

Eficacia y seguridad de los nuevos antidiabéticos orales

Revisión sistemática de la
literatura y evaluación
económica

Efficacy and safety of new oral
antidiabetics.
Executive abstract

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2009
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

AETSA 2006/23



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



Eficacia y Seguridad de los nuevos antidiabéticos orales

Revisión sistemática de la
literatura y evaluación
económica

Efficacy and safety of new oral
antidiabetics.

Executive abstract

Pascual de la Pisa, Beatriz

Eficacia y seguridad de los nuevos antidiabéticos orales. Revisión sistemática de la literatura y evaluación económica./ Beatriz Pascual de la Pisa,. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2009.

99 p.; 24 cm.

1. Diabetes mellitus/farmacoterapia 2. Agentes hipoglucémicos/uso terapéutico 3. Agentes hipoglucémicos/análisis de costo-beneficio I. Pascual de la Pisa, Beatriz II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad y Consumo

Autores: Beatriz Pascual de la Pisa.

Dirección Técnica: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

Avda. de la Innovación s/n
Edificio Renta Sevilla, 2ª planta
41020 Sevilla
España – Spain

© de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo.

© de los contenidos: Consejería de Salud – JUNTA DE ANDALUCÍA

ISBN: 978-84-96990-29-6

NIPO: 354-07-063-7

Depósito Legal: SE-3060/09

Imprime: Technographic, S.L.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

<http://publicaciones.administración.es>

<http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa>

Eficacia y seguridad de los nuevos antidiabéticos orales

Revisión sistemática de la
literatura y evaluación
económica

Efficacy and safety of new oral
antidiabetics.
Executive abstract



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

Plan de Calidad
del Sistema
Nacional
de Salud



Ministerio de Sanidad y Consumo

Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias

Instituto
de Salud
Carlos III



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Conflicto de intereses

La autora declara que no tiene intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Resumen ejecutivo	15
Executive abstract	19
Introducción	23
Objetivos	27
Material y Métodos	29
1. Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia	29
2. Criterios de inclusión de los estudios	30
3. Evaluación crítica de los estudios seleccionados	32
4. Extracción de datos y resultados	32
Resultados	33
Objetivo 1: Revisión sistemática sobre la efectividad de la repaglinida y nateglinida frente a sulfonilureas	33
1.1. Selección de artículos según criterios de inclusión	33
1.2 Valoración crítica de los estudios seleccionados	34
1.3 Otros aspectos de la valoración crítica	34
1.4 Descripción de los estudios incluidos	34
1.5 Descripción de resultados	35
Control glucémico	35
Factores de riesgo cardiovascular	37
Efectos adversos	38
Objetivo 2: Revisión sistemática sobre la efectividad de la metformina frente a glitazonas	38
2.1. Selección de artículos según criterios de inclusión	38
2.2 Valoración crítica y descripción de los estudios incluidos	38
2.3. Descripción de resultados	40

Control metabólico	40
Factores de riesgo cardiovascular	41
Efectos adversos	42
Discusión	43
Otros comentarios	44
Revisión sistemática sobre la efectividad de la metiglinidas	44
Revisión sistemática sobre la efectividad de la glitazonas	45
Conclusiones	47
Recomendaciones	49
Anexos	51
ANEXO 1. Estrategias de búsquedas	51
ANEXO 2. Escala de valoración de la calidad CASP	55
ANEXO 3. Escala de valoración de la calidad Jadad	57
ANEXO 4. Características de los estudios incluidos en el Objetivo 1	59
Referencias	69

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1:	Causas de la exclusión de los artículos. Objetivo 1	33
Tabla 2:	Artículos excluidos tras la valoración crítica. Objetivo 1	34
Tabla 3:	Causas de exclusión de los artículos. Objetivo 2	39
Tabla 4:	Evaluaciones económicas incluidas en la revisión	87
Tabla 5:	Ejemplo de los coeficientes de una ecuación de riesgos de las complicaciones calculados en función de varios factores	89
Tabla 6:	Fuentes de los factores de riesgo y complicaciones incluidas en los modelos de decisión de DM2 revisados	90
Tabla 7:	Costes a lo largo de la vida y AVACs estimados para pacientes sin sobrepeso recién diagnosticados	93
Tabla 8:	Costes a lo largo de la vida y AVACs estimado para pacientes sin sobrepeso en segundo tratamiento	94
Tabla 9:	Costes a lo largo de la vida y AVACs estimados para pacientes con sobrepeso recién diagnosticados	94
Tabla 10:	Costes y estimación de AVACs para pacientes obesos o con sobrepeso recién diagnosticados	95
Figura 1:	Coste tratamiento-año por paciente comparativo	82
Figura 2:	Estructura simplificada de un modelo de diabetes tipo 2	83
Figura 3:	Estructura simplificada de un modelo de DM2 (Eastman 1997)	88

Abreviaturas

ADOS:	Antidiabéticos orales
CT:	colesterol total
DE:	Desviación estándar
DES:	Diferencia estadísticamente significativa
DM:	Diabetes mellitus
DM2:	Diabetes mellitus tipo 2
EA:	Efectos adversos
GBC:	Glibenclamida
GBV:	Glucemia basal venosa
GC:	Grupo control
GI:	Grupo intervención
GP:	Glipizida
GPV:	Glucemia posprandial venosa
HbA1c:	Hemoglobina glucosilada
HDLc:	High Density Level cholesterol
HP:	hipoglucemiantes orales
IB:	Insulinemia basal
LDLc:	Low density level colesterol.
MET:	metformina
NS:	No significativos
NTG:	Nateglinida
PC:	Péptido C
PIO:	Pioglitazona
RPG:	Repaglinida
SU:	Sulfonilureas
TA:	Tensión arterial
TG:	Triglicéridos

Resumen ejecutivo

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN: La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que afecta a gran número de personas, representando un problema personal y de salud pública de enormes proporciones. En la mayoría de los casos, dada la naturaleza progresiva de la enfermedad, el tratamiento inicial con modificación de estilos de vida no es suficiente por lo que hay que iniciar tratamiento con antidiabéticos orales. La incorporación en los últimos años de nuevos fármacos ha ampliado las opciones y perspectivas del tratamiento de la diabetes tipo 2: las metiglinidas como secretagogos de acción rápida y las glitazonas como insulín sensibilizadores. Ambos grupos no han demostrado hasta la fecha beneficio en la aparición de complicaciones asociadas a la diabetes, por lo que su efectividad sobre los fármacos de indicación habitual se encuentra cuestionada.

Objetivos:

1. Comparar la administración de sulfonilureas frente a metiglinidas en personas con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad en términos de:
 - Presentación de complicaciones a medio y largo plazo (afectación ocular, renal, cardiovascular y de los pies, número de ingresos y/o consultas a urgencias, mortalidad, etc.).
 - Incidencia de efectos adversos.
 - Evaluación económica.
2. Comparar la administración de metformina frente a las tiazolidinedionas (tiazolidinedionas o tiazolidinedionas) en personas con diabetes tipo 2 en términos de :
 - Presentación de complicaciones a medio y largo plazo (afectación ocular, renal, cardiovascular y de los pies, número de ingresos y/o consultas a urgencias, mortalidad, etc.).
 - Incidencia de efectos adversos.
 - Evaluación económica.

METODOLOGÍA: Para el objetivo 1 se ha realizado una revisión sistemática de la literatura y para el objetivo 2 se ha realizado una actualización de una revisión sistemática reciente que se ajusta de forma adecuada a estos objetivos. La búsqueda bibliográfica se realizó en Medline y EMBASE, así como en la base CENTRAL, de la Cochrane Library.

Los criterios de inclusión de los artículos han sido por el diseño (ensayos clínicos controlados a doble ciego, con un periodo mínimo de seguimiento de 3 meses), las características de la población (sujetos con diabetes

tipo 2), la tecnología (metiglinidas versus sulfonilureas o Thiazolidinedionas versus metformina en monoterapia o en terapia combinada oral-oral con igual fármaco asociado y una duración del tratamiento mayor o igual a 3 meses) y los resultados (intermedios: control metabólico, factores de riesgo cardiovascular, dosis de antidiabéticos orales; finales: mortalidad, morbilidad, calidad de vida, efectos adversos, cumplimiento terapéutico).

La evaluación crítica de los estudios se ha realizado con la escala de Jadad y CASP para ensayos clínicos.

RESULTADOS:

Objetivo 1:

De 111 artículos obtenidos en la búsqueda, se seleccionaron 7 que cumplieran los criterios de inclusión. La limitación metodológica fundamental fue el elevado porcentaje de pérdidas tanto en el grupo control como en el de intervención. En ninguno de los estudios incluidos se valoró la incidencia de mortalidad o morbilidad, los cambios en la calidad de vida o el cumplimiento terapéutico. El tiempo medio de seguimiento fue entre 14 y 108 semanas.

Los cambios en el valor medio de la HbA1c, la glucemia basal venosa y la glucemia posprandial venosa fueron comparables entre el grupo intervención y control, en la mayoría de los estudios. La incidencia de efectos adversos, incluyendo episodios de hipoglucemia de las metiglinidas es comparable al de las sulfonilureas.

Objetivo 2:

De 218 artículos obtenidos en la búsqueda, se seleccionaron 3 que cumplieran los criterios de inclusión y presentaban una alta validez interna. El fármaco en los grupos intervención fue la pioglitazona. El tiempo medio de seguimiento fue entre 32 y 52 semanas. En ninguno de los estudios incluidos se valoró la incidencia de mortalidad o morbilidad, los cambios en la calidad de vida o el cumplimiento terapéutico.

Se observó una reducción de la HbA1c respecto a valor basal que oscila entre el 1,2 y 1,4% en el grupo intervención con glitazonas y el 1,35 a 1,5% en el grupo control con metformina. Solo un estudio mencionó que la reducción de este parámetro respecto al basal fue significativa. La diferencia de media de la hemoglobina glucosilada al final de los estudios entre los grupos, fue estadísticamente no significativa.

Se observó un aumento del peso corporal de los sujetos del grupo con pioglitazona y una reducción del mismo en el grupo control; la tensión arterial se mantuvo sin cambios en dos estudios y con una reducción signifi-

tiva en el restante. Los resultados sobre el perfil lipídico son dispares, no registrando un beneficio de las glitazonas frente a metformina. La incidencia de efectos adversos fue similar a los acontecidos con la metformina aunque de diferente índole: los de tipo gastrointestinal más frecuente en el grupo de tratamiento con metformina y el edema leve moderado en el grupo de tratamiento con pioglitazona.

CONCLUSIONES: En personas con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad, el fármaco de elección es la metformina. En los casos en los que este fármaco no se tolere o esté contraindicado, el secretagogo de elección por su eficacia, seguridad y coste es del tipo sulfonilurea. La eficacia y seguridad de las metiglinidas y las glitazonas es comparable a la de las sulfonilureas y metformina, pero se necesitan estudios que evalúen la efectividad de ambos grupos farmacológicos sobre mortalidad, complicaciones a medio y largo plazo asociadas a la diabetes y calidad de vida.

Executive abstract

Title: Efficacy and safety of new oral antidiabetics. A systematic review of the literature and economic assessment.

Author: Pascual de la Pisa, Beatriz

BACKGROUND AND RATIONALE: Diabetes mellitus is a chronic disease that affects a great number of people, depicting a huge personal and public health problem. In most of the cases, it is not enough by initially changing lifestyles, but it is also needed the introduction of oral antidiabetics given the characteristics of the disease. The incorporation of new drugs in the last few years has increased the options and insights into type 2 diabetes' treatment: meglitinides as fast-acting insulin secretagogue, and glitazones as insulin sensitizers. Both groups did not prove any benefit in the apparition of diabetes-related complications up to date, so its effectiveness over usually prescribed drugs remains doubtful.

Objectives:

1. To compare the administration of sulfonylureas with meglitinides in people with type 2 diabetes and overweight or obesity in terms of:
 - Appearance of complications at medium- and long-term (eye, kidney, cardiovascular, and feet affectation, number of hospital admissions and/or emergency room visits, mortality, etc.).
 - Adverse effects.
 - Economic evaluation.
2. To compare the administration of metformin with thiazolidinediones (thiazolidinediones or thiazolidinediones) in people with type 2 diabetes in terms of:
 - Appearance of complications at medium- and long-term (eye, kidney, cardiovascular, and feet affectation, number of hospital admissions and/or emergency room visits, mortality, etc.).
 - Adverse effects.
 - Economic evaluation.

METHODS: For objective 1, it was conducted a systematic review of literature; and, for objective 2, a recent systematic review, that adapts to our aims appropriately, was updated. The bibliographical search was run on Medline and Embase, as well as on the CENTRAL base of Cochrane Library.

The inclusion criteria for the papers were: design (double-blind, controlled trials with 3 months as minimum follow-up), population's

features (subjects with type 2 diabetes), the technology (meglitinides versus sulfonylureas or thiazolidinediones versus metformin monotherapy or combined, oral-oral therapy with the same associated drug, and a duration of treatment longer or equal to 3 months), and the results (intermediate: metabolic control, cardiovascular risk factors, oral antidiabetic doses; final: mortality, morbidity, quality of life, adverse effects, therapeutic compliance).

The critical assessment of the studies was conducted by means of Jadad and CASP for clinical trials.

RESULTS:

Objective 1:

Seven papers meeting the inclusion criteria were selected out of 111 papers the search had located. The main methodological constraint was high percentage of losses as in the control as in the intervention group. None of the included studies had assessed the incidence of mortality or morbidity, changes in quality of life or therapeutic compliance. The average time for follow-up was between 14 and 108 weeks.

The changes in the mean value of HbA1c, venous basal glycemia and venous postprandial glycemia were comparable between the intervention and control group in most of the studies. The incidence of adverse effects of meglitinides, including hypoglycemia episodes, is comparable to that of the sulfonylureas.

Objective 2:

Three papers meeting the inclusion criteria and presenting high internal validity were selected out of 218 papers the search had located. Pioglitazone was the drug chosen for the intervention group. The average follow-up time was between 32 and 52 weeks. None of the included studies had assessed the incidence of mortality or morbidity, changes in quality of life, or therapeutic compliance.

HbA1c was observed to be reduced with respects to the basal value, which ranges between 1.2 and 1.4% in the intervention group with glitazones and between 1.35 to 1.5% in the control group with metformin. Only one study mentioned that the reduction in this parameter with respects to the basal one was significant. The mean difference related to glycosylated hemoglobin between the groups was not significant at the end of the study, statistically speaking.

It was observed that the subjects in pioglitazone group put weight, but they lost weight in the control group. The arterial pressure did not change in two studies; and there was a significant reduction in the rest. The results

from lipid profile clash, not registering glitazones' benefit over metformin. The incidence of adverse effects was similar to that happened with metformin, although they are different in nature. In this way, the most frequent gastrointestinal adverse effects that occurred in the treatment with metformin group and mild-moderate edema in the treatment with pioglitazone group.

CONCLUSIONS: Metformin is the first-line treatment option for obese or overweight, type-2 diabetic people. When the drug is not tolerated or is contraindicated, secretagogue of the sulfonylurea type is the choice drug due to its efficacy, safety and cost. The efficacy and safety of meglitinides and glitazones is comparable to that of sulfonylureas and metformin, but it is needed more studies assessing: the effectiveness of both drug groups over mortality, and complications at medium- and long-term that are associated to diabetes and quality of life.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que afecta a gran número de personas, representando un problema personal y de salud pública de enormes proporciones. Su prevalencia se sitúa en nuestro ámbito en torno al 6 % de la población^{1,2} y se estima que esta cifra va en aumento, en parte por el envejecimiento de la población, en parte por los hábitos de vida no saludables³.

Es causa de morbilidad elevada y mortalidad precoz. Afecta a muchos sistemas del organismo, repercutiendo no solo en la duración sino también en la calidad de vida de los pacientes. Aún no se conoce la cura de esta enfermedad, aunque hoy tenemos las pruebas de que es posible la prevención de sus complicaciones. Pero, a pesar de los importantes avances terapéuticos que se han producido de los últimos años, todavía estamos lejos de obtener resultados óptimos. Muchos pacientes con diabetes tienen mal control glucémico, con factores de riesgo cardiovascular no reconocidos o infratratados, y frecuentemente no están recibiendo los cuidados pertinentes.

Se ha demostrado que la pérdida de peso y el ejercicio reducen un 0,7% la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y constituyen la base del tratamiento de la DM⁴.

En la mayoría de los casos, dada la naturaleza progresiva de la enfermedad, hay que subir de escalón terapéutico e incorporar fármacos como los ADOs en monoterapia⁵.

El único ensayo clínico prospectivo a largo plazo en la DM2, el *United Kingdom Prospective Study* (UKPDS), ha demostrado que el tratamiento intensivo de la hiperglucemia comporta una disminución significativa de las complicaciones microvasculares. Aunque no se consiguieron diferencias significativas para las complicaciones macrovasculares, se observó una reducción de riesgo para el infarto de miocardio (RRR 16%; $p=0,052$)⁶.

En personas obesas con DM2, el control glucémico intensivo con metformina reduce las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes y todas las causas de mortalidad, en relación al control glucémico convencional o intensivo con sulfonilureas o insulina⁷. En una reciente revisión sistemática se concluye que la metformina se presenta como la primera opción terapéutica en la DM2 con sobrepeso u obesidad, ya que no se detectan ensayos clínicos (metformina frente a otros ADOs) de larga duración que muestren beneficio en resultados finales⁸.

La metformina reduce la glucemia basal entre 60 y 70 mg/dl y la HbA1c en 1,5-2%. Además, tienen efectos favorables sobre los lípidos,

independientemente de la mejora en el control glucémico (reducción de triglicéridos, LDL y colesterol total)⁹. Otros potenciales beneficios se asocian a una falta de aumento de peso (incluso pueden producir pérdida de peso), no producción de hiperinsulinemia, y no causar hipoglucemias administrado en monoterapia¹⁰.

En pacientes con peso normal, si la intervención en estilos de vida fracasa, se recomienda instaurar tratamiento con un fármaco que estimule la secreción de insulina (secretagogos).

La mayor experiencia de uso se dispone con las sulfonilureas (SU). Reducen la glucemia basal entre 50 y 60mg/dl y la HbA1c entre 1,5 y 2%. La glibenclamida o gliburida es la SU más potente y es el patrón oro para comparar los nuevos fármacos. El estudio UKPDS demostró una reducción de las complicaciones microvasculares semejante a la obtenida con insulina. La glimepirida y la glicazida están indicadas especialmente en ancianos por no estar contraindicadas en la insuficiencia renal leve-moderada y presentar menor riesgo de hipoglucemias. La glimepirida y la glicazida de liberación prolongada permiten una sola toma al día. Su principal efecto secundario es el riesgo de hipoglucemias que se ha visto más frecuentemente asociada al uso de sulfonilureas de vida media larga, como la clorpropamida y glibenclamida. Hipoglucemias moderadas ocurren en 2-4% de los pacientes, e hipoglucemias severas en el 0,2-0,4 casos/1000 pacientes-año. En la mayor parte de los estudios publicados, las sulfonilureas muestran un efecto neutro o ligeramente beneficioso sobre los niveles de lípidos. El tratamiento con sulfonilureas se asocia a ganancia ponderal, lo que ha sido implicado por algunos en el fracaso secundario¹¹.

La incorporación en los últimos años de nuevos fármacos ha ampliado las opciones y las perspectivas del tratamiento de la DM2. De esta forma se dispone de las meglitinidas y las glitazonas (Tabla 1). Las metiglinidas (repaglinida y nateglinida) son secretagogos de acción rápida, con una eficacia similar a las sulfonilureas pero con un inicio de la acción y eliminación más rápida. Controlan mejor la hiperglucemia posprandial, presentando teóricamente menor riesgo de hipoglucemias y menor incremento de peso que las sulfonilureas¹². No se dispone de estudios a largo plazo (más de 3 años) que muestren su impacto sobre las complicaciones crónicas de la diabetes.

Las glitazonas o tiazolidinedionas (rosiglitazona y pioglitazona), últimos ADOs comercializados, mejoran la sensibilidad a la insulina al incrementar la captación de glucosa por el músculo liso y el tejido graso, reducen la lipólisis y en menor grado la neoglucogénesis hepática, por lo que mejoran la sensibilidad a la insulina por un mecanismo distinto a la metformina. En monoterapia están indicados en pacientes (particularmente aquellos con sobrepeso), en los que no se logra un control adecuado con dieta y

ejercicio y que no pueden recibir metformina por contraindicaciones o intolerancia. Sobre el control de la glucosa su impacto es igual o ligeramente inferior al de la metformina (descensos de la glucemia basal de 40-65mg/dl y de la HbA1c en torno al 1-1,5%)^{23,14}. El principal hecho diferencial está en su comportamiento sobre los parámetros de riesgo cardiovascular, modificando de forma algo más favorable el perfil lipídico. A pesar de las ventajas, son necesarios estudios prospectivos a largo plazo que informen sobre su capacidad de prevención de complicaciones micro y macrovasculares.

Objetivos

1. Comparar la administración de sulfonilureas frente a metiglinidas en personas con DM2 y sobrepeso u obesidad en términos de:

- Efectividad sobre la presentación de complicaciones a medio y largo plazo (afectación ocular, renal, cardiovascular y de los pies, número de ingresos y/o consultas a urgencias, mortalidad, etc.).
- Efectos adversos.

2. Comparar la administración de metformina frente a las glitazonas o tiazolidinedionas en personas con DM2 en términos de:

- Efectividad sobre la presentación de complicaciones a medio y largo plazo (afectación ocular, renal, cardiovascular y de los pies, número de ingresos y/o consultas a urgencias, mortalidad, etc.).
- Efectos adversos.

Conjuntamente se realiza una evaluación farmacoeconómica de estos grupos de fármacos con el fin de valorar la eficiencia de estas opciones terapéuticas desde el punto de vista del Sistema Nacional de Salud.

Material y Métodos

Objetivo 1: Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura para el estudio de la efectividad de las metiglinidas frente a las sulfonilureas en pacientes con sobrepeso y/o obesos con DM2.

Objetivo 2: Se ha partido de una revisión sistemática Cochrane reciente, ya que los objetivos planteados, los criterios de selección de los estudios y la metodología de la revisión se ajustan de forma adecuada al objeto de la presente revisión.

La revisión Cochrane de Saenz A *et al*⁵, fue sometida a los criterios de evaluación crítica de Oxman AD, con un resultado satisfactorio. Se consideró adecuado actualizar la búsqueda bibliográfica a partir de enero del 2003 ya que esta revisión localiza 3 ensayos clínicos de “moderada” calidad metodológica (B) sobre resultados intermedios, por lo que sus autores concluyen que se necesitan ensayos de mayor tamaño muestral y duración.

La evaluación económica consistió en un análisis de minimización de costes para cada uno de los escenarios más frecuentes: primera y segunda línea de tratamiento en pacientes obesos. Paralelamente se realizó una revisión de la literatura sobre evaluaciones económicas realizadas en el tratamiento farmacológico de la DM2.

1. Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia

Para una primera aproximación a la situación actual de la terapéutica con ADOs en el tratamiento de la DM2, se realizó una búsqueda con el objeto de localizar informes relacionados de agencias de evaluación, guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas; para ello se utilizaron las siguientes fuentes de información:

- Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA)
- Cochrane Library (2006, Issue 2)
- National Guideline Clearinghouse
- Sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones internacionales y proveedores que elaboran informes para sus sistemas sanitarios, como Blue Cross and Blue Shield

Association-Technology Evaluation Center, Institute for Clinical Evaluative Services (ICES), Medical Advisory Secretariat (MAS), National Institute of Clinical Excellence (NICE), y otros.

Con el objeto de localizar documentos de consenso que tuvieran en cuenta la evidencia científica disponible, se revisaron las páginas web de las sociedades científicas nacionales e internacionales.

Posteriormente se realizaron búsquedas en Medline, Embase y en la base CENTRAL de la Cochrane Library, para localizar estudios primarios, y mediante búsqueda manual a partir de las referencias de los documentos seleccionados.

En estas búsquedas no hubo limitación por idioma y se abarcó hasta el 16 de junio de 2006 (Anexo 1).

2. Criterios de inclusión de los estudios

Para la selección de los estudios se definieron unos criterios de inclusión que fueron valorados en el resumen del artículo o en el texto completo, en los casos en los que el resumen ofreciera duda o careciera de la información solicitada.

Población

Adultos diagnosticados de DM2 independientemente del género, la etnia y el ámbito de estudio (atención primaria u hospitalaria).

Se excluyeron aquellos pacientes con DM tipo 1, diabetes secundaria, diabetes tipo MODY, diabetes gestacional y prediabetes (tolerancia alterada a la glucosa y glucemia basal alterada).

Para la revisión del objetivo 1 se excluyeron aquellos artículos cuya población a estudio presentara un índice de masa corporal inferior a 25 kg/m².

Se requirió homogeneidad en los grupos a estudio en la comorbilidad, años de evolución de la enfermedad, cointervenciones (estilos de vida), y situación clínica y metabólica inicial.

Se consideraron los cambios sobre la clasificación y los criterios diagnósticos de esta enfermedad en los últimos años, ya que el diagnóstico pudo haberse establecido con diferentes recomendaciones (NDDG 1979, WHO 1980, WHO 1985, ADA 1997, ADA 1999, WHO 1999), lo que

conllevaría una variabilidad significativa en los pacientes incluidos en los distintos estudios.

Tecnología

Para el objetivo 1 se incluyeron estudios cuyo objeto fuera la comparación de las glinidas (repaglinida o nateglinida) frente a las sulfonilureas, en monoterapia o en terapia combinada oral-oral con igual fármaco asociado. Se requirió una duración del tratamiento mayor o igual a 3 meses.

Para el objetivo 2 se incluyeron estudios cuyo objeto fuera la comparación de la metformina frente a las tiazolidinedionas (pioglitazona o rosiglitazona), en monoterapia o en terapia combinada oral-oral con igual fármaco asociado. Se requirió una duración del tratamiento mayor o igual a 3 meses.

Metodología

Se incluyeron estudios cuyo diseño fuera el de ensayo clínico controlado con asignación aleatoria con o sin enmascaramiento y un periodo mínimo de seguimiento de 3 meses desde el inicio de la intervención. Tamaño muestral mínimo de 30 pacientes por grupo.

Resultados

Respecto al efecto sobre resultados intermedios distinguimos las siguientes variables:

- Control metabólico: HbA1c, glucemia basal venosa, glucemia posprandial, glucemias capilares pre y posprandiales.
- Factores de riesgo cardiovascular: Modificaciones en las cifras de tensión arterial, perfil lipídico (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos en plasma) e índice de masa corporal y/o peso.
- Modificación en la dosis de ADOs.

Respecto al efecto sobre resultados finales:

- Incidencia de mortalidad.
- Morbilidad: incidencia de eventos cardiovasculares; aumento o disminución de ingresos hospitalarios o consultas al servicio de

urgencias; episodios de hipoglucemia o cetoacidosis; inicio o empeoramiento de complicaciones (retinopatía, neuropatía, nefropatía, angiopatía); disminución de úlceras; amputaciones.

- Efectos adversos y valoración del cumplimiento terapéutico.
- Calidad de vida: Auto percepción de calidad de vida. Se valoró la utilización de instrumentos validados.

Se consideró la estandarización de las unidades de medida de cada variable resultado en ambos grupos.

3. Evaluación crítica de los estudios seleccionados

Los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión fueron valorados posteriormente de forma cualitativa por un revisor.

Para ello se utilizaron las recomendaciones del *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) adaptadas por CASP España (CASPe)¹⁵ (Anexo 2) y la escala de Jadad¹⁶ (Anexo 3). La puntuación máxima a obtener con esta escala es de 5. Los estudios con puntuación entre 0 y 2 se consideraron de mala calidad.

4. Extracción de datos y resultados

Los estudios aceptados tras la valoración crítica pasaron a fase de extracción de datos.

Para ello se diseñó un cuestionario *ad hoc* (Anexo 4) donde se recogió la información sobre la tecnología, el seguimiento y los resultados del estudio. Además se recogió información sobre los potenciales conflictos de interés. La extracción de la información fue realizada por un revisor.

La información obtenida se sintetizó de forma cualitativa, ya que no se dispuso de datos desagregados, lo que imposibilitaba la realización de un metanálisis.

Resultados

Objetivo 1: Revisión sistemática sobre la efectividad de la repaglinida y nateglinida frente a sulfonilureas

1.1. Selección de artículos según criterios de inclusión

En una primera fase se eliminaron los duplicados detectados en la búsqueda y posteriormente se seleccionaron a través de los resúmenes los artículos que podían cumplir los criterios de inclusión, revisando el texto completo en caso de duda.

De un total de 111 artículos fueron incluidos 12 por cumplir los criterios de selección. El resto se excluyeron a partir del título, del resumen o del texto completo, cuando no se había obtenido un juicio con la información anterior (Tabla 1).

Motivo principal de exclusión	Número
Artículos en los que no se disponía del resumen pero el título sugería que se trataba de una actualización, revisión académica o sistemática	8
La población a estudio no constaba en el resumen, y la tecnología no cumplía con los criterios de inclusión	3
La población a estudio no cumplía con los criterios de inclusión requeridos	3
La tecnología no constaba en el resumen, y el diseño no cumplía con los criterios de inclusión	2
La tecnología a estudio no cumplía los criterios de inclusión requeridos	64
Duración del tratamiento a estudio, inferior a 3 meses	11
Seguimiento desde el inicio de la intervención inferior a 3 meses	5
La tecnología a estudio estaba definida de forma adecuada aunque el tipo de diseño no cumplía criterios de inclusión	3

1.2 Valoración crítica de los estudios seleccionados

Se realizó la valoración crítica de los 12 ensayos clínicos controlados seleccionados, aceptando 7 estudios para la extracción de datos. Las causas de los rechazos se exponen en la Tabla 2.

Artículo	Causa
Mafauzy M ¹⁷	Ensayo clínico controlado aleatorizado sin enmascaramiento
Furlong NJ ¹⁸	Ensayo clínico controlado aleatorizado sin enmascaramiento
Miwa S ¹⁹	Ensayo clínico sin enmascaramiento ni asignación aleatoria
Vakkilainen J ²⁰	Ensayo clínico controlado aleatorizado a doble ciego, donde no se realiza una descripción de las pérdidas y las variables resultado medida no forman parte el objeto la presente revisión
Exposito K ²¹	Ensayo clínico controlado aleatorizado sin enmascaramiento

1.3 Otros aspectos de la valoración crítica

En todos los estudios seleccionados excepto en uno²² se describió la existencia de conformidad por parte del comité de ética local y la obtención del consentimiento informado de los sujetos.

En dos estudios recogieron en el apartado de agradecimientos la colaboración y financiación de los mismos por una empresa de la industria farmacéutica^{23,24}.

1.4 Descripción de los estudios incluidos

Los siete estudios incluidos presentaban un diseño de ensayo clínico controlado aleatorizado en grupo paralelos. Sin embargo, la asignación aleatoria en cuatro de ellos fue 1:1, y en tres, 2:1 a favor del grupo intervención con metiglinidas.

El ámbito de estudio en seis de los estudios era multicéntrico. Los criterios de inclusión de los sujetos eran homogéneos: personas con DM2 con un mal control metabólico definido por una HbA1c superior al 6,5% tras tratamiento con dieta y ejercicio o monoterapia oral.

Las características iniciales de los sujetos incluidos eran homogéneas según la pertenencia al grupo intervención o control, excepto en dos estudios cuyos autores lo indican^{24,25}. El valor medio de índice de masa corporal al inicio del estudio varió entre 26,1 a 33,5 kg/m², lo que corresponde a personas con sobrepeso u obesidad.

El objetivo general de los estudios fue valorar la eficacia y seguridad del tratamiento con metiglinidas frente al tratamiento con SU. El tiempo medio de seguimiento osciló entre 14 y 108 semanas.

El fármaco utilizado en el grupo intervención fue la RPG en cinco casos^{24,27,26,27,28} y la NTG en dos^{25,26}. En el grupo control se administraron distintas sulfonilureas: la glibenclamida (cuatro estudios), la glimepirida (un estudio), la glicazida (un estudio) y la glipizida (un estudio).

En los dos estudios donde el fármaco a estudio en el grupo intervención era la nateglinida, se administraba de forma concomitante metformina en el grupo control e intervención, aunque en el estudio de Ristic S²⁶ los sujetos del estudio estaban en tratamiento con MET al menos 3 meses antes del inicio del estudio y en el estudio de Gerich J²⁵ la administración de MET se inició con la entrada del sujeto en el estudio en el grupo control e intervención.

Las variables utilizadas para medir la eficacia del fármaco a estudio fueron los cambios en el valor medio de la HbA1c, la glucemia basal venosa, la GPV, la insulinemia basal, y los cambios en las cifras de tensión arterial y perfil lipídico respecto a la situación basal. La valoración de la seguridad del fármaco a estudio se realizó mediante la comparación de la incidencia de efectos adversos, incluyendo los episodios de hipoglucemia.

En ninguno de los estudios incluidos se valoró la incidencia de mortalidad o morbilidad, los cambios en la calidad de vida o en el cumplimiento terapéutico.

Respecto a las pérdidas de seguimiento, se encontraron seis estudios donde el porcentaje de pérdidas en el grupo intervención fue superior al 20% y cinco estudios donde el porcentaje de pérdidas en el grupo control fue superior al 20%. Aunque en todos los estudios se realizó una descripción pormenorizada de las causas de las pérdidas y el análisis estadístico se realizó por intención de tratar, los autores lo mencionan como una de las limitaciones de sus estudios.

1.5 Descripción de resultados

Control glucémico

HbA1c

Los cambios observados en el valor medio de la HbA1c mostraron una tendencia diferente en los estudios incluidos, de aumento o descenso, respecto al valor basal.

En 3 de ellos^{24,28,29}, la HbA1c aumentó a los 12 meses, siendo este incremento significativo sólo en uno de ellos²⁹. Sin embargo en los cuatro estudios restantes, el valor medio de HbA1c descendió respecto al valor basal, de forma significativa en tres de ellos^{25,26,30} y sin aclararlo en el cuarto²⁷.

Los cambios en el valor medio de la HbA1c fueron comparables entre el grupo intervención y control, en todos los estudios incluidos, excepto en dos de ellos:

En el estudio de *Wolffenbuttel BH et al*⁸, la reducción media de la HbA1c en los sujetos sin tratamiento farmacológico hipoglucemiante previo, que estaban en el grupo con GBC, fue del 2,4%, siendo significativa frente al grupo intervención.

El estudio de *Madsbad S et al*⁹, en el que se administró GP como SU en el grupo control, la diferencia de la media de la HbA1c fue de un 0,59% inferior en el grupo tratado con repaglinida ($p < 0,05$). Los autores evidenciaron una relación entre los cambios en dicho valor y la existencia o no de tratamiento con cualquier fármaco hipoglucemiante previo o con SU ($p = 0,006$).

Otros parámetros

Otros parámetros que orientaban sobre el control metabólico y la reserva pancreática fueron medidos de forma no uniforme en los estudios incluidos: la insulinemia basal y posprandial, el PC y la fructosamina. Se observó que no hubo cambios significativos respecto a la situación basal, tanto en el grupo intervención como en el control.

Glucemia basal venosa

Los cambios en el valor medio de la GBV tuvieron un comportamiento similar al observado en la HbA1c para cada estudio incluido.

El aumento o descenso del valor medio de la GBV respecto a la situación basal, no mostró diferencias significativas entre los grupos intervención o control, excepto en dos estudios:

En el estudio de *Madsbad S et al*⁹, inicialmente se redujo el valor de GBV en ambos grupos, mostrando un incremento a los doce meses de 0,5 mmol/l (9 mg/dl) (DE=0,2; IC 95 % 0,0 a 0,9) en el grupo tratado con RPG y de 1,3 mmol/l (23,4 mg/dl) (DE=0,4; IC 95 % 0,7 a 2,0) en el grupo control. La diferencia de la media resultante -0,9 mmol/l (16,2 mg/dl) (DE=0,4; IC 95% -1,7 a 0,0; $p < 0,05$) fue significativa a favor del grupo intervención.

En el estudio de *Gerich J et al*⁵, la reducción observada de la GBV fue estadísticamente superior en el grupo control en tratamiento con GBC y MET frente al grupo intervención con NTG y MET.

Glucemia posprandial venosa

El valor medio de la GPV experimentó una reducción significativa respecto al basal, en los cuatro estudios que medían esta variable.

La diferencia de la media fue estadísticamente superior en los sujetos del grupo intervención del estudio de Gerich J *et al*²⁵ (NTG vs GBC) y Derosa G *et al*³⁰ (RPG vs GMP), con una reducción de 94 y 46 mg/dl respectivamente.

Factores de riesgo cardiovascular

Peso

En cuatro de los siete estudios incluidos se valoró la modificación en el peso corporal, observando cambios respecto a la situación basal en 3 de ellos. Madsbad S *et al*⁹ (RPG vs GPZ) muestra una reducción del peso corporal comparable entre ambos grupos a estudio. Sin embargo, Marbury T *et al*⁴ (RPG vs GBC) y Gerich J *et al*⁵ (NTG vs GBC) observaron una reducción del peso corporal en el grupo tratado con metiglinidas (siendo esta significativa para la NTG) y un incremento de peso en el grupo control.

Tensión arterial

El valor de la TA sistólica y diastólica se mantuvo sin cambios en el grupo intervención y control en tres de los cuatro estudios que analizan la evolución de esta variable. Sólo en el estudio de Wolffenbittel BH *et al*⁸ se describió una disminución de las cifras de tensión arterial respecto a la situación inicial, sin diferencias significativas entre los grupos a estudio.

Perfil lipídico

En cinco de los estudios incluidos se realizó una valoración de los cambios en el perfil lipídico, que incluía colesterol total, HDLc, LDLc y TG.

En tres estudios se observó una ausencia de modificación del perfil lipídico respecto a la situación basal en ambos grupos a estudio (Marbury T *et al*⁴, Wolffenbittel BH *et al*⁸ y Derosa G *et al*³⁰).

En el estudio de Landgraf R *et al*⁷ se observó un incremento del HDLc a las 14 semanas, siendo superior en el grupo intervención con repaglinida ($p=0,005$).

En el estudio de Gerich J *et al*⁵ (NTG+MET vs GBC+MET) se observó una disminución del valor medio de los TG y del LDLc plasmático y un aumento del HDLc a las 108 semanas de seguimiento.

Efectos adversos

En seis estudios se valoró el perfil de seguridad del fármaco a estudio respecto al grupo control, mediante la incidencia de aparición de efectos adversos. El porcentaje de aparición de efectos adversos fue muy variable, aunque sin diferencias significativas entre el grupo intervención y el grupo control, al igual que la graduación de la severidad de los mismos.

Debemos reseñar el estudio Gerich J *et al*⁵ (NTG+MET vs GBC+MET), por ser el de mayor tiempo de seguimiento, donde el 91,8% del personas del grupo intervención y el 90,9% del grupo control refirieron presentar uno o mas efectos adversos, siendo la mayoría clasificados como leves o moderados.

El efecto adverso con más frecuencia registrado en los estudios fue la hipoglucemia, sin diferencias significativas entre grupos, salvo en el estudio de Gerich J *et al*⁵ (nateglinida), en el que observaron una incidencia del 8,2% en el grupo intervención frente al 17,7% en el grupo control ($p=0,003$).

Otros efectos adversos descritos fueron los de tipo cardiovascular, observando una incidencia similar entre ambos grupos a estudios. Sólo en el estudio de Marbury T *et al*⁴, fueron más frecuentes en el grupo intervención (5%) frente al control (2%) aunque los autores lo justificaron con una mayor prevalencia de patología cardiovascular previa a la participación en el estudio en el primer grupo.

2. Objetivo 2: Revisión sistemática sobre la efectividad de la metformina frente a glitazonas

2.1. Selección de artículos según criterios de inclusión

En una primera fase se eliminaron los duplicados detectados en la búsqueda y posteriormente se seleccionaron a través de los resúmenes, los artículos que podían cumplir los criterios de inclusión, revisando el texto completo en caso de duda.

De un total de 218 artículos fueron incluidos 3 por cumplir los criterios de selección. El resto se excluyeron a partir del título, del resumen o del texto completo, cuando no se había obtenido un juicio con la información anterior (Tabla 3).

Tabla 3: Causas de exclusión de los artículos. Objetivo 2

Motivos principal de exclusión	Número
Artículos en los que no se disponía del resumen, pero el título sugería que se trataba de una actualización, revisión académica o sistemática	6
La tecnología a estudio no cumplía los criterios de inclusión requeridos	170
La población a estudio no cumplía los criterios de inclusión requeridos	12
El diseño era diferente al ensayo clínico controlado o con periodo de seguimiento inferior a 3 meses	19
Estudios que no cumplieran criterios de inclusión de las medidas de resultado	5
Estudios que cumplieran criterios de inclusión de los sujetos, de la tecnología y del diseño, pero el tamaño muestral se consideró pequeño	3

De los artículos excluidos, debemos mencionar que se encontraron estudios que se adecuaban a los criterios de inclusión de los sujetos, la tecnología y el tipo de diseño pero las medidas de resultados eran de otra índole (dirigidos a medir la sensibilidad insulínica y/o captación de glucosa por el tejido adiposo^{31,32,33} del miocardio³⁴, del músculo esquelético³⁵ o la función cognitiva³⁶). También se han excluido 3 estudios por presentar un tamaño muestral inferior a 30 sujetos por grupo^{37,38,39}.

2.2 Valoración crítica y descripción de los estudios incluidos

Se realizó la valoración crítica de los 3 estudios seleccionados, aceptándolos para la extracción de datos, por cumplir de forma satisfactoria la escala de valoración crítica de CASPE y presentar cuatro puntos en la escala de Jadad.

Los tres estudios incluidos fueron multicéntricos e internacionales. El diseño metodológico común fue el de ensayo clínico controlado en grupos paralelos a doble ciego, con un tiempo de seguimiento de 32 semanas en uno (Pavo I *et al*²⁹) y de 1 año en los otros (Hanefeld M *et al*⁸⁰ y Schernthaner G *et al*⁸¹) (Anexo 5).

En cuanto a los aspectos éticos, los tres estudios incluyeron como requisito la obtención del consentimiento informado de los sujetos para participar en el estudio y la conformidad de los comités de ética correspondientes. En el estudio de Pavo I *et al*⁸⁰ el primer firmante era investigador del comercializador de la PIO.

La PIO fue la tiazolindinediona empleada en el grupo intervención. Sólo en el estudio de Hanefeld M *et al*⁴¹ se incluyeron sujetos con mal control metabólico, a pesar de estar en tratamiento previo con sulfonilureas, a los que no se les modificó la dosis. En los otros dos estudios no había ninguna cointervención farmacológica, por lo que la comparación de fármacos se hizo en monoterapia.

Las características basales de los sujetos eran homogéneas en los tres estudios: la edad media de los sujetos superior a los 54 años y el valor medio del índice de masa corporal era superior a 30 kg/m².

El índice de pérdidas fue inferior al 20%, completando el estudio entre un 84 y 95% de la muestra inicial. El análisis por intención de tratar fue realizado en los tres estudios.

El objetivo principal de los tres estudios fue valorar la eficacia y seguridad de la PIO frente a la metformina. La variable resultado principal definida fue el cambio en el valor medio de la hemoglobina glucosilada respecto a la situación basal. La incidencia y características de los efectos adversos fue registrada en los tres estudios.

Ninguno de los estudios incluyeron como variable resultado la presentación de complicaciones a medio y largo plazo (afectación ocular, renal, cardiovascular y de los pies, mortalidad, ingresos, consultas a urgencias, etc), calidad de vida o cumplimiento terapéutico.

2.3. Descripción de resultados

Control metabólico

En los tres estudios incluidos se observó una reducción de la HbA1c respecto a valor basal que osciló entre el 1,2 y 1,4% en el grupo intervención con pioglitazona y entre un 1,35 y un 1,5% en el grupo control con metformina. Sólo en el estudio de Pavo I *et al*⁴⁰, mencionaron que la reducción de este parámetro fue significativa.

La diferencia de media de la HbA1c al final del estudio entre los grupos fue estadísticamente no significativa.

El valor medio de la glucemia basal venosa tuvo un comportamiento similar al de la hemoglobina glucosilada, ya que experimentó una reducción respecto a su valor basal entre 40 y 54 mg/dl en el grupo intervención con glitazonas y 40 a 50mg/dl en el grupo control con MET.

La diferencia de medias entre grupos de comparación fue significativa en el estudio de Scherthaner G *et al*⁴², a favor del grupo con PIO (-5,4 mg/dl; p=0,016) al año de seguimiento, mientras que en los estudios de

Hanefeld M *et al*^{A1} y Pavo I *et al*^{A0}, no se observaron diferencias entre los grupos.

Factores de riesgo cardiovascular

Peso

Los tres estudios incluidos coincidieron en un aumento del peso corporal de los sujetos del grupo con PIO y una reducción del mismo en el grupo control. Sólo el estudio de Pavo I *et al*^{A0}, aportó la significación estadística respecto a la situación basal para cada grupo: aumento de 0,7kg en el grupo con PIO, disminución de 2,4 kg en el grupo con MET ($p < 0.0001$).

Tensión arterial

De los tres estudios incluidos sólo el estudio de Pavo I *et al*^{A0}, mostró una reducción significativa de la tensión arterial sistólica y diastólica respecto a la situación basal sin diferencia entre los grupos de tratamiento. Los dos estudios restantes observaron que las cifras de TA se mantuvieron sin modificaciones.

Perfil lipídico

Los resultados para los parámetros del perfil lipídico fueron muy variables según el estudio:

El colesterol total fue valorado en el estudio de Pavo I *et al*^{A0}: los autores observaron que el grupo con PIO se mantuvo sin cambios, sin embargo, en el grupo con MET experimentó una reducción significativa de 0,37 mmol/l (6,66 mg/dl) respecto al valor basal y frente al grupo intervención.

La evolución de los TG plasmáticos al año de seguimiento fue a la reducción de sus cifras de forma significativa respecto a la situación basal de 7,56 mg/dl y 5,04 mg/dl en el grupo con PIO y MET respectivamente.

La diferencia de la media de los TG fue significativa en el grupo intervención en los estudios de Hanefeld M *et al*^{A1} y Schernthaner G *et al*^{A2}, por lo que se mostró una mayor superioridad de la PIO en la reducción de los TG. Pavo I *et al*^{A0} no especificó la existencia o no de significación estadística entre ambos grupos.

El valor medio de HDLc mostró un incremento significativo respecto a la situación basal en ambos grupos, sin embargo, fue significativamente mayor en el grupo con PIO.

El valor medio de LDLc experimentó un incremento no significativo respecto a la situación basal (Pavo I *et al*^{A0} y Hanefeld M *et al*^{A1}) en el grupo

de pacientes en tratamiento con PIO. En el grupo de pacientes con MET, el LDLc se redujo entre 2,8 y 3,24 mg/dl de forma significativa frente al valor basal y frente el grupo intervención (Pavo I *et al*^{A0}).

Efectos adversos

La incidencia de efectos adversos detectados en los tres estudios incluidos fue similar: el valor de la significación estadística solo se explicitó en el estudio de Pavo I *et al*^{A0}. Los efectos adversos encontrados suelen ser definidos como leves o moderados.

La incidencia de efectos adversos severos fue superior en el grupo control con MET frente al grupo intervención en el estudio de Hanefeld M *et al*^{A1} y Schernthaner G *et al*^{A2}, aunque sin indicar la existencia o no de significación estadística, ni especificar su perfil. En el estudio de Hanefeld M *et al*^{A1} hubo 2 fallecidos en el grupo control y 1 en el grupo intervención, aunque los investigadores no lo atribuyeron a la medicación del estudio.

La aparición de hipoglucemia fue el efecto adverso más frecuente en ambos grupos según Hanefeld M *et al*^{A1} (10,7 grupo intervención vs. 14,1% grupo control sin aportar la significación estadística).

Los efectos adversos de tipo gastrointestinal fueron más frecuentes en el grupo control (Hanefeld M *et al*^{A1}) siendo la diarrea el síntoma que con más frecuencia se registró (16% vs. 3% en el grupo intervención; p=0,001) en el estudio de Pavo I *et al*^{A0}.

El síntoma que con más frecuencia se identificó en el grupo con PIO fue el edema leve moderado (Hanefeld M *et al*^{A1}). Pavo I *et al*^{A0} mostró diferencia estadísticamente significativa entre la diferencia de porcentajes de edema en extremidades inferiores (12,4% grupo intervención vs. 4% en el grupo control; p=0,041).

En los tres estudios incluidos se observó un descenso de las enzimas hepáticas: Schernthaner G *et al*^{A2}, observó una mayor reducción a favor de la pioglitazona de la enzima alanino amino transferasa (ALT), la gamma glutaril transepsitidasa (GGT) y la fosfata alcalina, sin indicar las significación entre grupos; Pavo I *et al*^{A0} también describió una reducción significativa de AST y ALT en el grupo con pioglitazona, permaneciendo sin modificaciones en el grupo con metformina. Hanefeld M *et al*^{A1} fue coincidente con la reducción de los niveles de ALT y GGT a favor de la PIO y discordante con la reducción de la fosfata alcalina (en este caso la reducción fue superior en el grupo con MET).

Discusión

La revisión sistemática de la literatura no ha encontrado estudios que permitan comparar la efectividad de las sulfonilureas frente a metiglinidas, sobre la presentación de complicaciones a medio y largo plazo (afectación ocular, renal, cardiovascular y de los pies, mortalidad, ingresos, consultas a urgencias, etc.) en personas con DM2, sobrepeso u obesidad, y con mal control metabólico con tratamiento previo con modificación de estilos de vida (dieta y ejercicio) o en monoterapia con antidiabéticos orales.

Respecto a las tiazolidinedionas, la presente revisión no ha encontrado estudios que permitan comparar la efectividad de éstas frente a MET, sobre la presentación de complicaciones a medio y largo plazo (afectación ocular, renal, cardiovascular y de los pies, mortalidad, ingresos, consultas a urgencias...) en personas con DM2 y mal control metabólico en tratamiento previo con modificación de estilos de vida (dieta y ejercicio) o en monoterapia con ADOS.

Los estudios encontrados sólo nos permiten establecer las siguientes conclusiones sobre eficacia y seguridad :

1. Las metiglinidas son tan eficaces como las SU sobre el control metabólico (valorado mediante la hemoglobina glucosilada y la glucemia basal venosa). El perfil de seguridad de las metiglinidas también se ha mostrado comparable al de las SU, ya que la incidencia de efectos adversos es similar.
2. A diferencia de lo concluido por Saenz A *et al*¹⁵, la actualización a esta revisión sistemática muestra que las glitazonas presentan un beneficio comparable al obtenido con la MET sobre el control metabólico (valorado mediante la hemoglobina glucosilada y la GBV). Esto puede ser debido al menor tiempo de seguimiento de los estudios que incluyó dicha revisión (entre 12 y 32 semanas).
3. Sobre el perfil de seguridad de las glitazonas frente a la MET, observamos que la incidencia de efectos adversos es comparable en los estudios incluidos, siendo más frecuentes los de tipo gastrointestinal en el grupo de tratamiento con metformina y el edema leve moderado en el grupo de tratamiento con PIO. Esta información complementa la revisión de Saenz A *et al*¹⁵, ya que en los estudios que incluyeron^{40,43,44} no se informaba de la incidencia de efectos adversos.

Otros comentarios

Revisión sistemática sobre la efectividad de la metiglinidas

La eficacia de las metiglinidas sobre la reducción de la hemoglobina glucosilada es comparable a las SU.

Se ha postulado un beneficio añadido de las metiglinidas en la reducción del valor de la glucemia posprandial frente a las SU, debido a sus características farmacocinéticas: las metiglinidas, al igual que las SU, inhiben los canales de potasio ATP-dependientes de la célula beta pancreática, estimulando la secreción de la insulina. Su característica diferenciadora se basa en la mayor rapidez del comienzo de la acción, y en el desarrollo de un pico insulínico más precoz e intenso. Este efecto sólo se contrastó en uno de los estudios incluidos en nuestra revisión²⁵, aunque es el de mayor periodo de seguimiento y en terapia combinada.

La relación directa entre la elevación de las cifras de glucemia posprandial y las complicaciones micro y macrovasculares relacionadas con la diabetes o mortalidad cardiovascular es controvertida⁴⁵ por lo que el teórico beneficio que aporta las metiglinidas sobre la glucemia posprandial contribuiría a disminuir el valor de la hemoglobina glucosilada, y es este hecho, el que prevendría la aparición de estas complicaciones¹⁶.

Las metiglinidas no muestran superioridad frente a las SU en resultados intermedios relacionados con el riesgo cardiovascular: la ganancia ponderal, el perfil lipídico o las cifras de tensión arterial

Otra de las cuestiones que se ha postulado es el beneficio de las metiglinidas sobre la menor incidencia de episodios de hipoglucemia. Este hecho no ha sido contrastado en nuestra revisión, ya que solo en un estudio en terapia combinada con NTG y MET lo avala. Por lo que, al menos, se puede decir que la efectividad de las metiglinidas es comparable al de las SU.

En ninguno de los estudios incluidos se valoró la incidencia de mortalidad o morbilidad, los cambios en la calidad de vida o en el cumplimiento terapéutico.

Como limitaciones a la revisión de la efectividad de las metiglinidas destacamos que el grupo control de los estudios incluidos estaban en tratamiento con diferentes sulfonilureas, aunque dado que el perfil de eficacia de éstas se ha visto comparable, se han podido agregar los resultados. La validez interna de los estudios incluidos está seriamente condicionada por

las elevadas pérdidas en el seguimiento, especialmente en los estudios con un periodo del mismo superior a 12 meses (cinco de ellos).

Revisión sistemática sobre la efectividad de la glitazonas

La eficacia de las glitazonas ha sido valorada en tres estudios, donde el fármaco del grupo intervención fue la pioglitazona, por lo que no se ha considerado oportuno extrapolar estos resultados a la rosiglitazona.

La eficacia de la pioglitazona sobre los factores de riesgo vascular frente a MET muestra resultados controvertidos. Si se agregan los resultados obtenidos para el perfil lipídico, se encuentra una disminución del colesterol total y del LDLc a favor de la MET; un incremento del HDLc a favor de la PIO; una disminución de los TG comparable en ambos grupos farmacológicos. La tensión arterial se muestra sin cambios en dos de los tres estudios y con cambios pequeños pero significativos en el restante. El peso corporal se incrementó en el grupo en tratamiento con pioglitazona y se redujo en el grupo con metformina. La modificación en el peso sólo es significativa en uno de los estudios incluidos.

El beneficio del tratamiento con glitazonas se ha visto reforzado con la publicación reciente de un ensayo clínico a doble ciego en personas con DM2 recién diagnosticadas con 5 años de seguimiento, donde se evalúa la efectividad en el mantenimiento del control glucémico de la rosiglitazona, la MET y la GBC⁴⁶. Fue el grupo tratado con rosiglitazona el que mostró menor fracaso terapéutico y menor incremento de la glucemia basal y la hemoglobina glucosilada. Aunque el periodo de seguimiento de los sujetos es muy superior a de los estudios incluidos en esta revisión, los autores no muestran medidas de resultado finales (mortalidad, morbilidad y calidad de vida).

Es por ello, que se evidencia el beneficio que aportan las glitazonas sobre las medidas de resultado intermedios (control glucémico y factores de riesgo cardiovascular) aunque sigue siendo la metformina el único fármaco que ha mostrado mediante el estudio UKPDS una mayor reducción de los riesgos asociados a la diabetes, un menor número de muertes debidas a diabetes, un menor número de muertes por cualquier causa y un menor número de infartos de miocardio en comparación con los grupos de control bajo terapia convencional¹³.

Coincidimos con la revisión de Saenz A *et al*¹⁵ que se necesitan ensayos clínicos más amplios, de mayor duración y con subgrupos predefinidos de pacientes con dislipemia, hipertensión arterial, que evalúen resultados

finales, y que permitan establecer conclusiones firmes sobre el papel de las glitazonas en el tratamiento de la DM2, junto a una mejora de la calidad metodológica que minimice los sesgos⁴⁷.

No obstante, nos encontramos ante un nuevo escenario en el tratamiento de la DM2: en el reciente consenso entre la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes sobre el algoritmo de tratamiento en el manejo de la DM2⁴⁸, se establece el tratamiento inicial con intervención en estilos de vida y metformina eliminando por tanto el tradicional primer escalón terapéutico junto con la indicación precoz de terapia combinada si no se consiguen los objetivos de control metabólico. Consideramos prematuro asumir esta recomendación ya que la evidencia disponible mantiene el protagonismo de las intervenciones en dieta y ejercicio como primer escalón terapéutico y como tratamiento de base junto a los fármacos hipoglucemiantes dado el carácter crónico de esta enfermedad y la importancia de implicar al paciente en su autocuidado⁴⁹.

Nos encontramos ante una tendencia a la medicalización de la vida, que en el caso de la diabetes se expresa en la instauración de tratamiento farmacológico en los estadios de prediabetes, por lo que se dibuja un futuro diferente, donde el médico cuando diagnostique de diabetes a una persona tendrá que plantearse la elección de un segundo fármaco.

Conclusiones

Respecto a la efectividad de las metiglinidas en personas con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad, la evidencia disponible presenta un diseño metodológico adecuado, ya que los ensayos clínicos controlados aleatorizados fueron a doble ciego. La principal limitación detectada es el elevado porcentaje de pérdidas en el seguimiento, que condiciona la validez de los estudios.

En personas con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad, las metiglinidas:

1. Producen una mejoría de control glucémico mediante una reducción del valor medio de la hemoglobina glucosilada y de la glucemia basal venosa similar a las sulfonilureas.
2. Producen una reducción del valor medio de la glucemia posprandial venosa similar a las sulfonilureas.
3. Presentan una incidencia de efectos adversos, incluyendo episodios de hipoglucemia similar a las sulfonilureas
4. Presentan un efecto neutro sobre el perfil lipídico y la tensión arterial similar a las sulfonilureas.
5. Al igual que las sulfonilureas producen cambios en el peso corporal, aunque no se puede establecer una tendencia a la luz de los estudios incluidos

Sobre la efectividad de las glitazonas en personas con diabetes tipo 2 frente a metformina, las conclusiones se basan en la evidencia aportada por tres estudios de adecuada calidad metodológica.

En personas con diabetes tipo 2 las glitazonas (pioglitazona):

1. Producen una mejoría de control glucémico mediante una reducción del valor medio de la hemoglobina glucosilada y de la glucemia basal venosa similar a la metformina.
2. Presentan una incidencia de efectos adversos similar a los acontecidos con la metformina aunque de diferente índole: los de tipo gastrointestinal más frecuente en el grupo de tratamiento con metformina y el edema leve moderado en el grupo de tratamiento con pioglitazona.

3. Produce una reducción de los triglicéridos plasmáticos y un aumento del HDLcolesterol superior al obtenido con la metformina, de dudosa relevancia clínica.
4. Presentan un efecto neutro sobre la tensión arterial y un incremento del peso corporal.

Recomendaciones

En la elección del fármaco hipoglucemiante en personas con diabetes tipo 2 y mal control glucémico a pesar de la intervención en estilos de vida, debe considerarse la efectividad para reducir complicaciones a largo plazo y la mortalidad, la efectividad para obtener y mantener el control glucémico y reducir los factores de riesgo cardiovascular, el perfil de seguridad, la tolerabilidad y el coste económico.

En personas con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad el fármaco de elección es la metformina. En los casos en los que este fármaco no se tolere, el fármaco secretagogo de elección por su eficacia, seguridad y coste es una sulfonilurea.

ANEXO

ANEXO 1. Estrategias de búsquedas

Revisión efectividad de las metiglinidas frente a sulfonilureas

Embase

#1. 'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim	35,262
#2. 'diabetes *3 type 2':ti,ab AND [humans]/lim AND [embase]/lim	1,013
#3. 'diabetes *3 type ii':ti,ab AND [humans]/lim AND [embase]/lim	383
#4. #2 OR #3	1,392
#5. #1 OR #4	35,485
#6. 'sulfonilurea derivative'/exp	9,564
#7. sulfonilurea OR chlorpropamide OR tolbutamide OR carbutamide OR glicazide OR glimepiride OR glizipide OR glyburide	21,872
#8. #6 OR #7	30,670
#9. glinide OR metiglinide OR nateglinide OR repaglinide OR mitiglinide	1,592
#10 #8 AND #9	1,017
#11 #5 AND #10	679
#12. 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'	165,528
#13. ('double *2 blind') OR 'random'	203,448
#14. #12 OR #13	313,610
#15. #11 AND #14	73

MEDLINE

#1 explode "Diabetes-Mellitus-Type-2"/ all subheadings	21.576
#2 ("diabetes" and "type 2") in ti,ab	18.229
#3 #1 or #2	27.298
#4. explode "Sulfonilurea-Compounds"/ without-subheadings , analogs-and-derivatives , administration-and-dosage , adverse-effects , contraindications , diagnostic-use , economics, standards , toxicity , therapeutic-use , urine	1.189

#5. (Sulfonylurea or chlorpropamide or tolbutamide or carbutamide or glicazide or glimepiride or glizipide or glyburide) in ti,ab	2064
#6 #4 or #5	2.753
#7 glinide or metiglinide or nateglinide or repaglinide or mitiglinide	465
#8 #6 and #7	142
#9 #3 and #8	107
#10 pt=clinical-trial	160.517
#11 explode "Clinical-Trial"/ all subheadings	192.035
#12 (clin* near1 trial*) in ti,ab	53.992
#13 "Random"	55.755
#14 #10 or #11 or #12 or #13	284.430
#15 animals in TG	987.226
#16 #14 not #15	252.253
#17 #9 and #16	39
#18 explode "Product-Surveillance-Postmarketing"/ all subheadings	3180
#19 (incidence of adverse events) in ti,ab	1583
#20 efficacy and safety	25.371
#21 #18 or #19 or #20	29.444
#22 #7 and #21	39
#23 #17 or #22	69

Revisión de la efectividad de las glitazonas frente a metformina

Embase

#1. 'glitazone derivative'/exp	1,568
#2 'glitazone'/ OR 'glitazone' OR 'thiazolidinedione' OR 'pioglitazone' OR 'rosiglitazone' OR 'troglitazone'	10,135
#3 'peroxisome proliferator activated receptor gamma agonist'/de OR 'ppar gamma agonist'/de	350
#4 '111025-46-8' OR 'ad-4833'/de OR 'u-72107'/de OR '122320-73-4' OR 'brl-49653'/de OR '97322-87-7'	7,979
#5 'actos' OR 'avandia'	724
#6 #1 OR #2	10,159
#7 #3 OR #6	10,242
#8 #4 OR #7	10,242
#9. #5 OR #8	10,271
#10 'metformin'	10,682
#11.#9 AND #10	3,193

#12 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'	172,849
#13 'clinical trial'/exp/mj	12,797
#14 (phase:ti AND study*:ti) OR trial:ti OR random*:ti	122,074
#15 ('double *2 blind')	114,826
#16 #12 OR #13 OR #14 OR #15	312,304
#17 #11 AND #16	251
#18 #11 AND #16 AND [embase]/lim AND [2003-2006]/py	157

MEDLINE

#1 ('glitazone' or 'glitazone' or 'thiazolidinedione'	
#2 or 'pioglitazone' or 'rosiglitazone' or 'troglitazone').mp.	4.494
#3 ('peroxisome proliferator activated receptor gamma agonist' or 'ppar gamma agonist').mp.	267
#4 ('111025-46-8' or 'ad-4833' or 'u-72107' or '122320-73-4' or 'brl-49653' or '97322-87-7').rn.	3.057
#5 ('actos' or 'avandia').mp.	54
#6 1 or 2 or 3 or 4	4.584
#7 metformin\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	3.808
#8 5 and 6	614
#9 exp 'diabetes mellitus'/ or diabet\$.ti,ab.	226.156
#10 7 and 8	494
#11 CLINICAL-TRIAL.pt.	464.232
#12 CLINICAL-TRIAL-PHASE\$.pt.	27.238
#13 CONTROLLED-CLINICAL-TRIAL.pt.	77.291
#14 RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL.pt.	239.523
#15 "Randomized-Controlled-Trials"/	49.458
#16 exp Clinical Trials/	197.504
#17 (phase adj3 study).ti.	10.873
#18 trial.ti.	70.131
#19 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	613.014
#20 9 and 18	191
#21 limit 19 to yr="2003 - 2006"	129

ANEXO 2. Escala de valoración de la calidad CASP

Esta escala está tomada de la que ha sido adaptada por CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) España a partir de la desarrollada por CASP de Oxford.

A/ ¿Son válidos los resultados del ensayo? (validez interna)

Preguntas de eliminación

<p>¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? <i>Una pregunta debe definirse en términos de</i> <i>La población de estudio</i> <i>La intervención realizada</i> <i>Los resultados considerados</i></p>	SI	NO	SE	NO
<p>¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? <i>¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?</i></p>	SI	NO	SE	NO
<p>¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?</p>	SI	NO	SE	NO
<p>¿El seguimiento fue completo? <i>¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?</i></p>				

Preguntas de detalle

<p>4 ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio? <i>- los pacientes</i> <i>- los clínicos</i> <i>- el personal del estudio</i></p>	SI	NO	SE	NO
<p>5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? <i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i></p>	SI	NO	SE	NO
<p>6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</p>	SI	NO	SE	NO

B/ ¿Pueden ayudarnos estos resultados? (validez externa)

7 ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local? <i>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</i>	SI	NO	SE	NO
8 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? <i>¿En caso negativo, en que afecta eso a la decisión a tomar?</i>	SI	NO	SE	NO
9 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes? <i>Es improbable que pueda deducirse del ensayo, pero ¿qué piensas tú al respecto?</i>	SI	NO	SE	NO

ANEXO 3. Escala de valoración de la calidad Jadad

Se consideran tres preguntas:

1. ¿Se indica si el estudio es aleatorizado?

Posible respuesta: SI o NO.

En caso afirmativo, 1 punto adicional si en el estudio se describe el método de aleatorización y este es adecuado

2. ¿Se indica si el estudio fue doble ciego?

Posible respuesta: SI o NO.

En caso afirmativo, 1 punto adicional si en el estudio se describe el método de aleatorización y este es adecuado

3. ¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento?

Posible respuesta: SI o NO.

Instrucciones:

Puntuación de 0 a 5, a mayor puntuación mayor calidad.

Se da 1 punto para cada SI y 0 puntos por cada NO.

Se resta 1 punto si en la pregunta 1 y/o la 2 el método es inadecuado.

ANEXO 4. Características de los estudios incluidos en el Objetivo 1

Autor y año	Sujetos	Intervenciones	Resultados
Landgraf R 27 1999	<p>Criterios de inclusión: DM2 (OMS) de 12 meses de evolución en tratamiento con SU mas de 6 meses. HbA1c 6,5-12% Criterios de exclusión: Insuficiencia renal o hepática Problemas cardíacos o HTA mal controlada Complicaciones diabéticas severas Administración concomitante de otros fármacos a estudio, corticoides, metformina, acarbosa, insulina o hipoglucemiantes. Incapacidad para reconocer los síntomas de hipoglucemia Grupos homogéneos en situación basal excepto para GBV que es inferior en el GI</p>	<p>Tiempo: 14 semanas Asignación 1:1 GI (n=94; 12% de pérdidas): RPG inicial 0,5mg preprandial, 3 veces al día. Ajuste de dosis con 1, 2 o 4 mg (máximo 12mg/día) GC (n=101; 23% de pérdidas): GBC antes del desayuno junto a placebo en almuerzo y cena. Dosis de 1,75, 3,5, 7 o 10,5 mg.</p>	<p>GI HbA1c: reducción 0,3%(0,1) comparable entre grupos GBV: reducción de 13,1 (0,2) a 10,2(0,3) mmol/l comparable entre grupos Efectos adversos en 61% de los sujetos comparable entre grupos (incluida hipoglucemia)</p> <p>GC HbA1c reducción 0,4%(0,1) GBV: reducción de 13,5 (0,2) a 10,1(0,3) mmol/l Efectos adversos en 60% de los sujetos (incluida hipoglucemia)</p>
<p>GPV: reducción respecto al basal, comparable entre grupos -1,0 (0,5; -2,1 a 0,1; 0,068) Perfil lipídico: cambios no significativos respecto al basal, excepto un aumento HDLc en GI (p=0,005)</p>			<p>GPV: reducción respecto al basal, comparable entre grupos -1,0 (0,5; -2,1 a 0,1; 0,068) Perfil lipídico: cambios no significativos respecto al basal, excepto un aumento HDLc en GI (p=0,005)</p>
<p>Datos expresados con la media o la diferencia de media. Entre paréntesis la desviación estándar; el intervalo de confianza al 95% y la significación estadística</p>			

Autor y año	Sujetos	Intervenciones	Resultados
Madsbad S ²⁹ 2001	<p>Criterios de inclusión: Diabetes tipo 2 en tratamiento y/o ADOS HbA1c6.5-10 40-75 años IMC 21-35kg/m2</p> <p>Criterios de exclusión: Insuficiencia renal o hepática HTA severa no controlada RTP proliferativa Embarazada Tratamiento con corticoides Grupos homogéneos en situación basal.</p>	<p>Tiempo: 12 meses Asignación 2:1 GI (n= 175; 20% de pérdidas); RPG Niveles de tratamiento en comprimidos de 0,5, 1, 2, 4 mg 3 veces al día. GC (n=81; 29% de pérdidas); Glipizida antes del desayuno junto a placebo en almuerzo y cena. Niveles de tratamiento con 5, 7,5, 10, 15mg. El 50% de los sujetos estaban en dosis máximas en la fase de mantenimiento sin diferencias entre grupos.</p>	<p>GI HbA1c: incremento significativo respecto al basal 0,19%(0,1) con diferencias respecto a GC (p<0,05) GBV: incremento significativo respecto al basal 0,5mmol/l (0,2) con diferencias respecto al GC (p<0,05) Peso: reducción de 0,7kg sin diferencias entre grupos Efectos adversos sin diferencias entre grupos: 15% hipoglucemias</p> <p>GC HbA1c: incremento significativo respecto al basal 0,78%(0,2) GBV: incremento significativo respecto al basal 1,3mmol/l (0,4) Peso: reducción de 0,9kg sin diferencias entre grupos Efectos adversos sin diferencias entre grupos: 19% hipoglucemias</p>
			Cambios no significativos respecto al basal en TA o parámetros electrocardiográficos en ambos grupos
Datos expresados con la media o la diferencia de media. Entre paréntesis la desviación estándar, el intervalo de confianza al 95% y la significación estadística			

Autor y año	Sujeto	Intervenciones	Resultados
Wolffenbuttel BH ²⁸ 1999	<p>Criterios de inclusión: DM2(OMS) en tto dietético y/o ADOS 40-75 años HbA1c 6,5-12% IMC 21-35kg/m²</p> <p>Criterios de exclusión: Insuficiencia renal o hepática Problemas cardíacos activos Uso de insulina o corticoides Embarazo, lactancia o intención de embarazo Grupos homogéneos en situación basal</p>	<p>Tiempo: 12 meses Asignación 2:1 GI (n=211; 26,2% de pérdidas): RPG 1,5, 3,0, 6,0 y 12,0 mg tres veces al día GC (n=109; 21,6% de pérdidas): GBC antes del desayuno junto a placebo en almuerzo y cena. Niveles de tratamiento con 1,75, 3,5, 7,0 y 10,5mg</p>	<p>GI HbA1c: incremento 0,58%(IC 95% 0,41 a 0,76) respecto al basal comparable entre grupos</p> <p>GC HbA1c: incremento 0,45% (IC 95% 0,22 a 0,69) respecto al basal comparable entre grupos, excepto los pacientes en tratamiento dietético previo, con una reducción de HbA1c 2,4% significativa respecto al GI (p<0,05)</p>
			<p>GBV: incremento respecto al basal sin diferencias entre grupos Perfil lipídico y peso corporal: sin cambios significativos respecto al basal, comparable entre grupos Incidencia de efectos adversos comparable entre grupos incluyendo episodios de hipoglucemia y eventos cardíacos TAS y TAD: Reducción significativa respecto basal comparable entre grupos</p>
<p>Datos expresados con la media o la diferencia de media. Entre paréntesis la desviación estándar, el intervalo de confianza al 95% y la significación estadística</p>			

Autor y año	Sujetos	Intervenciones	Resultados
Derosa G ³⁰ 2003	Criterios de inclusión: DM2 de 6 meses de evolución. HbA1c > 7,0% Criterios de exclusión Hábito tabáquico HTA. Enfermedad coronaria Insuficiencia renal Tratamiento con hipolipemiantes, diuréticos, beta bloqueantes o tiroxina. Grupos homogéneos en situación basal	Tiempo: 12 meses Asignación 1:1 GI (n=88; 29,54% de pérdidas): RPG 1mg/día GC (n=87; 28,73% de pérdidas): Glimepirida 1mg/día	<p>GI HbA1c: reducción significativa respecto basal -1,2% (IC95% -6,8 a -0,48) comparable entre grupos GBV: reducción significativa respecto al basal -38mg/dl (IC95% -62 a -24) comparable entre grupos GPV: reducción significativa respecto al basal -46mg/dl (IC 95% -64 a -12; p=0,01) comparable entre grupos</p> <p>GC HbA1c: reducción significativa respecto al basal -1,1% (IC95% -5,6 a -0,54) GBV: reducción significativa respecto al basal -39mg/dl (IC95% -76 a -18) GPV: reducción significativa respecto al basal -21mg/dl (IC 95%-48 a -13; p=0,01)</p>
Datos expresados con la media o la diferencia de media. Entre paréntesis la desviación estándar, el intervalo de confianza al 95% y la significación estadística			

Autor y año	Sujetos	Intervenciones	Resultados	
Gerich J ²⁵ 2005	<p>Criterios de inclusión: DM2 sin tratamiento con ADOS. 18-77 años HbA1c 7-11% FBP ? 15mmol/l IMC 22-45kg/m2</p> <p>Criterios de exclusión: DM1 o DM2 secundaria Hiperglucemia sintomática con una pérdida de peso superior al 10% en 8 semanas previas Insuficiencia renal o hepática Complicaciones de la diabetes Antecedentes de acidosis láctica o insuficiencia cardiaca congestiva que requiera tratamiento Grupos homogéneos en situación basal</p>	<p>Tiempo: 108 semanas Asignación 1:1</p> <p>GI (n=208; 25,6% de pérdidas): NTG 120mg/día + MET 500mg/día (máx. 2.000mg/día)</p> <p>GC (n=198; 41,6% de pérdidas): Gilbenciamida 1,25mg/día (máx. 10mg/día) + MET 500mg/día (máx. 2.000mg/día)</p>	<p>GI HbA1c: reducción significativa respecto basal -1,2% (0,1), comparable entre grupos GBV: reducción significativa respecto basal -1,6(0,2) GPV: reducción significativa respecto basal (-94mg/dl (19) y significativa respecto al GC (p=0,0592) Peso: reducción no significativa respecto al basal -0,4kg (0,4) pero significativa respecto al GC (p=0,0115) Efectos adversos en 91,8% de sujetos comparable entre grupos: 8,2% hipoglucemia</p>	<p>GC HbA1c reduce significativa respecto basal-1,5%(0,1) GBV: reducción significativa respecto basal -2,4 (0,2) y significativa respecto a GI (p=0,0078) GPV: reducción significativa respecto basal (-57mg/dl (22) Peso: incremento significativa respecto al basal (0,8kg (0,5)) 90,9% efectos adversos NS 17,7% hipoglucemia (p=0,003)</p>
<p>Incremento HDLc, disminución TG y LDLc comparable entre grupos</p> <p>Datos expresados con la media o la diferencia de media. Entre paréntesis la desviación estándar; el intervalo de confianza al 95% y la significación estadística</p>				

Autor y año	Sujetos	Intervenciones	Resultados	
Ristic S, 26 2006	Criterios de inclusión: DM2 de 6 meses de evolución en tratamiento con metformina al menos 3 meses y a 1000mg/día en los últimos 2 meses. HbA1c 6,8-9% 18-77 años IMC 20-35kg/m ² Grupos homogéneos en situación basal	Tiempo: 24 semanas Asignación 1:1 GI (n= 133; 9,8% pérdidas): NTG 60mg/3 veces al día (max. 180 mg/día) + MET 1000mg/día GC (n=198; 15,5% pérdidas): Glucosida 80mg/una vez al día (max. 240mg/día) + MET 1000mg/día	<p>GI</p> <p>HbA1c reducción significativa respecto al basal -0,41% (0,08) comparable entre grupos</p> <p>GBV reducción significativa respecto al basal -0,63mmol/l (0,17) Ns entre grupos</p> <p>GPV reducción significativa respecto al basal -1,50mmol/l(0,28) Ns entre grupos</p> <p>21,5% episodios confirmados de hipoglucemia NS entre grupos</p>	<p>GC</p> <p>HbA1c reducción significativa respecto al basal -0,57% (0,08)</p> <p>GBV reducción significativa respecto al basal -0,82mmol/l (0,18) Ns entre grupos</p> <p>GPV reducción significativa respecto al basal -1,05 mmol/l(0,3) Ns entre grupos</p> <p>22,2 episodios confirmados de hipoglucemia Ns entre grupos</p>
<p>Datos expresados con la media o la diferencia de media. Entre paréntesis la desviación estándar, el intervalo de confianza al 95% y la significación estadística</p>				

ANEXO 5. Características de los estudios incluidos en el Objetivo 2

Autor y año	Sujetos	Intervenciones	Resultados
Pavo ⁴¹ 2003	<p><u>Crit. Inclusión:</u> DM2 diagnosticados hace menos de 12 meses Mayores de 40 años HbA1c 7,5-11% IMC 25-40kg/m²</p> <p><u>Crit. Exclusión:</u> Antecedentes de acidosis láctica Enfermedad hepática o insuficiencia hepática Insuficiencia cardíaca grado III o IV Lactancia, embarazo Participación en cualquier ensayo clínico con fármacos Tratamiento con ácido nicotínico, IECA, ARAII.</p>	<p>Tiempo: 32 semanas</p> <p><u>GI (n=105):</u> -Placebo mas Ploglilazona (dosis máxima 45mg/día) -95,2% completaron el estudio</p> <p><u>GC (n=100):</u> -Placebo mas metformina (dosis máxima 2550 mg/día) -91,9% completaron el estudio</p>	<p><u>GI</u> -Reducción media de HbA1c significativa respecto a situación basal de 1,3%(p<0.0001). La diferencia entre grupos fue no significativa -Reducción media de GBV respecto a situación basal de 3mmol/l (54mg/dl). La diferencia de medias entre grupos fue no significativa -Incremento LDLc 0,16mmol/l respecto a situación basal (p=0.003). -Reducción TG -0,91mmol/l respecto a situación basal (p=0.001) -Incremento HDLc 0,22mmol/l significativo respecto a situación basal (p<0.0001) y frente al grupo control (p=0.02) -Incremento ponderal: 0,7kg significativo respecto a situación basal (p=0.041) -Disminución significativa TA respecto a situación basal -Efectos adversos: 51,4% (entre grupos: p=0.577)</p> <p><u>GC</u> -Reducción media de HbA1c significativa respecto a situación basal de 1,5% (p<0.0001) -Reducción media de GBV respecto a situación basal de 2,8 mmol/l (50,4mg/dl) -Reducción del CT respecto a situación basal (p=0.002) y con GI (p=0.02) -Reducción LDLc 0,18mmol/l (3,24mg/dl) a basal (p=0.04) -Reducción de TG -0,63mmol/l respecto a situación basal (p=0.03) -Incremento de HDLc 0,33mmol/l significativo respecto a situación basal (p<0.0001) -Ganancia ponderal: reducción 2,4kg significativo respecto a situación basal (p<0.0001) -Disminución significativa TA respecto a situación basal (TAS: -6,7 ± 1,2mmHg; TAD: -3,9 ± 0,6mmHg) -Efectos adversos: 47%</p>

Datos expresados con la media o la diferencia de media. Entre paréntesis la desviación estándar, el intervalo de confianza al 95% y la significación estadística

Autor y año	Sujetos	Intervenciones	Resultados	
<p>Hanefeld M⁴² 2004</p>	<p><u>Crit. Inclusión:</u> DM2 35-75 años HbA1c 7,5% a 11% durante más de 3 meses Peptido C ? 1,5ng/ml Tratamiento previo con sulfonilureas con mas del 50% de dosis recomendada o a la dosis máxima tolerada, durante mas de 3 meses (estudio en terapia combinada) <u>Crit. Exclusión:</u> DM1 o cetoacidosis Infarto de miocardio, angor o accidente isquémico transitorio los 6 meses previos Malabsorción o pancreatitis Antecedentes de problemas acidosis láctica o hipoxemia. Embarazo, lactancia</p>	<p>Tiempo: 1 año GI (n= 319): Pioglitazona (dosis máxima 45mg/día) mas placebo una vez al día 81,5% completaron el estudio GC (n=320): metformina (dosis máxima 2550 mg/día) mas placebo tres veces al día 87,2% completaron el estudio Sulfonilurea que estuviera tomando con anterioridad sin modificar la dosis</p>	<p>GI Reducción media de HbA1c respecto a situación basal de 1,20%. La diferencia de medias entre grupos oscilo IC 95% -0,01 a 0,32; p=0,065 Reducción media de GBV respecto a situación basal de 2,2mmol/l (39,6mg/dl). La diferencia de medias entre grupos fue 0,1mmol/l (IC 95% -0,3 a 0,5; p=0,528) Reducción TG 0,42mmol/l (7,56mg/dl) respecto a situación basal. La diferencia de media con GC fue significativa (p=0,008) Incremento LDLc 0,08mmol/l no significativo respecto a situación basal Peso: incremento 2,8kg No cambios significativos en TA EA: 59,9% comparable entre grupos sin aportar la significación. Severo: 6,6% Hipoglucemia: EA más frecuentemente registrado en los dos grupos 10,7% Gastrointestinales: 12,2% Trastornos cardiacos: comparable entre grupos Edema leve moderado: EA más frecuente en el GI</p>	<p>GC Reducción media de HbA1c respecto a situación basal de 1,36% Reducción media de GBV respecto a situación basal de 2,3 mmol/l (41,4mg/dl). Reducción TG 0,28mmol/l (5,04mg/dl) Reducción de LDLc significativo respecto a situación basal 0,16mmol/l (2,8mg/dl) (p=0,0002) Peso: reducción 1,0kg No cambios significativos en TA EA: 61,9% Severo: 9,7% Hipoglucemia: EA más frecuentemente registrado 14,1% Gastrointestinales: 12,2%</p>
<p>Datos expresados con la media o la diferencia de media. Entre paréntesis la desviación estándar, el intervalo de confianza al 95% y la significación estadística</p>				

Autor y año	Sujetos	Intervenciones	Resultados
Schernthaner G ⁴³ 2004	<p><u>Crit. Inclusión:</u> DM2 en tratamiento dietético solo 35-75 años HbA1c 7,5% a 11% estable o en empeoramiento en los últimos 3 meses</p> <p><u>Crit. Exclusión:</u> Uso previo de hipoglucemiantes orales o contraindicación para los mismos</p>	<p>Tiempo: 52 semanas GI: (n=597): Pioglitazona (dosis máxima 45mg/día) mas placebo una vez al día. 84% completaron el estudio</p> <p>GC (n=597): Metformina 850mg/día mas placebo tres veces al día. 84% completaron el estudio</p> <p>Dosis máxima alcanzada 85,9% del GI y 61,6% GC</p>	<p>GI Reducción media de HbA1c respecto a situación basal de 1,41%. Reducción media de GBV respecto a situación basal de 45mg/dl. La diferencia de medias entre grupos fue significativa (-5,4mg/dl a favor de la PIO (p=0,016) TG: reducción 54mg/dl respecto a situación basal, y significativa frente a GC (p=0,001) HDLc: incremento 6,18mg/dl respecto a situación basal y significativa frente a GC (p=0,001) TA sin cambios significativos respecto a la situación basal Peso: Reducción de 2,5kg Efectos Adversos: 58% Cardiovascular: 3,9% Severos: 7,4%</p>

Datos expresados con la media o la diferencia de media. Entre paréntesis la desviación estándar, el intervalo de confianza al 95% y la significación estadística

Referencias

1. Tamayo B, Fuare E, Roche MJ, Rubio E, Sanchez E, Salvador JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care*. 1997;20:534-6.
2. Botas P, Delgado E, Castaño G, Diaz C, Prieto J, Diaz FJ. Prevalencia de diabetes en Asturias. *Avances Diabetologia*. 2000;8:465-70.
3. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*. 1998; 21: 518-24.
4. Nutrition Subcommittee of diabetes Care Advisory Committee of Diabetes UK. The implementation of nutritional advice for people with diabetes. *Diabetic Med*. 2003;20:786-807.
5. Roura Olmedo P, Mata Cases M, Cano Pérez JF. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la diabetes mellitus. *Aten Primaria*. 2005;35:229-32.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
8. Saenz Calvo A, Fernández Esteban I, Mataix Sanjuán A, Ausejo Segura M, Roqué M, Moher D. Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática y metaanálisis. *Aten Primaria*. 2005;36:183-93.
9. DeFronzo RA, Barzklal N, Simonson DC. Efficacy of Metformin in patients with diabetes mellitus non-insulin-dependent. The Multicenter metformin Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 333: 541-9.
10. McIntosh a, Hutchinson A, Hiome PD, brown F, Bruce A, Damerell A *et al*. Clinical guidelines and evidence review for type 2 diabetes: management of blood glucose. Sheffield: SCHARR, University of Sheffield. Disponible en: <http://www.shef.ac.uk/guidelines/>.
11. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. Scientific review. *JAMA*. 2002;287:360-72.
12. Owens DR. Repaglinide—prandial glucose regulator: a new class of oral antidiabetic drugs. *Diabet Med*. 1998;15 Suppl 4:S28-36.

13. Iwamoto Y, Kosaka K, Kuzuya T, Akaa Y. Effects fo Troglitazone. A new hipoglycemic agent in patient with NIDDM poorly controlled by diet. *Diabetes Care*. 1996; 19: 151-5.
14. Plosjer GL, Faulds D. Troglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 1999; 57: 409-38.
15. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Monoterapia con metformina para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
16. Oxman AD, Sackett DL, Guyyat GH, for the evidence-Based Medicine Working Group. User's guides to the medical literature, VI: how to use an overview. *JAMA*. 1994; 272: 1367-71.
17. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General, 2005. [consulta 7/9/200]. URL: <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11economica.pdf>.
18. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, *et al*. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary?. *Control Clin Trials*. 1996; 17: 1-12.
19. Mafauzy M. Repaglinide versus glibenclamide treatment of type 2 diabetes during Ramadan fasting. *Diab Res Clin Pract*. 20002 ; 58 : 45-53.
20. Furlong NJ, Hulme SA, O'Brien SV, and Hardy KJ: Comparison of repaglinide versus gliclazide in combination with bedtime NPH insulin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with oral hypoglycaemic agents. *Diabet Med*. 2003;20:935-41.
21. Miwa S, Watada H, Ohmura C, tanaka Y, Kawamori R. Efficacy and safety of once daily glicazide (20mg/day) compared with nateglinide. *Endocrine Journal*. 2004; 51: 393-8.
22. Vakkilainen J, Mero N, Schweizer A, foley JE, Tasskinen M. Effects of nateglinide and glibenclamide on postprandial lipid and glucose metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18:484-90.
23. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, and Marfella R. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2004; 110:214-9.
24. Marbury T, Huang WC, Strange P, Lebovitz H. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999; 43:155-66.
25. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, and Baron MA: PRESERVE-beta: two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care*. 2005;28:2093-9.

26. Ristic S. Comparison of nateglinida and glicazide in combination with metformin, for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on maximum doses of metformine alone. *Diabet Med.*2006;23:757-62.
27. Landgraf R, Bilo HJ, and Muller PG: A comparison of repaglinide and glibenclamide in the treatment of type 2 diabetic patients previously treated with sulphonylureas. *Eur J Clin Pharmacol.*1999;55:165-71.
28. Wolffenbuttel BH, Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. Dutch and German Repaglinide Study Group. *Diabetes Care.*1999; 22:463-7.
29. Madsbad S, Kilhovd B, Lager I, Mustajoki P, and Dejgaard A. Comparison between repaglinide and glipizide in Type 2 diabetes mellitus: a 1-year multicentre study. *Diabet Med.*2001;18:395-401.
30. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Crescenzi G, and Fogari R: Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: a one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. *Clin Ther.*2003; 25:472-84.
31. Jung HS, Youn BS, Cho YM, Yu KI, Park HJ, Shin CS *et al.* The effects of rosiglitazone and metformin on the plasma concentrations of resistin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.*2005; 54:314-20.
32. Viljanen AP, Virtanen KA, Jarvisalo MJ, Hallsten K, Parkkola R, Ronnema T, *et al.* Rosiglitazone treatment increases subcutaneous adipose tissue glucose uptake in parallel with perfusion in patients with type 2 diabetes: a double-blind, randomized study with metformin. *J Clin Endocrinol Metab.*2005;90:6523-8.
33. Virtanen KA, Hallsten K, Parkkola R, Janatuinen T, Lonnqvist F, Viljanen T, *et al.* Differential effects of rosiglitazone and metformin on adipose tissue distribution and glucose uptake in type 2 diabetic subjects. *Diabetes.*2003; 52:283-90.
34. Hallsten K, Virtanen KA, Lonnqvist F, Janatuinen T, Turiceanu M, Ronnema T, Viikari J, Lehtimaki T, Knuuti J, Nuutila P. Enhancement of insulin-stimulated myocardial glucose uptake in patients with Type 2 diabetes treated with rosiglitazone. *Diabetic Medicine.* 2004; 21:1280-7.
35. Mathieu-Costello O, Kong A, Ciaraldi TP, Cui L, Ju Y, Chu N, *et al.* Regulation of skeletal muscle morphology in type 2 diabetic subjects by troglitazone and metformin: Relationship to glucose disposal. *Metabolism.* 2003; 52:540-6.

36. Ryan CM, Freed MI, Rood JA, Cobitz AR, Waterhouse BR, Strachan MWJ. Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*.2006; 29:345-51.
37. Karlsson HK, Hallsten K, Bjornholm M, Tsuchida H, Chibalin AV, Virtanen KA, *et al*. Effects of metformin and rosiglitazone treatment on insulin signaling and glucose uptake in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Diabetes*.2005; 54:1459-67.
38. Yamanouchi T, Sakai T, Igarashi K, Ichiyanagi K, Watanabe H, Kawasaki T. Comparison of metabolic effects of pioglitazone, metformin, and glimepiride over 1 year in Japanese patients with newly diagnosed Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005; 22:980-5.
39. Yatagai T, Nakamura T, Nagasaka S, Kusaka I, Ishikawa SE, Yoshitaka A, Ishibashi S. Decrease in serum C-reactive protein levels by troglitazone is associated with pretreatment insulin resistance, but independent of its effect on glycemia, in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract*.2004; 63:19-26.
40. Pavo I, Jermendy G, Varkonyi TT, Kerenyi Z, Gyimesi A, Shoustov S, *et al*. Effect of pioglitazone compared with metformin on glycemic control and indicators of insulin sensitivity in recently diagnosed patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*.2003;88:1637-45.
41. Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner GH, Matthews DR, Charbonnel BH. One-Year Glycemic Control with A Sulfonylurea Plus Pioglitazone Versus A Sulfonylurea Plus Metformin in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*.2004; 27:141-7.
42. Schernthaner G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A double-blind, randomized trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004; 89:6068-76.
43. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V *et al*. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med*.1998;338:867-72.
44. Hallsten K, Virtanen KA, Lonnqvist F, Sipila H, Oksanen A, Viljanen T, *et al*. Rosiglitazone but not metformin enhances insulin- and exercise-stimulated skeletal muscle glucose uptake in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:3479-85.
45. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:24.

Eficacia y Seguridad de los nuevos antidiabéticos orales

Evaluación Económica

Índice

Justificación	77
Material y Métodos	79
Evaluación económica del tratamiento de pacientes obesos con DM2 con Sulfonilureas vs. Glinidas	81
Evaluación económica del tratamiento de pacientes con DM2 con metformina vs. Tiazolidinedionas	82
Limitaciones de las evaluaciones económicas	83
Revisión de la literatura de modelos económicos en el tratamiento farmacológico de la DM2	85

Justificación

La evaluación económica completa comprende tanto la consideración de los costes o *inputs*, como de las consecuencias o *outputs* de cada alternativa analizada. Ello no implica que las evaluaciones parciales, tales como descripción de costes o los análisis de costes no sean válidos para estudiar aspectos de economía de la salud, sino que la utilidad de cada uno de los análisis depende de las características del objeto de estudio¹.

El caso que nos ocupa, la evaluación económica de los nuevos anti-diabéticos orales, se han considerado únicamente aquellos aspectos relativos a los fármacos, sin tener en cuenta otro tipo de costes que genera la atención a los pacientes diabéticos, ya que ello no ha sido el objeto del presente trabajo.

Como se ha puesto de manifiesto en la revisión, únicamente existen datos comparativos de eficacia entre los distintos grupos de fármacos evaluados en base a variables subrogadas. Para los análisis económicos se ha seleccionado como variable la HbA1c, considerándose que entre los disponibles es el que constituye el mejor parámetro de control glucémico, ya que se correlaciona con la aparición de complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo y porque proporciona información sobre el grado de control en los 2-4 meses previos a tratamiento²⁻⁴.

Material y métodos

El método seguido para la realización de este estudio ha sido el de minimización de costes. En este tipo de estudios se comparan dos o más alternativas de intervención sanitaria, en este caso el tratamiento con sulfonilureas frente al tratamiento con meglitinidas, suponiendo que la efectividad es idéntica. Al no existir diferencias en la efectividad de las intervenciones, el objeto de la evaluación es identificar cual de las alternativas produce ese resultado con el coste más bajo.

Dado el enfoque de la evaluación económica, realizada desde el punto de vista del Sistema Nacional de Salud, se han evaluado los costes directos del tratamiento en un año, considerándose éstos únicamente como los costes de adquisición. Este coste, expresado como coste del tratamiento paciente-año, ha tomado como referencia el coste por Dosis Diaria Definida (DDD). No se han tenido en cuenta la posible administración de tratamientos concomitantes, ya que se ha considerado que en caso de existir será el mismo en todos los casos, independientemente del fármaco evaluado.

Resultados

Evaluación económica del tratamiento de pacientes obesos con DM2 con Sulfonilureas vs. Glinidas

Población: Pacientes obesos o con sobrepeso con DM2 en tratamiento con sulfonilureas o meglitinidas, en monoterapia o terapia combinada oral-oral con igual fármaco asociado.

Efectividad

Aunque la revisión advierte de la necesidad de más estudios sobre la efectividad de ambos grupos farmacológicos tanto sobre mortalidad como de complicaciones a medio y largo plazo y sobre resultados de calidad de vida, se afirma que la eficacia del tratamiento con ambos grupos de fármacos en pacientes obesos o con sobrepeso y DM2, medida en términos de disminución de hemoglobina glicosilada, es comparable.

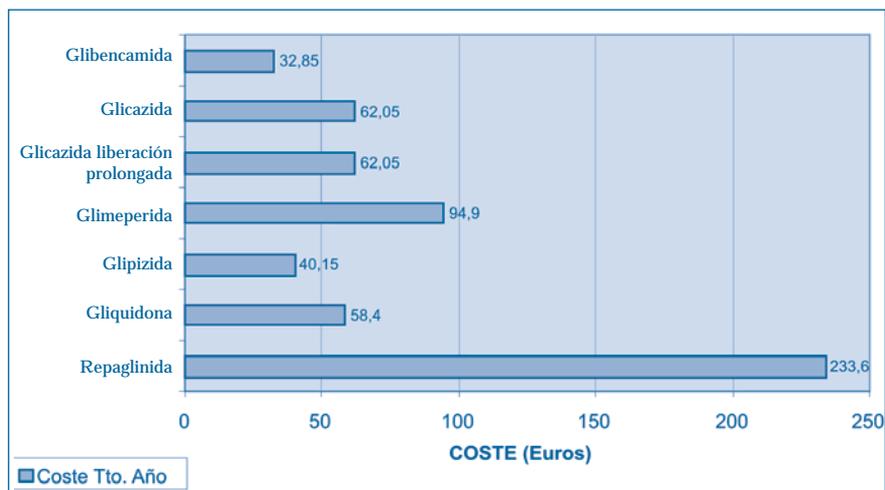
Estudio de minimización de costes

En la Figura 1 puede observarse el coste estimado en euros del tratamiento farmacológico durante un año de un paciente medio bien con las distintas sulfonilureas o bien repaglinida.

Como puede observarse, el tratamiento con cualquiera de las sulfonilureas supone en todos los casos un coste de adquisición menor, estimándose un coste incremental mínimo de 138 euros/año/paciente y máximo de 200.

Por tanto, y suponiendo igualdad de eficacia (niveles de hemoglobina glicosilada sin diferencias significativas entre los grupos), la alternativa de elección es el grupo de SU.

Figura 1. Coste tratamiento-año por paciente comparativo



Evaluación económica del tratamiento de pacientes con DM2 con metformina vs. Tiazolidinedionas

Población: Pacientes obesos o con sobrepeso con DM2 en tratamiento con MET o tiazolidinedionas en monoterapia o en terapia combinada oral-oral con igual fármaco asociado

Eficacia

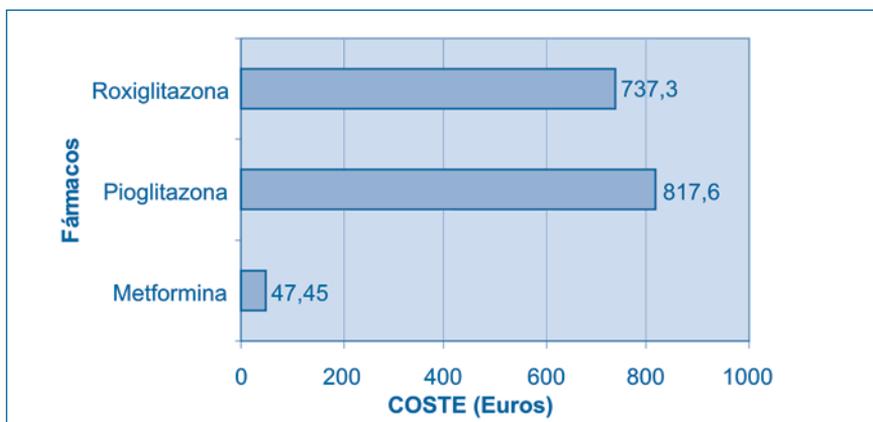
En la revisión sistemática previa se ha puesto de manifiesto que la reducción de la HbA1c respecto a valor basal observada al evaluar MET versus tiazolidinedionas osciló entre el 1,2 y 1,4% en el grupo intervención con glitazonas y entre un 1,35 y un 1,5% en el grupo control con MET. En ningún caso las diferencias entre los grupos de tratamiento fueron significativas. Por tanto se ha considerado que ambas alternativas son igualmente eficaces. Es importante destacar que el descrito es el mejor de los escenarios posibles en la evaluación de los nuevos ADOs frente a MET, ya que esta última es actualmente el único fármaco ADOs que ha demostrado reducir complicaciones a medio-largo plazo, así como mortalidad.

Evaluación Económica

En la Figura 2 se ha representado el coste estimado en euros del tratamiento farmacológico durante un año de un paciente medio bien con metformina o bien con glitazonas.

De los datos de la tabla se deduce que el tratamiento con metformina es varias veces menos costoso que cualquiera de las dos glitazonas comercializadas, trasladándose en un coste incremental mínimo de 689,85 euros/paciente/año y máximo de 770,15 euros/paciente/año.

Figura 2. Coste tratamiento-año por paciente comparativo



Limitaciones de las evaluaciones económicas

Todas aquellas que derivan de las propias limitaciones de la revisión sistemática de la literatura, siendo la más relevante el no disponer de estudios de buena calidad metodológica que comparen la efectividad de ambos tipos de tratamiento en términos de mortalidad o complicaciones cardiovasculares a largo plazo y/ o medidas objetivables de la calidad de vida, que hubieran permitido realizar un análisis económico en base a variables clínicas relevantes y situar de modo más concreto el papel de los nuevos ADOs en la terapéutica de la DM2.

Como se ha indicado con anterioridad, esta evaluación económica tan sólo considera los costes de los fármacos asociados al tratamiento de la DM2 que estamos comparando para excluir de este modo cualquier tipo de distorsión no considerada en la revisión a la que acompaña, que ha incorporado criterios de exclusión por calidad metodológica muy estrictos.

Revisión de la literatura de modelos económicos en el tratamiento farmacológico de la DM2

Justificación

Debido a que los criterios de inclusión de los estudios evaluados en la revisión sistemática han sido restrictivos con el fin de aumentar la calidad de ésta, paralelamente a la evaluación económica realizada en este informe, se ha llevado a cabo una revisión de la literatura con el objetivo de identificar y validar otros modelos de evaluación económica cuyo objetivo fuera la comparación de fármacos antidiabéticos orales en pacientes DM2 y que puedan ser de utilidad para otros estudios sobre eficacia y/o seguridad de este tipo de fármacos.

Objetivos

1. Identificar evaluaciones económicas sobre el tratamiento de la DM2 con antidiabéticos orales.
2. Describir, evaluar y validar los diferentes modelos utilizados en las evaluaciones económicas.

Metodología

Revisión de la literatura: Se realizó una búsqueda de evaluaciones económicas en la base de datos NHS (*National Health Service*) *Economic Evaluation Database* (NHS EED <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb>), que incluye más de 6.000 resúmenes de evaluaciones económicas a nivel internacional.

Para la búsqueda, se utilizaron las palabras claves: “diabetes” o “diabetic” que estuvieran incluidas tanto en el título como en el resumen.

Criterios de Inclusión

Pacientes

Se evalúan cuatro poblaciones de pacientes con DM2:

1. Pacientes sin tratamiento previo con antidiabéticos orales. Dos grupos:
 - 1.a Pacientes sin sobrepeso.
 - 1.b Pacientes con sobrepeso.
2. Pacientes que inician tratamiento con un segundo fármaco ADO. Dos grupos:
 - 2.a Pacientes sin sobrepeso.
 - 2.b Pacientes con sobrepeso.

Se ha realizado la división en estos dos subtipos de poblaciones por considerar que los pacientes en tratamiento con una segunda terapia suelen ser pacientes con características (edad, estado de la enfermedad) diferentes de aquellos que inician monoterapia.

Diseño

Artículos que describieran un modelo de DM2 con sucesos a largo plazo

Extracción de datos

Para cada uno de los artículos se realizó:

- Una descripción de la estructura del modelo.
- Una identificación de las fuentes de los parámetros claves.
- Una evaluación de la validez interna del modelo.
- Se describen los resultados del modelo.
- Se analiza la validez externa del modelo para España.

Resultados

Se localizaron ocho evaluaciones económicas que analizaban el tratamiento con antidiabéticos orales en pacientes con DM2: Vijan (1997), Eastman (1997) (*Centre for Disease Control and Prevention - CDC*), Caro (2000), Ward 2004, Clarke (2004) (*United Kingdom Prospective Diabetes Study - UKPDS*), Clarke (2005), Shearer (2006) and Bagust (2006). De estos ochos, el estudio de Vijan fue finalmente excluido del análisis ya que no describía variables de supervivencia, AVACs o costes al largo plazo.

Tras la lectura detallada de todos los artículos se constató que varios estudios habían utilizado el mismo modelo, de tal modo que la estructura del modelo de Ward 2004 ya había sido descrito con detalle por Caro 2000; el modelo utilizado por Clarke en 2005 en 2004 por el mismo autor y el modelo de Shear por el de Bagust (Tabla 4).

Tabla 4. Evaluaciones económicas incluidas en la revisión

Pacientes Modelo	Pacientes sin sobrepeso en reciente diagnostico	Pacientes sin sobrepeso en segundo tratamiento	Pacientes con sobrepeso de reciente diagnostico	Pacientes con sobrepeso en segundo tratamiento
CDC (Eastman 1997)	Eastman 1997			
Caro 2000		Caro 2000 Ward 2004		
UKPDS (Clarke 2004)	Clarke 2005		Clarke 2005	
Bagust 2006				Shearer 2006

Estructura de los modelos de diabetes tipo 2

Todos de los modelos compartieron una estructura básica (Figura 1). A partir de una cohorte de pacientes con DM2 con unas características demográficas (ej: edad y género) y perfiles metabólicos iniciales (ej: presión de sangre, HbA1c, peso y colesterol), cada paciente entra en el modelo de forma aleatoria pasando por ciclos de igual duración.

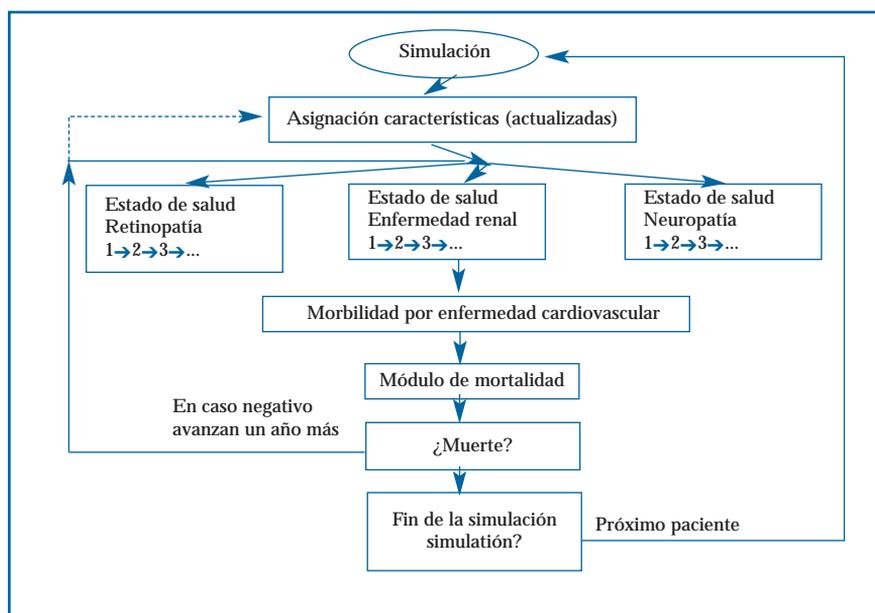
El tratamiento con antidiabéticos orales afecta al nivel de las variables metabólicas. En cada ciclo del modelo, el paciente puede desarrollar una o más complicaciones relacionadas con la diabetes, como ceguera o enfermedad renal, estando representados la gravedad dentro de un mismo estado de salud. Se describe la probabilidad de desarrollar una complicación o de morir mortalidad en cada ciclo, dependiente del nivel de los factores metabólicos y de los eventos adversos.

En la Tabla 5 se describen las fuentes utilizadas en los factores de riesgo para las complicaciones incluidas en cada modelo. Si el paciente sobrevive al ciclo, el modelo cambia su edad y los perfiles metabólicos según los eventos que hayan ocurrido en el ciclo, para, posteriormente, entrar al ciclo siguiente. Cuando el paciente muere, termina el modelo

para ese paciente y comienza el próximo de la misma forma. Los costes y AVACs esperados que resultan del modelo son el promedio de todos los pacientes de la cohorte.

En la Tabla 5 se presenta un ejemplo de los coeficientes de una ecuación de los riesgos de las complicaciones, condicionales en el tiempo desde el diagnóstico y calculados en función de los factores metabólicos y otros perfiles de los pacientes. Estos coeficientes fueron calculados por el ensayo clínico UKPDS. Los resultados principales fueron muerte por causa diabética, ceguera en un ojo, enfermedad renal grave, infarto de miocardio, paro cardíaco, ictus, enfermedad de corazón y amputación de pie o pierna. Así, por ejemplo, un incremento de HbA1c de 7% a 8% aumentaría el riesgo de amputación al 55% y de ictus al 14%, manteniéndose constantes el resto de factores de riesgo. El ensayo UKPDS no registró los eventos adversos a corto plazo como hipo o hiperglucemia.

Figura 3. Estructura simplificada de un modelo de DM2 (Eastman 1997)



Otros modelos utilizaron ecuaciones de riesgo citadas por otros autores. Eastman utilizó estudios de cohorte de población estadounidense para los riesgos de retinopatía (Klein 1989) y otras complicaciones micro-vasculares (Ballard 1988) con terapia convencional (no intensiva). Eastman asumió que la disminución de glucosa reduciría el riesgo de cada complicación, tal como se observó en el ensayo clínico DCCT (DCCT 1993).

Tabla 5. Ejemplo de los coeficientes de una ecuación de riesgos de las complicaciones calculados en función de varios factores

Factor de riesgo	Isquemia cardiaca	IAM	Fallo cardiaco	Enf. Cardio-vascular	Amputación	Ceguera	Enf. renal
HBA1C	1,13	1,13	1,17	1,14	1,55	1,25	
Edad	1,03	1,06	1,10	1,09		1,07	
Mujer	0,62	0,44		0,60			
AC		0,27					
Fumador		1,41		1,43			
IMC			1,07				
SBP	1,10	1,11	1,12	1,32	1,26		1,50
HDL				1,12			
Ln(HDL)	4,47	3,29					
PVD					11,43		
ATRFIB				4,17			
IHD		2,49					
CHF		4,75		5,71			
Ceguera					6,12		8,02

Variables que son constantes a lo largo del tiempo para cada paciente

- Mujer 1 para mujeres 0 para hombres
- AC 1 Afro-Caribeño 0 otros
- IMC Índice de masa corporal (m/kg)²
- ATRFIB 1 para fibrilación en el diagnostico
- PVD 1 para enfermedad vascular periférica
- Edad Edad en años en el diagnostico

Variables que cambian con el tiempo

- IHD 1 para historial de enfermedad
- Fumador 1 para fumador 0 otros
- HBA1C HbA1c
- SBP Presión sistólica
- HDL Total: ratio colesterol HDL
- IAM 1 para infarto de miocardio
- Ceguera 1 para antecedentes de ceguera
- CHF 1 para fallo congestivo cardiaco

Tabla 6. Fuentes de los factores de riesgo y complicaciones incluidas en los modelos de decisión de DM2 revisados

Factor de riesgo	<i>CDC</i> (<i>Eastman 1997</i>)	<i>Caro 2000</i> (<i>Clarke 2004</i>)	<i>UKPDS</i>	<i>Bagust 2006</i>
VARIABLES METABÓLICAS AFECTADAS POR EL TRATAMIENTO				
	HbA1c	HbA1c	HbA1c, TA, Colesterol e IMC	HbA1c, TA, Colesterol e IMC
COMPLICACIONES DE LA DIABETES AFECTADO POR LAS VARIABLES METABÓLICAS				
Hipoglucemia	DCCT 1993	No incluido	No incluido	No incluido
Enfermedad cardiovascular	Ensayo Framingham (Anderson 1990)	Ensayo DECODE (Glick 2000)	Ensayo UKPDS (Clarke 2004)	Ensayo UKPDS (Clarke 2004)
Neuropatía o amputación de pie o pierna	Ensayo Rochester (Ballard, 1988) & DCCT (DCCT 1993)	Ensayo Rocheste (Ballard, 1988) & DCCT (DCCT 1993)	Ensayo UKPDS (Clarke 2004)	Ensayo UKPDS (Clarke 2004)
Retinopatía o ceguera	Ensayo Wisconsin (Klein R, 1989) & DCCT (DCCT 1993)	Ensayo Wisconsin ((Klein R, 1989) & DCCT (DCCT 1993)	Ensayo UKPDS (Clarke 2004)	Ensayo UKPDS (Clarke 2004)
Enfermedad renal	Ensayo Rochester (Ballard, 1988) & DCCT (DCCT 1993)	Ensayo Rochester (Ballard, 1988) & DCCT (DCCT 1993)	Ensayo UKPDS (Clarke 2004)	Ensayo UKPDS (Clarke 2004)

Para mostrar el progreso de enfermedades cardiovascular en pacientes con DM2 se identificaron tres métodos distintos en la literatura:

- El primero usó el estudio de cohortes Framingham, con datos de 5.500 pacientes, 337 de ellos con DM2 (Anderson 1990, Eastman

1997). Para ello se estimaron los riesgos de desarrollar enfermedades cardiovasculares durante un seguimiento de 12 años. No se controlaron los niveles de glucosa.

- El ensayo clínico UKPDS (Clarke 2004) utilizó para estimar las tasas de los sucesos cardiovasculares condicionales a HbA1c, fumar, colesterol y presión de sangre los ratios que se presentan en la Tabla 5. Aunque la reducción en la mortalidad por causas cardiovasculares fue del 7% ($p < 0,05$), no tuvo poder estadístico para detectar cambios en la mortalidad menores al 20% (Bagust 2001).
- El tercer método asumió que no existía una relación directa entre el control de la glucosa y la enfermedad cerebrovascular, sino que la diabetes modifica los niveles de colesterol y tensión arterial y por ese motivo aumenta el riesgo de ECV (Bagust 2001).

Debido a que la diabetes es una enfermedad crónica, los niveles en los factores de riesgo cambian en el tiempo (HbA1c, tensión arterial, colesterol, edad, peso y fumar) y de la misma forma, el efecto del tratamiento tampoco se muestra constante.

Por otro lado, la premisa más optimista partió de que los factores de riesgo, excluyendo la edad, no se modificaban y que además el nivel promedio de HbA1c disminuyó en cada tratamiento al final del ensayo UKPDS (11 años después del diagnóstico) manteniéndose este a lo largo de la esperanza de vida del paciente (Eastman 1997).

Bagust y Clarke asumieron que el nivel de HbA1c empeoraría en el tiempo según la tasa observada en el UKPDS, con un incremento de 0.15 unidades cada año, hasta un máximo de 12. Bagust mantuvo la diferencia entre los tratamientos en toda la esperanza de vida del paciente, mientras Clarke asumió que los niveles de HbA1c después del ensayo UKPDS eran iguales.

El modelo de Bagust predice en cada momento los eventos adversos por tres etapas. En la primera etapa predice los niveles de las variables metabólicas fundamentales como función de las células pancreáticas, sensibilidad de la insulina e insulina basal que son afectados por el tratamiento y por el tiempo. En la segunda etapa, predice los niveles de HbA1c, peso, colesterol y tensión arterial según los niveles de las variables fundamentales. Finalmente, en la tercera etapa predice los riesgos de cada evento adverso según las ecuaciones de riesgo de UKPDS.

Sólo un modelo incluyó el suceso de hipoglucemia (Eastman 1997), y no se encontraron modelos con el suceso de hiperglucemia.

Validez interna de los modelos

Los modelos de complicaciones de diabetes son similares en estructura, pero en cambio se diferencian en dos aspectos:

1. Las variables metabólicas que están afectados por tratamiento
1. Las fuentes de datos de donde se obtienen las probabilidades de las complicaciones.

Los modelos más sencillos asumieron que el tratamiento cambiaría el control de glucosa (HbA1c o FPG) (Eastman 1997, Caro 2000).

El modelo de UKPDS incluyó ecuaciones que representaron como cambiarían otros factores (colesterol, presión de sangre y HbA1c) en el tiempo como consecuencia del tratamiento con un seguimiento de 11 años (Clarke 2004).

El modelo de Bagust incluyó un módulo que representó los cambios de colesterol, presión sanguínea y HbA1c por las interacciones entre las variables metabólicas fundamentales. El objetivo de este módulo fue entender el efecto completo de cualquier antidiabético oral, aunque tiene como desventaja que es un modelo muy complejo, y por ese motivo resulta difícil separar las causas y los efectos en los datos utilizados para estimar las interacciones entre las variables fundamentales. Además, se asumió que los pacientes cumplirían con el protocolo de tratamiento (por ejemplo, consumirían las pastillas, y cambiarían a otro tratamiento en el caso de superar el límite de HbA1c).

El modelo de Clarke se basó para la obtención de los niveles de factores en datos observados del ensayo clínico UKPDS y por eso resulta más pragmático que el modelo de Bagust. Sin embargo, no puede evaluar otras secuencias de tratamientos en los pacientes que fallecen tras su primer antidiabético oral. La diferencia entre las fuentes de datos utilizadas para estimar los riesgos de las complicaciones se resumen del siguiente modo: mientras que los modelos de Eastman y Caro encontraron datos de distintos estudios de cohortes y de ensayos clínicos, los modelos de Clarke y Bagust usaron datos del ensayo UKPDS.

Una ventaja de los datos de una única fuente es que permite evaluar interacciones entre los riesgos de los eventos, como por ejemplo, la enfermedad microvascular que causa retinopatía diabética y neuropatía diabética. Una desventaja es que el ensayo UKPDS no registró sucesos importantes como úlcera en las piernas o retinopatía aunque sí hospitalizaciones por cualquier causa y por ello incluyó los costes de todas las enfermedades.

Resultados de las evaluaciones económicas

Se encontraron siete evaluaciones económicas basadas en estos modelos. Las Tablas 7 a 10 resumen los tratamientos que se analizaron, autor, año de publicación, tasa de descuento, nivel de HbA1c utilizado en el modelo, costes y AVACs que se estimaron en cada población y el ratio coste-efectividad incremental (RCEI). Para cada una de las poblaciones evaluadas se localizó al menos un estudio publicado que empleara a dicha población como modelo.

Todas las evaluaciones económicas concluyeron que las terapias que mejoraran el control glucémico eran más costo-efectivas que la alternativa de comparación.

Tabla 7. Costes a lo largo de la vida y AVACs estimados para pacientes sin sobrepeso recién diagnosticados (Clarke PM, 2005, Eastman 1997)					
Modelo/año de coste	País	Tratamiento	Media de HbA1c	Coste	AVAC
Tasa de descuento				3.5%	0%
Clarke 2005	UK	Dieta	7,9 en 11 años	£15.000 (€22.300)	16,35
		Sulfonilurea	7,0 en 11 años	£16.000 (€23.800)	16,62
		Incremental		+£1.000 (€1.500)	+0,27
					RCEI £3.700 (€5.500)
Tasa de descuento				3.5%	3.0%
Eastman 1997	US	Dieta	10 al tiempo 0	\$63.000 (€49.400)	11,43
		Sulfonilurea	7,2 a tiempo 0	\$77.000 (€60.400)	13,30
		Incremental		+\$14.000 (€11.000)	+0,87
					RCEI \$16.000 (€12.600)

Tabla 8. Costes a lo largo de la vida y AVACs estimado para pacientes sin sobrepeso en segundo tratamiento (Ward, 2004, Caro J J, 2000)

Modelo/año de coste	País	Tratamiento	Media de HbA1c	Coste	AVAC
Tasa de descuento				6%	1.5%
Ward 2004	UK	Metformina	7,6 al año	£5.000 (€7.400)	12,20
		Met + nateg	6,9 al año	£7.000 (€10.400)	12,66
		Incremental		+ £2.000 (€3.000)	+0,46
					RCEI £4.500 (€6.700)
Caro 2000	US	Sulfonilurea	10,51 a los 2 años	\$73.500 (€57.600)	12,6
		Sulfonilurea + troglitazona	7,79 a los 2 años	\$77.700 (€60.900)	13,0
		Incremental		+\$4.200 (€3.300)	+2,4
					RCEI \$1.800 (€1.400)

Tabla 9. Costes a lo largo de la vida y AVACs estimados para pacientes con sobrepeso recién diagnosticados (Clarke PM, 2005)

Modelo/ año de coste	País	Tratamiento	Media de HbA1c	Coste	AVAC
Tasa de descuento				3.5%	0%
Clarke 2005	UK	Dieta	8,0 a los 11 años	£17.000 (13.300 €)	16,44
		Metformina	7,4 a los 11 años	£16.000 (11.800 €)	18,32
		Incremental		-£1.000 (-1.500 €)	+0,88
					Dominado

Tabla 10. Costes y estimación de AVACs para pacientes obesos o con sobrepeso recién diagnosticados (Shearer A T, 2006)

Modelo/ año de coste	País	Tratamiento	Media de HbA1c	Coste	AVAC
Tasa de descuento				5%	5%
Shearer 2006	España	Metformina +Sulfonilurea	Objetivo =8%	€35.700	N/A
	España	Metformina +Rosiglitazona	Objetivo =8%	€37.700	N/A
		Incremental		+€2.000	+0,12
					RCEI €16,700
Shearer 2006	España	Met+Sulfonilur	Objetivo =8%	€35.100	N/A
	España	Met+Rosiglitaz	Objetivo =8%	€37.100	N/A
		Incremental		+€2.000	+0,08
					RCEI €25,000

Incr: Incremental, RCEI: ratio coste efectividad incremental, Met- metformin, Ros - rosiglitazone, Trog - troglitazone, Nateg - nateglinide, Dieta - fundamentalmente dieta y ejercicio, AVAC - Quality adjusted life year. GBPE1 = €1.4852, US\$1 =€0.78043 (Financial Times 17 Nov 2006)

Referencias

- Anderson K, Odell P, Wilson P et al. Cardiovascular disease risk profiles. 1990 American Heart Journal 121: 293-298.
- Bagust A, Evans M, Beale S. A Model of Long-term Metabolic Progression of Type 2 Diabetes Mellitus for Evaluating Treatment Strategies. 2006. Pharmacoeconomics 24 (Suppl 1), 5-19.
- Ballard D, Melton L, Dwyer M. Risk factors for diabetic retinopathy: a population based study in Rochester, Minnesota. Diabetes Care 1986, 9:334-342.
- Boucher M, McAuley L, Brown A, Keely E, Skidmore B. Comparative clinical and budget evaluations of rosiglitazone and pioglitazone with other anti-diabetic agents. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2003. Technology overview no 9.
- British National Formulary (BNF). 2004. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. (www.bnf.org).
- Caro JJ, Klittich W, Raggio ScD et al. Economic assessment of troglitazone as an adjunct to sulfonylurea therapy in the treatment of type 2 diabetes. Clinical Therapeutics 2000 22(1) 116:127.
- Clarke P, Gray A, Briggs A, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model UKPDS 68. 2004. Diabetologia 47:1747-1759.
- Clarke P, Gray A, Briggs A, et al. Cost-utility analyses of intensive blood glucose and tight blood pressure control in type 2 diabetes (UKPDS 72). 2005. Diabetologia 48:868-877.
- Czoski-Murray C, Warren E, Chilcott J. The Clinical and Cost-effectiveness of Pioglitazone and Rosiglitazone in the Treatment of type 2 Diabetes: Version with confidential information excluded. HTA Report. 2003 ScHARR, Sheffield; NICE, London (www.nice.org.uk) .
- Consejo Oficial de Farmacia. Catálogo de Productos Farmaceuticos. 2005.
- Eastman R, Javitt J, Harman W et al. Model of complications of NIDDM. Model construction and assumptions. 1997. Diabetes Care, 20(5), 725:734°.
- Economic assessment of troglitazone as an adjunct to sulfonylurea therapy in the treatment of type 2 diabetes. Caro J, Klittich W, Raggio G. 2000. Clinical Therapeutics. 22(1) 116:127.

- Geiss I, Herman W, Smith P. Mortality in noninsulin dependent diabetes. In *Diabetes in America*, 2nd Ed. National Diabetes Data Group, Eds. Bethesda, MD, National Institutes of Health. 1995.
- Glick H. The potential for CVD prevention by reducing post-prandial hyperglycaemia. In *proceedings of the IDEG: Acapulco 2000*.
- Herman W, Dirani R, Horblyuk R, et al. Reduction in use of health services with combination sulfonylurea and rosiglitazone: findings from the rosiglitazone early vs sulfonylurea titration (RESULT) study. 2005. *American Journal of Managed Care*. 11:273-278.
- Horton, Whitehouse, Ghazzi et al. for the Troglitazone study group. Troglitazone in combination with sulfonylurea restores glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998; 21:1461-1469.
- King, Aubert, Herman. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998 21:1414-1431.
- Klein R, Klein B, moss S, The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1989, 107:224-249.
- National Horizon Scanning Centre Muraglitazar for type2 diabetes and associated lipid abnormalities. 2005. University of Birmingham, UK.
- Oliva J, Molina B, Lobo F, Monereo S. Direct Health Care Costs of Diabetic Patients in Spain. *Diabetes Care* 2002 27(11) 2616-2621.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter E. Risk of Fatal and Nonfatal Lactic Acidosis With Metformin Use in Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med*. 2003;163:2594-2602.
- Scottish Medicines Consortium. Pioglitazone (Actos): monotherapy for type 2 diabetes mellitus patients for whom metformin is inappropriate. 5th August 2005. NHS Scotland.
- Shearer A, Bagust A, Ampudia-Blasco J et al. Lifetime Health Consequences and Cost-effectiveness of Rosiglitazone in Combination with Metformin for the Treatment of Type 2 Diabetes in Spain. *PharmacoEconomics* 2006; 24 Suppl. 1: 49-59.
- SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes: a national clinical guideline. 2001. SIGN Executive, Edinburgh, Scotland.
- Stockl K, Vanderplas A, Nicklasson L. A comparison of costs for 4 oral antidiabetic regimens within a managed care population. *Managed Care Interface* 2003.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N E J M*. 1993. 329. 977-86.

- Torrecilla Rojas, Ríos Bonin, Fernández Fernández. Prevalencia de diabetes tratada con fármacos en Andalucía. *Rev Clin Esp* 2003; 203(9) 426-429.
- Vijan S, Hofer T, Hayward R, Estimated benefits of glycemic control in microvascular complications in type 2 diabetes. 1997. *Annals of internal medicine*, 127(9) 788-795.
- Ward A, Salas M, Caro J, Owens D. Health and economic impact of combining metformin with nateglinide to achieve glycaemic control: Comparison of the lifetime costs of complications in the U.K. 2004. *Cost effectiveness and resource allocation*. 2(2) 1:9



Precio: 6 €



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

www.msc.es