

SABIA USTED QUE

¿LA FDA HA EMITIDO UNA ALERTA DE SEGURIDAD PARA LA SITAGLIPTINA DADO QUE PUEDE CAUSAR PANCREATITIS AGUDA?

La sitagliptina es un inhibidor de la 4-dipeptidil transferasa (una enzima que inactiva algunas hormonas endógenas que regulan la homeostasis de la glucosa). En Colombia está indicado como monoterapia junto con dieta y ejercicio para el manejo de la diabetes melitus tipo 2 (no dependiente de insulina). Este fármaco también es usado en combinación con metformina o un agonista del receptor proliferador-activado de peroxisomas (PPAR γ) (ej. tiazolidinedionas) también junto con dieta y ejercicio para aquellos pacientes que no hayan alcanzado un control glicémico adecuado con algunos de estos medicamentos (1)(2).

La evidencia sobre la eficacia de los inhibidores DPP-4 carece de evaluación sobre variables como mortalidad, complicaciones asociadas a la diabetes, costo del tratamiento o calidad de vida de los pacientes en cuanto a su salud, según revisiones de la literatura encontradas (3)(4)(5). Las terapias con sitagliptina y vildagliptina en comparación con el placebo resultaron en una reducción de la HbA1c del 0,7% y 0,6% respectivamente en 25 ensayos clínicos aleatorizados (11 de la primera y 14 de la segunda) de al menos dos semanas en adultos con diabetes mellitus tipo 2. La terapia con inhibidores DDP-4 no mostró mejoras en el control metabólico en comparación con otros agentes hipoglicemiantes y la evidencia sobre el efecto sobre la función de las células beta pancreáticas no es concluyente (3)(5).

Según el artículo publicado por Nathan en 2007(6), la eficacia de los inhibidores DPP-4 en la disminución de la HbA1c se resume de la siguiente manera, donde los valores numéricos indican la disminución máxima de éste parámetro clínico con cada grupo terapéutico:

- 1) Insulinas: >2,5 (con la reciente adición de la insulina inhalada, 1,5).
- 2) Sulfonilureas: 1,5.
- 3) Biguanidas (metformina aprobada en Estados Unidos en 1995): 1,5.
- 4) Inhibidores de la alfa-glucosidasa: 0,5-0,8.

- 5) Tiazolidindionas: la troglitazona fue comercializada en 1997, pero retirada en el 2000 a causa de hepatotoxicidad. Están disponibles rosiglitazona y pioglitazona: 0,8-1,0.
- 6) Glinidas (repaglinida y similares): 1,0-1,5.
- 7) Análogos del péptido análogo del glucagon: 0,6.
- 8) Análogos de la amilina: 0,6.
- 9) INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL TRANSFERASA IV (DPP-IV): 0,5-0,9.

No obstante, debe tenerse en cuenta que el control de la glicemia (reflejado a largo plazo en los niveles de HbA1c que además presenta menos variabilidad biológica que los niveles de glucosa), según estudios prospectivos, no es sinónimo de ausencia de complicaciones macrovasculares y cardíacas en pacientes diabéticos (ej. Infarto del miocardio, enfermedad vascular periférica) como lo es de las microvasculares (ej. Retinopatía), debido a que las primeras están asociadas con resistencia a la insulina concomitante a anormalidades tromboticas o de los niveles de lípidos, y a los factores de riesgo comunes para arterioesclerosis (3)(7).

Efectos Adversos

En estudios pos-comercialización de la sitagliptina se han reportado eventos adversos como dermatitis exfoliativa generalizada, rash, síndrome de Stevens Johnson, urticaria, anafilaxis ,y angiodema; además de otros efectos graves como hipoglicemia (0,6% como monoterapia y 12,2% en combinación con glimepirida con o sin metformina) e infecciones del tracto respiratorio superior (4,5%-6,3%). Se ha reportado también un aumento del 35% ($p=0,004$, IC 95% = 10%-64%) en el riesgo de contraer infecciones de cualquier tipo con este medicamento (3)(8). También existe un reporte de caso de un varón de 76 años con historia de diabetes que fue diagnosticado con RABDOMIÓLISIS y FALLA RENAL AGUDA probablemente asociada con sitagliptina (8). Sumado a lo anterior, en una alerta reciente de la FDA se informa que se está revisando la información de Sitagliptina (Januvia®) y Sitagliptina/Metformina (Janumet®) para incluir información de casos reportados de PANCREATITIS AGUDA en los pacientes que consumen tales medicamentos. La agencia norteamericana informa sobre 88 casos presentados después de la comercialización del medicamento y que fueron reportados entre octubre 16 de 2006 y febrero 9 de 2009 (9), algunos diagnosticados como pancreatitis hemorrágica o necrotizante. Aproximadamente la

mitad de estos casos no presentaban factores de riesgo para pancreatitis antes de ocurrir el efecto adverso.

La FDA recomienda a los profesionales de la salud monitorizar a los pacientes medicados con sitagliptina o sitagliptina/metformina con respecto al desarrollo de pancreatitis y discontinuar su uso si se sospecha la presencia de este efecto adverso. También se informa que el fármaco en cuestión no ha demostrado su seguridad en pacientes con historia previa de pancreatitis y no se sabe si estos pacientes tienen un riesgo incrementado de presentar este efecto adverso, por lo que su uso en estos pacientes debe conllevar grandes precauciones (9).

Con base en las recomendaciones de la agencia es importante que los profesionales de salud estén atentos frente a síntomas característicos de la pancreatitis aguda como dolor abdominal intenso y permanente frecuentemente en la región epigástrica y que mejora en posición supina, náusea, vómito, anorexia, fiebre, taquicardia, distensión abdominal, entre otros (10).

Algunos de los exámenes de laboratorio que son útiles en la confirmación del diagnóstico son niveles de amilasa y lipasa séricas (esta última es más específica para pancreatitis) y de enzimas hepáticas: fosfatasa alcalina, bilirrubina, aspartato aminotransferasa, y alanina aminotransferasa para diagnosticar pancreatitis con cálculos biliares. Del mismo modo los profesionales de la salud deben hacer seguimiento de la función pancreática a los pacientes que consumen sitagliptina (10).

Con respecto al lugar en la terapéutica de la sitagliptina, según guías terapéuticas recientes para la diabetes (11) y revisiones encontradas sobre el uso de este medicamento (11) (12), esta podría presentar un beneficio clínico en un número reducido de pacientes que sean intolerantes a la terapia dual con metformina y sulfonilureas, lo cual le da un lugar en la terapéutica limitado. Sin embargo se recomienda considerar la poca evidencia existente sobre seguridad de este fármaco, la seriedad de los efectos adversos ya documentados y las alertas recientes sobre la aparición de pancreatitis aguda con su uso en el momento de considerar el balance beneficio-riesgo. Adicionalmente también se debe recordar que la terapia dual insulina-metformina también es una opción cuando la terapia metformina-sulfonilurea no es tolerada (11)(13) y, aunque puede presentar los efectos adversos de hipoglicemia y aumento de peso que no se han observado con sitagliptina, no presenta los efectos adversos graves que potencialmente puede presentar esta última.

Referencias

- (1) INVIMA: Base de datos de Consulta de Registros Sanitarios "Sitagliptina". [En línea] Bogotá, Colombia: Ministerio de la Protección Social. <<http://www.invima.gov.co>> [Consultado el 29 sept 2009]
- (2) Medscape. Sitagliptin Phosphate. [Base de Datos en Línea] <<http://www.medscape.com/druginfo/monograph?cid=med&drugid=145697&drugname=Sitagliptin+Oral&monotype=monograph>> New York: WebMD Health Professional Network, 2009. [Consultado el 29 sept 2009]
- (3) Richter, B. Bandeira-Etchler, E. Bergerhoff, K. Lerch C. Emerging Role of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in the Management of Type 2 Diabetes [En Línea] Vasc Health Risk Manag. 2008 August; 4(4): 753–768. [Consultado el 30 sept 2009]
- (4) Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. [En Línea] <<http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD006739/frame.html>> Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, (1) Art. No. CD006739. [Consultado el 30 sept 2009]
- (5) Traynor, K. Sitagliptin Products Labeling to Warn of Pancreatitis. [En línea] <<http://www.ashp.org/import/news/HealthSystemPharmacyNews/newsarticle.aspx?id=3188>> Wisconsin, USA: American Society of Health-System Pharmacists ASHP [Consultado el 29 sept 2009]
- (6) Nathan DM. Finding new treatments for diabetes - how many, how fast... How good? [En Línea] N Engl J Med 2007;356:437-40.
- (7) Ligaray, K, Isley, W. Diabetes Mellitus, Type 2. [En Línea] <<http://emedicine.medscape.com/article/117853-overview>> New York: Medscape. WebMD Health Professional Network, 2009. [Consultado el 30 sept 2009]
- (8) Micromedex Healthcare Series. Sitagliptin. [Base de Datos en Línea] New York: Thomson Reuters Healthcare [Consultado el 29 sept 2009]
- (9) FDA Foods and Drugs Administration: Drugs Safety and Evaluations. Acute pancreatitis and sitagliptin (marketed as Januvia and Janumet) [En línea] <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProv>>

iders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm183764.htm > New Hampshire, USA: U.S. Department of Health & Human Services. [Consultado el 29 sept 2009]

(10) Gardner, T. Pancreatitis, Acute. [En Línea]

<<http://emedicine.medscape.com/article/181364-overview> > New York: eMedicine, Medscape. WebMD Health Professional Network. [Consultado el 30 sept 2009]

(11) Nathan, D. *et al.* Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care* [Serial en Internet] 31:1–11, 2008 [Consultado el 09 de Octubre de 2009]

(12) Midlands Therapeutic Review and Advisory Committee. Veredict and Summary Sitagliptin (Januvia®). [en línea] 2008, Abril. [Consultado el 09 de Octubre de 2009] Disponible en: <http://www.keele.ac.uk/schools/pharm/MTRAC/ProductInfo/verdicts/S/Sitagliptin2.pdf>

(13) NPS Radar. Sitagliptin (Januvia) for type 2 diabetes mellitus [en línea]. 2008, Agosto. [Consultado el 09 de Octubre de 2009]