

INFORME DE EVALUACIÓN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	ROSIGLITAZONA EN MONOTERAPIA evaluación de nueva indicación	Nº85 - 2004
Nombre Comercial y presentación:	AVANDIA® (Lab. Lilly) 4 MG 28 COMP CUBIERTA PELICULAR 42,27€ 4 MG 56 COMP CUBIERTA PELICULAR 84,52€ 8 MG 28 COMP CUBIERTA PELICULAR 64,64€	
Excipientes de declaración obligatoria	-	
Condiciones de dispensación:	Con receta médica. Requiere visado de inspección. Prescripción inicial por especialista en endocrinología o médico general.	
Procedimiento de autorización:	Centralizado	
Fecha de evaluación:	Abril 2004.	
Fecha de inclusión nueva indicación:	Enero 2004.	

INDICACIONES APROBADAS (1).

- **Rosiglitazona está indicada en monoterapia oral en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, especialmente en pacientes con sobrepeso, controlados inadecuadamente por la dieta y el ejercicio para los que la metformina no es apropiada debido a contraindicaciones o intolerancia.**
- Rosiglitazona está indicada también en combinación para el tratamiento oral de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con control glucémico insuficiente a pesar de recibir la dosis máxima tolerada en monoterapia con metformina o sulfonilurea:
 - En combinación con metformina solo en pacientes obesos.
 - En combinación con sulfonilurea solo en pacientes con intolerancia a metformina o en los que metformina está contraindicada.

CONTRAINDICACIONES (1).

La utilización de rosiglitazona está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a rosiglitazona o a cualquiera de los excipientes del comprimido.
- Insuficiencia cardíaca o historia de insuficiencia cardíaca (estadios I a IV NYHA).
- Insuficiencia hepática.

Rosiglitazona está también contraindicada en combinación con insulina.

MECANISMO DE ACCIÓN(1).

Rosiglitazona es un antidiabético oral de la familia de las tiazolidindionas o "glitazonas". Rosiglitazona actúa disminuyendo la resistencia a la insulina. Ejerce su acción al activar receptores gamma proliferadores de peroxisoma, reduciendo la glucemia al disminuir la resistencia a la insulina de las células del tejido adiposo, el músculo esquelético e hígado.

FARMACOCINÉTICA(1).

Tras la administración oral de dosis de 4 u 8 mg, presenta una biodisponibilidad del 99%, alcanzándose las concentraciones máximas del fármaco una hora después de la administración. No es necesario administrar rosiglitazona en un momento concreto en relación con las comidas. Se une ampliamente a proteínas plasmáticas (99,8%). Rosiglitazona se metaboliza ampliamente en el hígado, y parece que el metabolito principal (para-hidroxi-sulfato) contribuye a la actividad antidiabética. Se metaboliza principalmente por la enzima hepática CYP2C8 y en parte por la CYP2C9.

Se excreta principalmente por orina (66% aproximadamente) y por heces (25%). Presenta un aclaramiento plasmático de 3L/h y una semivida de eliminación de 3-4h. La semivida de eliminación de los metabolitos parece mucho más lenta (130h).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1).

El tratamiento con rosiglitazona en monoterapia, se inicia habitualmente con 4 mg al día. Si se precisa un mejor control de la glucemia, esta dosis se puede incrementar hasta 8mg/día después de 8 semanas. Se puede tomar con o sin alimentos, en una o dos tomas diarias.

EFICACIA CLÍNICA.

Se han publicado 5 ensayos clínicos aleatorizados, doble-ciego, controlados frente a placebo(3-7). Tres de estos ensayos son ensayos dosis-respuesta(5-7), en los que el objetivo era estudiar la eficacia y seguridad de rosiglitazona a diferentes dosis. En estos ensayos, con una duración de 8-12 semanas, la variable principal fue la glucosa plasmática en ayunas. Rosiglitazona a dosis de 4-8 mg/día demostró reducir significativamente la glucosa plasmática en ayunas con respecto al placebo. Por otra parte, se comprobó que la dosis de 12 mg/día de rosiglitazona no era más eficaz que la de 8 mg/día en la reducción de la glucosa plasmática en ayunas(7).

En los otros 2 ensayos clínicos (3,4), de 26 semanas de duración (1.492 pacientes en total), cuyo objetivo era estudiar la eficacia y seguridad de rosiglitazona 4-8 mg/día en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se observaron reducciones de la HbA1c con respecto a placebo del orden del 0,8-1,5%.

Existe también otro ensayo clínico (587 pacientes) de rosiglitazona vs glibenclamida publicado como abstract, que no hemos valorado por no disponer del ensayo completo (8). Además se ha tenido acceso a otro ensayo clínico de rosiglitazona versus glibenclamida que no ha sido evaluado por tratarse de un ensayo abierto (9).

SEGURIDAD.

Reacciones adversas (RAM).

En los ensayos clínicos de 26 semanas de duración, rosiglitazona fue bien tolerada por los pacientes y los efectos adversos observados fueron leves: edema(4,1-6,6%), disminución de la hemoglobina y hematocrito, aumento de peso(1,2-4,5 kg). En cuanto a la hepatotoxicidad, únicamente se observaron aumentos aislados de las transaminasas(3,4)

- **Edema:** En los ensayos clínicos en monoterapia se observó **edema** en el 5,4% de los pacientes tratados con rosiglitazona. Los casos de edema fueron generalmente entre leves y moderados, y rara vez provocaron la suspensión del tratamiento (1); no obstante, hay que tener en cuenta que los pacientes con insuficiencia cardíaca grado III o IV estaban excluidos de los estudios.

- **Lípidos:** Se observaron reacciones adversas de hipercolesterolemia en el 4,5% de los pacientes tratados en monoterapia con rosiglitazona. El aumento de los niveles de colesterol total se acompañó de un incremento del LDL-colesterol (LDLc) y HDL-colesterol (HDLc), mientras que el cociente de colesterol total: HDLc no se modificó o mejoró en los estudios de larga duración. En conjunto estos incrementos fueron generalmente de leves a moderados y no requirieron en general la suspensión del tratamiento(1).

- **Toxicidad hepática:**

La retirada del mercado en Reino Unido y Estados Unidos de troglitazona, primer fármaco comercializado del grupo de las tiazolidindionas, por problemas graves de toxicidad hepática, hace que se analice con especial interés la seguridad hepática de rosiglitazona. En los ensayos clínicos con rosiglitazona, la incidencia de elevaciones de ALT 3 veces por encima del límite superior de la normalidad fue igual a placebo (0,2%) y menor que la de los fármacos de referencia (0,5% metformina/sulfonilureas). La incidencia total de reacciones adversas relacionadas con el hígado y el sistema biliar también fue similar a las observadas en el grupo placebo. En la experiencia postcomercialización se han comunicado casos raros (frecuencia $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) de elevación de enzimas hepáticas y disfunción hepatocelular. Aunque en algunos casos muy raros se ha notificado un desenlace fatal, no se ha establecido una relación causal(1).

- **Aumento de peso:**

Como monoterapia, el tratamiento con rosiglitazona se asoció a un incremento medio en el peso del 3,9%(3,7 kg) a los 18 meses(1).

Advertencias y precauciones (1)

No existe experiencia clínica con rosiglitazona en combinación triple con otros antidiabéticos orales.

Retención de líquidos e insuficiencia cardíaca.

Rosiglitazona puede causar retención de líquidos, lo que podría exacerbar o desencadenar insuficiencia cardíaca. Deben controlarse los signos y síntomas de la retención de líquidos, incluyendo el aumento de peso. El tratamiento con rosiglitazona debe interrumpirse si se produce un deterioro de la función cardíaca. También se ha notificado más frecuentemente insuficiencia cardíaca en pacientes con historia de la misma, en pacientes ancianos y en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Debido a que los AINEs y la rosiglitazona se asocian con retención de líquidos, su administración concomitante puede incrementar el riesgo de edema.

Monitorización de la función hepática.

En raras ocasiones se ha notificado disfunción hepatocelular durante la experiencia postcomercialización. Se recomienda, por tanto, que los pacientes tratados con rosiglitazona se sometan a una monitorización de las enzimas hepáticas. En todos los pacientes se debe comprobar el nivel de enzimas hepáticas antes de comenzar el tratamiento con rosiglitazona, no debiendo iniciarse en pacientes con niveles basales incrementados de enzimas hepáticas (ALT > 2,5 veces el límite superior de la normalidad) o ante cualquier otra evidencia clínica de enfermedad hepática. Tras iniciar el tratamiento con rosiglitazona, se recomienda que las enzimas hepáticas se monitoricen cada dos meses durante los primeros doce meses y después periódicamente. Si se incrementan los niveles de ALT por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad durante el tratamiento con rosiglitazona, se deben volver a evaluar los niveles de enzimas hepáticas tan pronto como sea posible. Si los niveles de ALT permanecen por encima de tres veces el límite superior de la normalidad, el tratamiento debe ser interrumpido. Si algún paciente desarrolla síntomas que sugieran una disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, oscurecimiento de la orina de origen desconocido, se deben comprobar las enzimas hepáticas. Si se observa ictericia, debe interrumpirse el tratamiento.

Aumento de peso

En ensayos clínicos con rosiglitazona hubo evidencia de aumento de peso, por lo que éste debe vigilarse estrechamente.

Anemia

El tratamiento con rosiglitazona se asocia con una reducción de los niveles de hemoglobina. En pacientes con niveles de hemoglobina bajos antes de comenzar el tratamiento, existe un mayor riesgo de desarrollar anemia durante el tratamiento con rosiglitazona.

Otros

Como consecuencia de la mejoría de la sensibilidad a la insulina, se puede producir una reanudación de la ovulación en pacientes que presentan anovulación debido a la resistencia a la insulina. Se debe advertir a las pacientes del riesgo de embarazo y si una paciente desea quedarse embarazada o se produce un embarazo, el tratamiento debe interrumpirse.

Utilización en grupos especiales(1).

- **Ancianos:** No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.
- **Pacientes con insuficiencia renal:** no se necesitan ajustes de dosis en enfermos con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) utilizar rosiglitazona con precaución.
- **Pacientes con insuficiencia hepática:** no se debe utilizar rosiglitazona.
- **Niños y adolescentes:** no se aconseja su uso en este grupo de edad.
- **Embarazo y lactancia:** no se debe utilizar rosiglitazona durante el embarazo ni la lactancia. No existen datos adecuados sobre la utilización de rosiglitazona en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad reproductiva. Se ha detectado rosiglitazona en la leche de animales de experimentación. No se sabe con certeza si la lactancia producirá exposición del lactante al fármaco.

Interacciones (1)

Deben tomarse precauciones durante la administración concomitante con paclitaxel.

La administración concomitante con los antidiabéticos orales metformina, glibenclamida y acarbosa no dió lugar a ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante con rosiglitazona.

El consumo moderado de alcohol, junto con rosiglitazona, no modifica el control de la glucemia.

No se han observado interacciones clínicamente relevantes con digoxina, warfarina, nifedipina, etinilestradiol o noretindrona.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

No existen ensayos comparativos publicados con metformina ni sulfonilureas, tratamientos de elección de la diabetes mellitus tipo 2. Rosiglitazona ha demostrado reducir los niveles de HbA1c en un 0,8-1,5% con respecto al placebo. Además, fue bien tolerado y sus efectos adversos no fueron severos (edema, reducción del hematocrito, aumento de peso). Por otra parte, metformina y las sulfonilureas reducen la HbA1c en un 1,5-2%. Los principales efectos adversos de las sulfonilureas son hipoglucemias y aumento de peso. Los principales efectos adversos de metformina son diarrea, y con mucha menor frecuencia la acidosis láctica, particularmente en pacientes con daño renal(2).

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

Rosiglitazona no parece aportar ventajas en cuanto a eficacia frente a sulfonilureas y metformina, si bien no ha sido comparado con ellos. En el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2, se considera que, en caso de intolerancia o contraindicación de metformina, antidiabético oral de primera elección para pacientes con DM tipo 2, la alternativa sería una sulfonilurea, y, si tanto metformina como sulfonilureas no son toleradas o están contraindicadas, se consideraría como alternativa de segunda línea una gliptazona (11).

FÁRMACO COMPARADOR: METFORMINA, SULFONILUREAS.

ALGORITMO: No existen ensayos frente al comparador, por comparación indirecta. NO APORTA NADA NUEVO

CONCLUSIÓN.

Rosiglitazona es un antidiabético oral ya comercializado (ver Ficha nº 58-2001) que tiene autorizada una nueva indicación: en monoterapia oral en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, especialmente en pacientes con sobrepeso, controlados inadecuadamente por la dieta y el ejercicio para los que la metformina no es apropiada debido a contraindicaciones o intolerancia. Actúa reduciendo la glucemia al disminuir la resistencia a la insulina de las células del hígado, el tejido adiposo y el músculo esquelético.

En los ensayos clínicos controlados frente a placebo de 26 semanas de duración, rosiglitazona en monoterapia, ha mostrado reducir la HbA1c en un 0,8-1,5% en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En cuanto a su perfil de efectos adversos, se observaron edemas, reducciones de la hemoglobina y hematocrito, aumento de peso, aumentos aislados de las transaminasas.

No existen ensayos comparativos publicados de rosiglitazona frente a sulfonilureas ni metformina. Por comparación indirecta, rosiglitazona no parece aportar ventajas en cuanto a eficacia frente a estos fármacos. Por el momento se desconoce su efecto sobre los factores de riesgo cardiovascular, la incidencia en las complicaciones micro y macrovasculares, y el impacto en la calidad de vida y la mortalidad. Hay que tener en cuenta que metformina ha demostrado reducir las complicaciones micro y macrovasculares y la mortalidad en pacientes diabéticos obesos, y que las sulfonilureas han demostrado reducir las complicaciones microvasculares. Por ello, parece razonable continuar utilizando metformina o sulfonilureas en monoterapia para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, ya que rosiglitazona no parece presentar ventajas sobre ellas.

FRASE RESUMEN: “Continuar utilizando el tratamiento considerado actualmente de elección (metformina o sulfonilureas) ya que rosiglitazona no aporta ventajas en cuanto a eficacia, seguridad ni coste”.

CALIFICACIÓN: “NO APORTA NADA NUEVO”.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica de AVANDIA® (Laboratorio SmithKlineBeecham)
2. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Med Lett Drugs Ther* 1999;41(1059): 71-3.
3. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:280-8.
4. Phillips LS, Grunberger G, Miller E, Patwardhan R, Rappaport EB, Salzman A, for the rosiglitazone clinical trials study group. Once and twice daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:308-15.
5. Patel J, Anderson RJ, Rappaport EB. Rosiglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 1999;1:165-72.
6. Raskin P, Rappaport EB, Cole ST, Yan Y, Patwardhan R, Freed MI. Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and post-prandial glucose in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000;43:278-84.
7. Nolan JJ, Jones NP, Patwardhan R and Deacon LF. Rosiglitazone taken once daily provides effective glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17:287-94.
8. Charbonnel B, Lonnqvist F, Jones NP, Abel MG, Patwardhan R. Rosiglitazone is superior to glyburide in reducing fasting plasma glucose after 1 year of treatment in type 2 diabetic patients (Abstract). *Diabetes* 1999;48:A114.
9. St John Sutton M, Rendell M, Dandona P, Dole JF, Murphy K, Patwardhan R et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2058-64.
10. Discussion Científica EMEA.
11. Management of type 2 diabetes. NZGG. December 2003. Wellington, New Zealand Guidelines Group. Disponible en: www.nzgg.org.nz

ANEXO 1. ESTUDIOS DE ROSIGLITAZONA EN MONOTERAPIA

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>Lebovitz et al (3) J Clin Endocrinol Metab 2001;86:280-8. Escala Jadad: 4 puntos Aleatorización:1 Doble Ciego:1 Pérdidas:1 Ciego apropiado:1</p>	<p>EC multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo.</p> <p>Objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la monoterapia con rosiglitazona en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2.</p> <p>Criterios inclusión: pacientes (36-81 años) con DM tipo 2, Glucosa Plasmática en Ayunas (GPA)=7,8-16,7 mmol/L; Péptido C plasmático en ayunas \geq 0,26nmol/L; Índice de Masa Corporal (IMC)=22-38kg/m²</p> <p>Datos basales: pacientes con HbA_{1c} del 9% e IMC de 30kg/m² aproximadamente</p> <p>Criterios exclusión: Pacientes con angina, insuficiencia cardiaca (estadios III y IV NYHA), daño renal, enfermedad hepática, ketoacidosis diabética, usuarios crónicos de insulina, neuropatía diabética, enfermedad grave y madres lactantes.</p> <p>VARIABLES: <u>Principal:</u> cambio de la Hb glicosilada (HbA_{1c})</p> <p><u>Otras variables:</u> glucosa plasmática en ayunas, péptido C, fructosamina, función de células beta, resistencia a insulina, excreción de albúmina urinaria, lípidos séricos y efectos adversos.</p> <p>Análisis realizado por intención de tratar modificado.</p>	<p>533 pacientes aleatorizados, medida de eficacia de 493 pacientes.</p> <p>- 2mg/12 h rosiglitazona (n=166) - 4mg/12h rosiglitazona (n=169) - placebo (n=158)</p> <p>Periodo de lavado previo de 4 semanas. Duración: 26 semanas</p> <p>365 pacientes (68,4%) completaron el estudio</p>	<p>EFICACIA: HbA_{1c}: Rosiglitazona 2 mg/12h y 4mg/12h, obtuvieron reducciones del 1,2 y 1,5% con respecto a placebo(p=0,0001).</p> <p>Glucosa plasmática en ayunas(GPA): reducción con respecto a placebo de en 3,22 y 4,22 mmol/L respectivamente (p=0,0001)</p> <p>Fructosamina: reducciones estadísticamente significativas frente a placebo (p=0,0001).</p> <p>Función células Beta y resistencia a insulina: se observaron reducciones significativas de ambos grupos con respecto a placebo en la función de las células Beta, resistencia a insulina (método no validado),</p> <p>Ratio albúmina/creatinina urinaria (ACR urinario): reducción significativa para rosiglitazona 4mg/12h con respecto a placebo.</p> <p>Lípidos: se observaron aumentos significativos del colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol.</p> <p>SEGURIDAD: Edema: 3 en placebo, 10 y 18 casos con rosiglitazona 2 y 4 mg/12h. Reducción del hematocrito:0,8 y 2,1% para rosiglitazona 2 y 4 mg/12h (p=0,0001). No hubo abandonos por anemia o reducciones de hemoglobina de hematocrito. Aumento de Peso frente a placebo: 2,6 y 4,5kg respectivamente con 2 y 4 mg de rosiglitazona.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - No se dan los intervalos de confianza en los resultados. - % de abandonos:31,6%.

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>Phillips LS et al. Diabetes Care 2001;24:308-15.(4)</p> <p>Escala Jadad: 2 puntos Aleatorización:1 Doble Ciego:1 Perdidas:?</p>	<p>EC multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo</p> <p>Objetivo evaluar la eficacia de rosiglitazona en la reducción de HbA_{1c} y la equivalencia terapéutica de una administración diaria frente a dos.</p> <p>Criterios inclusión: pacientes (40-80 años) con DM tipo 2, Glucosa Plasmática en Ayunas (GPA)=7,8-16,7 mmol/L; Péptido C plasmático en ayunas \geq0,27nmol/L; Índice de Masa Corporal (IMC)=22-38kg/m²</p> <p>Datos basales: pacientes con HbA_{1c} del 8,9% e IMC de 30kg/m² aproximadamente</p> <p>Criterios exclusión: Pacientes con angina, insuficiencia cardiaca (estadios III y IV NYHA), insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia coronaria, enfermedad renal, enfermedad hepática, neuropatía diabética.</p> <p>VARIABLES: <u>Principal:</u> cambio de la Hb glicosilada (HbA_{1c}) <u>Otras variables:</u> GPA, péptido C, insulina inmunorreactiva, lípidos séricos.</p> <p>Análisis por intención de tratar modificado.</p>	<p>959 pacientes aleatorizados y medida de eficacia 908.</p> <p>- 4 mg/24h rosiglitazona (n=181) - 2mg/12h rosiglitazona (n=186) - 8mg/24h rosiglitazona (n=181) - 4mg/12h rosiglitazona (n=187) - placebo (n=173)</p> <p>Periodo de lavado previo de 4 semanas. Duración: 26 semanas</p> <p>Aproximadamente el 70% de los pacientes finalizó el ensayo (Abandonos: 38,4% con placebo y 20,7% con rosiglitazona.</p>	<p>EFICACIA: HbA_{1c}: Rosiglitazona 4mg/24h, 2mg/12h, 8mg/24h y 4mg/12h, obtuvieron reducciones del 0,8;0,9;1,1 y 1,5% con respecto a placebo (p<0,0001).</p> <p>Glucosa plasmática en ayunas(GPA): reducción con respecto a placebo en todos los grupos de rosiglitazona (p<0,0001).</p> <p>Péptido C: reducciones significativas respecto a placebo únicamente con rosiglitazona 4mg/12h (p=0,012)</p> <p>Función células Beta y resistencia a insulina: se observaron reducciones significativas en todos los grupos tratados con rosiglitazona con respecto a placebo</p> <p>SEGURIDAD: <u>Abandonos por R.A:</u>10,8% con rosiglitazona y 5,6% con placebo.</p> <p><u>Edema:</u> 1,6% con placebo frente 5,2; 4,1;6,4 y 6,6% en tratamiento con rosiglitazona.</p> <p><u>Aumento de Peso:</u> disminución de 0,9 kg en grupo placebo y aumentos de 1,2;1,5;2,6; y 3,3kg con rosiglitazona(p\leq0,0001)</p> <p><u>Hemoglobina, hematocrito:</u> se dan pequeñas disminuciones dosis dependiente aunque significativas de los niveles de hemoglobina y de hematocrito en todos los grupos, (p\leq0,0001).</p> <p><u>Hepatotoxicidad:</u> únicamente hubo casos aislados de aumento de niveles de transaminasas (1 caso con placebo y otro con rosiglitazona).</p>	<p>En la reducción de la HbA_{1c}, las dosis de 4mg/24h y 2mg/12h fueron equivalentes mientras que 4mg/12h obtuvo reducciones superiores a 8mg/24h.</p> <p><u>Aumento de peso:</u> los autores lo atribuyen a la retención de líquidos, diferenciación de adipocitos e incremento del apetito ocasionados por rosiglitazona.</p>

ABREVIATURAS: EC: ensayo clínico
GPA: glucosa Plasmática en Ayunas
Hb: hemoglobina
IMC: Índice de Masa Corporal

COMITÉ DE REDACCIÓN

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