

Programa provincial de Uso Racional de Medicamentos TDF

12 de octubre de 2010

En este número

- 1 ISRS y hemorragia digestiva
- 1 Datos ocultos de gabapentina
- 4 Sibutramina...
- 4 Inhibidores DPP4

Riesgo de hemorragia gastrointestinal grave con fármacos antidepresivos recientes en el mercado (adaptado de Worst Pills Best Pills Newsletter abril 2010)

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden interferir la agregación plaquetaria según evidencias de estudios *in vitro*. Un estudio clínico mostró que aumentan el riesgo de sangrado gastrointestinal en 1,2 a 1,8 veces y puede llegar hasta 8 veces en combinación con AINE.

Gabapentina para el dolor: nuevas evidencias procedentes de datos ocultos

(Gabapentin for pain: New evidence from hidden data) *Therapeutics Initiative*, julio-diciembre 2009
Extracto de la traducción de "Salud y Fármacos"

Introducción

Gabapentina (Neurontin) obtuvo la licencia de comercialización en Canadá en el año 1993 como tratamiento adyuvante para la epilepsia. En 1998, dos estudios controlados a doble ciego, aleatorizados, (EDCAC) sugirieron un efecto leve analgésico del fármaco gabapentina en la neuropatía periférica diabética dolorosa (NPDD) [1] y en la neuralgia post-herpética (NPH) [2]. A partir de entonces, se extendió el uso no aprobado de gabapentina para el dolor, la migraña e incluso como —estabilizador del humorll [3].(...)

Cómo Neurontin se convirtió en un super ventas

Gabapentina nunca obtuvo un éxito comercial importante como anticonvulsionante. En 1995, el equipo de marketing de Parke-Davis propuso un programa experimental para analizar las afirmaciones anecdóticas de la eficacia para el dolor neuropático y otros síndromes. Los resultados de la investigación serían publicados si estos —eran positivosll[8].

Inmediatamente después de las publicaciones en JAMA en 1998, Parke-Davis lanzó un programa de publicación selectiva y de márketing intensivo, con la colaboración de los líderes de opinión más destacados (LOMD) [9]. Un testimonio jurado indicó que Parke-Davis utilizó a sus enlaces con los clínicos, los representantes de ventas, y a los LOMD para promocionar las ventas de Neurontin "para todo"[10]. Las ventas anuales de gabapentina en el año 2003 en EE. UU. pasaron de US\$98 millones a US\$2.700 millones anuales.

Un aumento gradual de lo que se incluye bajo la categoría de "dolor neuropático" se convirtió en el mercado más duradero para gabapentina, reforzado por las guías clínicas que hacían referencia a gabapentina como "tratamiento de primera línea"[11](...)

En un juicio civil por presunto fraude por haber hecho propaganda de Neurotin para usos no autorizados antes de 2004 [12] un juzgado estadounidense en Boston tiene programada una audiencia febrero de 2010 en la que se presentaran pruebas detalladas de los EDCAC publicados y no publicados sobre gabapentina para el tratamiento del dolor y otros usos no aprobados.

Reevaluación incluyendo los estudios no publicados

Las pruebas ante el jurado de Boston incluirán una evaluación crítica del 2008 y un meta-análisis de todos los estudios aleatorizados controlados (EAC) conocidos de gabapentina sobre el dolor agudo y neuropático crónico, incluyendo informes detallados de los estudios que solo se hicieron públicos mediante el litigio estadounidense. Estos datos están disponibles en la base de datos de los documentos de la industria farmacéutica que tiene la Universidad de California en San Francisco (UCSF) [13].

Los EDCAC tuvieron una duración típica de 2-8 semanas, y los pacientes se seleccionaron cuidadosamente para eliminar muchas comorbilidades, como las enfermedades renales. Los estudios emplearon dosis fijas de gabapentina que variaron de un estudio a otro o bien efectuaron ajustes de la dosis, con una dosis máxima típica de 1.800-2.400 mg/día.

Dolor "neuropático" crónico:

Beneficios: Nueve estudios (n=1.917) evaluaron la reducción media del dolor desde el inicio. La gabapentina redujo la puntuación media ponderada del dolor en -0,78 (-0,99, -0,58) puntos en comparación con el placebo en una escala de 0 a 10 puntos. Siete estudios (n=1.971) evaluaron la —mejoría moderada o importante— notificada por los pacientes: gabapentina 37,7%, placebo 20,2%; diferencia 17,5%, NNT=6. Tres ensayos (n=1.028) evaluaron el porcentaje de pacientes que alcanzaron al menos una reducción del 50% en la puntuación del dolor: gabapentina 31,4%, placebo 18,4%; diferencia 13%, NNT=8. La eficacia fue superior en la NPH que con otros síndromes algícos.(...)

Dolor nociceptivo agudo:

Cuatro EDCAC (n=1.371) compararon gabapentina con placebo, acetaminofén / paracetamol, naproxeno e hidrocodona, solo o en combinación para el tratamiento del dolor agudo tras una extracción dental, cirugía ortopédica o exacerbaciones de la osteoartritis. Al contrario que los analgésicos convencionales, gabapentina no fue eficaz para el tratamiento del dolor agudo. Estos estudios nunca fueron publicados.

Dosis dependencia:

Múltiples EDCAC no aportaron pruebas de que dosis mayores confirieran una analgesia mayor, mientras que la toxicidad se muestra claramente dosis -dependiente [13,14]. (...)

Conclusiones y recomendaciones

Una promoción engañosa elevó la gabapentina a la categoría de productos de grandes ventas; las evidencias científicas sugieren que gabapentina ejerce un papel menor en el control del dolor.

Gabapentina reduce el dolor neuropático en menos de un punto en una escala de puntos de 0 a 10 y beneficia aproximadamente a un 15% de los pacientes cuidadosamente seleccionados (NNT=6,8). Una proporción similar de pacientes experimentan efectos adversos (NND=8).

Se puede realizar un test de beneficio-daño después de 1-2 días a dosis bajas (100-900 mg/día). El beneficio no aumenta con dosis mayores o con el tiempo. Los opioides aportan un mayor alivio del dolor neuropático crónico, con efectos adversos cualitativamente diferentes. Debe emplearse especial cuidado en personas con riesgo de deterioro cognitivo, trastornos del equilibrio, caídas o cuando el edema no es deseable (p. ej., enfermedad vascular periférica en personas de edad avanzada).

Los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con gabapentina deben someterse a una reevaluación al menos cada 2 meses. La corta semivida de eliminación permite la reevaluación del beneficio versus daño interrumpiendo la administración del fármaco durante 1-2 días (durante más tiempo si hay un deterioro de la función renal).

Gabapentina carece de efectos sobre el dolor nociceptivo agudo. Los beneficios y daños de pregabalina son similares a los de gabapentina, a un mayor coste.

Referencias

- Backonja M., Beydoun A, Edwards KR et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280(21): 1831-6. <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/280/21/1831>
- Rowbotham M, Harden N, Stacey B et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837-42. <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/280/21/1837>
- Landefeld CS, Steinman MA. The Neurontin legacy – marketing through misinformation and manipulation. *N Engl J Med* 2009; 360(2):103-6
- Therapeutics Letter #33 (December 1999 - February 2000). Treatment of pain in the older patient . <http://www.ti.ubc.ca/letter33>
- Wiffen PJ, McQuay HJ, Rees J, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD005452. DOI: 10.1002/14651858.CD005452.
- Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med* 2009; 361(20): 1963-71.
- Drug Industry Document Archive at the University of California San Francisco. <http://dida.library.ucsf.edu/>
- Brandicourt O. Neurontin Marketing Assessments. July 31, 1995. <http://dida.library.ucsf.edu/tid/qhb00a10>
- Steinman MA, Bero LA, Chren MM, Landefeld CS. Narrative review: the promotion of gabapentin: an analysis of internal industry documents. *Ann Intern Med* 2006; 145:284-293.
- Disclosure of Information by Relator David P Franklin: Pursuant to 31 USC 3730 b(2), accessible <http://dida.library.ucsf.edu/tid/abb00a10>
- O'Connor A, Dworkin R. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Amer J Med* 2009; 122(10 Suppl): S22-32. doi:10.1016/j.amjmed.2009.04.007.
- News items, e.g. <http://www.cbc.ca/health/story/2010/02/22/gabapentin-neurotonin-lawsuit.html?ref=rss#socialcomments>
<http://news.bbc.co.uk/2/hi/business/8234533.stm>,
<http://www.nytimes.com/2008/10/08/health/research/08drug.htm>
- Perry T. Neurontin: expert opinion on efficacy and effectiveness for pain. <http://dida.library.ucsf.edu/tid/oxx18p10>
- Allredge B. Expert consultant report. http://dida.library.ucsf.edu/search?query=cs%3ANeurontin*&ct=11
- Dworkin R, Barbano R, Tying SK et al. A randomized, placebo-controlled trial of oxycodone and of gabapentin for acute pain in herpes zoster. *Pain* 2009; 142(3): 209-17. [http://www.painjournalonline.com/article/S0304-3959\(08\)00761-6](http://www.painjournalonline.com/article/S0304-3959(08)00761-6)
- Gilron I, Bailey J et al. Morphine, Gabapentin, or their Combination for Neuropathic Pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324-34. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/13/1324>
- See Perry T in reference 13 (above) at page 219/366.
- Gilron I, Bailey J et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled crossover trial. *Lancet* 2009; 374(9697): 1252-1261. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61081-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61081-3/fulltext)
- Sandercock D, Cramer M, Wu J, Chiang Y-K, Biton V, Heritier M. Gabapentin extended release for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2009; 32: e20. <http://care.diabetesjournals.org/content/32/2/e20.long> See also press releases from 2007, 2008, 2009: <http://investor.depomedinc.com/phoenix.zhtml?c=97276&p=irol-news&nyo=0>
- CEDAC final recommendation. Pregabalin resubmission (Lyrica – Pfizer Canada Inc). Indication: Neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Lyrica%20Resubmission_September_25-2009.pdf

Sibutramina retirada del mercado en EE.UU

El 8 de octubre la FDA comunicó la retirada del mercado de Meridia[®] (Sibutramina) de manera voluntaria por el fabricante, laboratorios Abbot, luego del pedido del organismo. La decisión obedece a los resultados del estudio SCOUT que mostró sólo modestos cambios de peso, pero un aumento del 16% de eventos cardiovasculares que incluyen eventos coronarios y cerebrales fatales y no fatales.

Si bien en el estudio el grupo de pacientes es diferente al grupo de pacientes para los que estaba aprobada la sibutramina, los cuestionamientos sobre su seguridad son grandes por lo que se llegó a esta decisión.

Hasta la fecha no se tienen noticias que ANMAT se haya expedido nuevamente sobre la droga, pero **se recomienda no utilizar sibutramina en base a los datos actuales y discontinuar el tratamiento en los pacientes que la reciben.**

La droga no recibirá cobertura de Acción Social o PROFE en virtud de su riesgo cardiovascular.



Fuente:

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm228812.htm>

Inhibidores de la DPP-4

Introducción

Los inhibidores de la dipeptidil dipeptidasa 4 (DPP4) son nuevos hipoglucemiantes que prolongan la vida media del péptido simil glucagón tipo 1 (GLP-1). Este péptido estimula la liberación de insulina dependiente de glucosa en el período postprandial. Por lo tanto, su uso sólo está aprobado para la diabetes tipo 2.

Los inhibidores de la DPP4 prolongan la vida media del GLP 1 y estimulan la liberación de insulina dependiente de glucosa

La DPP4 es la enzima que degrada al GLP-1.

Las drogas comercializadas son **sitagliptina**, **vildagliptina** y **saxagliptina**. Alogliptina está en desarrollo.

Evidencias sobre el tema:

La Colaboración Cochrane realizó una revisión sistemática sobre la efectividad de estas drogas en 2008 y en 2010 NICE realizó un documento que tomó como base esa revisión analizando también los estudios posteriores.

Pueden usarse como monoterapia (en EEUU) o sólo en combinación como lo ha aprobado Reino Unido.

El documento del NICE incluyó comparaciones de las gliptinas con metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas e insulina, siempre en combinación y no como monoterapia, por considerarlo irrelevante, al igual que los ensayos que la comparan con placebo, para la práctica clínica, pues no son comparadores adecuados.

Los estudios que las comparan como monoterapia con otros agentes **no mostraron ninguna ventaja** ni en el control metabólico ni en la disminución de peso. En este último punto la diferencia de la ganancia de peso es positiva cuando se la compara con placebo, y es menor al compararla con glitazonas.

Por supuesto, todavía no hay estudios largos que permitan conocer sus efectos sobre las complicaciones crónicas.

Sólo cuatro ensayos reunieron los criterios de inclusión para la evaluación del NICE. La adición de estas drogas al tratamiento que ya recibe el paciente (metformina o sulfonilureas) no agrega ventajas a la luz de los conocimientos actuales.

Este grupo de drogas podría tener efectos favorables en la preservación de la función y la masa de células β , pero pocos ensayos han mostrado pruebas indirectas de ello y permanece siendo un postulado teórico hasta el momento. Se ha observado un aumento en el número de infecciones respiratorias altas con sitagliptina y vildagliptina aunque con ésta última sin significación estadística.

Por el momento, son drogas de muy reciente aparición para valorar totalmente su perfil de seguridad y su potencial en el tratamiento de la diabetes, y no cuentan cobertura en el ámbito de la provincia por Acción Social o PROFE.



Bibliografía:

Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation *Health Technology Assessment* 2010, Vol. 14: N° 36

Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006739. DOI: 10.1002/14651858.CD006739.pub2