



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

Dirección General  
de Medicamentos,  
Insumos y Drogas

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 038-2022

## PIOGLITAZONA 15 mg TABLETA

DIABETES TIPO 2 TRAS EL FRACASO DE LA MONOTERAPIA  
INICIAL O CON CONTROL GLUCÉMICO INADECUADO  
INDEPENDIENTEMENTE DE LA DOSIS MÁXIMA TOLERADA  
DE METFORMINA EN MONOTERAPIA.

DIABETES TIPO 2 O HÍGADO GRASO EN LOS QUE NO SE  
LOGRA UN CONTROL ADECUADO CON DIETA Y EJERCICIO Y  
QUE NO PUEDEN RECIBIR METFORMINA POR  
CONTRAINDICACIONES O INTOLERANCIA.

(Proceso de Inclusión del Petitorio Nacional Único de Medicamentos  
Esenciales - PNUME)

Lima, Junio de 2022.

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - **DFAU**  
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - **EURM***

## **Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas**

Carmen Teresa Ponce Fernández

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

**Equipo Técnico Decisor - PNUME:** Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

**Equipo Técnico Facilitador:** Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Uso Racional de Medicamentos.

### **Fuente de financiación:**

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

### **Conflicto de intereses:**

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

### **Citación:**

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Pioglitazona 15mg Tableta, en diabetes tipo 2 tras el fracaso de la monoterapia inicial o con control glucémico inadecuado independientemente de la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia, o en diabetes tipo 2 o hígado graso en los que no se logra un control adecuado con dieta y ejercicio y que no pueden recibir metformina por contraindicaciones o intolerancia. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N° 038-2022. Lima, Perú. Junio de 2022.

### **Correspondencia:**

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: [eurm.digemid@minsa.gob.pe](mailto:eurm.digemid@minsa.gob.pe)

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>



## TABLA DE CONTENIDO

1	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA	4
1.1	Descripción de la condición de salud de interés	4
1.1.1	Descripción de la condición clínica	4
1.1.2	Datos epidemiológicos	5
1.1.3	Tratamiento	6
1.2	Descripción de la tecnología de interés	7
1.2.1	Denominación Común Internacional y formulación solicitada	7
1.2.2	Farmacodinamia	8
1.2.3	Farmacocinética	8
1.2.4	Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.	9
2	PREGUNTA CLÍNICA	10
3	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)	12
3.1	Estrategia de búsqueda	12
3.2	Criterios de inclusión	12
3.3	Criterios de exclusión	13
3.4	Estudios identificados y seleccionados	13
4	RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	13
4.1	SUMARIOS	13
4.2	Guías de Práctica Clínica	19
5	EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	25
6	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	26
6.1	Revisiones Sistemáticas	27
6.2	Ensayos clínicos aleatorizados	30
6.3	Estudios observacionales	35
7	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD	38
7.1	<b>Revisiones sistemáticas</b>	38
7.2	<b>Ensayos clínicos controlados aleatorizados</b>	40
7.3	Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)	41

7.4	VigiAccess	41
7.5	Eudravigilancia	42
8	DATOS DE CONSUMO	42
9	RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	43
10	RESUMEN	43
11	CONCLUSIONES	45

**La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico del Proceso de Revisión y actualización del PNUME.**

# 1 INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

## ANTECEDENTES

El Seguro Social de Salud - EsSalud solicita la inclusión de Pioglitazona 15 mg Tableta al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de la diabetes tipo 2 tras el fracaso de la monoterapia inicial o con control glucémico inadecuado independientemente de la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia, o de diabetes tipo 2 o hígado graso en los que no se logra un control adecuado con dieta y ejercicio y que no pueden recibir metformina por contraindicaciones o intolerancia.

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Pioglitazona
<b>Formulación solicitada</b>	Pioglitazona 15 mg Tableta
<b>Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	02 registros sanitarios vigentes
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Glibenclamida, Insulina

### 1.1 Descripción de la condición de salud de interés

#### 1.1.1 Descripción de la condición clínica

La diabetes tipo 2 es el tipo más común de diabetes en adultos (>90 por ciento) y se caracteriza por hiperglucemia generalmente debido a la pérdida progresiva de la secreción de insulina de la célula beta superpuesta a un fondo de resistencia a la insulina, lo que resulta en deficiencia relativa de insulina.

La mayoría de los pacientes son asintomáticos al momento de la presentación, y la hiperglucemia se observa en la evaluación de laboratorio de rutina, lo que lleva a realizar más pruebas. Por otro lado, los síntomas clásicos de la hiperglucemia (que incluyen poliuria, polidipsia, nicturia, visión borrosa y pérdida de peso) a menudo se observan sólo en forma retrospectiva después de que se ha demostrado que el valor de glucosa en sangre está elevado. La poliuria ocurre cuando la concentración sérica de glucosa aumenta significativamente por encima de 180 mg/dL (10 mmol/L), superando el umbral renal para la reabsorción de glucosa, lo que conduce a una mayor excreción de glucosa en la orina. La glucosuria provoca diuresis osmótica (es decir, poliuria) e hipovolemia, que a su vez puede provocar polidipsia. En raras ocasiones, los adultos con diabetes tipo 2 pueden presentar un estado de hiperglucemia hiperosmolar, caracterizado por hiperglucemia marcada, deshidratación grave y obnubilación, pero sin cetoacidosis. La cetoacidosis diabética (CAD) como síntoma de presentación de la diabetes tipo 2 también es poco común en adultos, pero puede ocurrir en determinadas circunstancias

<sup>1</sup> MINSa. DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet] [consultado 09 Jun 22]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud". Lima, 2018.

Los criterios de la American Diabetes Association (ADA) para el diagnóstico de la diabetes son:

1. Hemoglobina glicosilada (A1C)  $\geq 6.5\%$ , o
2. Glucosa plasmática en ayunas (F PG)  $\geq 126$  mg/dL (7 mmol/L), definido el ayuno como la no ingesta de calorías durante al menos 8 horas, o
3. Glucosa plasmática a las 2 horas  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua, o
4. En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, glucosa plasmática aleatoria  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L)

La importancia del control de glucosa radica en que la presencia de un mayor tiempo de exposición a la hiperglicemia crónica contribuye con los efectos deletéreos, instalados en memoria metabólica, lo cual conlleva al acúmulo de reactantes de glicación avanzada, condicionando un entorno más prooxidativo, proinflamatorio y protrombótico, que conducen a la disfunción endotelial y a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica,<sup>3</sup> este mayor riesgo se ha demostrado tanto en diferentes análisis observacionales como ensayos clínicos, que sugieren que incluso una reducción modesta de la glucemia tiene el potencial de prevenir muertes por complicaciones relacionadas con la diabetes, ya que las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares representan el 50-60% de toda la mortalidad en la población diabética. El estudio UKPDS demostró una disminución estimada del 14% en la mortalidad por todas las causas por una reducción del 1 % en la concentración de hemoglobina A1c y este valor fue similar al observado en otros estudios que evaluaron hemoglobina A1c como una variable continua (por 1% de cambio) en modelos multivariados de riesgos proporcionales.

### 1.1.2 Datos epidemiológicos

La diabetes mellitus es un problema crítico de salud pública que causa incapacidad y mortalidad tanto en las complicaciones agudas como crónicas de la enfermedad.<sup>4</sup> La incidencia mundial de diabetes mellitus ha crecido significativamente en los últimos 30 años y las proyecciones sugieren que tales números solo están creciendo significativamente. La prevalencia de diabetes en adultos en todo el mundo fue de aproximadamente 6,4 % en el 2010 y se predijo que aumentaría a 7,7 % en 2030 estimándose 591 millones (1 de cada 10 personas) para el año 2035 según lo calculado por la Federación Internacional de Diabetes.<sup>5</sup>

La resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y los niveles elevados de glucosa en sangre se asocian con enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica. En el estudio INTERHEART, la diabetes representó el 10 por ciento del riesgo atribuible a la población de un primer infarto al miocardio (IM). El riesgo de mortalidad por todas las causas asociado con la diabetes se ha comparado con el riesgo de mortalidad por todas las causas asociado con un infarto a miocardio previo. Si bien las causas de muerte no son

<sup>3</sup>Teruya GA. Factores de riesgo cardiovascular, asociados al mal control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Red Asistencial Rebagliati, EsSalud 2019. [TESIS]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 2021

<sup>4</sup> Wu H, Norton V, Cui K, Zhu B, Bhattacharjee S, Lu YW, Wang B, Shan D, Wong S, Dong Y, Chan SL, Cowan D, Xu J, Bielenberg DR, Zhou C, Chen H. Diabetes and Its Cardiovascular Complications: Comprehensive Network and Systematic Analyses. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Feb 17;9:841928.

<sup>5</sup> Sharma, A., Mittal, S., Aggarwal, R. et al. Diabetes and cardiovascular disease: inter-relation of risk factors and treatment. *Futur J Pharm Sci* 6, 130 (2020).

igualmente frecuentes en estos grupos (la muerte por enfermedad cardiovascular es más frecuente después de un infarto de miocardio, mientras que la muerte por causas no cardiovasculares es más frecuente en pacientes con diabetes), el informe del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de 2002 designó a la diabetes como un equivalente de riesgo de cardiopatía coronario, lo que elevó a la diabetes a la categoría de alto riesgo.<sup>6</sup>

En el informe técnico elaborado por el centro nacional de vigilancia epidemiológica de Diabetes del Ministerio de Salud en Perú, previo a la pandemia, se reportaron 19 mil nuevos casos de diabetes en el año 2018, los cuales se incrementaron a 32 mil en el año 2019.<sup>7</sup> Además, según la revisión realizado por Carrillo-Larco y Bernabé-Órtiz, la incidencia de diabetes en Perú varía entre 10 a 19.5 casos por cada 1000 personas-año de seguimiento.<sup>8</sup>

Finalmente, respecto a la mortalidad atribuible a la diabetes mellitus, el análisis secundario realizado por Huaman y colaboradores (2020)<sup>9</sup> de la base de datos original del estudio Prevalence and Factors Associated with Frailty Among Peruvian Older Adults realizado en el distrito de Bellavista-Callao, Perú, en el cual se siguieron a 1185 adultos mayores con enfermedades cardiovasculares del Servicio de Geriátrica del Centro Médico Naval del Perú por cinco años, encontraron que, los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 presentaron un riesgo de mortalidad 8% mayor que aquellos sin este antecedente (HR=1.08, 95%IC, 1.05-1.13).

### 1.1.3 Tratamiento

La selección de un objetivo apropiado de hemoglobina glucosilada (A1C; control intensivo versus moderado) debe individualizarse en función de las comorbilidades y el estado funcional, equilibrando el beneficio potencial de un control glucémico mejorado con los riesgos de hipoglucemia y aumento de peso.<sup>10</sup>

- Para la mayoría de los pacientes, un objetivo razonable de la terapia para la mayoría de los pacientes podría ser un valor de A1C menor o igual al 7 por ciento. Para lograr el objetivo de A1C, una glucosa en ayunas de 80 a 130 mg/dL (4,4 a 7,2 mmol/L) y una glucosa posprandial (90 a 120 minutos después de una comida) menor de 180 mg/dL (10 mmol/L) se han dado como objetivos, pero los niveles alcanzados más altos pueden ser suficientes.
- Pacientes mayores o con complicaciones o comorbilidades, el objetivo de A1C debe establecerse un poco más alto (p. ej., <8 por ciento o más) para pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave, pacientes con esperanza de vida limitada, niños muy pequeños o adultos mayores y personas con complicaciones avanzadas o condiciones comórbidas.

<sup>6</sup> Wilson P. Overview of established risk factors for cardiovascular disease. UpToDate. Actualizado el 30 de Marzo del 2022. Accedido el 20 de Abril del 2022.

<sup>7</sup> Revilla TL. Situación de la Diabetes según datos del Sistema de Vigilancia. Perú 2021. Accedido el 20 de Abril del 2022. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/teleconferencia/2021/SE202021/03.pdf>

<sup>8</sup> Carrillo-Larco, Rodrigo M, & Bernabé-Ortiz, Antonio. (2019). Diabetes mellitus tipo 2 en Perú: una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia en población general. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, 36(1), 26-36.

<sup>9</sup> Huamán Macha V, Herrera Pandal A, Runzer-Colmenares F., Parodi José F. 2020. Asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y la mortalidad en adultos mayores con enfermedad cardiovascular. Horizonte Médico (Lima), 20(3), e1236.

<sup>10</sup> Inzucchi S, Lupsa B. Glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Actualizado el 09 de Marzo del 2022. Accedido el 20 de abril del 2022.

Todas las pautas recomiendan adaptar los objetivos de A1C para pacientes individuales. El algoritmo de consenso de la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) recomiendan una A1C de menos del 7 % para la mayoría de las adultas no embarazadas debido a los beneficios de reducir las complicaciones microvasculares. El Colegio Americano de Médicos recomienda un A1C entre 7 y 8 por ciento. La Sociedad Estadounidense de Geriátrica sugiere un objetivo de A1C del 8 por ciento para los adultos mayores frágiles y las personas con una expectativa de vida de menos de cinco años.

El manejo glucémico incluye un componente no farmacológico inicial que incluye la intervención en el estilo de vida. Hay tres componentes principales en la terapia no farmacológica de la glucosa en sangre y la salud general en la diabetes tipo 2, ellos son la modificación dietética, el ejercicio y la reducción de peso.<sup>11</sup>

En pacientes con diabetes tipo 2, el inicio temprano de metformina en el curso de la diabetes tipo 2, suponiendo que no haya contraindicaciones, sigue siendo la recomendación de consenso, y en caso de falla de la terapia inicial, la opción es agregar un segundo agente oral o inyectable. Sin embargo, e independientemente de la respuesta inicial a la terapia, la historia natural de la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 es que las concentraciones de glucosa en sangre y A1C aumenten con el tiempo. Para seleccionar un medicamento, se utiliza la toma de decisiones compartida con un enfoque en los efectos beneficiosos y adversos dentro del contexto del grado de hiperglucemia, así como de las comorbilidades, preferencias del paciente y costo del tratamiento.<sup>12</sup>

Por otro lado, y considerando la implicancia cardiovascular asociada a la enfermedad, las agencias reguladoras como la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA, por sus siglas en inglés) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)<sup>13</sup> exigen investigar la seguridad cardiovascular de los medicamentos para la diabetes recientemente aprobados desde el 2008 y 2012 respectivamente.

Finalmente, las sugerencias terapéuticas se basan en la evidencia de ensayos clínicos y la experiencia clínica para lograr los objetivos glucémicos y minimizar los efectos adversos, con el reconocimiento de que hay una escasez de ensayos de comparación de fármacos directos de alta calidad y ensayos de larga duración o con criterios de valoración clínicos importantes, como los efectos sobre las complicaciones. Se desconocen los beneficios y riesgos a largo plazo de usar un enfoque sobre otro. Las terapias para la reducción de glucosa se resumen en la Tabla 2.

## 1.2 Descripción de la tecnología de interés

### 1.2.1 Denominación Común Internacional y formulación solicitada

#### Pioglitazona 15 mg Tableta

<sup>11</sup> Wexler DJ. Overview of general medical care in nonpregnant adults with diabetes mellitus. UpToDate. Actualizado el 20 de diciembre del 2021. Accedido el 20 de abril del 2022.

<sup>12</sup> Wexler DJ. Initial management of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Actualizado el 19 de abril del 2022. Accedido el 20 de abril del 2022.

<sup>13</sup> Cowie, M. R., & Fisher, M. (2020). SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. Nature Reviews Cardiology.

## Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos utilizados en la diabetes - Tiazolidinedionas<sup>14</sup> Código ATC: A10BG03

### 1.2.2 Farmacodinamia<sup>15</sup>

El clorhidrato de pioglitazona, un agente antidiabético de tiazolidinediona y un potente agonista del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR(gamma)), depende de la presencia de insulina para su mecanismo de acción. Su acción principal es una disminución de la resistencia a la insulina en sitios periféricos y en el hígado, lo que da como resultado un aumento de la eliminación de glucosa dependiente de la insulina y una disminución de la producción hepática de glucosa. Estos efectos se logran mediante la unión selectiva al receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR-gamma) que se encuentra en el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado. La activación de estos receptores modula la transcripción de varios genes sensibles a la insulina que controlan el metabolismo de la glucosa y los lípidos

### 1.2.3 Farmacocinética<sup>16</sup>

#### Absorción

- 1) Biodisponibilidad: En estudios con animales, la biodisponibilidad oral fue de aproximadamente el 50 %
- 2) Efectos de la comida: No clínicamente significativo (el AUC no cambia), sin embargo se retrasa el tiempo hasta la concentración máxima de 3 a 4 horas cuando se administra con alimentos,

#### Distribución

- 1) Unión a proteínas: superior al 99%, la pioglitazona, junto con sus metabolitos, se une principalmente a la albúmina sérica.
- 2) Volumen de Distribución: 0,63 +/- 0,41 L/kg de peso corporal.

#### Metabolismo

- 1) Sitios de metabolismo y cinética: Se metaboliza extensamente en el Hígado a través de la hidroxilación y la oxidación a metabolitos activos (principalmente M-III y M-IV) e inactivos. Las isoformas del citocromo (CYP) P450 implicadas en el metabolismo hepático de la pioglitazona son CYP2C8 y CYP3A4. La isoforma extrahepática, CYP1A1, también participa en el metabolismo de la pioglitazona.

#### Excreción

- 1) Excreción Renal: 15% a 30%.

<sup>14</sup> Pioglitazona. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [citado 10 de junio de 2022]. Disponible en: [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=A10BG03](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=A10BG03)

<sup>15</sup> Pioglitazone. Mechanism of action. (2022). In Micromedex (Columbia Basin College Library ed.) [Electronic version]. Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics. Retrieved June 16, 2022, from <http://www.micromedexsolutions.com/>

<sup>16</sup> Pioglitazone. Pharmacokinetics. (2022). In Micromedex (Columbia Basin College Library ed.) [Electronic version]. Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics. Retrieved June 16, 2022, from <http://www.micromedexsolutions.com/>

- 2) Excreción Biliar: Se prevé que la mayor parte de la dosis oral de pioglitazona se excrete sin cambios o como metabolitos en la bilis y luego se elimine en las heces
- 3) Clearance: 5 a 7 L/h.
- 4) Vida media: la vida media de eliminación en pacientes jóvenes es de 3 a 7 horas y en pacientes geriátricos se prolonga aproximadamente a 10 horas. La eliminación total de la pioglitazona es de 16 a 24 horas (incluyendo sus metabolitos).

1.2.4 Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

**Tabla 3.** Indicaciones aprobadas según agencias reguladoras

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA <sup>17</sup>	EMA <sup>18</sup>

<sup>17</sup> Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. [Internet] [consultado 10 Jun 22]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

<sup>18</sup> Pioglitazone. European Medicines Agency (EMA). Medicines. [Internet] [consultado 22 Jun 22]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pioglitazone-accord-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pioglitazone-accord-epar-product-information_en.pdf)

<p><b>PIOGLITAZONA 15 MG TABLETA</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● como monoterapia en pacientes no controlados solo con dieta y ejercicio, para disminuir los niveles de glucosa en sangre en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente, NIDDM).</li> <li>● en combinación con una sulfonilurea o metformina cuando la dieta y el ejercicio más el agente único no dan como resultado un control glucémico adecuado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● como monoterapia           <ul style="list-style-type: none"> <li>- en pacientes adultos (particularmente pacientes con sobrepeso) inadecuadamente controlados con dieta y ejercicio para quienes la metformina no es apropiada debido a contraindicaciones o intolerancia.</li> </ul> </li> <li>● como terapia oral dual en combinación con           <ul style="list-style-type: none"> <li>- metformina, en pacientes adultos (particularmente pacientes con sobrepeso) con control glucémico insuficiente a pesar de la dosis máxima tolerada de monoterapia con metformina</li> <li>- una sulfonilurea, solo en pacientes adultos que muestran intolerancia a la metformina o para quienes la metformina está contraindicada, con control glucémico insuficiente a pesar de la dosis máxima tolerada de monoterapia con una sulfonilurea.</li> </ul> </li> <li>● como triple terapia oral en combinación con           <ul style="list-style-type: none"> <li>- metformina y una sulfonilurea, en pacientes adultos (particularmente pacientes con sobrepeso) con control glucémico insuficiente a pesar de la terapia oral doble.</li> </ul> </li> <li>● La pioglitazona también está indicada en combinación con insulina en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 con control glucémico insuficiente con insulina para quienes la metformina no es apropiada debido a contraindicaciones o intolerancia</li> </ul>
--	--	--

### Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

Pioglitazona no se encuentra incluida en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.<sup>19</sup>

### Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

Pioglitazona no se encuentra incluido en el PNUME.<sup>20</sup>

## 2 PREGUNTA CLÍNICA

<sup>19</sup> World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd edition. 2021. [Internet] [consultado 29 Mar 22]. Disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

<sup>20</sup> MINSA. RM 1361-2018/MINSA. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud. Lima, 2018.

La evaluación consta de diferentes preguntas PICO, las cuales se detallan a continuación.

**Formulación PICO:**

<b>Población</b>	Pacientes adultos con diabetes tipo 2 (particularmente aquellos con sobrepeso), un control glucémico inadecuado a pesar de doble terapia.
<b>Intervención</b>	Pioglitazona + Metformina + Sulfonilurea
<b>Comparador</b>	Insulina
<b>Outcome (Desenlace)</b>	Control de glicemia Calidad de vida Eventos adversos

<b>Población</b>	Pacientes adultos con diabetes tipo 2 (particularmente aquellos con sobrepeso), un control glucémico inadecuado independientemente de la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia
<b>Intervención</b>	Pioglitazona + Metformina
<b>Comparador</b>	Insulina o Sulfonilurea
<b>Outcome (Desenlace)</b>	Control de glicemia Calidad de vida Eventos adversos

<b>Población</b>	Pacientes adultos con diabetes tipo 2 (particularmente aquellos con sobrepeso), un control glucémico inadecuado independientemente de la dosis máxima tolerada de sulfonilurea en monoterapia
<b>Intervención</b>	Pioglitazona + Sulfonilurea
<b>Comparador</b>	Insulina
<b>Outcome (Desenlace)</b>	Control de glicemia Calidad de vida Eventos adversos

<b>Población</b>	Pacientes adultos con diabetes tipo 2 (particularmente aquellos con sobrepeso), o hígado graso en los que no se logra un control adecuado con dieta y ejercicio y que no pueden recibir metformina por contraindicaciones o intolerancia.
------------------	---

<b>Intervención</b>	Pioglitazona
<b>Comparador</b>	Insulina o Sulfonilurea
<b>Outcome (Desenlace)</b>	Control de glicemia Calidad de vida Eventos adversos

### 3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

#### 3.1 Estrategia de búsqueda

##### **Tipos de estudios:**

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>21</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

##### **Fuentes de información:**

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1.

#### 3.2 Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:

<sup>21</sup>Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

- Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
- Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

### 3.3 Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

### 3.4 Estudios identificados y seleccionados

#### Sumarios

- DYNAMED.
- UPTODATE.
- BEST PRACTICE.

#### Guías de práctica clínica

Se encontraron 8 guías de práctica clínica

#### Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)

Se encontraron 2 ETS:

#### Revisiones sistemáticas

Se encontró 1 revisión sistemática de efectividad y 1 de seguridad

#### Estudios comparativos de eficacia y seguridad

Cinco ensayos controlados aleatorizados (ECA)

Tres estudios observacionales

## 4 RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

### 4.1 SUMARIOS

#### **UPTODATE**

#### **Initial management of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes mellitus<sup>22</sup>**

El sumario refiere que para los pacientes que tienen intolerancia gastrointestinal a la metformina, se debe empezar con una titulación más lenta y se debe asegurar de que el paciente tome el medicamento con alimentos o se debe cambiar a una formulación de liberación prolongada que pueda mejorar la tolerabilidad. No obstante, para los pacientes

<sup>22</sup> Wexler DJ. Initial management of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Actualizado el 19 de abril del 2022. Accedido el 20 de abril del 2022.

que todavía no pueden tolerar la metformina o tienen contraindicaciones para ella, la elección del medicamento hipoglucemiante alternativo está guiado inicialmente por las comorbilidades del paciente y, en particular, la presencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD, por sus siglas en inglés) o enfermedad renal crónica albuminúrica.

Bajo este contexto, se menciona el uso de pioglitazona en pacientes sin enfermedad cardiovascular o renal con niveles de hemoglobina glicosada menores o iguales al 9 por ciento como una de las opciones junto con la insulina, los agonistas del receptor GLP-1, sulfonilureas, inhibidores de SGLT2, inhibidores de DPP-4 o repaglinida. Cada una de estas opciones tiene ventajas, beneficios y riesgos individuales que fueron descritas previamente.

El apartado menciona el uso de pioglitazona en dos situaciones:

1. **Preocupaciones de costo:** si el costo es la preocupación predominante, una sulfonilurea de acción corta o intermedia, como glipizida o glicemipirida, sigue siendo una alternativa razonable. La elección de la sulfonilurea equilibra la eficacia hipoglucemiante, la disponibilidad universal y el bajo costo con el riesgo de hipoglucemia y aumento de peso. La pioglitazona, que es genérica y otro agente oral de costo relativamente bajo, también se puede considerar en pacientes con contraindicaciones específicas para la metformina y las sulfonilureas. Sin embargo, el riesgo de aumento de peso, insuficiencia cardíaca, fracturas y el posible aumento del riesgo de cáncer de vejiga plantean la preocupación de que los riesgos generales y el costo de la pioglitazona puedan acercarse o superar sus beneficios.
2. **Riesgo de hipoglucemia:** si evitar la hipoglucemia es una prioridad (es decir, debido a un trabajo potencialmente peligroso), los agonistas del receptor de GLP-1, los inhibidores de SGLT2, los inhibidores de DPP-4 o la pioglitazona son opciones, ya que están asociados con un bajo riesgo de hipoglucemia

### Thiazolidinediones in the treatment of type 2 diabetes mellitus<sup>23</sup>

El apartado indica que actualmente en Estados Unidos se encuentran disponibles dos tiazolidinedionas (rosiglitazona y pioglitazona). En 2010, la Agencia Europea de Medicamentos suspendió las ventas de rosiglitazona y, en junio de 2011, las Agencias de Medicamentos de Francia y Alemania también suspendieron el uso de pioglitazona, debido a la preocupación de que los riesgos generales superen los beneficios de rosiglitazona y pioglitazona. Una tercera tiazolidinediona, la troglitazona, fue el primer fármaco de esta clase y se retiró del mercado porque causaba disfunción hepática y, en algunos pacientes, insuficiencia hepática.

En general, las tiazolidinedionas no se prescriben como terapia inicial en pacientes con diabetes tipo 2. En raras ocasiones, la pioglitazona puede desempeñar un papel como terapia inicial en pacientes que tienen contraindicaciones para otros agentes orales (p. ej., metformina, sulfonilureas), que rechazan las terapias inyectables (p. ej., insulina, agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón [GLP-1]) y en quienes los medicamentos como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) o los inhibidores

<sup>23</sup> Inzucchi SE, Lupsa B. Thiazolidinediones in the treatment of type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Actualizado el 14 de Junio del 2022. Accedido el 22 de abril del 2022.

del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) no pueden costearse o se considera que son menos efectivos.

Como monoterapia, el uso de tiazolidinedionas ofrecen una reducción de esperada en la hemoglobina glicosilada entre 0.5 a 1.4%, sin embargo, la pioglitazona se prescribe más a menudo como terapia de segunda línea o, más comúnmente, como terapia de tercera línea, cuando otros agentes orales en combinación no dan como resultado un control glucémico adecuado, especialmente cuando el costo es una preocupación importante (la pioglitazona está disponible como un medicamento genérico de bajo costo).

La pioglitazona aún puede ofrecer una ventaja en ciertos entornos clínicos; por ejemplo, en el contexto de alto riesgo de hipoglucemia, resistencia severa a la insulina, esteatohepatitis no alcohólica coexistente o accidente cerebrovascular reciente. Sin embargo, los riesgos de aumento de peso, insuficiencia cardíaca, fracturas y preocupaciones persistentes sobre un posible pequeño aumento en el riesgo de cáncer de vejiga requieren una discusión cuidadosa de riesgo-beneficio con el paciente. Se deben usar dosis más bajas cuando sea posible para mitigar estas posibles consecuencias adversas, particularmente el aumento de peso y el edema. Como principio fundamental, la elección y las dosis de las terapias para la diabetes mellitus tipo 2 deben individualizarse.

Respecto a los efectos cardiovasculares, el resumen refiere que cualquier posible beneficio cardiovascular de la pioglitazona debe sopesarse frente al mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, aumento de peso, retención de líquidos y fracturas. El resumen menciona también que los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) generalmente se mantuvieron constantes cuando se usó la monoterapia o la terapia combinada con pioglitazona mientras que los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) aumentaron aproximadamente un 10 por ciento. Información adicional respecto a los efectos cardiovasculares fue ilustrada por un metanálisis de **Lincoff y colaboradores (2007)**<sup>24</sup> de 19 ensayos de pioglitazona para el tratamiento de la diabetes tipo 2. El infarto al miocardio ocurrió en 131 pacientes (1.5 por ciento) en el grupo de pioglitazona y 159 (2 por ciento) en el grupo de comparación (placebo, metformina, sulfonilurea, rosiglitazona; HR 0,81, IC 95% 0,64-1,02). El criterio principal de valoración compuesto de muerte, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal se produjo en el 4,4 y el 5,7 por ciento de los pacientes de los grupos de pioglitazona y de control, respectivamente (HR 0,82, IC del 95 % 0,72-0,94). El mayor de los ensayos incluidos en el metanálisis se diseñó específicamente para evaluar los resultados cardiovasculares. El ensayo **Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive)**<sup>25</sup> evaluó el efecto de la pioglitazona sobre los eventos cardiovasculares y la mortalidad en 5238 pacientes con diabetes tipo 2 y complicaciones macrovasculares establecidas (IM previo, accidente cerebrovascular, cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria, enfermedad coronaria aguda o arteriopatía periférica sintomática). Hubo un efecto no significativo en el resultado primario predefinido del estudio (compuesto de mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no mortal e infarto de miocardio silencioso, accidente cerebrovascular, síndrome coronario agudo, intervención quirúrgica en las arterias coronarias o de la

<sup>24</sup> 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 Sep 12;298(10):1180-8.

<sup>25</sup> Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, 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 randomised controlled trial. Lancet. 2005 Oct 8;366(9493):1279-89.

pierna, o amputación de la pierna; 19,7 frente a 21,7 por ciento, HR 0,90, IC 95% 0,80-1,02). Sin embargo, hubo una disminución significativa en el criterio principal de valoración secundario (compuesto de mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal) en el grupo de pioglitazona (11,6 frente a 13,6 por ciento, HR 0,84, IC del 95 % 0,72-0,98). La hospitalización por insuficiencia cardíaca fue más frecuente en el grupo de pioglitazona, y el número de episodios contrarrestó la disminución del número de eventos cardiovasculares adversos mayores. En análisis de subgrupos, la pioglitazona redujo el riesgo de infarto de miocardio subsiguiente en pacientes con infarto de miocardio previo (5.3 versus 7.2 por ciento con placebo, HR 0.72) y accidente cerebrovascular subsiguiente en aquellos con accidente cerebrovascular previo (5.6 versus 10.2 por ciento con placebo, HR 0.53, 95% IC 0.34-0.85).<sup>26</sup>

En otros ensayos en pacientes con resistencia a la insulina y accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio reciente, la pioglitazona redujo la incidencia de síndrome coronario agudo y accidente cerebrovascular, pero aumentó el riesgo de aumento de peso, edema y fractura. El riesgo de insuficiencia cardíaca no aumentó, aunque a los investigadores se les permitió disminuir la dosis del fármaco del estudio por edema o aumento de peso durante el ensayo. Las dosis más bajas de pioglitazona (15 y 30 mg por día) pueden conferir gran parte del beneficio cardiovascular con menos efectos adversos que la dosis completa de 45 mg por día. Estas dosis parecen ser más utilizadas en aquellos que todavía recetan esta tiazolidinediona.

Por otro lado, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y esteatohepatitis no alcohólica (NASH) comprobada por biopsia, la pioglitazona mejora la fibrosis, así como la inflamación y la esteatosis. Aunque la terapia inicial para la diabetes mellitus tipo 2 es típicamente con metformina, que no mejora la histología hepática, el impacto beneficioso sobre la histología hepática con ciertos otros agentes sensibilizadores a la insulina podría ser una consideración al elegir una segunda línea o como agente para pacientes con NASH que no pueden tomar metformina o necesitan terapia adicional para bajar la glucosa. En este contexto, la pioglitazona y los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) (p. ej., liraglutida) son opciones razonables. Los beneficios potenciales de estos fármacos deben equilibrarse con sus efectos adversos asociados. Varios ensayos han demostrado el impacto de estos agentes en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, dentro de los cuales la pioglitazona mejora los parámetros bioquímicos e histológicos del hígado en estos pacientes. El efecto de las tiazolidinedionas en los parámetros histológicos de NASH se examinó en un metanálisis de cuatro ensayos que compararon las tiazolidinedionas con placebo en 334 pacientes con NASH. El análisis encontró que, en comparación con el placebo, las tiazolidinedionas tenían más probabilidades de mejorar los parámetros histológicos hepáticos, como la degeneración balonzante (OR 2,1, IC del 95 %: 1,3 a 3,4), la inflamación lobulillar (OR 2,6, IC del 95 %: 1,7 a 4,0) y la esteatosis (OR 3,4, IC 95% 2,2-5,3). No se observó mejoría en la fibrosis cuando se examinaron todas las tiazolidinedionas, pero cuando el análisis se limitó a tres estudios que usaron pioglitazona, hubo una mejoría significativa en la fibrosis entre los pacientes tratados con pioglitazona en comparación con placebo (OR 1,7, IC del 95 % 1,0-2,8).<sup>27</sup> Sin embargo, es probable que se requiera un tratamiento a

<sup>26</sup> Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Scherthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J; PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke*. 2007 Mar;38(3):865-73.

<sup>27</sup> Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jan;35(1):66-75.

largo plazo para lograr un beneficio clínicamente importante porque las mejoras observadas con la pioglitazona pueden revertirse si se suspende el fármaco.<sup>28</sup>

### **Glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus<sup>29</sup>**

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y, quizás en menor medida, la pioglitazona, se han asociado con una incidencia reducida de eventos cardiovasculares adversos mayores, principalmente en individuos con enfermedad cardiovascular preexistente. Los inhibidores de SGLT2 también parecen reducir los resultados adversos de la insuficiencia cardíaca y la progresión de la enfermedad renal crónica, y este beneficio se aplica tanto a las personas con ECV como a las que no las tienen. Por el contrario, la pioglitazona aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca.

### **Management of persistent hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus<sup>30</sup>**

Para los pacientes con hiperglucemia persistente mientras toman metformina (2000 mg por día o una dosis máxima tolerada más baja), la elección de un segundo medicamento debe individualizarse en función de la eficacia, el riesgo de hipoglucemia, las condiciones comórbidas del paciente, el impacto en el peso, los efectos secundarios, y costo. En particular, la pioglitazona no suele ser un agente de primera elección debido a los efectos adversos, incluido el aumento del riesgo de aumento de peso, retención de líquidos, insuficiencia cardíaca, fracturas y el posible aumento del riesgo de cáncer de vejiga. Puede desempeñar un papel en el tratamiento de pacientes seleccionados con resistencia severa a la insulina, NASH (o enfermedad del hígado graso no alcohólico), con bajo riesgo de fractura. Los efectos adversos de la pioglitazona pueden minimizarse usando de 15 a 30 mg en lugar de la dosis de 45 mg (la más alta).

## **DYNAMED**

### **Diabetes Mellitus Type 2 in Adults<sup>31</sup>**

El uso de tiazolidinediona se encuentra de las opciones terapéuticas para los pacientes sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica junto con los inhibidores de SGLT2, sulfonilureas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-4) o agonistas del receptor de GLP-1.

Así mismo, el sumario menciona que la dosis baja de tiazolidinediona no está bien estudiada para los efectos de la enfermedad cardiovascular, podría tolerarse mejor, sin embargo, no se recomiendan las tiazolidinedionas en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática debido a la asociación con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca.

<sup>28</sup> Chopra S, Lai M. Management of nonalcoholic fatty liver disease in adults. UpToDate. Actualizado el 01 de abril del 2022. Accedido el 20 de Junio del 2022.

<sup>29</sup> Inzucchi SE. Glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Actualizado el 04 de abril del 2022. Accedido el 20 de abril del 2022.

<sup>30</sup> Wexler DJ. Management of persistent hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Actualizado el 21 de abril del 2022. Accedido el 22 de abril del 2022.

<sup>31</sup> Malkani S. DynaMed. Diabetes Mellitus Type 2 in Adults. EBSCO Information Services. Accessed Abril 20, 2022. <https://www.dynamed.com/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults>

## Glucose-lowering Medications in Patients at High Cardiovascular Risk<sup>32</sup>

Las tiazolidinedionas (como pioglitazona y rosiglitazona) pueden empeorar o causar insuficiencia cardíaca en algunos pacientes; después de comenzar con las tiazolidinedionas o después de aumentar la dosis, se debe monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (como disnea, edema o aumento rápido de peso). La pioglitazona y la rosiglitazona están contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase III o IV establecida por la New York Heart Association, y han sido retiradas del mercado en algunos países europeos.

## Glitazonas<sup>33</sup>

El apartado del sumario refiere que las glitazonas (pioglitazona y rosiglitazona) generalmente no se recomienda como fármaco de elección, que están asociadas con una disminución del 1 % al 1,25 % en los niveles de HbA1c (nivel 3 [sin evidencia directa]) Las glitazonas son eficaces como tratamiento complementario para reducir la hemoglobina glicosilada, pero hay poca evidencia que respalde una mayor eficacia en comparación con otros fármacos como monoterapia (nivel 3 [falta de evidencia directa]) No se ha demostrado claramente que la pioglitazona mejore los resultados clínicamente relevantes, pero puede reducir el riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (evidencia de nivel 2 [nivel medio])

## Nonalcoholic Fatty Liver Disease<sup>34</sup>

Junto con la vitamina E se considera una opción para el tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica (NASH) comprobada por biopsia (recomendación débil).

Los riesgos y beneficios de la pioglitazona deben considerarse cuidadosamente antes de su uso debido a los riesgos de: falla hepática, insuficiencia cardíaca, particularmente en ancianos mayores de 65 años, retención de líquidos y edema, cáncer de vejiga (no recomendado en pacientes en tratamiento activo), fractura de hueso, edema macular y efectos adversos en el embarazo.

## BMJ BEST PRACTICE

### Diabetes tipo 2 en adultos<sup>35</sup>

Si la metformina está contraindicada o no se tolera, considere el tratamiento farmacológico inicial con:

- Un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) (p. ej., alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina), o
- Pioglitazona (una tiazolidinediona), o
- Una sulfonilurea (p. ej., gliclazida, glimepirida).

<sup>32</sup> Ferris HA. DynaMed. Glucose-lowering Medications in Patients at High Cardiovascular Risk. EBSCO Information Services. Accessed Abril 20, 2022. <https://www.dynamed.com/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults>

<sup>33</sup> Andrikopoulou E. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. EBSCO Information Services. Accessed Abril 20, 2022. <https://www.dynamed.com/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults>

<sup>34</sup> Mukherjee S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. EBSCO Information Services. Accessed Junio 20, 2022. Disponible en: <https://www.dynamed.com/condition/nonalcoholic-fatty-liver-disease-nafld>

<sup>35</sup> Diabetes Tipo 2 en adultos. BMJ Best Practice. Actualizado el 02 Dic, 2021. Accedido el 20 de abril del 2022.

La pioglitazona reduce el nivel de glucemia de forma eficaz, pero más que duplica el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva y suele provocar aumento de peso y edemas. La pioglitazona puede provocar anemia y aumentar la tasa de fracturas tanto en mujeres como en hombres. El uso de pioglitazona se asocia a un pequeño aumento del riesgo de cáncer de vejiga, por lo cual, la pioglitazona no es una opción adecuada si el paciente presenta cualquiera de estas afecciones:

- Insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia cardíaca
- Deterioro hepático
- Cetoacidosis diabética
- Cáncer de vejiga actual o con antecedentes
- Hematuria macroscópica no investigada.

## 4.2 Guías de Práctica Clínica

### **Tratamiento farmacológico oral de la diabetes mellitus tipo 2: una actualización de la guía de práctica clínica del Colegio Estadounidense de Médicos (2017).<sup>36</sup>**

En su actualización se recomienda que los médicos consideren agregar una sulfonilurea, una tiazolidinediona, un inhibidor de SGLT-2 o un inhibidor de DPP-4 a la metformina para mejorar el control glucémico cuando se considere una segunda terapia oral. (Grado: recomendación débil; evidencia de calidad moderada).

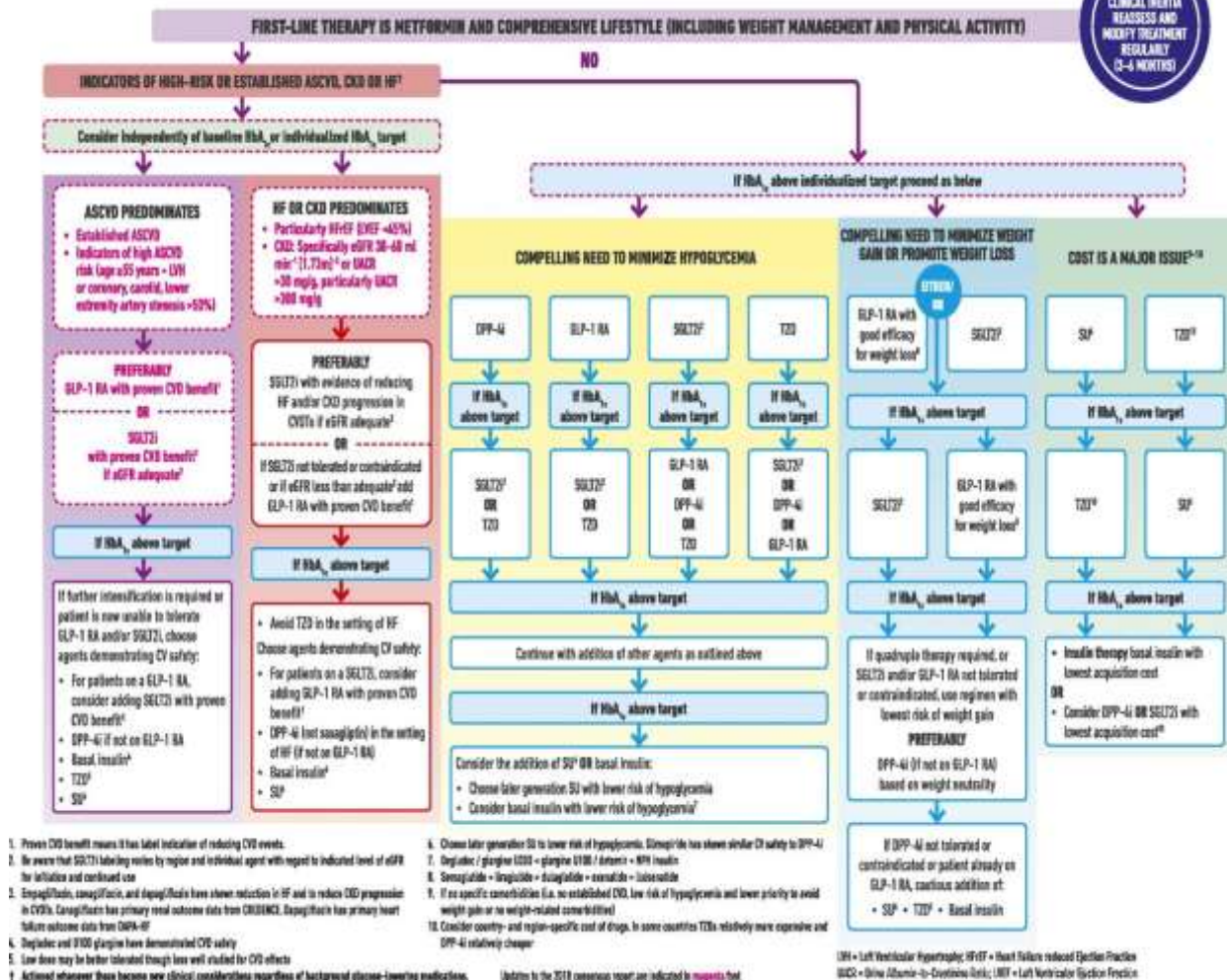
### **Actualización de 2019 a: Manejo de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2, 2018. Un informe de consenso de la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) (2020)<sup>37</sup>**

Se menciona el uso del grupo de tiazolidinedionas dependiendo de la situación clínica o coste según la figura 1.

<sup>36</sup> Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians, Fitterman N, Horwath C, Kansagara D, McLean RM, Wilt TJ. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017 Feb 21;166(4):279-290..

<sup>37</sup> Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020 Feb;43(2):487-493.

## GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH



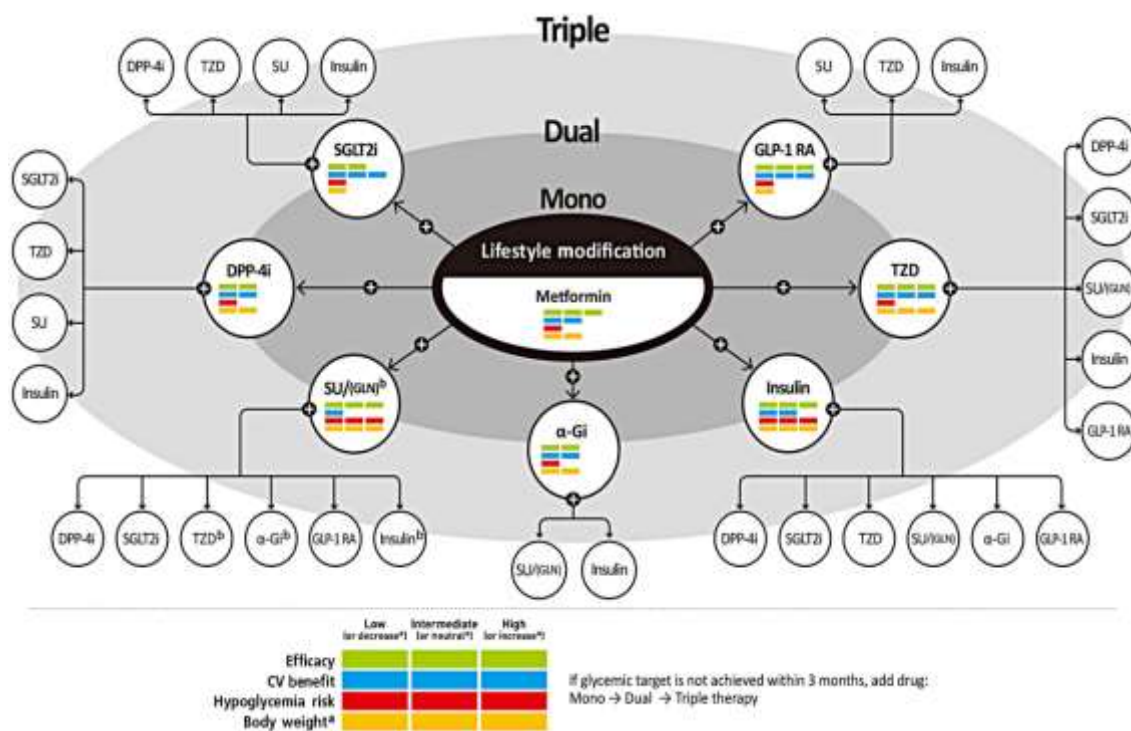
**Figura 1.** Medicamentos para reducir la glucosa en la diabetes tipo 2: enfoque general. RA, agonista del receptor, SU, sulfonilureas; TZD, tiazolidinedionas.

### Directrices 2019 de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares desarrolladas en colaboración con la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) (2020)<sup>38</sup>

Se menciona el uso de tiazolidinedionas como agentes de segunda o tercera línea en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica (o en riesgo de ella) acorde al algoritmo presentado en la figura 2. No obstante, el uso de pioglitazona en pacientes con falla cardíaca no está recomendado (Recomendación de grado III A).

<sup>38</sup> Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020 Jan 7;41(2):255-323.





**Figura 3.** Algoritmo de terapia antihiper glucemiante para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

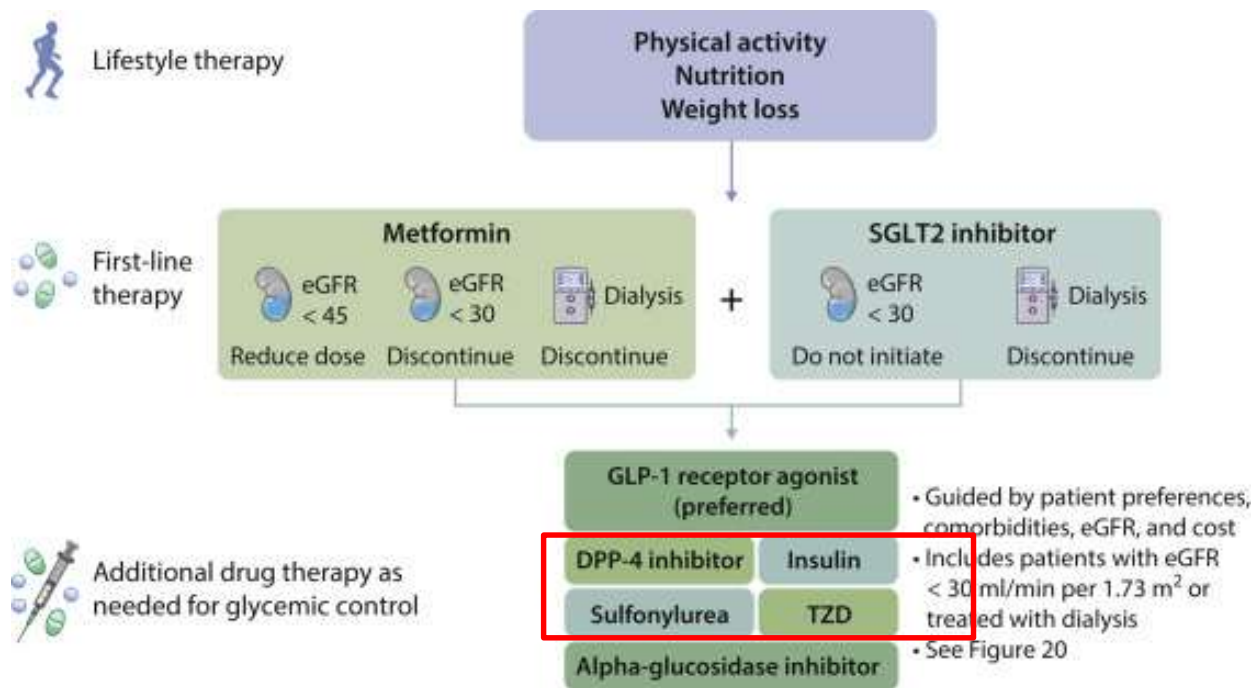
Para la DM2 recién diagnosticada, recomienda comenzar con la modificación del estilo de vida en el momento del diagnóstico y mantener estos cambios posteriormente durante la duración del tratamiento. El objetivo de hemoglobina glicosilada es  $<6,5\%$ ; si esto no se logra dentro de los 3 meses posteriores a la implementación de la modificación del estilo de vida, entonces se debe iniciar de inmediato el uso de un agente antihiper glucémico. Si el nivel de HbA1c es  $<7,5\%$ , la monoterapia con metformina es la opción preferida para la farmacoterapia junto con la modificación del estilo de vida. Si hay contraindicaciones para la metformina o efectos secundarios, se ha de considerar otras opciones de monoterapia, como un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4i), inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2i), tiazolidinediona (TZD), péptido similar al glucagón 1 agonistas del receptor (GLP-1 RA), sulfonilurea (SU), inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa ( $\alpha$ -Gi) o insulina como terapia inicial según la condición del paciente. Si el nivel inicial de HbA1c es  $\geq 7,5\%$  o el objetivo de HbA1c no se alcanza dentro de los 3 meses de monoterapia, se puede considerar la terapia de combinación dual. En este caso, se añade un fármaco de segunda línea a la metformina; sin embargo, se puede utilizar cualquier otra combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción dependiendo de las características clínicas del paciente. Si el objetivo de HbA1c no se alcanza dentro de los 3 meses posteriores al inicio de la terapia dual, entonces se procede a la terapia de combinación triple.

En ningún orden particular de preferencia, se debe considerar para este arreglo la eficacia, el beneficio cardiovascular, el riesgo de hipoglucemia, el impacto del peso corporal y la presencia de datos clínicos en la población coreana.

### Manejo de la diabetes en la enfermedad renal crónica - KDIGO (2020)<sup>40</sup>

Las guías KDIGO en su actualización del año 2020 recomiendan tratar a los pacientes con DM2, ERC y FGe  $\geq 30$  ml/min por  $1,73$  m<sup>2</sup> con un SGLT2i (1A).

La guía indica además dentro de sus puntos de práctica lo siguiente: El control de la glucemia para pacientes con DM2 y ERC debe incluir terapia de cambios en el estilo de vida, tratamiento de primera línea con metformina y un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2i), y terapia farmacológica adicional según sea necesario para el control de la glucemia, no obstante, dado el caso que no se logre el objetivo, o no se puedan utilizar estas intervenciones por intolerancias u otras restricciones, es probable que se necesiten agentes antihiper glucémicos distintos de metformina y SGLT2i. En general, se prefieren los agonistas de receptor GLP-1 debido a sus beneficios cardiovasculares demostrados, particularmente entre pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, y posibles beneficios renales. También se pueden usar otras clases de antihiper glucémicos, teniendo en cuenta los factores del paciente que se detallan en las Figura 4 y 5.



**Figura 4.** Algoritmo de tratamiento para la selección de fármacos antihiper glucemiantes para pacientes con DT2 y ERC. El icono de riñón indica la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR; ml/min por  $1,73$  m<sup>2</sup>); el icono de la máquina de diálisis indica diálisis. ERC, enfermedad renal crónica; DPP-4, dipeptidil peptidasa-4; GLP-1, péptido-1 similar al glucagón; SGLT2, cotransportador de sodio-glucosa-2; DT2, diabetes tipo 2; TZD, tiazolidinediona.

<sup>40</sup> Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020 Oct;98(4S):S1-S115.



## **Estándares de atención médica en diabetes de la Asociación Americana de Diabetes (ADA, 2022)<sup>42</sup>**

En personas con un control subóptimo de la glucosa en sangre, especialmente aquellas que requieren grandes dosis de insulina, el uso complementario de una tiazolidinediona o un inhibidor de SGLT2 puede ayudar a mejorar el control y reducir la cantidad de insulina necesaria, aunque se deben considerar los posibles efectos secundarios, no obstante, en su apartado de enfermedad cardiovascular, menciona que los datos sobre los efectos de los agentes hipoglucemiantes en los resultados de la insuficiencia cardíaca han demostrado que las tiazolidinedionas tienen una relación fuerte y constante con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, se debe evitar el uso de tiazolidinedionas en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática.

## **Las Guías de Práctica Clínica en Diabetes para la Prevención y Manejo de la Diabetes en Canadá (CPG): Manejo Farmacológico Glucémico de la Diabetes Tipo 2 en Adultos: Actualización (2020)<sup>43</sup>**

Para los pacientes sin CVD en los que no se alcanzan los objetivos glucémicos con su tratamiento antihiper glucémico actual, las directrices de 2018 recomiendan agentes incretinas (DPP4i o GLP1-RA) o SGLT2i sobre los secretagogos de insulina, insulina y TZD para mejorar el control glucémico si hay un menor riesgo de hipoglucemia y/o ganancia de peso eran prioridades.

Esta recomendación se basó en meta-análisis que resumieron comparaciones directas de combinaciones basadas en metformina. Para el control glucémico, estos estudios mostraron que las combinaciones de metformina con una sulfonilurea, TZD, SGLT2i, DPP4i o GLP1-RA tienen beneficios de reducción de A1C ampliamente comparables. Teóricamente, la insulina no tiene un límite de dosis y se esperaría que tuviera el mayor potencial para reducir la A1C (aunque los aumentos de dosis pueden verse limitados por la hipoglucemia y las dosis más altas de insulina pueden volverse costosas). Por el contrario, se demostró que los agentes tienen efectos diferenciales sobre el riesgo de hipoglucemia y el cambio de peso. El riesgo de hipoglucemia es menor con TZD, DPP4i, SGLT2i y GLP1-RA en comparación con las sulfonilureas y la insulina. Para el peso, la TZD, la insulina y las sulfonilureas están asociadas con la mayor ganancia de peso (1,5 a 5,0 kg), DPP4i tiene un efecto neutral sobre el peso y GLP1-RA y SGLT2i conducen a la pérdida de peso.

## **5 EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

### **ARGENTINA**

#### **Tiazolidinedionas en diabetes mellitus tipo 2 - IECS 2020<sup>44</sup>**

<sup>42</sup> American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):S144–S174

<sup>43</sup> Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada*. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S1-S325.

<sup>44</sup> Donato M, Ciapponi A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A. Tiazolidinedionas en diabetes mellitus tipo 2. *Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 710*, Buenos Aires, Argentina. Enero 2019. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

Evidencia de alta calidad muestra que el uso de pioglitazona en segunda línea o subsiguientes como monoterapia, o como terapia doble con metformina y en terapia triple con metformina y sulfonilureas no presenta diferencias en mortalidad por cualquier causa, de origen cardiovascular o de eventos adversos serios frente al resto de los hipoglucemiantes orales, agonistas del receptor del agonista del receptor del péptido-1 similar a glucagón (GLP-1) e insulina en diabetes mellitus tipo 2. Evidencia de alta calidad muestra que el uso de pioglitazona en primera línea como monoterapia no reduce la concentración de hemoglobina glicosilada frente a metformina. En segunda línea el uso de pioglitazona con metformina reduce levemente la concentración de hemoglobina glicosilada frente a metformina sola o combinada con inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), pero no frente metformina con sulfonilureas.

## SUIZA

### Glinides and Glitazones for Type 2 Diabetes Mellitus - 2020<sup>45</sup>

La base de evidencia que aborda el uso de pioglitazona sola o en combinación con sulfonilureas, metformina y/o insulina para el tratamiento de la DM2 se compone de un número moderado de ECAs con muestras de gran tamaño y un seguimiento de más de un año. La evidencia limitada de un ECA grande favoreció a la pioglitazona sobre el placebo (además de los medicamentos en curso) para MACE; sin embargo, este hallazgo no se repitió en otros tres estudios controlados con placebo o sin tratamiento, y otros dos estudios controlados activos; todos los cuales no informaron diferencias entre los grupos para MACE y resultados compuestos similares.

La evidencia limitada sugiere que la pioglitazona puede estar asociada con un mayor riesgo de ciertos eventos adversos, que incluyen insuficiencia cardíaca, edema y aumento de peso en comparación con los grupos que no reciben pioglitazona, sulfonilurea y/o metformina. La pioglitazona se puede asociar con menos episodios de hipoglucemia en comparación con los regímenes de sulfonilureas y se puede asociar con mejoras en la presión arterial en comparación con la ausencia de pioglitazona. El conjunto general de pruebas estuvo limitado con mayor frecuencia por la imprecisión. Los intervalos de confianza fueron relativamente grandes para muchos resultados y con frecuencia no se realizaron análisis estadísticos. Las razones de la heterogeneidad entre los estudios pueden atribuirse a las diferencias en las poblaciones de pacientes (algunos estudios incluyeron pacientes con factores de riesgo de eventos macrovasculares, mientras que otros excluyeron a los pacientes en riesgo) y las combinaciones de tratamientos.

Aunque se encuentran disponibles estudios con tamaños de muestra más pequeños y/o duración de seguimiento más corta, es poco probable que tengan suficiente poder estadístico y duración de seguimiento para contribuir con información significativa para los resultados de interés en este informe.

## 6 RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

<sup>45</sup> Goines P, Wines R, Calloway M, Nass P, Zieve D. Swiss Federal Office of Public Health, Health Technology. Assessment Section. Glinides and Glitazones for Type 2 Diabetes Mellitus. Short Report. April 6, 2020

## 6.1 Revisiones Sistemáticas

No se encontraron revisiones sistemáticas en población intolerante a metformina o con contraindicación a la misma.

Por otro lado, se encontraron dos meta-análisis. La revisión sistemática de **Peng y col (2018)**<sup>46</sup> que evalúa el uso de la combinación de pioglitazona y metformina versus la combinación de glibenclamida y metformina. No obstante, los datos corresponden solo al estudio de Derosa (2011), motivo por el cual se resumen los resultados mostrados por el estudio original, quienes reclutaron a 201 pacientes caucásicos diabéticos tipo 2 de edad  $\geq 18$  años de cualquier sexo según los criterios de las directrices de la ESC (Sociedad Europea de Cardiología) y la EASD (Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes), y con diabetes tipo 2 no controlada diabetes mellitus (DM2) [definida como la presencia de un valor de hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>)  $> 62$  mmol/mol o 7,0 % en terapia con dieta, actividad física y metformina (dosis media:  $1700 \pm 850$  mg/día)]. Los pacientes fueron asignados a recibir, además de dieta, actividad física y metformina, pioglitazona titulada hasta 45 mg/día o glibenclamida titulada hasta 15 mg/día, además de metformina con titulación forzada cada 3 meses (independientemente de su control glucémico, a menos que desarrollaran efectos secundarios también debido a la dosis del fármaco) durante 12 meses. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Variaciones de los datos durante el estudio

	Pioglitazone group					Glibenclamide group				
	Baseline	3 months	6 months	9 months	12 months	Baseline	3 months	6 months	9 months	12 months
N	102	100	100	99	99	99	98	95	95	95
Sex (M/F)	51/51	49/51	49/51	49/50	49/50	51/48	50/48	49/46	49/46	49/46
Sm. st. (M/F)	12/13	12/13	12/13	12/12	12/12	14/9	14/9	13/9	13/9	13/9
Weight (kg)	79.6 $\pm$ 8.9	79.1 $\pm$ 8.6	79.8 $\pm$ 9.1	80.1 $\pm$ 9.3	80.4 $\pm$ 9.5	78.9 $\pm$ 8.3	79.5 $\pm$ 8.7	79.9 $\pm$ 9.2	80.6 $\pm$ 9.7	80.1 $\pm$ 9.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.8 $\pm$ 2.4	27.6 $\pm$ 2.2	27.9 $\pm$ 2.6	28.0 $\pm$ 2.8	28.1 $\pm$ 2.9	28.2 $\pm$ 3.1	28.5 $\pm$ 3.4	28.6 $\pm$ 3.6	28.9 $\pm$ 3.9	28.7 $\pm$ 3.7
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	57 $\pm$ 11	55 $\pm$ 12	53 $\pm$ 15	51 $\pm$ 17*	46 $\pm$ 20**	58 $\pm$ 10	54 $\pm$ 14	53 $\pm$ 15	52 $\pm$ 16*	50 $\pm$ 18**
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.4 $\pm$ 1.1	7.2 $\pm$ 1.0	7.0 $\pm$ 0.8	6.8 $\pm$ 0.6*	6.4 $\pm$ 0.3**	7.5 $\pm$ 1.2	7.1 $\pm$ 0.9	7.0 $\pm$ 0.8	6.9 $\pm$ 0.7*	6.7 $\pm$ 0.5**
FPG (mg/dl)	143 $\pm$ 16	135 $\pm$ 11	123 $\pm$ 10	113 $\pm$ 7	97 $\pm$ 6	141 $\pm$ 15	132 $\pm$ 13	129 $\pm$ 12	118 $\pm$ 10	106 $\pm$ 9
FPI ( $\mu$ U/ml)	21.4 $\pm$ 4.8	19.2 $\pm$ 4.1	17.8 $\pm$ 3.9	15.9 $\pm$ 3.6*	14.8 $\pm$ 3.2**	21.2 $\pm$ 4.7	22.6 $\pm$ 5.1	23.4 $\pm$ 5.5	24.4 $\pm$ 6.1	25.7 $\pm$ 6.9*
HOMA-IR	7.62 $\pm$ 2.86	6.46 $\pm$ 2.28	5.45 $\pm$ 1.97	4.55 $\pm$ 1.62*	3.57 $\pm$ 1.34**	7.44 $\pm$ 2.78	7.42 $\pm$ 2.71	7.28 $\pm$ 2.46	7.17 $\pm$ 2.41	6.78 $\pm$ 2.36
TC (mg/dl)	194 $\pm$ 22	191 $\pm$ 19	188 $\pm$ 16	184 $\pm$ 13	181 $\pm$ 10*	191 $\pm$ 19	190 $\pm$ 18	193 $\pm$ 21	194 $\pm$ 22	189 $\pm$ 17
LDL-C (mg/dl)	116 $\pm$ 8	114 $\pm$ 7	112 $\pm$ 6	110 $\pm$ 5	105 $\pm$ 4**	115 $\pm$ 8	114 $\pm$ 7	115 $\pm$ 8	116 $\pm$ 8	113 $\pm$ 7
HDL-C (mg/dl)	46 $\pm$ 8	48 $\pm$ 9	48 $\pm$ 9	49 $\pm$ 10	50 $\pm$ 12**	44 $\pm$ 6	44 $\pm$ 6	43 $\pm$ 5	44 $\pm$ 6	43 $\pm$ 5
Tgs (mg/dl)	162 $\pm$ 31	155 $\pm$ 28	146 $\pm$ 25	135 $\pm$ 23	131 $\pm$ 22**	158 $\pm$ 30	155 $\pm$ 28	146 $\pm$ 25	150 $\pm$ 27	149 $\pm$ 26
IL-6 (pg/ml)	2.3 $\pm$ 0.6	2.2 $\pm$ 0.5	2.1 $\pm$ 0.4	2.1 $\pm$ 0.4	1.9 $\pm$ 0.3*	2.2 $\pm$ 0.5	2.3 $\pm$ 0.6	2.2 $\pm$ 0.5	2.1 $\pm$ 0.4	2.1 $\pm$ 0.4
Hs-CRP (mg/l)	2.0 $\pm$ 1.0	1.7 $\pm$ 0.8	1.6 $\pm$ 0.7	1.4 $\pm$ 0.5	1.3 $\pm$ 0.4**	2.0 $\pm$ 1.0	1.8 $\pm$ 0.9	1.8 $\pm$ 0.9	1.7 $\pm$ 0.8	1.7 $\pm$ 0.8
TNF- $\alpha$ (ng/ml)	1.9 $\pm$ 1.1	1.8 $\pm$ 1.0	1.6 $\pm$ 0.6	1.5 $\pm$ 0.5	1.3 $\pm$ 0.4*	1.8 $\pm$ 1.0	1.8 $\pm$ 1.0	1.7 $\pm$ 0.9	1.7 $\pm$ 0.9	1.6 $\pm$ 0.6
ADN ( $\mu$ g/ml)	5.4 $\pm$ 1.1	5.7 $\pm$ 1.3	6.1 $\pm$ 1.4	6.3 $\pm$ 1.6	6.6 $\pm$ 1.9**	5.5 $\pm$ 1.2	4.9 $\pm$ 0.7	4.7 $\pm$ 0.6	5.3 $\pm$ 1.0	5.7 $\pm$ 1.3

Data are means  $\pm$  SD

\*  $p < 0.05$  vs. baseline; \*\*  $p < 0.01$  vs. baseline;  $^{\wedge}$   $p < 0.001$  vs. baseline;  $^{\Delta}$   $p < 0.05$  vs. glibenclamide;  $^{\dagger}$   $p < 0.01$  vs. glibenclamide

Sm. st.: smoking status; BMI: body mass index; HbA<sub>1c</sub>: glycated hemoglobin; FPG: fasting plasma glucose; FPI: fasting plasma insulin; HOMA-IR: homeostasis model assessment insulin resistance index; TC: total cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol; HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol; Tgs: triglycerides; IL-6: interleukin-6;

Hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein; TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor- $\alpha$ ; ADN: adiponectin

Finalmente, se seleccionó la revisión sistemática realizada por **McIntosh y col (2012)**<sup>47</sup>, quienes evaluaron la seguridad y la eficacia comparativas de todas las clases disponibles

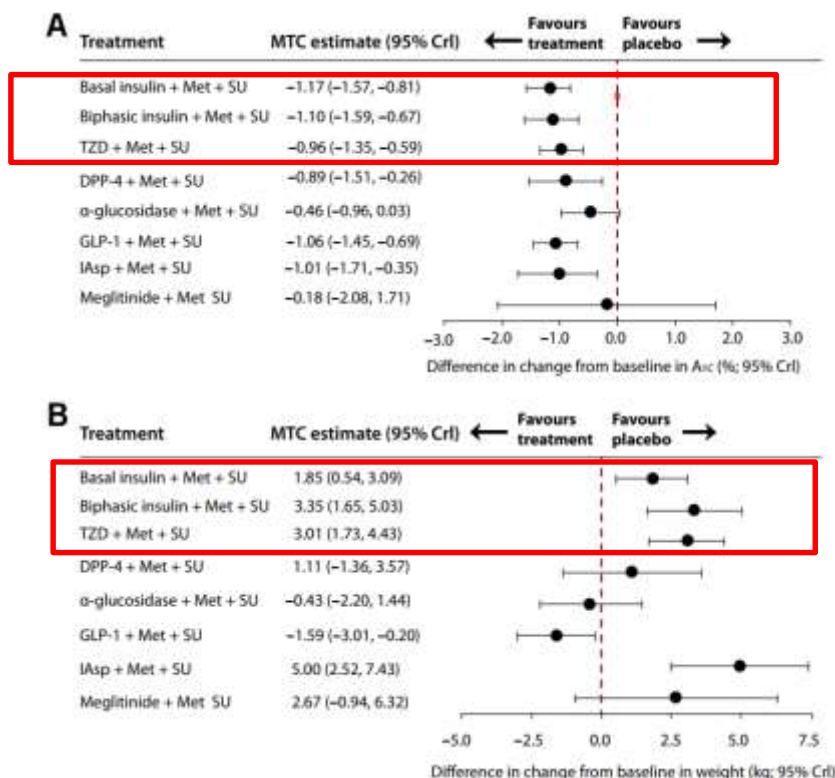
<sup>46</sup> Peng Y, Chen SH, Liu XN, Sun QY. Efficacy of different antidiabetic drugs based on metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis involving eight eligible randomized-controlled trials. J Cell Physiol. 2019 Mar;234(3):2795-2806.

<sup>47</sup> McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Dolovich L, Houlden R. Choice of therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. Open Med. 2012 Jun 4;6(2):e62-74.

de terapias antihiper glucémicas en pacientes con DM2 controlada de manera inadecuada con la terapia combinada de metformina y sulfonilureas. Si bien los autores no llegaron a realizar una comparación directa de los medicamentos, los resultados se muestran en la Tabla 5 y Figura 6.

MTC estimate of effect, % (95% CrI), compared with placebo + metformin + sulphonylurea								
Analysis	Basal insulin	Biphasic insulin	TZDs	DPP-4 inhibitors	$\alpha$ -glucosidase inhibitors	GLP-1 analogues	Bolus insulin	Meglitinides
<b>Random effects model v. fixed effects model</b>								
Reference case: random effects model	-1.17 (-1.57 to -0.81)	-1.10 (-1.59 to -0.67)	-0.96 (-1.35 to -0.59)	-0.89 (-1.51 to -0.26)	-0.46 (-0.96 to 0.03)	-1.06 (-1.45 to -0.69)	-1.01 (-1.71 to -0.35)	-0.18 (-2.08 to 1.71)
Reference case: fixed effects model	-1.07 (-1.20 to -0.95)	-0.94 (-1.09 to -0.78)	-0.99 (-1.14 to -0.85)	-0.89 (-1.09 to -0.69)	-0.42 (-0.71 to -0.14)	-1.01 (-1.14 to -0.88)	-1.04 (-1.29 to -0.79)	-0.12 (-1.87 to 1.64)
<b>Meta-regressions adjusting for:</b>								
Baseline hemoglobin A <sub>1c</sub>	-1.19 (-1.57 to -0.84)	-1.09 (-1.55 to -0.67)	-0.91 (-1.28 to -0.53)	-0.89 (-1.49 to -0.29)	-0.29 (-0.83 to 0.25)	-1.06 (-1.44 to -0.70)	-0.99 (-1.65 to -0.35)	0.03 (-1.86 to 1.90)
Baseline duration of diabetes	-1.18 (-1.59 to -0.80)	-1.10 (-1.62 to -0.65)	-0.96 (-1.39 to -0.54)	-0.89 (-1.55 to -0.23)	-0.46 (-0.98 to 0.05)	-1.06 (-1.47 to -0.67)	-1.02 (-1.74 to -0.32)	-0.13 (-2.23 to 1.96)
<b>Sensitivity analyses with removal of:</b>								
Crossover studies	-1.13 (-1.51 to -0.76)	-1.07 (-1.55 to -0.61)	-0.94 (-1.33 to -0.56)	-0.89 (-1.52 to -0.26)	-0.45 (-0.97 to 0.06)	-1.03 (-1.42 to -0.64)	-0.98 (-1.66 to -0.30)	NA
Studies using hemoglobin A <sub>1c</sub> threshold < 7.0% to define inadequate control	-1.19 (-1.60 to -0.83)	-0.98 (-1.54 to -0.51)	-0.99 (-1.37 to -0.61)	-0.89 (-1.52 to -0.27)	-0.46 (-0.95 to 0.04)	-1.02 (-1.43 to -0.64)	-0.96 (-1.67 to -0.29)	NA
Studies without reporting of baseline sulphonylurea dose	-1.31 (-2.03 to -0.69)	-1.16 (-2.18 to -0.26)	-1.09 (-1.83 to -0.43)	-0.89 (-1.87 to 0.11)	-0.58 (-1.51 to 0.37)	-1.03 (-1.90 to -0.20)	-1.10 (-2.26 to -0.02)	NA
Studies < 1 year in duration	-1.19 (-1.59 to -0.84)	-1.00 (-1.54 to -0.54)	-0.98 (-1.36 to -0.61)	-0.89 (-1.51 to -0.26)	-0.46 (-0.95 to 0.03)	-1.03 (-1.42 to -0.66)	-0.97 (-1.67 to -0.31)	-0.17 (-2.10 to 1.73)

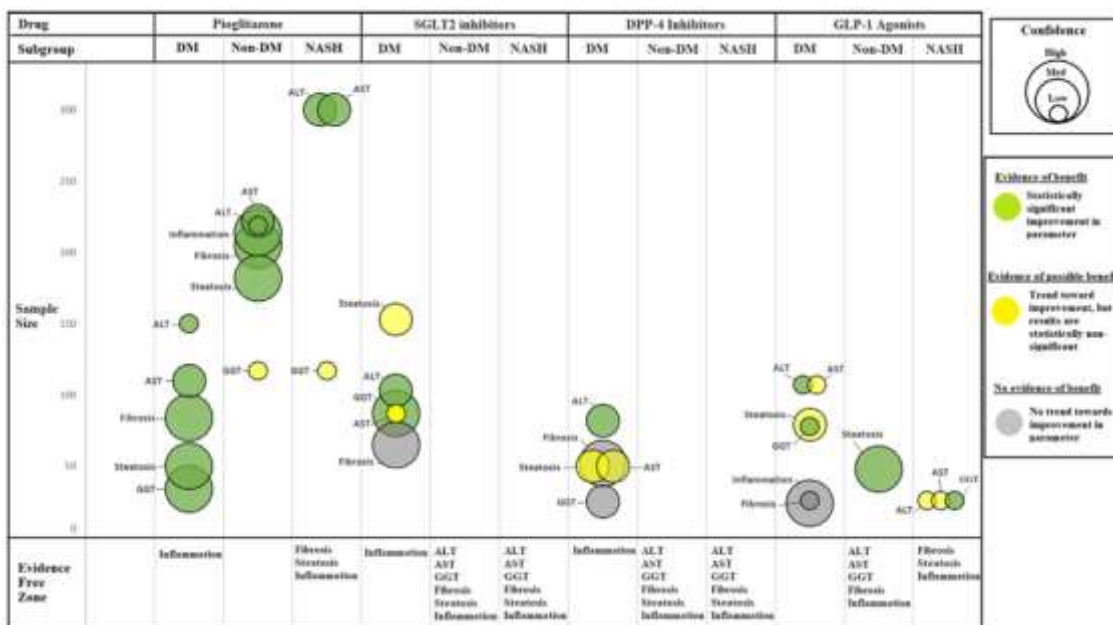
AG = alpha-glucosidase, CrI = credible interval, DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4, GLP-1 = glucagon-like peptide-1, MTC = mixed-treatment comparison, NA = not applicable, TZD = thiazolidinedione.



**Figura 6.** Resultados del efecto de agregar agentes antihiper glucémicos de tercera línea versus placebo en adultos que toman metformina y una sulfonilurea. (A) cambio desde el inicio en la hemoglobina A1c. (B) cambio desde la línea de base en el peso corporal.

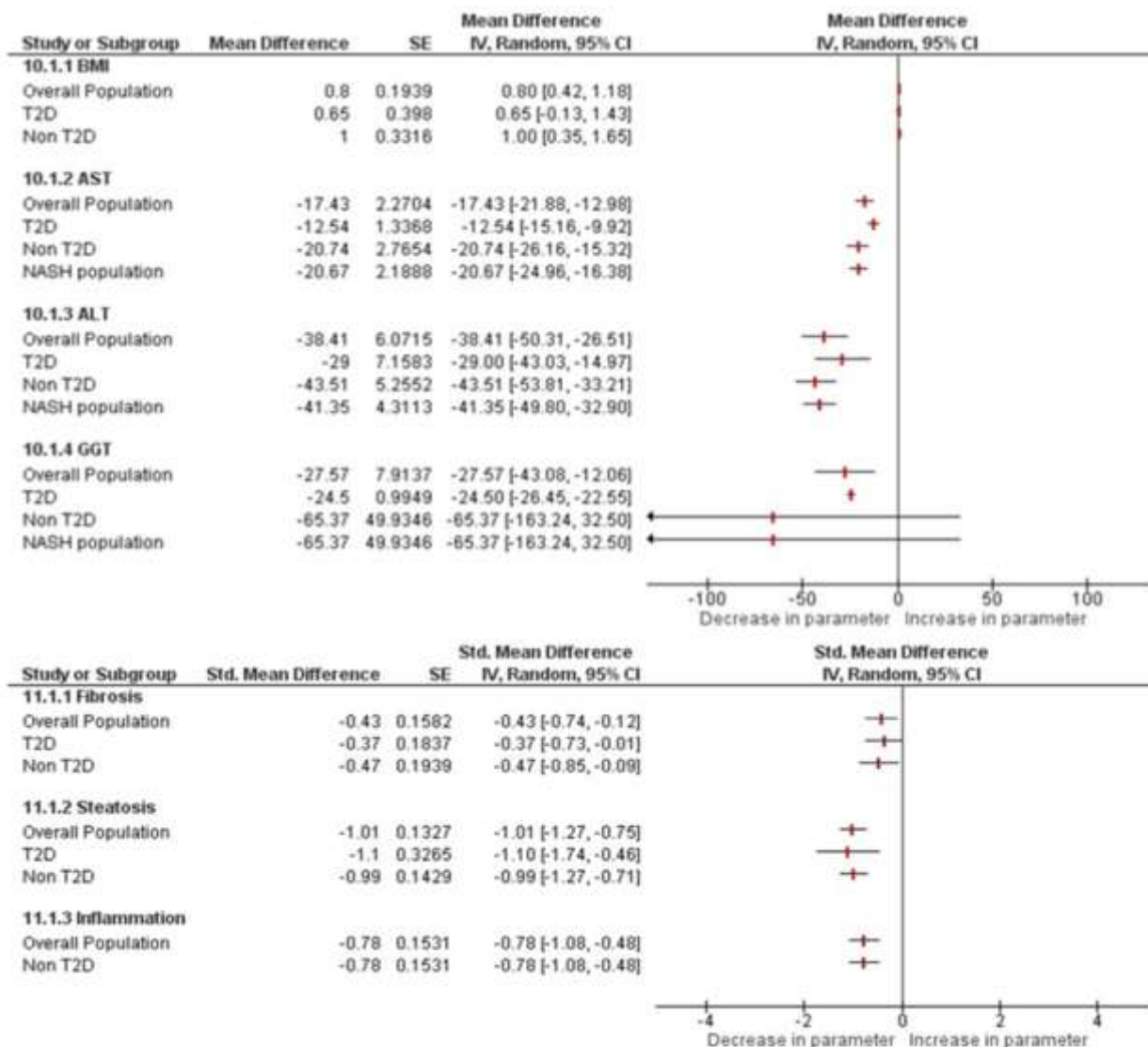
En lo que respecta al uso de Pioglitazona en población NASH, **Kumar y col(2020)**<sup>48</sup> realizaron un meta-análisis para estudiar la eficacia de la pioglitazona y otros agentes antidiabéticos: agonistas del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2) y dipeptidil-peptidasa -4 (DPP4). Se realizaron búsquedas en bases de datos en línea hasta mayo de 2020 para ensayos clínicos aleatorios y encontraron que los efectos de la pioglitazona fueron los siguientes:

1. Efectos sobre el IMC: En la cohorte general, la pioglitazona aumentó significativamente el IMC (DMP: 0,80, IC del 95 % [0,42 - 1,18]; I<sup>2</sup>=67 %) mientras que los inhibidores de SGLT-2 y los análogos de GLP-1 disminuyeron significativamente el IMC. Por el contrario, los inhibidores de DPP-4 no mostraron cambios significativos en el IMC.
2. Efecto sobre las enzimas hepáticas: Los cuatro fármacos demostraron reducciones significativas en la ALT. La pioglitazona se asoció con reducciones significativas en ALT (DMP: -38,41, IC del 95 % [-50,31, -26,51]; p<0,001; I<sup>2</sup>=74 %), AST (DMP: -17,43, IC 95% [-21,88, -12,98]; p<0,001; I<sup>2</sup>=53%) y GGT (DMP: -27,57, IC 95% [-43,08, -12,06]; p<0,001; I<sup>2</sup>=74%).
3. Efecto sobre la histología del hígado: Pioglitazona se asoció con una reducción de la fibrosis (DME: -0,43, IC del 95 % [-0,74, -0,12]; p=0,007; I<sup>2</sup>=77%), esteatosis (DME: -1,01, IC 95% [-1,27, -0,75]; p<0,001; I<sup>2</sup>=0%) e inflamación (DME: -0,78, IC 95% [-1,08, -0,48]; p<0,001; I<sup>2</sup>= 35%). Los análogos de GLP-1 también mostraron mejoras significativas en la esteatosis hepática.



**Figura 7:** Mapa de fuerza y certeza de evidencia

<sup>48</sup> Kumar J, Memon RS, Shahid I, Rizwan T, Zaman M, Menezes RG, Kumar S, Siddiqi TJ, Usman MS. Antidiabetic drugs and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis and evidence map. Dig Liver Dis. 2021 Jan;53(1):44-51.



**Figura 8.** Efectos de Pioglitazona en diferentes parámetros de evaluación de NASH.

## 6.2 Ensayos clínicos aleatorizados

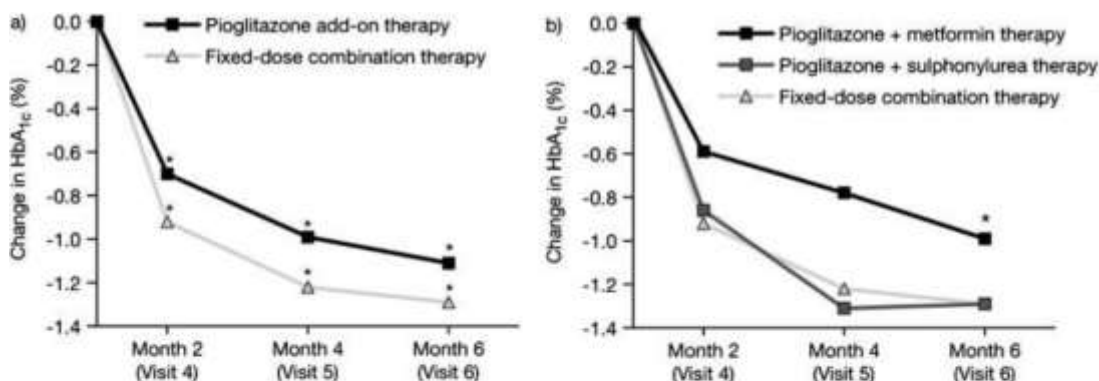
No se encontraron ensayos clínicos que evaluaran el uso de pioglitazona respecto a sulfonilureas en pacientes con intolerancia a metformina o en quienes la metformina se encuentra contraindicada.

Respecto al uso de pioglitazona en pacientes con intolerancia a sulfonilurea se encontraron tres ensayos clínicos aleatorizados, de los cuales, el estudio de Derosa (2011) fue presentado previamente. El estudio de **Comaschi y col (2007)**<sup>49</sup> fue un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado y de grupos paralelos en pacientes con diabetes tipo

<sup>49</sup> Comaschi M, Demicheli A, Di Pietro C, Bellatreccia A, Mariz S; COM06 Study Investigators. Effects of pioglitazone in combination with metformin or a sulfonilurea compared to a fixed-dose combination of metformin and glibenclamide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2007 Aug;9(4):387-98.

2. Los pacientes recibieron tratamiento con clorhidrato de pioglitazona además de metformina o una SU, o una combinación de comprimidos de dosis fija que contenía clorhidrato de metformina y glibenclamida durante 6 meses. El estudio se realizó en 45 centros de toda Italia.

Hubo una disminución progresiva y estadísticamente significativa en la HbA<sub>1c</sub> desde el inicio, en pacientes que recibieron pioglitazona como terapia adicional a la metformina o una sulfonilurea o la combinación de dosis fija de metformina y glibenclamida ( $P < 0.01$  en todos los puntos de tiempo), pero no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en ningún momento. La HbA<sub>1c</sub> en el grupo basado en pioglitazona se redujo de  $8,48 \pm 0,81\%$  a  $7,37 \pm 0,90\%$  (DE media) después de 6 meses de tratamiento y de  $8,57 \pm 0,94\%$  a  $7,28 \pm 1,02\%$  en el grupo de tratamiento combinado con metformina y glibenclamida en dosis fijas (ambas  $P < 0,001$ ). La magnitud del cambio en HbA<sub>1c</sub> desde el inicio hasta los 6 meses fue similar en ambos grupos (1,11 % en el grupo basado en pioglitazona frente a 1,29 % en el grupo de combinación de dosis fija;  $P = 0,192$ , Figura 9). El análisis post hoc del grupo de pioglitazona indicó que la magnitud del grupo de pioglitazona con metformina y del grupo de pioglitazona +SU no fue estadísticamente significativa (0,31 %;  $P = 0,054$ ); sin embargo, la diferencia en la magnitud del cambio desde el inicio entre los grupos de pioglitazona metformina y de combinación de dosis fija durante el mismo período fue estadísticamente significativa (0,30%;  $P = 0,043$ ). No hubo diferencias significativas entre la pioglitazona +SU y los grupos de combinación de dosis fija (0,01 %;  $P = 0,975$ ).



Primary analysis

	Pioglitazone population (n = 170)	Metformin + glibenclamide (n = 80)
Age (years) <sup>a</sup>	59.1 ± 8.3	59.9 ± 9.0
Sex (male/female)	85/85	44/36
Weight (kg) <sup>a</sup>	83.1 ± 13.1	81.9 ± 15.7
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	30.9 ± 4.7	29.9 ± 4.9
FPG (mmol/L) <sup>a</sup>	10.8 ± 2.5	11.1 ± 2.2
HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>a</sup>	8.5 ± 0.8	8.6 ± 0.9

Figura 9. Características basales y cambio medio en HbA<sub>1c</sub> desde el inicio después de 6 meses de tratamiento con pioglitazona como terapia adicional a metformina o una SU o con una combinación de dosis fija de metformina y glibenclamida.

Es tercer estudio correspondiente a este grupo fue realizado por **Vaccaro y col (2007)<sup>50</sup>**, el estudio TOSCA.IT, un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y pragmático, en el que se reclutaron pacientes de 50 a 75 años con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada con monoterapia con metformina (2 a 3 g por día) de 57 clínicas de diabetes en Italia. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una relación de 1:1, mediante aleatorización de bloques permutados (tamaño de bloque 10), estratificados por sitio y eventos cardiovasculares previos, para recibir pioglitazona adicional (15-45 mg) o una sulfonilurea (5-15 mg de glibenclamida, 2-6 mg de glimepirida, o 30–120 mg de gliclazida, de acuerdo con la práctica local). El ensayo no fue cegado, pero los evaluadores del evento desconocían la asignación del tratamiento.

El resultado compuesto primario fue la primera aparición de muerte por todas las causas, infarto de miocardio no mortal (incluido el infarto de miocardio silente), accidente cerebrovascular no mortal o revascularización coronaria urgente. El resultado secundario incluyó la primera aparición de muerte súbita, infarto de miocardio mortal y no mortal (incluido el infarto de miocardio asintomático), accidente cerebrovascular mortal y no mortal, amputación importante de la pierna (por encima del tobillo) y cualquier revascularización de la coronaria, arterias carótidas o de las piernas.

El resultado primario, evaluado con un modelo de riesgos proporcionales de Cox, fue una combinación de la primera ocurrencia de muerte por todas las causas, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o revascularización coronaria urgente, evaluado en la intención de tratar modificada. población. Se evaluaron un total de 3028 pacientes, quienes fueron asignados aleatoriamente e incluidos en los análisis. 1535 fueron asignados a pioglitazona y 1493 a sulfonilureas (glibenclamida 24 [2%], glimepirida 723 [48%], gliclazida 745 [50%]). Al inicio del estudio, 335 (11%) participantes habían tenido un evento cardiovascular previo. El estudio se detuvo antes de tiempo sobre la base de un análisis de futilidad después de una mediana de seguimiento de 57,3 meses. El resultado primario ocurrió en 105 pacientes (1,5 por 100 años-persona) que recibieron pioglitazona y 108 (1,5 por 100 años-persona) que recibieron sulfonilureas (razón de riesgo 0,96, IC del 95 % 0,74 –1,26, p=0.79). Menos pacientes tuvieron hipoglucemias en el grupo de pioglitazona que en el grupo de sulfonilureas (148 [10%] vs 508 [34%], p<0.0001). Se produjo un aumento de peso moderado (menos de 2 kg, en promedio) en ambos grupos. Las tasas de insuficiencia cardíaca, cáncer de vejiga y fracturas no fueron significativamente diferentes entre los grupos de tratamiento.

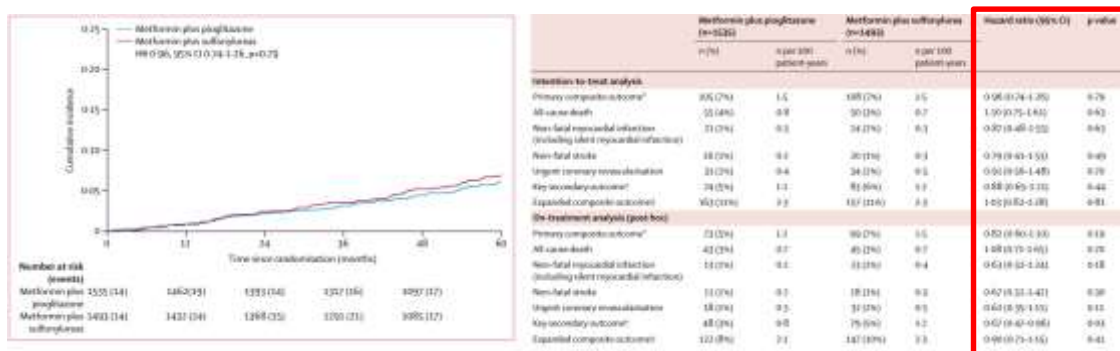
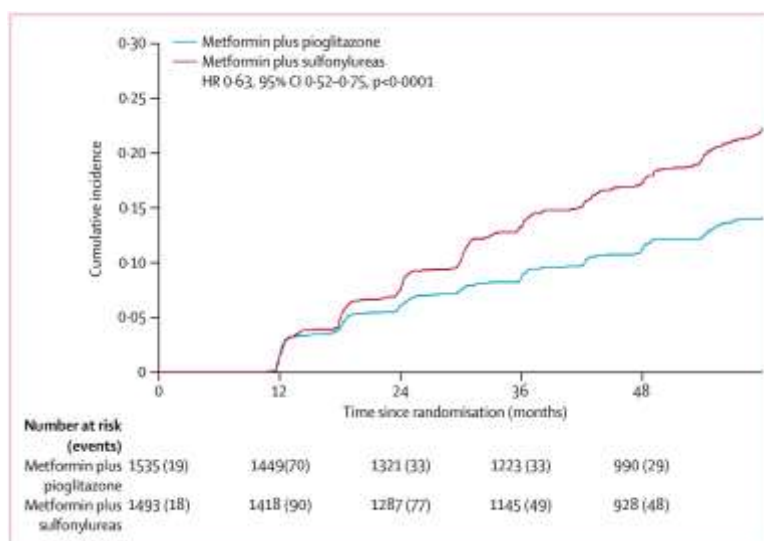


Figura 10. Desenlaces cardiovasculares primarios y secundarios

<sup>50</sup> Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, Bonora E, Del Prato S, Maggioni AP, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonilureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Nov;5(11):887-897.

No obstante los resultados mostrados, un aspecto importante a tener en cuenta fue la evaluación de falla o fracaso del tratamiento definido como una HbA1c del 8 % (64 mmol/mol) o superior en dos visitas consecutivas con 3 meses de diferencia, caso en el cual se añadió insulina glargina basal y, posteriormente, análogos de insulina de acción corta prandiales, de forma escalonada, al tratamiento anterior, que se continuaba a las mismas dosis. Menos pacientes fracasaron al tratamiento con pioglitazona que con sulfonilureas (193 pacientes [13%] vs 295 [20%]; HR 0,63, IC 95% 0,52-0,75,  $p < 0,0001$ ; figura 4). En consecuencia, a menos pacientes del grupo de pioglitazona se les prescribió terapia de rescate con insulina durante el estudio (164 [11 %] frente a 233 [16 %],  $p < 0,0001$ ).



**Figura 11.** Incidencia acumulativa de falla a tratamiento

El estudio TOSCA.IT también incluyó cierta población de pacientes con NASH, el análisis fue presentado por Pepa y col (2021) de pacientes con DM2 y NAFLD luego de 1 año de tratamiento. Los resultados encontrados se resumen en la Tabla 6.

	Pioglitazone (N = 98)			Sulphonylureas (N = 97)			$p^{\dagger}$
	Baseline	1-year	$p^{\S}$	Baseline	1-year	$p^{\S}$	
<b>Liver Fat Equation</b>							
LFE < 5, n (%)	33 (33.7)	53 (54.0)	<0.001	28 (29.0)	29 (29.9)	0.819	0.017
LFE ≥ 5, n (%)	65 (66.7)	45 (46.0)		69 (71.0)	68 (70.1)		
<b>Hepatic Steatosis Index</b>							
HSI < 30, n (%)	2 (2.1)	6 (6.1)	0.001	1 (1.1)	0	1.0	0.009
HSI 30–35, n (%)	21 (21.4)	29 (29.6)		14 (14.4)	16 (16.5)		
HSI ≥ 36, n (%)	75 (76.5)	63 (64.3)		82 (84.5)	81 (83.5)		
<b>Index Of NASH</b>							
ION < 50, n (%)	58 (59.2)	74 (75.5)	0.002	68 (70.1)	60 (61.9)	0.088	0.002
ION ≥ 50, n (%)	40 (40.8)	24 (24.5)		29 (29.9)	37 (38.1)		

Data are number of subjects (percentage).  $^{\S}p$  for changes in NAFLD presence between baseline and 1-year follow-up;  $^{\dagger}p$  for between-treatments differences in NAFLD presence changes.

**Tabla 6.** Prevalencia de NAFLD según el punto de corte diagnóstico de la ecuación de grasa hepática (LFE, 5), el índice de esteatosis hepática (HSI, 36) y el índice de NASH (ION, 50) al inicio y al año de seguimiento en la pioglitazona y grupos de intervención de sulfonilureas

Finalmente, respecto al uso de pioglitazona en pacientes con falla a combinación de metformina y sulfonilurea y comparada con insulinoterapia se presentan los resultados de Aljabri y col (2004)<sup>51</sup> y Hartemann-Heurtier y col (2009)<sup>52</sup>.

**Aljabri y col (2004)** llevaron a cabo un ensayo controlado aleatorizado, abierto, no ciego, en el que participaron 62 pacientes con diabetes tipo 2 y niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1C) del 8,0 %. Los pacientes recibieron pioglitazona o insulina NPH a la hora de acostarse además de su medicación habitual para la diabetes durante 16 semanas. Las medidas de resultado de control glucémico, hipoglucemia, presión arterial, niveles de lípidos, microalbuminuria y calidad de vida se evaluaron al inicio y a las 16 semanas. Los niveles de HbA 1C se redujeron en un grado similar en cada brazo de tratamiento (pioglitazona:  $-1,9\% \pm 1,5\%$ ; insulina:  $-2,3\% \pm 1,5\%$ ;  $P=0,32$ ), pero la hipoglucemia fue menos frecuente entre los pacientes que recibieron pioglitazona que entre los que recibieron insulina (37 % [11/30] frente a 68 % [19/28],  $P 0,02$ ). La pioglitazona, pero no la insulina, resultó en un aumento en los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Ambos tratamientos tuvieron efectos similares sobre el peso, otros valores de lípidos, presión arterial y niveles de microalbúmina en orina. Los resultados se resumen en la tabla 7.

Measurement	Pioglitazone	Insulin	Between-Group	P Value
	(n = 30)	(n = 28)	Difference	
Number (%) or Mean $\pm$ SD (95% Confidence Interval)				
Weight (kg)	2.6 $\pm$ 4.3	2.5 $\pm$ 2.8	0.1 $\pm$ 3.6 (-1.2 to 1.4)	0.97
Systolic pressure (mm Hg)	-8 $\pm$ 22	-6 $\pm$ 21	-2 $\pm$ 22 (-14 to 10)	0.72
Diastolic pressure (mm Hg)	-5 $\pm$ 10	-1 $\pm$ 10	-4 $\pm$ 10 (-9 to 1)	0.14
HbA <sub>1c</sub> (%)	-1.9 $\pm$ 1.5	-2.3 $\pm$ 1.5	0.4 (-0.4 to 1.2)	0.32
Fasting glucose (mg/dL)	-52 $\pm$ 49	-77 $\pm$ 52	25 (-1 to 58)	0.07
Patients with hypoglycemia*	11 (37)	19 (68)	31 (5 to 57)	0.02
Total measurements indicating hypoglycemia†	34 (1.3)	79 (2.8)	1.5 (0.8 to 2.2)	<0.001
Cholesterol (mg/dL)	8 $\pm$ 43	-12 $\pm$ 43	0	
Low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)	-8 $\pm$ 36	-4 $\pm$ 39	4 $\pm$ 39 (-12 to 19)	0.69
High-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)	4 $\pm$ 8	0 $\pm$ 4	4 $\pm$ 8 (0 to 8)	0.02
Triglyceride (mg/dL)	-80 $\pm$ 152	-63 $\pm$ 98	18 $\pm$ 125 (-27 to 63)	0.62
Microalbumin:creatinine (mg/g)	-25.6 $\pm$ 63.6	-58.3 $\pm$ 91.9	32.7 $\pm$ 78.7 (-8.8 to 74.3)	0.13

\* Hypoglycemia defined as a blood glucose level <68 mg/dL.

† N = 5454.

HbA<sub>1c</sub> = glycosylated hemoglobin.

**Tabla 7.** Cambios bioquímicos al final del estudio en ambos grupos de tratamiento

Hartemann-Heurtier y col (2009), por su parte, compararon el impacto del tratamiento con insulina a la hora de acostarse versus el tratamiento con pioglitazona en estos parámetros en pacientes con diabetes tipo 2 (T2D) en veintiocho pacientes con DM2 mal controlados con metformina y sulfonilurea y quienes fueron aleatorizados para recibir terapia adicional con pioglitazona o insulina NPH a la hora de acostarse. La insulina y la pioglitazona produjeron una disminución significativa de la HbA1c (1,6 % y 1,2 %, respectivamente) y

<sup>51</sup> Aljabri K, Kozak SE, Thompson DM. Addition of pioglitazone or bedtime insulin to maximal doses of sulfonilurea and metformin in type 2 diabetes patients with poor glucose control: a prospective, randomized trial. *Am J Med.* 2004 Feb 15;116(4):230-5. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.07.023. PMID: 14969650.

<sup>52</sup> Hartemann-Heurtier A, Halbron M, Golmard JL, Jacqueminet S, Bastard JP, Rouault C, Ayed A, Pieroni L, Clément K, Grimaldi A. Effects of bed-time insulin versus pioglitazone on abdominal fat accumulation, inflammation and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Oct;86(1):37-43. doi: 10.1016/j.diabres.2009.06.028. Epub 2009 Aug 15. PMID: 19683825.

un aumento significativo de la masa grasa corporal total (1+/-2.3 y 3,3+/-2,7 kg, respectivamente).

**Tabla 8.** Resultados al inicio y al final del estudio

	Pioglitazone			Umuline NPH		
	Before	After	Δ	Before	After	Δ
HbA1c (%)	8.3 ± 0.5	7.1 ± 0.6	-1.2 ± 0.7 <sup>***</sup>	8.6 ± 0.5	7 ± 0.5	-1.6 ± 0.5 <sup>***</sup>
Fasting plasma glucose (mmol/l)	8.5 ± 2.2	7.7 ± 2.2	-0.02 ± 0.08	9.5 ± 2.6	5.5 ± 1.6	-0.11 ± 0.06 <sup>***,††</sup>
Weight (kg)	85 ± 13	89 ± 15	3.7 ± 3.5	90 ± 14	92 ± 14	2.4 ± 1.7
Fat mass (kg)	29 ± 10	33 ± 11	3.3 ± 2.7 <sup>***</sup>	32 ± 9	33 ± 9	1 ± 2.3 <sup>†</sup>
Fat free mass (kg)	56 ± 9	57 ± 9	0.5 ± 3	57 ± 11	58 ± 12	1.6 ± 1.9 <sup>†</sup>
Intra-abdominal fat (cm <sup>2</sup> )	194 ± 130	170 ± 125	-24 ± 51	186 ± 94	211 ± 18	24 ± 84
Subcutaneous fat (cm <sup>2</sup> )	277 ± 152	331 ± 209	54 ± 69 <sup>***</sup>	341 ± 111	350 ± 102	10 ± 24 <sup>†</sup>
Free fatty acids (μmol)	501 ± 213	440 ± 125	-60 ± 263	671 ± 196	455 ± 205	-215 ± 134 <sup>***</sup>
Adiponectin (mg/ml)	3.9 ± 1.6	11.7 ± 5.1	7.7 ± 4.7 <sup>***</sup>	3.1 ± 2	3.6 ± 2	0.5 ± 0.8 <sup>***</sup>
CRP (mg/ml)	2 ± 2	1.2 ± 1.1	-0.8 ± 1.3 <sup>†</sup>	1.6 ± 1.2	1.2 ± 0.4	-0.5 ± 1
Ferritin (ng/ml)	125 ± 90	115 ± 95	-9 ± 31	135 ± 151	101 ± 130	-38 ± 47 <sup>***,††</sup>

Data are mean ± SD.  
<sup>\*</sup> p < 0.05 from baseline.  
<sup>\*\*</sup> p < 0.01 from baseline.  
<sup>\*\*\*</sup> p < 0.001 from baseline.  
<sup>†</sup> p < 0.05 for difference between therapies.  
<sup>††</sup> p < 0.01 for difference between therapies.  
<sup>†††</sup> p < 0.001 for difference between therapies.

### 6.3 Estudios observacionales

No se encontraron estudios observacionales con comparador activo de glibenclamida o insulina en pacientes con intolerancia a metformina o en quienes la metformina está contraindicada ni como terapia de tercera línea. Se encontraron tres estudios observacionales que compararon el uso de pioglitazona como segunda línea de tratamiento respecto a sulfonilureas a los 6, 12 y 42 meses de tratamiento.

**Rodríguez y col (2008)**<sup>53</sup> realizaron un estudio clínico observacional de cohortes, prospectivo, controlado, a nivel nacional, en 2294 pacientes con DM2 que iniciaron, a criterio del médico tratante, tratamiento antihiper glucemiante oral con pioglitazona más una sulfonilurea (Pio+SU; n = 851), pioglitazona más metformina (Pio+Met; n = 723) o una sulfonilurea más metformina (SU+Met; n = 720) por control inadecuado con la terapia previa. Se midieron el colesterol sérico, la glucosa en sangre, la hemoglobina A1C, la presión arterial y ciertos parámetros antropométricos al inicio y después de 6 meses de tratamiento. Las reducciones medias de la glucosa plasmática en ayunas y la hemoglobina A1C fueron significativamente mayores en las cohortes de pioglitazona que en la cohorte SU+Met: 27,74, 28,94 y 23,46 mg/dl (p = 0,012); y 0,80, 0,87 y 0,71% (p = 0,016) con Pio+SU, Pio+Met y SU+Met, respectivamente. También se registraron variaciones leves, pero significativas, del peso corporal en los grupos Pio+SU (+1,4 kg) y SU+Met (-0,7 kg). Los resultados de las variaciones se muestran en la tabla 9.

<sup>53</sup> Rodríguez A, Reviriego J, Polavieja P, Mesa J. Efectividad y tolerabilidad a 6 meses de la pioglitazona en combinación con sulfonilureas o metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 [Six-month effectiveness and tolerability of pioglitazone in combination with sulfonylureas or metformin for the treatment of type 2 diabetes mellitus]. Med Clin (Barc). 2008 Nov 29;131(19):721-30. Spanish.

**Tabla 9.** Parámetros relacionados con el control glucémico, perfil de lípidos en sangre y variables derivadas en el control basal y en el mes 6, con los respectivos cambios, por cohorte

Parámetro	Tratamiento	Basal [media (DE)]	Mes 6 [media (DE)]	Cambio ajustado [media (EEM)]	P		DMA (IC del 95%), 2 a 2	Grupos
					ANCOVA	2 a 2		
cHDL	Pio+SU	52,42 (10,03)	54,51 (10,59)	2,08 (0,20)	< 0,001	0,998	0,02 (-0,66 a 0,69)	Pio+SU frente a Pio+Met Pio+SU frente a SU+Met SU+Met frente a Pio+Met
	Pio+Met	52,68 (10,23)	54,53 (10,36)	2,06 (0,21)		< 0,001		
	SU+Met	53,03 (9,97)	53,70 (9,98)	0,67 (0,21)		< 0,001		
Colesterol total	Pio+SU	249,45 (67,18)	237,21 (56,15)	-9,70 (1,57)	0,026	0,383	3,08 (-2,39 a 8,56)	Pio+SU frente a Pio+Met Pio+SU frente a SU+Met SU+Met frente a Pio+Met
	Pio+Met	247,67 (71,68)	234,52 (58,35)	-12,78 (1,72)		0,004		
	SU+Met	240,12 (70,35)	225,98 (59,53)	-17,21 (1,72)		0,164		
cLDL	Pio+SU	134,34 (34,34)	129,13 (33,70)	-4,57 (0,87)	0,230	0,594	1,27 (-1,79 a 4,32)	Pio+SU frente a Pio+Met Pio+SU frente a SU+Met SU+Met frente a Pio+Met
	Pio+Met	131,68 (37,76)	127,10 (33,61)	-5,84 (0,97)		0,206		
	SU+Met	132,37 (34,79)	126,01 (35,03)	-6,77 (0,96)		0,772		
Triglicéridos	Pio+SU	194,55 (103,90)	166,33 (75,91)	-26,60 (2,00)	< 0,001	0,371	4,00 (-2,98 a 10,98)	Pio+SU frente a Pio+Met Pio+SU frente a SU+Met SU+Met frente a Pio+Met
	Pio+Met	206,38 (105,00)	169,25 (76,80)	-30,60 (2,20)		0,006		
	SU+Met	185,93 (101,60)	171,36 (78,05)	-17,55 (2,16)		< 0,001		
Log (TG/cHDL), índice de aterogenicidad	Pio+SU	0,53 (0,25)	0,45 (0,23)	-0,07 (0,01)	< 0,001	0,341	0,01 (-0,01 a 0,03)	Pio+SU frente a Pio+Met Pio+SU frente a SU+Met SU+Met frente a Pio+Met
	Pio+Met	0,55 (0,24)	0,46 (0,22)	-0,08 (0,01)		< 0,001		
	SU+Met	0,50 (0,25)	0,47 (0,23)	-0,04 (0,01)		< 0,001		
Colesterol total/cHDL	Pio+SU	4,92 (1,60)	4,49 (1,32)	-0,37 (0,03)	0,435	0,409	0,07 (-0,05 a 0,19)	Pio+SU frente a Pio+Met Pio+SU frente a SU+Met SU+Met frente a Pio+Met
	Pio+Met	4,84 (1,66)	4,42 (1,36)	-0,43 (0,04)		0,731		
	SU+Met	4,68 (1,65)	4,33 (1,39)	-0,41 (0,04)		0,873		
Glucosa plasmática en ayunas	Pio+SU	193,54 (46,64)	159,61 (43,78)	-27,74 (1,27)	0,012	0,799	1,20 (-3,21 a 5,61)	Pio+SU frente a Pio+Met Pio+SU frente a SU+Met SU+Met frente a Pio+Met
	Pio+Met	180,58 (48,58)	152,36 (39,08)	-28,94 (1,38)		0,059		
	SU+Met	178,21 (45,43)	157,69 (38,77)	-23,46 (1,37)		0,013		
HbA <sub>1c</sub>	Pio+SU	8,41 (1,87)	7,43 (1,42)	-0,80 (0,04)	0,016	0,382	0,07 (-0,06 a 0,20)	Pio+SU frente a Pio+Met Pio+SU frente a SU+Met SU+Met frente a Pio+Met
	Pio+Met	8,14 (1,67)	7,22 (1,36)	-0,87 (0,04)		0,231		
	SU+Met	7,89 (1,67)	7,30 (1,33)	-0,71 (0,04)		0,012		

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DE: desviación estándar; DMA: diferencia entre medias ajustadas; EEM: error estándar de la media; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; IC: intervalo de confianza; Met: metformina; Pio: pioglitazona; SU: sulfonilureas; TG: triglicéridos.

El segundo estudio observacional que exploró si los resultados en ensayos se replicaban en condiciones de práctica clínica general fue el estudio observacional ECLA realizado por **Karamanos y col (2011)**<sup>54</sup> en 2116 pacientes no adecuadamente controlados con monoterapia con metformina o sulfonilureas. A los 12 meses los grupos PIO+SU y PIO+MET en comparación con SU+MET mostraron mayor aumento de colesterol HDL (8,3% y 9,2% vs 4,3% p<0,001) y mayor disminución de HbA<sub>1c</sub> (1,53% y 1,46% versus 0,97%, p<0,001 para ambos), en triglicéridos (20,7% y 21,5% frente a 15,2%, p<0,001) y en colesterol LDL (15,2% y 6% frente a 11,3%, p<0,001 y p<0,01, respectivamente). Todos los cambios fueron mayores en los pacientes que ya tomaban fármacos hipolipemiantes (Tabla 10).

<sup>54</sup> Karamanos B, Thanopoulou A, Drossinos V, Charalampidou E, Sourmeli S, Archimandritis A; Hellenic ECLA Study Group. Study comparing the effect of pioglitazone in combination with either metformin or sulphonylureas on lipid profile and glycaemic control in patients with type 2 diabetes (ECLA). *Curr Med Res Opin.* 2011 Feb;27(2):303-13.

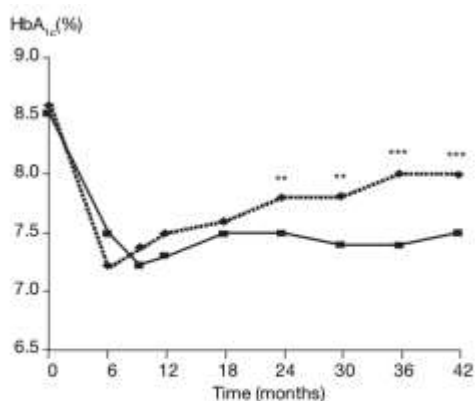
**Tabla 10. Datos bioquímicos del estudio ECLA**

Patient Population		PIO + SU Mean ± SD (% change) 858	PIO + MET Mean ± SD (% change) 773	SU + MET Mean ± SD (% change) 660	PIO + SU Versus PIO + MET	PIO + SU Versus SU + MET	PIO + MET Versus SU + MET
HDL Cholesterol (mg/dl)	Baseline	43.75 ± 9.86	43.03 ± 10.34	43.62 ± 9.44	<0.05	0.9225	0.0727
	Mean difference at 6 months	2.47 ± 6.39 (5.6%)	2.62 ± 7.13 (6.1%)	1.04 ± 6.55 (2.4%)	0.2785	<0.001	<0.001
	Mean difference at 12 months	3.62 ± 7.86 (8.3%)	3.98 ± 8.24 (9.2%)	1.89 ± 7.47 (4.3%)	0.1144	<0.001	<0.001
LDL Cholesterol (mg/dl)	Baseline	156.52 ± 37.74	153.39 ± 35.02	154.87 ± 34.72	0.0695	0.3539	0.429
	Mean difference at 6 months	-15.36 ± 27.59 (-9.8%)	-15.86 ± 28.05 (-10.4%)	-12.35 ± 27.58 (-8.0%)	0.8382	<0.05	<0.05
	Mean difference at 12 months	-23.83 ± 31.72 (-15.2%)	-22.35 ± 32.11 (-14.6%)	-17.53 ± 30.75 (-11.3%)	0.3755	<0.001	<0.01
Total Cholesterol (mg/dl)	Baseline	237.26 ± 37.28	237.04 ± 37.39	235.45 ± 36.83	0.7675	0.3865	0.5689
	Mean difference at 6 months	-20.35 ± 31.51 (-8.6%)	-22.55 ± 32.65 (-9.5%)	-17.58 ± 31.64 (-7.5%)	0.1948	<0.01	<0.001
	Mean difference at 12 months	-30.43 ± 35.88 (-12.8%)	-30.42 ± 36.98 (-12.8%)	-23.34 ± 35.13 (-9.9%)	0.9719	<0.001	<0.001
Triglycerides (mg/dl)	Baseline	177.10 ± 66.14	183.53 ± 64.00	177.97 ± 65.85	0.0503	0.6164	0.1681
	Mean difference at 6 months	-29.39 ± 47.43 (-16.6%)	-30.05 ± 50.66 (-16.4%)	-19.78 ± 48.53 (-11.1%)	0.5636	<0.001	<0.001
	Mean difference at 12 months	-36.59 ± 52.89 (-20.7%)	-39.55 ± 54.84 (-21.5%)	-26.81 ± 50.89 (-15.1%)	0.1667	<0.001	<0.001
HbA1c (%)	Baseline	8.26 ± 1.25	8.14 ± 1.18	7.99 ± 1.17	0.0958	<0.001	<0.05
	Mean difference at 6 months	-1.07 ± 0.99	-1.14 ± 1.02	-0.73 ± 1.00	0.2619	<0.001	<0.001
	Mean difference at 12 months	-1.53 ± 1.16	-1.46 ± 1.11	-0.97 ± 1.04	0.6727	<0.001	<0.001

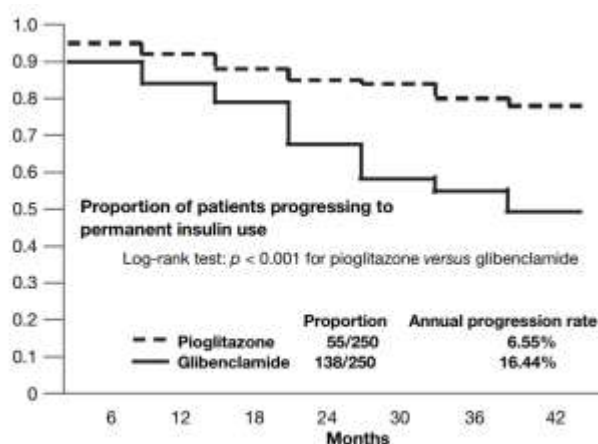
Changes from baseline to six and twelve months were statistically (Wilcoxon) different for all factors independent of treatment group;  $p < 0.001$ .  
 PIO = pioglitazone; SU = sulphonylurea; MET = metformin.

Finalmente, el ensayo de **Hanefeld y col (2005)**<sup>55</sup> presentó resultados de seguimiento de un estudio de atención primaria, observacional, abierto, de 3.5 años de duración (42 meses) que comparó 30 mg/día de pioglitazona con 3,5 mg/día de glibenclamida adicional a la monoterapia estable con metformina en 500 pacientes con diabetes tipo 2. Al final del seguimiento, la HbA1c había disminuido un 1,0 % en el grupo de pioglitazona ( $p < 0,005$ ) y un 0,6 % en el grupo de glibenclamida ( $p < 0,05$ ). Las tasas de progresión anual al tratamiento con insulina fueron del 6,6 % (pioglitazona) y del 16,4 % (glibenclamida;  $p < 0,001$  de diferencia entre grupos). Se observaron aumentos de peso medios de  $3,5 \pm 0,42$  kg en el grupo de pioglitazona y de  $3,3 \pm 0,38$  kg en el grupo de glibenclamida. En general, ambos tratamientos fueron bien tolerados concluyendo los autores que la adición de pioglitazona a la metformina reveló beneficios significativos en el control glucémico a largo plazo en comparación con la glibenclamida.

<sup>55</sup> Hanefeld M, Pfützner A, Forst T, Lübber G. Glycemic control and treatment failure with pioglitazone versus glibenclamide in type 2 diabetes mellitus: a 42-month, open-label, observational, primary care study. *Curr Med Res Opin.* 2006 Jun;22(6):1211-5. doi: 10.1185/030079906X112598. PMID: 16846554.



Time course of hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) in patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone (squares and solid line) or glibenclamide (circles and dashed line) in addition to existing metformin therapy. \*\*p < 0.05 between treatments; \*\*\*p < 0.005 between-treatments



Time to failure of glycemic control (hemoglobin A<sub>1c</sub> ≥ 8.0%; progression to permanent insulin use) in patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone or glibenclamide in addition to existing metformin therapy

	Baseline	
	Pioglitazone (N = 250)	Glibenclamide (N = 250)
Sex: male/female (n, %)	135 (54%)/115(46%)	138 (55%)/112(45%)
Age (years ± SD)	61 ± 8.9	61 ± 9.1
Duration of diabetes (years ± SD)	4.8 ± 5.2	4.6 ± 4.9
BMI (kg/m <sup>2</sup> ± SD)	32 ± 6.1	32 ± 5.9
HbA <sub>1c</sub> (% ± SD)	8.5 ± 1.6	8.6 ± 1.5
HOMA-B (± SD)	42 ± 13 (n = 128)	41 ± 14 (n = 131)
HOMA-S (± SD)	65 ± 12 (n = 128)	70 ± 16 (n = 131)
Weight (kg ± SD)	90.2 ± 8.9 (n = 248)	91.8 ± 9.1 (n = 248)

BMI = body mass index; HbA<sub>1c</sub> = hemoglobin A<sub>1c</sub>; HOMA-B = homeostasis model assessment as a surrogate of β-cell function; HOMA-S = as a surrogate of insulin resistance

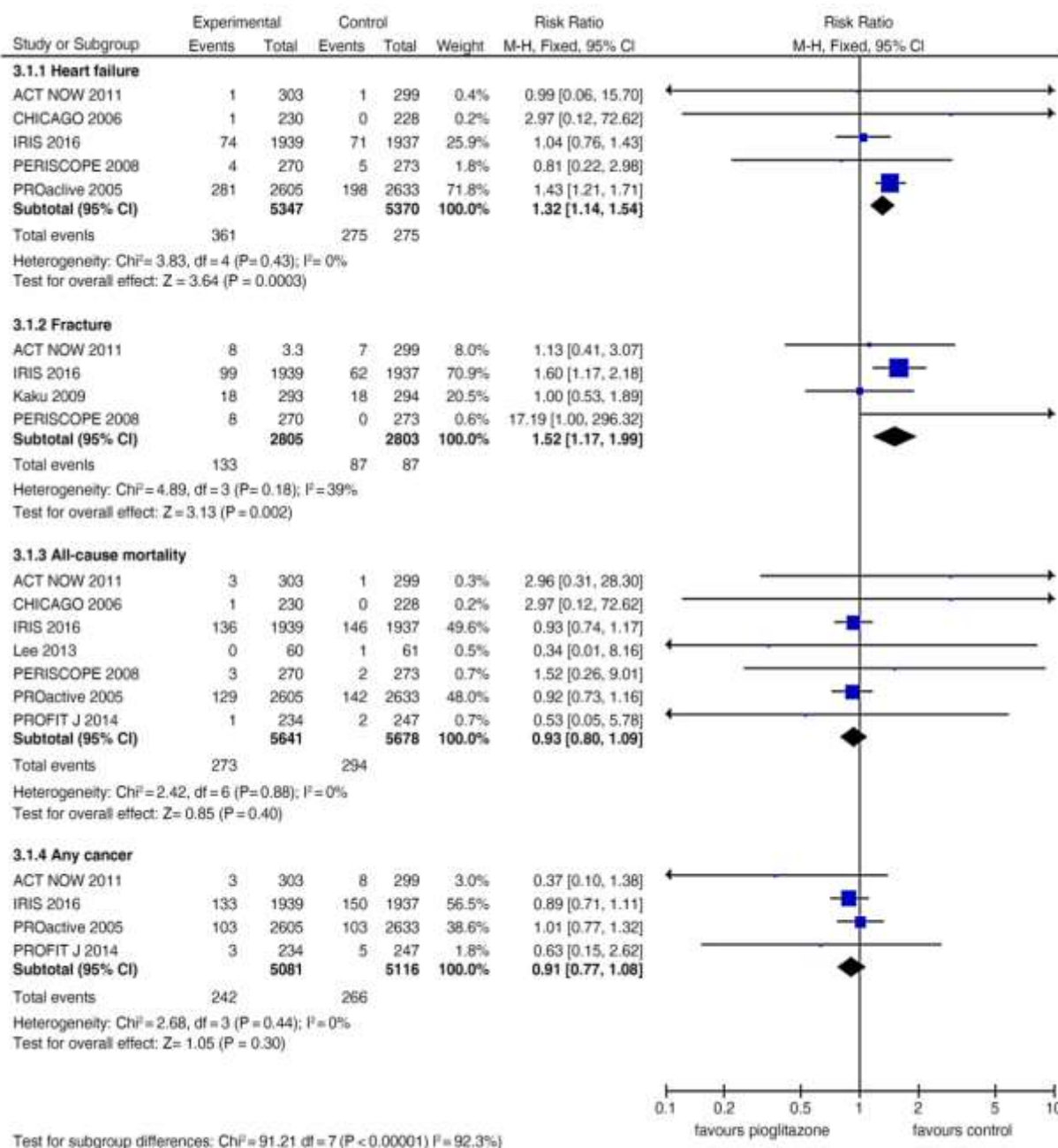
Figura 12. Características basales, cambio medio en HbA1c y falla a tratamiento desde el inicio después de 42 meses de tratamiento.

## 7 RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

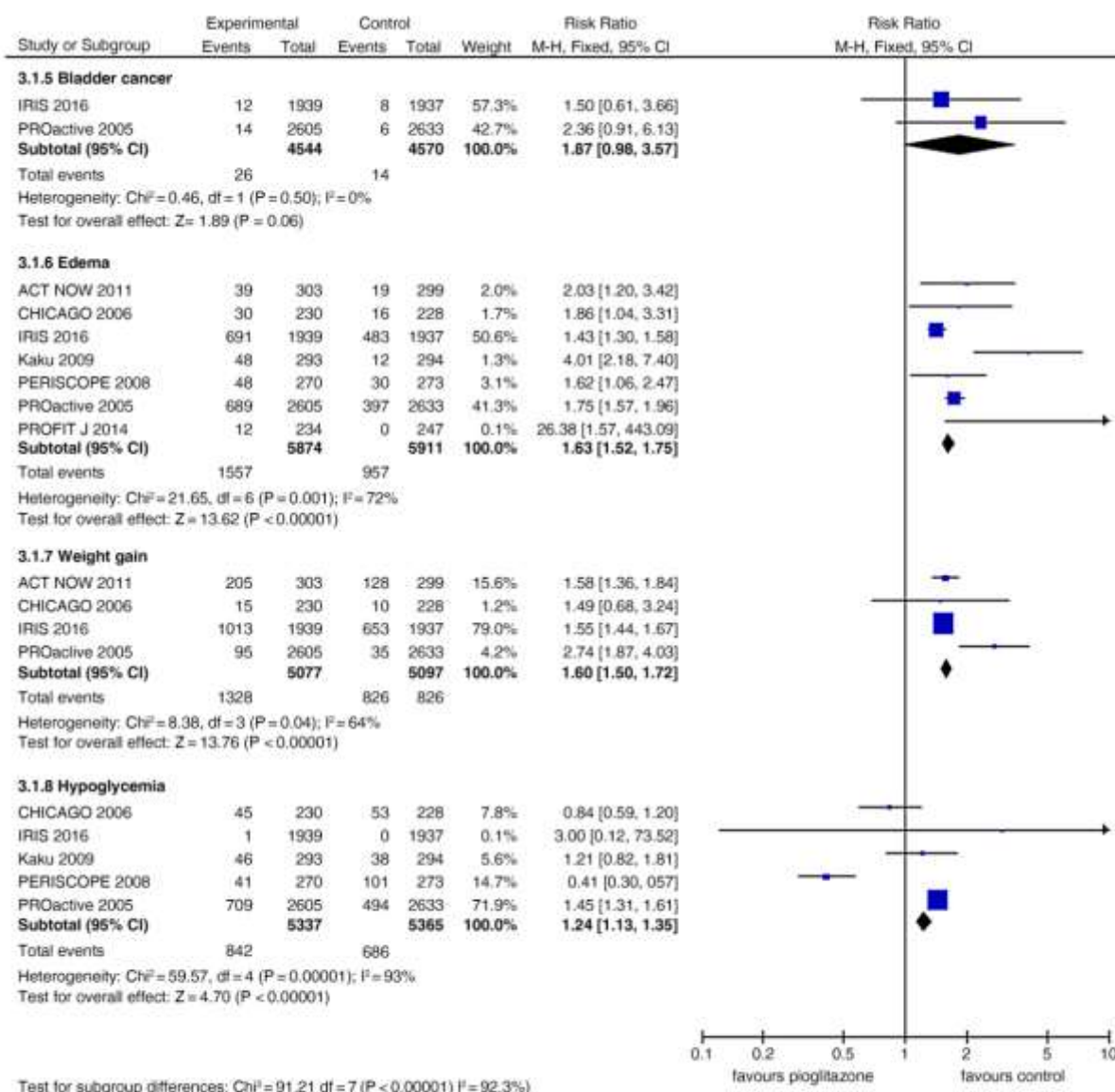
### 7.1 Revisiones sistemáticas

Se seleccionó el estudio de **Liao y col (2017)**<sup>56</sup> para la presentación de los eventos adversos de mayor relevancia clínica. Se observó que pioglitazona presenta mayor riesgo de desarrollar falla cardíaca, fractura, edema y ganancia de peso respecto a los controles, tal y como se muestra en la figura 11.

<sup>56</sup> Liao HW, Saver JL, Wu YL, Chen TH, Lee M, Ovbiagele B. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017 Jan 5;7(1):e013927. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013927. PMID: 28057658; PMCID: PMC5223642.



**Figura 13.** Riesgo relativo separado y agrupado y estimaciones de IC del 95 % para los resultados de seguridad entre todos los ensayos incluidos (pioglitazona versus control)



**Figura 13.** Riesgo relativo separado y agrupado y estimaciones de IC del 95 % para los resultados de seguridad entre todos los ensayos incluidos (pioglitazona versus control)

## 7.2 Ensayos clínicos controlados aleatorizados

Otros eventos adversos presentados en el estudio TOSCA.IT se presentan en las tablas 10 y 11, en las cuales se utiliza un comparador activo de sulfonilurea.

Los eventos adversos se seleccionaron sobre la base de los efectos secundarios más relevantes de los fármacos del estudio. También se informaron todos los eventos adversos que ocurren a tasas significativamente diferentes entre los dos grupos de estudio. Los datos se basan en eventos adversos informados por el investigador. Un evento adverso grave se definió como la muerte, un episodio potencialmente mortal, el ingreso hospitalario

o la prolongación del ingreso hospitalario existente, o una discapacidad persistente o sustancial.

**Tabla 11.** Eventos adversos serios.

	Metformin plus pioglitazone (n=1535)	Metformin plus sulfonilurea (n=1493)	p value
Serious adverse events*	208 (14%)	195 (13%)	0.73
Malignant neoplasms†	78 (5%)	71 (5%)	0.74
Lung	9 (1%)	3 (<1%)	0.15
Colorectal	12 (1%)	9 (1%)	0.66
Breast	3 (<1%)	4 (<1%)	0.72
Bladder	8 (1%)	8 (1%)	1.00
Pancreatic	2 (<1%)	6 (<1%)	0.17
Other	44 (3%)	41 (3%)	0.91
Pathological fractures†	6 (<1%)	4 (<1%)	0.75
Men	3/909 (<1%)	1/865 (<1%)	0.62
Women	3/626 (<1%)	3/628 (<1%)	1.00
Macular oedema†	7 (<1%)	3 (<1%)	0.34
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	16 (1%)	5 (<1%)	0.03

**Tabla 12.** Eventos hipoglucémicos

	Metformin plus pioglitazone (n=1535)		Metformin plus sulfonilurea (n=1493)		Incidence rate ratio (95% CI)	p value
	Patients	Events	Patients	Events		
Severe hypoglycaemic events	1 (<1%)	2	24 (2%)	33	0.06 (0.01-0.25)	<0.0001
Moderate hypoglycaemic events	147 (10%)	515	484 (32%)	1868	0.27 (0.24-0.30)	<0.0001

Data are n (%) or n, unless otherwise specified. Hypoglycaemic events were defined as a glucose value lower than 3.3 mmol/L and graded as moderate (not requiring help for treatment) or severe (requiring assistance for treatment). Data are shown for patients who received at least one dose of assigned study drugs.

### 7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)<sup>57</sup>

El CENAFyT al 26 de mayo de 2022, tiene registrado 01 reportes de reacciones adversas asociadas al principio activo pioglitazona, cual no fue considerado de gravedad moderada a grave.

### 7.4 VigiAccess<sup>58</sup>

<sup>57</sup> MINSA. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. [Internet] [actualizado 02 Feb 22, consultado 16 Feb 22]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

<sup>58</sup> WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [consultado 29 Abr 22]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



Código SAP	Producto Farmacéutico	Unidad de manejo	Consumo
010750063	Pioglitazona 15 mg	TAB	78,661 unidades

## 9 RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Debido a la ausencia del medicamento en el sector (Ministerio de Salud), se reportan los precios brindados por el Seguro Social de Salud – EsSalud.

Código SAP	Producto Farmacéutico	Unidad de manejo	2021
			Precio promedio por unidad (S/.)
010750063	Pioglitazona 15 mg	TAB	2.90

\* Precio referencial según observatorio único de precios al 15 de marzo del 2022

\*\* Precio referencial de EsSalud.

### Costo tratamiento por paciente

Medicamento	Dosis	Costo unitario S/.	Cantidad tratamiento	Costo tratamiento/mes/paciente S/.	Costo tratamiento/año/paciente S/.
Pioglitazona	15 - 45 mg/d (1- 3 tab)	2.90	12 meses	87 - 261/mes	1044 - 3132

## 10 RESUMEN

El Seguro Social de Salud - EsSalud solicita la inclusión de Pioglitazona 15 mg Tableta al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de la diabetes tipo 2 tras el fracaso de la monoterapia inicial o con control glucémico inadecuado independientemente de la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia, o de diabetes tipo 2 o hígado graso en los que no se logra un control adecuado con dieta y ejercicio y que no pueden recibir metformina por contraindicaciones o intolerancia.

La diabetes tipo 2 es el tipo más común de diabetes en adultos (>90 por ciento) y se caracteriza por hiperglucemia generalmente debido a la pérdida progresiva de la secreción de insulina de la célula beta superpuesta a un fondo de resistencia a la insulina, lo que resulta en deficiencia relativa de insulina. La importancia del control de glucosa radica en que la presencia de un mayor tiempo de exposición a la hiperglicemia crónica contribuye con los efectos deletéreos que conducen a la disfunción endotelial y a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

La selección de un objetivo apropiado de hemoglobina glucosilada (A1C; control intensivo versus moderado) debe individualizarse en función de las comorbilidades y el estado funcional, equilibrando el beneficio potencial de un control glucémico mejorado con los riesgos de hipoglucemia y aumento de peso.

El clorhidrato de pioglitazona, un agente antidiabético de tiazolidinediona y un potente agonista del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR(gamma)), depende de la presencia de insulina para su mecanismo de acción. Su acción principal es una disminución de la resistencia a la insulina en sitios periféricos y en el hígado, lo que da como resultado un aumento de la eliminación de glucosa dependiente de la insulina y una disminución de la producción hepática de glucosa.

Pioglitazona se encuentra autorizada como monoterapia o en terapia de combinación para pacientes no controlados solo con dieta y ejercicio, para disminuir los niveles de glucosa en sangre en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (diabetes mellitus).

Pioglitazona no se encuentra incluida en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS y tampoco se encuentra incluido en el PNUME.

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) incluidas en el presente informe refieren que las glitazonas (pioglitazona y rosiglitazona) generalmente no se recomiendan como fármaco de elección, ya que están asociadas con una disminución del 1 % al 1.25 % en los niveles de HbA1c. Las glitazonas son eficaces como tratamiento complementario para reducir la hemoglobina glicosilada, pero hay poca evidencia que respalde una mayor eficacia en comparación con otros fármacos como monoterapia. Así mismo, no se ha demostrado claramente que la pioglitazona mejore los resultados clínicamente relevantes. La pioglitazona no suele ser un agente de primera elección debido a los efectos adversos, incluido el aumento del riesgo de aumento de peso, retención de líquidos, insuficiencia cardíaca, fracturas y el posible aumento del riesgo de cáncer de vejiga.

Respecto a las Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS), refieren que el uso de pioglitazona en primera línea como monoterapia no reduce la concentración de hemoglobina glicosilada frente a metformina. En segunda línea el uso de pioglitazona con metformina reduce levemente la concentración de hemoglobina glicosilada frente a metformina sola o combinada con inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), pero no frente a metformina con sulfonilureas. Así mismo, evidencia limitada sugiere que la pioglitazona puede estar asociada con un mayor riesgo de ciertos eventos adversos, que incluyen insuficiencia cardíaca, edema y aumento de peso en comparación con los grupos que no reciben pioglitazona, sulfonilurea y/o metformina. La pioglitazona se puede asociar con menos episodios de hipoglucemia en comparación con los regímenes de sulfonilureas y se puede asociar con mejoras en la presión arterial en comparación con la ausencia de pioglitazona.

En cuanto a la evidencia comparativa sobre eficacia y seguridad, no se encontraron revisiones sistemáticas en población intolerante a metformina o con contraindicación a la misma; sin embargo, se consideró un meta-análisis en red (Kumar y col, 2020) con comparaciones indirectas, donde la pioglitazona aumentó significativamente el Índice de Masa Corporal-IMC (DMP: 0,80, IC del 95 % [0,42 - 1,18]; I<sup>2</sup>=67 %) mientras que los inhibidores de SGLT-2 y los análogos de GLP-1 disminuyeron significativamente el IMC. Así mismo, no se encontraron ensayos clínicos que evaluaran el uso de pioglitazona

respecto a sulfonilureas en pacientes con intolerancia a metformina o en quienes la metformina se encuentra contraindicada.

El CENAFyT al 26 de mayo de 2022, tiene registrado 01 reporte de reacciones adversas asociadas al principio activo pioglitazona, cual no fue considerado de gravedad moderada a grave.

En la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 2012 hasta el 2022 se recuperaron un total de 22,360 registros que reportaron 36,316 tipos de sospechas de reacciones adversas al medicamento pioglitazona y en la base de datos Eudravigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que a junio de 2022 se reportaron 16,395 casos de sospecha de reacciones adversas asociadas a pioglitazona.

Pioglitazona 15 mg tabletas no se encuentra disponible en ningún establecimiento de salud del MINSA. Sin embargo, durante el periodo Enero-Diciembre 2021, se consumieron 78,661 unidades en el Seguro Social de Salud – EsSalud.

El costo del tratamiento con Pioglitazona 15 mg para un paciente al año se encuentra entre S/. 1044.00 y 3132.00 soles, considerando el precio de venta al Seguro Social de Salud - EsSalud.

## 11 CONCLUSIONES

1. En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Pioglitazona 15 mg Tableta para el tratamiento en pacientes adultos con diabetes tipo 2 (particularmente aquellos con sobrepeso), un control glucémico inadecuado a pesar de doble terapia, el Equipo Técnico acuerda **NO INCLUIR** en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
2. En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Pioglitazona 15 mg Tableta para el tratamiento en pacientes adultos con diabetes tipo 2 (particularmente aquellos con sobrepeso), un control glucémico inadecuado independientemente de la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia, el Equipo Técnico acuerda **NO INCLUIR** en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
3. En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Pioglitazona 15 mg Tableta para el tratamiento en pacientes adultos con diabetes tipo 2 (particularmente aquellos con sobrepeso), un control glucémico inadecuado independientemente de la dosis máxima tolerada de sulfonilurea en monoterapia, el Equipo Técnico acuerda **NO INCLUIR** en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
4. En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Pioglitazona 15 mg Tableta para el tratamiento en pacientes adultos con diabetes tipo 2 (particularmente aquellos con sobrepeso), o hígado graso en los que no se logra un control adecuado con dieta y ejercicio y que no pueden recibir metformina por contraindicaciones o intolerancia, el Equipo Técnico acuerda **NO INCLUIR** en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

## ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información.

### Resumen de Búsqueda

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado o respuesta pregunta clínica
<b>MEDLINE PUBMED</b>	<b>Árbol de búsqueda</b>	
	<b>Resultados</b> ("diabete"[All Fields] OR "Diabetes Mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "Diabetes Mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields] OR "diabetic"[All Fields] OR "diabetics"[All Fields] OR "diabets"[All Fields] OR ("Diabetes Mellitus"[MeSH Terms] AND "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms])) AND (("not controlled"[All Fields] OR ("uncontrollability"[All Fields] OR "uncontrollable"[All Fields] OR "uncontrollably"[All Fields] OR "uncontrolled"[All Fields]) OR ("resist"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistances"[All Fields] OR "resistant"[All Fields] OR "resistants"[All Fields] OR "resisted"[All Fields] OR "resistence"[All Fields] OR "resistences"[All Fields] OR "resistent"[All Fields] OR "resistibility"[All Fields] OR "resisting"[All Fields] OR "resistive"[All Fields] OR "resistively"[All Fields] OR "resistivities"[All Fields] OR "resistivity"[All Fields] OR "resists"[All Fields]) OR (("insufficiencies"[All Fields] OR "insufficiency"[All Fields] OR "insufficient"[All Fields] OR "insufficiently"[All Fields]) AND "controlled"[All Fields]) OR (("inadequate"[All Fields] OR "inadequately"[All Fields] OR "inadequates"[All Fields]) AND "controlled"[All Fields]) OR "not adequately controlled"[All Fields] OR ("poorly"[All Fields] AND "controlled"[All Fields]) OR "add-on treatment"[All Fields] OR "added to"[All Fields] OR "based on"[All Fields] OR "add-ons to"[All Fields] OR "add on therapy"[All Fields] OR (("failed"[All Fields] OR "failing"[All Fields] OR "failings"[All Fields] OR "fails"[All Fields]) AND ("Metformin"[MeSH Terms] OR "Metformin"[All Fields] OR "metformine"[All Fields] OR "metformin s"[All Fields] OR "metformins"[All Fields]) OR ("Metformin"[MeSH Terms] OR "Metformin"[All Fields] OR "metformine"[All Fields] OR "metformin s"[All Fields] OR "metformins"[All Fields]) AND ("resist"[All Fields] OR "resistance"[All Fields] OR "resistances"[All Fields] OR "resistant"[All Fields] OR "resistants"[All Fields] OR "resisted"[All Fields] OR "resistence"[All Fields] OR "resistences"[All Fields] OR "resistent"[All Fields] OR "resistibility"[All Fields] OR "resisting"[All Fields] OR "resistive"[All Fields] OR "resistively"[All Fields] OR "resistivities"[All Fields] OR "resistivity"[All Fields] OR "resists"[All Fields])) OR (("inadequate"[All Fields] OR "inadequately"[All Fields] OR "inadequates"[All Fields]) AND ("glycemic control"[MeSH Terms] OR ("glycemic"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "glycemic control"[All Fields])) OR "drug therapy, combination"[MeSH Terms] AND ("Metformin"[MeSH Terms] OR "Metformin"[All Fields] OR "metformine"[All Fields] OR "metformin s"[All Fields] OR "metformins"[All Fields] OR "Metformin"[MeSH Terms])) AND ("Pioglitazone"[MeSH Terms] OR "Pioglitazone"[All Fields] OR "pioglitazone s"[All Fields] OR "pioglitazones"[All Fields] OR "Pioglitazone"[MeSH Terms])	Sumarios: 9  GPC: 8  ETS: 2  Rev. Sist: 8  ECAs: 5  Observac. 3

	<b>Resultados:</b> 656 <i>Meta-Analysis, Systematic Review: 36</i> <i>Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial: 201</i>
<b>LILACS</b>	""diabetes" AND "pioglitazona" Resultados: 3
<b>UPTODATE</b>	Pioglitazona Resultados: 4 sumarios
<b>DYNAMED</b>	Pioglitazona Resultados: 4 sumarios
<b>BMJ BEST PRACTICE</b>	Pioglitazona Resultados: 1 sumario
<b>BÚSQUED A MANUAL</b>	Pioglitazona, Guidelines, Evaluación de tecnología sanitaria (Health Technology Assessment). Resultados: 4

## SUMARIOS

### UPTODATE

1. Initial management of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes mellitus
2. Thiazolidinediones in the treatment of type 2 diabetes mellitus
3. Glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus
4. Management of persistent hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus

### DYNAMED

1. Diabetes Mellitus Type 2 in Adults
2. Glucose-lowering Medications in Patients at High Cardiovascular Risk
3. Glitazonas
4. Nonalcoholic Fatty Liver Disease

### BMJ BEST PRACTICE

1. Diabetes tipo 2 en adultos

## GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

1. Tratamiento farmacológico oral de la diabetes mellitus tipo 2: una actualización de la guía de práctica clínica del Colegio Estadounidense de Médicos (2017).
2. Actualización de 2019: Manejo de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2, 2018. Un informe de consenso de la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) (2020)
3. Directrices 2019 de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares desarrolladas en colaboración con la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) (2020)
4. Pautas de práctica clínica para la diabetes mellitus tipo 2 en Corea (2019)
5. Manejo de la diabetes en la enfermedad renal crónica - KDIGO (2020)
6. Guía clínica australiana basada en evidencia para la diabetes (2020)
7. Estándares de atención médica en diabetes de la Asociación Americana de Diabetes (ADA, 2022)
8. Las Guías de Práctica Clínica en Diabetes para la Prevención y Manejo de la Diabetes en Canadá (CPG): Manejo Farmacológico Glucémico de la Diabetes Tipo 2 en Adultos: Actualización (2020)

## **EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

1. **ARGENTINA:** Tiazolidinedionas en diabetes mellitus tipo 2, IECS 2020
2. **SUIZA:** Glinides and Glitazonas for Type 2 Diabetes Mellitus. 2020

## **REVISIONES SISTEMÁTICAS**

1. Peng y col (2018)
2. McIntosh y col (2012)
3. Kumar y col (2020)
4. Liao y col (2017)
5. Lincoff y colaboradores (2007)
6. Boettcher y col (2012)

## **ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS**

1. Derosa (2011)
2. Comaschi y col (2007)
3. Vaccaro y col (2007)
4. Aljabri y col (2004)
5. Hartemann-Heurtier y col (2009)

## **ESTUDIOS OBSERVACIONALES**

1. Rodriguez y col (2008)
2. Karamanos y col (2011)
3. Hanefeld y col (2005)