



AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



EDITORIAL

Seguridad de los fármacos basados en incretinas

Safety of drugs based on incretins

Muy recientemente, en julio de 2011, se ha publicado en la revista *Gastroenterology* un artículo titulado «Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies»¹. En él, el grupo de Peter Butler, de la Universidad de California, describe los casos de pancreatitis, cáncer de páncreas y cáncer de tiroides reportados al registro de efectos adversos de la *US Food and Drug Administration* en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tratados con exenatide o sitagliptina entre 2004 y 2009. Como grupo control se incluyeron pacientes con DM2 en tratamiento con algún otro fármaco hipoglucemiante oral (rosiglitazona, nateglinida, repaglinida y glipizida).

En este estudio, con relación al grupo control, el tratamiento con exenatide se asoció a un riesgo de pancreatitis 10 veces superior y el tratamiento con sitagliptina a un riesgo 6 veces mayor. Ambos fármacos casi triplicaron el riesgo de padecer un cáncer de páncreas. El riesgo de cáncer de tiroides también aumentó casi 5 veces en los enfermos tratados con exenatide.

La valoración de cualquier artículo científico tiene que basarse en el análisis de la información que aporta, en este caso, concretamente en la seguridad de 2 fármacos utilizados para el tratamiento de la hiperglucemia de las personas con diabetes, con notable eficacia. Pero en esta ocasión han existido una serie de circunstancias adicionales que creemos que también deben conocerse, ya que en algún momento han parecido más propias de una película de intriga, que de un procedimiento científico encaminado a mejorar la salud de las personas.

En realidad, el artículo que se publica en julio de 2011 aparece en la versión *on line* de la misma revista *Gastroenterology* como «*accepted manuscript*» el 18 de febrero de 2011. La información era similar a la del artículo finalmente publicado y, curiosamente, a pesar de ser potencialmente mediática y de notable relevancia clínica pasó desapercibida para los medios de comunicación y también para los profesionales en general. Los datos aportaban información negativa relativa a fármacos y, por tanto, era de esperar una reacción de la industria farmacéutica. Esta se produjo en forma de 2 cartas dirigidas a Anil Rustgi, Editor Jefe de

Gastroenterology, por parte de los responsables científicos de Novo Nordisk² y de Merck Research Laboratories³ los días 6 y 8 de marzo, respectivamente. Fundamentalmente, la crítica del estudio era respecto a la metodología utilizada, concretamente la fiabilidad de la base de datos. Con relación a las sociedades científicas, que yo sepa, la primera en posicionarse fue la *German Diabetes Society*, que el 4 de marzo recomendó restringir los nuevos tratamientos con análogos de GLP-1 e inhibidores de DPP-IV e informar a los pacientes respecto a los resultados del estudio⁴. Unos días más tarde, la EASD emitió un comunicado en sentido contrario, resaltando los puntos débiles del estudio y recomendando que no se modificara la actitud terapéutica seguida hasta el momento⁵. En este contexto sucedió un hecho insólito. Desapareció la publicación *on line*, para sorpresa de aquellos que lo habíamos visto. Esta fue una decisión de los Editores de *Gastroenterology*, aunque inicialmente se sugirió que los propios autores habían retirado el artículo, hecho que los investigadores desmintieron rotundamente. La maniobra fue cuestionada por otra prestigiosa revista, *British Medical Journal*, que el 11 de abril detalla la secuencia de hechos, en forma de *news*⁶. Finalmente, el professor Rustgi confirma que el artículo será publicado en versión impresa, el mes de julio, tras la revisión definitiva de los autores, negando presiones externas para su retirada⁷.

Realmente, todo lo sucedido no deja de ser anecdótico. Lo importante, desde un punto de vista práctico para los médicos que tratan a personas con diabetes y deben decidir que fármacos utilizar, es qué valor tienen los datos que Elashoff et al.¹ publican en este artículo. La respuesta no es fácil. Quizá deberíamos plantearnos 2 preguntas. La primera, si existe alguna base para justificar los resultados, y la segunda, si las características del estudio nos permiten pensar que los resultados obtenidos se corresponden con la realidad clínica.

Las células exocrinas pancreáticas expresan el receptor de GLP-1 y la administración de GLP-1 tiene efecto sobre estas células. En el animal de experimentación, tanto liraglutide como exenatide producen un aumento de peso del páncreas, probablemente por edema, y modifican

la expresión de genes asociados a pancreatitis, aunque no la susceptibilidad a la pancreatitis inducida⁸. En un reciente estudio efectuado en ratas Sprague-Dawley se ha demostrado que exenatide induce inflamación acinar⁹. En esta línea, el tratamiento con sitagliptina produce replicación ductal, metaplasia ductal y menos frecuentemente pancreatitis, en un modelo de rata con diabetes tipo 2¹⁰. Estos cambios son compatibles con los observados en la pancreatitis crónica en seres humanos¹¹, en quienes los datos existentes son controvertidos. El primer caso de pancreatitis aguda en una persona con DM2 tras el inicio de tratamiento con exenatide se describió en 2006¹². Posteriormente se han reportado otros *case reports* asociados a terapia incretin-mimética¹³⁻¹⁵ hecho que motivó que la FDA considerara exenatide¹⁶ y sitagliptina¹⁷ como fármacos con potencial riesgo de inducción de pancreatitis. Ahora bien, por otro lado en 2 recientes estudios, esponsorizados por Amylin Pharmaceuticals, comparando exenatide o sitagliptina con otros tratamientos antidiabéticos, no se observó ninguna relación entre la terapia incretin-mimética y la aparición de pancreatitis aguda^{18,19}. Tampoco en el análisis hecho por Merck, analizando 19 ensayos clínicos con sitagliptina, en los que se incluyeron más de 10.000 pacientes con DM2, se detectó un aumento del riesgo de pancreatitis aguda²⁰.

Los análogos de GLP-1 aumentan la masa de células beta en los roedores²¹, y esto podría justificar el entretimiento de la progresión de la enfermedad que se asocia a este tipo de tratamiento. Desde un punto de vista especulativo, cabría pensar que este efecto proliferativo aplicado a otros tipos celulares podría ser nocivo e incluso inducir cáncer. De hecho, alguna de las señales celulares activadas por GLP-1 están implicadas en el desarrollo tumoral. Por otro lado, es conocido que la pancreatitis es un factor de riesgo para el cáncer de páncreas, probablemente a través de la inflamación crónica y el aumento del turnover celular²². La información en seres humanos respecto a terapias GLP-1 y riesgo de cáncer de páncreas es prácticamente inexistente y se centra en un análisis de la *Drug Commission of the German Medical Association*²², en cuya base de datos describen 11 pacientes con cáncer de páncreas tratados con exenatide, lo que parece ser superior a lo observado con otro tipo de fármacos hipoglucemiantes. Hay que considerar también que el desarrollo de un cáncer de páncreas requiere 10 años, tiempo superior al que tienen estas terapias en el mercado y que en ningún estudio analizado por las autoridades reguladoras se ha observado un aumento en el cáncer de páncreas en relación con el tratamiento con exenatide o sitagliptina²³. Con relación al cáncer de tiroides la información se sintetiza en la descripción de la asociación de tratamiento con liraglutide y cáncer medular de tiroides en roedores²⁴, pero hay que señalar que en estos animales la expresión del receptor de GLP-1 en las células C del tiroides es muy superior a la de los seres humanos, y no existe ninguna evidencia en la actualidad que sugiera que este hallazgo pueda representar un problema clínico.

En cuanto a la primera pregunta que nos planteábamos, por lo que acabamos de comentar parece que, al menos desde un punto de vista experimental y teórico, existe una base para justificar los resultados hallados en el estudio.

El tema, por tanto, es valorar si las características del estudio, que tiene varios puntos débiles, avalan la información que aporta. Los datos del trabajo se obtienen de una

base de datos nacional de la FDA donde de forma voluntaria se registran los efectos adversos relacionados con fármacos. Es lógico pensar que en un ambiente donde existen comunicaciones científicas relacionando pancreatitis aguda con el uso de exenatide, además de las alertas hechas en este sentido por la propia FDA, los médicos tengan una mayor sensibilidad para identificar el posible problema, y por tanto a reportarlo, que si el enfermo estuviera tratado con otro hipoglucemiante oral. Si esta hipótesis fuera cierta, los resultados no tendrían validez, pero esto no deja de ser una hipótesis. Otro punto débil es la propia fiabilidad del diagnóstico hecho por el profesional que reporta el caso, ya que el sistema acepta la posibilidad de efectuar un determinado diagnóstico sin que se cumplan todos los criterios que formalmente se requerirían según las recomendaciones de las guías clínicas habituales. También disminuye la calidad del estudio el hecho de que por las características de la información existente en la base de datos no se puede ajustar el riesgo de cáncer de páncreas a factores como la obesidad, el consumo de alcohol, el tabaquismo, la historia familiar de cáncer o la pancreatitis crónica. No podemos olvidar que obesidad y diabetes se asocian a un mayor riesgo de cáncer, entre ellos el de páncreas. Con relación al aumento detectado de cáncer de tiroides, la base de datos no permite especificar de qué tipo de cáncer se trata, pero considerando la información experimental, debería ser cáncer medular de tiroides, siendo extraño que un cáncer tan infrecuente haga aumentar el conjunto de los cánceres de tiroides. En mi opinión, todas estas pegas hacen que la respuesta a la segunda pregunta deba ser que las características del estudio no son las ideales para llegar a la conclusión a la que llegan los autores. En realidad en este estudio se demuestra que en pacientes tratados con exenatide o sitagliptina existe una mayor proporción de casos reportados de pancreatitis aguda, cáncer de páncreas y cáncer de tiroides, no una mayor incidencia. En honor de los autores hay que decir que ellos son los primeros en reconocer estos sesgos y que mediante un diseño de doble control han intentado minimizarlos.

En síntesis, estamos ante una situación generada por un estudio independiente, que desgraciadamente recuerda otros momentos vividos en los últimos años, con otros fármacos. La información de este trabajo puede ser de una gran relevancia clínica, pero hay que tener en cuenta que la línea terapéutica de GLP-1 es, a mi entender, muy importante en el relativamente escaso arsenal terapéutico de que disponemos en DM2 y por tanto, hemos de ser muy cautos a la hora de analizar informaciones que puedan estigmatizar su uso. Esto no quiere decir que debamos ignorarlas, simplemente que hemos de valorarlas en el contexto en que se han generado y ser especialmente sensibles a las nuevas informaciones que puedan aparecer en este sentido. Siempre pediremos que se realicen estudios prospectivos analizando aspectos de seguridad farmacológica, que pueden no detectarse en los ensayos clínicos previos a su comercialización, independientes de la industria farmacéutica²⁵, pero esto sabemos que es difícil y mientras no tengamos esta información, lo único que nos queda como profesionales, es utilizar nuestro sentido común, decidiendo en función de un criterio en el que la opinión del enfermo deberá ser especialmente tenida en cuenta.

Bibliografía

1. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141:150–6.
2. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/Letter_to_the_Editor_in_Chief_of_Gastroenterology_regarding_Elashoff_et_al_manuscript_2.pdf.
3. www.fkdb.net/downloads/stellungnahme-merck-elashoff-2011-03-10.pdf.
4. Danne T, on behalf of the DDG Executive Board and Diabetes DE. Disponible en: http://www.deutsche-diabetesgesellschaft.de/redaktion/news/DDGStellungnahmeElashoff_4.314.
5. www.easd.org/easdwebfiles/statements/Elashoff.Commentary.pdf.
6. Hawkes N. Journal withdraws article after complains from drug manufacturers. *BMJ*. 2011;342:d235.
7. Rustgi AK. Journal's withdrawal of article. *Gastroenterology* study not withdrawn from publication. *BMJ*. 2011;342:d2721. DOI:10.1136/bmj.d2721.
8. Koehler JA, Baggio LL, Lamont BJ, Ali S, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor activation modulates pancreatitis-associated gene expression but does not modify the susceptibility to experimental pancreatitis in mice. *Diabetes*. 2009;58:2148–61.
9. Nachnani JS, Bulchandani DG, Nookala A, Herndon B, Molteni A, Pandya P, et al. Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas. *Diabetologia*. 2010;53:153–9.
10. Matveyenko AV, Dry S, Cox HI, Moshtaghian A, Gurlo T, Galasso R, et al. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the HIP rat model of type 2 diabetes, interactions with metformin. *Diabetes*. 2009;58:1604–15.
11. Bhanot UK, Moller P. Mechanisms of parenchymal injury and signaling pathways in ectatic ducts of chronic pancreatitis: implications for pancreatic carcinogenesis. *Lab Invest*. 2009;89:489–97.
12. Denker PS, Dimarco PE. Exenatide (exendin-4)-induced pancreatitis: a case report. *Diabetes Care*. 2006;29:471.
13. Tripathy NR, Basha S, Jain R, Shetty S, Ramachandran A. Exenatide and acute pancreatitis. *J Assoc Physicians India*. 2008;56:987–8.
14. Lee PH, Stockton MD, Franks AS. Acute pancreatitis associated with liraglutide. *Ann Pharmacother*. 2011;45:e22.
15. Girgis CM, Champion BL. Vildagliptin-induced acute pancreatitis. *Endocr Pract*. 2011;17:e48–50.
16. Cure P, Pileggi A, Alejandro R. Exenatide and rare adverse events. *N Engl J Med*. 2008;358:1969–70, discussion 1971–1962.
17. Sitagliptin (marketed as Januvia and Janumet)—acute pancreatitis. 2009 [acceso 10 agosto 2011]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm183800.htm>.
18. Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M, Hoffman C, Clifford CR, Quinn SG, et al. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:559–66.
19. Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:1019–27.
20. Engel SS, Williams-Herman DE, Golm GT, Clay RJ, Machotka SV, Kaufman KD, et al. Sitagliptin: review of preclinical and clinical data regarding incidence of pancreatitis. *Int J Clin Pract*. 2010;64:984–90.
21. Brubaker PL, Drucker DJ. Minireview: glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. *Endocrinology*. 2004;145:2653–9.
22. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (Drug Commission of the German Medical Association). "Aus der UAWDatenbank": Pankreaskarzinome im Zusammenhang mit Exenatid(Byetta®). *Dtsch Arztebl*. 2011; 108:A-1080.
23. Scientific discussion [acceso 3 Mayo 2011] Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/docs>.
24. Victoza® (liraglutide injection): human relevance of rodent thyroid C-cell tumors [acceso 26 abril 2011]. Disponible en: <http://www.fda.gov>.
25. Gale EA. Collateral damage: the conundrum of drug safety. *Diabetologia*. 2009;52:1975–82.

Enric Esmatjes Mompó

Unidad de Diabetes, IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer), Hospital Clínic, Barcelona, España

Correo electrónico: esmatjes@clinic.ub.es