ACTUALIZACIONES MONOGRÁFICAS ISSN 2250-7183 (en línea)

IMPACTO DE LA FARMACOVIGILANCIA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2

THE EFFECT OF PHARMACOVIGILANCE IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

María Soledad Pelayo[1]

[1] Médica Especialista en Nutrición y Medicina Interna
Correspondencia: María Soledad Pelayo
E-mail: mariasoledadpelayo@gmail.com
Presentado: 23/06/14
Aceptado: 29/04/15

INTRODUCCIÓN

A lo largo de los años el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha ido modificándose producto de la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos, así como también del retiro del mercado de principios activos que demostraron no ser tan seguros como se había creído en un principio.

Tras varios hechos trágicos, el mundo científico fue aprendiendo la importancia de la seguridad de los medicamentos. En la década de 1960, luego de los desafortunados casos de malformaciones congénitas en neonatos de madres que habían recibido talidomida durante el embarazo como tratamiento de las náuseas y los vómitos, se puso en práctica la farmacovigilancia (FVG), realizándose un control más estricto sobre la aprobación, comercialización, prescripción y suministro de medicamentos[1,2].

Si bien para la aprobación y comercialización de un medicamento se realizan múltiples ensayos clínicos en los que se demuestra su seguridad y eficacia, existen efectos adversos poco frecuentes o que aparecen luego del uso prolongado o ante determinadas situaciones que recién se evidencian cuando el producto ya está en el mercado y ha sido utilizado por un número mayor de individuos con diferentes comorbilidades o en grupos especiales como niños, ancianos y embarazadas. Por esta razón resulta fundamental, por un lado, contar con médicos entrenados en el reporte de efectos adversos, ya que son quienes están en el día a día con los pacientes y tienen la capacidad de detectarlos. Por otro lado, también es imprescindible que exista un sistema de FVG, ya sea a nivel estatal como dentro de cada laboratorio farmacéutico, que reciba estos reportes y realice una evaluación periódica del beneficio/riesgo del medicamento para tomar medidas tempranas, exponiendo a la menor cantidad de pacientes en el caso de surgir información de que está en riesgo la salud de la población[3].

El objetivo del presente trabajo es analizar cómo la farmacovigilancia ha determinado el rumbo del tratamiento con antidiabéticos orales de la diabetes tipo 2.

Farmacovigilancia y sus alcances

Se define a la FVG como la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos[2].

Entre sus objetivos se encuentran la detección de los problemas relacionados con los medicamentos, comunicando los hallazgos en tiempo adecuado, así como también la evaluación de los riesgos y beneficios contribuyendo a la prevención de los primeros y la maximización de los últimos[2].

Para llevar a cabo dichas actividades necesita nutrirse de información que se obtiene mediante diferentes métodos:

- Notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas medicamentosas (RAM) realizada tanto por médicos asistenciales, odontólogos, farmacéuticos, enfermeros, pacientes, efectores periféricos de FVG o encargados de FVG de laboratorios

farmacéuticos. En Argentina es la principal fuente de información, la cual es centralizada por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)[2,3].

- Farmacovigilancia intensiva: se basa en la recolección sistemática y detallada de datos de eventos adversos ocurridos con el uso de determinados medicamentos en su etapa de prescripción. Se encuentran sometidos a esta metodología la clozapina, talidomida e isotretinoina[2,4-7].

- Farmacovigilancia activa: proporciona datos relevantes de poblaciones y medicamentos específicos. Incluye la vigilancia de acontecimientos ligada a la prescripción, estudios observacionales epidemiológicos, de cohorte o de casos y controles, y conexión de registros entre diferentes bases de datos. Todas estas acciones intentan establecer una causalidad entre determinadas reacciones adversas y el uso del medicamento[2].

- Otros: los ensayos clínicos post-comercialización, publicaciones de casos en la literatura médica[2].

Con toda esta información se realiza una evaluación del beneficio/riesgo tanto del medicamento en cuestión como de las otras alternativas terapéuticas cuando existan.

Con el resultado del análisis se determina la estrategia a seguir. Puede ser que la ecuación beneficio/riesgo no se modifique o surja un desbalance lo que llevará a tomar diferentes acciones.

La autoridad sanitaria podría exigir un plan de gestión de riesgo (PGR) incluyendo medidas de FVG activa, además del diseño y ejecución de un plan de minimización de riesgos (PMR) que contemple actividades educativas (cartas, entrenamientos específicos) orientadas a comunicar los riesgos a los profesionales de la salud, recordatorios de usos y poblaciones adecuadas, consentimientos informados para pacientes, prescripciones por especialistas, comercialización limitada a ciertas farmacias, dispensación a pacientes luego de realizar determinadas pruebas de laboratorio, entre otras[2].

También se pueden tomar medidas administrativas de reducción de riesgo que, según la gravedad del mismo, puede ir desde informar el nuevo riesgo en los prospectos pasando por la reducción de dosis, restricción de indicaciones hasta la retirada inmediata del medicamento del mercado[2].

Es preciso hacer un análisis crítico de cada droga en particular para no caer en un excesivo celo regulatorio tal como ocurrió en Estados Unidos con la metformina, como se desarrollará más adelante. El temor generado por los efectos adversos que motivaron el retiro del mercado de otras biguanidas hizo que se retrasara casi 20 años la introducción de este fármaco en dicho país, privando a una cantidad importante de personas con diabetes de su beneficio.

Evolución del tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 en el tiempo

Un poco de historia

Los primeros registros de la enfermedad datan de la era pre-cristiana. En el papiro de Ebers (aproximadamente 1535 AC) se hablaba de una enfermedad caracterizada por una abundante eliminación de orina y se sugerían diferentes medidas para combatirla[8].

Súsruta, uno de los padres de la medicina tradicional India Ayurveda, describió a la diabetes en el texto "Susruta-samjita" como "la enfermedad de la orina dulce". Distinguía dos formas: una que se presentaba en jóvenes delgados que no sobrevivían mucho tiempo, y otra en personas mayores y obesas[8].

Se le atribuye a Areteo de Capadocia (siglo II DC) la utilización del término diabetes (*dia*: a través, *betes*: pasar) para describir a la enfermedad, haciendo referencia a la excesiva excreción de orina que se semejaba a un sifón[8].

En los siglos siguientes existieron múltiples descripciones de la enfermedad, teorías sobre la fisiopatología y propuestas de tratamiento basadas en restricciones alimentarias y actividad física[8].

La primera aproximación a la fisiopatología data del año 1886 cuando el alemán Oscar Minkowski, quien realizaba estudios sobre el papel del páncreas en la función digestiva, notó la presencia de diabetes en perros que había pancreatectomizado. Posteriormente se identificaron a los islotes de Langerhans como la fuente de secreción endocrina del páncreas[8].

En base a esto, a principios de 1900 George Zuelzer administró extractos de páncreas a un diabético en coma, sacándolo de tal estado; sin embargo, el paciente no sobrevivió por lo que decidió abandonar la investigación. Pasaron varios años hasta que en 1921, Nicholae Paulescu reportó que al inyectar un extracto pancreático -"pancréine"- a perros pancreatectomizados disminuía la excreción urinaria de glucosa y cetonas. Paralelamente Frederick Banting, Charles Best, John Mcleod y James Collip también lograron aislar insulina, y tras administrarla a perros sin páncreas obtuvieron los mismos resultados que Paulescu pero con mayor repercusión. En enero de 1922 administraron por primera vez el extracto pancreático

a Leonard Thompson de 14 años, convirtiéndose en el primer paciente diabético tratado con insulina. Gracias a este descubrimiento, en 1923, Banting y Mcleod ganaron el Premio Nobel y lo que es más importante aún: el diagnóstico de diabetes insulinodependiente dejó de ser una sentencia de muerte[8].

En 1923 la empresa Eli Lilly lanzó al mercado la primera insulina bajo el nombre de Iletin®. Con los años se mejoraron las técnicas de purificación y obtención de la insulina, hasta contar en la actualidad con una amplia variedad de diferentes orígenes y farmacocinética.

El surgimiento de los antidiabéticos orales: sulfonilureas

En el año 1942 el francés Marcel Jambon estudió el efecto antiinfeccioso de una sulfamida, la paraaminobenzol-sulfamido-isopropiltiodiazol (RP 2254), para el tratamiento de la fiebre tifoidea. Al administrarla a los pacientes detectó casos de hipoglucemias graves. En los años siguientes este compuesto y otros derivados fueron estudiados por Auguste Loubatières quien confirmó el efecto hipoglucemiante[9].

Posteriormente se evaluó otro compuesto sulfaminado, el BZ55, confirmándose su eficacia como agente antidiabético oral, saliendo en 1955 al mercado bajo el nombre de carbutamida, la primera sulfonilurea (SU). Un año después era lanzada la tolbutamida[9].

La carbutamida fue retirada del mercado de Estados Unidos luego de la aparición de varios casos de aplasia medular. Sin embargo, en la actualidad aún se comercializa en Francia[9].

Completando el grupo de las SU de primera generación se encuentran la clorpropamida que aún se comercializa en varios países incluida Argentina.

En 1970 se presentaron en el encuentro científico anual de la American Diabetes Association (ADA) los resultados del University Group Diabetes Program (UGDP), un estudio sobre la utilidad de la dietoterapia, insulina, tolbutamida y fenformina en el tratamiento de la diabetes del adulto. El informe indicaba una asociación entre el uso de antidiabéticos orales (ADOs) y una mayor mortalidad cardiovascular (CV). Esto fue seguido de una gran controversia con varias objeciones a la metodología utilizada en el diseño y ejecución del estudio[10-12].

Entre los cuestionamientos que se plantearon en su momento el más importante se relacionó con la randomización de los pacientes. El grupo de tolbutamida incluía pacientes de mayor edad y con una prevalencia más alta de alteraciones electrocardiográficas (30% mayor), angina pectoris (40% mayor), alteraciones de la agudeza visual severas (50% mayor) y colesterol por encima de 300 mg/dl (90% mayor) comparado con el que recibía placebo.

Además de esto se puso en duda la homogeneidad en la selección de los pacientes realizada en los 12 centros que participaron del estudio por la alta prevalencia de mortalidad observada en alguno de éstos[13].

Estos hechos determinaron la inclusión de una advertencia de seguridad en el prospecto con información sobre el uso de los ADOs y el riesgo CV. Si bien el UGDP solo había incluido tolbutamida y fenformina, la recomendación se extendió al resto de las drogas disponibles en el año 1972[14].

En 1979 el Scientific Advisory Panel of the Executive Committee de la ADA publicó su postura respecto al tema dejando en claro que no existía un consenso claro en cuanto a la interpretación de la literatura, recomendando el desarrollo de un prospecto por parte de la Food and Drug Administration (FDA) y la ADA dirigido al profesional y al consumidor con toda la información disponible sobre el tratamiento de la DM2 hasta ese momento. Manifestaba, además, la importancia de mantener en suspenso cualquier recomendación formal sobre el uso de tolbutamida hasta la existencia de más evidencia relacionada con los hallazgos del UGDP[10].

Hasta la actualidad es obligatorio incluir en el prospecto de las SU un aviso de seguridad especial informando el incremento del riesgo de mortalidad CV asociado con el uso de las mismas. La última modificación -del año 1984- de la sección 310.517 del Código Federal de Regulaciones de la FDA que reglamenta este tema no menciona las biguanidas a diferencia de la regulación original de 1972[15].

Posteriormente surgieron las SU de segunda generación, que son las más utilizadas en la actualidad: glibenclamida, gliclazida, gliclazida MR, glipizida y glimepirida. Tienen mayor eficacia terapéutica obteniendo el mismo efecto hipoglucemiante con menor tiempo de acción, vida media y efecto acumulativo, disminuyendo el riesgo de hipoglucemia respecto a las de primera generación[16].

Si bien las SU son drogas ampliamente utilizadas en todo el mundo, la controversia respecto al riesgo CV continúa. Hay estudios que postulan que no se trataría de un efecto de grupo sino que solamente estaría vinculado a algunas drogas. Se ha propuesto un efecto deletéreo de la glibenclamida sobre el miocardio afectando el precondicionamiento isquémico que no se observó con otras SU como la gli-

mepirida. Esta diferencia estaría dada por la distinta afinidad de las mismas a las tres isoformas de receptores de SU, SUR1, SUR2A y SUR2B, encontrándose el primero en las células beta del páncreas y los otros dos en el miocardio y músculo liso vascular[16-18].

Biguanidas

El segundo grupo de drogas orales en introducirse en el mercado fue el de las biguanidas que incluía la fenformina, la buformina y la metfomina.

En 1957 comenzó a comercializarse la fenformina, describiéndose dos años después el primer caso de acidosis láctica relacionado con su uso. La alta incidencia de esta reacción adversa, con una mortalidad que llegaba al 50%, llevó a que en 1977 fuera retirada del mercado en Estados Unidos. Si bien la mayoría de los países tomó la misma conducta, en algunos como México y China se continuó utilizando reportándose en los últimos años casos aislados de acidosis láctica[19,20].

La buformina actualmente tiene un uso muy limitado habiendo sido discontinuada en casi todo el mundo por presentar la misma reacción adversa que la fenformina, un efecto de clase. En los lugares donde aún se utiliza es factible encontrar reportes de casos de acidosis láctica los cuales se suelen vincular al uso del fármaco en situaciones que lo contraindican[21].

Si bien la metformina se utiliza desde principios de los años 1970, recién fue introducida en Estados Unidos en el año 1995 por el temor aún latente generado por su antecesora. Para obtener la aprobación de la FDA, la industria tuvo que comprometerse a realizar un estudio fase 4 para confirmar la seguridad del fármaco en las condiciones habituales de uso. Surgió así el estudio Comparative Outcomes Study of Metformin Intervention Versus Conventional Approach (COMIC) que involucró a 8.732 pacientes (7.227 recibieron metformina y 1.505 otro ADO) y no evidenció diferencias en los outcomes de seguridad, ni detectó casos de acidosis láctica[21,22].

Aún luego de haberse probado la seguridad de la misma durante varios años, en Europa el temor latente (excesivo según la evidencia disponible en ese momento) hizo que luego de lanzada al mercado distintos grupos de defensa del consumidor desaconsejaran su uso[23].

El fantasma de la fenformina fue quedando en el olvido y la metformina actualmente forma parte de la primera línea de tratamiento de las guías de la ADA y de la International Diabetes Federation (IDF) para todos los pacientes que no presentan contraindicaciones para su uso[24-26].

También se han descripto casos de acidosis láctica relacionados con metformina aunque el riesgo sería entre 10 y 20 veces menor comparado con la fenformina, consecuencia de pequeñas diferencias en sus efectos periféricos y la utilización de distintas enzimas metabolizadoras. El metabolismo de la fenformina involucra una hidroxilación aromática desarrollada por el citocromo P450 2D6 el cual presenta un importante polimorfismo genético, exponiendo a los caucásicos a un mayor riesgo de RAM debido a que en un 5-10% de los mismos la actividad de dicha enzima se encuentra disminuida[19-25].

Se estima una incidencia de acidosis láctica entre 4,3 casos por 100.000 pacientes usuarios de metformina/año. En la mayoría de los casos se asocia a la presencia de algunas de las patologías o situaciones que constituyen una contraindicación para su administración[25-27].

Tiazolidinedionas

A fines de 1990 surgió la familia de la tiazolidinedionas (TZD) conformada por la troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona.

La troglitazona fue la primera en lanzarse en 1997. Tras tan sólo tres años de uso, en marzo del año 2000 fue retirada del mercado luego de que se notificaran 94 casos de falla hepática, algunos de los cuales requirieron trasplantes y otros fueron seguidos de muerte[28-30].

Argentina tomó conductas alineadas a las de la FDA. En octubre de 1998 la ANMAT informó sobre la obligatoriedad de incluir una advertencia en el prospecto mediante la cual alertaba sobre la necesidad de efectuar controles de función hepática periódicos y prestar atención a cualquier síntoma sugestivo de hepatotoxicidad[31].

Posteriormente, en abril de 2000, la ANMAT dispuso el retiro del mercado de la troglitazona[32].

Luego de la troglitazona, en 1999, aparecieron la rosiglitazona y pioglitazona las cuales no presentaron casos de hepatotoxicidad como su precededora, pero sí de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) secundaria a sobrecarga de volumen en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca con capacidad funcional III o IV[28].

En mayo de 2007 Steven Nissen publicó un metaanálisis realizado sobre 42 ensayos clínicos en el que evaluaba la asociación entre el uso de rosiglitazona y el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte de causa CV. En los pacientes tra-

tados con rosiglitazona se detectaron 86 IAM y 39 muertes, mientras que en los tratados con otros ADOs se hallaron 72 IAM y 22 muertes. Al realizar el análisis estadístico de los datos, resultaba un odds ratio de 1,43 (IC 95% 1,03-1,98; p:0,03) para IAM, y 1,64 (IC 95% 0,98-2,74; p:0,06) para muerte de causa CV[33].

Este estudio generó un gran revuelo tanto en Estados Unidos como en el resto del mundo. El 21 de mayo de 2007 la FDA publicó una alerta de seguridad en la que informaba un incremento del riesgo de IAM y muerte relacionada con patologías CV. Manifestaba, además, que había comenzado una revisión sobre el tema[34].

El 30 de julio de 2007 se realizó la presentación del informe de seguridad a un comité asesor de expertos independientes, cuyos miembros aceptaron -20 votos a 3- que la evidencia demostraba un incremento del riesgo de cardiopatía isquémica en pacientes con DM2. A pesar de esto, con 22 votos a favor y 1 en contra basados en una evaluación beneficio/riesgo, se apoyó la moción para que la droga siguiera siendo comercializada, incluyendo una advertencia de seguridad en el prospecto[34,35].

En julio de 2010 nuevamente se reunió el comité para evaluar varios metaanálisis y el estudio Roziglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD), el cual había sido solicitado por la autoridad regulatoria europea poco después de la aprobación de la rosiglitazona para obtener más datos sobre el riesgo de desarrollo de ICC. Éste incluyó 4.447 pacientes con DM2 en un período de seguimiento de 5,5 años promedio, reconfirmando el aumento del riesgo de desarrollar ICC, pero no evidenciando aumento de mortalidad de causa CV[35,36].

Tras el análisis de varios puntos que incluyeron el riesgo de eventos isquémicos, eventos CV en general, mortalidad, así como también acciones a tomar, surgieron las siguientes medidas:

- Los productos que contienen rosiglitazona permanecerían en el mercado pero se implementaría un plan de distribución restrictivo incluido en un PGR.

- Se requerían revisiones y modificaciones en las advertencias de seguridad del prospecto.

- El estudio Thiazolidinedioine Intervention with Vitamin D Evaluation (TIDE) iniciado en 2009 que investigaba la seguridad CV de rosiglitazona versus placebo y pioglitazona quedaría en suspenso[35].

El PGR se implementó en mayo de 2011. El mismo requería que los prescriptores de rosiglitazona así como las farmacias dispensadoras estuvieran especialmente certificados y los pacientes fueran registrados y presentaran documentación que evidenciara un uso seguro[35].

Durante el período siguiente se realizó un seguimiento de las ventas detectándose una marcada disminución de las mismas. En el período 2008-2012, las prescripciones de rosiglitazona disminuyeron un 99% (de aproximadamente 5.100.000 a 12.600) y las de pioglitazona un 49% (de 16.000.000 a 8.100.000)[35].

Basado en el análisis de los expertos, el 25 de noviembre de 2013 la FDA hizo un anuncio de seguridad en el que exponía que no se había demostrado un incremento en el riesgo de IAM en pacientes con DM2 que recibían rosiglitazona comparados con los tratados con metfomina y SU. Como resultado, planteaba la necesidad de modificar las restricciones de prescripción impuestas en 2010 y mantener un PGR dentro del cual el sponsor se comprometiera a realizar entrenamientos entre los profesionales prescriptores basados en la última información disponible sobre la droga y enviar cartas informativas a distintas sociedades médicas[37].

El 7 de mayo de 2014 los patrocinadores de los medicamentos presentaron las modificaciones al programa así como también el material y la forma de implementación de los cambios propuestos por la FDA a fines de 2013[38].

El tema también generaba preocupación en Europa. Entre 2007 y 2010 su agencia regulatoria, la European Medicines Agency (EMA), efectuó revisiones periódicas de los estudios clínicos que fueron surgiendo y de la relación beneficio/riesgo, y en función de esto realizando modificaciones en las indicaciones, contraindicaciones e información de los prospectos. En marzo de 2008 incluyó la contraindicación de uso en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica y patología arterial periférica[39].

Tras un nuevo análisis, el 23 de septiembre de 2010, emitió un comunicado en el que recomendaba la suspensión de la autorización de comercialización de los productos que contuvieran rosiglitazona. Sugería a los pacientes que estuvieran tomando la droga consultar con su médico tratante, y a este último, además de no iniciar nuevos tratamientos, sustituirla en los pacientes tratados con la misma[40].

La EMA justificó su decisión en la evidencia que se encontraba disponible en el momento que sugería un posible incremento del riesgo de enfermedad cardíaca isquémica y en una evaluación beneficio/

riesgo desfavorable. Dado que ya no se disponía de medidas preventivas adicionales a las que ya se habían tomado para disminuir el riesgo, sugería la suspensión de la autorización de comercialización pero dejando abierta la posibilidad a los titulares de los registros que presentaran datos que justificaran la utilización de la droga en grupos selectos de pacientes donde los beneficios superaran los riesgos[40].

Mientras tanto en Argentina, la ANMAT también efectuó modificaciones regulatorias, la mayoría de ellas concordantes con las de la FDA.

El 15 de agosto de 2007, mediante la disposición 4719/2007, dispuso que los laboratorios titulares de registro de productos que contuvieran rosiglitazona y pioglitazona deberían agregar una advertencia de seguridad resaltada en el prospecto sobre el riesgo de ICC y la contraindicación de uso en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada-severa (clasificación NYHA clase III o IV)[41].

El 24 de septiembre de 2010 emitió un comunicado titulado "Restricciones en el uso del principio activo rosiglitazona", en el que informaba la reformulación del contenido del prospecto que implicaba limitaciones en su utilización, modificaciones de su condición de venta -en adelante sería bajo receta archivada- y la instrumentación de un plan de FVG estimulada y un PGR[42]. Agregaba, además, que no se aprobarían ensayos clínicos que involucrasen a la droga en cuestión[42].

El 29 de octubre de 2010 la ANMAT emitió otro comunicado, esta vez dirigido a los médicos, en el que recomendaba no iniciar nuevos tratamientos con rosiglitazona, evaluar los factores de riesgo CV en cada paciente en forma individualizada e implementar la sustitución de rosiglitazona por otras alternativas terapéuticas manteniendo su administración sólo para los casos estrictamente necesarios[43].

En noviembre de 2013, luego que la FDA modificara las restricciones para la prescripción, la ANMAT informó que evaluaría en forma oportuna la necesidad de realizar cambios en los PGR, los cuales incluyeron FVG de rutina y estimulada, y material educativo para profesionales y pacientes advirtiendo sobre el riesgo CV[44].

Hasta el año 2010 la única TZD que no presentaba mayores problemas de seguridad, más allá del riesgo de desencadenar episodios de ICC, era la pioglitazona. Pero la situación cambió luego de un estudio epidemiológico que sugiriera un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de vejiga entre los usuarios de la droga con mayor dosis acumulada y tiempo de tratamiento[45].

Los estudios no clínicos realizados en ratas y ratones habían detectado una asociación entre la exposición a la pioglitazona y el riesgo de tumores vesicales en ratas macho. Se postuló como mecanismo fisiopatológico la formación de cálculos los cuales mediante irritación generarían hiperplasia y metaplasia del epitelio vesical. No se había establecido la importancia en humanos de este mecanismo[46].

Rápidamente la FDA emitió un comunicado al respecto y en junio de 2011 anunció que se modificaría la sección de "Advertencias y precauciones" en los prospectos. Además recomendó a los profesionales de la salud que no utilizaran pioglitazona en pacientes con cáncer de vejiga activo y que fuesen cautelosos al momento de indicarla en caso de antecedentes de cáncer de vejiga evaluando los beneficios del control glucémico versus el riesgo incierto de recurrencia de la patología oncológica[45]. Asimismo advertía a los pacientes que contacten a su médico en caso de presentar hematuria o síntomas urinarios[45].

En Europa, el 21 de julio de 2011, la EMA hizo públicas sus recomendaciones tras que el Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) confirmara que la pioglitazona continuaba siendo una opción válida de tratamiento de la DM2 (cuando otros tratamientos como la metformina no fuesen adecuados o hubiesen fracasado), aunque existiera un pequeño incremento del riesgo de cáncer de vejiga. El CHMP concluyó que ese riesgo podría reducirse con una apropiada selección y exclusión de pacientes[47-49].

Se recomendó a los prescriptores no usar pioglitazona en pacientes con antecedentes o cáncer de vejiga activo, o en el caso de hematuria macroscópica no estudiada. Deberían evaluarse la presencia de factores de riesgo (edad, cigarrillo, exposición a ciertos químicos), la utilización de bajas dosis en adultos mayores, así como también el balance beneficio/riesgo en forma regular mientras durara el tratamiento con esa droga[48,49].

Con el objeto de mantener actualizados a los médicos prescriptores, se comprometieron a distribuir correspondencia informativa con los cambios realizados, incluyendo consejos para los pacientes[48].

El CHMD solicitó a los titulares de la autorización de comercialización un estudio epidemiológico pan-europeo focalizado en la caracterización de los riesgos, en particular el período de tratamiento y la edad, para generar evidencia en la cual sustentar

medidas de minimización de riesgo[47].

En diciembre de 2011 se publicó un informe del CHMP el cual concluyó que existía un pequeño incremento del riesgo, aunque mencionaba que la evidencia de los ensayos clínicos y epidemiológicos era divergente en cuanto al tiempo necesario para desarrollar la neoplasia[50].

También realizaron un análisis sobre las modificaciones lipídicas y el riesgo CV. Dejando de lado el riesgo de insuficiencia cardíaca, los datos sugerían que la pioglitazona era al menos neutral en término de eventos CV, lo cual es particularmente importante en la población diabética[50].

En base a esto recomendó continuar con las contraindicaciones y advertencias planteadas previamente, iniciar el tratamiento con la dosis más baja disponible e incrementarla gradualmente en caso de necesidad, e incluir un párrafo referido al riesgo de cáncer vesical basado en los estudios disponibles, además de agregarlo a la tabla de reacciones adversas bajo el encabezado de "Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)", con la frecuencia "infrecuente"[50].

Si bien ésta fue la postura de la EMA, algunas agencias regulatorias como la francesa (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) en junio de 2011 decidió suspender la comercialización[51].

La ANMAT, por su parte, notificó mediante el documento "Novedades internacionales en seguridad de medicamentos (enero-junio de 2011)" la postura tomada por la agencia francesa y norteamericana, y que se encontraba evaluando la situación de retiro o de cambio de prospecto[52]. En diciembre de ese mismo año informó que solicitó a los laboratorios titulares del registro de las especialidades medicinales que contuvieran pioglitazona el cambio de prospecto con la nueva advertencia y la información adicional para pacientes[53].

Incretino-miméticos

Bajo el nombre de incretino-miméticos se encuentran dos grupos de fármacos: los análogos del péptido glucagón simil 1 (GPL-1) y los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4).

Si bien los análogos GLP-1 son fármacos inyectables serán incluidos dentro del análisis de ADOs para el tratamiento de la DM2. Conforman este grupo: exenatida, liraglutida y lixisenatida (aún no disponible en Argentina)[28].

Dentro de los inhibidores de la DPP-4 se hallan: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, teneligliptina (cuya inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales ya fue autorizada por el ANAMT)[28,54] (Tabla 1).

Droga	Mecanismo de acción	Fecha de aprobación FDA	Fecha de aprobación EMA
Exenatida	Agonista GLP-1	28 abril de 2005	20 noviembre de 2006
Sitagliptina	Inhibidor DPP-4	16 octubre de 2006	21 marzo de 2007
Vildagliptina	Inhibidor DPP-4	No aprobada	26 septiembre de 2007
Saxagliptina	Inhibidor DPP-4	31 julio de 2009	1 octubre de 2009
Liraglutida	Agonista GLP-1	25 enero de 2010	30 junio de 2009
Linagliptina	Inhibidor DPP-4	2 mayo de 2011	24 agosto de 2011
Exenatida Liberación prolongada	Agonista GLP-1	27 enero de 2012	17 junio de 2011
Alogliptina	Agonista GLP-1	No aprobada	1 febrero de 2013
Lixisenatida	-0,179	-0,179	-0,179

Adaptado de Pancreatic Safety of Incretine-based Drugs NEJM 370(9)[55].

Tabla 1: Incretino-miméticos aprobados por la FDA y EMA.

Poco después que se comenzara a comercializar exenatida surgieron los primeros informes de seguridad que la vinculaban con mayor riesgo de pancreatitis aguda. En octubre de 2007 la FDA emitió una alerta anunciando dichas sospechas basada en la revisión de 30 notificaciones post-marketing de pancreatitis en pacientes que se encontraban recibiendo la droga. En ese momento se decidió incluir la información en la sección "Precauciones" del prospecto y se recomendó a los médicos que informaran a sus pacientes la sintomatología compatible con pancreatitis aguda y que suspendieran la medicación en casos de sospecha[56].

En agosto de 2008 realizaron una actualización en la que informaban que desde el anuncio previo se habían notificado seis casos de pancreatitis hemorrágica o necrotizante. En ese entonces manifestaron que se encontraban trabajando junto con el laboratorio para incluir advertencias más estrictas en el prospecto[57].

En el año 2009 surgió nueva información de seguridad, pero esta vez relacionada con casos de insuficiencia renal. Las medidas tomadas incluyeron modificaciones adicionales al prospecto, como la restricción de uso en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina menor a 30 ml/min) o enfermedad renal terminal, y ser cauteloso al iniciar el tratamiento o modificar la dosis en pacientes con

insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30- 60 ml/min). Instó, además, a brindar información a los pacientes mediante una guía de medicación para que comprendan los beneficios y riesgos potenciales relacionados con el uso de exenatide[58].

El 30 de octubre de 2009 la FDA aprobó un PGR que incluyó los siguientes puntos:

- Confección de una guía de medicación para los pacientes para ser entregada junto con cada prescripción.

- Implementación de un plan de comunicación de información a los profesionales mediante correspondencia en la que se discute el riesgo potencial de alteración de la función renal.

- Realización de seis estudios post-marketing para definir mecanismos, incidencia y factores del riesgo para el desarrollo de pancreatitis aguda, así como también explorar el potencial riesgo de cáncer de tiroides y páncreas[59].

Con la introducción en el mercado de liraglutida las preocupaciones de seguridad se extendieron a esta droga, adicionándose el riesgo de tumores tiroideos de células C. Esta reacción adversa se observó en estudios no-clínicos realizados en ratas y ratones siendo mayor el riesgo con dosis más altas y mayor duración del tratamiento; la relevancia de estos datos para los humanos era incierta[60].

Como medidas de seguridad, se diseñó un PGR colocándose en posición destacada una advertencia de seguridad en el prospecto y efectuándose recomendaciones para los profesionales y pacientes advirtiendo sobre los potenciales riesgos asociados a la droga, la necesidad de reportar cualquier evento adverso surgido durante el tratamiento y la importancia de realizar una consulta endocrinológica ante la presencia de nódulos tiroideos[60].

Los inhibidores de la DPP-4 como la sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina no escaparon al potencial riesgo de provocar pancreatitis aguda, por lo que oportunamente se tomaron medidas de seguridad similares a las implementadas con los análogos de GLP-1[61-63].

El 14 de marzo de 2013 la FDA volvió a emitir un comunicado en el que informaba que se encontraba analizando información no publicada que sugería un aumento del riesgo de pancreatitis aguda y metaplasia ductal pancreática. Agregaba que una vez que hubiese culminado el análisis haría una nueva presentación con las conclusiones y recomendaciones, manteniéndose hasta ese entonces la conducta adoptada previamente[62].

En la edición del 27 de febrero de 2014 del New England Journal of Medicine se publicó un artículo que relata la situación actual del asunto. Según el mismo la FDA reevaluó más de 250 estudios toxicológicos realizados en aproximadamente 18.000 animales sanos (15.480 roedores y 2.475 no-roedores), efectuando lo mismo la EMA por su parte, no evidenciándose hallazgos microscópicos de inflamación o tumores pancreáticos. Una potencial limitación de estos estudios fue la utilización de animales sanos, por lo que la FDA solicitó a los sponsors que comercializaban incretinas investigaciones de toxicidad de tres meses de duración en modelos de roedores con diabetes. Tres de estos estudios finalizaron sin detectarse reacciones adversas pancreáticas; los resultados fueron puestos a disposición de la FDA para su evaluación[55].

También se revisaron los resultados de más de 200 trials que involucraron aproximadamente 41.000 participantes, de los cuales más de 28.000 fueron expuestos a incretino-miméticos durante un tiempo variable de 24 a 52 semanas. En los mismos se ha detectado una ligera diferencia en la incidencia de pancreatitis aunque el número total de eventos fue pequeño[55].

Además se tuvieron en cuenta los resultados de dos estudios con endpoints CV realizados en pacientes con DM2 tratados con inhibidores de la DPP-4: el Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded (SAVOR) y el Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard Care (EXAMINE). Si bien el objetivo principal de los mismos estaba orientado a la detección de patología CV, dadas las preocupaciones que generaron las complicaciones pancreáticas éstas también fueron analizadas. En los 21.872 participantes no se detectaron diferencias significativas de riesgo de pancreatitis aguda y cáncer pancreático entre el grupo que recibió la droga y el que recibió placebo[55].

A pesar esto, aún ni la FDA ni la EMA presentaron un informe final con las conclusiones y eventuales cambios en las recomendaciones.

En los últimos meses ha surgido una alerta de seguridad que vincula el uso de saxagliptina y el desarrollo de ICC. Dicha preocupación se basa en un estudio clínico que mostró una mayor tasa de internación secundaria a esa causa en pacientes que recibían saxagliptina comparado con el grupo placebo. En respuesta a esto la FDA solicitó datos adicionales al patrocinador para su análisis[64].

El 15 de abril de 2014 la FDA aprobó un nuevo

análogo GLP-1 de aplicación semanal: albiglutide. Esta droga presenta un PGR y una advertencia sobre el potencial riesgo de tumores de tiroides de células C y cáncer medular. Como requisito para su aprobación, el sponsor se comprometió a realizar estudios post-marketing con outcomes CV y llevar un registro de casos de cáncer de medular de tiroides durante al menos 15 años[65].

Surge una nueva familia

El 29 de marzo de 2013 la FDA aprobó el canagliflozin, un inhibidor selectivo del co-trasportador sodio-glucosa 2 (SGLT2); se trata de la primera droga aprobada con dicho mecanismo de acción para el tratamiento de la DM2[66].

Al momento de la aprobación, la FDA solicitó un estudio post-marketing con puntos finales CV, uno sobre seguridad ósea y dos en población pediátrica incluyendo farmacocinética, farmacodinamia, seguridad y eficacia. Requirió, además, un programa de FVG estimulada monitoreando la aparición de neoplasias, casos serios de pancreatitis, reacciones de hipersensibilidad y fotosensibilidad, alteraciones hepáticas y efectos sobre el embarazo[66].

CONCLUSIONES

Según lo expuesto en el presente trabajo resulta evidente destacar la importancia de la farmacovigilancia durante todo el ciclo de vida de un producto farmacéutico.

A medida que se obtiene información de seguridad de diferentes fuentes (notificaciones espontáneas, acciones de farmacovigilancia activas, ensayos clínicos, etc.) se tiene un mayor conocimiento del perfil de seguridad de las drogas y situaciones de uso que aumentan el riesgo de reacciones adversas. Es importante evaluar la relación beneficio/riesgo de cada droga en cada situación clínica particular ya que la misma puede variar según diferentes factores como la edad, las condiciones de uso, el tiempo de evolución de la enfermedad, la presencia de determinadas comorbilidades, variaciones genéticas raciales, entre otras. Una medicación puede ser riesgosa en una población y muy útil en otra. Por un lado no sería justo privar a la población de los beneficios que la droga puede proporcionarle, y por otro lado, no sería justo "matar" a esta última por hacer una mala utilización de la misma como ha ocurrido en varias oportunidades.

A lo largo de la historia de la diabetes la seguridad de las drogas ha determinado el curso del tratamiento. Varios fármacos han sido desterrados y quedaron en el pasado, algunos luchan por sobrevivir y otros parecen haber salido triunfales en un mundo donde las regulaciones son cada vez más exigentes a fin de ofrecer opciones terapéuticas más seguras a la población.

REFERENCIAS

1. Dave V. Current trends in pharmacovigilance. J. Pharmacovigilance 2013; 1:2.
2. Circular ANMAT 008/2009.
3. Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. The Uppsala Monitoring Centre (The UMC). 2001.
4. Disposición ANMAT 2552/1995.
5. Disposición ANMAT 935/2000.
6. Disposición ANMAT 7720/2006.
7. Disposición ANMAT 6083/2009.
8. Chiquete E, Nuño González P, Panduro Cerda A. Perspectiva histórica de la diabetes mellitus. Comprendiendo la enfermedad. Investigación en Salud 2001; 3(9).
9. Plá J, Rocca F. Diabetes Mellitus. Ed. Departamento de Publicaciones del SMU, 1963.
10. Scientific Advisory Panel of the Executive Committee. Policy Statement: The UGDP Controversy. Diabetes 1979; 28.
11. Proud T, Knatterud G, Meinert C, et al. The UGDP Controversy: clinical trials versus clinical impressions. Diabetes 1972; 21(10).
12. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive Disease. Diabetes 1995; 44.
13. Leibel B. An analysis of the University Group Diabetes Study Program: data results and conclusions. CMA Journal, 1971;105:292-294.
14. Labeling of oral hypoglycemic drugs. Diabetes 1972; 21(7).
15. Title 21- Food and Drugs. Chapter I. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. Subchapter D: drugs for human use. Part 310 -New Drugs- Sec. 310.517 Labeling for oral hypoglycemic drugs of the sulfonylurea class. Disponible en: www.accessdata.fda.gov.
16. Sagreira L. Sulfonilureias. Acta Médica Portuguesa 1989;1:9-13.
17. Misbin R. Evaluating the safety of diabetes drugs. Diabetes Care 2005; 28(10).
18. Pantalone K, Kattan M, Yu C, et al. The risk of overall mortality in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy. Diabetes Care 2010; 33(6).
19. Chung Lu H, Parikh P, Lorber D. Phenformin-associated lactic acidosis due to imported phenformin. Diabetes Care 1996; 10(12).
20. Ching CK, Lai CK, Poon WT, et al. Hazards posed by an banned drug-phenformin is still hanging around. Hong Kong Med. J. 2008; 14:50-54.
21. Martínez Lazo A. Cartas al Director: Un nuevo caso de acidosis láctica por buformina. Anales de Medicina Interna 2005; 22(2).
22. Cryer D, Nicholas S, Henry D, et al. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach (The COSMIC Approach Study) Diabetes Care 2005; 28(3).

23. Misbin R. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. Diabetes Care, 2004; 27(7):1791-1792.
24. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. Diabetes Care 2014; 37(S1).
25. Wood A. Review articles: Metformin. N. Engl. J. Med. 1996; 334(9):574-579.
26. International Diabetes Federation, 2012. Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. 2012.
27. Richy F, Sabidó-Espin M, Guedes S, et al. Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. Diabetes Care publish ahead of print, published on line May 30, 2014.
28. Zavala C. Nuevos fármacos en diabetes tipo 2. Rev. Med. Clin. Condes 2008; 19(4):437-446.
29. Información farmacológica. Pan. Am. J. Public Health 2000; 7(6).
30. Graham D, Drinkard C, Shatin D, et al. Liver enzyme monitoring in patients treated with troglitazone. JAMA 2001; 286:831-833.
31. Boletín Oficial de la República Argentina, 27 de octubre de 1998, Nº 29009.
32. Boletín Oficial de la República Argentina, 25 de abril de 2000, Nº 29385.
33. Nissen S, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N. Engl. J. Med. 2007; 356:2457-71.
34. Grupo de Farmacovigilancia INVIMA. Boletín 18, año 5, septiembre 2007- noviembre 2007.
35. FDA Briefing Document. Readjudication of the rosiglitazone evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes Trial (RECORD). Joint Meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. June 5-6, 2013. Disponible en:http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm354859.pdf.
36. Komajda M, McMurray J, Beck-Nielsen H, et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. European Hearth Journal 2010;31:824-831.
37. FDA Safety Announcement (11-25-2013). Disponible en: http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm376389.htm.
38. Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). Most recent modification: 5/2014. Disponible en: http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm337552.pdf.
39. European Medicines Agency -Science Medicines Health- EMA/834313/2010. Avandia. Procedural steps taken and scientific information after the authorization.
40. European Medicines Agency -Science Medicines Health- 23 September 2010. Press release "European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim".
41. Disposición ANMAT 4719/2007.
42. Comunicado ANMAT 24 de septiembre de 2010. "Restricciones en el uso del principio activo rosiglitazona".
43. Comunicado ANMAT 29 de octubre de 2010. "Rosiglitazona: recomendaciones para los médicos".
44. ANMAT. Novedades internacionales y nacionales en seguridad de medicamentos. Noviembre de 2013.
45. Actos (pioglitazone): ongoing safety review. Last update: 08/04/2011.
46. European Medicines Agency -Science Medicines Health- EMA/295383/2013. Actos. Procedural steps taken and scientific information after the authorization.
47. European Medicines Agency -Science Medicines Health- EMA/CHMP/568262/2011. Press release. European Medicines Agency recommends new-contraindications and warnings for pioglitazone to reduce small increased risk of bladder cancer. Benefit-risk balance remains positive in a limited population of type 2 diabetics. 21 July 2011.
48. European Medicines Agency -Science Medicines Health- EMA/CHMP/562496/2011. Questions and answers on the review of pioglitazone-containing medicines (Actos, Glustin, Competact, Glubrava and Tandemact). 21 July 2011.
49. European Medicines Agency -Science Medicines Health- EMA/CHMP/847737/2011. Press release. European Medicines Agency clarifies opinion on pioglitazone and the risk of bladder cancer. Positive benefit-risk balance confirmed as second and third line treatment. 21 October 2011.
50. European Medicines Agency -Science Medicines Health- EMA/CHMP/940059/2011. Assessment report for Actos, Glustin, Competact, Glubrava, Tandemact. 22 December 2011.
51. Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. The Republic of France. Press Release. Use of medications containing pioglitazone (Actos®, Competact®) Suspended. June 9 2011.
52. ANMAT. Novedades internacionales en seguridad de medicamentos (enero-junio 2011).
53. ANMAT. Novedades internacionales y nacionales en seguridad de medicamentos (diciembre 2011).
54. Disposición ANMAT 784/2014.
55. Egan A, Blind E, Dunder K, et al. Perspective: pancreatinc safety of incretin- based drugs- FDA and EMA assessment. N. Engl. J. Med. 2014; 370(9):794-797.
56. FDA. Information for healthcare professionals: exenatide (marketed as Byetta) -10/2007.
57. FDA. Information for healthcare professionals: exenatide (marketed as Byetta) -8/2008 Update.
58. FDA. Information for healthcare professionals: reports of altered kidney function in patients using exenatide (marketed as Byetta). 11/2/2009.
59. FDA. Byetta safety update for healthcare professionals. 11/9/2009.
60. FDA. Victoza (liraglutide [rDNA origin]) injection: REMS -Risk of Thyroid C-cell Tumors, Acute Pancreatitis. 6/13/2011.
61. FDA. Sitagliptin (marketed as Januvia and Janumet) acute pancreatitis. 9/25/2009.
62. 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. 3/14/2013.
63. FDA. Tradjenta (linagliptin) detailed view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). June 2013.
64. FDA. Saxagliptin (marketed as onglyza and kombiglyze XR): drug safety communication. FDA to review heart failure risk. 02/11/14.
65. FDA. News release. FDA approves tanzeum to treat type 2 diabetes. April 15, 2014.
66. FDA. News Release. FDA approves invokana to treat type 2 diabetes. March 29, 2013.