

INFORME DE EVALUACIÓN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	PIOGLITAZONA	Nº 68 - 2002
Nombre Comercial y presentación:	ACTOS® (Lab. Lilly) 15 mg 28 comp (47,27 €) 30 mg 28 comp (64,64 €)	
Condiciones de dispensación:	Con receta médica. Especialidad de diagnóstico hospitalario.	
Fecha evaluación:	Julio 2002	
Fecha de comercialización:	Abril 2002	

ESTRUCTURA QUÍMICA.

Pioglitazona (PIO) es un antidiabético oral de la familia de las tiazolidindionas o "glitazonas".

INDICACIONES APROBADAS (1).

PIO está indicada **exclusivamente en terapia oral combinada** en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) y control glucémico inadecuado, a pesar de recibir la dosis máxima tolerada en monoterapia oral con metformina (MET) o cualquier sulfonilurea (SU). Se puede utilizar:

- en combinación con MET, únicamente en pacientes obesos, y
- en combinación con cualquier SU, únicamente en pacientes con intolerancia a MET o en los que MET esté contraindicada.

MECANISMO DE ACCIÓN.

PIO actúa disminuyendo la resistencia a la insulina. Ejerce su acción al activar receptores gamma proliferadores de peroxisoma produciendo un aumento de la sensibilidad a la insulina de las células del hígado, el tejido adiposo y el músculo esquelético, así como una reducción de la producción hepática de glucosa. Su actividad depende de la presencia de insulina. El control glucémico en ayunas y posprandial mejora en pacientes con DM tipo 2. La mejora del control glucémico se asocia con una reducción de las concentraciones plasmáticas de insulina, tanto en ayunas como posprandiales (1-3).

FARMACOCINÉTICA.

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%. PIO 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 principales (3 de ellos con actividad farmacológica). El 55% de la dosis se elimina en heces y el 45% en la orina. La semivida de eliminación de PIO inalterada es de 5 a 6 horas, siendo para el total de sus metabolitos activos de 16 a 23 horas (1,2).

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1).

Sólo iniciará esta terapia un médico con experiencia en el tratamiento de la DM tipo 2.

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

Dosis en adultos:

- **Combinación con MET:** se puede utilizar una dosis diaria de PIO de 15 mg o 30 mg en combinación con MET. Se puede continuar con la dosis habitual de MET.
- **Combinación con SU:** se puede utilizar una dosis diaria de PIO de 15 mg o 30 mg en combinación con cualquier SU. Se puede continuar con la dosis habitual de SU. Si los pacientes experimentan hipoglucemia se debe disminuir la dosis de SU.

EFICACIA CLÍNICA.

Se han realizado ensayos clínicos aleatorizados (ECA) doble-ciego, paralelos y controlados con PIO en los que, hasta julio del 98, más de 3.500 pacientes diabéticos recibieron PIO a dosis de hasta 60 mg (3). Los ECA en los que se estudió el tratamiento en monoterapia incluyeron 2017 pacientes con PIO (677 pacientes en tratamiento con el control) y en los ECA en los que se estudió la terapia combinada se incluyeron 1518 pacientes con PIO (673 pacientes en tratamiento con el control) (3).

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 orales ($HbA_{1c} \geq 8\%$). En dichos ECA se incluyeron también pacientes diabéticos que no habían estado previamente tratados con antidiabéticos (“naive patients”), pero no se estudió dicha población independientemente de los pacientes diabéticos previamente tratados (3). Por otro lado, se excluyeron de dichos estudios los pacientes con DM tipo 2 con insuficiencia cardíaca tipo NYHA grado III y grado IV, pero no se excluyeron pacientes diabéticos con otro tipo de patología cardíaca (3).

El objetivo primario de la mayoría de los ECA fue la disminución de HbA_{1c} respecto a los niveles 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 en los que se hacen evaluaciones a corto plazo se utiliza como objetivo primario los niveles de glucosa plasmática en ayunas (GPA)(3).

Muchos de los ensayos clínicos no están publicados; para éstos, vamos a tomar los datos de la Discusión Científica del documento de la EMEA o de la revisión de la FDA.

ESTUDIOS DOSIS-RESPUESTA

Existen varios estudios dosis-respuesta que muestran que PIO reduce la hiperglucemia en pacientes con DM tipo 2 a las dosis de 15 mg, 30 mg y 45 mg. El efecto parece ser dosis-dependiente. Dosis/día por debajo de 15 mg no fueron eficaces y dosis superiores a 45 mg no mostraron eficacia adicional (3).

MONOTERAPIA

A continuación se hace un resumen de los cuatro ensayos existentes de PIO en monoterapia, tres frente a placebo y uno frente a control activo (glibenclamida). Sólo uno de estos ensayos está publicado. El resto se referencian en el documento de Discusión Científica de la EMEA y en la revisión de la FDA.

Hay que resaltar que en España PIO **no tiene autorizado su uso en monoterapia**.

- PLACEBO (Dosis utilizadas de PIO de 7,5 mg a 45 mg):
En los tres ECA realizados frente a placebo, PIO parece tener **menos efecto en el grupo de pacientes que habían estado previamente en tratamiento con otros antidiabéticos orales**. En estos pacientes se observa un empeoramiento de la hiperglucemia (medida como niveles de HbA_{1c} y de GPA) cuando se cambió el tratamiento inicial con un antidiabético oral a PIO. Es por ello que es cuestionable su uso en monoterapia en este tipo de pacientes (similar a troglitazona) y esto a pesar de que PIO es eficaz en la reducción de los niveles de HbA_{1c} y GPA comparado con placebo.
- GLIBENCLAMIDA (GLI) (Dosis utilizadas de PIO de 30 mg y 45 mg):
PIO y GLI fueron superiores a placebo. En el estudio se observaron disminuciones de HbA_{1c} con respecto a placebo de -0.72% y -0.96% para PIO y GLI respectivamente ($p < 0.0001$). A pesar de que el EC no fue diseñado para comparar PIO y GLI, se observaron mayores disminuciones con GLI, aunque no estadísticamente significativas en los valores de HbA_{1c} y de GPA y esto, a pesar de que las dosis utilizadas de GLI fueron subóptimas (2,5 mg a 5 mg). Hubiera sido más apropiado utilizar dosis de 10 mg o 15 mg (3).
Los valores de colesterol LDL no difirieron significativamente entre los distintos grupos de tratamiento. Los valores de colesterol HDL aumentaron en todos los grupos y PIO se relacionó con un aumento significativo en los valores de colesterol HDL respecto a placebo ($p = 0.01$) y GLI ($p = 0.0001$) (3).

PIO no está indicada en monoterapia. No existen ensayos comparativos frente a rosiglitazona (tizolidindiona previamente comercializada) ni frente a MET en monoterapia. PIO es menos eficaz en monoterapia en pacientes que han estado previamente en tratamiento con otros antidiabéticos orales.

TERAPIA COMBINADA

Se ha estudiado la eficacia de PIO en terapia doble combinada con insulina, SU o MET, en estudios controlados con placebo. Sólo están publicados los estudios con SU y MET (5,6). (Ver ANEXO 1). Los estudios con insulina se referencian en los documentos de la EMEA y la FDA.

Hay que resaltar que PIO **sólo tiene autorizado su uso en terapia combinada con MET o SU** y que su uso está **contraindicado en terapia combinada con insulina**, debido a que, tras la comercialización de PIO en otros países, se han descrito casos de fallo cardíaco cuando se usó PIO en combinación con insulina.

- **PIO + SU** (Dosis utilizadas de PIO: 15 mg y 30 mg día) (5)
PIO a las dosis de 15 mg y 30 mg en combinación con SU disminuye de forma estadísticamente significativa los niveles de HbA_{1c} y GPA con respecto al grupo control (placebo+SU):
HbA_{1c} 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

- **PIO + MET** (Dosis utilizadas de PIO: 30 mg día)
PIO 30 mg en combinación con MET disminuye de forma estadísticamente significativa los niveles de HbA_{1c} 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

Está contraindicado el uso combinado de PIO con insulina. No existen ensayos en los que se compare la eficacia del tratamiento combinado de PIO con SU o MET frente a la asociación de SU + MET. Tampoco hay ensayos que evalúen la utilización de PIO en combinación triple con otros antidiabéticos orales.

SEGURIDAD.

- Reacciones adversas (RAM).

Las RAM de mayor relevancia relacionadas con PIO son:

● **Edema**: En los ensayos doble ciego, se presentó **edema** en el 5,9% de los pacientes tratados con PIO + SU (con SU sola, en el 1,9%) y en el 6,0% de los pacientes tratados con PIO + MET (con MET sola, en el 2,5%). Los casos de edema fueron generalmente entre leves y moderados, y rara vez provocaron la suspensión del tratamiento (1); no obstante, hay que tener en cuenta que los pacientes con insuficiencia cardíaca grado III o IV estaban excluidos de los estudios. Por otra parte, la corta duración de los ensayos y el escaso número de pacientes hace difícil establecer las potenciales implicaciones de este efecto adverso en el riesgo cardiovascular, tema muy importante en el tratamiento de toda patología crónica, pero especialmente en la diabetes (3, 4, 7).

No se dispone de información sobre el mecanismo por el cual se produce la retención de fluidos (4). La frecuencia de edema fue ligeramente superior en los pacientes mayores de 65 años y en mujeres, y parece ser dosis-dependiente (3).

● Aumento de peso:

Después de 60 semanas de tratamiento, PIO combinada con MET se asoció con un aumento medio de peso del 5,4%; en combinación con SU, el aumento medio fue del 5,5% (1).

Para valorar este dato, 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.

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 (3,7).

• Toxicidad hepática:

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 PIO. En los ensayos clínicos con PIO, la incidencia de elevaciones de ALT 3 veces por encima del límite superior de la normalidad fue igual a placebo. No obstante, después de la comercialización se han observado casos aislados de elevación de los enzimas hepáticos e insuficiencia hepatocelular, aunque no se haya establecido la relación causal con el fármaco (1).

Las RAM comunicadas en los estudios doble ciego que se realizaron frente a placebo en terapia combinada de PIO con SU o MET son (frecuentes 1-10% y ocasionales 0,1-1%) (1):

PIO en combinación con MET:

Frecuente: anemia, aumento de peso, cefalea, anomalías de la visión, artralgia, hematuria, impotencia.

Ocasional: flatulencia.

PIO en combinación con SU:

Frecuente: aumento de peso, mareo, flatulencia.

Ocasional: glucosuria, hipoglucemia, aumento de la deshidrogenasa láctica, aumento del apetito, cefalea, vértigo, anomalías de la visión, sudoración, proteinuria, fatiga.

- Contraindicaciones (1)

PIO está contraindicada en pacientes con fallo cardíaco o historial de fallo cardíaco (NYHA, grado I a IV) y en 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 combinado con insulina.

- Advertencias y precauciones (1,2)

No está autorizado su uso en monoterapia.

No se dispone de experiencia clínica con PIO en combinación triple con otros antidiabéticos orales, ni en pacientes menores de 18 años.

No se debe utilizar en el tratamiento de la DM tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

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 empezar 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 ALT 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 grupos especiales:** No se debe administrar PIO durante el embarazo ni la lactancia. No es necesario hacer ningún ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada, ni en insuficiencia renal (1).

- Interacciones (1)

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).

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. El uso concomitante de AINES y PIO puede aumentar el riesgo de edema.

CONCLUSIÓN.

Pioglitazona (PIO) es el 2º antidiabético oral comercializado de la familia de las tiazolidindionas o “glitazonas” tras la rosiglitazona. PIO ha demostrado su eficacia en la reducción de niveles de HbA_{1c} y de glucosa plasmática en ayunas (GPA) en pacientes con DM tipo 2 insuficientemente controlados, tanto en monoterapia como en terapia combinada con metformina (MET) o sulfonilureas (SU), en ensayos clínicos controlados con placebo de corta duración (12-24 semanas). A diferencia de rosiglitazona, PIO parece tener un efecto beneficioso en el perfil lipídico, produciendo una reducción de los niveles de triglicéridos y un aumento en los niveles de colesterol HDL.

En el único ensayo en el que se compara PIO con una SU en monoterapia, se observan mayores disminuciones en los valores de HbA_{1c} y de GPA, aunque no estadísticamente significativas, con glibenclamida, y ello a pesar de que las dosis utilizadas de esta última fueron subóptimas (2,5 mg a 5 mg). PIO es menos eficaz en monoterapia en pacientes que han estado previamente en tratamiento con otros antidiabéticos orales. **No está autorizado el uso de PIO en monoterapia.** No hay ensayos que comparen el uso de PIO combinada con MET o SU frente a la asociación de MET+SU. En este sentido, **algunos organismos como el NICE (*) recomiendan restringir el uso de glitazonas para aquellos casos en que no se consigue un control glucémico adecuado después de utilizar en monoterapia MET o SU y también su asociación, y como alternativa final antes del empleo de insulina.**

Los principales puntos de preocupación en cuanto a la seguridad de PIO, todavía por aclarar, se refieren a su potencial toxicidad hepática (debido al antecedente de complicaciones graves que obligaron a la retirada de la troglitazona en Reino Unido y EEUU) así como a sus posibles efectos negativos sobre el riesgo cardiovascular relacionados con el aumento de peso y el edema. Aunque no hay signos de alteración hepática en la información procedente de los ensayos clínicos, tras la comercialización en otros países se han notificado casos aislados de elevación de enzimas hepáticas e insuficiencia hepatocelular, por lo que se recomienda una estrecha vigilancia de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo.

Respecto a sus efectos cardiovasculares, la ausencia de ensayos clínicos a largo plazo y con suficiente número de pacientes hace imposible poder pronunciarse sobre las implicaciones que pueden tener en el riesgo cardiovascular los efectos negativos del aumento de peso (del orden de un 5%), y el edema, o si éstos se pueden ver compensados por el beneficio derivado del efecto favorable de PIO sobre el perfil lipídico.

El tratamiento de una patología crónica, como es la diabetes, en la que el riesgo cardiovascular del paciente es ya de por sí elevado, hace imprescindible conocer estos importantes aspectos para utilizar con seguridad una terapia. En el caso de PIO, **se desconoce su eficacia a largo plazo en el mantenimiento de los niveles de glucemia, así como el impacto sobre los factores de riesgo cardiovascular, la incidencia en las complicaciones micro y macrovasculares, y el impacto en la calidad de vida y la mortalidad**, lo que hace imposible pronunciarse sobre su aportación terapéutica real.

(*) Organismo evaluador del National Health System británico, que elabora recomendaciones sobre el uso de nuevas tecnologías sanitarias, basadas en la evidencia y en criterios de coste-efectividad. Web: www.nice.org.uk

FRASE RESUMEN: “Continuar utilizando los tratamientos de elección (metformina, sulfonilureas, o su combinación) antes de emplear pioglitazona, ya que la información disponible no permite pronunciarse sobre su aportación terapéutica y existen dudas importantes sobre su seguridad”.

CALIFICACIÓN: “EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE”.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica de ACTOS® (Laboratorio LILLY).
2. Información científica ACTOS® pioglitazona HCl (Laboratorio LILLY).
3. ACTOS. Scientific Discussion. EMEA, 2001. CPMP/2014/00.
4. ACTOS. Summary Basis of Approval Equivalent. NDA Number:21-073.
5. 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.
6. 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.
7. Guidance on the Use of Pioglitazone for Type 2 Diabetes Mellitus. NICE Technology Appraisal Guidance N° 21. March 2001. London, National Institute for Clinical Excellence. Disponible en: www.nice.org.uk

ANEXO 1. ESTUDIOS DE TERAPIA COMBINADA CON PIOGLITAZONA

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
PIOGLITAZONA + SULFONILUREA FRENTE A PLACEBO + SULFONILUREA				
Kipnes MS et al. Am J Med. 2001;111:10-17 (5) Escala Jadad: 1 punto	<p>EC aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico.</p> <p>560 pacientes (30-75 años) con DM tipo 2 en tratamiento previo con dosis estables de SU durante ≥ 30 días; HbA_{1c} $\geq 8,0\%$; IMC:25-45 kg/m²; Peptido-C >1,0 ng/ml.</p> <p>Exclusiones: Pacientes con historia de cetoacidosis o con retinopatía diabética, nefropatía o neuropatía, insuficiencia hepática, renal o anemia. Pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA tipo III y IV), historia IM, ictus, alteraciones cerebrovasculares en los 6 meses previos al estudio.</p> <p>OBJETIVO: Valorar la eficacia del efecto de las dosis de 15 y 30 mg de PIO en el control glucémico y lipídico administradas en combinación con SU en pacientes con DM tipo 2 mal controlados en tratamiento previo con SU.</p> <p>VARIABLES: <u>Glucemia:</u> Variables principales: HbA_{1c}, GPA. Variables secundarias: IPA, PCA <u>Lípidos:</u> TG, c-HDL, c-Total, c-LDL, ratio LDL/HDL, ratio c-Total/HDL</p> <p>También se valora seguridad según efectos adversos.</p> <p>Análisis realizado por intención de tratar.</p>	<p>PIO 15 mg día + SU* (184) PIO 30 mg día + SU* (189) Placebo + SU* (grupo control) (187)</p> <p>SU*: dosis estable previa de SU que no se modifica a lo largo del estudio salvo disminución si hipoglucemia. Las SU utilizadas fueron glibenclamida o glipizida en monoterapia (87%) o en tratamiento combinado con otros AO (13%). En caso de tratamiento combinado previo de SU con otros AO se suspenden éstos últimos.</p> <p>El 70% de los pacientes estaban siendo tratados con dosis de al menos el 50% de la dosis diaria máxima de SU.</p> <p>Duración: 16 semanas</p>	<p>EFICACIA:</p> <p>A) GLUCEMIA</p> <p><u>HbA_{1c}:</u> PIO 15 mg + SU disminuye de forma estadísticamente significativa los niveles de HbA_{1c} con respecto a los valores iniciales: -0.8 % [-1.0, -0.6] y con respecto al grupo control: -0.9 % [-1.2, -0.6] (p\leq0,05)</p> <p>PIO 30 mg + SU disminuye de forma estadísticamente significativa los niveles de HbA_{1c} con respecto a los valores iniciales: -1.2 % [-1.4, -1.0] y con respecto al grupo control: -1.3 % [-1.6, -1.0] (p\leq0,05)</p> <p><u>Glucosa plasmática en ayunas (GPA):</u> PIO 15 mg + SU disminuye de forma estadísticamente significativa los niveles de GPA con respecto a los valores iniciales: -33.88 mg/dl [-41.4, -26.3] y con respecto al grupo control: -39.4 mg/dl [-51.5, -27.46] (p\leq0,05)</p> <p>PIO 30 mg + SU disminuye de forma estadísticamente significativa los niveles de GPA con respecto a los valores iniciales: -52.3 mg/dl [-59.7, -44.8] y con respecto al grupo control: -57.9 mg/dl [-69.8, -45.9] (p\leq0,05)</p> <p>B) LÍPIDOS</p> <p><u>TG:</u> PIO 15 mg + SU y PIO 30 mg + SU disminuyen de forma estadísticamente significativa los niveles de TG con respecto al grupo control: -16.6 % [-26.9, -6.2] y -26.0 % [-36.4, -15.7] respectivamente, (p\leq0,05)</p> <p><u>c-HDL:</u> PIO 15 mg + SU y PIO 30 mg + SU aumentan forma estadísticamente significativa los niveles de c-HDL con respecto a los valores iniciales: 5.0 % [2.1, 7.8] y 12.0 % [9.2, 14.8] respectivamente, y también con respecto al grupo control: 5.9 % [1.3, 10.5] y 12.9 % [8.4, 17.5] respectivamente, (p\leq0,05)</p> <p><u>c-LDL y c-Total:</u> No hay cambios</p>	<p>De los 560 pacientes que iniciaron en el estudio, 236 entraron en una extensión del mismo (fase abierta) de 42 semanas (166 pacientes) y 72 semanas (137 pacientes). Parece mantenerse el control metabólico con el tiempo.</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
			<p>SEGURIDAD: Incidencia de EA en tratamientos combinados con PIO (ambas dosis) 22% y en grupo control 18%.</p> <p>Edema: 7% en tratamiento combinado con PIO (ambas dosis) y 2% en grupo control ($p \leq 0,019$). Severidad leve-moderada.</p> <p>Hipoglucemia: 7 casos en grupo PIO 30 mg + SU, 1 caso en grupo placebo + SU, ningún caso en grupo PIO 15 mg + SU. Severidad leve. No hubo abandonos por hipoglucemia.</p> <p>Peso: disminución media de 0,8 kg en grupo placebo + SU, comparado con aumentos medios de 1,9 kg en grupo PIO 15 mg + SU y de 2,9 kg en grupo PIO 30 mg + SU ($p < 0,05$ para grupos PIO + SU respecto a placebo + SU). El incremento en el peso se relacionó con mejores niveles de HbA_{1c}.</p> <p>Hemoglobina, hematocrito, anemia: se da disminución significativa dosis dependiente de los niveles de hemoglobina y de hematocrito en todos los grupos, pero no considerados clínicamente importantes. No hubo abandonos por anemia.</p> <p>Eventos cardíacos: similar frecuencia (5 % - 6 %) de EA cardíacos en todos los grupos.</p> <p>Hepatotoxicidad: no se dieron elevaciones de ALT superiores a 3 veces el valor límite superior normal. No hubo casos de hepatitis o hepatotoxicidad inducida por fármacos.</p>	Se desconoce la seguridad de PIO a largo plazo.
PIOGLITAZONA + METFORMINA FRENTE A PLACEBO + METFORMINA				
<p>Einhorn D et al.</p> <p>Clinical Therapeutics, 2000;22(12):1395-1409 (6)</p> <p>Escala Jadad: 1 punto</p>	<p>EC aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico.</p> <p>328 pacientes (30-75 años) con DM tipo 2 en tratamiento previo con dosis estables de MET durante ≥ 30 días; HbA_{1c} $\geq 8,0\%$; IMC:25-45 kg/m²; Peptido-C >1,0 ng/ml.</p> <p>Exclusiones: Pacientes con historia de cetoacidosis, o con retinopatía, nefropatía o neuropatía diabética inestable o en rápido progreso; pacientes con insuficiencia hepática o renal o anemia; pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA tipo III y IV), historia IM, ictus, alteraciones cerebrovasculares en los 6 meses previos al estudio.</p>	<p>PIO 30 mg día + MET* (168) Placebo + MET* (grupo control) (160)</p> <p>MET*: dosis estable previa de MET que no se modifica a lo largo del estudio salvo ajuste a criterio médico si hipoglucemia.</p> <p>En el momento de entrar en el estudio: el 60 % de los pacientes recibían dosis de MET < 2.000 mg; el 70 % de los pacientes recibía MET en monoterapia y el 30 % recibían tratamientos combinados con otros ADO.</p>	<p>EFICACIA:</p> <p>A) GLUCEMIA</p> <p>HbA_{1c}: PIO 30 mg disminuye de forma estadísticamente significativa los niveles de HbA_{1c} con respecto al grupo control -0.83 % [-1.15, -0.51] ($p \leq 0,05$)</p> <p>Glucosa plasmática en ayunas (GPA): PIO 30 mg disminuye de forma estadísticamente significativa los niveles de GPA con respecto al grupo control: -37.7 mg/dl [-49.3, -26.0] ($p \leq 0,05$)</p> <p>B) LÍPIDOS</p> <p>TG: PIO 30 mg disminuye de forma estadísticamente significativa los niveles de TG con respecto a los valores iniciales: -9.7 % \pm 3.58 y también con respecto al grupo control: -18.2 % ($p \leq 0,05$)</p>	De los 328 pacientes que iniciaron el estudio, 249 completaron el estudio. De éstos, 154 entraron en una extensión del mismo (fase abierta) de 48 semanas (108 pacientes) y 72 semanas (96 pacientes). Parece mantenerse el control metabólico con el tiempo.

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
	<p>OBJETIVO: Valorar la eficacia y seguridad de PIO en combinación con MET en pacientes con DM tipo 2 mal controlados en tratamiento previo con MET.</p> <p>VARIABLES: <u>Glucemia:</u> HbA_{1c}, GPA, IPA, PCA, <u>Lípidos:</u> TG, c-HDL, c-Total, c-LDL, ratio LDL/HDL, ratio c-Total/HDL Se valora seguridad según efectos adversos (según cuestionario).</p>	<p>En caso de tratamiento combinado previo de MET con otros ADO (SU o acarbosa) se suspenden éstos últimos.</p> <p>Duración: 16 semanas</p>	<p><u>c-HDL:</u> PIO 30 mg aumenta de forma estadísticamente significativa los niveles de c-HDL con respecto a los valores iniciales: 10.2 % ± 1.82 y también con respecto al grupo control: 8.7 % (p≤0,05)</p> <p><u>c-LDL y c-Total:</u> No hay cambios.</p> <p>SEGURIDAD: Incidencia de EA similar en ambos grupos (< 5%). La mayoría se consideraron leves o moderados.</p> <p><u>Edema:</u> 5.9 % en tratamiento combinado con PIO y 2.5 % en grupo control. Severidad leve-moderada. No hubo abandonos por edema o insuficiencia cardíaca.</p> <p><u>Hipoglucemia:</u> 1 caso en cada uno de los dos grupos.</p> <p><u>Peso:</u> disminución media de 1.36 kg en grupo control y aumentos medios de 0.95 kg en el grupo PIO 30 mg + MET. No diferencias significativas. El incremento en el peso se relacionó con mejores niveles de HbA_{1c}.</p> <p><u>Hemoglobina, hematocrito, anemia:</u> se dan pequeñas disminuciones de los niveles de hemoglobina y de hematocrito en el grupo de tratamiento activo PIO 30 mg + MET. No hubo abandonos por anemia.</p> <p><u>Hepatotoxicidad:</u> no se dieron elevaciones de ALT superiores a 3 veces el valor límite superior normal. No hubo casos de hepatitis o hepatotoxicidad inducida por fármacos.</p>	<p>Se desconoce la seguridad de PIO a largo plazo.</p>

PIO: pioglitazona; SU: sulfonilurea; MET: metformina; HbA_{1c}: hemoglobina glicada; GPA: glucosa plasmática en ayunas; IPA: insulina plasmática en ayunas; PCA: peptide C en ayunas; TG: triglicéridos; c-HDL: colesterol HDL; c-Total: colesterol total; c-LDL: colesterol LDL; EA: efectos adversos; ADO: antidiabéticos orales