

Boletín Farmacológico

Volumen 4, Número 2 / Agosto 2013

Novedades sobre el riesgo de alteraciones pancreáticas graves vinculadas al uso de los incretino miméticos para el tratamiento de la diabetes tipo 2

Dra. Noelia Speranza

En marzo de este año la Food and Drug Administration (FDA) emitió un nuevo comunicado sobre el riesgo de pancreatitis y lesiones pre cancerosas de páncreas vinculados al uso de medicamentos incretino miméticos.

La modulación “en mas” del sistema incretina endógeno es una de las últimas estrategias desarrolladas y utilizadas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Existen dos sub grupos de estos fármacos: los análogos del receptor de glucagon-like peptide 1 (GLP-1): exenatida y liraglutida (no disponibles en Uruguay), que interactúan con el receptor del GLP-1 y son resistentes a la degradación por la DPP4, que se administran por vía parenteral; y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4): sitagliptina, linagliptina, saxagliptina y vildagliptina, que se administran por vía oral.

Los primeros representantes de este nuevo grupo terapéutico fueron aprobados por la FDA en 2005 (exetinide) y 2006 (sitagliptina). Son utilizados como tratamiento alternativo en pacientes diabéticos, generalmente combinados con otros antidiabéticos orales, si bien algunos están autorizados para su uso como monoterapia (sitagliptina).

Como se comentó previamente en un artículo del boletín farmacológico (de diciembre 2011), a propósito de la aprobación de un nuevo fármaco del grupo, linagliptina, el lugar en terapéutica aun es poco relevante, ya que han demostrado eficacia solo en variables “blandas” (reducción de hemoglobina glicosilada) y no han podido demostrar superioridad con respecto a los grupos terapéuticos ya conocidos en variables clínicamente mas importantes (“duras”): “... Los nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes deberían ofrecer beneficios adicionales sobre los fármacos disponibles. Sin embargo, los que se han desarrollado recientemente en general son menos efectivos en cuanto a la reducción de las cifras de glicemia que los más antiguos de los que se dispone: insulina, sulfonilureas y metformina... Finalmente, destacamos la importancia de que los ensayos clínicos controlados que evalúen la eficacia de los antidiabéticos orales en el tratamiento de la DM2, incluyan

como variable primaria la mortalidad cardiovascular, ya que la enfermedad cardiovascular determina el 70 % de la mortalidad de los diabéticos.”

El perfil de seguridad del grupo se caracteriza por el riesgo de producir hipoglicemia, sobre todo en tratamientos combinados, efectos gastrointestinales (sobre todo los análogos GLP 1), aumento del riesgo de infecciones respiratorias y urinarias y cefaleas (con los inhibidores de la DPP 4), y como efectos adversos graves, reacciones de hipersensibilidad, insuficiencia renal aguda y riesgo de pancreatitis. Para los análogos de GLP 1 se ha identificado además riesgo de tumores tiroideos en animales.

El riesgo de pancreatitis (incluyendo pancreatitis aguda hemorrágica o necrotizante, fatal y no fatal) ha sido identificado para ambos sub grupos de fármacos, y está incluido como efecto adverso en sus fichas técnicas. Por datos surgidos tras su comercialización, se han agregado nuevas recomendaciones para los prescriptores, que incluyen evitar su uso si existen antecedentes de pancreatitis, o factores de riesgo como litiasis biliar, alcoholismo o hipertrigliceridemia; e interrumpir inmediatamente el tratamiento ante sospecha de este evento.

Lo novedoso de esta comunicación es la evidencia de que los fármacos incretino miméticos produzcan también lesiones pre cancerosas a nivel pancreático.

El comunicado de marzo de la FDA da cuenta de los resultados anatomatológicos de un estudio aun no publicado de cambios metaplásicos a nivel ductal en pacientes fallecidos de causas no especificadas, portadores de diabetes mellitus tipo 2, tratados con este grupo de fármacos.

La FDA solicitó a los investigadores del mismo que proporcionen información sobre la metodología empleada en el estudio, y muestras de esos tejidos pancreáticos para que la agencia reguladora continúe con la investigación.

El comunicado, por tanto, pretende exclusivamente informar que se encuentran realizando estas nuevas investigaciones; no se han generado cambios en las fichas técnicas de estos fármacos.

Otras agencias reguladoras como la europea (EMA), se encuentra en el mismo proceso que la FDA. La Asociación de Diabetes Americana (ADA) también está solicitando a la industria farmacéutica información de pacientes en tratamiento con estos fármacos para realizar una revisión independiente sobre este tema.

Por tanto, por ahora, si bien no es posible sacar conclusiones, se está frente a un problema clínico potencial, que se sumaría al perfil de riesgo ya conocido de los incretino miméticos. Sería un efecto adverso grave, que empeoraría la relación beneficio riesgo del grupo, las condiciones para su indicación y/o las características de la monitorización terapéutica.

Es destacable como la FDA o EMA realizan este tipo de comunicaciones, con fines meramente informativos, sin carácter regulador ni para realizar nuevas recomendaciones, pero brindando la posibilidad a los prescriptores de estar al tanto de las “últimas novedades” y reafirmando una vez mas el concepto de que los

fármacos de reciente comercialización requieren de mucha cautela a la hora de su prescripción, por lo poco que se conoce sobre todo de su perfil de seguridad a largo plazo y de los efectos adversos menos frecuentes.

Será necesario esperar a que concluyan estas nuevas investigaciones para poder determinar si habrá cambios o no en la relación beneficio - riesgo de los incretino miméticos y por tanto de su lugar en el tratamiento de los diabéticos tipo 2. Por ahora, se deben continuar usando según las recomendaciones de las fichas técnicas y guías de tratamiento disponibles, recordando la importancia de notificar cualquier sospecha de reacción adversa, sobre todo las graves, vinculadas al uso de este grupo de medicamentos.

Bibliografía

Incretin Mimetic Drugs for Type 2 Diabetes: Early Communication - Reports of Possible Increased Risk of Pancreatitis and Pre-cancerous Findings of the Pancreas. Disponible en:

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm343805.htm?source=govdelivery>

European Medicines Agency investigates findings on pancreatic risks with GLP-1-based therapies for type-2 diabetes. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001753.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Xavier S, Caride A, López M. Linagliptina, nuevo medicamento aprobado para el tratamiento de la diabetes. Boletín farmacológico, diciembre 2011.

Disponible en: http://www.farmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=86&Itemid=6

González J, Riquelme J, Oroozco D. ¿Qué aportan para la eficiencia del tratamiento de la diabetes las gliptinas? AMFj2011;0(1):1 disponible en:

http://joven.amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=174

Ficha técnica Januvia, FDA. Disponible en:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021995s027lbl.pdf

Ficha técnica Bydureon, FDA. Disponible en:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022200Orig1s000lbl edt.pdf

Ficha técnica Tradenta, FDA. Disponible en:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/201280s006lbl.pdf

Boletín Farmacológico, vol 4, no. 2 / agosto 2013

Departamento de Farmacología y Terapéutica del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”
<http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/>

Fernández L, Mareque M, Rodríguez C, Rubio O, González R, Alonso F. Nuevos fármacos para la diabetes mellitus tipo 2 basados en incretinas. Boletín farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha, 2011, XII,4. Disponible en: http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/farmacia/usoRacional/documentos/fich_descarga_XII_04_NFPDM_T2_BI.pdf

American Diabetes Association Calls for Independent Review of Incretin Therapy. Disponible en: <http://www.diabetes.org/for-media/2013/american-diabetes-association-incretin-therapy.html>