

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 7, n.º 3 • mayo - junio 2009



Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Efectos adversos de los nuevos hipoglucemiantes
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Efectos adversos de los nuevos hipoglucemiantes ■

Recientemente se han comercializado nuevos hipoglucemiantes para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 (véase el Cuadro).¹ En ensayos clínicos comparativos con placebo, se han asociado a reducciones modestas de la hemoglobina glicosilada y no se conoce si reducen las complicaciones de la diabetes o la mortalidad cardiovascular.² Se consideran fármacos de tercera línea para el tratamiento de la diabetes.^{3,4} Dado que actúan por un nuevo mecanismo de acción, revisamos los datos disponibles sobre su toxicidad.

■ Mecanismo de acción: incretinas y metabolismo de la glucosa

El GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) es una hormona incretina del intestino que estimula la secreción de insuli-

na e inhibe la secreción de glucagón. Retrasa el vaciado gástrico y en estudios a largo plazo reduce el hambre y la ingesta de alimentos. Dado que el GLP-1 natural es rápidamente degradado por la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4) y tiene una semivida de eliminación muy corta, su utilidad terapéutica es limitada.⁵

La **sitagliptina** y la **vildagliptina** son inhibidores de la DPP-4 que se administran por vía oral e incrementan la concentración plasmática de GLP-1 endógeno. La **exenatida**, de administración por vía subcutánea, es un análogo del GLP-1 resistente a la DPP-4 con una semivida de eliminación de 2-3 horas. La liraglutida es otro análogo del GLP, con una semivida más larga, que no está comercializado.

■ Análogos del GLP-1: exenatida

Los efectos adversos más frecuentes de la exenatida son **náusea** (hasta un 57% de los pacientes), **vómitos** (17%) y diarrea, y es causa de retirada del tratamiento

Hipoglucemiantes análogos del GLP-1 e inhibidores de la DPP-4 comercializados.

Fármaco	Especialidades farmacéuticas	Indicación
Sitagliptina	Januvia®, Tesave®, Xelevia® Effcib®, Janumet®, Velmetia® (combinación con metformina)	En combinación con metformina, una sulfonilurea o una glitazona cuando no se consigue una regulación adecuada de la glucemia.
Vildagliptina	Galvus® Eucreas® (combinación con metformina)	
Exenatida	Byetta®	En combinación con metformina y/o una sulfonilurea cuando no se consigue una regulación adecuada de la glucemia.

en un 4% de los pacientes.⁶ La náusea es más frecuente durante las primeras semanas y después se reduce su incidencia y gravedad. Los pacientes tratados presentan una ligera **pérdida de peso**; no se sabe si está relacionada con los trastornos digestivos. Se ha descrito **hipoglucemia**, sobre todo cuando se administra en combinación con sulfonilureas, que suele ser leve o moderada.⁷

No se conoce su toxicidad a largo plazo. Se han notificado casos de **pancreatitis aguda** en pacientes tratados con exenatida. Aunque la relación causal con el fármaco no ha quedado del todo clara, porque en muchos casos los pacientes tenían otros factores de riesgo de pancreatitis además de la propia diabetes, ha habido tres casos con reexposición positiva. La FDA ha alertado de este posible riesgo en dos ocasiones.⁸ Hasta agosto de 2008 había recibido 36 notificaciones de pancreatitis aguda asociada al uso de exenatida; de seis casos de pancreatitis hemorrágica o necrosante, dos fueron mortales.⁹ También se han notificado algunos casos de pancreatitis en pacientes tratados con liraglutida.⁵ No se recomienda iniciar tratamiento con análogos del GLP-1 en pacientes con antecedente de pancreatitis o con factores de riesgo, como litiasis biliar, alcoholismo o hipertrigliceridemia. Hay que informar a los pacientes sobre los síntomas de pancreatitis, como náusea, vómitos y dolor abdominal grave. Dado que el dolor abdominal intenso no es un efecto adverso habitual de la exenatida, si se sospecha una pancreatitis se debe retirar el fármaco de manera inmediata y no reintroduirlo después de haberse recuperado.

Hasta mayo de 2008 la EMEA había recibido 86 notificaciones de **aumento de la creatinina**, de los que casi la mitad recibían también otros fármacos con posible nefrotoxicidad. En 44 casos los pacientes presentaban trastornos digestivos que podrían haber sido causa de deshidratación y haber favorecido la nefrotoxicidad por exenatida.¹⁰ No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal grave.

En ensayos clínicos, hasta un 67% de pacientes desarrollaron **anticuerpos antiexenatida**, pero no se sabe si pueden reducir su eficacia o aumentar su toxicidad.⁶ En estudios en animales con análogos del GLP-1 se han registrado **tumores de células C tiroideas**.¹¹ No se recomienda el uso de exenatida durante la **gestación**, dado que se han descrito trastornos esqueléticos y efectos teratogénicos en animales.

Inhibidores de la DPP-4: sitagliptina y vildagliptina

Los principales efectos adversos a corto plazo de **sitagliptina** y **vildagliptina** son **náusea**, estreñimiento y

cefalea. En ensayos a largo plazo los inhibidores de la DPP-4 se han asociado a un aumento de la incidencia de **infecciones**, sobre todo de vías respiratorias altas (nasofaringitis) y urinarias, en comparación con placebo o con otros antidiabéticos. Este efecto ha sido atribuido a que la DPP-4 es una proteína de la membrana celular presente en muchos tejidos, incluidos los linfocitos, y participaría en la regulación de funciones inmunitarias y la degradación de numerosos neuropéptidos, factores de crecimiento, citocinas y hormonas. Los inhibidores inespecíficos de la DPP-4 han mostrado propiedades inmunosupresoras *in vitro*. A pesar de este riesgo teórico, en los ensayos no se han evaluado los efectos sobre el sistema inmunitario.

En estudios en animales la sitagliptina se ha asociado a un aumento del riesgo de **neoplasia** (adenomas y carcinomas), trastornos neurológicos y musculares.¹² En ensayos a largo plazo se han registrado algunos casos de cáncer en pacientes tratados. Se han notificado casos de **depresión** y **reacciones de hipersensibilidad grave**, como anafilaxia y síndrome de Stevens-Johnson, en pacientes tratados con sitagliptina.¹³

Se ha descrito un **aumento de la creatinina** dependiente de la dosis poco después de iniciar el tratamiento con sitagliptina. En ensayos a largo plazo un 3,6% de los pacientes tratados han presentado un aumento de la creatinina ≥ 3 mg/l respecto al valor inicial, frente a un 2,5% del grupo no tratado. La sitagliptina no se recomienda en caso de insuficiencia renal moderada o grave. Ni la sitagliptina ni la vildagliptina se recomiendan en caso de insuficiencia renal moderada o grave. Tampoco se recomiendan durante la **gestación** ni la **lactancia**.

Se han descrito **trastornos de la conducción cardíaca**¹⁴ y raramente **disfunción hepática** y hepatitis con vildagliptina. Se recomienda vigilar las pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento con vildagliptina. Hay que suspender el tratamiento si el paciente presenta signos clínicos de disfunción hepática o en caso de aumentos persistentes de más de tres veces el límite de lo normal. La vildagliptina está contraindicada en pacientes con afectación hepática.

En Cataluña se estima que el número de pacientes tratados con sitagliptina o vildagliptina es aproximadamente 6.000.

Conclusión

En los pacientes con diabetes de tipo 2 con una regulación inadecuada con hipoglucemiantes orales, la adición de exenatida, sitagliptina o vildagliptina se asocia a mejorías modestas de la regulación de la glucemia. No se sabe si reducen la mortalidad o las com-

plicaciones de la diabetes y se consideran fármacos de tercera línea. Los análogos del GLP-1 (exenatida) producen efectos adversos digestivos y se han notificado casos graves de pancreatitis. En caso de dolor abdominal grave, se debe sospechar una pancreatitis y retirar el medicamento. Los inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina y vildagliptina) producen cefalea y se asocian a un aumento del riesgo de infección (nasofaringitis e infección urinaria). Dado que son fármacos nuevos con una eficacia modesta, y que no se conoce su toxicidad a largo plazo, hay que limitar su uso y notificar cualquier sospecha de reacción adversa en los pacientes tratados.

Bibliografía

1. Fàrmacs amb efecte incretina en el tractament de la diabetis de tipus 2. Butll Inf Ter 2008;20:19-24. <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/bit408.pdf> (consultado 21 julio 2009)
2. Three new drugs for type 2 diabetes. Drug Ther Bull 2008;46:49-52.
3. Comité de evaluación de nuevos medicamentos del ICS. <http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments.htm> (consultado 21 julio 2009)
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2009;32:193-203. <http://care.diabetesjournals.org/content/32/1/193.full.pdf> (consultado 21 julio 2009)
5. Madsbad S. Treatment of type 2 diabetes with incretin-based therapies. Lancet 2009;373:438-9.
6. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. JAMA 2007;298:194-206.
7. Exénatide. Diabète de type 2: pour quelques patients en surpoids. Rev Prescrire 2007;27(285):485-89.
8. Byetta (exenatide). <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm079781.htm> (consultado 21 julio 2009)
9. Exénatide: pancréatites (suite). Rev Prescrire 2008;28(301):828.
10. Exénatide: insuffisances rénales. Rev Prescrire 2008;28(299):664.
11. De Block CEM, Van Gaal LF. GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes. Lancet 2009;374:4-6.
12. Sitagliptine. Diabète de type 2: peu efficace, et trop de risques mal cernés. Rev Prescrire 2007;27(289):805-8.
13. Sitagliptine: allergies graves. Rev Prescrire 2008;28(302):907.
14. Vildagliptine. Vildagliptine+metformine. Diabète de type 2: aussi peu efficace que la sitagliptine. Rev Prescrire 2008;28(294):246.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:
<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/es/dir88/doc4892.html>

Insulina glargina y posible riesgo de cáncer

A finales de junio la AEMPS informó que, a raíz de la publicación reciente de varios estudios que sugieren un posible incremento del riesgo de cáncer asociado a insulina glargina (Lantus®), la EMEA realizará una revisión detallada de todos los datos disponibles sobre la seguridad de este medicamento.

Los datos proceden de cuatro estudios. En dos de ellos se encontró un incremento del riesgo de cáncer de mama en pacientes que recibían tratamiento sólo con insulina glargina, pero no se vio un riesgo aumentado en pacientes que la utilizaban en combinación con otras insulinas. No se encontró asociación con otros tipos de cáncer y no se analizó la relación con la dosis. En un tercer estudio se halló un aumento del riesgo de cáncer en relación con la dosis, pero no hay información sobre el tipo de cáncer estudiado. El cuarto estudio no encontró asociación entre cáncer (de mama, colorrectal, de páncreas o de próstata) y uso de insulina glargina y otros tipos de insulina.

La AEMPS y la EMEA consideran que los datos disponibles hasta ahora sobre este riesgo potencial no son concluyentes como para adoptar medidas reguladoras o para recomendar que los pacientes tratados con insulina glargina modifiquen su tratamiento.

Encontrarán más información en:
http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-09_glargina.htm

Clopidogrel: posible interacción con los inhibidores de la bomba de protones

En junio pasado la AEMPS informó sobre la posible interacción de clopidogrel (Iscover® y Plavix®) con los inhibidores de la bomba de protones (IBP) —esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol y rabeprazol—.

Datos procedentes de estudios recientes sugieren que los IBP podrían reducir el efecto antiagregante plaquetario del clopidogrel y por tanto aumentar el riesgo de acontecimientos cardiovasculares ateroscleróticos (reinfarto o recurrencia de síndrome coronario agudo). Uno de los mecanismos propuestos de esta interacción es la reducción del paso de clopidogrel a su metabolito activo por inhibición de la isoenzima CYP2C19, aunque puede haber otros. También se han identificado variantes genéticas del CYP2C19 que impiden la activación del clopidogrel.

Mientras se completa la evaluación, la AEMPS desaconseja el uso de IBP en pacientes tratados con clopidogrel, y recomienda reservarlos para los pacientes con mayor riesgo de hemorragia.

Encontrarán más información en:

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2009/NI_2009-07_clopidogrel.pdf

■ Dextropropoxifeno: suspensión de comercialización

También en junio pasado, la AEMPS anunció la próxima suspensión de comercialización de dextropropoxifeno (Deprancol®) en Europa, un analgésico opiáceo de margen terapéutico estrecho indicado en el tratamiento del dolor leve o moderado.

El riesgo de sobredosificación (accidental o intencionada), a veces mortal, asociado al uso de dextropropoxifeno ya había motivado su retirada en algunos países europeos, y posteriormente se ha observado una reducción de los casos de muerte por sobredosis. Por este hecho, la Comisión Europea promovió

una revisión de la relación beneficio-riesgo con el objetivo de adoptar las medidas necesarias de forma uniforme en Europa. Dado este riesgo de sobredosificación, que no es más eficaz que otros tratamientos alternativos, y que no hay medidas específicas que puedan garantizar su prevención, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA considera que la relación beneficio-riesgo de este medicamento es desfavorable y ha recomendado a la Comisión Europea la suspensión de la comercialización de los medicamentos que contienen dextropropoxifeno en todos los Estados miembros.

Mientras esta retirada no se haga efectiva, la AEMPS recomienda no iniciar nuevos tratamientos con este medicamento, y revisar el tratamiento analgésico de los pacientes que lo utilizan con el fin de hacer el cambio progresivo a otro tratamiento alternativo.

Encontrarán más información en:

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-08_deprancol.htm

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director David Elvira.

Comité editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria García, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

Subscripciones: Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.es, o bien en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Depósito Legal B-6420-2003



www.gencat.cat/salut