucémico y pueden administrarse de manera segura con bajo riesgo de episodios de hipoglucemia, además de tener un efecto múltiple en los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad.

COMBINACIÓN DUAL CON SULFONILUREAS

En la actualidad la amplia disponibilidad de familias terapéuticas que ofrecen diversos mecanismos de acción otorgan la posibilidad real de terapias duales. Éste es el caso de la combinación de pioglitazona que, por su mecanismo de acción, mejora la sensibilidad a la insulina con las sulfonilureas, un grupo terapéutico que tiene muchos años de experiencia terapéutica, que ofrecen el aumento en la secreción de insulina a nivel pancreático al estimular su primera y segunda fase. Es decir, la combinación de pioglitazona con sulfonilureas tiene efecto terapéutico en dos de los aspectos fisiopatológicos fundamentales de la diabetes mellitus 2, la resistencia

a la insulina y la disfunción en la secreción de insulina. Por lo anterior, esta combinación ha mostrado efectos sinérgicos benéficos para el tratamiento de la enfermedad.²⁴

Entre los estudios clínicos de los que se dispone está el de Derosa y su grupo,²⁵ que demostró que con la combinación de pioglitazona con sulfonilureas se obtenía mejoría significativa en la A1C a 12 meses de tratamiento ($p \leq 0.01$). Esta combinación ha demostrado favorecer el control de la glucosa a lo largo del tiempo; sin embargo, también se ha obtenido información adicional, como los múltiples beneficios en el perfil de lípidos, entre los que destaca el aumento en el colesterol HDL, disminución del colesterol total, disminución de triglicéridos y de los ácidos grasos libres, así como disminución de las concentraciones plasmáticas de lipoproteína a. Estos beneficios con la administración temprana de la combinación se han visto reflejados en efectos protectores antiinflamatorios que podrían ser los responsables de la mejoría en la función endotelial y en los efectos antiaterogénicos. En la práctica clínica la combinación de metformina con sulfonilureas es más prescrita que la de pioglitazona con sulfonilureas; sin embargo, se ha demostrado que la combinación de pioglitazona con glimepirida después de 12 meses logra reducir la A1C en el 1.3% y en el 19.3% la glucosa de ayuno.²⁵

El estudio denominado TOSCA-IT realizó el seguimiento de pacientes que habían fallado a monoterapia con metformina y se distribuyeron al azar a alguno de dos grupos, pioglitazona o sulfonilureas. Tuvieron seguimiento durante 57 meses y sus resultados mostraron que la A1C disminuyó significativamente en el grupo de pioglitazona, en comparación con el de las sulfonilureas (7.24 vs. 7.30%, respectivamente; $p = 0.01$); el 39% de los pacientes en ambos grupos tuvieron buen control ($A1C \leq 7\%$), pero con menor cantidad de episodios de hipoglucemia

en el grupo de pioglitazona³ y similar cantidad de eventos cardiovasculares en ambos, que ocurrieron en el 7%.²⁶

Por lo anterior, la combinación de pioglitazona con sulfonilurea puede prescribirse como alternativa en el control de la diabetes mellitus 2, ya sea en falla a monoterapia como en adición a otras familias terapéuticas; es una combinación segura y eficaz.

COMBINACIÓN DUAL CON OTROS AGENTES ANTIDIABÉTICOS

Combinación con insulina

La pioglitazona, por sus atractivos para el control metabólico, así como por otros beneficios, se ha evaluado en conjunto con insulina, uno de los estudios clínicos representativos en este aspecto fue el realizado en 566 pacientes con diabetes mellitus 2, que recibieron una dosis estable de insulina basal 30 días previos y habían mantenido la A1C $> 8\%$ o peptido C $> 30 \mu\text{g/L}$; se distribuyeron al azar a recibir pioglitazona a dosis de 15 o 30 mg o placebo en un ensayo clínico doble ciego, multicéntrico, en el que la dosis de insulina se mantuvo sin cambio durante el estudio, con la posibilidad de reducir la dosis en caso de hipoglucemia. Al final de la investigación se demostró una disminución estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) de A1C del 1% y de la glucosa plasmática de ayuno de 34.5 mg/dL con dosis de 15 mg; en cuanto a la dosis de 30 mg, la A1C se redujo en el 1.3% y la glucosa plasmática de ayuno 48 mg/dL. Además, se encontró después de la intervención una elevación estadísticamente significativa ($p < 0.01$) en el colesterol HDL de 7.1 y 9.3 mg/dL con las dosis de 15 y 30 mg de pioglitazona, respectivamente. En cuanto a los triglicéridos con la dosis de 30 mg de pioglitazona, se alcanzó una reducción estadísticamente significativa ($p = 0.0218$) del 23.7% cuando se le comparó



con el placebo. No se encontraron cambios en colesterol total o de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Debido a las características de ambos medicamentos, el incremento de peso, edema e hipoglucemia fueron más frecuentes en los que recibieron la combinación de pioglitazona más insulina.²⁷

Combinación con inhibidor de los cotransportadores de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)

La combinación de pioglitazona con un inhibidor de los transportadores sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) parece llamar la atención porque, además de mejorar el control glucémico, repercute favorablemente en los eventos cardiovasculares que forman parte de las complicaciones de la diabetes mellitus 2. Lo anterior se debe a que el mecanismo de acción de ambos es totalmente independiente y su administración combinada fortalece las áreas de oportunidad donde el efecto de los iSGLT2 no ha sido tan contundente y permite balancear el aspecto de la retención de líquidos y riesgo de descompensación de insuficiencia cardiaca atribuidos a la pioglitazona. Rosenstock y su grupo²⁸ publicaron un ensayo clínico en pacientes que recibían pioglitazona como monoterapia a los que se les agregó dapagliflozina 5 y 10 mg (n = 281) o placebo (n = 139), que tuvieron seguimiento a lo largo de 48 semanas. Se encontró que el grupo con dapagliflozina redujo la A1C en 0.82 y 0.97% con la dosis de 5 y 10 mg, respectivamente; con respecto al peso, hubo una ganancia de 0.7 y 1.4 kg en comparación con el placebo que mostró un incremento de 3 kg. El edema se observó en el 2.1 y 4.3% en comparación con 6.5% en el grupo placebo. Los grupos con dapagliflozina disminuyeron la presión arterial diastólica y sistólica en alrededor de 2 a 3 mmHg, con incremento leve en infecciones micóticas genitales. Resultados muy similares se han publicado con la administración conjunta de pioglitazona con empagliflozina o canagliflozina.

Combinación con un agonista del receptor GLP1 (arGLP1)

Con el mismo sustento que en el grupo anterior, en este caso el efecto benéfico en el sistema incretina y el control del peso, la combinación con pioglitazona podría otorgar efectos más allá del control de la glucosa, tal caso sería el beneficio cardiovascular, la modulación en la ganancia de peso, un mínimo riesgo de hipoglucemia y la probabilidad de efectos protectores en la células β .²⁹

COMBINACIÓN TRIPLE

La pioglitazona puede formar parte de todos los esquemas de combinación triple prescritos para el tratamiento de la diabetes mellitus 2, ya sea que se incorpore como el tercer fármaco o que forme parte de una terapia dual que se convierta en triple.

DeFronzo y colaboradores,³⁰ en un estudio de 1554 pacientes con diabetes mellitus 2 con inadecuado control glucémico con monoterapia de metformina (≥ 1500 mg/día), encontraron que agregar pioglitazona (15, 30 o 45 mg una vez al día) durante 26 semanas produjo un cambio medio de los mínimos cuadrados de la A1C desde la basal de $-0.9 \pm 0.05\%$ y el cambio fue de $-1.4 \pm 0.05\%$ cuando se administró la combinación pioglitazona más alogliptina (esta última a dosis de 12.5 y 25 mg una vez al día), con significación estadística para ambas comparaciones ($p < 0.001$). La pioglitazona más alogliptina redujo significativamente la glucosa de ayuno y mejoró la función de la célula β , estimada por la relación proinsulina:insulina y el modelo homeostático estimado de función de la célula β , sin cambios en la resistencia a la insulina, al compararse con pioglitazona sola.

El efecto benéfico a largo plazo de esta terapia de combinación triple se corroboró al observar

en un estudio de 52 semanas, con 803 pacientes con diabetes mellitus 2 y A1C del 7 al 10%, que adicionar 25 mg de alogliptina a la combinación de metformina (≥ 1500 mg al día) más 30 mg de pioglitazona al día fue significativamente mejor que incrementar la pioglitazona a 45 mg al día, al reducir la A1C (cambio medio de mínimos cuadrados desde la basal -0.70 vs -0.29%, respectivamente; $p < 0.001$), la glucosa de ayuno y mejorar la función de célula β . La proporción de pacientes que alcanzaron la meta fue significativamente más alta con la combinación triple ($p < 0.001$), tanto para lograr una A1C $\leq 7.0\%$ (33.2 vs 21.3%), como $\leq 6.5\%$ (8.7 vs 4.3%).³¹

Otros estudios han mostrado que la terapia triple constituida por pioglitazona, un iDPP4 con o sin metformina, sulfonilureas o glinidas logra significativamente un mejor control glucémico que las terapias duales y con buen perfil de seguridad y tolerabilidad. Vale la pena destacar la existencia de mayor porcentaje de eventos de hipoglucemia cuando la combinación incluye una sulfonilurea, por el efecto adverso ya conocido de esa clase terapéutica.³²

Por último, la terapia triple siempre deberá contemplar cubrir de manera complementaria las diferentes alteraciones fisiopatológicas que ocurren en la diabetes mellitus 2, evitar sumar sus potenciales efectos adversos y los costos del tratamiento.

SEGURIDAD CARDIOVASCULAR

Dentro del marco de seguridad cardiovascular, la pioglitazona se ha evaluado antes y después de la publicación de la Guía de la FDA.³³

Estudio PROactive

El objetivo de este estudio fue evaluar si la pioglitazona reducía la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en diabetes mellitus 2. Se

incluyeron pacientes con diabetes mellitus 2 en tratamiento antidiabético con A1C $\geq 6.5\%$ y enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica. Recibieron placebo o pioglitazona de 15 a 45 mg al día con seguimiento de 36 meses. El desenlace primario fue la incidencia del compuesto por alguno de los siguientes eventos: muerte de cualquier causa, infarto miocárdico sintomático o asintomático, evento vascular cerebral, síndrome coronario agudo, revascularización arterial mecánica o quirúrgica coronaria o periférica o amputación supramaleolar. El desenlace secundario fue la incidencia del compuesto por alguno de los siguientes eventos: muerte de cualquier causa, infarto miocárdico sintomático o evento vascular cerebral. El desenlace primario tuvo un cociente de riesgo (*hazard ratio*; HR) de 0.90; IC95% 0.80-1.02 ($p = 0.095$) y el secundario un *hazard ratio* de 0.84; IC95% 0.72-0.98 ($p = 0.027$).² Por lo que bajo la perspectiva de la Guía FDA 2008, el estudio PROactive demostró que la pioglitazona vs placebo es un fármaco no inferior o seguro en pacientes con diabetes mellitus 2 de riesgo cardiovascular muy alto. La incidencia de hipoglucemia, edema e insuficiencia cardiaca fue numéricamente mayor con pioglitazona, sin incremento en la mortalidad asociada con insuficiencia cardiaca.³⁴

Metanálisis cardiovascular de pioglitazona

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la pioglitazona en los ensayos clínicos en diabetes mellitus 2 sobre la incidencia individual de eventos cardiovasculares isquémicos. El metanálisis incluyó 19 estudios. El desenlace primario fue la incidencia del compuesto por alguno de los siguientes eventos: muerte de cualquier causa, infarto miocárdico y evento vascular cerebral. Los desenlaces secundarios fueron la incidencia de insuficiencia cardiaca y el compuesto por muerte e insuficiencia cardiaca. El desenlace primario tuvo un HR de 0.82;



IC95% 0.72-0.94 ($p = 0.005$), el secundario de insuficiencia cardiaca un HR de 1.41; IC95% 1.14-1.76 ($p = 0.002$) y el secundario alterno de muerte e insuficiencia cardiaca un HR de 1.11; IC95% 0.96-1.29 ($p = 0.17$).³⁵ Los resultados de este metanálisis concuerdan con los del estudio PROactive, al mostrar una reducción significativa del desenlace compuesto de muerte, infarto de miocardio y evento vascular cerebral, con incremento significativo de insuficiencia cardiaca y sin aumento de la mortalidad asociada con ella.

Estudio TOSCA-IT

El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus 2 tratados con metformina al comparar la adición de pioglitazona o sulfonilureas de acuerdo con los estándares de tratamiento de los investigadores. Se incluyeron pacientes con diabetes mellitus 2 y A1C entre 7 y 9% en tratamiento estable con metformina 2-3 g al día. El desenlace primario fue la primera incidencia del compuesto por muerte de cualquier causa, infarto de miocardio sintomático o asintomático, evento vascular cerebral o revascularización coronaria urgente. El desenlace secundario principal fue la primera incidencia del compuesto por muerte súbita, infarto de miocardio sintomático o asintomático, evento vascular cerebral, amputación supramaleolar o revascularización carotídea, coronaria o periférica. A los 57.3 meses de seguimiento el estudio se interrumpió por futilidad. El desenlace primario mostró un HR de 0.96; IC95% 0.74-1.26 ($p = 0.79$) y el secundario un HR de 0.88; IC95% 0.65-1.21 ($p = 0.44$). No se reportó diferencia en la incidencia de insuficiencia cardiaca (HR 1.57; IC95% 0.76-3.24; $p = 0.22$). Por lo que el estudio TOSCA-IT mostró un resultado neutro para el efecto de pioglitazona en comparación con las sulfonilureas en la reducción de muerte, infarto o evento vascular cerebral en pacientes con diabetes mellitus 2 en tratamiento con met-

formina y con riesgo cardiovascular bajo sin enfermedad cardiovascular de base.²⁶

PERFIL DEL PACIENTE

Los datos señalados en los apartados anteriores confirman claramente que la pioglitazona permanece como un tratamiento eficaz y útil para los pacientes con diabetes mellitus 2 por su acción sensibilizadora a la insulina a través de la modulación de los PPAR γ , particularmente en los que tienen mayor participación de resistencia a la insulina o muestran un riesgo cardiovascular elevado, caracterizado principalmente por una concentración alta de triglicéridos, valores bajos del colesterol HDL o ambos. El hígado graso en este tipo de pacientes sería un factor que inclinaría aún más la decisión de ser pioglitazona el medicamento de elección en estas circunstancias.³⁶

Puede prescribirse como buena alternativa como monoterapia en pacientes que no toleren metformina o en quienes está contraindicada y en combinación con metformina en diabetes mellitus 2 de inicio reciente o en quienes tienen alto riesgo de hipoglucemias. Puede ser útil también como parte de una terapia triple particularmente en un esquema que puede etiquetarse como de bajo costo junto con alguna sulfonilurea. Su administración combinada con los nuevos grupos de fármacos se ha probado con éxito en cuanto a seguridad y eficacia, particularmente con los arGLP-1 y con los iSGLT2, ya que, además de una potenciación de su efecto en la reducción individual de la A1C, se ha logrado atenuar algunos de los efectos adversos de la pioglitazona, como la retención de líquidos y la ganancia de peso.³⁷

Existe la ventaja de poder utilizar pioglitazona en combinación con dosis fija en una sola forma farmacéutica con alogliptina 25 mg, lo que aumenta claramente el apego terapéutico y logra mayor reducción de A1C, además de otros efectos benéficos comentados.²¹

Independientemente de los marcados beneficios que se han demostrado en este escrito, debe tenerse especial cuidado en pacientes en riesgo o con antecedente de insuficiencia cardiaca, osteopenia severa u osteoporosis, antecedente de cáncer vesical y en pacientes muy ancianos en los que la experiencia clínica es muy limitada. No es una opción recomendada, aunque no está contraindicada, la combinación de PIO con insulina basal por el alto riesgo de la ganancia de peso.³⁸

Si bien la administración de pioglitazona no se limita a estos pacientes, el paciente apto ideal podría ser un masculino de mediana edad, con relativo poco tiempo de evolución de diabetes mellitus 2, hígado graso, factores de riesgo cardiovascular y buena fracción de eyección del ventrículo izquierdo o cualquier otro paciente en que la combinación doble o triple con pioglitazona pudiera ser de utilidad.

CONCLUSIONES

La pioglitazona está en un periodo de revaloración por su eficacia, durabilidad, capacidad de combinación, costo, bajo riesgo de hipoglucemia y seguridad cardiovascular, hallazgos demostrados a lo largo de mucho tiempo, lo que lleva a la pioglitazona a ser reposicionada por la mayor parte de las guías actuales de tratamiento contra la diabetes mellitus 2 del mundo entero.

REFERENCIAS

1. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351: 1106-1118. doi: 10.1056/NEJMra041001.
2. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-2471. doi: 10.1056/NEJMoa072761.
3. Sourij H, Waschers TC. Pioglitazone in the management of type 2 diabetes and beyond. *Therapy* 2007; 4: 517-533. Doi. 10.2217/14750708.4.5.517.
4. Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Dose-response effect of pioglitazone on insulin sensitivity and insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 517-523. doi: 10.2337/diacare.25.3.517.
5. Walter H, Lübben G. Potential role of oral thiazolidinedione therapy in preserving β -cell function in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005; 65: 1-13. doi: 10.2165/00003495-200565010-00001.
6. González-Ortiz M, Hernández-Salazar E, Kam-Ramos AM, Martínez-Abundis E. Effect of pioglitazone on insulin secretion in patients with both impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 75: 115-118. doi: 10.1016/j.diabres.2006.05.003.
7. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, 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: 1547-1554. doi: 10.2337/diacare.28.7.1547.
8. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 463-478. doi: 10.1210/jc.2003-030723.
9. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary diabetes management algorithm. *Endocr Pract* 2020; 26: 107-139. doi: 10.4158/CS-2019-0472.
10. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes - 2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (Suppl. 1): S98-S110. doi: 10.2337/dc20-S009.
11. Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the forgotten diabetes medications. *Curr Diab Rep* 2019; 19: 151. doi: 10.1007/s11892-019-1270-y.
12. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The pioglitazone 001 study group. *Diabetes Care* 2000; 23: 1605-1611. doi: 10.2337/diacare.23.11.1605.
13. Schneider R, Lessem J, Lekich R. Pioglitazone is effective in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48 (Suppl 1): A109.
14. Blanco AJ, Domingo MP. Agentes orales en la diabetes mellitus tipo 2: terapia combinada precoz frente a tratamiento clásico escalonado. *Av Diabetol* 2009; 25: 219-221.
15. Natali A, Ferrannini E. Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetologia* 2006; 49: 434-441. doi: 10.1007/s00125-006-0141-7.



16. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017; 60: 1577-1585. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z.
17. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The pioglitazone 027 study group. *Clin Ther* 2000; 22: 1395-1409. doi: 10.1016/s0149-2918(00)83039-8.
18. Pérez A, Zhao Z, Jacks R, Spanheimer R. Efficacy and safety of pioglitazone/metformin fixed dose combination therapy compared with pioglitazone and metformin monotherapy in treating patients with T2DM. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2915-2923. doi: 10.1185/03007990903350011.
19. Schöndorf T, Musholt PB, Hohberg C, Forst T, Lehmann U, Fuchs W, et al. The fixed combination of pioglitazone and metformin improves biomarkers of platelet function and chronic inflammation in type 2 diabetes patients: results from the PIOfix study. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5: 426-432. doi: 10.1177/193229681100500233.
20. Wang B, Sun Y, Sang Y, Liu X, Liang J. Comparison of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pioglitazone combination therapy versus pioglitazone monotherapy in type 2 diabetes: a system review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e12633. doi: 10.1097/MD.00000000000012633.
21. Rosenstock J, Inzucchi SE, Seufert J, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 2406-2408. doi: 10.2337/dc10-0159.
22. Kaku K, Itayasu T, Hirosi S, Hirayama M, Seino Y. Efficacy and safety of alogliptin added to pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind, placebo-controlled trial with an open-label long-term extension study. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 1028-1035. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01460.x.
23. Alba M, Ahrén B, Inzucchi SE, Guan Y, Mallick M, Xu L, et al. Sitagliptin and pioglitazone provide complementary effects on postprandial glucose and pancreatic islet cell function. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 1101-1110. doi: 10.1111/dom.12145.
24. Dorkhan M, Frid A. Review of pioglitazone HCL and glimepiride in the treatment of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 721-731.
25. Derosa G, Cicero AFG, Gaddi A, Ragonesi PD, Fogari E, Bertone G, et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with glimepiride: a twelve-month, multicenter, double-blind, randomized, controlled, parallel-group trial. *Clin Ther* 2004; 26: 744-754. doi: 10.1016/s0149-2918(04)90074-4.
26. Vaccaro O, Masuli M, Nicolluci A, Bonara E, Del Prato S, Maggioni AP, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 887-897. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30317-0.
27. Rosenstock J, Einhorn D, Hershon K, Glazer NB, Yu S, Pioglitazone 014 study group. Efficacy and safety of pioglitazone in Type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled study in patients receiving stable insulin therapy. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 251-257.
28. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA1c, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012; 35: 1473-1478. doi: 10.2337/dc11-1693.
29. Ryder REJ, DeFronzo RA. Diabetes medications with cardiovascular protection-what now after LEADER? Could metformin, pioglitazone, empagliflozin and liraglutide complement each other to save lives? *Br J Diabetes* 2016; 16: 103-106.
30. DeFronzo RA, Burant CF, Fleck P, Wilson C, Mekki Q, Pratley RE. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1615-1622. doi: 10.1210/jc.2011-2243.
31. Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, Fleck PR. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 1088-1096. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01463.x.
32. Pratley RE, Reusch JEB, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q, Alogliptin study 009 group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2361-2371. doi: 10.1185/03007990903156111.
33. US Department of health and human services food and drug administration. Guidance for industry. Diabetes mellitus - evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
34. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
35. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180-1188. doi: 10.1001/jama.298.10.1180.
36. Cariou B, Charbonnel B, Staels B. Thiazolidinediones and PPAR γ agonists: time for a reassessment. *Trends Endocrinol Metabol* 2012; 23: 206-212. doi: 10.1016/j.tem.2012.03.001.

37. Derosa G. Efficacy and tolerability of pioglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus: comparison with other oral antihyperglycaemic agents. *Drugs* 2010;70: 1945-1961. doi: 10.2165/11538100-00000000-00000.
38. Schernthaner G, Currie CJ, Schernthaner G-H. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl. 2): S155-S161. doi: 10.2337/dcS13-2031.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.