

**INFORME DE EVALUACIÓN**  
**COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS**

Principio activo:	<b>PIOGLITAZONA, en MONOTERAPIA evaluación de nueva indicación</b>	<b>Nº 84 – 2004</b>
Nombre Comercial y presentaciones:	ACTOS® (Lilly) 15 mg 28 comp (42,27 €) 15 mg 56 comp (84,52 €) 30 mg 28 comp (64,64 €) 30 mg 56 comp (127,80 €)	
Excipientes de declaración obligatoria:	---	
Condiciones de dispensación:	Con receta médica. Visado de inspección. Prescripción inicial por especialista en endocrinología o médico general.	
Procedimiento de autorización:	Centralizado	
Fecha de evaluación:	Abril 2004	
Fecha de inclusión de nueva indicación:	Enero 2004	

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

- **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.**
- Pioglitazona está también 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>**

Pioglitazona (PIO) está contraindicada en pacientes con:

- hipersensibilidad a PIO o a alguno de los excipientes;
- fallo cardíaco o historial de fallo cardíaco (NYHA, grado I a IV);
- insuficiencia hepática.

Después de la comercialización se han descrito casos de fallo cardíaco cuando se usó en combinación con insulina, razón por la cual está contraindicado su uso en combinación con insulina.

## **MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1,2</sup>**

PIO es un antidiabético oral del grupo de las tiazolidinonas, que 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. PIO 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.

## FARMACOCINÉTICA <sup>1,2</sup>

Tras su administración oral, se absorbe rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas de PIO 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 tras 4 a 7 días de tratamiento. PIO y todos sus metabolitos activos se unen ampliamente a proteínas plasmáticas (>99%). Se metaboliza principalmente en el hígado por medio del citocromo P450 2C9 y 3A4, originando 6 metabolitos principales (3 de ellos con actividad farmacológica). El 55% de la dosis se excreta en heces y el 45% en la orina. La semivida de PIO inalterada es de 5 a 6 horas y la del total de sus metabolitos activos de 16 a 23 horas.

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

PIO se administra por vía oral, una vez al día, con o sin comida.

*Dosis en adultos:* puede iniciarse con 15 mg ó 30 mg una vez al día. La dosis puede incrementarse hasta 45 mg una vez al día.

## EFICACIA CLÍNICA

En los ECA presentados a la EMEA para la autorización de PIO, hasta julio del 98 más de 3.500 pacientes diabéticos fueron tratados con PIO a dosis de hasta 60 mg. Los ECA en los que se estudió el tratamiento en monoterapia incluyeron 2.017 pacientes con PIO (677 pacientes en tratamiento con el control)(2).

Al inicio de dichos ECA, del 60 al 80% de los pacientes fue considerado como no adecuadamente controlado en terapia con uno o más fármacos antidiabéticos ( $HbA_{1c} \geq 8\%$ ). En dichos ECA se incluyeron también pacientes diabéticos que no habían estado previamente tratados con antidiabéticos, sin estudiar dicha población independientemente de los pacientes diabéticos previamente tratados. 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 (2).

La variable principal fue la disminución de  $HbA_{1c}$  respecto a los valores iniciales en comparación con placebo.  $HbA_{1c}$  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).

A continuación se aportan los datos de ECA no publicados, descritos en la Discusión Científica de la EMEA.

- En 3 ECA se valoró PIO 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). PIO redujo significativamente  $HbA_{1c}$  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 (2).
- En 1 ECA se valoró PIO a dosis de 30 mg y 45 mg y glibenclamida (GLI) a dosis de 2,5 mg y 5 mg, ambos frente a placebo (270 pacientes y 26 semanas de duración). Tanto PIO como GLI mostraron mayor eficacia que placebo. Se consideró que la dosis de GLI utilizada en este ensayo era subóptima, teniendo en cuenta que una dosis máxima de 10 ó 15 mg hubiera sido más apropiada. Aunque el EC no tenía como objetivo comparar GLI con PIO, se observaron mayores disminuciones de  $HbA_{1c}$  y GPA con GLI (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 PIO un aumento significativamente mayor respecto a placebo y GLI (2).

Por otra parte, los artículos publicados de PIO en monoterapia incluyen 4 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), 3 de ellos frente a placebo (4-6) y uno frente a control activo (metformina) (7).

### **PIO vs placebo:**

En un ensayo de dosis-respuesta (4), se valoró la eficacia de 4 dosis distintas de PIO: 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 HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub> 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.

PIO 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 PIO 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 perfil lipídico, PIO a la dosis de 45 mg aumentó de forma estadísticamente significativa los valores de c-HDL con respecto al grupo placebo.

En este estudio no se registraron datos sobre el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes, sí en cambio de su peso, siendo la media superior a los 90 kg en la situación inicial para los 5 grupos.

En el estudio GLAB (5), de 297 pacientes y 16 semanas de duración, se valoró la eficacia de 30 ó 45 mg de PIO sobre la HbA<sub>1c</sub>, la sensibilidad a la insulina y el perfil lipídico. En el mismo sólo se incluyeron pacientes con control glucémico inadecuado y dislipidemia leve en situación basal, no tratados previamente con antidiabéticos orales. Con dosis de 30 mg y 45 mg se produjeron reducciones estadísticamente significativas de HbA<sub>1c</sub> frente a placebo. En el análisis por subgrupos según los niveles basales de HbA<sub>1c</sub>, hubo una reducción estadísticamente significativa frente a placebo con ambas dosis de PIO en los pacientes con valores intermedios (7% a <8%) o altos (8% a 9,8%), mientras que en los pacientes con valores bajos (6,5% a <7%) no se consiguió una reducción estadísticamente significativa.

Ambas dosis de PIO redujeron significativamente los valores de GPA e ISA frente a placebo.

En cuanto al perfil lipídico, ambas dosis de PIO aumentaron de forma estadísticamente significativa los valores de c-HDL con respecto al grupo placebo y la dosis de 45 mg disminuyó de forma estadísticamente significativa los valores de TG y apolipoproteína B con respecto al grupo placebo.

En este ensayo, entre otros criterios, se excluyeron aquellos pacientes con IMC  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup>, y de hecho, el IMC medio para los 3 grupos fue superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, por lo que los resultados sólo serían aplicables a sujetos con sobrepeso.

En otro ensayo frente a placebo (6), de dosis respuesta, de 26 semanas de duración, se valoró la eficacia de 4 dosis distintas de PIO: 7,5, 15, 30 ó 45 mg/día en el control glucémico, la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina. En este estudio sólo participaron 58 pacientes que fueron aleatorizados en 5 grupos de entre 11 y 13 pacientes. Debido al escaso número de participantes, no se ha procedido a la valoración de este estudio.

### **PIO vs control activo:**

En el ECA en el que se compara PIO frente a metformina (MET) en monoterapia (7), de 32 semanas de duración, participaron 205 pacientes, no tratados previamente con antidiabéticos orales, con valores de HbA<sub>1c</sub> 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 PIO (dosis media 41,5 mg) (la DDD es 30 mg) y de 850 mg, 1.700 mg ó 2.550 mg de MET (dosis media 2.292 mg) (la DDD es 2.000 mg). Se observaron disminuciones estadísticamente significativas de HbA<sub>1c</sub> con respecto a la situación inicial de 1,3% y 1,5% para PIO y MET respectivamente, siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente no significativa.

En relación con los indicadores de la sensibilidad a la insulina, en el grupo de PIO hubo una disminución de los valores de ISA (22,7 pmol/l) y un aumento de los valores de HOMA-S\* (14,9%) estadísticamente significativos con respecto a la situación inicial y con respecto al grupo de MET, donde las disminuciones observadas de ambos indicadores no fueron estadísticamente significativas.

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.

(\*) HOMA-S: Homeostasis Model Assessment for Insulin Sensitivity (estimación matemática de la resistencia a la insulina y de la función de la célula beta).

No existen ensayos comparativos en monoterapia frente a rosiglitazona.

Tampoco hay publicados ensayos comparativos frente a sulfonilureas (sólo se dispone de los datos de comparación indirecta de PIO y glibenclamida, descritos en la Discusión Científica de la EMEA, y de abstracts, facilitados por el laboratorio, del estudio GLAC, comparativo frente a glibenclamida y del estudio GLAD comparativo frente a glimepirida). Al parecer se está llevando a cabo un estudio de resultados sanitarios a largo plazo (1), pero por el momento, no hay estudios publicados que valoren el efecto de PIO sobre la morbi-mortalidad diabética.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas (RAM)

En la ficha técnica, los efectos adversos más comunes descritos en monoterapia son:

- frecuentes (1-10%): anomalías de la visión, infecciones del tracto respiratorio superior, aumento de peso, hipoestesia.
- poco frecuentes (0,1-1%): sinusitis, insomnio.

Las alteraciones de la visión han sido comunicadas principalmente al comienzo del tratamiento y se asocian a cambios en la glucosa sanguínea debida a una alteración temporal en la turgencia y el índice refractivo de las lentes (1).

Los datos de los ECA publicados con PIO en monoterapia también muestran otros efectos adversos, descritos por los autores como de intensidad leve o moderada: edema de extremidades inferiores, cefaleas, artralgia, dolor de espalda o mareo (4,5,7).

Los casos de edema generalmente fueron leves o moderados y no hicieron necesaria la interrupción del tratamiento (1). Parece ser un efecto dosis-dependiente, que ocurre más frecuentemente cuando PIO se utiliza en terapia combinada (2). No obstante, se ha de establecer la repercusión de este efecto adverso en el riesgo cardiovascular, aspecto muy importante en el tratamiento de la diabetes.

En los ensayos publicados, PIO en monoterapia se asoció con un **aumento significativo de peso**, tanto frente a placebo (en 16 semanas, 0,35 kg con PIO 30 mg; 0,82 kg con PIO 45 mg, frente a una disminución de 1,58 kg con placebo)(5), como frente a metformina (en 32 semanas, aumento de 0,7 kg con PIO frente a disminución de 2,4 kg con MET) (7).

Parece que el aumento de peso es mayor cuando se utiliza PIO en terapia combinada con sulfonilureas que en monoterapia. Aún así, en estudios a largo plazo en monoterapia, se ha visto un aumento medio de peso de 5,5 kg en un año (2). 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) y que los fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad requieren reducciones de peso de la magnitud del 5%, que se considera que pueden disminuir el riesgo de complicaciones cardíacas (8).

No se dispone de EC a largo plazo que permitan establecer el perfil de seguridad cardiovascular de PIO, ni sus efectos sobre la función cardíaca y la resistencia a la insulina (2,3).

La retirada del mercado en Reino Unido y Estados Unidos de troglitazona, primer fármaco comercializado del grupo de las tiazolidinadonas, por problemas graves de toxicidad hepática, hace que se analice con especial interés la seguridad hepática de PIO. No hay evidencia de que PIO cause toxicidad hepática con la información procedente de los ensayos clínicos (2), en los que la incidencia de elevaciones de ALT tres veces superiores al límite superior de la normalidad fue igual a placebo. No obstante, después de la comercialización se han notificado casos aislados de elevación de los enzimas hepáticos e insuficiencia hepatocelular, sin haberse establecido la relación causal con PIO (1). En los ECA evaluados no se detectó problema alguno de seguridad hepática (4,5,7).

### 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:** En todos los pacientes, antes de empezar el tratamiento, se deben revisar los enzimas hepáticos. No se debe comenzar el tratamiento con PIO 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, tales como 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.

Se debe controlar cuidadosamente el peso y aconsejar a los pacientes que sigan un estricto control calórico de la dieta.

Como consecuencia de la intensificación de la acción insulínica, el tratamiento con PIO en pacientes con síndrome de ovario poliquístico puede dar lugar al restablecimiento de la ovulación. Estas pacientes corren el riesgo de quedarse embarazadas si no se utiliza una anticoncepción adecuada por lo que se las debe avisar de dicho riesgo.

### **Utilización en situaciones especiales<sup>1</sup>**

No se debe administrar PIO durante el embarazo (categoría C de la FDA) ni la lactancia. No es necesario hacer ningún ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada, ni en insuficiencia renal.

No se dispone de experiencia clínica con PIO ni en pacientes menores de 18 años ni en pacientes dializados.

### **Interacciones<sup>1</sup>**

PIO no afecta de forma relevante a la farmacocinética ni a la farmacodinamia de digoxina, warfarina y metformina. Tampoco parece afectar a la farmacocinética de sulfonilureas.

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 PIO están asociados a la retención de fluidos, su administración concomitante puede aumentar el riesgo de edema.

## **LUGAR EN TERAPÉUTICA**

El estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) mostró que el control estricto de la glucemia en pacientes con DM tipo 2 reduce significativamente el riesgo de complicaciones microvasculares, así como que metformina se asocia con un menor riesgo de complicaciones macrovasculares. Metformina debería considerarse como la primera opción de tratamiento de elección en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

En el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2, se considera que, en caso de intolerancia o contraindicación de metformina, antidiabético oral de primera elección para pacientes con DM tipo 2, 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 (9).

## **CONCLUSIÓN**

Pioglitazona es un antidiabético oral ya comercializado (ver ficha nº 68/2002) que tiene autorizada una nueva indicación, 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 metformina no es apropiada debido a contraindicaciones o intolerancia.

En el único ensayo comparativo con metformina, antidiabético oral de primera elección para pacientes con DM tipo 2, PIO a dosis altas demuestra no ser menos eficaz en su efecto de reducir los niveles de HbA<sub>1c</sub>. No existen publicados ensayos comparativos frente a sulfonilureas.

Por el momento se desconoce su efecto sobre el riesgo cardiovascular, la incidencia en las complicaciones micro y macrovasculares, y el impacto en la calidad de vida y la mortalidad. 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.

**Fármaco comparador:** metformina, sulfonilureas.

**FRASE RESUMEN:** “Continuar utilizando los tratamientos de elección (metformina, sulfonilureas, o su combinación) ya que pioglitazona no aporta ventajas en cuanto a eficacia, seguridad ni coste”.

**CALIFICACIÓN: “NO APORTA NADA NUEVO”**

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Ficha técnica de ACTOS® (Laboratorio LILLY).
2. Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Actos. CPMP/2014/00. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. <http://www.emea.eu.int>
3. Guidance on the use of glitazones for the treatment of type 2 diabetes. NICE Technology Appraisal Guidance 63. August 2003. London, National Institute for Clinical Excellence. Disponible en: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
4. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL; The Pioglitazone 001 Study Group. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes. A 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. *Diabetes Care*. 2000;23:1605-11.
5. Herz M, Johns D, Reviriego J, Grossman LD, Godin C, Durán S; The GLAB Study Group. A randomized, double-blind, placebo controlled, clinical trial of the effects of pioglitazone on glycemic control and dyslipidemia in oral antihyperglycemic medication-naive patients with type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Therapeutics*. 2003;25(4):1074-95.
6. Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Dose-response effect of pioglitazone on insulin sensitivity and insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:517-23.
7. 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):1637-45.
8. ACTOS. Summary Basis of Approval Equivalent. NDA Number:21-073.
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)

**ANEXO 1. ESTUDIOS**

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<b>FRENTE A PLACEBO</b>				
<p>Aronoff S, et al. (Referencia 4)</p> <p>Escala Jadad: <b>3</b> puntos</p> <p>Aleatorizado: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: <b>1</b></p> <p>Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0</p> <p>Financiado por Takeda America</p>	<p>EC aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, de dosis-respuesta.</p> <p><b>OBJETIVO:</b> Valorar la eficacia y seguridad de 7,5, 15, 30 ó 45 mg de PIO en monoterapia en el tratamiento de DM2.</p> <p><b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN:</b> pacientes con DM2 con valores de HbA<sub>1c</sub> ≥7,0%, GPA ≥140 mg/dl, pC &gt;1 ng/ml.</p> <p><b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:</b> usuarios crónicos de insulina; cetoacidosis; retinopatía, nefropatía o neuropatía diabéticas inestables, alteraciones de la función hepática (ALT, AST, bilirrubina total o fosfatasa alcalina &gt;2,5 veces el límite superior normal LSN); de la función renal (creatinina sérica &gt;1,8 mg/dl); anemia; infarto de miocardio, cirugía coronaria, angina inestable, ataques isquémicos transitorios o ACV en los 6 meses anteriores.</p> <p><b>VARIABLES DE EFICACIA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>glucemia:</u> HbA<sub>1c</sub>, GPA, ISA</li> <li>- <u>lípidos:</u> TG, cT, c-HDL, c-LDL</li> </ul> <p><b>VARIABLE DE SEGURIDAD:</b> Incidencia de efectos adversos, peso, test de función hepática: ALT.</p>	<p>N= 408 pacientes (29-75 años), tratados y no tratados anteriormente, aleatorizados en 5 grupos.</p> <p><b>Duración:</b></p> <p><b>Fase de lavado:</b> simple ciego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de 6 semanas, para los no tratados previamente (31%)</li> <li>- de 8 semanas, para los que tenían tratamiento hipoglucemiante previo.</li> </ul> <p><b>Fase de tratamiento:</b> 26 semanas; se aleatorizan los pacientes para recibir 1 vez/día:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- placebo (n=79)</li> <li>- PIO 7,5 mg (n=81)</li> <li>- PIO 15 mg (n=81)</li> <li>- PIO 30 mg (n=87)</li> <li>- PIO 45 mg (n=80)</li> </ul> <p>De los 408 pacientes, sólo 202 finalizaron el estudio. Hay un 6% de abandonos no explicados en el grupo placebo.</p> <p>Los abandonos por control insuficiente de glucemia fueron: placebo: 49%; PIO7,5: 35%; PIO15: 33%; PIO30: 33%; PIO45: 29%</p>	<p><b>EFICACIA:</b> Análisis por intención de tratar.</p> <p><b>A) GLUCEMIA</b></p> <p><u>HbA<sub>1c</sub>(%):</u> Reducción ES frente a placebo con PIO15, PIO30 y PIO45 (1,0; 1,0; 1,6 respectivamente; p≤0,05). La reducción se observa a las 14 semanas y se mantiene hasta final del estudio.</p> <p>Análisis por subgrupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- reducción ES frente a placebo con PIO15, PIO30 y PIO45 (1,4; 1,3; 2,6 respectivamente, en pacientes no tratados previamente; la reducción se observa a las 10 semanas y se mantiene hasta final del estudio.</li> <li>- reducción ES frente a placebo con PIO15, PIO30 y PIO45 (1,0; 0,9; 1,4 respectivamente, en pacientes tratados previamente; la reducción se observa a las 14 semanas y se mantiene hasta final del estudio.</li> </ul> <p><u>Glucosa plasmática en ayunas GPA (mg/dl):</u> Reducción ES frente a placebo con PIO15, PIO30 y PIO45 (39,1, 41,2, 65,3 respectivamente) en todas las semanas de tratamiento.</p> <p><b>B) LÍPIDOS</b></p> <p><u>c-HDL(mg/dl):</u> Aumento de 11,0 mg/dl ES frente a placebo con PIO45.</p> <p><b>SEGURIDAD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incidencia de EA asociados al tratamiento: 38% con placebo, 40% con PIO.</li> <li>- EA cardíacos: PIO 3,6% frente a 6,3% con placebo.</li> <li>- Edema: (PIO: 3,6%; placebo: 0%). En ningún caso se interrumpió el tratamiento.</li> <li>- Hipoglucemia: (placebo 0, PIO7,5: 2 casos, PIO30 1, PIO45 1). Intensidad leve o moderada. En ningún caso se interrumpió el tratamiento.</li> <li>- Aumento de ALT ≥ 3 LSN: (placebo 1,3%, PIO7,5: 1,3%, PIO30 2,4%).</li> <li>- Peso: reducción ENS frente a la situación basal con placebo y PIO7,5. Aumento ENS frente a la situación basal con PIO15, PIO30 y PIO45.</li> <li>- Los abandonos por EA fueron: placebo: 3%; PIO7,5: 2%; PIO15: 4%; PIO30: 5%; PIO45: 5%</li> </ul>	<p>En el subgrupo de pacientes no tratados previamente el tratamiento resulta más eficaz que en el subgrupo de pacientes con tratamiento antidiabético previo.</p> <p>Los valores basales de HbA<sub>1c</sub> para la inclusión en el estudio debían ser ≥7,0%, aunque en realidad el nivel basal medio en todos los grupos fue ≥10,0%.</p> <p>El elevado abandono hace que se cuestione la validez de los resultados.</p> <p>No se mide disminución de morbi-mortalidad.</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<b>FRENTE A PLACEBO</b>				
<p>Herz M, et al. (Referencia 5)</p> <p>Escala Jadad: 3 puntos</p> <p>Aleatorizado: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0 Financiado por Lilly</p>	<p>EC aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico.</p> <p><b>OBJETIVO:</b> Valorar la eficacia de 30 ó 45 mg de PIO en el control glucémico y lipídico en pacientes con DM2 no tratados previamente con insulina o ADO, con control glucémico inadecuado y dislipidemia leve en situación basal.</p> <p><b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN:</b> diagnóstico de DM2 no controlada con dieta y ejercicio y ausencia de tratamiento previo con insulina o ADO. Valores de HbA<sub>1c</sub> <math>\geq 6,5\%</math> y <math>\leq 9,8\%</math> (hiperglucemia leve o moderada)</p> <p><b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:</b> cardiopatía con limitación marcada de la capacidad funcional; TG séricos <math>&gt;500</math> mg/dl o cT <math>&gt;300</math> mg/dl; creatinina sérica <math>\geq 1,8</math> mg/dl; trasplante renal o diálisis renal; ALT o AST séricas <math>&gt;2,5</math> veces el límite superior normal; signos de hepatopatía; hemoglobina o hematocrito por debajo del límite inferior normal, VIH; tratamiento con glucocorticoides sistémicos en las 4 semanas previas; IMC <math>\leq 25</math> kg/m<sup>2</sup>; signos de abuso de sustancias, o esperanza de vida <math>&lt; 3</math> años.</p> <p>Se permitió medicación concomitante, excepto insulina, otros ADO, glucocorticoides sistémicos, ácido nicotínico.</p> <p><b>VARIABLES DE EFICACIA:</b> <u>glucemia:</u> HbA<sub>1c</sub>, % pacientes con HbA<sub>1c</sub> <math>&lt;7\%</math> al final del estudio (respondedores), GPA, ISA <u>lípidos:</u> c-HDL, TG, apolipoproteína B, cociente cT/c-HDL, ALT, IAP</p> <p><b>VARIABLE DE SEGURIDAD:</b> Incidencia de efectos adversos; parámetros hematológicos: hemoglobina y hematocrito; test de función hepática: ALT.</p>	<p>N= 297 pacientes (24-85 años) aleatorizados en tres grupos (ratio 1:1:1):</p> <p><b>Duración:</b></p> <p><b>Fase de preinclusión:</b> con placebo, de 3 a 5 semanas.</p> <p><b>Fase de tratamiento:</b> 16 semanas; se aleatorizan los pacientes para recibir:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- placebo (n=99)</li> <li>- PIO 30 mg (n=99)</li> <li>- PIO 45 mg (n=99)</li> </ul>	<p><b>EFICACIA:</b> Análisis por intención de tratar modificado.</p> <p><b>A) GLUCEMIA</b> <u>HbA<sub>1c</sub>:</u> Reducción ES frente a placebo con PIO30 y PIO45 (0,6%; 0,7% respectivamente; <math>p&lt;0,001</math>).</p> <p>Análisis por subgrupos según estratificación por HbA<sub>1c</sub> basal: reducción ES (<math>p&lt;0,001</math>) frente a placebo con PIO30 y PIO45 en subgrupos con valores basales de HbA<sub>1c</sub> intermedios (<math>\geq 7\%</math> a <math>&lt;8\%</math>) o altos (<math>\geq 8\%</math> a <math>\leq 9,8\%</math>); reducción ENS frente a placebo con valores bajos (<math>\geq 6,5\%</math> a <math>&lt;7\%</math>).</p> <p><u>% pacientes con HbA<sub>1c</sub> respondedores:</u> PIO30: 70,5%, PIO45: 68,8%, placebo 42,7%. ES frente a placebo. Por subgrupos, con valores basales de HbA<sub>1c</sub> intermedios, diferencias ES con PIO30 y PIO45 frente a placebo (PIO30: 78,4%, PIO45: 72,2%, placebo 35,7%); con valores basales de HbA<sub>1c</sub> altos, diferencias ES con PIO45 frente a placebo (PIO30: 28,0%, PIO45: 40,0%, placebo 4,0%); con valores bajos, diferencias ENS tanto con PIO30 como con PIO45.</p> <p><u>Glucosa plasmática en ayunas (GPA):</u> PIO30 y PIO45 reducción ES frente a placebo (1,3 y 1,5 mmol/l respectivamente).</p> <p><u>Insulina sérica en ayunas (ISA):</u> PIO30 y PIO45 reducción ES frente a placebo (18,4 y 18,8 pmol/l respectivamente).</p> <p><b>B) LÍPIDOS</b> <u>c-HDL:</u> PIO30 y PIO45 aumento ES frente a placebo (7 y 11% respectivamente).</p> <p><u>TG, apolipoproteína B y cT/c-HDL:</u> PIO45 reducción ES frente a placebo.</p> <p><u>IAP:</u> PIO30 y PIO45 reducción ES frente a placebo.</p> <p><b>SEGURIDAD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No hubo diferencias ES entre los 3 grupos de pacientes en cuanto a incidencia de EA (PIO30: 63,6%, PIO45: 79,8 %; placebo 68,7%).</li> <li>- Hubo diferencias ES en cuanto a incidencia de artralgias (PIO30: 3%, PIO45: 10%; placebo 2%).</li> <li>- 5 pacientes abandonaron el estudio por EA (PIO30: 2, PIO45: 2; placebo 1).</li> <li>- <u>Edema:</u> (PIO30: 14%, PIO45: 16%; placebo 16%).</li> <li>- <u>Hipoglucemia:</u> (PIO30: 10%, PIO45: 11%; placebo 11%).</li> <li>- <u>Peso:</u> aumento medio ES con PIO30 y PIO45 frente a placebo (0,35, 0,82 y -1,58 kg).</li> <li>- ALT: PIO30 y PIO45 reducción ES frente a placebo.</li> </ul>	<p>Los pacientes con IMC <math>\leq 25</math> kg/m<sup>2</sup> fueron excluidos del estudio, siendo la IMC media basal <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>; los resultados sólo son aplicables a sujetos con sobrepeso no tratados previamente.</p> <p>No se mide disminución de morbi-mortalidad.</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
			- Hemoglobina y hematocrito: PIO30 y PIO45 reducción ES frente a placebo.	
<b>FRENTE A METFORMINA</b>				
<p>Pavo I et al. (Referencia 7)</p> <p>Escala Jadad: 4 puntos</p> <p>Aleatorizado: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 1 Financiado por Lilly.</p>	<p>EC aleatorizado, doble ciego, controlado con comparador y multicéntrico.</p> <p><b>OBJETIVO:</b> Comparar la eficacia y seguridad de PIO frente a MET en monoterapia en el tratamiento de DM2.</p> <p>Se considera la no inferioridad de PIO frente a MET cuando la diferencia entre tratamientos (PIO menos MET) en la reducción de HbA<sub>1c</sub> es inferior a 0,6%.</p> <p><b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN:</b> pacientes diagnosticados en los últimos 12 meses de DM2 no tratados previamente con ADO, con valores de HbA<sub>1c</sub> 7,5-11,0%. Estratificación por HbA<sub>1c</sub> basal: valores moderadamente altos (7,5% a 9,0%) o altos (&gt;9% a 11%).</p> <p><b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:</b> acidosis láctica, enfermedad hepática, fallo cardíaco congestivo, HIV, trasplante renal; alteraciones de la función renal, alteraciones de la función hepática (AST o ALT séricas &gt;2,5 veces el límite superior normal), IMC &lt;25 kg/m<sup>2</sup> o &gt;40 kg/m<sup>2</sup>; lactancia, embarazo, posibilidad de embarazo, diálisis renal, anemia, alergia conocida a MET o a tiazolidinadionas.</p> <p>Se permitió medicación concomitante, excepto insulina, otros ADO, glucocorticoides sistémicos, terapia antineoplásica, ácido nicotínico, IECA, ARAII.</p> <p><b>VARIABLES DE EFICACIA:</b> <u>Glucemia:</u> HbA<sub>1c</sub>, GPA, ISA, HOMA-S <u>Lípidos:</u> c-HDL, c-LDL, cT, Lipoproteína A, TG, c-LDL/ApoB.</p> <p><b>VARIABLES DE SEGURIDAD:</b> Incidencia de efectos adversos. Tensión arterial, frecuencia cardíaca, peso corporal, test de función hepática (ALT, AST), parámetros hematológicos: hemoglobina y hematocrito.</p>	<p>N= 205 pacientes (≥ 40 años), aleatorizados en 2 grupos.</p> <p><b>Duración:</b> <b>Fase de preinclusión:</b> doble ciego con placebo (1 cáp+3 comp), de 3 a 5 semanas. <b>Fase de titulación:</b> doble ciego, de 8 semanas. Se aleatorizan los pacientes para recibir 1 vez/día:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PIO 30 mg (n=105)</li> <li>- MET: en las 2 primeras: MET 850 mg 1 comp. En las 6 siguientes: MET 850 mg 2 comp (1.700 mg) (n=100).</li> </ul> <p><b>Fase de tratamiento:</b> 24 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PIO 30 mg (o PIO 45 mg si GPA ≥ 7,0 mmol/l - n=79) Dosis media 41,5 mg</li> <li>- MET 850 mg 2 comp - 1.700 mg- (o MET 850 mg 3 comp -2.550 mg- si GPA ≥ 7,0 mmol/l - n=72) Dosis media 2.292 mg</li> </ul>	<p><b>EFICACIA:</b> <b>A) GLUCEMIA</b> <u>HbA<sub>1c</sub>:</u> Diferencias ENS entre ambos grupos (P&lt;0,0001). <u>Glucosa plasmática en ayunas (GPA):</u> Diferencias ENS entre ambos grupos. <u>ISA:</u> Reducción ES frente a MET (p=0,003). <u>Sensibilidad a insulina medida como HOMA-S:</u> Aumento ES frente a MET (p=0,020).</p> <p><b>B) LÍPIDOS</b> <u>c-HDL:</u> Aumento ES frente a MET (p=0,02). <u>c-LDL:</u> Aumento ENS frente a la situación basal con PIO. Reducción ES frente a la situación basal con MET (0,18 mmol/l). Diferencias ES entre ambos grupos (p=0,003). <u>cT:</u> Reducción ES de MET frente a PIO (p=0,02). <u>c-LDL/ApoB:</u> Aumento ES frente a MET (p&lt;0,0001).</p> <p><b>SEGURIDAD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incidencia de EA: 51,4% con PIO, 47,0% con MET.</li> <li>- La gripe y diarrea fueron significativamente más frecuentes con MET, mientras que el edema de extremidades inferiores fue significativamente más frecuente con PIO.</li> <li>- Peso: Aumento ES frente a la situación basal con PIO (0,7 kg) y reducción ES con MET (2,4 kg). Diferencias ES entre ambos grupos (p&lt;0,0001).</li> <li>- Reducción ES de ALT y AST frente a MET (p=0,0002 y p=0,016).</li> </ul>	<p>Se realiza seguimiento del cumplimiento.</p> <p>Resultados sólo aplicables a sujetos con sobrepeso no tratados previamente.</p> <p>Se utilizan dosis altas de PIO (dosis media de 41,5 mg).</p> <p>No queda explicado el criterio de no inferioridad entre tratamientos.</p> <p>No se mide disminución de morbi-mortalidad.</p>

ADO: antidiabéticos orales; cT: colesterol total; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EA: efectos adversos; ENS: estadísticamente no significativo; ES: estadísticamente significativo; GPA: glucosa plasmática en ayunas; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glicosilada A<sub>1c</sub>; HOMA-S: homeostasis model assessment for insulin sensitivity (estimación matemática de la resistencia a la insulina y de la función de la célula beta); IAP: índice aterogénico del plasma: log(TG/c-HDL); IMC: índice masa corporal; ISA: insulina sérica en ayunas; MET: metformina; pC: péptido C; PIO: pioglitazona; ROSI: rosiglitazona; TG: triglicéridos; TROG: troglitazona.

## COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Elena Alustiza Martínez. Pediatra; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.