

BMJ/LBR/GZR/JRS/HRL/CMC/mms

Santiago, 19 de Diciembre de 2013

NOTA INFORMATIVA DE SEGURIDAD SOBRE FÁRMACOS MIMÉTICOS DE INCRETINA

Posible aumento del riesgo de pancreatitis y de cambios celulares precancerosos en el páncreas con el uso de fármacos hipoglicemiantes de la familia de los miméticos de la incretina

Los fármacos de la clase miméticos de la incretina son medicamentos que actúan imitando a las hormonas incretinas, las que son producidas por el cuerpo de forma natural para estimular la liberación de insulina en respuesta a una comida. Se utilizan junto a dieta y ejercicio con el fin de reducir la glicemia en adultos con diabetes de tipo 2¹. Este conjunto de medicamentos está constituido por dos subgrupos, el primero de ellos denominado análogos de glucagón-1 (GLP-1, su sigla en inglés), que comprende los principios activos Exenatida y Liraglutida, entre otros, que actúan estimulando la secreción de insulina dependiente de glucosa, inhibiendo la liberación de glucagón, retardando el vaciado gástrico y provocando sensación de saciedad; y un segundo grupo conocido como inhibidores de dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4) cuyo mecanismo de acción es inhibir la actividad inhibitoria que dicha enzima ejerce sobre las hormonas incretinas, aumentando la vida media de estas últimas; a este grupo pertenecen los principios activos Sitagliptina, Saxagliptina y Vildagliptina, entre otros².

En octubre de 2007 y Agosto de 2008, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU (FDA) emitió notas informativas advirtiendo del riesgo de pancreatitis en pacientes que tomaban exenatida, a raíz de 36 casos de pancreatitis, algunos de la forma hemorrágica o necrotizante, en pacientes que tomaban dicho medicamento, provocando en algunos casos hospitalizaciones e incluso fallecimientos^{3,4}. A raíz de esto, la FDA concluyó que exenatida, lo mismo que otros medicamentos potencialmente sospechosos, deben suspenderse inmediatamente ante la sospecha de pancreatitis, debido a que no hay características conocidas de los pacientes que determinen cuándo la pancreatitis asociada a exenatida se puede complicar a las formas hemorrágica o necrotizante de esta afección. La FDA estableció que, si se confirma la pancreatitis, se debe iniciar un tratamiento adecuado y realizar un seguimiento cuidadoso al paciente hasta su recuperación, evitando reiniciar el medicamento; por otra parte, se debe evitar prescribir este medicamento en pacientes con historia de pancreatitis y en cambio considerar tratamientos alternativos⁴.

Posteriormente, en 2009, la FDA informó de ochenta y ocho casos de pancreatitis aguda registrados durante el periodo post-comercialización en pacientes tratados con sitagliptina, incluyendo dos casos de pancreatitis hemorrágica o necrotizante. En base a estos informes, la FDA procedió a modificar la información de los folletos del producto, incorporando la posibilidad de sufrir esta complicación, recomendando el seguimiento cuidadoso de los pacientes al iniciar o aumentar la dosis de los productos que contienen sitagliptina o sitagliptina/metformina, discontinuar inmediatamente estos medicamentos si hay sospecha de pancreatitis durante su uso, y redoblando el cuidado en pacientes con antecedentes de pancreatitis⁵.

Recientemente, el 14 de Marzo de 2013, la FDA comunicó que está evaluando nuevos antecedentes, no publicados, que indican que existiría un mayor riesgo de pancreatitis o inflamación del páncreas y de cambios celulares pre-cancerosos llamados metaplasia del conducto pancreático, en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con miméticos de la incretina. Estas conclusiones se basaron en el análisis de un número reducido de muestras de tejido pancreático obtenidas de pacientes después de que murieron de causas no especificadas, por lo que la FDA ha estado recabando mayores antecedentes que permitan clarificar esta situación, pero por el momento no ha dado a conocer nuevas conclusiones⁶.

El 26 de marzo de 2013, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) informó estar investigando los mismos antecedentes mencionados por FDA, señalando que, por el momento, no es necesario adoptar cambios en las estrategias terapéuticas de los pacientes tratados con estos medicamentos, recordando que las advertencias correspondientes están contenidas en los folletos de todos los productos relacionados⁷.

Con posterioridad al comunicado anterior, el 25 de Julio de 2013, la EMA publicó un extenso reporte con la evaluación de estos medicamentos efectuada por el Comité de Productos Medicinales de uso Humano (CHMP), el que, además de sostener que la eficacia de los GLP-1 y de los inhibidores de la DPP-4 está demostrada, informa que, en términos de seguridad, los efectos adversos más comunes observados con los GLP-1 son de carácter gastrointestinal (principalmente náuseas, vómitos y diarrea, cuya incidencia disminuye con el tiempo), además de otros como inmunogenicidad, insuficiencia renal aguda, pérdida rápida de peso y pancreatitis, en tanto los riesgos de los inhibidores de la DPP-4 incluyen hipoglucemia, hipersensibilidad, trastornos gastrointestinales, trastornos de la piel, elevación de las transaminasas e infecciones, además de pancreatitis. En relación a esta última complicación, el reporte plantea que, si bien no se dispone de una cantidad importante de datos que respalden un posible mecanismo por el cual los inhibidores de incretina puedan provocar pancreatitis o cáncer pancreático, el número de casos de pancreatitis reportados durante la vigilancia post-marketing hace pensar que sí puede existir una relación causal entre el medicamento y la enfermedad; en el caso de cáncer, el número de reportes es muy inferior y se requiere de datos a más largo plazo, producto de una exposición prolongada, para poder establecer una eventual relación entre el uso de estos medicamentos y la aparición de la enfermedad⁸.

Un último antecedente de relevancia en relación a este tema, es un estudio de casos y controles basado en la población, recientemente publicado, que tomó datos provenientes de aseguradoras en Estados Unidos, y que concluyó que el uso de exenatida o sitagliptina podría aumentar al doble el riesgo de hospitalización por pancreatitis aguda⁹.

En Chile existen 31 productos farmacéuticos con registro sanitario vigente que contienen miméticos de la incretina¹⁰. A la fecha, en el Centro nacional de Farmacovigilancia se han recibido 65 reportes de reacciones adversas asociadas a miméticos de la incretina, dos (2) de los cuales están relacionados con pancreatitis aguda, correspondiendo ambos casos al medicamento Sitagliptina¹¹.

Los antecedentes expuestos han motivado a ANAMED del ISP, a entregar las siguientes recomendaciones a la comunidad:

Para los profesionales de la salud:

Deben estar atentos a que se han notificado casos de pancreatitis aguda relacionados con el uso de hipoglicemiantes miméticos de incretina.

Deben informar a los pacientes acerca de cuáles son los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo persistente, con o sin vómitos.

Se ha observado que, tras la interrupción del fármaco, la pancreatitis suele resolverse. No obstante, se han notificado casos muy raros de pancreatitis necrotizante o hemorrágica (con exenatida y sitagliptina), que en algunos casos incluso han provocado la muerte.

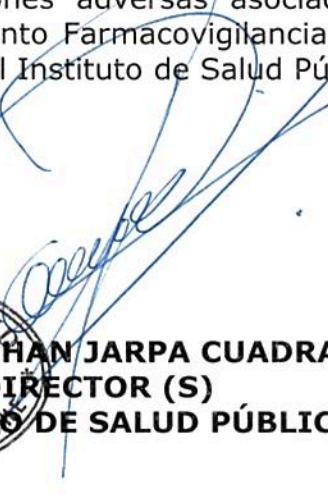
Si se sospecha un caso de pancreatitis en un paciente que toma un mimético de incretina, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con éste y cualquier otro medicamento potencialmente sospechoso.

Si bien se ha sugerido una posible relación causal entre el uso de hipoglicemiantes miméticos de incretina y cáncer pancreático, ello no se ha podido demostrar ni descartar hasta el momento.

Para los pacientes:

Si usted está en tratamiento con un hipoglicemiante de la familia de los miméticos de incretina y sufre un dolor persistente y severo en el estómago, ya sea que se acompañe con vómitos o no, busque rápidamente ayuda médica, pues podría estar presentando pancreatitis. La pancreatitis es una condición médica grave, que puede llegar a poner en riesgo la vida. Los medicamentos miméticos de incretina son Exenatida, Liraglutida, Sitagliptina, Saxagliptina y Vildagliptina, y pueden presentarse solos o en combinación con otros principios activos, bajo diferentes nombres comerciales.

Se recuerda a todos los profesionales de la salud que deben notificar todas las sospechas de reacciones adversas asociadas a éstos o a otros medicamentos, al Subdepartamento Farmacovigilancia de la Agencia Nacional de Medicamentos - ANAMED - del Instituto de Salud Pública de Chile.



DR. STEPHAN JARPA CUADRA
DIRECTOR (S)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA

Referencias:

1. Food and Drugs Administration. FDA. 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> (Consultada 08-10-2013).
2. Uptodate. Glucagon-like peptide-1-based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus. (Consultada 11-10-2013)
3. Food and Drugs Administration. Information for Healthcare Professionals: Exenatide (marketed as Byetta) - 10/2007. Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124712.htm>
4. Food and Drugs Administration. Information for Healthcare Professionals: Exenatide (marketed as Byetta) - 8/2008 Update. Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124713.htm>
5. Food and Drugs Administration. FDA. Information for Healthcare Professionals - Acute pancreatitis and sitagliptin (marketed as Januvia and Janumet). Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm183764.htm>
6. Food and Drugs Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes. Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm343187.htm> (Consultada 08-10-2013).
7. EMA. 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
8. EMA. Assessment report for GLP-1 based therapies (25-07-2013). Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/08/WC500147026.pdf
9. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. JAMA Intern Med 2013 Feb 25;1-6. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.2720. [Epub ahead of print].
10. Base de Datos Institucional GICONA. (Consultada 08-10-2013).
11. Base de datos de sospechas de reacciones adversas. Centro Nacional de Farmacovigilancia . ANAMED-ISP. (Consultada 10-10-2013).