

FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA DE ANTIDIABÉTICOS ORALES EN PACIENTES AMBULATORIOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 QUE CONCURREN A UN HOSPITAL PÚBLICO DE LA CIUDAD DE CORRIENTES

Daisi Soledad: Vicentin, Claudia Virginia Vittar, Silvia Beatriz Gorban de Lapertosa, Jorge Raúl Cialzeta.

Correo electrónico: daisivicentin@gmail.com

Lugar de trabajo: Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste. Hospital "Dr. José R. Vidal".

RESUMEN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad cuyo manejo es complejo y requiere de un enfoque individualizado, para lo que se dispone de fármacos antidiabéticos que pueden utilizarse en monoterapia o en asociación. Este tratamiento no se encuentra exento de riesgos y pueden ocurrir reacciones adversas (RA) de distinta gravedad. El objetivo fue identificar la existencia de RA relacionadas al uso de antidiabéticos orales (ADO) en pacientes ambulatorios que concurren al Servicio de Diabetes de un hospital universitario. Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal durante septiembre 2018 a junio 2019. Se incluyeron a los pacientes mayores de 16 años tratados con ADO que presentaron alguna RA relacionada a sus usos. Para la recolección de los datos se utilizó una planilla con las siguientes variables: características demográficas, hemoglobina glicosilada, índice de masa corporal, tipo de ADO, tipo de RA, mecanismo de producción, imputabilidad y gravedad. Los datos se volcaron a una planilla de Excel para su análisis estadístico. Se registraron 25 pacientes, 76% eran mujeres; la media de edad fue de 51.32 ± 22.63 años. El 84% recibían tratamiento con un solo tipo de ADO. Las RA más frecuentes fueron diarrea (31%), distensión abdominal (18%); hipoglucemia leve (11%). Si bien estas RA detectadas son esperadas y conocidas, es importante que el equipo médico realice una valoración individual, planteando objetivos consensuados con el paciente con el fin de prevenir y/o minimizar las RA, garantizando así su seguridad y con ello la calidad de vida del paciente.

Palabras Clave: reacciones adversas, antidiabéticos orales, Diabetes Mellitus tipo 2.

SUMMARY

Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) is a disease whose management is complex and requires an individualized approach, for which there are antidiabetic drugs that can be used alone or in association. This treatment is not without risks and adverse reactions (AR) of different severity may occur. The objective was to identify the existence of AR related to the use of oral antidiabetics (ADO) in outpatients who concur to the Diabetes Service of a university hospital. An observational, descriptive, cross-sectional study was conducted during September 2018 to June 2019. Patients older than 16 years treated with ADO who presented any AR related to their uses were included. For the data collection, a form with the following variables was used: demographic characteristics, glycosylated hemoglobin, body mass index, type of ADO, type of AR, production mechanism, imputability and severity. The data was turned over to an Excel spreadsheet for statistical analysis. 25 patients were registered, 76% were women. The mean age was 51.32 ± 22.63 years. 84% received treatment with only one type of ADO. The most frequent RA were diarrhea (31%), abdominal distension (18%); mild hypoglycemia (11%). Although these detected ARs are expected and known, it is important that the medical team carry out an individual assessment, setting goals agreed with the patient in order to prevent and / or minimize the RA, thus guaranteeing their safety and thus the quality of life of the patient.

Keywords: adverse reactions, oral antidiabetics, Type 2 Diabetes Mellitus.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) se considera una de las enfermedades crónicas con mayor impacto en la calidad de vida de la población mundial y constituye un verdadero problema de salud¹. Es una enfermedad cuyo manejo es complejo y requiere de un enfoque individualizado en el que deben considerarse la promoción de estilos de vida saludables, la educación sanitaria, el control de las cifras de glucemia y de los factores de riesgo cardiovascular².

En cuanto al tratamiento farmacológico, se dispone de una serie de fármacos antidiabéticos que pueden utilizarse en monoterapia o en asociación combinada³. Este tratamiento no se encuentra exento de riesgos y pueden ocurrir reacciones adversas a medicamentos (RAM) de distinta seriedad⁴, que se ponen de manifiesto durante las diferentes fases de investigación de un fármaco, así como luego de su comercialización. Por ello, con el objeto de investigar el comportamiento del medicamento luego de que su uso es aprobado, se han creado Sistemas de Farmacovigilancia.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la Farmacovigilancia como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos (EA)

de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. Comprende también a los productos hemoderivados, las vacunas, las hierbas, los materiales, insumos y dispositivos de uso médico (elementos de Tecnovigilancia). La Farmacovigilancia Intensiva es un método que consiste en obtener información de sospecha de las RAM de manera sistemática, de calidad y completa, caracterizada por su elevada sensibilidad y fiabilidad; especialmente cuando se hace necesario determinar la frecuencia de las RAM, identificar factores predisponentes, patrones de uso de medicamentos, entre otros. Permite controlar con profundidad los pacientes asistidos por un centro de salud, y así determinar la incidencia de las RAM y los factores que la predisponen^{5,6}.

Según la OMS, una RAM es cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica^{7,8}.

Entre las principales reacciones adversas (RA) de los antidiabéticos orales se encuentran la hipoglucemia y las molestias gastrointestinales, como el dolor abdominal, la diarrea y las náuseas, primordialmente. En menor frecuencia, pero de mayor severidad se encuentra la acidosis láctica, por lo que, está claro que, todos estos medicamentos pueden provocar EA, y por ello es fundamental que el paciente diabético conozca cuales son, con el fin de poder detectarlos y si es posible, prevenirlos⁹.

Objetivos

Objetivo general: Describir las reacciones adversas relacionadas al uso de antidiabéticos orales en pacientes ambulatorios que concurren al Servicio de Diabetes de un hospital universitario.

Objetivos específicos: Identificar las características demográficas de los pacientes con diabetes; caracterizar los niveles de control glucémico mediante el valor de la hemoglobina glicosilada (HbA1c); determinar el estado nutricional mediante el índice de masa corporal (IMC); identificar las reacciones adversas asociadas al uso de antidiabéticos orales; establecer la frecuencia de las reacciones adversas y analizarlas según mecanismo de producción, gravedad e imputabilidad; describir los medicamentos involucrados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal en el servicio de diabetes del Hospital "Dr. José R. Vidal" durante el periodo comprendido entre septiembre de 2018 y junio del 2019.

Se incluyeron todos los pacientes ambulatorios mayores de 16 años con diagnóstico de DM2 tratados con antidiabéticos orales que presentaron alguna reacción adversa relacionada con su uso (casos); se excluyeron los pacientes tratados con insulina humana y sus análogos. Para la recolección de los datos se utilizó una planilla confeccionada a tal fin con las siguientes variables: características demográficas (sexo, edad), HbA1c, IMC, tipo de antidiabético oral, tipo de RAM, mecanismo de producción, imputabilidad y gravedad.

Tipos de antidiabéticos orales: Sulfonilureas; Secretagogos de acción rápida -glinidas-; Inhibidores de alfa-glicosidasa; Análogos del GLP-1; Biguanidas; Glitazonas -Tiazodinadionas-; Incretinas -inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4-; Inhibidores del cotransportador de glucosa tipo 2.

Control glucémico según el valor de la HbA1c: mal control glucémico (HbA1c > 7.1 %), buen control glucémico (HbA1c = o < 7%).

Mecanismo de producción según la clasificación de Rawlins y Thompson: tipo A (acciones del medicamento) o augmented, aquellas debidas a los efectos farmacológicos y dosis dependientes; y tipo B (reacciones del paciente) o bizarro, sucedidas en una minoría de pacientes y con mínima o ninguna relación con la dosis.

Imputabilidad según la clasificación convencional propuesta por Seidler: probada o definida; probable; posible; y no relacionada o dudosa.

La gravedad de las RAM clasificadas en letales, graves; moderadas y leves.

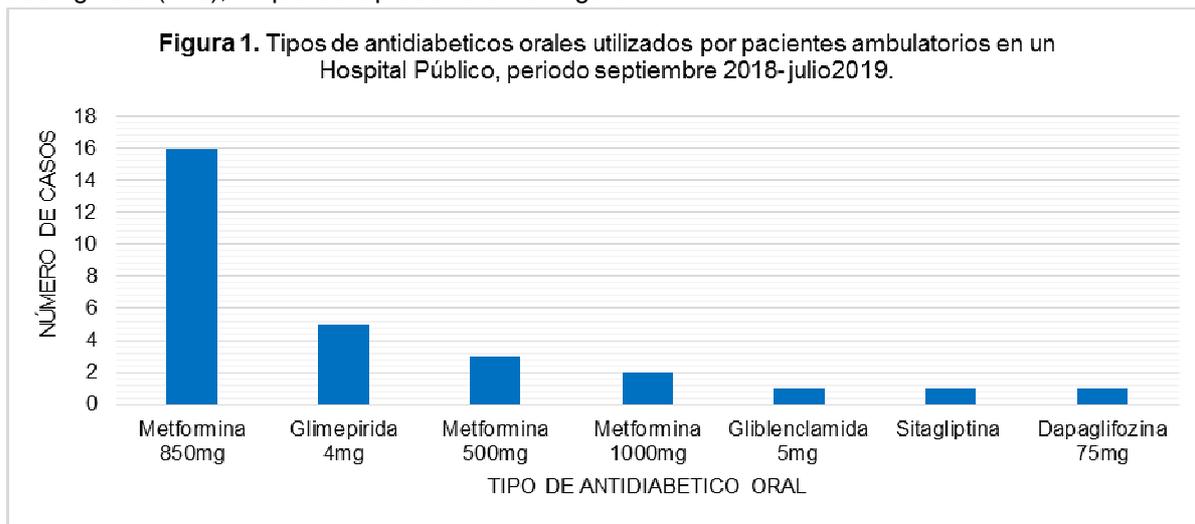
Una vez recolectados los datos, se volcaron en una planilla de cálculo de Microsoft Excel para su posterior análisis estadístico. Resguardo ético: no se incluyó ninguna variable que pudiera permitir la identificación de los pacientes ni del médico que prescribió el fármaco para asegurar la confidencialidad de los datos.

RESULTADOS

Se registraron en total 25 pacientes que presentaron RA asociadas al tratamiento con antidiabéticos orales, de los cuales el 76% eran mujeres; la media de edad fue de 51.32 ± 22.63 años (25-73 años). El promedio de IMC en los pacientes fue 31.02 ± 6.87 kg/m².

De total de la serie de casos, 16 presentaban registro en el último año del valor de HbA1c, de los cuales el 63% (n=10) de los pacientes presentaban un mal control y 38% (n=6) buen control glucémico.

El 84% (n=21) de los pacientes recibían tratamiento con un solo tipo de antidiabético, mientras que el 16% (n=4) recibía tratamiento combinado. Los tres tipos de antidiabéticos más utilizados fueron en orden decreciente: Metformina 850 mg 55% (n=16), Glimepirida 4 mg 17% (n=5), Metformina 500mg 10% (n=3), lo que se representa en la Figura 1.



Las RA más frecuentes relacionados con el uso de metformina fueron: diarrea (31%), distensión abdominal (18%) y meteorismo (16%); mientras que la RA más frecuente reportada por el uso de sulfonilureas fue la hipoglucemia leve (11%). Todas las RAM detectadas se detallan en la Tabla I.

Tabla I. Tipos de RAM y su frecuencia.

TIPO DE RAM.	N (%)
DIARREA.	14 (31%)
DISTENSIÓN ABDOMINAL.	8 (18%)
METEORISMO.	7 (16%)
HIPOGLUCEMIA LEVE.	5 (11%)
NÁUSEAS.	4 (9%)
MAREOS; VÓMITOS.	2 (4%)
RASH CUTÁNEO; URTICARIA; PÉRDIDA DE PESO.	1 (2%)

De acuerdo con el mecanismo de producción, se registró una RAM de tipo B, producida por Sitagliptina; las demás RAM resultaron de tipo A. En relación a su imputabilidad, todas resultaron probables. Teniendo en cuenta la gravedad se registró una única RAM moderada y el resto se clasificaron como leves.

DISCUSIÓN

Se describe la detección de RA producidas tras el tratamiento con antidiabéticos orales en pacientes con diagnóstico de DM2. En nuestra serie de casos, la principal RA detectada fue la diarrea, presentándose en un 31%, lo que coincide con estudios previos, llevados a cabo en Chile, por la Dra. Rodríguez et al en el año 2015 y en España, por la Dra. Jiménez Serranía en el año 2012, donde también fue la principal RAM registrada^{4,10}. La segunda RA más frecuentemente encontrada en la serie de casos fue la distensión abdominal, registrándose en un 18%, en contraste con lo informado por la Dra. Rodríguez et al en Chile y la Dra. Jiménez Serranía en España, donde la segunda RA fue la

hipoglucemia, registrándose en un 18% y 6.9%, respectivamente ^{4,10}. En relación al meteorismo, la prevalencia en nuestra serie de casos fue 16%, inferior a lo reportado en un estudio llevado a cabo por la Lic. Sandoval Castro, en Managua, Nicaragua en el año 2015, donde se presentó en un 79%¹¹.

CONCLUSIÓN

Las RA gastrointestinales, especialmente la diarrea, y la hipoglucemia, continúan siendo las RAM más frecuentes. Si bien estas RA detectadas son esperadas y conocidas, es importante que el equipo médico realice una valoración individualizada; donde la elección del tratamiento va a depender de la potencia del fármaco para reducir la HbA1c, del riesgo de inducir hipoglucemias y del grado de control previo, de la influencia en el peso corporal y de la dislipemia, del impacto sobre la glucemia basal o prandial, de las complicaciones o enfermedades asociadas que presente el paciente, del riesgo de RA, de la tolerancia y del costo. Además, el equipo de salud debe plantear objetivos consensuados con el paciente con el fin de prevenir y/o minimizar dichas RA, garantizando así su seguridad y con ello la calidad de vida del paciente.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Reyes Sanamé FA, Perez Alvarez ML, Figueredo EA, Estupiñam MR, Jimenez Rizo Y. Tratamiento actual de la Diabetes Mellitus tipo 2. CCM de Holguín mediographic.com [en línea]. 2016 [Acceso 15 de julio de 2019]; 20 (1): 99-100. Disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/correo/ccm-2016/ccm161i.pdf>
2. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Pautas para el tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2. Generalitat Valenciana [en línea] 2018 [Acceso 28 de mayo 2020]. Disponible en: http://www.san.gva.es/documents/152919/188718/20180510_Pautas+para+el+tratamiento+farmacol%C3%B3gico+de+la+diabetes+mellitus+tipo+2.pdf
3. Menéndez Torre E et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Revista Nefrología Organismo oficial de la Sociedad Española de Nefrología Scielo [en línea] 2011 [Acceso 16 de julio de 2019]; 31(1):17-26. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v31n1/especial2.pdf>
4. Rodríguez A, Mena Roa D. Perfil de Reacciones Adversas Medicamentos (RAM) asociadas a Hipoglucemiantes (HG) durante el período 2012-2015, en Chile. Instituto de Salud Pública de Chile Boletín de Farmacovigilancia [en línea] 2016 [Acceso 16 de julio de 2019]; N°8. Disponible en: <http://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/08/images/parte04.pdf>
5. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Organización Mundial de la Salud [https://www.who.int/en/\[en línea\] 2004 \[Acceso 16 de mayo de 2020\] 9: 1-6. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68862/WHO_EDM_2004.8_spa.pdf;jsessionid=2045FF311DF62DEA5ED287CAC77BF7E1?sequence=1](https://www.who.int/en/[en línea] 2004 [Acceso 16 de mayo de 2020] 9: 1-6. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68862/WHO_EDM_2004.8_spa.pdf;jsessionid=2045FF311DF62DEA5ED287CAC77BF7E1?sequence=1)
6. Administración nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica. Disposición ANMAT Nro 2552/1995. ANMAT [en línea] 1995 [Acceso 16 de mayo de 2020] Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/normativa/Disp2552-95.pdf>
7. Comité de expertos. International drug monitoring: The role of national centres. Tech Rec Ser No 498. Ginebra. Organización Mundial de la Salud. 1972.
8. Malgor LA, Valsecia M. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. Farmacología Médica Facultad de Medicina UNNE [en línea] XXXXXXXXXX [Acceso marzo 2019]. Vol 5.. 135-148. Disponible en: https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/13_farmacovigi.pdf
9. Zárate A, Islas S, Saucedo R. Eficacia y Efectos Adversos de los antidiabéticos orales. GMM www.anmm.org.mx [en línea]. 2014 [Acceso 15 de julio de 2019]; 150:5-7. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2014/n1/GMM_150_2014_1_005-007.pdf
10. Jimenez Serrania MI. Farmacoepidemiología de los antidiabéticos en España, 2000-2008. Universidad de Salamanca <https://www.usal.es/> [en línea]. 2012 [Acceso 17 de julio de 2019]; 219-337. Disponible en: https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/121177/DMPSPMM_JimenezSerranialsabel_Tesis.pdf?sequence=3&isAllowed=y
11. Sandoval Castro F. Reacciones adversas al inicio del tratamiento con metformina 500 mg tableta en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo II entre las edades de 40 a 81 años atendidos en el centro de salud "Villa Libertad", junio-julio del 2014. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua [en línea] 2015 [Acceso 15 de julio de 2019]. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/6452/1/63307.pdf>