

Rosiglitazona y pioglitazona. Evaluación crítica de los ensayos PROactive y DREAM

JAVIER GORRICH

SERVICIO DE PRESTACIONES FARMACEÚTICAS. SNS-O

JAVIER LAFITA

SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA. HOSPITAL DE NAVARRA. SNS-O

MIKEL MORENO

MÉDICO DE FAMILIA. CS IRURZUN. SNS-O

Recientemente se han publicado dos ensayos con tiazolidindionas. En uno de ellos, se evaluó la eficacia de la pioglitazona en la disminución de las complicaciones macrovasculares en pacientes diabéticos tipo 2 en prevención secundaria (PROactive)¹ y, en el otro, se ensayó el efecto de la rosiglitazona en la mortalidad global y la disminución de la evolución a diabetes en pacientes con intolerancia a la glucosa y/o glucemia basal alterada² (DREAM).

En este artículo se evalúa qué nos aportan ambos ensayos en la práctica clínica. Para ello, primero describimos ambos ensayos y luego realizamos una revisión ayudados por una serie de cuestiones.

Ensayo PROactive

La pioglitazona no disminuye las complicaciones macrovasculares de los pacientes diabéticos tipo 2 en prevención secundaria y sí incrementa los casos de insuficiencia cardiaca.

Descripción del ensayo^{1,3}

Pregunta del investigador

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que ya han presentado algún episodio cardiovascular, ¿reduce la pioglitazona, añadida al tratamiento previo, la incidencia de nuevos episodios macrovasculares o la mortalidad?

Diseño

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, doble ciego con una media de duración de 34,5 meses.

Emplazamiento

321 centros (incluyendo centros de atención primaria y hospitales) de 19 países.

Pacientes

Se estudiaron 5.238 pacientes de 35–75 años de edad con diabetes no controlada, hemoglobina glicosilada $\geq 6,5\%$ y uno o más de los siguientes criterios: antecedentes de infarto de miocardio (IM), revascularización coronaria, intervención coronaria percutánea o accidente cerebrovascular (ACV) hace más de seis meses, o episodios coronarios agudos hace más de tres meses, otras evidencias de enfermedades arteriales coronarias y enfermedad arterial oclusiva (claudicación con índice tobillo-brazo $\leq 0,9$ ó amputación). El 95,9% de los pacientes estaba al inicio del ensayo en tra-

tamiento con antidiabéticos. El perfil de la muestra se refleja en la tabla 1.

Criterios de exclusión

Pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática (NYHAC ≥ 2), gangrena, úlceras o dolor en reposo en la pierna, pacientes hemodializados o con disfunción hepática (ALAT $\geq 2,5$ veces el límite superior), revascularización coronaria o periférica programada, diabetes tipo 1 o en tratamiento sólo con insulinas.

Intervención

De los pacientes aleatorizados, 2.605 pacientes fueron tratados con una pauta ascendente de pioglitazona 15 mg/día durante un mes, 30 mg/día durante el segundo, y 45 mg/día a partir del tercer mes y a 2.633 pacientes se les administró placebo. El análisis se realizó según intención de tratar.

Medidas de resultados

Variable principal: Se trata de una variable combinada de muerte por cualquier causa, infarto agudo de miocardio no fatal, episodios coronarios agudos, revascularización coronaria, ACV, amputación mayor en la extremidad inferior por encima del tobillo y cirugía o revascularización de la extremidad inferior.

Tabla 1. Características principales de los participantes del ensayo PROactive.

VARIABLE	VALOR
Edad media	61,8 \pm 7,7 años
Varones	66,1%
Infarto de miocardio	46,7%
Revascularización coronaria	30,8%
ACV	18,8%
Episodios coronarios agudos	13,7%
Otras enfermedades coronarias	48,1%
Enfermedad oclusiva	19,9%
Hipertensos	75%
Presión arterial sistólica	143,4 \pm 17,8 mmHg
Presión arterial diastólica	83,0 \pm 9,7 mmHg
Fumadores actuales	14%
Ex fumadores	45%
IMC	30,9 \pm 4,8 (Kg/m ²)
Duración de la diabetes	9,5 años \pm 7,0
HbA1c	8,08 \pm 1,41 %
Medicación	%Pacientes
Antidiabéticos (AD)	95,9
Estatinas	40,8
Medicación cardiovascular	95,0
Antiagregantes plaquetarios	83,9

Los datos son porcentajes o medias \pm DE.

Variable secundaria inicialmente propuesta: Es otra variable combinada de los componentes anteriores más muerte de origen cardiovascular.

Variable secundaria modificada: Muerte por cualquier causa, infarto agudo de miocardio no fatal y ACV.

Resultados

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos cardiovasculares entre el grupo tratado con pioglitazona y el placebo, HR=0,90 (IC95% 0,80 – 1,02). No hubo tampoco diferencias significativas en ninguna de las variables que conformaban esta variable principal y tan sólo en la variable secundaria modificada se encontró una diferencia significativa (ver tabla 2). El 16,4% de los pacientes tratados con pioglitazona y el 16,6% de los del grupo placebo abandonaron el tratamiento antes de la finalización del ensayo. No se observó diferencia en la incidencia de efectos adversos globales, pero sí en la insuficiencia cardíaca (11% en el grupo de pioglitazona frente al 8% del tratado con placebo). Se produjo un incremento de 3,6 Kg de media en el grupo de la pioglitazona frente a la disminución de 0,4 Kg en el grupo tratado con placebo.

Conclusión de los autores

La pioglitazona disminuye la variable combinada de mortalidad por cualquier causa, infarto agudo de miocardio no fatal y ACV en pacientes con diabetes tipo 2 con un alto riesgo de presentar nuevos episodios cardiovasculares.

Papel de los financiadores

El ensayo fue financiado por las compañías farmacéuticas Takeda y Eli Lilly. Cada una de las compañías tenía un miembro con derecho a voto en los comités de seguimiento del ensayo y participaron junto a miembros del comité ejecutivo en la modificación de la variable secundaria⁴.

La pioglitazona no ha demostrado disminuir las complicaciones macrovasculares en prevención secundaria de la DM 2

Evaluación crítica del ensayo

¿Es la pioglitazona una importante mejora en el arsenal terapéutico que disponemos para tratar a los pacientes diabéticos tipo 2 que han sufrido un episodio cardiovascular?

Los resultados del ensayo no demuestran que la pioglitazona disminuya las complicaciones macrovasculares de la diabetes y la mortalidad en pacientes en prevención secundaria. Por ello, no se puede afirmar que tenga un valor adicional su asociación a otros fármacos, en este grupo de pacientes.

Validez interna

¿Está bien realizado?

Se trata de un ensayo doble ciego y aleatorizado que son dos características importantes para asegurar su calidad. Con respecto al doble ciego en el caso del PROactive se han suscitado dudas, debido a la variable secundaria modificada⁵. En el análisis previsto del ensayo no se contemplaba esta variable secundaria combinada de muerte por cualquier causa, IAM no fatal y ACV. Tan sólo 9 días antes de que se retirara el ciego se le notificó a la FDA (Food and Drug Administration) de los

Tabla 2. Resultados obtenidos en la variables principal y secundaria.

	Placebo (n= 2.633)	Pioglitazona (n= 2,605)	Hazard ratio (IC95%)
Variable principal	900	803	0,90 (0,80 - 1,02)
Muerte	186	177	0,96 (0,78 - 1,18)
Infarto de miocardio	157	131	0,83 (0,65 - 1,06)
ACV	119	92	0,81 (0,61 - 1,07)
Revascularización coronaria	240	195	0,88 (0,72 - 1,08)
Episodios coronarios agudos	78	65	0,78 (0,55 - 1,11)
Amputación en extremidad inferior	28	28	1,01 (0,58-1,73)
Revascularización en extremidad inferior	92	115	1,25 (0,90-1,73)
Variable secundaria modificada	462	400	0,84 (0,72 - 0,98)

Tabla 3. Resultados del ensayo PROactive.

PROactive	Placebo	Pioglitazona	NNT (IC95%)
Variable principal	21,7%	19,7%	50 (de NNT=24 a ∞ a NNH 496)
Variable secundaria modificada	13,6%	11,6%	49 (27 a 407)
	Placebo	Pioglitazona	NNH (IC95%)
Insuficiencia cardiaca (IC)	7,5%	10,8%	31 (21 a 59)
Edema no relacionado con IC	13,0%	21,6%	12 (9 a 15)

NNT= Número necesario para tratar

NNH= Número necesario para dañar

EEUU que se va a evaluar esta nueva variable junto a las variables prefijadas. Hay que tener en cuenta que llevaba ya más de tres años en marcha el ensayo y se habían terminado las últimas visitas hacía más de tres meses.

¿Es la variable principal la adecuada?

En el ensayo PROactive, en la variable combinada de mortalidad y complicaciones macrovasculares, no se incluyó la insuficiencia cardiaca. Cuando se evalúa la incidencia de insuficiencia cardiaca, se ve que por cada 31 personas tratadas con pioglitazona en lugar de placebo, se producía un caso de insuficiencia cardiaca o, lo que es mismo, por cada caso evitado de la variable secundaria modificada después del inicio del ensayo se producen casi 2 casos de insuficiencia cardiaca y 4 de edema no atribuible a insuficiencia cardiaca⁶.

¿Se muestran los resultados de una manera sencilla y coherente?

NO. Se adjuntan numerosos datos y gráficas pero no aparecen los riesgos absolutos ni los NNT ni los NNH. Así, en la tabla 3 se expresan los resultados obtenidos en los dos ensayos con el NNT (Number Needed to Treat o número necesario para tratar) o el NNH (Number Needed to Harm o número necesario para dañar). Estos conceptos tienen ya 20 años⁷, pero han sido en los últimos años en los que cada vez se les ha dado más importancia porque son muy útiles para determinar la eficacia de una intervención. Se trata del inverso del riesgo absoluto. En el caso del NNT es el número de pacientes que tenemos que tratar para evitar un episodio de la variable medida (puede ser muertes, episodios coronarios, etc.) y, en el caso del NNH, nos indica que si tratamos a ese número de pacientes se producirá un efecto adverso (puede ser insuficiencia cardiaca, muerte...).

Así, habría que tratar a 49 personas con pioglitazona para evitar un episodio de la variable secundaria modificada pero, por cada 31 pacientes tratados, se produciría un caso de insuficiencia cardiaca y, por cada 12, un caso de edema no relacionado con insuficiencia cardiaca. Además, no se disminuye la incidencia global de complicaciones macrovasculares (tabla 3). Este hecho se destaca en el editorial que acompaña al ensayo PROactive⁸ en el que se afirma que en el grupo de pioglitazona se producen 58 episodios menos de la variable combinada principal pero se registró un incremento de 221 casos de edemas y de 115 casos de insuficiencia cardiaca.

¿Las conclusiones de los autores son coherentes con los resultados del ensayo?

La conclusión de los autores es que la pioglitazona disminuye la variable secundaria modificada, pero en la evaluación crítica del mismo se ve que la pioglitazona no disminuye las complicaciones macrovasculares (que es la variable principal) e incrementa la incidencia de insuficiencia cardiaca en pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad macrovascular previa.

Se ha generado un gran revuelo ya que sí hubo diferencias en la variable secundaria que fue modificada poco antes de abrir el ciego. Esto nos genera otra pregunta, ¿las variables secundarias son igual de válidas que las principales? La respuesta es que NO. Los ensayos se diseñan y se realizan para responder a una o varias preguntas. Estas son formuladas como hipótesis y vienen dadas por las variables principales. En función de ellas se seleccionan a los pacientes (con unos criterios de inclusión y de exclusión), con unos determinados tamaños muestrales, se recoge la información de acuerdo a unos protocolos definidos previamente y en unos periodos de tiempo concretos. De esta manera podemos asegurar que los datos que se consigan del ensayo nos ayudarán a responder a la pregunta formulada. Además de este objetivo fundamental cuando se realiza un ensayo, se puede pretender obtener más información sobre algún otro aspecto del ensayo. Para ello se utilizan las variables secundarias. La información aportada por estas variables secundarias nos va a servir para generar nuevas hipótesis, no para responderlas, ya que como hemos comentado el diseño del ensayo no está realizado para po-

La pioglitazona incrementa la incidencia de insuficiencia cardiaca

der responder a las preguntas que generan las variables secundarias. Hay numerosos ejemplos de variables secundarias estadísticamente significativas que luego al tratar de comprobarlas se ha visto que no son tales^{9,10}.

Resumen de la revisión y lugar en la terapéutica

En el ensayo PROactive la pioglitazona no ha demostrado que disminuya la incidencia de complicaciones macrovasculares en pacientes diabéticos tipo 2 en prevención secundaria, que es la variable principal del estudio. Se ha evidenciado un incremento de la incidencia de insuficiencia cardíaca, por lo que no está claro cuál es el cociente beneficio / riesgo de este fármaco. En una reciente revisión¹¹ se concluye que dicho cociente continúa siendo incierto y que no se ha demostrado que mejore los resultados en salud (disminución de la mortalidad o morbilidad, efectos adversos, mejora de la calidad de vida o disminución de los costes).

Según los datos aportados en el artículo, los pacientes del ensayo no han recibido el tratamiento más correcto de sus factores de riesgo. Así, el control de la tensión arterial no fue correcto (tensión sistólica media > 140 mmHg) y tan sólo el 41 % está en tratamiento con estatinas. No sabemos cuáles hubieran sido los resultados de la pioglitazona si se hubiera optimizado el tratamiento antihipertensivo e hipolipemiente (son pacientes en prevención secundaria). Hay que tener también en cuenta que, en la práctica clínica habitual cuando tenemos un paciente diabético en prevención secundaria con hemoglobinas glicosiladas claramente por encima de los 6,5% (la media del ensayo era el 8%), hay que realizar una intervención activa para tratar de disminuir esas cifras y no se contempla dar placebo.

Ensayo DREAM^{2,12}

La rosiglitazona en pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2 disminuye la incidencia de diabetes, no disminuye la mortalidad total, pero incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca.

Descripción del ensayo

Este ensayo se trataba de un ensayo factorial en el que también se evaluó la eficacia del ramiprilo en estos pacientes. Esta rama se publicó en otra revista¹³ y no es objeto de la evaluación de este artículo.

Pregunta del investigador

En pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, ¿puede prevenirlo la rosiglitazona?

La rosiglitazona disminuye la incidencia de diabetes pero no los episodios cardiovasculares

Diseño

Ensayo clínico aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego con una mediana de duración de tres años.

Emplazamiento

191 centros de 21 países.

Pacientes

Se estudiaron 5.269 pacientes de 30 años o más de edad con intolerancia a la glucosa, con glucemias basales elevadas o ambas.

Criterios de exclusión

Pacientes con antecedentes de diabetes (excepto si tuvieron diabetes gestacional), enfermedades cardiovasculares (incluyendo insuficiencia cardíaca o con fracción de eyección baja), o intolerancia a las tiazolidindionas, y aquellos que durante los 17 días previos a la aleatorización tomaron menos del 80% de los comprimidos de placebo. Las características de los pacientes se reflejan en la tabla 4.

Intervención

De los 24.872 individuos preseleccionados, 5.269 fueron aleatorizados. 2.635 pacientes recibieron rosiglitazona con una pauta ascendente de 4 mg/día durante los primeros dos meses y posteriormente 8 mg/día y 2.634 recibieron placebo. El análisis se realizó según intención de tratar.

Medidas de resultados

Variable principal: Se trata de una variable combinada de muerte por cualquier causa o diagnóstico de diabetes.

Variable secundaria: En la publicación en la que se resumía el diseño del ensayo¹² se hablaba de una variable fundamental, que se trataba de una variable combinada cardiorenal compuesta por episodios cardiovasculares (IM, ACV de cualquier tipo, muerte de origen cardiovascular, revascularizaciones, insuficiencia cardíaca, nuevas anginas o arritmias ventriculares que requirieran resucitación) o episodios renales (progresión de normoalbuminuria a micro o macroalbuminuria, de micro a

Tabla 4. Características principales de los participantes del ensayo DREAM.

VARIABLE	VALOR
Edad media*	54,7 ± 10,9 años
Varones	41,5%
Intolerancia a la glucosa	57,5%
Glucemia basal elevada	14%
Ambas	28,4%
Hipertensión	43,5 %
Hiperlipemia	35,5 %
Presión arterial sistólica*	136 ± 18,6 mmHg
Presión arterial diastólica*	83,4 ± 11,3 mmHg
Fumadores actuales y exfumadores	44,6%
IMC*	30,5 ± 5,6 Kg/m2
Glucemia en ayunas*	105 ± 13 mg/dl
Glucemia a las 2 horas de la sobrecarga*	157 ± 25 mg/dl

Los datos son porcentajes o medias ± DE.

macroalbuminuria o disminución de un 30% en el aclaramiento de creatinina). En la publicación de los resultados se habla de cinco variables secundarias; (1) regresión a glucemias "normales", (2) una variable combinada cardiovascular (que incluye los episodios cardiovasculares expuestos en la publicación anterior), (3) cada una de estas variables individuales, (4) los episodios renales y una variable combinada cardiorenal y (5) las concentraciones de glucosa.

Resultados

Se evidenció una disminución estadísticamente significativa en la variable principal entre el grupo tratado con rosiglitazona y el grupo placebo, HR= 0,40 (IC 95% 0,35-0,46) que se debió a la disminución de los nuevos casos de diabetes, ya que no hubo diferencias en la mortalidad. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la variable secundaria de episodios cardiovasculares, ni en las diferentes variables que la componían, salvo una mayor incidencia de insuficiencia cardiaca en el grupo tratado con rosiglitazona (ver tabla 5). En la última visita el 28,5% de los pacientes tratados con rosiglitazona y el 24,3% de los del grupo placebo habían abandonado la medicación. Las causas principales se pueden ver en la tabla 6. Se produjo un incremento de 2,2 Kg de media en el grupo de la rosiglitazona más que en el grupo tratado con placebo.

Conclusión de los autores

La rosiglitazona a dosis de 8 mg día durante tres años redujo de una manera sustancial la incidencia de diabetes tipo 2 e incrementó la probabilidad de regresión a la normoglicemia en adultos con intolerancia a la glucosa, con glucemia basal alterada o ambas.

Tabla 5. Resultados obtenidos en la variables principal y secundaria.

	Placebo (n= 2.635)	Rosiglitazona (n= 2.634)	Hazard ratio (IC95%)
Variable principal	686	306	0,40 (0,35 - 0,46)*
Muerte	33	30	0,91 (0,55 - 1,49)
Nuevos casos de diabetes	658	280	0,38 (0,33 - 0,44)*
Variable secundaria episodios cardiovasculares	55	75	1,37 (0,97 - 1,94)
Infarto de miocardio	9	15	1,66 (0,73 - 3,80)
ACV	5	7	1,39 (0,44 - 4,40)
Muerte de origen cardiovascular	10	12	1,20 (0,52 - 2,77)
Insuficiencia cardiaca confirmada	2	14	7,03 (1,60 - 30,9)*
Nuevas anginas	20	24	1,20 (0,66 - 2,17)
Revascularización	27	35	1,29 (0,78 - 2,37)

(*) Diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 6. Causas de abandono en el ensayo DREAM.

	Placebo (n= 2.635)	Rosiglitazona (n= 2.634)
Abandonos del tratamiento	641 (24,3%)	752 (28,5%)
Abandono voluntario	439 (16,7%)	503 (18,9%)
Edemas	41 (1,6%)	439 (4,8%)
Decisión clínica	39 (1,5%)	50 (1,9%)
Ganancia de peso	15 (0,6%)	50 (1,9%)

Tabla 7. Resultados del ensayo DREAM.

DREAM	Placebo	Rosiglitazona	NNT (IC95%)
variable principal	26,0%	11,6%	7 (7-8)
	Placebo	Rosiglitazona	NNH (IC95%)
Variable secundaria. Episodios CV	2,1%	2,9%	132 (de NNT=1.262 a ∞ a NNH 63)
Insuficiencia cardiaca (IC)	0,1%	0,5%	220 (133 – 631)
Edema no relacionado con IC	1,6%	4,8%	7 (6-7)

NNT= Número necesario para tratar

NNH= Número necesario para dañar

Papel de los financiadores

El ensayo fue financiado por una beca del *Canadian Institutes of Health* y por las compañías farmacéuticas Sanofi-Aventis, Glaxo Smith Kline y King Pharmaceuticals.

Evaluación crítica del ensayo

¿Es la rosiglitazona una importante mejora en el arsenal terapéutico que disponemos para tratar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes?

En el caso del tratamiento con antidiabéticos orales en los pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes (ensayo DREAM) lo que queremos saber es si, además de la disminución de la incidencia de diabetes, es eficaz en la disminución de la morbilidad cardiovascular y/o mortalidad en estos pacientes y compararla con las medidas no farmacológicas que han demostrado ser eficaces en disminuir el número de pacientes que desarrollan diabetes^{14,15,16}. No nos interesa saber sólo si disminuye las cifras de glucosa, cosa que ya sabemos que hace la rosiglitazona, sino si los pacientes van a obtener un beneficio al estar tratados con este fármaco y compararlo con el tratamiento de elección actual, los cambios de los hábitos de vida.

Validez interna

¿Está bien realizado?

Sí. Se trata de un ensayo doble ciego y aleatorizado que son dos características importantes para asegurar su calidad.

¿Es la variable principal la adecuada?

La variable principal del ensayo DREAM es una variable combinada de muerte por cualquier causa o diagnóstico de diabetes. Se trata de una variable que combina dos acontecimientos muy diferentes. La variable adecuada hubiera sido una variable de resultados de salud como pudiera ser mortalidad y/o morbilidad cardiovascular.

¿Se muestran los resultados de una manera sencilla y coherente?

En el ensayo DREAM, el NNT es de tan sólo 7 para evitar la aparición de un nuevo caso de diabetes, pero no se observa una disminución en la aparición de episodios cardiovasculares. Se observó un incremento en la incidencia de insuficiencia cardiaca, 1 por cada 220, y de edemas, 1 por cada 7 pacientes tratados con rosiglitazona. Una manera sencilla de presentar estos datos podría ser una tabla como la siguiente (tabla 7).

¿Las conclusiones de los autores son coherentes con los resultados de los ensayos?

En el ensayo DREAM es muy claro que disminuye la aparición de nuevos casos de diabetes (NNT = 7), pero no se observa una disminución ni en la mortalidad, ni en la incidencia de episodios cardiovasculares (se incrementan los casos de insuficiencia cardiaca), por lo que no hay ninguna evidencia de que mejore los resultados en salud.

Resumen del ensayo y lugar en la terapéutica

En el ensayo DREAM engloba a más de 5.000 pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes. No se observa una disminución de la mortalidad ni de la morbilidad y sí un incremento en la incidencia de insuficiencia cardiaca confirmada, con un NNH de 200. Esto tiene especial trascendencia al tratarse de una medida de prevención primaria, en la que se debe extremar el evitar causar daños a los

El tratamiento de elección en pacientes en riesgo de padecer DM 2 debe ser la mejora de los hábitos de vida, el ejercicio y la pérdida de peso

pacientes. Recientemente la FDA ha emitido unas alertas de seguridad sobre el incremento de las fracturas en mujeres con DM 2 en tratamiento con rosiglitazona¹⁷ o con pioglitazona¹⁸. La mejora de las cifras de glucosa, y con ello la menor incidencia de nuevos casos de diabetes, tiene una trascendencia marginal a menos que esto se pueda correlacionar con una menor incidencia de episodios cardiovasculares.

Por otra parte, se han realizado diferentes ensayos^{19,20,21} en los que se ha demostrado la eficacia de las medidas no farmacológicas, con unos resultados similares en la disminución de la incidencia de nuevos casos de diabetes, en diferentes

poblaciones y con diferentes sistemas sanitarios. Además se disponen de datos a 7 años, en los que se ve que los efectos se mantienen una vez que ha finalizado la intervención²², y se ha visto que mejoran también otros factores de riesgo como la hipertensión²³.

Tal y como se afirma en el editorial que acompaña a la publicación del DREAM²⁴, las medidas de cambios de los estilos de vida deben seguir siendo la opción terapéutica ideal para la prevención de la diabetes mellitus tipo 2, asumiendo la sobrecarga que supone, para los servicios de salud, el seguimiento de estos pacientes.

Conclusiones

En pacientes con diabetes tipo 2 en prevención secundaria, la pioglitazona no ha demostrado disminuir la incidencia de episodios macrovasculares frente al placebo. Junto a ello, se nos presentan interrogantes sobre su perfil de seguridad.

El tratamiento de estos pacientes se debe centrar en el control de los factores de riesgo clásicos (dislipemia, hipertensión, tabaquismo, etc) junto al control de las cifras de glucosa.

En pacientes con alto riesgo de padecer diabetes tipo 2, la rosiglitazona no ha disminuido la morbimortalidad cardiovascular y si ha demostrado un incremento de la incidencia de insuficiencia cardiaca.

En los pacientes con riesgo de desarrollar una diabetes no se debería utilizar la rosiglitazona, al menos hasta confirmar que hay algún tipo de beneficio adicional sobre las modificaciones del estilo de vida, en resultados en salud y descartar que no se incrementan los episodios cardiovasculares.

La modificación de hábitos de vida, incremento del ejercicio físico y disminución de peso, debe ser el tratamiento de elección en pacientes en riesgo de padecer diabetes tipo 2.

La lectura crítica de los ensayos es una herramienta muy útil para decidir si las conclusiones de los autores deben ser aceptadas y modificar nuestra práctica clínica, más allá de si se trata de un ensayo publicado o no en una revista de prestigio.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DA, 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; 366: 1279-89.
2. The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096-1105.
3. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A on behalf of the PROactive Study Group. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 1647-1653.
4. The PROactive study executive committee and data and safety monitoring committee. PROactive study. *Lancet* 2006; 367:982.
5. Freele N. How well does the evidence on pioglitazone back up researchers' claims for a reduction in macrovascular events? *BMJ* 2005; 331: 836-838.
6. Isley WL. Pioglitazone did not reduce macrovascular complications and increased HF in type 2 diabetes with macrovascular disease. *EBM* 2006; 11: 47.
7. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1998; 318: 1728-1733.
8. Yki-Järvinen H. The PROactive study: some answers, many questions. *Lancet* 2005; 366; 1241-1242.
9. Pitt B, Segal R, Martinez F, Meurers G, Cowley A, Thomas I, Deedwania P, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. (Evaluation of losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.
10. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355:1582-87.
11. Richter, B, Bandeira-Echter E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 4, 2006. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
12. The DREAM Trial Investigators. Rationale, design and recruitment characteristics of a large, simple international trial of diabetes prevention: the DREAM trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1519-1527.
13. The DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incident of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551-1562.
14. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle T,T, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
15. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, Hammam RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
16. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bashkar AD, Velay V, et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006; 49: 289-297.
17. Disponible en: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#rosiglitazone> (Accedido el 26-02-2007).
18. Disponible en: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#actos> (Accedido el 15-03-2007).
19. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle T,T, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
20. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, Hammam RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
21. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bashkar AD, Velay V, et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006; 49: 289-297.
22. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Erikson JG; Hemiö K et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368: 1673-1679.
23. The Diabetes Prevention Program Research Group. Impact of the intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2005; 28: 888-894.
24. Tuomilehto J, Wareham N. Glucose lowering and diabetes prevention: are they the same? *Lancet* 2006; 368: 1218-1219.



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea
Plaza de la Paz, s/n
31002 Pamplona
T 848429047
F 848429010
www.cfnavarra.es/salud/publicaciones

COMITÉ DE REDACCIÓN

Presidenta

Isabel Martín Montaner

Vocales

Cristina Agudo Pascual
M^a José Ariz Arnedo
Jesús Berjón Reyero
José Ignacio Elejalde Guerra
Idoia Gaminde Inda
Maite Hermoso de Mendoza
Rodolfo Montoya Barquet
Lourdes Muruzábal Sitges
Mercedes Noceda Urarte
Tomás Rubio Vela
Cristina Ibarrola Guillén

Coordinador

Juan Erviti López