



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Estudio de eventos adversos asociados al consumo de diferentes antidiabéticos en Colombia entre 2013 – 2018

Arley Pino Muñoz

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia
Bogotá, Colombia
2020

Estudio de eventos adversos asociados al consumo de diferentes antidiabéticos en Colombia entre 2013 – 2018

Arley Pino Muñoz

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Magister de Farmacología

Director (a):

Claudia Vaca (Msc. Farmacoepidemiología)

Codirector (a):

Roxana Patricia de las Salas Martínez

Línea de Investigación:

Farmacoepidemiología

Grupo de Investigación:

RAM (Red para el uso Adecuado de Medicamentos)

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia

Bogotá, Colombia

2020

*El mejor médico es el que conoce la inutilidad
de la mayor parte de las medicinas*

Benjamin Franklin

Agradecimientos

Quiero brindar un gran agradecimiento a Ana María Pedraza coordinadora del grupo de farmacovigilancia del instituto nacional de farmacovigilancia (INVIMA), sin su apoyo no se hubiera podido completar este proyecto, muchas gracias por el apoyo y gestión en la obtención de la base de datos del INVIMA.

A mis profesores quienes me inspiraron cada día sobre la importancia de la farmacovigilancia. A mi directora y codirectora quienes me brindaron su apoyo y guía respecto a este proyecto de tesis.

A mis familiares, Junior quien indudablemente siempre estuvo a mi lado y me apoyo a culminar sin importar las dificultades presentes y con su guía legal hizo que este proyecto fuera mucho más fácil.

A mi jefe David Arango del grupo de farmacovigilancia de Novo Nordisk S.A, quién a pesar de no dar un apoyo a este trabajo de manera directa, por su flexibilidad me permitió tener el espacio necesario para poderlo terminar.

Resumen

Objetivo: Realizar un estudio de eventos adversos (EA) en relación con el consumo de diferentes antidiabéticos en el periodo 2013-2018.

Métodos: estudio de corte trasversal retrospectivo utilizando las bases nacionales de ventas de medicamentos (SISMED) y los reportes de Eventos Adversos (INVIMA) de los actores de la red Nacional de Farmacovigilancia. Se calculó la Dosis Diaria Definida (DDD) por 1000 hab./día, número de reportes de EA, SOC afectado, seriedad y evaluación de causalidad. Se identificaron señales con el método de razón de notificación proporcional (PRR). Se comparó el consumo expresado en DDD por 1000 hab./día con el número de EA notificados.

Resultados: Se revisaron 1.066 registros de ventas y 1739 reportes de EA. De acuerdo a los datos registrados los iDPP-4 son los más consumidos (DDD= 3,24; EA=252), seguidos por los iSGLT-2 (DDD=0,94; EA=490) y los ARGLP-1 (DDD=0,385; EA=815). El medicamento más consumido fue sitagliptina. Exenatida fue el medicamento con el mayor número de notificaciones. El análisis de desproporcionalidad permitió identificar 8 señales: pancreatitis/vildagliptina (PRR=7,47 IC95%=1,66-33,57), amputaciones/liraglutida (PRR=11,03 IC95%=1,15-105,67), neoplasia-dapagliflozina y empagliflozina (PRR= 18,20 IC95%=3,84-86,28 y PRR=5,07 IC95%=1,04-24,08), urosepsis-empagliflozina (PRR=4,75 IC95%=1,78-12,71) extrasístoles supraventriculares-vildagliptina (PRR=94,85 IC95%=10,75-836,45), hiperglucemia-dapagliflozina (PRR=36,40 IC95%=6,33-209,44), infartos agudos al miocardio-exenatida y lixesenatida (PRR=6,70 IC95%=2,30-19,47 y PRR=11,05 IC95%= 76,22) y dolor abdominal-sitagliptina (PRR= 11,86 IC95%=3,03-46,33).

Conclusiones: No parece existir una relación entre las variables consumo -población expuesta- y número de notificaciones, que confirma la infra notificación de los sistemas de farmacovigilancia, sin embargo los iSGLT2 parecen presentar un crecimiento proporcional al incremento de notificaciones en función al consumo.

Palabras clave: (Eventos adversos, Datos de consumo de medicamentos, inhibidores de dipeptidil peptidasa, análogos del receptor GLP-1, inhibidores del cotransportador SGLT2, Desproporcionalidad, farmacovigilancia)

Abstract

Aims: To appraise the notified adverse events (AE) survey related with the drug consume of antidiabetic drugs between 2013-2018.

Methods: A transverse cross-sectional study was planned using the national database of sales of medicines (SISMED) and AE (INVIMA). Reports related to the research molecules were included. The variables to be evaluated included: DDD per 1000 hab-days, number of AE reports, affected SOC, seriousness and causality evaluation. The proportional reporting ratio method (PRR) was used to evaluate the existence of signals. Consumption expressed as DDD per 1000 population days was compared to the number of reported AE.

Results: 1,066 sales registers and 1,739 AE reports were reviewed. According to the data, DPP-4 inhibitors are most consumed drug (DDD= 3,24; AE=252), followed by SGLT-2 inhibitors (DDD=0,94; AE=490) and finally GLP-1 RA (DDD=0,385; AE=815). The most consumed drug was sitagliptin. Exenatide was the drug with the highest number of notifications. The proportional reporting ratio allowed to identify 8 signals: pancreatitis-vildagliptin (PRR=7,47 CI95%=1,66-33,57), amputations-liraglutide (PRR=11,03 CI95%=1,15-105,67), neoplasia-dapagliflozin and empagliflozin (PRR= 18,20 CI95%=3,84-86,28 and PRR=5,07 CI95%=1,04-24,08), urosepsis-empagliflozin (PRR=4,75 CI95%=1,78-12,71) supraventricular extrasystole-Vildagliptin (PRR=94,85 CI95%=10,75-836,45), Hyperglycemia-dapagliflozin (PRR=36,40 CI95%=6,33-209,44), Acute myocardial infarctions-exenatide and lixisenatide (PRR=6,70 CI95%=2,30-19,47 and PRR=11,05 CI95%= 76,22) and abdominal pain -sitagliptina (PRR= 11,86 CI95%=3,03-46,33).

Conclusions: It was found that there were not a clear behavior that related both variables as it was expected (More exposed population, they will consume more, more notifications are going to be submitted), nevertheless SGLT2 inhibitors seem to have a proportional growth of notifications of AE in function to drug consume.

Key words (Adverse events, drug consumption data, DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor analogues, SGLT2 cotransporter inhibitors, Disproportionality, pharmacovigilance)

Contenido

	<u>Pág.</u>
Resumen	VII
Abstract.....	IX
Listado de Tablas	XII
Listado de Figuras	XIII
Listado de Abreviaturas	XIV
Introducción.....	1
1. Marco Teórico.....	2
1.1 Diabetes mellitus (DM).....	2
1.2 Clasificación de la DM.....	2
1.3 Tratamiento farmacológico de la DMT2	3
1.3.1 Análogos del receptor GLP 1 (ARGLP-1).....	6
1.3.2 Inhibidores de DPP-4 (iDPP-4)	6
1.3.3 Inhibidores del cotransportador SGLT2 (iSGLT2).....	8
1.4 Estudios de utilización de medicamentos (EUM).....	9
1.4.1 Consumo de antidiabéticos	11
1.5 Estudios de eventos adversos asociados a antidiabéticos	13
1.5.1 Detección de señales	13
2. Planteamiento del problema.....	16
3. Justificación	17
4. Pregunta de investigación.....	19
5. Objetivos	20
5.1 Objetivo general.....	20
5.2 Objetivos específicos.....	20
6. Metodología	21
6.1 Estudio de consumo.....	21
6.2 Evaluación de la notificación de eventos adversos	23

6.3 Aspectos éticos	25
6.4 Aspectos legales	27
6.5 Aspectos ambientales	29
7. Resultados	29
7.1 Caracterización de consumo de antidiabéticos	29
7.2 Caracterización de eventos adversos	36
7.2.1 Eventos adversos asociados al consumo de ARGLP1	41
7.2.2 Eventos adversos asociados al consumo de iSGLT2	45
7.2.3 Eventos adversos asociados al consumo de iDPP4	49
7.2.4 Detección de señales	53
7.3 Relación entre las variables de notificación de eventos adversos y el consumo	56
8. Discusión	60
Consumo de antidiabéticos	60
Análisis exploratorio de eventos adversos notificados	62
Relación entre el consumo y variables de notificación	68
9. Conclusiones	71
Anexos	74
Referencias	77

Listado de Tablas

Tabla 1. Principales características de los medicamentos usados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2	4
Tabla 2. Propiedades de los ARGLP-1	7
Tabla 3. Propiedades de los iDDP-4	8
Tabla 4. Clasificación de los estudios de utilización de medicamentos	10
Tabla 5. Medicamentos antidiabéticos con registro sanitario activo en Colombia	13
Tabla 6 Nombre comercial (trade name) de las moléculas que fueron incluidas y/o excluidas	22
Tabla 7. Número de unidades mínimas de formas farmacéuticas por envase (UFF/E) vendidas en el periodo de evaluación	33
Tabla 8. DDD por 1000 hab./día de acuerdo a las DCI de las moléculas de investigación durante el periodo 2013 a 2018	34
Tabla 9. Precio promedio de los antidiabéticos de estudio por UFF/E	34
Tabla 10. Número de reportes en función del grupo farmacológico	39
Tabla 11 SOC afectados con eventos adversos serios asociados al grupo terapéutico	40
Tabla 12 SOC afectados con eventos adversos no serios asociados al grupo terapéutico	41

Tabla 13. SOC de los eventos adversos serios presentados por los pacientes que consumieron ARGLP1	44
Tabla 14 SOC de los eventos adversos no serios presentados por los pacientes que consumieron ARGLP1	45
Tabla 15 SOC de los eventos adversos serios presentados por los pacientes que consumieron iSGLT2	47
Tabla 16 SOC de los eventos adversos no serios presentados por los pacientes que consumieron iSGLT2	48
Tabla 17 SOC de los eventos adversos serios presentados por los pacientes que consumieron iDPP4	51
Tabla 18 SOC de los eventos adversos no serios presentados por los pacientes que consumieron iDPP4	52
Tabla 19 Número absoluto de eventos serios presentados con los medicamentos de interés	54
Tabla 20 Análisis exploratorio PRR restringido al grupo de antidiabéticos de interés (N=1557)	55
Tabla 21 Número de unidades vendidas por cada posible señal encontrada	59
Tabla 22 Operacionalización de variables	75

Listado de Figuras

Figura 1. Flujo de reportes usados en el estudio	31
Figura 2. Número de afiliados al SGSSS	32
Figura 3. Consumo de diferentes antidiabéticos expresados en DDD por 1000 hab. día	35
Figura 4 Esquema de reportes notificados a INVIMA durante el periodo de evaluación	38
Figura 5. Número de reportes hechos al INVIMA de acuerdo a los años de evaluación	39
Figura 6. Proporción de eventos Adversos Serios/No serios	39
Figura 7. Distribución de eventos adversos serios y no serios para los ARGLP1	42
Figura 8. Histograma de distribución de edad de los pacientes que presentaron eventos adversos mientras usaban ARGLP1	42
Figura 9 Distribución de eventos adversos serios y no serios para los iSGLT2... ..	46
Figura 10 Histograma de distribución de edad de los pacientes que presentaron eventos adversos mientras usaban iSGLT2	46
Figura 11 Distribución de eventos adversos serios y no serios para los iDPP4... ..	49
Figura 12 Histograma de distribución de edad de los pacientes que presentaron eventos adversos mientras usaban iDPP4	50
Figura 13 Relación del consumo asociado al número de eventos reportados	59

Listado de Abreviaturas

- AO**
Antidiabéticos orales, 4, 5, 13
- ARGLP-1**
agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1, 5, 7, 13, 19, 21
- DCI**
Denominación Común Internacional, 21, 32
- DDD**
Dosis Diarias Definidas, 11, 19, 32
- DM**
Diabetes Mellitus, 1, 3, 4, 13, 19, 25
- DMT1**
Diabetes Mellitus tipo 1, 3
- DMT2**
Diabetes Mellitus tipo 2, 4, 7, 13, 17
- EUM**
estudios de utilización de medicamentos, 10, 11, 12
- FF**
Forma Farmaceutica, 11
- FV**
Farmacovigilancia, 20
- GLP-1**
Péptido similar al glucagón-1, 4, 6, 7, 8, 37, 40
- Hb1AC**
hemoglobina glicosilada, 5
- iDPP-4**
inhibidores de dipeptidilpeptidasa-4, 5, 6, 8, 12, 13, 15, 21
- INVIMA**
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, 1, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 37
- iSLGT2**
inhibidores del cotransportador SLGT2, 5, 6, 10, 13, 19
- SGSSS**
Sistema General de Seguridad Social y Salud, 22
- SU**
Sulfonilureas, 5, 13
- UFF/E**
Unidades de formas farmacéuticas por envase vendidas, 30

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que en algún punto de su historia natural requerirá el uso de terapia farmacológica para su manejo. Su alta prevalencia e incidencia genera preocupación al sector salud, no sólo por la carga económica directa asociada a los costos a su tratamiento, sino también por costos indirectos y los efectos nocivos que puede presentar el paciente durante su curso y/o tratamiento.

Usualmente los medicamentos utilizados para el manejo de la DM han probado eficacia y seguridad durante la fase de estudios clínicos utilizados con el fin de lograr su permiso de comercialización en cualquier país a través de un registro sanitario. Sin embargo, cuando diferentes medicamentos están a la etapa de comercialización, pueden ser retirados del mercado por la detección de eventos adversos que no habían sido detectados en su fase de estudios clínicos y que perjudican su balance riesgo beneficio. Un ejemplo de un medicamento antidiabético retirado fue Rosiglitazona, principalmente por el incremento de complicaciones cardiovasculares a largo plazo y de la mortalidad.

Por estas razones es necesaria la farmacovigilancia, la disciplina cuyas actividades están relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los eventos adversos o cualquier otro problema relacionado con medicamento (INVIMA, 2019). Es decir, son aquellas actividades que permiten conocer el perfil de seguridad de medicamentos en su fase de comercialización.

Este estudio plantea la realización de un estudio de reacciones adversas asociadas al consumo de diferentes antidiabéticos con registro sanitario en Colombia entre 2013 – 2018.

1. Marco Teórico

1.1 Diabetes mellitus (DM)

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por niveles elevados de azúcar que conducen a serios daños a través del tiempo, por ejemplo: retinopatía, nefropatía y neuropatía, sin contar las complicaciones micro y macrovasculares. Sucede cuando el páncreas no produce suficiente insulina o el cuerpo no puede utilizar la insulina que produce (Thrasher, 2017; WHO, 2016).

En 2006, la DMT2 una enfermedad crónica no trasmisible, fue reconocida como un peligro global que impone una amenaza tan seria al igual que otras enfermedades infecciosas como por ejemplo, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la tuberculosis o la malaria (Ministerio de Salud y Protección Social, 2016). Debido a su complejidad, requiere un cuidado médico continuo con un enfoque multifactorial que permita la reducción de riesgo al que se ve expuesto los que la padecen, con el fin de reducir y prevenir las complicaciones a costo y largo plazo (American Diabetes Association, 2019b).

1.2 Clasificación de la DM

La DM suele clasificarse siguiendo las recomendaciones de las guías de la asociación americana de diabetes o ADA por sus siglas en inglés (American Diabetes Association, 2019a):

- Diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1): Mediada por procesos autoinmunes de destrucción de células beta, que conducen a una deficiencia absoluta de insulina.
- Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2): Debido a una pérdida progresiva de secreción de insulina en las células beta por resistencia a la insulina.
- Diabetes gestacional: Es aquella diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo y que no era claramente diabetes antes de la gestación.
- Tipos de diabetes específicos a otras causas: Por ejemplo, síndromes de diabetes monogénicos (diabetes neonatal y diabetes juveniles de comienzo tardío (MODY), enfermedades del páncreas exocrino (como fibrosis quística y pancreatitis) y diabetes inducida por uso de medicamentos o sustancias químicas (como la inducida por glucocorticoides en el tratamiento de VIH/SIDA o después de un trasplante de un órgano)

Al ser la DMT2 la más prevalente en la población, existen ocho características bien definidas que contribuyen a la fisiopatología de la enfermedad, que serían bueno definir antes de relacionar las opciones terapéuticas actuales (Thrasher, 2017):

- 1) Disminución de la secreción de insulina por las células beta.
- 2) Disminución del efecto incretina (efecto mediado por hormonas gástricas como el GLP-1, donde se libera insulina de manera glucoso-dependiente).
- 3) Lipólisis incrementada
- 4) Incremento en la reabsorción de glucosa.
- 5) Recaptación de glucosa disminuida.
- 6) Disminución de efecto de neurotransmisores.
- 7) Incremento en la producción de glucosa hepática.
- 8) Incremento de la producción de glucagón.

1.3 Tratamiento farmacológico de la DMT2

Actualmente los tomadores de decisiones y pacientes tienen una gran variedad de tratamientos disponibles, entre ellos se encuentran cambios de estilo de vida, el

uso de antidiabéticos orales (AO), como metformina, la cual pertenece al grupo de las biguanidas y es el tratamiento de primera línea recomendado por guías nacionales e internacionales. En caso de no lograr las metas propuestas con la monoterapia de AO dentro de los primeros 3 a 6 meses de tratamiento (usualmente referidas en hemoglobina glicosilada, Hb1AC), se sugiere el uso de otros AOs (entre ellos los inhibidores de dipeptidilpeptidasa-4, iDPP-4; y los inhibidores del cotransportador SGLT2, iSGLT2 y en menor medida las sulfonilureas, SU) o terapia inyectable (como insulina o los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1, ARGLP-1), sin embargo siempre se destaca que la elección del tratamiento sea basada en un enfoque centrado en el paciente, cuyo objetivo sea la reducción de niveles séricos de glucosa o de Hb1AC, balanceando otros factores como el costo, la eficacia, los efectos secundarios o eventos adversos y las preferencias del paciente (American Diabetes Association, 2019c; Garber et al., 2018; Ministerio de Salud y Protección Social, 2016; Singh, 2014; Sterrett, Bragg, & Weart, 2016; Thrasher, 2017). En la Tabla 1 se resumen sus principales características de los antidiabéticos usados en clínica. Se pretende evaluar principalmente las novedades incluidas recientemente en el sistema de salud colombiano (ARGLP-1, iSGLT2 y iDPP-4), debido a esto se describe a continuación un poco más de estos grupos terapéuticos.

Tabla 1. Principales características de los medicamentos usados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Grupo farmacológico	Medicamentos del grupo	Efecto fisiológico	Eventos Adversos	Referencias
ARGLP-1	Exenatida, Liraglutida, Lixesenatida, Dulaglutida	Efecto incretina: estimula la secreción de insulina dependiente de los niveles séricos de glucosa. Disminuye la liberación de glucagón, disminuye el vaciamiento gástrico e incrementa la saciedad.	Pancreatitis, efectos gastrointestinales	(Singh, 2014; Sterrett et al., 2016; Thrasher, 2017; Yehya & Sadhu, 2018)
Biguanidas	Metformina	Disminuye la producción hepática de glucosa	Molestias GI, acidosis láctica, deficiencia de	(American Diabetes Association, 2019c; IBM

vitamina B12,
hepatitis. Watson Health, 2019;
Thrasher, 2017)

Tabla 1. (Continuación)

Grupo farmacológico	Medicamentos del grupo	Efecto fisiológico	Eventos Adversos	Referencias
iDPP-4	Alogliptina, Saxagliptina Linagliptina Saxagliptina	- Incremento de la secreción de insulina (glucosa- dependiente). - Disminuye la producción de glucagón (glucosa-dependiente) - Reduce el vaciamiento gástrico - Incrementa la saciedad.	Anafilaxis, Angioedema, síndrome de Steven Johnson, pancreatitis	(American Diabetes Association, 2019c; IBM Watson Health, 2019; Thrasher, 2017)
Insulinas humanas y análogas	NPH ^a			
	Cristalina ^a			
	Glargina ^b	Efecto de la insulina endógena con modificaciones que modifican su perfil farmacocinético	Hipoglucemia, ganancia de peso, hipocalemia, lipodistrofia, edema periférico	(American Diabetes Association, 2019c; Singh, 2014)
	Detemir ^b			
	Degludec ^b			
	Asparta ^b Lispro ^b Glulisina ^b			
iSLGT2	Canagliflozina Dapagliflozina Empagliflozina	Reducción de la absorción renal de glucosa e incremento de la glucosuria.	Infecciones urinarias, hipotensión, cetoacidosis diabética (DKA) euglucémica, pielonefritis. Riesgo de amputaciones asociadas al uso de Canagliflozina.	(Raschi et al., 2018; Singh, 2014; Sterrett et al., 2016; Thrasher, 2017; Yehya & Sadhu, 2018)
Sulfonilureas	Glibenclamida Clorpropamida, gliclazida, glimepirida	Incremento de la secreción de insulina.	Incremento de eventos CV, hipoglucemia, ganancia de peso	(American Diabetes Association, 2019c; Singh, 2014; Thrasher, 2017)

Nota: iDPP-4: inhibidores de dipeptidil peptidasa-4; iSLGT2: inhibidores del cotransportador SLGT2; aRGLP-1: Análogos del receptor GLP-1; GI: gastrointestinales; CV: cardiovascular.

^a Insulinas humanas

^b Análogos de insulina humana

1.3.1 Análogos del receptor GLP 1 (ARGLP-1)

Los ARGLP-1 son moléculas que mimetizan el efecto del GLP-1 (una hormona endógena incretina) sobre su receptor. Las incretinas son hormonas biológicas producidas por las células entero-endócrinas L que estimulan la liberación de insulina tras el consumo de glucosa, esta liberación es mayor tras el consumo por vía oral comparada con la administración endovenosa (Del Olmo-Garcia & Merino-Torres, 2018), este efecto fisiológico se denomina *Efecto incretina*.

Es bien sabido que durante la DMT2 el efecto incretina se encuentra reducido como se explicó anteriormente, el uso de estos medicamentos es atractivo. Otros efectos de los ARGLP-1 por el cual se explica su utilidad en la DMT2 se mencionan a continuación (Yaribeygi, Sathyapalan, & Sahebkar, 2019):

- Secreción de insulina de manera glucosa-dependiente
- Atenuación del estrés oxidativo
- Aminora la respuesta inflamatoria (sobre los mediadores de la inflamación)
- Expresión de transportadores GLUT-4 sobre superficie celular mejorando la captación de glucosa.
- Efecto trófico sobre las células beta del páncreas (promueve la endogénesis e inhibe la apoptosis)
- Mejora del perfil lipídico (menor resistencia a la insulina por dislipidemia)
- Amplia la señal de transducción de la insulina
- Atenúa el estrés del retículo endoplasmático

En la Tabla 2 se presentan las principales características de los ARGLP-1 más relevantes para el contexto colombiano.

1.3.2 Inhibidores de DPP-4 (iDPP-4)

El GLP-1 endógeno tiene una vida media de aproximadamente 2 minutos, es rápidamente degradado por una dipeptidil peptidasa 4 o DPP-4 (Yaribeygi et al., 2019), por eso que los inhibidores de dicha enzima permiten que las hormonas incretinas endógenas ejerzan su efecto biológico. Comparados con otros

antidiabéticos orales, los iDPP-4 inducen de manera menos rápida y marcada la reducción de glucosa, tienen un perfil de seguridad más favorable: efecto neutral sobre el peso y estimulación de secreción de insulina de manera glucosa-dependiente, estudios de vida real demuestran que la incidencia de hipoglucemia es menor comparada contra sulfonilureas, pero no fue significativamente diferente comparada contra placebo o ARGLP-1 (Sesti et al., 2019).

Tabla 2. *Propiedades de los ARGLP-1*

Terapia	Dosis SC	Vida media	Características únicas
Exenatida	5-10 µg dos veces diarias	2,4 horas	Cabeza de serie (derivados de la exenatida) Primer ARGLP-1
	2 mg semanalmente (liberación prolongada)	Vida media similar con liberación retardada del sitio de inyección	Gran proporción de pacientes lograron metas de Hb1Ac (7,0% o menos) cuando se compara con la formulación de liberación convencional. Alta prevalencia de formación de anticuerpos.
Liraglutida	1,2-1,8 mg diariamente	13 horas	Cabeza de serie (derivados de la liraglutida) Reducción de eventos cardiovasculares, muerte cardiovascular y todas las causas de mortalidad en pacientes en alto riesgo. Superior en la reducción de Hb1Ac. Gran eficacia en pérdida de peso, el único ARGLP-1 aprobado con esa característica.
Dulaglutida	0,75-1,5 mg semanalmente	4,7 días	Derivado de la liraglutida El único ARGLP-1 semanal que muestra no inferioridad en la reducción de Hb1Ac comparado con liraglutida.
Lixesenatida	20 µg diariamente	3 horas	Derivado de exenatida Alto nivel de control de glicemia postprandial. No inferioridad en el control de Hb1Ac comparado con exenatida. Alta formación de anticuerpos. Sin beneficio cardiovascular o peligro.

Tabla modificada de (Sfairopoulos, Liatis, Tigas, & Liberopoulos, 2018).

Adicionalmente, los iDPP-4 han demostrado seguridad en la reducción de Hb1Ac en pacientes con DMT2 y falla renal leve a moderada sin incrementar el riesgo de hipoglucemia (una complicación usualmente observada en paciente con esta comorbilidad) como puede verse en la tabla 3 (Sesti et al., 2019).

Tabla 3. Propiedades de los iDDP-4

Terapia	Dosis SC	Vida media	Características únicas
Alogliptina	25 mg diarios	21 horas	No requiere ajuste de dosis por daño renal ni hepático leve. Cambios de Hb1Ac de 0,16%. Excreción renal principalmente
Linagliptina	5 mg diarios	>100 horas	No requiere ajuste de dosis si el paciente tiene antecedentes de daño renal y/o hepático. Excreción principalmente biliar. Cambios de línea base de Hb1Ac 0.64% (95% CI - 0.81 - 0.48, p<0,0001)
Saxagliptina	5 mg diarios	2,5 horas	Excreción renal Cambios de línea base de Hb1Ac de 0.60% (95% CI, - 0.99% - 0.21%) en dosis de 2,5 mg y 0.65% (95% CI, - 0.97% - 0.14%) para 5mg después de 24 semanas. Ciertos estudios han demostrado incremento en las hospitalizaciones por falla cardíaca en grupos tratados con saxagliptina.
Sitagliptina	100 mg diarios	11.3 a 12.4 horas	Cabeza de serie Excreción renal Estudios han demostrado reducción de Hb1Ac en pacientes de 65 a 74 años de 7,6% a 7,0% en 24 meses de tratamiento.
Vildagliptina	50 mg dos veces día	3 horas	Excreción renal Reducciones clínicamente significativas de 0.9% de Hb1Ac en un valor basal de 7,9% en la semana 24 (98.8% CI, - 0.81% - 0.33% p<0,0001))

Tabla modificada de (Sesti et al., 2019, IBM Watson Health, 2019)

1.3.3 Inhibidores del cotransportador SGLT2 (iSGLT2)

La glucosa es una molécula hidrofílica que difícilmente puede atravesar la membrana celular, es por esta razón que para su uso intracelular se requieren de transportadores que permitan su ingreso, estos transportadores se clasifican en

dos tipos: unos activos codependientes de sodio (cotransportador sodio-glucosa o SGLT) y otros específicos para glucosa o GLUT (Sfairopoulos et al., 2018).

1.4 Estudios de utilización de medicamentos (EUM)

La definición planteada de los estudios de utilización de medicamentos (EUM) en 1977 por la OMS involucra aquellas actividades que enmarca: “el mercadeo, la distribución, prescripción y uso en la sociedad, con énfasis especial de los resultados médicos, sociales y sus consecuencias económicas” (World Health Organization (WHO) International Working Group for Drug Statistics Methodology, 2003, p. 8). De esta manera los EUM son una herramienta de la farmacoepidemiología que busca asegurar el uso apropiado de los medicamentos (World Health Organization (WHO) International Working Group for Drug Statistics Methodology, 2003, p. 23). Dentro de la definición planteada anteriormente es conveniente indicar que la interrelación entre la farmacoepidemiología y los EUM busca brindar información sobre las siguientes aspectos (World Health Organization (WHO) International Working Group for Drug Statistics Methodology, 2003, p. 9):

- Los patrones de uso
- Calidad de uso
- Determinantes de uso
- Desenlaces del uso (incluidos los beneficios, eventos adversos y resultados económicos).

Dada la variedad de ópticas que pueden evaluarse al realizar un EUM, estos suelen clasificarse como se muestra a continuación en la Tabla 4.

Se recomienda que los resultados de los EUM sean expresados como el número de Dosis Diarias Definidas (DDD) por 1000 habitantes día, la DDD puede ser entendida como la dosis de mantenimiento promedio asumida por día para un medicamento usado en su principal indicación en adultos (World Health

Organization (WHO) International Working Group for Drug Statistics Methodology, 2003 p. 38).

Tabla 4. Clasificación de los estudios de utilización de medicamentos

Tipo de estudio	Objetivo	Fuentes	Información obtenida
<i>Descriptivos</i> De consumo	Describir y cuantificar los medicamentos usados	Cifras de ventas en el mercado Facturas recetadas	Análisis de situación. Comparación entre diferentes ámbitos. Tendencias temporales.
<i>Analíticos</i> De prescripción- indicación	Describir las indicaciones que se usa un fármaco o grupo de fármacos	Historias clínicas Subgrupos de tratamiento de riesgo	Descripción de la idoneidad del uso de medicamentos para la indicación estudiada
De indicación- prescripción	Identificar fármacos usados en una situación determinada	Historias clínicas Grupo de pacientes de riesgo	Criterios de utilización de protocolo terapéutico y/o <i>guidelines</i> según la prescripción estudiada
Sobre esquema terapéutico (auditorias)	Describir las características de utilización práctica de medicamentos: fármaco seleccionado, dosis y duración de tratamiento, cumplimiento terapéutico, etc.	Recetas médicas Historias clínicas Hojas de enfermería Hojas de medicación Entrevista con el paciente	Calidad de empleo de medicamentos, el grado de cumplimiento terapéutico
De los factores que condicional los hábitos de prescripción	Describir las estructuras relacionadas con la estructura sanitaria, prescriptores, dispensadores, usuarios u otros agentes relacionados con el empleo de medicamentos y su asociación a hábitos de prescripción o dispensación	Historias clínicas Datos sociodemográficos Encuestas específicas	Identificación sobre áreas de mejora prioritaria en el uso de medicamentos, así como las posibilidades reales del éxito de dicha intervención
Análisis del impacto de utilización de medicamentos	Describir los resultados en términos de clínicos (eficacia y seguridad) económicos y humanos del tratamiento farmacológico	Historias clínicas Encuestas específicas	Datos relacionados con el éxito o fracaso de la pauta farmacoterapéutica Datos de eficacia de la opción terapéutica Satisfacción y calidad de vida del paciente

<i>De intervención</i> (estudios orientados a los problemas)	Modificar problemas relacionados a la utilización de medicamentos puestos en evidencia mediante EUM analíticos	Historias clínicas Grupo de pacientes de riesgo Grupo de tratamientos de riesgo	Datos relacionados con el éxito o fracaso de una intervención realizada con relación a un problema detectado.
---	--	---	---

Nota: Cuadro extraído de (Zurro, Martin A. Cano Perez, JF 1998).

1.4.1 Consumo de antidiabéticos

Es sabido que existe variación en el consumo de las diferentes opciones terapéuticas nivel mundial, por ejemplo en diferentes estudios realizados, se refleja preferencia por el consumo de la terapia dual sulfonilureas/biguanidas como glibenclamida/metformina o glimepirida/metformina (Kannan, Arshad, & Kumar, 2011) a pesar de estar documentado el evento adverso de hipoglucemia con el uso de glibenclamida (Ministerio de Salud y Protección Social, 2016), mientras que en otros países como China se evidencia una reducción del consumo de sulfonilureas y un incremento del uso de otras terapias como metformina, iDPP-4, ARGLP-1, e insulinas (Lipska et al., 2017) a pesar de haber poca evidencia sobre perfiles de seguridad de las nuevas moléculas. En otros países europeos, el consumo de metformina ha incrementado por ejemplo en Hungría, en donde el estudio publicado por Hankó mostró que el uso de metformina superaba el uso de otras estrategias como las SU y otros AOs (Hankó, Tukarcs, Kumli, & Vincze, 2005). En Francia, el estudio de Arnaud también demostró que en 2006, metformina es el AO de primera línea elección y SU de segunda línea, sin embargo al final del estudio el uso de SU disminuyó mientras que el uso de iDPP-4 incrementó desde 2008, año en que fueron lanzados (Arnaud, Bezin, Bégaud, Pariente, & Salvo, 2017).

Similar a los resultados publicados por otros autores, el uso de iDDP-4 ha aumentado en los últimos años a tal punto que se han convertido en la tercera opción terapéutica en el tratamiento de DM tipo 2 (Clemens et al., 2015; Desai,

Nihar; Shrank, William; Fischer, Michael; Avorn, 2012; Kohro et al., 2013), cabe destacar que de acuerdo a los estudios realizados por Montilla, se resalta que el uso de terapias con efecto incretina requiere atención a la detección de nuevas señales de farmacovigilancia, principalmente debido a que el riesgo de pancreatitis que todavía no ha sido probado ni descartado (Montilla et al., 2014).

En estudios realizados en Latinoamérica, se destaca bajo uso de terapia combinada (14,5%) (Quaglia, Nuñez, & Marzi, 2012), cabe destacar que en Colombia, son pocos los estudios de utilización de medicamentos antidiabéticos realizados.

En 2007 identificó que más de la mitad de la población utiliza terapia dual o triple y que el mayor consumo de antidiabéticos se concentró en la combinación glibenclamida/sulfonilureas (J. E. Machado, Moncada, & Mesa, 2007), cabe destacar que en esa época no se habían introducido al sistema de salud las nuevas terapias (iDPP-4, ARGLP-1, iSLGT2) y que no se había adoptado la guía de práctica para DMT2 que incluía las terapias anteriormente descritas (Ministerio de Salud y Protección Social, 2016). El estudio realizado en 2017, mostró que en cierta Entidad Prestadora de Servicios de Salud, el uso de combinaciones de terapia era del 43,9%, mientras que el resto de la población estaba contralado con monoterapia, sin embargo cabe destacar que por las características de nuestra población, los datos obtenidos en el estudio realizado por Gaviria-Mendoza (Gaviria-Mendoza, Sánchez-Duque, Medina-Morales, & Machado-Alba, 2018) no pueden extrapolarse a la mayoría de la población colombiana, puesto que se requiere la visión del tercer pagador o el sistema de salud colombiano y no desde la perspectiva del asegurador, también destaca el hecho que se evidencia en otro estudio realizado por el mismo autor que el consumo de insulinas análogas ha reemplazado el uso de insulinas humanas (Torres, Portilla, Machado-Duque, & Machado-Alba, 2017), el autor destaca que aunque las insulinas análogas no han demostrado mayor eficacia respecto a las humanas, se ha documentado menor

incidencia de hipoglucemia asociada con ellas. Cabe destacar que insulina Degludec no fue incluida en el estudio realizado.

1.5 Estudios de eventos adversos asociados a antidiabéticos

Adicionalmente son pocos los estudios de consumo que estudien la presencia de eventos adversos en Colombia, asociados a estas moléculas, en uno de los pocos el estudio realizado por Machado se determinó que la hipoglucemia era uno de los principales eventos adversos asociados al uso de antidiabéticos (J. Machado & Moncada, 2006), sin embargo dicho estudio no segregaba en los tipos de antidiabéticos usados y por el año de publicación probablemente tampoco fueron incluidas las nuevas terapias mencionadas anteriormente. El estudio retrospectivo de eventos adversos asociados a insulina (López-Gonzales, 2018) brinda información interesante sobre el perfil de seguridad de las insulinas comercializadas en Colombia y cabe destacar que se encontraron varios eventos que no habían sido reportados anteriormente en la literatura.

De los grupos farmacológicos anteriormente descritos, es importante indicar que todos son incluidos en la guía de práctica clínica del Ministerio de salud y que se promueve su uso basado en el algoritmo de decisión de la propia guía (Ministerio de Salud y Protección Social, 2016). En Colombia, los medicamentos que tienen registro sanitario son presentados en la tabla 5.

1.5.1 Detección de señales

Una de las características más importantes de los estudios de eventos adversos es la búsqueda activa de señales.

Tabla 5. *Medicamentos antidiabéticos con registro sanitario activo en Colombia*

Grupo terapéutico	Código ATC	Medicamentos del grupo	Cantidad de RS vigentes	Año de aprobación del primer RS
ARGLP-1	A10BX04	Exenatida	2	2012
	A10BX07	Liraglutida	3	2013
	A10BX10	Lixesenatida	3	2013
	A10BX14	Dulaglutida	2	2016
Biguanidas	A10BA02	Metformina	98	1992
iSLGT-2	A10BX11	Canagliflozina	6	2015
	A10BX09	Dapagliflozina	3	2015
	A10BX12	Empagliflozina	8	2015
iDPP-4	A10BH04	Alogliptina	10	2015
	A10BH03	Gemigliptina	1	2016
	A10BD19	Linagliptina	6	2012
	A10BD10	Saxagliptina	5	2012
	A10BH01	Sitagliptina	16	2007
	A10BD08	Vildagliptina	8	2008
Sulfonilureas	A10BB01	Glibenclamida	44	1995
	A10DB02	Clorpropamida	1	2006
	A10BB09	Gliclazida	1	1998
	A10BB12	Glimepirida	24	1997
Insulinas tipo basal	A10AE04	Glargina	8	2014
	A10AE06	Degludec	4	2014
	A10AE05	Detemir	1	2007
Insulinas humanas	A10AC01	NPH	5	1995
	A10AC01	Cristalina	4	1995
Insulinas tipo bolo	A10AB05	Asparta	1	2014
	A10AB04	Lispro	5	2001
	A10AB04	Glulisina	2	2015

Nota. Fuente: Instituto Nacional de Vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA) (INVIMA, 2019)

RS: registro sanitario

Una señal es esencialmente una hipótesis de un riesgo asociado a un medicamento con unos datos y argumentos que lo respaldan usualmente involucran una serie de pasos usualmente llevados a cabo por la agencia regulatoria. Entre los pasos se tiene (INVIMA, s/f):

1. Detección
2. Validación

3. Priorización
4. Evaluación
5. Publicación

Aunque existen diferentes metodologías a la hora de abordar señales, usualmente se siguen dos corrientes: una cualitativa y una cuantitativa, siendo usualmente la cuantitativa la más reconocida y aceptada a nivel internacional y nacional.

Todos los métodos cuantitativos buscan encontrar desproporciones en la notificación de algún tipo de eventos asociados a medicamentos, respecto aquellos reportados en la base de datos (Red de puntos focales de farmacovigilancia para las Américas, 2016). Entre los diferentes métodos se tomara en consideración el método de razón de notificación proporcional o relación proporcional reportada (PRR, proportional reporting ratio), Este es un método que mide la proporción de notificaciones en la base de datos que contienen una combinación particular de fármaco-evento, y compara esta proporción con la de las notificaciones con el mismo evento pero con el resto de fármacos, en la misma base de datos, la hipótesis nula es que la proporción de notificaciones que contienen la RAM es la misma, independientemente de si contienen el fármaco en estudio o no (Red de puntos focales de farmacovigilancia para las Américas, 2016).

En tanto generadoras de hipótesis, la detección de señales es un punto de partida para el desarrollo de estudios epidemiológicos que permitan confirmarlas.

2. Planteamiento del problema

La DMT2 es un problema de salud pública, la prevalencia a nivel mundial ha incrementado, de 4,7% en 1980 a 8,5% para 2014 (WHO, 2016). En Colombia se sabe que entre el 7-9% de la población adulta tiene diabetes tipo 2 (DMT2), es decir en el país hay aproximadamente 2 millones de personas con diabetes, de las cuales casi la mitad desconoce su condición (Ministerio de Salud y Protección Social, 2016).

La diabetes impone una carga global económica considerable para los sistemas de salud y la economía global. Muchos de estos costos pueden ser directos e indirectos. Los costos directos pueden ser por ejemplo aquellos asociados al costo de los medicamentos usados en el tratamiento de su patología (por ejemplo, en nuestro país la carga económica del pago de insulinas análogas sobre el uso de insulinas humanas), al cuidado del paciente (por ejemplo, hospitalizaciones debidas a complicaciones de su propia enfermedad o presencia de eventos adversos, los insumos médicos utilizados y no relacionados al tratamiento farmacológico como tiras de glucometría, lancetas y glucómetros, o jeringas para la aplicación de tratamientos inyectables como insulinas, etc.) y costos indirectos asociados a la pérdida de productividad del paciente y/o cuidador, la mortalidad prematura (WHO, 2016)

Existe un vacío de información respecto al consumo de nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de la DMT2 al igual que la seguridad de los mismo (Torres et al., 2017). Actualmente el tomador de decisiones no tiene de manera clara dicha información. La exploración de señales a partir de las notificaciones de eventos adversos al sistema nacional de farmacovigilancia y su relación con el consumo de antidiabéticos, podría ser un aporte valioso desde la farmacoepidemiología y farmacovigilancia para establecer una agenda de investigación al respecto y promover herramientas para una prescripción racional basada en evidencia .

3. Justificación

La DMT2 se reconoce como una causa importante de muerte prematura e incapacidad para sus pacientes. Es uno de los focos de atención de las enfermedades crónicas no transmisibles. El impacto que tiene esta enfermedad puede ser mitigado con diferentes enfoques, como aquellos basados en la evidencia, sustentabilidad, costo-efectividad e intervenciones multisectoriales (WHO, 2016).

Sin embargo, a pesar del conocimiento de la patología y de las terapias usadas para el tratamiento de la diabetes, aún hay muchas dudas que no han sido resueltas. Es documentado que existe variación entre los perfiles de seguridad de los diferentes grupos terapéuticos usados (inclusive en fármacos dentro de la misma clase terapéutica) (Singh, 2014). Adicionalmente como puede evidenciarse en diferentes estudios (Gaviria-Mendoza et al., 2018; Kannan et al., 2011; J. E. Machado et al., 2007), el paciente diabético usualmente tendrá que usar diferentes medicamentos ya sea para el control mismo de su patología (porque actúan por diferentes mecanismos de acción) o el control de otras enfermedades que puede padecer simultáneamente, es decir, el riesgo de tener un evento adverso producto de interacciones farmacológicas será bastante alto, tal como fue demostrado en el estudio de 2015 de Samardžić (Samardžić & Bačić-Vrca, 2015).

Resumiendo, el paciente diabético está expuesto a riesgo que no solamente involucran su enfermedad, sino también a aquellos relacionados con la seguridad de su tratamiento. Existen muchas alertas sobre uso de medicamentos

antidiabéticos se han generado en los últimos años, por ejemplo, el uso de tiazolidinedionas (un grupo de antidiabéticos que no se incluyó en la revisión presentada puesto que no se incluía en las recomendaciones de la guía de práctica clínica colombiana) ha sido limitado por hallazgos sobre su perfil de seguridad. Entre las tiazolidinedionas, por ejemplo, la rosiglitazona fue asociado con falla congestiva cardiaca y muerte y la pioglitazona con cáncer de vejiga (Arnaud et al., 2017). Este riesgo latente de eventos adversos no está solo en moléculas no comercializadas en Colombia, todas las moléculas que se comercializan en Colombia tienen efectos adversos reportados, pero la evaluación de la gravedad de los mismos depende del balance riesgo/beneficio hecho por el tomador de decisiones a la hora de prescribir un medicamento a un determinado paciente.

4. Pregunta de investigación

Como se planteó anteriormente es necesario llevar a cabo una investigación centrada en conocer los eventos adversos reportados, en función del consumo de antidiabéticos (ARGLP-1, iSLGT2, iDDP-4). Considerando lo anterior, la pregunta problema busca resolver si ¿existe una relación entre las reacciones adversas a medicamentos antidiabéticos usados para Diabetes mellitus enviadas al programa de farmacovigilancia nacional (expresada como Número de notificaciones por 1000 mil habitantes) y la tasa de consumo, expresada como DDD/1000 hab. por día, entre 2013 – 2018? Esto se hace necesario puesto que existe un vacío evidente en la información relacionada con este tema, y este indicativo puede servir como parámetro evaluador de tasas de subnotificación.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Realizar un estudio de eventos adversos asociadas al consumo de diferentes antidiabéticos con registro sanitario en Colombia entre 2013 – 2018 enviadas al programa de FV nacional.

5.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar el consumo de diferentes antidiabéticos a través del uso de la herramienta SISMED entre 2013 – 2018.
2. Caracterizar los eventos adversos notificados al INVIMA de los antidiabéticos comercializados en Colombia entre 2013 – 2018.
3. Estudiar la relación existente entre los factores relacionados con los eventos adversos de antidiabéticos según variables de notificación (sexo, edad del paciente, sistema de clasificación órgano clase del evento adverso entre otros) y el consumo de estos.

6. Metodología

Se planteó un estudio observacional descriptivo de corte transversal donde se recopila información de manera retrospectiva de registros de las unidades vendidas de: ARGLP-1 (exenatida, liraglutida, lixesenatida y dulaglutida), iDPP-4 (canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina) e iSGLT2 (alogliptina, gemigliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina y vildagliptina) reportados en la plataforma SISMED, y los eventos adversos notificados al sistema nacional de farmacovigilancia (Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos, INVIMA **Error! Bookmark not defined.**) en el periodo 2013 a 2018.

A través de estadística descriptiva y analítica explorar las relaciones entre las variables de notificación de eventos adversos las tasas de notificación (sexo, edad del paciente, sistema de clasificación órgano clase, etc.) vs las tasas de consumo de antidiabéticos comercializados en Colombia.

6.1 Estudio de consumo

Para información del consumo de medicamentos antidiabéticos, se utilizaron los registros de unidades vendidas reportadas en el SISMED. Se incluyeron todos los registros reportados por el laboratorio fabricante y/o importador dentro del periodo de evaluación (2013 a 2018) que relacionaran el nombre genérico o DCI (Denominación Común Internacional) de la molécula de evaluación o el nombre comercial registrado ante la autoridad sanitaria y por la cual le fue otorgado su registro sanitario, al igual que la entrega de muestras médicas que también se registra por medio de esa herramienta en los canales comerciales e institucionales. Se consideran solamente los registros reportados por el laboratorio fabricante y/o importador puesto que es el proveedor primario el que inicia el ciclo de distribución del medicamento en el país entre los diferentes distribuidores secundarios y/o entidades prestadoras de servicios de salud. Se incluyeron los datos de combinaciones con otros agentes antidiabéticos que no fueran de interés para el objetivo del estudio.

Se excluyeron todos los registros que tuvieran un valor de cero, entre ellos la combinación GLP-1/insulina (liraglutida + Insulina Degludec o Xultophy®), puesto que no reportó ventas en el periodo de evaluación. Tampoco se tuvo en cuenta los reportes de liraglutida reportado como Saxenda®, porque esta “*indicado en combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de: 30 Kg/m² o superior (obesidad), o ≥ 27 Kg/m² a ≤ 30 Kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (prediabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño*” (INVIMA, 2019). Es decir, su indicación principal es el control de obesidad o sobrepeso y no el de la DMT2 ver tabla 6.

Tabla 6 Nombre comercial (trade name) de las moléculas que fueron incluidas y/o excluidas

Grupo	DCI	Trade name Incluidos	Trade name excluidos
ARGLP-1	exenatida	Byetta, Bydureon	
	liraglutida	Victoza	Saxenda
	lixisenatida	lyxumia, soliqua	
	dulaglutida	Trulicity	
iDDP-4	sitagliptina	Januvia, Janumet, Ristaben	
	linagliptina	Trayenta, Trayenta Duo	
	saxagliptina	Onglynsa, Kombiglyze	
	vildagliptina	Vylda, Jalra, Galvus, Galvus Met	
	alogliptina	Nesina, Nesina Pio, Nesina Met	
	gemigliptina	Zemiglo	
ISGLT2	dapagliflozina	Forxiga, Xigduo	
	empagliflozina	Glyzambi, Jardiance, Jardiance Duo	
	canagliflozina	Vokanamet, invokana	

El consumo se expresó como DDD/ 1000 habitantes día en cada uno de los años de evaluación por cada molécula de estudio, las combinaciones con metformina son utilizadas para el análisis teniendo en solo el aporte individual del compuesto de interés dentro del consumo total del año de evaluación, puesto que su consumo

se podría relacionar con población expuesta. Las DDD fueron consultadas en la página de la OMS y la población se tomó a partir del número de afiliados al Sistema General de Seguridad Social y Salud de Colombia (SGSSS) por cada uno de los años de evaluación, se utilizó esta población, puesto que es la población que podría estar expuesta al consumo de cualquiera de los antidiabéticos de estudio.

La DDD por 1000 hab./día puede brindar un estimado duro de la proporción de pacientes de la población de estudio tratados diariamente con un medicamento particular o grupo de medicamentos para su cálculo se toma en consideración la siguiente fórmula:

$$DDD * 1000 \frac{\text{habitantes}}{\text{día}} = \frac{\text{Cantidad usada en un año (mg)} * 1000}{DDD \text{ (mg)} * 365 * \text{población (tamaño)}}$$

Cantidad usada en un año (mg)

*= Cantidad en la FF (mg) * U/E * E vendidos en el año*

* FF: Forma farmacéutica (por ejemplo, tabletas, mL totales, concentración etc.)

U/E: Unidad por envase

E: Envases vendidos

Debido a que exenatida tiene dos presentaciones comerciales cuya DDD es diferente (una relacionada a su administración semanal y otra a la diaria), los datos se presentan de manera segregada. El costo promedio de cada uno de los medicamentos se calculó con base a la mínima unidad farmacéutica por envase de la presentación más consumida dentro del grupo farmacológico evaluado.

6.2 Evaluación de la notificación de eventos adversos

De manera retrospectiva se recopilaron todos los registros notificados al área de farmacovigilancia del INVIMA por las unidades de notificación de la red de

farmacovigilancia nacional en el periodo de evaluación (2013-2018), relacionados de los medicamentos sospechosos de interés, a través de la DCI, tanto en monoterapia como en combinaciones a dosis fijas con otros antidiabéticos.

Se excluyeron aquellos reportes que a pesar de ser notificados al área de farmacovigilancia del INVIMA no tuvieran la información necesaria para considerarse como evento adverso de acuerdo a la definición de evento adverso brindada por (INVIMA, 2004).

Los eventos adversos fueron clasificados en función a:

- 1) La evaluación de seriedad determinada por el INVIMA S/NS (Serio/ No serio).
- 2) La clasificación del sistema órgano/clase (SOC) del término preferido usado para caracterizar el evento adverso.
- 3) La evaluación de causalidad determinada por el INVIMA (se consideró que existía una reacción adversa, cuando la evaluación de casualidad se indicó como Definitiva, probable, o posible, respetando la imputabilidad dada por el notificador primario).

Se compararon los datos encontrados respecto a la literatura. Se realizó un análisis de relación proporcional reportada (PRR) consolidado con un intervalo de confianza del 95%, para la detección de posibles señales de aquellos eventos serios reportados en la base de datos del INVIMA de interés y que estuvieran asociados con los antidiabéticos de este estudio. Los eventos adversos serios de interés se seleccionaron en función a:

- 1) Su interés farmacoepidemiológicos (es decir que estuvieran reportados como alertas de vigilancia en la literatura o por agencias sanitarias).
- 2) La proporción de notificación dentro de la base del INVIMA.

Este tipo de análisis consolidado se centra principalmente en reportes de antidiabéticos del estudio siguiendo la metodología de (Raschi et al., 2016). Se asume una tabla de contingencia 2x2 para basarse en los cálculos que se presentan a continuación:

$$PRR = \frac{A/(A + B)}{C/(C + D)}$$

El intervalo de confianza (IC) del 95% se calcula de la siguiente manera:

$$\frac{PRR}{e^{(1.96*SE)}} \leq PRR \leq PRR * e^{(1.96*SE)}$$

$$SE = \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{C} - \frac{1}{A + B} - \frac{1}{C + D}}$$

6.3 Aspectos éticos

De acuerdo a las pautas éticas internacionales para la investigación con seres humanos (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) & OMS, 2017) y a la resolución 008420 de 1993 del ministerio de salud “Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud” (Ministerio de Salud y Protección social, 1993) y debido a que esta investigación se consideró como una investigación sin riesgo como estipula el Artículo 11 de la resolución 008430/93.

Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni

se traten aspectos sensitivos de su conducta (Ministerio de Salud y Protección social, 1993).

En cumplimiento con los aspectos anteriormente mencionados en la presente Resolución en el Artículo 6 este estudio se desarrollará conforme a los siguientes criterios:

Se utilizará información documental retrospectiva de uso de medicamentos aprobados por el ente sanitario local (INVIMA) sin realizar ninguna intervención o modificación intencionada de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales, buscando determinar los patrones de consumo de diferentes antidiabéticos utilizados en Colombia y la presencia de reacciones adversas asociadas con su uso en periodo delimitado.

Los medicamentos objeto de este estudio ya han sido aprobados por el organismo de control sanitario local (INVIMA) cuya misión es “Proteger y promover la salud de la población, mediante la gestión del riesgo asociada al consumo y uso de alimentos, medicamentos, dispositivos médicos y otros productos objeto de vigilancia sanitaria” (INVIMA, 2019), es decir que los medicamentos han mostrado al organismo sanitario su eficacia y seguridad en el control de la DM.

El objetivo de este estudio involucra la obtención de datos de farmacovigilancia, cuyo objetivo principal es la determinación real del perfil de seguridad de los medicamentos que son comercializados y detectar entre otras: reacciones adversas, usos inapropiados, fallos terapéuticos y complicaciones no detectadas durante la etapa de investigación de los medicamentos ya comercializados (INVIMA, 2019). Es decir, dicho conocimiento no puede obtenerse mediante estimaciones estadísticas ni investigación animal.

Los datos revisados de manera retrospectiva involucran el uso de dos bases de datos gubernamentales: la base de datos pública del SISMED, cuyo objetivo

principal es promover una herramienta de control de comportamiento de precios de medicamentos en el mercado colombiano, y la base de datos de reportes voluntarios de eventos adversos del INVIMA. Se garantiza que si se llega a detectar cualquier dato personal que pueda dar indicio de la identificación de un paciente, este será borrado inmediatamente sin ser divulgado, respetando la privacidad de la persona que voluntariamente brindó dicha información, siguiendo las recomendaciones por las pautas de “anonimización” dadas por CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) & OMS, 2017). Los resultados de la investigación se presentarán de manera agregada, sin hacer especial referencia a datos individuales sino es necesario. Cabe destacar que los datos contenidos en dichas bases de datos están sujetos a la normativa de protección de datos personales vigente (Congreso de la República, 2008, 2012).

6.4 Aspectos legales

En consideración a la normativa vigente de farmacovigilancia como el Decreto 677 de 1995 del Ministerio de Salud:

“Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia” (Ministerio de Salud, 1995).

En su Artículo 146 (Ministerio de Salud, 1995, Título IX) establece que el INVIMA reglamentará lo relativo a los reportes, el contenido y la periodicidad que los titulares de registros sanitarios deben someter, y que el INVIMA recibirá y procesará la información recibida.

Que la Resolución 1403 de 2007 del Ministerio de Salud: “Por la cual se determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones” en su capítulo III determina que de igual manera las instituciones prestadoras de servicios de salud y Empresas administradoras de salud deben reportar sospecha de eventos adversos relacionados con los medicamentos, medios de contraste, vacunas, pruebas diagnósticas o productos Fito-terapéuticos a INVIMA (Ministerio de Protección Social, 2007, sec. Capítulo III) y la Resolución 2004009455 de 2004 del INVIMA “Por la cual se establece el reglamento relativo al contenido y periodicidad de los reportes, de que trata el artículo 146 del decreto 677 de 1995”, se determina la siguiente definición para evento adverso: “Evento adverso: sucesos médicos desafortunados, que pueden presentarse durante un tratamiento. (INVIMA, 2004)”.

Y que desde 2013, Colombia incorpora el concepto de Red de farmacovigilancia, un concepto que permite la incorporación de diferentes actores del sistema (instituciones prestadoras de servicios de salud, laboratorios farmacéuticos, clínicas, hospitales, médicos, pacientes, familiares entre otros) en el reporte voluntario de reacciones adversas y con respaldo del Ministerio de Salud se incrementa los reportes recibidos por la entidad regulatoria (Maldonado-Muete C., Pedreros-Ramirez R. 2018, Capítulo 6: sistema de Farmacovigilancia en Colombia: descripción del surgimiento de una red. p. 111-120). Se puede concluir los siguientes aspectos:

Que la información centralizada de eventos adversos sometida al INVIMA es la mejor fuente de reporte de eventos adversos presentados en población Colombiana, puesto que ha sido el organismo creado por el Ministerio de Salud para tal fin.

La definición de evento adverso debe considerar la normativa local contemplada

puesto que son estos los criterios seguidos por los diferentes actores de la red de Farmacovigilancia a la hora de notificar un evento adverso.

6.5 Aspectos ambientales

Según las consideraciones metodológicas planteadas, este trabajo no implica utilización de elementos o producción de residuos perjudiciales para el equilibrio del medio ambiente a corto, mediano y largo plazo.

7. Resultados

7.1 Caracterización de consumo de antidiabéticos

En un total se registraron 329.420 registros de ventas (2013: 40.761; 2014: 53.836; 2015: 58.546; 2016: 59.134; 2017: 62.776; 2018: 54.367) en el sistema SISMED en todo el periodo de evaluación. De los cuales 1.066 (2013: 78; 2014: 108; 2015: 163; 2016: 231; 2017: 243; 2018: 243) correspondían a las moléculas de evaluación. En un total se excluyeron 763 registros (2013: 43; 2014: 61; 2015: 113; 2016: 169; 2017: 189; 2018: 188), que cumplían los criterios de exclusión como se muestra en la Figura 1.

En los períodos de evaluación, el número de afiliados adscritos al SGSSS se presenta en la Figura 2. El número de afiliados en cada año de evaluación se consideró como la población expuesta.

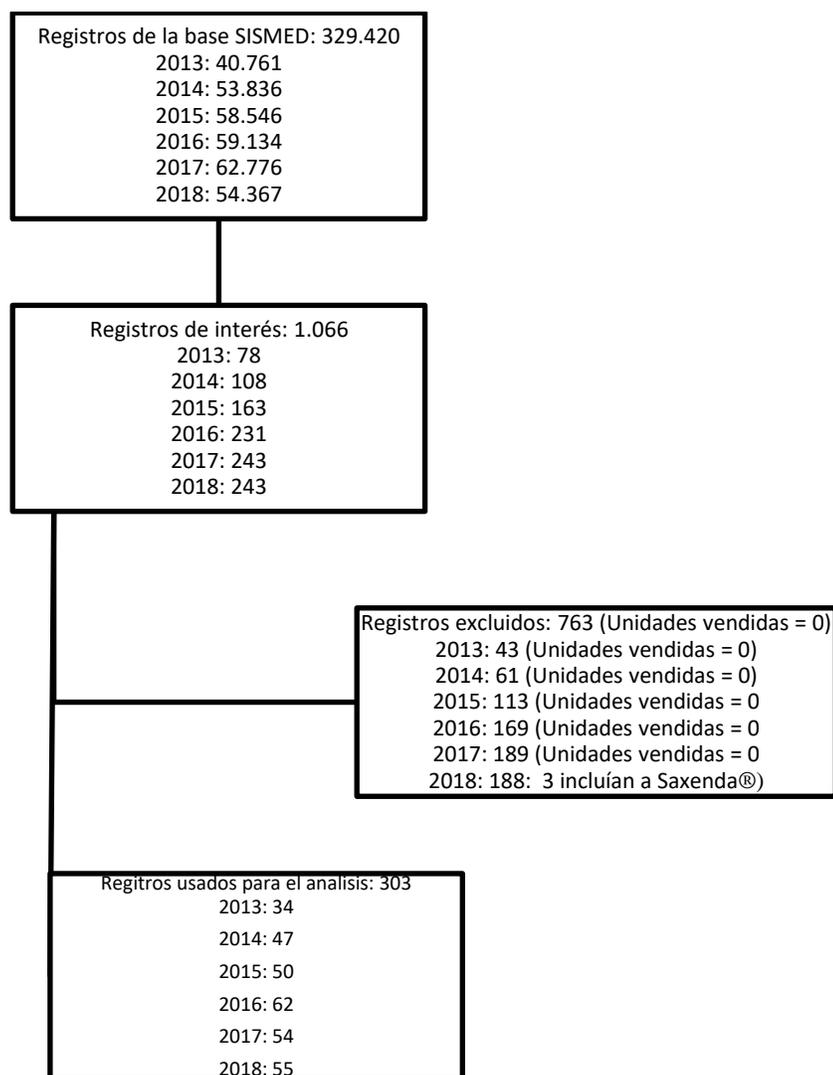
La información respecto a las unidades vendidas se presenta en la Tabla 7. Los resultados se muestran de acuerdo a las unidades mínimas de FF por envase vendidas (UFF/E) en el año de evaluación y de manera segregada de acuerdo a la concentración del principio activo, es decir los datos mostrados en la tabla 6 representan cuantas unidades contenidas en un envase (número de tabletas, o número de esferos) fueron comercializadas por el laboratorio fabricante y/o importador. Debido a que la concentración de metformina no es relevante para los análisis posteriores, sus datos no se muestran de manera segregada en función a la dosis de metformina.

En los periodos de evaluación adicionalmente no se muestran los datos del consumo de alogliptina y gemigliptina, puesto que en el periodo evaluado no se evidenció consumo de estas dos moléculas a pesar de tener registro sanitario activo en INVIMA.

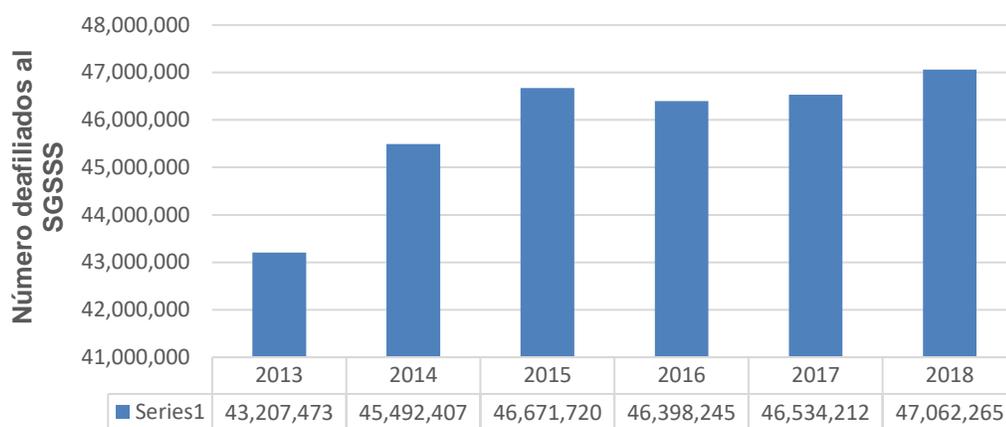
A partir de la información contenida en la tabla 7. Se puede normalizar el consumo en función de la DDD de cada molécula. El valor de la DDD se presenta también en la tabla 7.

En la Tabla 8 se resume el consumo relativo a DDD por 1000 habitantes día. Según en la Figura 3, se evidencia que, dentro de los tres grupos terapéuticos, los iDPP-4 son los más consumidos, seguidos por los iSGLT-2 y finalmente los ARGLP-1. Probablemente explicado por la preferencia de terapias orales sobre las que requieren administración subcutánea como los ARGLP-1

Figura 1. Flujo de reportes usados en el estudio.



Nota: Los registros excluidos correspondían a unidades con numero de venta igual a cero

Figura 2. Número de afiliados al SGSSS

Nota: Los datos son extraídos de la Red SISPRO (Ministerio de Salud y Protección social, 2019).

De acuerdo a la figura 3 a, b, c y d. se puede observar que dentro de los iDPP-4, el medicamento más comercializado en Colombia en 2018 fue sitagliptina, esta tendencia se evidencia desde 2015, antes era linagliptina. Dentro de los iSGLT2, el más consumido para 2018 fue empagliflozina y este comportamiento se ha mantenido a lo largo del periodo observado y dentro de los ARGLP 1, el medicamento más consumido fue liraglutida para 2018, este comportamiento se ve desde 2014, antes exenatida ocupaba ese lugar. Se nota un claro remplazo de exenatida aplicación diaria a aplicación semanal, sin embargo se muestra un mercado bastante competitivo en donde se incrementa el uso de iDPP-4, pero también hay lugar a un incremento de los iSGLT-2 y ARGLP1 en general. Lo que puede significar mayor número de paciente y mayor participación de mercado de estas terapias, lo que podría repercutir en mayor costos para los actores de sistema de salud.

Tabla 7. Número de unidades mínimas de formas farmacéuticas por envase (UFF/E) vendidas en el periodo de evaluación.

	DDD	Dosis x envase	Año de evaluación					
			2013	2014	2015	2016	2017	2018
Exenatida	15 mcg	600 mcg	9.863	327	1.901	1.127	617	384
		300 mcg	1.581	2.618	458	356	270	163
Exenatida (semanal)	0,286 mg	2 mg	0	14.672	64.448	94.444	106.488	127.124
Liraglutida	1,2 mg	18 mg	7.922	61.393	152.607	208.981	270.667	353.026
Lixisenatida	20 mcg	150 mcg	0	691	1.490	1.173	589	166
		300mcg	0	2.873	15.149	16.508	7.302	4.813
Dulaglutida	0,16 mg	0,75 mg	0	0	0	143	5.340	3.887
		1,5 mg	0	0	0	843	57.016	33.991
Linagliptina	5 mg	5 mg	793.110	1.580.940	2.498.580	3.846.150	4.585.350	5.946.510
Linagliptina + metformina	5 mg	2,5 mg	808.020	2.582.280	4.008.360	5.113.260	6.871.020	10.083.320
Saxagliptina	5 mg	5 mg	382.466	300.412	419.496	412.916	284.368	279.048
		2,5 mg	42.672	47.040	85.176	110.320	80.976	62.272
Saxagliptina + metformina	5 mg	5 mg	136.752	334.152	648.368	887.460	808.528	867.804
		2,5 mg	333.648	793.688	1.862.784	3.065.496	2.842.142	3.245.480
Sitagliptina	100 mg	100 mg	1.376.634	1.566.250	1.669.332	1.834.574	1.711.626	1.755.716
		50 mg	721.280	1.132.264	1.450.540	1.851.702	2.429.988	2.888.680
		25 mg	0	0	2.324	25.424	49.756	130.872
Sitagliptina + metformina	100 mg	100 mg	0	0	560	100.674	277.606	478.660
		50mg	6.754.244	10.131.940	15.766.268	23.920.204	31.267.616	40.046.832
Vildagliptina	100 mg	50mg	1.549.472	2.326.848	2.246.776	3.062.528	3.080.196	3.313.716
Vildagliptina + metformina	100 mg	50mg	10.204.476	14.665.524	17.380.272	24.023.272	28.938.048	32.928.206
Dapagliflozina	10 mg	10 mg	0	0	184.184	733.656	885.080	1.371.973
Dapagliflozina + Metformina	10 mg	10 mg	0	0	0	75.460	339.388	744.828
		5 mg	0	0	0	170.520	1.092.000	2.197.832
Empagliflozina	10 mg	10 mg	0	0	24.750	292.680	760.260	1.319.100
		25 mg	0	0	40.380	584.490	1.378.620	2.464.230
Empagliflozina + Metformina	10 mg	12,5 mg	0	0	0	0	769.860	4.319.220
Canagliflozina	200 mg	300 mg	0	0	0	90.570	117.390	23.040
Canagliflozina + Metformina	200 mg	150 mg	0	0	0	152.580	100.140	74.400

Nota: UFF/E hace referencia al número de las unidades mínimas de formas farmacéuticas por envase. Por ejemplo, tabletas, pen, etc.

*(WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2019)

Tabla 8. DDD por 1000 hab./día de acuerdo a las DCI de las moléculas de investigación durante el periodo 2013 a 2018

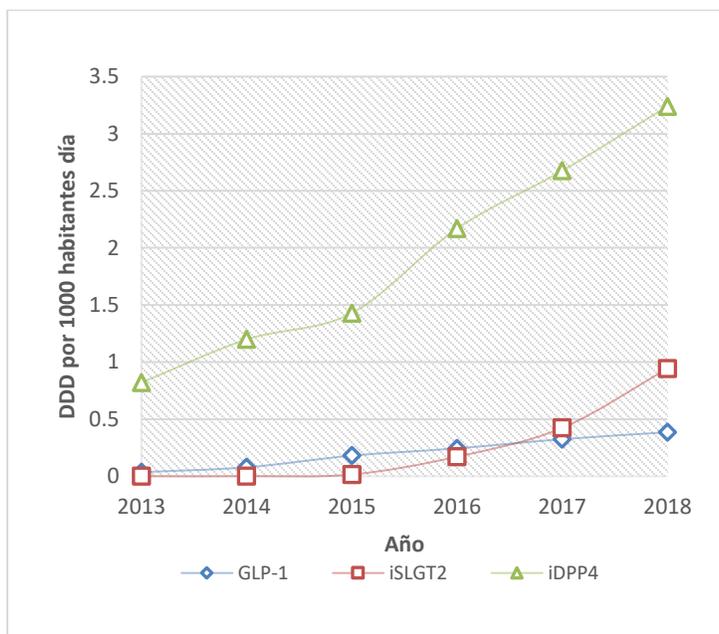
Grupo terapéutico	DCI	DDD por 1000 hab./día					
		2013	2014	2015	2016	2017	2018
ARGLP-1	Exenatida (dispositivo aplicación semanal)	0,000	0,004	0,026	0,039	0,044	0,052
	Exenatida (dispositivo aplicación diaria)	0,027	0,006	0,005	0,003	0,002	0,001
	Liraglutida	0,008	0,055	0,134	0,185	0,239	0,308
	Lixisenatida	0,000	0,003	0,014	0,015	0,007	0,004
	Dulaglutida	0,000	0,000	0,000	0,002	0,033	0,020
iSGLT2	Canagliflozina	0,000	0,000	0,000	0,015	0,015	0,005
	Empagliflozina	0,000	0,000	0,007	0,104	0,304	0,750
	Dapagliflozina	0,000	0,000	0,011	0,053	0,104	0,187
iDPP-4	Linagliptina	0,077	0,175	0,264	0,378	0,472	0,640
	Saxagliptina	0,045	0,064	0,120	0,171	0,150	0,163
	Sitagliptina	0,329	0,440	0,603	0,876	1,110	1,382
	Vildagliptina	0,373	0,519	0,576	0,800	0,943	1,055

Nota: Los datos del consumo de exenatida, se muestran de manera segregada debido a las DDD disponibles asociadas a los diferentes esquemas de dosificación.

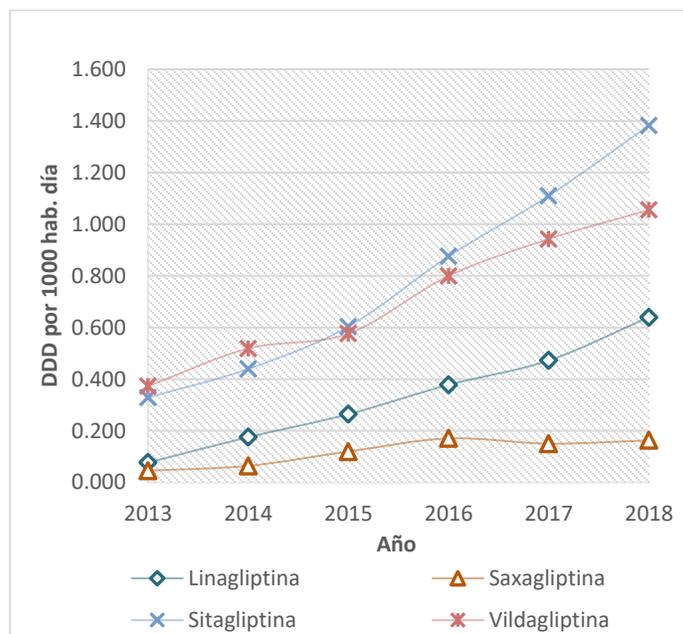
Tabla 9. Precio promedio de los antidiabéticos de estudio por UFF/E

DCI	Precio promedio en COP					
	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Exenatida	\$ 275.606	\$ 84.415	\$ 85.154	\$ 88.868	\$ 92.005	\$ 102.818
Liraglutida	\$ 141.000	\$ 140.965	\$ 142.501	\$ 148.745	\$ 160.422	\$ 168.012
Lixisenatida	\$ -	\$ 89.126	\$ 89.011	\$ 91.290	\$ 106.503	\$ 109.498
Dulaglutida	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 83.432	\$ 77.478	\$ 87.791
Canagliflozina	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 3.813	\$ 3.813	\$ 3.960
Empagliflozina	\$ -	\$ -	\$ 2.660	\$ 3.244	\$ 2.970	\$ 3.712
Dapagliflozina	\$ -	\$ -	\$ 2.855	\$ 2.789	\$ 2.862	\$ 3.500
Linagliptina	\$ 1.180	\$ 2.425	\$ 2.497	\$ 2.556	\$ 2.786	\$ 2.918
Saxagliptina	\$ 2.726	\$ 1.327	\$ 1.268	\$ 1.312	\$ 1.354	\$ 1.530
Sitagliptina	\$ 1.054	\$ 1.023	\$ 2.148	\$ 1.056	\$ 1.170	\$ 1.218
Vildagliptina	\$ 871	\$ 805	\$ 1.105	\$ 1.088	\$ 1.089	\$ 1.018

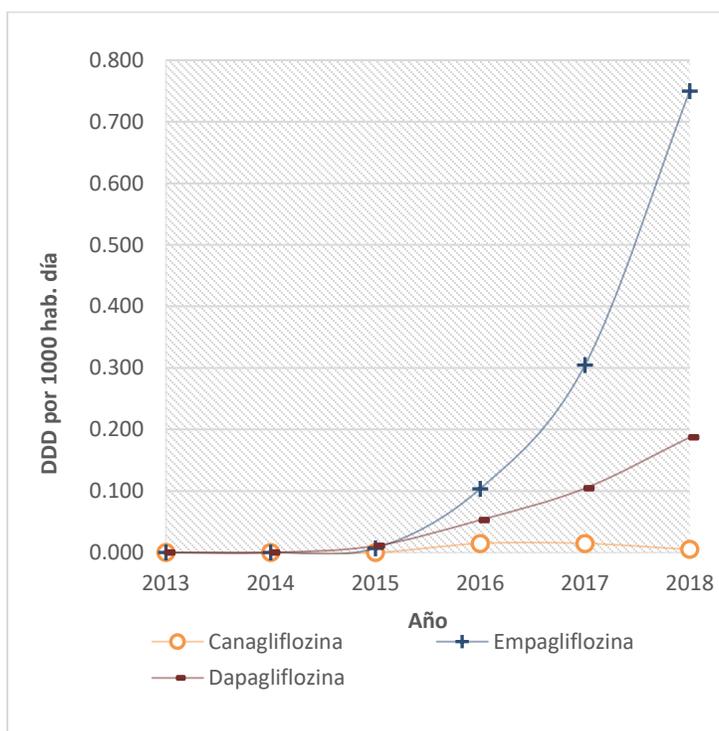
Figura 3. Consumo de diferentes antidiabéticos expresados en DDD por 1000 hab. día



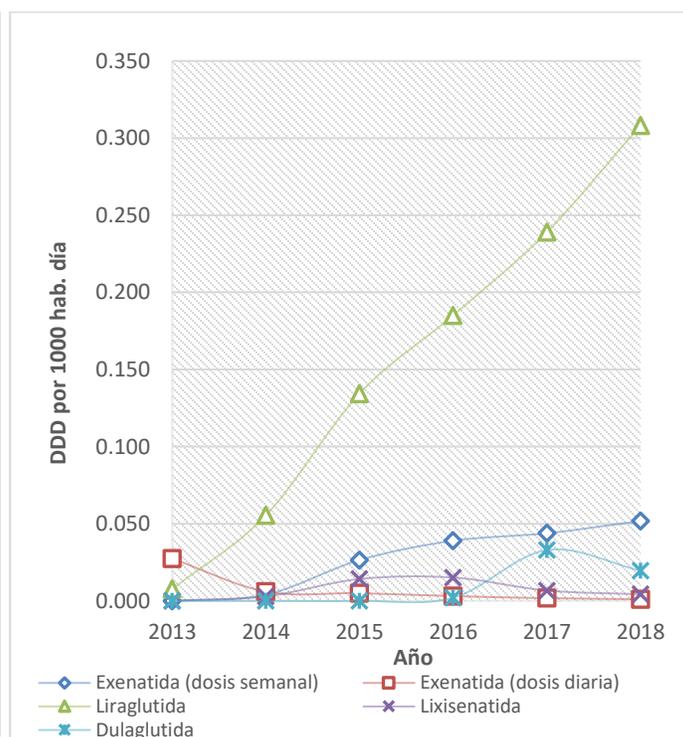
A



B



C



D

A Consumo asociado a los grupos terapéuticos iDPP-4, iSGLT2 y ARGLP 1; **B** Consumo segregado de los iDPP-4 comercializados en Colombia; **C** Consumo segregado de los iSGLT2 comercializados en Colombia; **D** Consumo segregado de los ARGLP 1 comercializados en Colombia; ARGLP 1: Análogos del receptor GLP 1; DDD: Dosis Diarias Definidas; iDPP-4: Inhibidores de la enzima DPP4; iSGLT2: Inhibidores del cotransportador SGLT2

Relacionando el consumo al costo de las diferentes alternativas, la tabla 9, ofrece un resumen de los diferentes precios de las alternativas registradas en el sistema SISMED. Se puede observar que el consumo de iDPP-4 se asocia con un menor precio en comparación a las otras dos alternativas, seguido de los iSGLT2 y finalmente los ARGLP-1. El consumo preferencial de Sitagliptina (el producto más consumido de los iDPP-4) se asocia a un precio promedio en 2018 de \$1218 COP por tableta siendo la segunda opción del grupo con menor precio promedio, superada por vildagliptina (el segundo iDPP-4 más consumido).

Dentro de los iSGLT2, el consumo de Empagliflozina se relaciona con un costo de \$3712 COP por tabletas y dentro de los ARGLP-1 el consumo de liraglutida se asoció a un consumo de \$168.012 COP por esfero. En general los tres medicamentos más consumidos dentro de los respectivos grupos mostraron un incremento de sus precios por UFF/E tras el paso de los años.

7.2 Caracterización de eventos adversos

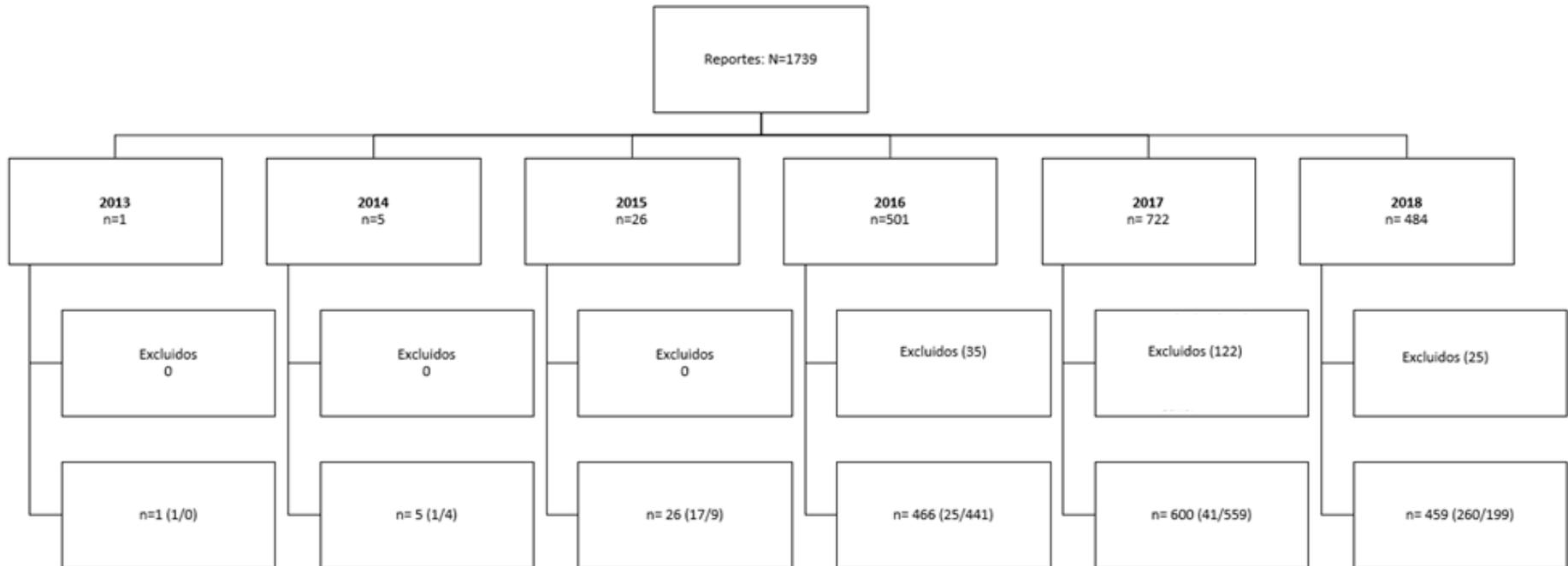
En total se registraron: 1739 reportes en dichos periodos, en total se descartaron 182 registros que no cumplían con la definición de evento adverso, ver Figura 4. De acuerdo a los mismos, se evidencia una alta variabilidad del número de reportes hechos en cada uno de los años de evaluación y la clasificación de seriedad de los mismos. En 2013 se registró solo 1 reporte (S=1, NS=0), en 2014 se registraron 5 (S=1, NS=4), en 2015 se registraron 26 reportes (S=17, NS= 9), en 2016 (S=25, NS=441), en 2017, 600 reportes (S=41, NS= 559) y en 2018, 459 reportes (S=260, NS=199), para más detalles ver la Figura 5 y 6, en donde se evidencia que aparentemente no hay un patrón de crecimiento gradual del número de reporte o una proporcionalidad del número de eventos adversos serios.

Cuando se evalúa la notificación en función del grupo farmacológico, se puede observar que existe una gran notificación de reportes de eventos adversos

asociados al consumo de ARGLP 1, seguido de los iSGLT2 y finalmente los iDPP4, durante los periodos de evaluación (Tabla 10.), dentro de los ARGLP 1 exenatida y liraglutida fueron las moléculas con mayor número de reportes. Dentro los iSGLT2, Canagliflozina, y finalmente, dentro los iDPP4, linagliptina.

De acuerdo a los SOC afectados en función a los grupos terapéuticos se nota una amplia variación del perfil de seguridad: los ARGLP-1 son el grupo farmacológico que más número de eventos adversos serios y no serios presentó durante el periodo de evaluación , seguidos de los iSGL2 y los iDPP4 (Ver tablas 11 y 12). Adicionalmente los ARGLP1 fueron el grupo terapéutico con mayor número de SOC afectados.

Figura 4 Esquema de reportes notificados a INVIMA durante el periodo de evaluación



- Nota: Nota: los datos excluidos corresponden a registros donde la información brindada no permitía la clasificación como eventos adverso, puesto que existía falta de información

Figura 5. Número de reportes hechos al INVIMA de acuerdo a los años de evaluación

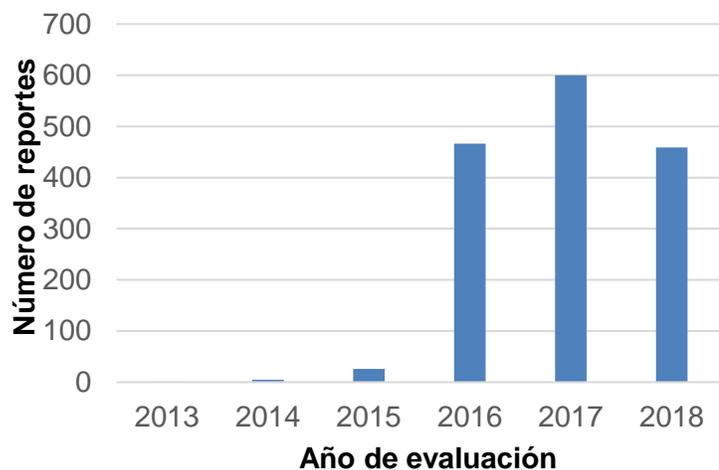


Figura 6. Proporción de eventos Adversos Serios/No serios



Nota: S: Serios NS: No serios

Tabla 10. Número de reportes en función del grupo farmacológico.

		Año					
		2013	2014	2015	2016	2017	2018
ARGLP 1	DULAGLUTIDA	0	0	0	1	67	46
	EXENATIDA	0	3	19	14	233	89
	LIRAGLUTIDA	0	0	4	41	148	140
	LISIXENATIDA	0	0	0	7	3	0
iDPP4	LINAGLIPTINA	0	2	1	9	83	40
	SAXAGLIPTINA	0	0	0	4	4	1
	SITAGLIPTINA	0	0	1	9	19	34
	VILDAGLIPTINA	1	0	0	12	19	13
iSGLT2	CANAGLIFLOZINA	0	0	0	365	1	0
	DAPAGLIFLOZINA	0	0	0	0	5	23
	EMPAGLIFLOZINA	0	0	1	4	18	73
Total		1	5	26	466	600	459

Tabla 11 SOC (sistema órgano clase) afectados con eventos adversos serios asociados al grupo terapéutico

SOC	ARGLP 1	iDPP4	iSGLT2
TRASTORNOS CARDIOVASCULARES, GENERALES	0	0	2
TRASTORNOS DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL	1	0	0
NEOPLASMAS	14	1	4
TRASTORNOS AUDITIVOS Y VESTIBULARES	1	0	0
TRASTORNOS CARDIOVASCULARES, GENERALES	10	3	0
TRASTORNOS DE LA FRECUENCIA Y RITMO CARDIACOS	4	8	2
TRASTORNOS DE LA PIEL Y APENDICES	5	2	3
TRASTORNOS DE LA REPRODUCCION, MUJERES	1	0	0
TRASTORNOS DE LA VISION	7	0	2
TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION	1	1	0
TRASTORNOS DE LOS ERITROCITOS	1	0	0
TRASTORNOS DE OTROS SENTIDOS ESPECIALES	0	0	3
TRASTORNOS DEL MECANISMO DE RESISTENCIA	6	2	0
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y NUTRICION	24	9	14
TRASTORNOS DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL	31	12	8
TRASTORNOS DEL SISTEMA HEPATICO Y BILIAR	7	0	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA MUSCULO-ESQUELETAL	3	0	2
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFERICO	11	1	2
TRASTORNOS DEL SISTEMA RESPIRATORIO	6	5	1
TRASTORNOS DEL SISTEMA URINARIO	5	4	4
TRASTORNOS EN EL PUNTO DE APLICACION	3	0	0
TRASTORNOS ENDOCRINOS	6	0	0
TRASTORNOS GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	40	6	3
TRASTORNOS MIO-, ENDO-, PERICARDICOS Y VALVULARES	17	0	0
TRASTORNOS PSIQUIATRICOS	9	2	3
TRASTORNOS VASCULARES (EXTRACARDIACOS)	7	0	0
VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS	12	2	5

Tabla 12 SOC (sistema órgano clase) afectados con eventos adversos no serios asociados al grupo terapéutico

SOC	ARGLP 1	iDPP4	iSGLT2
TRASTORNOS DE LA REPRODUCCION, VARONES	0	0	1
TRASTORNOS DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL	0	1	5
TRASTORNOS DEL SISTEMA URINARIO	2	0	1
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFERICO	0	2	0
TRASTORNOS CARDIOVASCULARES, GENERALES	8	6	1
TRASTORNOS DE LA FRECUENCIA Y RITMO CARDIACOS	5	7	9
TRASTORNOS DE LA PIEL Y APENDICES	34	10	41
TRASTORNOS DE LA REPRODUCCION, MUJERES	1	1	9
TRASTORNOS DE LA REPRODUCCION, VARONES	0	2	6
TRASTORNOS DE LA VISION	6	8	7
TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION	3	2	0
TRASTORNOS DE LOS ERITROCITOS	2	5	1
TRASTORNOS DE LOS LEUCOCITOS Y DE LA VSE	0	2	0
TRASTORNOS DEL COLAGENO	0	1	0
TRASTORNOS DEL MECANISMO DE RESISTENCIA	5	1	6
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y NUTRICION	74	15	80
TRASTORNOS DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL	197	42	56
TRASTORNOS DEL SISTEMA HEPATICO Y BILIAR	8	2	1
TRASTORNOS DEL SISTEMA MUSCULO-ESQUELETAL	15	9	12
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFERICO	39	25	55
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO VEGETATIVO	0	0	1
TRASTORNOS DEL SISTEMA RESPIRATORIO	26	11	8
TRASTORNOS DEL SISTEMA URINARIO	8	15	73
TRASTORNOS EN EL PUNTO DE APLICACION	37	2	1
TRASTORNOS ENDOCRINOS	1	0	0
TRASTORNOS GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	78	16	35
TRASTORNOS MIO-, ENDO-, PERICARDICOS Y VALVULARES	2	1	0
TRASTORNOS PSIQUIATRICOS	26	6	20
TRASTORNOS VASCULARES (EXTRACARDIACOS)	2	2	0
VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS	4	0	3

7.2.1 Eventos adversos asociados al consumo de ARGLP1

Como se comentó en la tabla 10, los ARGLP1 tuvieron el mayor número de reportes notificados al INVIMA (n=815) de los cuales, el 72% de los eventos notificados correspondían a no serios (n=583) y el 28% restante a eventos serios (n=232), la distribución basada en la seriedad de los eventos de acuerdo al

ARGLP1 usado puede observarse en la figura 7. El promedio de edad de los pacientes tratados con este grupo terapéutico fue de 59,9 años (la edad de los pacientes varió entre los 4 a 89 años), Figura 8, (98 datos no estaban disponibles en la base datos).

Figura 7. Distribución de eventos adversos serios y no serios para los ARGLP1

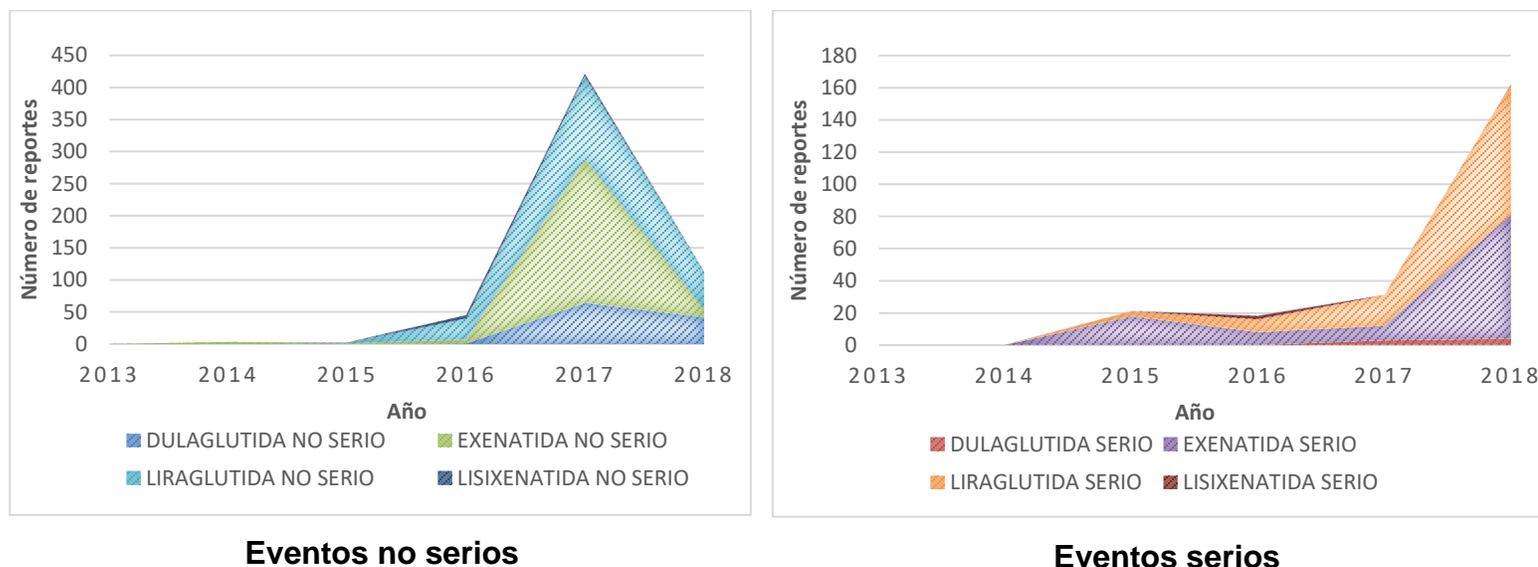
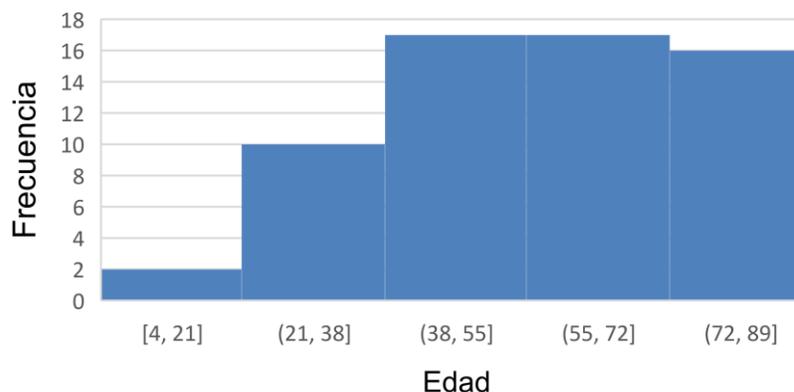


Figura 8. Histograma de distribución de edad de los pacientes que presentaron eventos adversos mientras usaban ARGLP1



Dentro de las notificaciones, el 56% (n=460) correspondió a Reacciones adversas (RAMS) definidas en función de la intención del notificador primario (Definitiva n=1, probable n=33, posible n=426), el resto, 43% (n=355), no cumplieron con las características de una reacción adversa (evaluación de causalidad del notificador

no indica una relación de causalidad plenamente definida, improbables n=26, Condicional/no clasificada n=82, inclasificable n=241, y sin información n=6), pero son tenidas en cuenta puesto que cumplen las características de un evento adverso.

En la tabla 11 y 12, se presenta un resumen de la clasificación de los eventos adversos, presentados con cada uno de los ARGLP-1 disponibles en Colombia, en función del Sistema Órgano-Clase (SOC) afectado y la seriedad del evento.

Respecto a la tabla 13, se concluye que un mayor número de eventos adversos serios se presentaron con exenatida (n=112), seguidos por liraglutida (n=111), dulaglutida (n=7) y lixesenatida (n=2). Era de esperarse que los perfiles de seguridad entre exenatida-lixesenatida y liraglutida-dulaglutida presentaran perfiles similares debido a su origen estructural similar, sin embargo, este comportamiento no fue evidenciado, probablemente relacionado al volumen de consumo de estos (se tratará este tema más adelante). Dentro del Pareto, de cada molécula, es decir aquellos SOC que generan el 20% de los eventos Serios o no serios. Se encontró que en exenatida, el SOC más afectado incluye los Trastornos generales de todo el organismo (esta categoría incluye eventos como muerte, síncope y dolor entre otros), n=17. liraglutida también tuvo este SOC como el más afectado (n=22). dulaglutida incluyó la afectación de Trastornos del Metabolismo y nutrición (Esta categoría incluye eventos como Cetosis, Deshidratación e Hipoglucemia) n=3. Finalmente, lixesenatida, presentó un gran reporte de Trastornos Mio-, Endo-, Pericárdicos y vasculares (esta categoría incluye infarto del miocardio) n=1 y Vocablos Secundarios: Eventos (esta categoría incluyó accidentes de tráfico) n=1.

Tabla 13. SOC de los eventos adversos serios presentados por los pacientes que consumieron ARGLP1

SOC	DULAGLUTIDA	EXENATIDA	LIRAGLUTIDA	LISIXENATIDA
TRASTORNOS CARDIOVASCULARES, GENERALES	0	0	0	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL	0	0	1	0
NEOPLASMAS	0	8	6	0
TRASTORNOS AUDITIVOS Y VESTIBULARES	0	0	1	0
TRASTORNOS CARDIOVASCULARES, GENERALES	0	5	5	0
TRASTORNOS DE LA FRECUENCIA Y RITMO CARDIACOS	1	2	1	0
TRASTORNOS DE LA PIEL Y APENDICES	0	1	4	0
TRASTORNOS DE LA REPRODUCCION, MUJERES	0	0	1	0
TRASTORNOS DE LA VISION	0	4	3	0
TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION	0	1	0	0
TRASTORNOS DE LOS ERITROCITOS	0	1	0	0
TRASTORNOS DE OTROS SENTIDOS ESPECIALES	0	0	0	0
TRASTORNOS DEL MECANISMO DE RESISTENCIA	0	4	2	0
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y NUTRICION	3	12	9	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL	1	12	18	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA HEPATICO Y BILIAR	1	4	2	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA MUSCULO-ESQUELETAL	0	3	0	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFERICO	0	4	7	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA RESPIRATORIO	0	3	3	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA URINARIO	0	1	4	0
TRASTORNOS EN EL PUNTO DE APLICACION	0	2	1	0
TRASTORNOS ENDOCRINOS	0	5	1	0
TRASTORNOS GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	1	17	22	0
TRASTORNOS MIO-, ENDO-, PERICARDICOS Y VALVULARES	0	10	6	1
TRASTORNOS PSIQUIATRICOS	0	3	6	0
TRASTORNOS VASCULARES (EXTRACARDIACOS)	0	4	3	0
VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS	0	6	5	1

Según la tabla 14, la tasa de presentación de eventos no serios se mantuvo similar a lo evidenciado con los eventos adversos serios, exenatida con cual más eventos fueron presentados: (n=246), seguido de liraglutida (n=222), dulaglutida (n=107) y lixesenatida (n=8). El SOC más afectado en exenatida fueron los trastornos del sistema Gastrointestinal (síntomas gastrointestinales no serios como gastritis, náusea, vómitos entre otros) n=73, para liraglutida fue la misma categoría (n=62), al igual que dulaglutida (n=61), y finalmente lixesenatida con Trastornos del sistema respiratorio (n=2, incluye asfixia e insuficiencia respiratoria) y Trastornos del metabolismo y nutrición (hiperglucemia).

Tabla 14 SOC de los eventos adversos no serios presentados por los pacientes que consumieron ARGLP1

SOC	DULAGLUTIDA	EXENATIDA	LIRAGLUTIDA	LISIXENATIDA
TRASTORNOS DE LA REPRODUCCION, VARONES	0	0	0	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL	0	0	0	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA URINARIO	1	0	1	0
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFERICO	0	0	0	0
TRASTORNOS CARDIOVASCULARES, GENERALES	0	3	4	1
TRASTORNOS DE LA FRECUENCIA Y RITMO CARDIACOS	1	2	2	0
TRASTORNOS DE LA PIEL Y APENDICES	3	18	12	1
TRASTORNOS DE LA REPRODUCCION, MUJERES	0	1	0	0
TRASTORNOS DE LA REPRODUCCION, VARONES	0	0	0	0
TRASTORNOS DE LA VISION	0	1	5	0
TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION	1	0	2	0
TRASTORNOS DE LOS ERITROCITOS	0	0	2	0
TRASTORNOS DE LOS LEUCOCITOS Y DE LA VSE	0	0	0	0
TRASTORNOS DEL COLAGENO	0	0	0	0
TRASTORNOS DEL MECANISMO DE RESISTENCIA	0	3	2	0
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y NUTRICION	9	33	30	2
TRASTORNOS DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL	61	73	62	1
TRASTORNOS DEL SISTEMA HEPATICO Y BILIAR	1	0	7	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA MUSCULO-ESQUELETAL	0	8	7	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFERICO	3	19	17	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO VEGETATIVO	0	0	0	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA RESPIRATORIO	2	10	12	2
TRASTORNOS DEL SISTEMA URINARIO	0	3	5	0
TRASTORNOS EN EL PUNTO DE APLICACION	6	28	3	0
TRASTORNOS ENDOCRINOS	0	0	1	0
TRASTORNOS GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	15	29	34	0
TRASTORNOS MIO-, ENDO-, PERICARDICOS Y VALVULARES	0	0	1	1
TRASTORNOS PSIQUIATRICOS	3	12	11	0
TRASTORNOS VASCULARES (EXTRACARDIACOS)	0	0	2	0
VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS	1	3	0	0

7.2.2 Eventos adversos asociados al consumo de iSGLT2

Los iSGLT2 tuvieron 490 eventos notificados al INVIMA de los cuales el 88% fueron no serios (n=432) y el 12% restante serios (n=58), la distribución basada en la seriedad de los eventos de acuerdo al iSGLT2 usado puede observarse en la figura 9. El promedio de edad de los pacientes tratados con este grupo terapéutico fue de 58,3 años (la edad de los pacientes varió entre los 10 a 90 años), Figura 10, (12 datos no estaban disponibles en la base datos).

Dentro de las notificaciones, el 93% (n=454) correspondió a Reacciones adversas (RAMS) definidas en función de la intención del notificador primario (Probable

n=21, posible n=433), el resto, 7% (n=36), no cumplieron con las características de una reacción adversa (evaluación de causalidad del notificador no indica una relación de causalidad plenamente definida, improbables n=18, Condicional/no clasificada n=15, inclasificable n=1, y sin información n=2), pero son tenidas en cuenta puesto que cumplen las características de un evento adverso. Es interesante destacar el hecho que en 2018 hubo una gran notificación de eventos adversos serios asociados a Dapagliflozina.

Figura 9 *Distribución de eventos adversos serios y no serios para los iSGLT2*

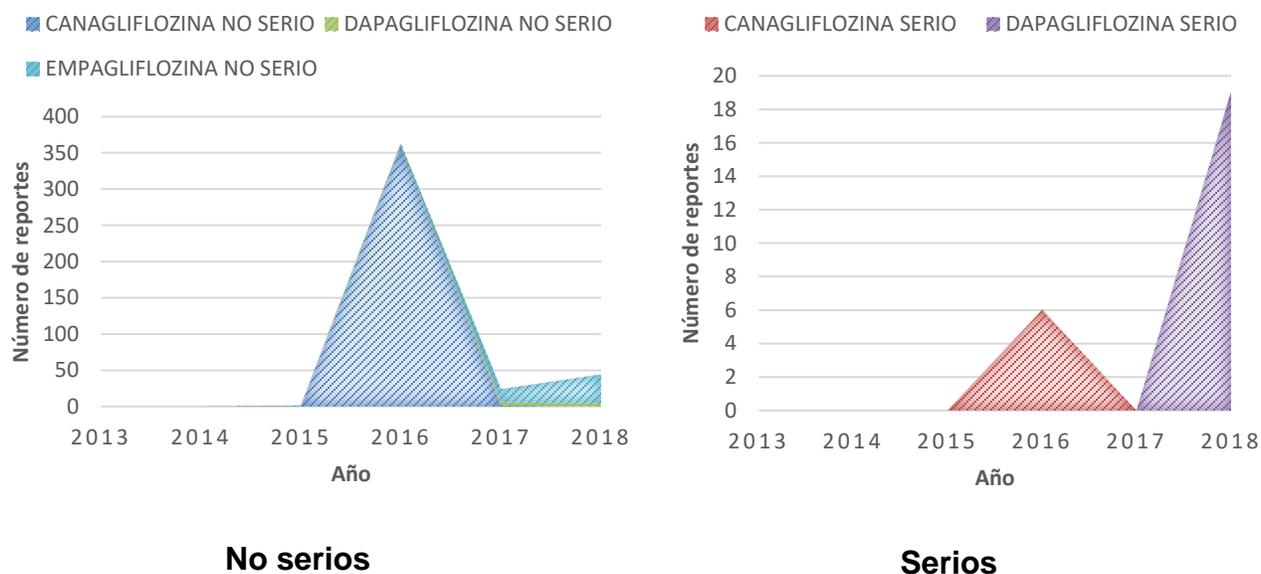
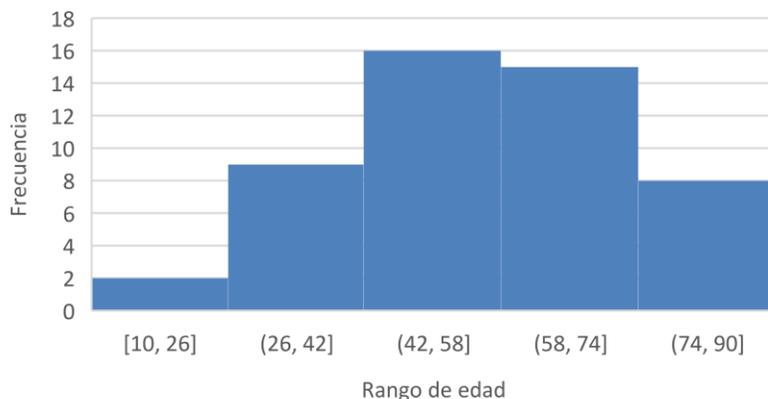


Figura 10 *Histograma de distribución de edad de los pacientes que presentaron eventos adversos mientras usaban iSGLT2*



En la tabla 15 y 16, se presenta un resumen de la clasificación de los eventos adversos, presentados con cada uno de los iSGLT2 disponibles en Colombia, en función del Sistema Órgano-Clase (SOC) afectado y la seriedad del evento.

Tabla 15 SOC de los eventos adversos serios presentados por los pacientes que consumieron iSGLT2

SOC	CANAGLIFLOZINA	DAPAGLIFLOZINA	EMPAGLIFLOZINA
TRASTORNOS CARDIOVASCULARES, GENERALES	0	0	2
NEOPLASMAS	0	2	2
TRASTORNOS DE LA FRECUENCIA Y RITMO CARDIACOS	2	0	0
TRASTORNOS DE LA PIEL Y APENDICES	0	0	3
TRASTORNOS DE LA VISION	0	2	0
TRASTORNOS DE OTROS SENTIDOS ESPECIALES	0	0	3
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y NUTRICION	0	6	8
TRASTORNOS DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL	0	2	6
TRASTORNOS DEL SISTEMA MUSCULO-ESQUELETAL	0	2	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFERICO	0	0	2
TRASTORNOS DEL SISTEMA RESPIRATORIO	0	1	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA URINARIO	0	0	0
TRASTORNOS GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	1	0	2
TRASTORNOS PSIQUIATRICOS	0	2	1
VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS	3	2	0

Respecto a la tabla 15, se concluye que un mayor número de eventos adversos serios se presentaron con empagliflozina (n=29), seguidos por dapagliflozina (n=19), y canagliflozina (n=6). El perfil de seguridad de empagliflozina y dapagliflozina, presentaron un perfil de seguridad similar en el cual se evidencia que el SOC más afectado fueron los trastornos del metabolismo y nutrición (Estos incluyen hipoglucemias e hiperglucemias n=4 para dapagliflozina, cetosis, n=5 para empagliflozina), canagliflozina no siguió este comportamiento, dentro del Pareto, el SOC más afectado fue los vocablos secundarios (eventos adversos): que incluía amputaciones e intervenciones quirúrgicas.

Sin embargo, cuando se evaluaron los eventos no serios (tabla 16), se evidencia que canagliflozina y dapagliflozina presentaron varios eventos adversos que afectaron el SOC trastornos del metabolismo y nutrición (hiperglucemia e incremento de peso n=31 para canagliflozina e Hipoglucemia para dapagliflozina

Tabla 16 SOC de los eventos adversos no serios presentados por los pacientes que consumieron iSGLT2

SOC	CANAGLIFLOZINA	DAPAGLIFLOZINA	EMPAGLIFLOZINA
TRASTORNOS DE LA REPRODUCCION, VARONES	1	0	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL	5	0	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA URINARIO	60	1	13
TRASTORNOS CARDIOVASCULARES, GENERALES	0	0	1
TRASTORNOS DE LA FRECUENCIA Y RITMO CARDIACOS	8	0	1
TRASTORNOS DE LA PIEL Y APENDICES	30	0	11
TRASTORNOS DE LA REPRODUCCION, MUJERES	7	1	1
TRASTORNOS DE LA REPRODUCCION, VARONES	3	0	3
TRASTORNOS DE LA VISION	4	0	3
TRASTORNOS DE LOS ERITROCITOS	0	0	1
TRASTORNOS DEL MECANISMO DE RESISTENCIA	5	1	0
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y NUTRICION	67	2	11
TRASTORNOS DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL	49	1	6
TRASTORNOS DEL SISTEMA HEPATICO Y BILIAR	1	0	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA MUSCULO-ESQUELETAL	11	1	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFERICO	50	1	4
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO VEGETATIVO	1	0	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA RESPIRATORIO	8	0	0
TRASTORNOS EN EL PUNTO DE APLICACION	1	0	0
TRASTORNOS GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	28	1	6
TRASTORNOS PSIQUIATRICOS	19	0	1
VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS	2	0	1

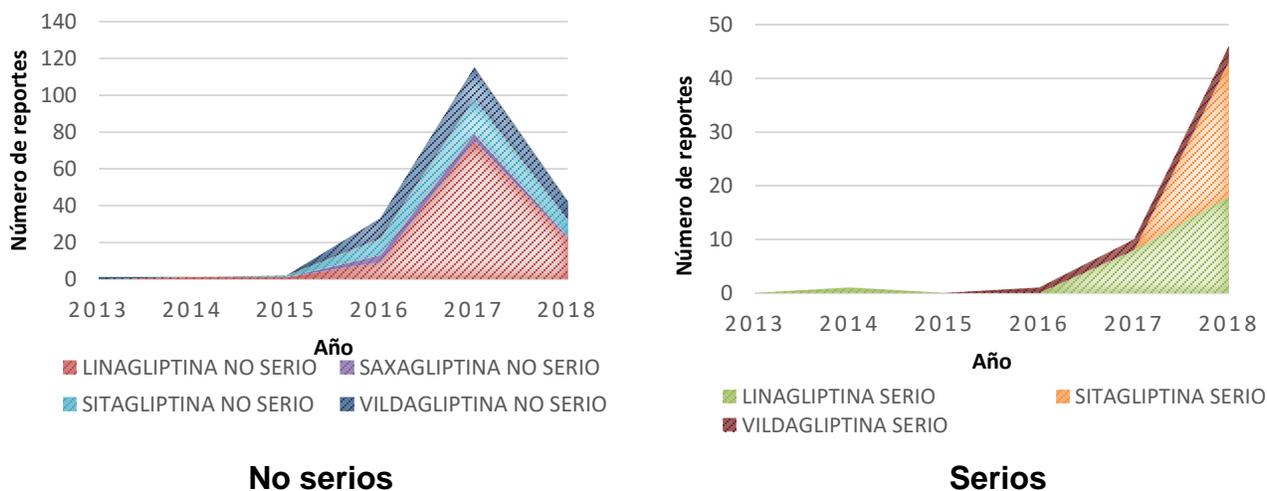
n=2), en este escenario, empagliflozina presentó mayor afectación del SOC trastornos del sistema urinario (Infección del sistema urinario n=4), este evento es de bastante relevancia clínica, puesto que la urosepsis es una de las principales complicaciones asociadas al uso de empagliflozina, indicado en su Plan de

Gestión de Riesgos (Risk management plan) presentado a la EMA (EMA, 2019), en donde se confirma que este medicamento por el incremento de excreción de glucosa puede incrementar la predisposición a urosepsis. Inclusive se presentaron reportes de urosepsis con el uso de canagliflozina y dapagliflozina, pero no fueron predominantes, (aunque canagliflozina presentó una afectación considerable del SOC sistema urinario, su afectación principal (n=38) fueron desordenes de la micción. En total se registraron 12 casos de urosepsis, (n=6 para Canagliflozina; n=5 para empagliflozina; n=1 para Dapagliflozina).

7.2.3 Eventos adversos asociados al consumo de iDPP4

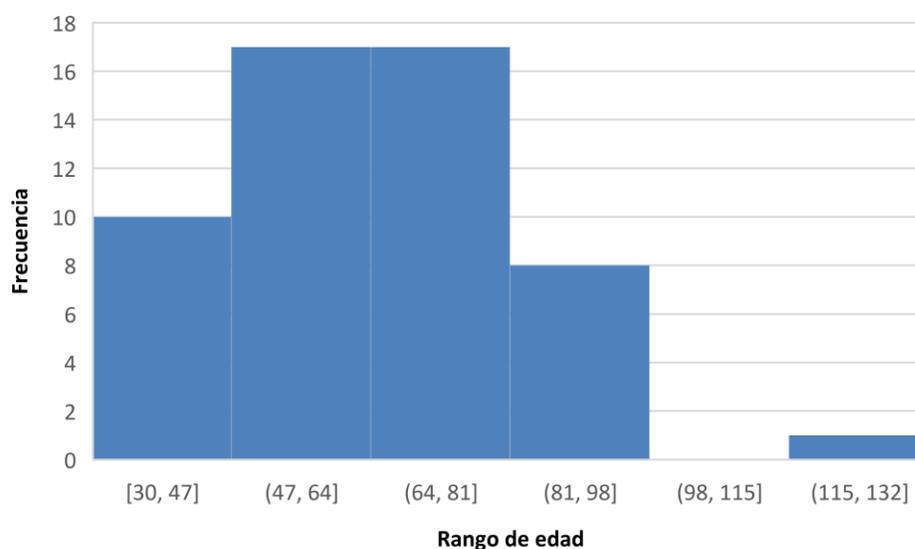
Los iDPP4 presentaron 252 eventos, 23% de eventos serios (n=58) y 73% de eventos no serios (n=194). la distribución basada en la seriedad de los eventos de acuerdo al iDPP4 usado puede observarse en la figura 11. El promedio de edad de los pacientes tratados con este grupo terapéutico fue de 66,9 años (la edad de los pacientes varió entre los 30 a 117 años), Figura 12, (18 datos no estaban disponibles en la base datos).

Figura 11 Distribución de eventos adversos serios y no serios para los iDPP4



Dentro de las notificaciones, el 38% (n=97) correspondió a Reacciones adversas (RAMS) definidas en función de la intención del notificador primario (Probable n=8, posible n=147), el resto, 62% (n=155), no cumplieron con las características de una reacción adversa (evaluación de causalidad del notificador no indica una relación de causalidad plenamente definida, improbables n=57, Condicional/no clasificada n=24, inclasificable n=13, y sin información n=3), pero son tenidas en cuenta puesto que cumplen las características de un evento adverso. Es interesante destacar que dentro de los tres grupos estudiados, los iDPP4 es el grupo con menor cantidad de RAMs definidas, pareciera que es más difícil brindar una evaluación de causalidad a este grupo terapéutico.

Figura 12 *Histograma de distribución de edad de los pacientes que presentaron eventos adversos mientras usaban iDPP4*



En la tabla 17 y 18, se presenta un resumen de la clasificación de los eventos adversos, presentados con cada uno de los iDPP4 disponibles en Colombia, en función del Sistema Órgano-Clase (SOC) afectado y la seriedad del evento.

Tabla 17 SOC de los eventos adversos serios presentados por los pacientes que consumieron iDPP4

SOC	LINAGLIPTINA	SITAGLIPTINA	VILDAGLIPTINA
NEOPLASMAS	1	0	0
TRASTORNOS CARDIOVASCULARES, GENERALES	3	0	0
TRASTORNOS DE LA FRECUENCIA Y RITMO CARDIACOS	0	8	0
TRASTORNOS DE LA PIEL Y APENDICES	2	0	0
TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION	0	1	0
TRASTORNOS DEL MECANISMO DE RESISTENCIA	0	2	0
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y NUTRICION	5	3	1
TRASTORNOS DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL	4	6	2
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFERICO	1	0	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA RESPIRATORIO	3	2	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA URINARIO	4	0	0
TRASTORNOS GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	3	2	1
TRASTORNOS PSIQUIATRICOS	0	1	1
VOCABLOS SECUNDARIOS: EVENTOS	1	0	1

Respecto a la tabla 17, se concluye que un mayor número de eventos adversos serios se presentaron con linagliptina (n=27), seguidos por sitagliptina (n=25), y vildagliptina (n=6), saxagliptina no presentó eventos adversos serios notificados. Los perfiles de los iDPP4 mostraron una variación interesante, para linagliptina el SOC más afectado fueron los trastornos del metabolismo y nutrición (Estos incluyen principalmente hiperglucemias n=5) mientras que sitagliptina presentó una afectación del SOC de Trastornos de la Frecuencia y el ritmo cardiacos n=8 (extrasístoles n=4, fibrilaciones atrial n=2; y taquicardia n=2), esta afectación no fue evidenciada ni en los eventos notificados con linagliptina ni con los de vildagliptina. Para vildagliptina el SOC más afectado fue los trastornos del sistemas gastrointestinal n=2 (pancreatitis n=2).

Según los eventos no serios (tabla 18), se evidencia que en este escenario si hubo una mayor similitud entre el SOC afectado por cada uno de los iDPP4. Para Linagliptina el SOC más afectado fue los trastornos del sistema gastrointestinal

Tabla 18 SOC de los eventos adversos no serios presentados por los pacientes que consumieron iDPP4

SOC	LINAGLIPTINA	SAXAGLIPTINA	SITAGLIPTINA	VILDAGLIPTINA
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFERICO	0	0	2	0
TRASTORNOS CARDIOVASCULARES, GENERALES	4	0	2	0
TRASTORNOS DE LA FRECUENCIA Y RITMO CARDIACOS	2	0	4	1
TRASTORNOS DE LA PIEL Y APENDICES	7	0	2	1
TRASTORNOS DE LA REPRODUCCION, MUJERES	0	0	0	1
TRASTORNOS DE LA REPRODUCCION, VARONES	2	0	0	0
TRASTORNOS DE LA VISION	4	0	1	3
TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS, HEMORRAGIAS Y COAGULACION	0	0	0	2
TRASTORNOS DE LOS ERITROCITOS	4	0	0	1
TRASTORNOS DE LOS LEUCOCITOS Y DE LA VSE	1	0	1	0
TRASTORNOS DEL COLAGENO	1	0	0	0
TRASTORNOS DEL MECANISMO DE RESISTENCIA	0	0	0	1
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y NUTRICION	13	1	0	1
TRASTORNOS DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL	20	3	18	2
TRASTORNOS DEL SISTEMA HEPATICO Y BILIAR	1	0	1	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA MUSCULO-ESQUELETAL	7	1	0	1
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFERICO	8	2	5	10
TRASTORNOS DEL SISTEMA RESPIRATORIO	8	0	0	3
TRASTORNOS DEL SISTEMA URINARIO	13	0	0	2
TRASTORNOS EN EL PUNTO DE APLICACION	1	0	0	1
TRASTORNOS GENERALES DE TODO EL ORGANISMO	6	2	1	7
TRASTORNOS MIO-, ENDO-, PERICARDICOS Y VALVULARES	1	0	0	0
TRASTORNOS PSIQUIATRICOS	3	0	1	2
TRASTORNOS VASCULARES (EXTRACARDIACOS)	2	0	0	0

(síntomas gástricos, n=4; constipación n=2; gastritis n=5; gastritis y úlceras n=2; dilatación gástricas n=1; heces blandas n=1; peritonitis n=3). Al igual sucedió con saxagliptina (diarrea n=2; úlcera n=1) y sitagliptina (síntomas abdominales n=3; constipación n=1; diarrea n=4; síntomas similares a gastritis n=7; flatulencia n=1; náusea n=1), algo que no es acorde a estudios de seguridad realizados con esta molécula sitagliptina es reconocido como un medicamento con poca afectación al sistema gastrointestinal (Williams-Herman et al., 2010). El perfil de vildagliptina fue el único que mostró diferencias puesto que mostró baja afectación gastrointestinal conforme a diferentes estudios publicados (Cai, Cai, Lu, Zhang, & Liu, 2012;

Monami, Iacomelli, Marchionni, & Mannucci, 2010), el SOC más afectado fue los trastornos del sistema nervioso central y periférico (Ataxia n=1; cefalea n=3; disfonía n=1; mareos n=4; temblor n=1). Es interesante destacar que aunque metformina es una biguanida que usualmente está combinada con iDPP4 y que es conocido que con su perfil de seguridad, las alteraciones gastrointestinales son bastantes frecuentes. Los eventos observados fueron reportados principalmente al uso de la monoterapia (iDPP4 sin asociación de una biguanida).

7.2.4 Detección de señales

En el análisis exploratorio se identificaron las siguientes señales potenciales de interés clínico: Pancreatitis, amputaciones, cetoacidosis, neoplasia y urosepsis (EMA, s/f, 2013; Karagiannis, Boura, & Tsapas, 2014; PRAC EMA, 2016, 2017; Raschi et al., 2016). Dentro de la base adicional a estos eventos se destacaron las siguientes extrasístoles supraventriculares, hiperglucemia, infarto al miocardio, coma diabético y dolor abdominal.

El número absoluto de casos totales pueden verse en la tabla 19, se categorizan por grupo terapéutico y molécula individual. Cabe destacar que no importa la magnitud de los números sino la proporción de los mismos frente lo notificado en la base asociado a otras moléculas.

Tabla 19 Número absoluto de eventos serios presentados con los medicamentos de interés

Medicamento	Eventos serios										
	Pancreatitis	Amputaciones	Cetoacidosis	Neoplasia	Urosepsis	Extrasistole supraventricular	Hiperglucemia	Infarto al miocardio	Coma diabético	Dolor abdominal	Total
ARGLP 1	9	3	1	4	7	0	3	15	2	3	815
DULAGLUTIDA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	114
EXENATIDA	3	0	1	2	2	0	2	10	2	1	358
LIRAGLUTIDA	5	3	0	2	5	0	1	4	0	1	333
LISIXENATIDA	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	10
iDPP4	2	0	1	0	2	5	0	0	0	4	252
LINAGLIPTINA	0	0	1	0	2	1	0	0	0	1	135
SITAGLIPTINA	0	0	0	0	0	4	0	0	0	3	63
VILDAGLIPTINA	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	45
iSGLT2	0	1	3	4	12	0	2	0	1	2	490
CANAGLIFLOZINA	0	1	2	0	6	0	0	0	0	0	366
DAPAGLIFLOZINA	0	0	0	2	1	0	2	0	0	0	28
EMPAGLIFLOZINA	0	0	1	2	5	0	0	0	1	2	96

Tabla 20 Análisis exploratorio PRR restringido al grupo de antidiabéticos de interés (N=1557)

Medicamento	Eventos serios									
	Pancreatitis PRR (IC 95%)	Amputaciones PRR (IC 95%)	Cetoacidosis PRR (IC 95%)	Neoplasia PRR (IC 95%)	Urosepsis PRR (IC 95%)	Extrasístole supraventricular PRR (IC 95%)	Hiperglucemia PRR (IC 95%)	Infarto al miocardio PRR (IC 95%)	Coma diabético PRR (IC 95%)	Dolor abdominal PRR (IC 95%)
ARGLP 1	4,10 (0,89- 18,90)	2,73 (0,28- 26,20)	0,23 (0,02- 2,03)	0,91 (0,23- 3,63)	0,45 (0,18- 1,12)	n/a	1,36 (0,23- 8,15)	no calculable	1,82 (0,16- 20,04)	0,45 (0,11- 1,81)
DULAGLUTIDA	1,26 (0,16- 9,80)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1,58 (0,20- 12,54)
EXENATIDA	1,25 (0,33- 4,71)	n/a	0,83 (0,09- 7,47)	1,12 (0,23- 5,51)	0,35 (0,08- 1,51)	n/a	2,23 (0,37- 13,31)	6,70 (2,30-19,47)	6,70 (0,61- 73,66)	0,42 (0,05- 3,34)
LIRAGLUTIDA	3,06 (0,94- 9,97)	11,03 (1,15- 105,67)	n/a	1,22 (0,25- 6,04)	1,15 (0,42- 3,11)	n/a	0,91 (0,10- 8,19)	1,22 (0,390-3,80)	n/a	0,46 (0,06- 3,66)
LISIXENATIDA	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	11,05 (1,60- 76,22)	n/a	n/a
iDPP4	1,15 (0,25- 5,29)	n/a	1,29 (0,14- 11,53)	n/a	0,54 (0,13- 2,33)	No calculable	n/a	n/a	n/a	4,14 (1,12- 15,32)
LINAGLIPTINA	n/a	n/a	2,63 (0,29- 23,39)	n/a	1,11 (0,26- 4,71)	2,63 (0,30- 23,39)	n/a	n/a	n/a	1,32 (0,16- 10,45)
SITAGLIPTINA	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	94,85 (10,75- 836,45)	n/a	n/a	n/a	11,86 (3,03- 46,33)
VILDAGLIPTINA	7,47 (1,66- 33,57)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
iSGLT2	n/a	0,73 (0,07- 6,96)	3,26 (0,55- 19,48)	2,17 (0,55- 8,671)	2,90 (1,23- 6,84)	n/a	1,45 (0,24- 8,66)	n/a	1,09 (0,10- 11,98)	0,62 (0,13- 2,98)
CANAGLIFLOZINA	n/a	1,08 (0,11- 10,40)	2,17 (0,36- 12,93)	n/a	1,30 (0,51- 3,33)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
DAPAGLIFLOZINA	n/a	n/a	n/a	18,20 (3,84- 86,28)	2,73 (0,38- 19,64)	n/a	36,40 (6,33- 209,44)	n/a	n/a	n/a
EMPAGLIFLOZINA	n/a	n/a	3,80 (0,43- 33,71)	5,07 (1,04- 24,80)	4,75 (1,78- 12,71)	n/a	n/a	n/a	7,61 (0,70- 83,18)	4,35 (0,92- 20,65)

Los casos resaltados corresponden a posibles señales identificadas (PRR y IC95%>1)

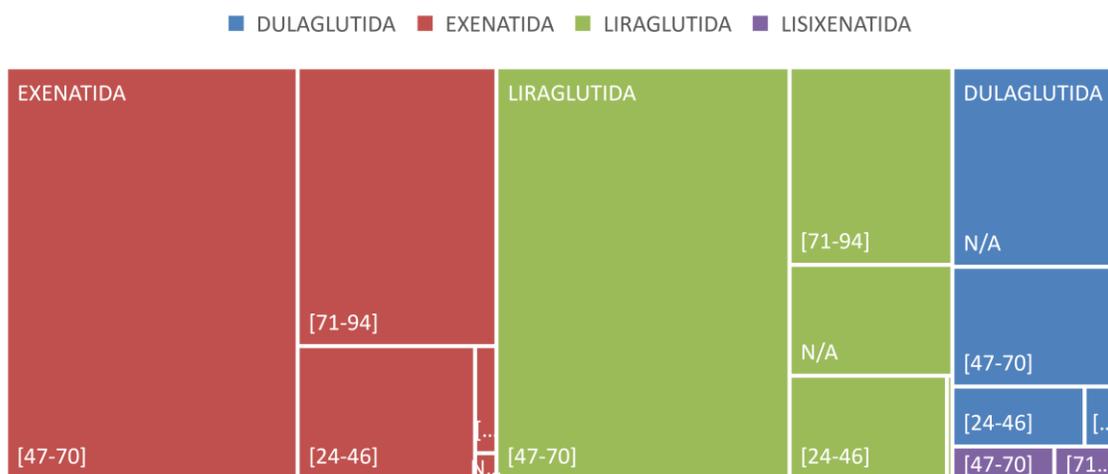
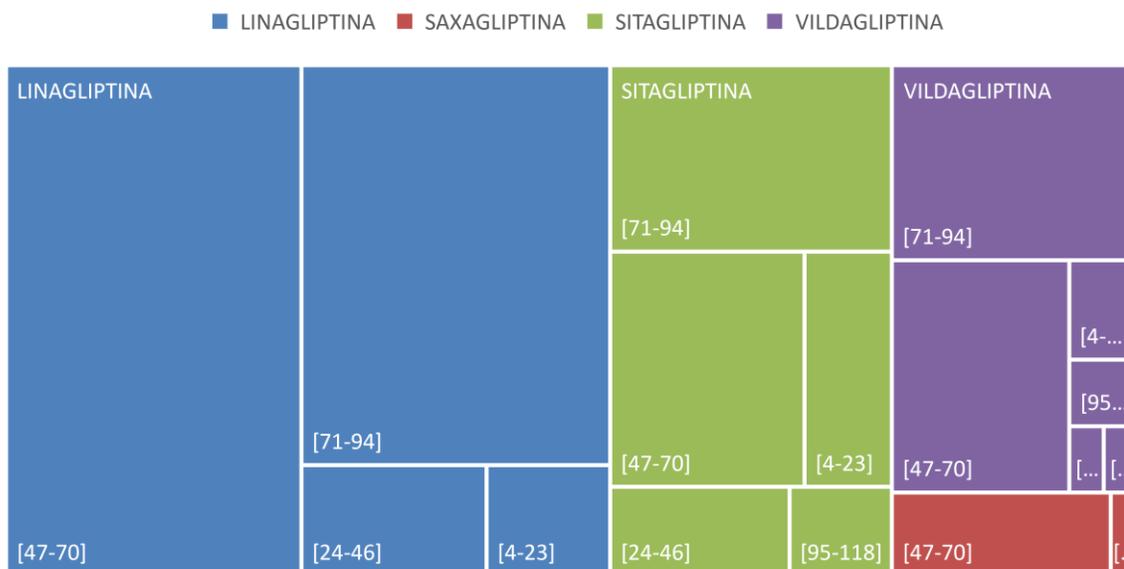
El análisis de desproporcionalidad puede observarse en la tabla 20 en función al grupo terapéutico o el principio activo. Se destaca el hecho que se compararon todos antidiabéticos entre sí, es decir cualquier señal sería determinada dentro de los eventos adversos reportados dentro los grupo de evaluación.

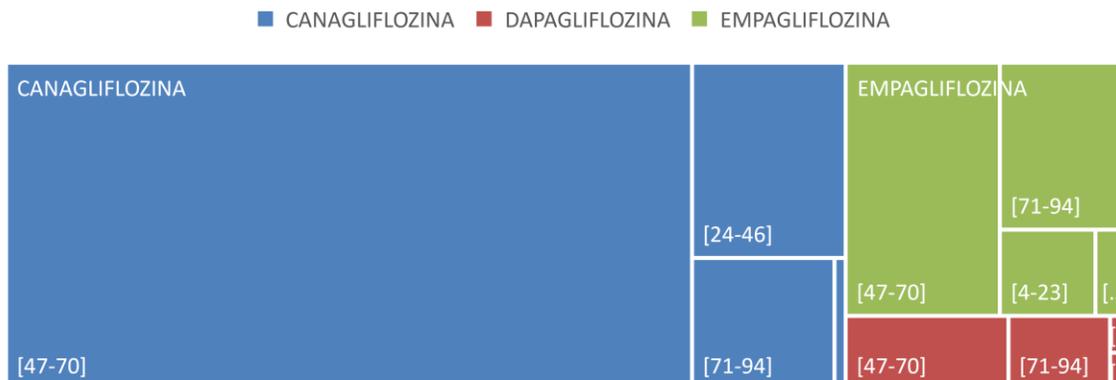
7.3 Relación entre las variables de notificación de eventos adversos y el consumo.

Finalmente es necesario estudiar las variables de notificación asociadas al consumo de los diferentes antidiabéticos usados. Lamentablemente la base de datos de INVIMA no permitió extraer información del sexo de los pacientes intervenidos. Es por eso que esta variable de notificación no pudo ser evaluada.

Respecto a la edad, se puede evidenciar una amplia variación de entro de los grupos tratados, lamentablemente debido a las limitaciones del diseño experimental, no es posible determinar la edad de los consumidores, solo se extraer la edad de los pacientes que presentaron eventos adversos. Asumir que existe una correlación entre ambas edades es bastante riesgoso, puesto que puede que los pacientes de los grupos etarios reportados sean aquellos que sean más susceptibles a presentar un evento adverso. El rango de edad de los pacientes expuestos a las terapias de evaluación y la proporción de eventos adversos notificados puede observarse en la figura 13, donde el área resaltada corresponde proporcionalmente al número de reporte hechos en función de la edad. En todas las terapias el grupo más afectado fue el de pacientes entre 47 a 70 años.

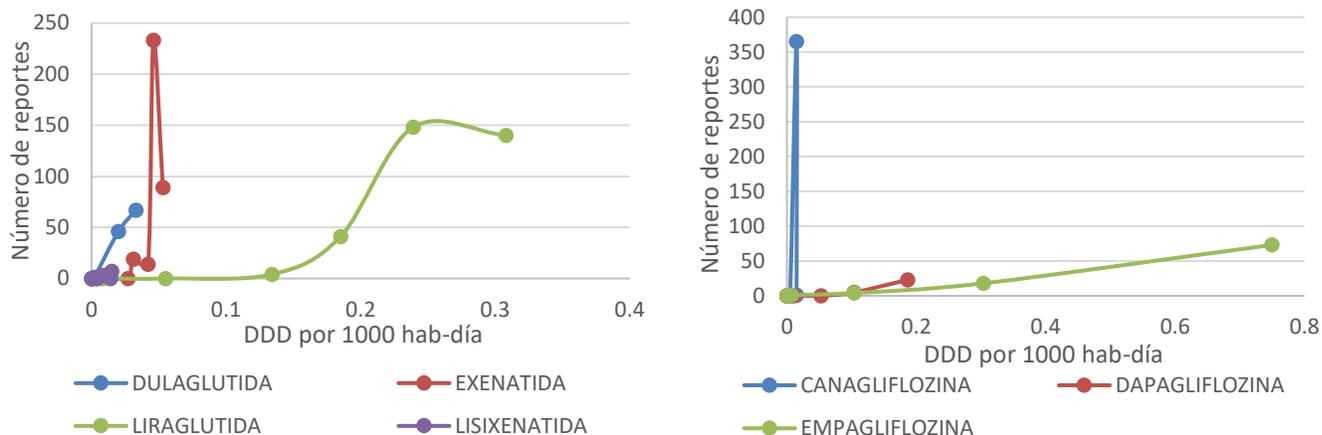
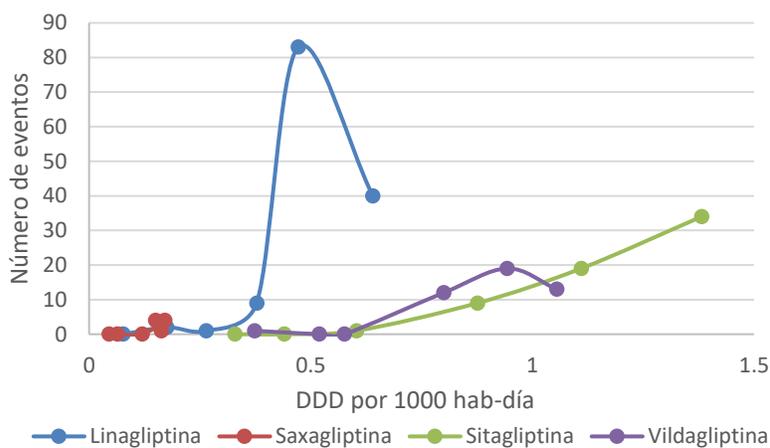
Figura 13 Relación de rango de edad de pacientes expuestos a ARGLP-1, iDPP4 y/o iSGLT2 y número de eventos adversos presentados





En la figura 14, se presenta una exploración de la posible relación existente entre el consumo expresado en DDD/1000 habitantes día y el número de eventos adversos presentados. Es de esperarse que a mayor consumo (expresado a una relación mayor de DDD por 1000 habitantes día, el número de eventos adversos notificados crezca de manera proporcional, hecho que no se observó en la mayoría de intervenciones.

Respecto a las señales encontradas se presenta en la tabla 21 el número de unidades de forma farmacéutica vendidas por cada posible señal encontrada. Es importante analizar esta tabla porque indica el número de unidades necesarias que deben ser vendidas para presentar un evento adverso relacionado a las posibles señales estudiadas.

Figura 14 Relación del consumo asociado al número de eventos reportados**ARGLP-1****iSGLT-2****iDPP-4****Tabla 21** Número de unidades vendidas por cada posible señal encontrada

Evento	EXENATIDA	LIRAGLUTIDA	LISIXENATIDA	SITAGLIPTINA	VILDAGLIPTINA	DAPAGLIFLOZINA	EMPAGLIFLOZINA
Pancreatitis	N/A	N/A	N/A	N/A	74.670.783	N/A	N/A
Amputaciones	N/A	351.532	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Neoplasia	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	3.897.461	5.976.795
Urosepsis	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2.390.718
Extrasístole supraventricular	N/A	N/A	N/A	37.335.392	N/A	N/A	N/A
Hiperglucemia	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	3.897.461	N/A
Infarto al miocardio	42.684	N/A	50.754	N/A	N/A	N/A	N/A
Dolor abdominal	N/A	N/A	N/A	49.780.522	N/A	N/A	N/A

Se descartaron las moléculas que en la tabla 20 no presentaron señales

8. Discusión

Este estudio presenta en forma general un análisis de una posible relación existente entre el consumo y el número de eventos notificados a la autoridad sanitaria, se debe evaluar de manera separada cada uno de los hallazgos antes de estudiar dicha relación:

Consumo de antidiabéticos

Se puede evidenciar de acuerdo a la tabla 7, que las combinaciones con metformina (por ejemplo, los iDDP-4 y iSGLT2 más metformina) son más vendidas que su presentación individual (sin metformina u alguna otra combinación). Posiblemente explicado porque el uso de iDDP-4, no se considera primera línea de tratamiento, sino una terapia dual en combinación con metformina de acuerdo a guías de manejo anteriormente mencionadas. Las presentaciones comerciales que contengan combinaciones dentro de su formulación podrían incrementar la adherencia de los pacientes al ser menor el número de tabletas que el paciente tratado deberá consumir.

Debido al diseño del estudio, no es posible determinar si dichos medicamentos se consumen de manera concomitante, acorde a las recomendaciones de diferentes guías internacionales y nacionales como se mencionó anteriormente o si se consume como monoterapia.

Respecto a los grupos terapéuticos consumidos, los resultados evidenciados son congruentes a lo observado en diferentes países. Se evidencia que el mercado colombiano muestra una clara preferencia por iDPP-4, siendo similar a los hallazgos reportados en la literatura (Lipska et al., 2017), Países como: Argentina, Australia, Hong Kong, India, Japón, Rusia, Sudáfrica, Arabia Saudita lo contemplan como alternativa considerable de consumo (datos no expresados como DDD por 1000 habitantes día). Sin embargo, países como Uganda no lo tienen contemplado

dentro de sus consumos para el 2015 (Tabesh et al., 2019). Respecto al consumo de iSGLT2 y ARGLP-1, Colombia no está alineada a los patrones observados en otros países mencionados anteriormente, donde se prefiere el consumo de ARGLP-1 sobre los iSGLT2.

Los iDPP-4 a pesar de su efectividad y bajo costo han sido desplazadas por otras alternativas como los ARGLP-1 y los iSGLT2 fundamentado en el beneficio cardiovascular o renal (Green et al., 2015; King et al., 2019; Neal et al., 2017; Scirica et al., 2013). Adicionalmente el consumo de iDPP-4 se ha asociado con un incremento de incidencia de falla cardiaca, especialmente con el uso de saxagliptina, vildagliptina y sitagliptina (Raschi et al., 2016). Esta información debería tenerse en cuenta, puesto que saxagliptina y vildagliptina son los iDPP-4 más consumidos en Colombia.

Este estudio presenta varias limitaciones, entre ellas que algunos de los resultados no pueden ser extrapolados con otros realizados en otras investigaciones, puesto que no se han encontrado otros estudios con un mismo diseño. Entre las limitantes se describen las siguientes y como se trato de solventar su impacto:

- 1) Al ser un estudio basado en unidades vendidas, no necesariamente significa que dichas unidades hayan sido consumidas por la población. A pesar de este se parte del supuesto de que el consumo es proporcional a las unidades vendidas como ha sido aplicado a lo largo de la literatura.
- 2) Los uso no aprobados u off label, son una variable que impacta significativamente el consumo de alguna terapia. Estos diseños metodológicos tienen este riesgo latente, puesto que las bases de datos usualmente no tienen la potencia suficiente para discernir la cantidad de off label utilizados. Uno de los posibles riesgos es el uso ARGLP-1 en el tratamiento de obesidad. No hay estudios que determinen cual es la proporción de usos off label en diabetes. Sin embargo, hay que tener en cuenta que independientemente si la molécula fue usada para el tratamiento de diabetes u otra condición off label, el medicamento fue consumido y pudo producir

un evento adverso que voluntariamente fue hecho a la autoridad sanitaria, por ende es muy importante tenerlo en cuenta, y no eliminar su contribución.

- 3) Existen algunos ARGLP1 que pueden ser usados para el tratamiento de la obesidad y están aprobados para este fin. Debido a que la base SISMED no clasifica la indicación terapéutica de este grupo de medicamentos, es imposible determinar el impacto de esta variable basándose en las indicaciones, sin embargo se puede utilizar el nombre comercial de la molécula para excluir o conocer el impacto de dichas moléculas. Sólo existe un ARGLP1 usado para el tratamiento de la obesidad en Colombia, Saxenda®, cuyo principio activo es liraglutida. El diseño metodológico trató de analizar dicho impacto, al excluir los registros relacionados a este nombre comercial, puesto que indudablemente conllevan a sesgos en el estudio de consumo, puesto que el principal interés es el uso de ARGLP-1 en población diabética y no obesa. Es posible que exista la comorbilidad obesidad-DMT2, y que sea trate con Saxenda® en vez de Victoza® (nombre comercial de liraglutida utilizada en el tratamiento de DMT2). Excluir los datos del consumo de Saxenda® en el estudio de consumo, podría ser riesgoso ya que se podría obviar una sobrenotificación de eventos adversos, puesto que esta notificación se hace en función a denominación común del medicamento y no a su nombre comercial. Pero esta exclusión es necesaria puesto que puede que existan pacientes obesos sin la comorbilidad de diabetes, no existe datos claros sobre la proporción de pacientes diabéticos y obesos del país, pero en un país con altos índices de obesidad es posible que la inclusión lleve a sesgos. Si se analiza el número de registros excluidos, es evidente que solo se excluyeron 3 registros de ventas de Saxenda®, este medicamento se introdujo en el 2018 al mercado colombiano, entonces dentro las posibles notificaciones hechas, es probable que su impacto sea nulo o muy poco bajo el modelo actual, y por ende muchos de los registros encontrados en la base del INVIMA, probablemente corresponderán a Victoza®, estando acorde a los objetivos del estudio.

Análisis exploratorio de eventos adversos notificados

Dentro de los grupos terapéuticos se encontró que los ARGLP-1, deberían usarse en combinación de metformina, sin embargo, debido a la falta de estudios cabeza a cabeza o de seguridad comparativa no brindan herramientas para una correcta selección del tratamiento idóneo (Zaccardi F, Htike ZZ, Webb DR, Khunti K, 2016).

Se ha documentado que su uso incrementa el riesgo de hipoglucemia (SOC: trastornos del metabolismo y nutrición, principalmente lixesenatida), náusea, vómito y diarrea (SOC: Trastornos gastrointestinales excepto Lixesenatida, sin embargo su uso se ha asociado con mayor frecuencia de náusea) (Htike et al., 2017; Zaccardi F, Htike ZZ, Webb DR, Khunti K, 2016). Es interesante hacer notar que a pesar de que estos eventos fueron reportados en la literatura, no se encontró que fueran los dominantes en los notificados a lixesenatida, donde primaron los relacionados con el sistema respiratorio, ninguna revisión sistemática y metaanálisis muestra la afectación del SOC trastornos del Sistema respiratorio, Trastornos Mio-, Endo-, Pericárdicos y vasculares y Vocablos Secundarios: Eventos (Htike et al., 2017; Schmidt, Habacher, Augustin, Krahulec, & Semlitsch, 2014; Zaccardi F, Htike ZZ, Webb DR, Khunti K, 2016), es decir dichos eventos podrían considerarse como no listados dentro de los diferentes informes de seguridad disponibles.

El uso de terapias incretinas se ha asociado también a un incremento de pancreatitis y desarrollo de cáncer pancreático, producto displacias celulares en estos tejidos (Butler et al., 2013). Los resultados muestran que solo exenatida y liraglutida han reportado 2 casos de neoplasmas malignos de páncreas, 2 casos de pancreatitis y un desorden pancreático asociado al consumo de liraglutida y dos casos de pancreatitis y un caso de cáncer páncreas asociados al uso de exenatida. En 2013, la Agencia Europea de medicamento (EMA) indicó que la información disponible a nivel mundial hasta ese momento no era suficiente para generar una señal sobre estos medicamentos (EMA, 2013).

Respecto a los iSGLT2, el comité de análisis de riesgo de la EMA (PRAC EMA) sigue en detenimiento dos potenciales riesgos asociados a su uso: riesgo de amputaciones de pulgares y el riesgo de cetoacidosis (PRAC EMA, 2016, 2017), alerta también hecha dentro del Australian Prescriber (Chesterman & Thynne, 2020). Respecto a estas alertas, los datos evidenciados identificaron: 3 casos de

cetoacidosis (canagliflozina n=2; empagliflozina n=1) y solo un caso de amputación asociado a canagliflozina.

Los iDPP4 han sido estudiados en diferentes estudios que buscan evaluar su seguridad, principalmente (Raschi et al., 2016), han estudiado la incidencia con falla cardiaca, especialmente con sitagliptina, saxagliptina y vildagliptina, sin embargo ningún reporté fue asociado a este evento adverso. También la pancreatitis ha sido una preocupación constante asociada al uso de estas moléculas con saxagliptina, vildagliptina y sitagliptina (Karagiannis et al., 2014), solo dos reportes de pancreatitis fueron encontrados asociados al uso de vildagliptina.

El análisis exploratorio de señales permitió identificar 8 posibles señales de relevancia Clínica:

1. Pancreatitis (PRR=7,47 IC95%= 1.66-33,57) asociada al uso de vildagliptina. Diferentes tipos de estudios asociados a pancreatitis y vildagliptina han sido reportados a lo largo de literatura (Girgis & Champion, 2011; Karagiannis et al., 2014; Kunjathaya, Ramaswami, Krishnamurthy, & Bhat, 2013; Nakata et al., 2012; Saraogi, Mallik, & Ghosh, 2012), en general los metaanálisis realizados muestran que no hay asociado un riesgo potencial de pancreatitis por el uso de vildagliptina u otros iDPP-4 (Bekiari et al., 2016; Dicembrini, Monteregegi, Nreu, Mannucci, & Monami, 2020), sin embargo son prudentes respecto a los datos recolectados.

2. Amputaciones asociadas a liraglutida, (PRR=11,03 IC95%=1,15-105,67), las amputaciones son un riesgo asociado a la progresión de la enfermedad, inclusive en el estudio LEADER, se evidencia que liraglutida parece ser un factor protector en desenlaces de amputación en los eventos de ulceración de pie diabético (Dhatariya et al., 2018). Lamentablemente debido a la falta de información no es posible determinar si las amputaciones reportadas son producto de complicaciones de pie diabético. Ningún otro tipo de reporte fue encontrado en la literatura respecto

a esta asociación. Cabe destacar que liraglutida no es un medicamento de primera línea acorde a las guías colombianas (Ministerio de Salud y Protección Social, 2016), sino por el contrario, suele prescribirse en pacientes con diabetes y sobrepeso como comorbilidad que no han respondido a las terapias previas, por eso es posible que estos eventos de amputación sean observados en pacientes que no fueron controlados tempranamente y tuvieron este desenlace cuando iniciaron la terapia. Pero esto es solo una hipótesis que no puede ser comprobada de acuerdo al objetivo del estudio.

3. Neoplasia asociadas a dapagliflozina y empagliflozina (PRR=18,20 IC95%=3,84-86,28 y PRR= 5,07 IC95% 1,04-24,80, respectivamente). De acuerdo a (Vasilakou et al., 2013) se ha reportado que dapagliflozina tiene diferentes preocupaciones de acuerdo a incremento en la incidencia de cáncer de vejiga y seno, estas implicaciones fueron realizadas en la base de datos de FDA, sin embargo no fue un estudio de farmacovigilancia formal, aun así, sobrepasó el número de pacientes esperados dentro de una cohorte de pacientes diabéticos. Empagliflozina ha mostrado incremento de cáncer de vejiga, interesantemente en dichos análisis, canagliflozina parece ser un medicamento protector para cáncer gástrico (Tang et al., 2017). En este estudio, canagliflozina fue el único iSGLT2 que no mostró esta posible señal. Si bien ha habido diferentes preocupaciones respecto al incremento de incidencia con el uso de iSGLT2 principalmente evidenciada en ECAs con seguimiento mayor a 52 semanas y obesos, los análisis realizados han descartado esa asociación basados en la evidencia disponible, sin embargo considera que la calidad de la información pobre. Cabe destacar que conforme a la investigación de la literatura este hallazgo es interesante y debería ser tomado en cuenta para posteriores investigaciones puesto que dichas conclusiones son sacadas de metaanálisis y revisiones sistemáticas y no de estudios de farmacovigilancia (Pelletier et al., 2020; Tang et al., 2017; Vasilakou et al., 2013). Lamentablemente la base suministrada no permitía indagar respecto al tipo de cáncer reportado y características propias del mismo. Es por eso que se recomendaría iniciar investigaciones de farmacovigilancia activa sobre ese grupo de medicamentos.

4. Urosepsis asociados a iSGLT2, principalmente empagliflozina (PRR= 4,75, IC95%= 1,78-12,71), esta señal ya ha sido plenamente identificada y caracterizada y responde potencialmente al mismo mecanismo de acción de esta molécula (PRAC EMA, 2017).

5. Extrasístolia supraventricular asociada a linagliptina (PRR= 94,85, IC95%= 10,75-836,45), aunque la extrasístolia aislada no es una complicación frecuente que usualmente requiera el uso de intervenciones, los eventos evaluados fueron serios, es decir condujeron a desenlaces de hospitalización y/o prolongación de la misma, muerte, amenazas para la vida entre otros. Usualmente este evento, puede estar acompañados por complicaciones más serias como cardiopatías estructuras que agravan la situación y pueden conducir a los eventos anteriormente descritos. En la literatura no se ha establecido mucho sobre este tema, sin embargo hay un reporte que ha evaluado un incremento en el número de situaciones cardíacas en grupos de pacientes tratados con linagliptina en comparación a otros antidiabéticos (Sulfonilureas y/o insulinas) sin embargo los resultados no son concluyentes (Lehrke et al., 2016).

6. Hiperglucemia asociada a dapagliflozina (PRR=36,40, IC95%= 6,33-209,44). Esto es interesante puesto que no se esperaría que un medicamento antidiabético genere este efecto. Sin embargo en la literatura no se encontró información de este evento, la falta de estudios cabeza-cabeza limita evaluar posibles fallos terapéuticos asociados a Dapagliflozina.

7. Infartos al miocardio asociados a exenatida (PRR= 6,70 IC95%= 2,30-19,47) y lixesenatida (PRR=11,05 IC95%=1,60-76,22). Los infartos agudos al miocardio son una complicación macrovascular mayor (MACE por sus siglas en inglés) de los pacientes diabéticos. Si bien se espera que los medicamentos antidiabéticos tengan una disminución de eventos microvasculares, su seguridad en los MACE es menos definida (Turnbull et al., 2009), actualmente solo dos ARGLP-1 han

mostrado efectos beneficios sobre MACE, a saber liraglutida (Marso, Daniels, et al., 2016) y semaglutida (Marso, Bain, et al., 2016), el cual para el momento de este estudio no se encontraba comercializado en Colombia. Encontrar esta posible señal es interesante puesto que en la literatura se encuentran opiniones divididas, por una parte a exenatida se le han atribuido efectos cardioprotectores y ha sido inclusive propuesto como un medicamento coadyuvante a la intervención coronaria percutánea primaria, la cual limita el daño necrótico del tejido miocárdico en pacientes con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) (Lønborg et al., 2012; Scholte et al., 2011), pero por otra parte, estos hallazgos han sido contrariados al usar otros diseños experimentales (Roos et al., 2016). En los estudios clínicos realizados no se demostró diferencia entre los grupos de exenatida vs placebo y lixesenatida vs placebo en desenlaces de infarto agudo al miocardio fatal y no fatal (Holman et al., 2017; Pfeffer et al., 2015). Esta podría ser una posible señal que pudo solo ser detectada en estudios de farmacovigilancia y se requería análisis más robustos para confirmarla si es el caso.

8. Dolor abdominal asociado a sitagliptina (PRR=11,86 IC95%= 3,03-46,33), la última posible señal encontrada presenta un reto mayor, este síntoma es bastante difuso y usualmente dependiendo de sus características puede estar relacionados a otro tipo de eventos como pancreatitis o colelitiasis/colecistitis.. Si bien el dolor abdominal esta descrito dentro de los eventos de este medicamento, no se reporta mucho respecto a la seriedad de los mismos. En la búsqueda de literatura tampoco se ha reportado ninguna señal asociada entre este evento y este medicamento.

Los métodos de desproporcionalidad son ampliamente usados para la validación de señales, el método PRR es recomendado por nuestro ente sanitario (INVIMA, 2019). The Upsala Monitoring center, usa una variación del método de desproporcionalidad aquí mencionada que incluye análisis de variables que permiten detecciones más certeras, basadas en la calidad de los reportes hechos (Caster, Juhlin, Watson, & Norén, 2014), sin embargo el concepto es el mismo al usado en el método PRR, al no tener la cantidad de información que se requiere

para usarlo y al no ser uno de los recomendados por el ente sanitario local, no se consideró su uso. Este tipo de estudios permite la identificación de señales a nivel local, una parte importante pero no exclusiva de las actividades de farmacovigilancia. Si bien el objetivo de este estudio puede resumirse en un análisis exploratorio de los eventos adversos reportados, es necesario más investigaciones sobre este tema, por ejemplo actividades de farmacovigilancia activa que permitan validar los hallazgos encontrados, o inclusive la evaluación de los planes de gestión de riesgo (RMP) de los fabricantes. Sin embargo dichas actividades se salen fuera del alcance de este estudio.

Una de las limitantes de los estudios de farmacovigilancia, es que a pesar de estar normatizados, muchas veces requieren de reportes voluntarios de los actores de la red de farmacovigilancia, esto podría explicar el comportamiento variable en el número de reportes hechos año tras años, este comportamiento variable se explora más adelante cuando se pone en consideración el consumo y el número de notificaciones hechas.

Otra limitante radica en las terapias orales (iDDP4 e iSGLT2), estas suelen combinarse con metformina dentro de la misma presentación. No se puede conocerse la relación de imputabilidad sin conocer la intencionalidad del notificador original, por ende se asumió que estos reportes estaban asociados a los grupos farmacológicos de interés de esta investigación puesto que los pacientes que lo presentaron fueron expuestos a estas entidades farmacológicas, tal como se comentó en la metodología.

Relación entre el consumo y variables de notificación

La edad y el número de eventos adversos presentados parece ser una característica que se mantiene similar en todos los medicamentos observados, el principal grupo afectado es el de pacientes con un rango de edad entre 47 a 70

años como se observa en la figura 13. Esta característica puede explicarse por la misma progresión de la enfermedad, como se mencionó anteriormente, el paciente diabético es polimedicado y la combinación de diferentes medicamentos puede potenciar la aparición de eventos adversos (Samardžić & Bačić-Vrca, 2015).

Respecto al consumo relacionado al número de DDD por 1000 habitantes día, se puede explorar si el número de eventos es proporcional al mismo como es esperado, este criterio es novedoso, puesto que podría ser un parámetro que explore posibles subnotificaciones en función a variables de fácil medición como lo es el consumo de los mismos. En la figura 14 se puede estudiar este comportamiento, como se comentó anteriormente, se parte del principio de que a mayor consumo expresado como DDD por 1000 habitantes día, mayor número de eventos adversos notificados, puesto que existe mayor población expuesta. Los ARGLP-1 no muestran este comportamiento esperado, salvo dulaglutida. Exenatida y liraglutida parecen no seguir un comportamiento proporcional, por el contrario muestran un pico de reportes y luego un decaimiento. Posiblemente este comportamiento pueda explicarse por una tendencia de subreportes hechos a la autoridad sanitaria. Esta situación también parece ser similar con canagliflozina, vildagliptina y linagliptina, esto sería importante, porque se podrían priorizar planes de farmacovigilancia activa en estas moléculas. Sin embargo con sitagliptina, dapagliflozina y empagliflozina, se evidencia un crecimiento proporcional del número de notificaciones y el consumo de los mismos.

Es interesante comparar la gran cantidad de unidades de forma farmacéutica vendidas y el poco número de reporte eventos hechos a la autoridad sanitaria, más aun contando los perfiles de seguridad tan diversos de estas moléculas. En Colombia lamentablemente no hay una gran cultura de reporte de eventos adversos, muchas veces muchos provienen principalmente de profesionales de la salud, asociados a IPS o industria farmacéutica, pero muy pocos de pacientes expuestos directamente a medicamentos (Pino Marín, Madrigal Cadavid, Ceballos, Cano, & Amariles, 2018). Esta variable desconocida afecta la sensibilidad de este estudio

de una manera impredecible, al no saber la tasa de subreporte nacional no podríamos saber si esta data es confiable o no. Sin embargo es la mejor evidencia que se tiene hasta el momento respecto a eventos adversos. Para fines prácticos este estudio permite realizar un análisis exploratorio de los eventos adversos y el consumo de una forma no vista antes dentro de la literatura. Siendo este un punto de partida inicial para posteriores investigaciones en este tema.

De acuerdo a la tabla 21 muestra cuantas unidades de medicamentos se vendieron en esa ventana temporal por 6 años, para presentar el evento de la posible señal. Llama la atención los datos de exenatida y lixesenatida puesto que es necesario vender 42.684 o 50.754 unidades respectivamente para que se reporte un evento de infarto asociado a cada una de estas moléculas. Si se correlaciona esta información con la tabla 7, se encuentra que esa cantidad es fácilmente comercializable dentro un año de evaluación.

Este estudio plantea nuevas investigaciones que pueden realizarse, como estudios farmacoeconómicos que intente aproximarse a la pregunta de costo efectividad de dichas intervenciones, involucrando costos de cada de uno de estos eventos reportados y el valor intervenciones médico-farmacológicas requeridas para tratamiento. Brindando de esta manera mayor información al tomador de decisiones respecto a las terapias actuales usadas en el tratamiento de la DMT2.

Análisis estadísticos más profundos podrían haberse llevado acabado, sin embargo muchas veces estos análisis están basados en ciencias de grandes números, por la baja proporción los eventos reportados estos no aplicarían o podrían conducir a conclusiones erradas. Cabe destacar que este es un análisis exploratorio donde se busca explorar las posibles señales, más no confirmarlas, puesto que para esto existen análisis más robustos y destinados a tal fin. La calidad de la información presente es una gran limitante para poder hacer estos estudios de correlación.

9. Conclusiones

En forma general este estudio permitió evaluar el consumo de nuevas terapias antidiabéticas utilizadas en la actualidad en el tratamiento de la DMT2, una variable poco estudiada según la revisión de literatura hecha. Es relevante destacar que de acuerdo a los datos registrados en el mercado Colombiano, los iDPP-4 son los más consumidos, seguidos por los iSGLT-2 y finalmente los ARGLP-1. Dentro de los iDPP-4 y los iSGLT2 las combinaciones con metformina se prefieren sobre el tratamiento como monoterapia. El medicamento más consumido fue sitagliptina. Un medicamento económico en comparación de los costos de los otros dos grupos terapéuticos evaluados y con el segundo menor precio por tableta dentro de su grupo terapéutico. Exenatida fue el medicamento con el mayor número de notificaciones. Una de las limitantes de este modelo radica en que confía que las unidades vendidas son las que la población en manera total consume. Sin embargo es una aproximación usada por el tercer pagador a la hora de evidenciar tendencias del consumo.

Este diseño exploratorio también permitió evaluar los registro de información de seguridad a partir de los eventos notificados al ente sanitario, los ARGLP-1 fueron el grupo que mostró un mayor el número de reporte, seguidos con iSGLT2 y finalmente los iDPP-4. Sin embargo el número de reportes hechos a la autoridad sanitaria no determina el perfil de seguridad de una molécula puesto que está influenciado a otras características del mismo, como lo son el SOC afectado, la seriedad del evento e inclusive la evaluación de causalidad. La evaluación de señales por medio del análisis de desproporcionalidad permitió identificar 7 señales: pancreatitis a vildagliptina, amputaciones asociadas al consumo de liraglutida, urosepsis a dapagliflozina y empagliflozina, las extrasístoles supraventriculares asociadas a vildagliptina, hiperglucemia al consumo de Dapagliflozina, infartos agudos al miocardio asociado al consumo de exenatida y dolor abdominal al de sitagliptina, algunas de ellas no reportadas en la literatura. Es importante porque dentro de la evaluación de literatura, este parece ser el único

estudio de señales hecho sobre estas moléculas a nivel nacional. Este restudio no busca validar la imputabilidad frente a las señales encontradas, puesto que esto corresponde a un objetivo fuera de este estudio. Sin embargo puede dar inicio información al tomador de decisiones sobre el perfil de seguridad de las moléculas en población colombiana e iniciar posteriores estudios encaminados a una búsqueda de actividades de farmacovigilancia activa que permitan validarlas e inclusive comunicarlas si se llegará a determinar su imputabilidad. El diseño de evaluación presenta un inconveniente y es confiar exclusivamente en el correcto reporte por parte de cada uno de los actores de la red nacional de farmacovigilancia, pero es la única y la mejor fuente que de manera retrospectiva tiene esta información de manera inmediata.

La relación del consumo y los eventos adversos es necesaria y debería ser de continuo seguimiento con el fin de determinar el impacto que podría tener un medicamento no seguro dentro de la población. Cuando se evaluó de manera cualitativa esta relación, se encontró que no existía un comportamiento claro que relacione ambas variables como era esperado (Mayor población expuesta que consume más, mayor número de notificaciones), sin embargo ciertas moléculas (los iSGLT2) parecen presentar un crecimiento proporcional al incremento del consumo. Este hallazgo plantea 2 hipótesis que deberían ser validadas con otros estudios: 1) que la evaluación del consumo basado en unidades vendidas por el fabricante está errado, posiblemente el número de unidades que vendió el fabricante y/o importador nunca alcanzó a un paciente por diversas barreras o 2) existe una subnotificación de reporte de eventos adversos.

La primera hipótesis no parece ser plausible en función al comportamiento de crecimiento de incremento de participación del mercado de todas estas terapias. Si existieran barreras que impidieran el acceso como por ejemplo falta de compra por parte de los actores, no se observaría un crecimiento anual tan marcado en el número de unidades vendidas por el laboratorio.

La segunda hipótesis parece ser más factible, considerando que a pesar de tener una legislación Nacional establecida de farmacovigilancia, esta confía exclusivamente en la buena fe del notificador y su deseo de reporte. Es por eso que sería recomendable generar intervenciones que incrementen el número de reporte de estas moléculas ya sea con farmacovigilancia activa o inclusive incremento del conocimiento de farmacovigilancia en la población en general. Las bases de datos de notificación de eventos adversos a medicamentos a las agencias sanitarias son una fuente importante de generación de hipótesis para investigación epidemiológica que permita una mejor gestión del riesgo en el uso de medicamentos, especialmente las novedades terapéuticas.

La infranotificación de eventos adversos es la principal desventaja de los sistemas de notificación voluntaria que puede ser superada con un seguimiento al consumo que permita desarrollar estrategias de motivación a la notificación y destacar la importancia de la farmacovigilancia para la salud pública.

Las exploraciones realizadas en este estudio de señales de seguridad de nuevos medicamentos usados en población diabética sugieren la realización de investigaciones adicionales, que superen los sesgos de la notificación y los problemas de información para determinar la causalidad y la sugerencia de intervenciones.

En general, tras la caracterización del consumo y eventos adversos de los diferentes antidiabéticos de relevancia para este estudio, se exploró una relación poco descrita en la literatura. Las variables asociadas a la notificación permitieron evidencias infranotificación derivada de los mismos. Este estudio permitió acercarse con otro enfoque a las preguntas de seguridad de estas moléculas y evaluar la relación existente entre el consumo de ARGLP-1, iSGLT2 y iDPP-4 con respecto a la notificación de eventos adversos hechos al sistema de farmacovigilancia nacional.

Anexos

A continuación se presentan los anexos necesarios para entender este proyecto investigativo.

Tabla 22 Operacionalización de variables

OBJETIVOS ESPECÍFICOS	VARIABLE	DEFINICIÓN DE LA VARIABLE	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE	ESCALAMIENTO	FUENTES DE INFORMACIÓN
Caracterizar el consumo de diferentes antidiabéticos a través del uso de la herramienta SISMED entre 2013 – 2018.	Consumo	Cantidad de DDD del medicamento seleccionado consumidas por 1000 habitantes en un día	DDD/1000 hab. día	Cuantitativa continua	Número de DDD consumidas por 1000 habitantes en un día	Bases de datos SISMED
	Población expuesta	Número de personas con posibilidad de estar expuestas a los medicamentos del presente estudio	Número de pacientes afiliados al SGSSS en el año de evaluación	Cuantitativa discreta	Número de afiliados	Ministerio de salud y protección social
	Precio	Precio de venta promedio en los canales institucional y comercial del medicamento y/o combinación correspondiente	COP	Cuantitativa discreta	Valor de venta expresado en COP de la UFF/E	Bases de datos SISMED

Tabla 22 Operacionalización de variables (continuación)

OBJETIVOS ESPECÍFICOS	VARIABLE	DEFINICIÓN DE LA VARIABLE	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE	ESCALAMIENTO	FUENTES DE INFORMACIÓN
Caracterizar los eventos adversos notificados al INVIMA de los antidiabéticos comercializados en Colombia entre 2013 – 2018.	Datos demográficos	Edad: tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta que presentó el evento adverso	Porcentaje por grupo etareo	Cualitativa nominal	Grupos: Neonato = 0 – 28 días Lactante = 29 días – 1 año Niño: 1 – 12 años Adolescente: 13 – 17 años Adulto: 18 – 59 años Adulto mayor: >= 60 años Sin información	Base de datos INVIMA
	Medicamento	DCI: Nombre genérico del medicamento sospechoso al que fue expuesto el paciente	Porcentaje por medicamento usado	Cualitativa nominal	Grupos: GLP-1: Exenatida, Liraglutida, Lixesenatida y Dulaglutida iDPP-4: Canagliflozina, Empagliflozina y Dapagliflozina iSGLT2: Alogliptina, Gemigliptina, Linagliptina, Saxagliptina, Sitagliptina y Vildagliptina	Base de datos INVIMA
	Evento adverso	Seriedad: Clasificación de un evento adverso notificado a la red de farmacovigilancia de acuerdo a sus características en serio (si conlleva a muerte, hospitalización o prolongación de la misma, anomalías congénitas, amenazas contra la vida, discapacidad y/o otras condiciones médicas importantes)	Porcentaje de eventos adversos serios y no serios	Cualitativa nominal	Serio/ no serio	Base de datos INVIMA
	Evento adverso	Clasificación del evento adverso en el SOC afectado de acuerdo al terminado preferido usado para describir el evento adverso	Número de SOCs afectados por molécula	Cualitativa nominal	Aquellos utilizados por el diccionario WHOART	Base de datos INVIMA
		Causalidad: Clasificación de acuerdo a la evaluación de causalidad utilizada	Porcentaje por clasificación resultante	Cualitativa nominal	Definitiva Probable Posible Improbable Condicionada No evaluable	Base de datos INVIMA
		Señal evaluada	PRR e IC del 95%	Cuantitativa continua	Señal estadísticamente significativa: Valor PPR e IC 95% > 1 Señal no estadísticamente significativa: Valor PPR e IC 95% < 1	Base de datos INVIMA

Referencias

- American Diabetes Association. (2019a). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 42(January), S13–S28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
- American Diabetes Association. (2019b). Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. En *Diabetes Care* (Vol. 42). <https://doi.org/10.2337/dc19-Sint01>
- American Diabetes Association. (2019c). Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*, 42(Supplement 1), S90-102. [https://doi.org/10.6314/JIMT.201804_29\(2\).06](https://doi.org/10.6314/JIMT.201804_29(2).06)
- Arnaud, M., Bezin, J., Bégaud, B., Pariente, A., & Salvo, F. (2017). Trends in the incidence of use of noninsulin glucose-lowering drugs between 2006 and 2013 in France. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 31(1), 663–675. <https://doi.org/10.1111/fcp.12298>
- Bekiari, E., Rizava, C., Athanasiadou, E., Papatheodorou, K., Liakos, A., Karagiannis, T., ... Tsapas, A. (2016). Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. *Endocrine*, 52(3), 458–480. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0841-1>
- Butler, A. E., Campbell-Thompson, M., Gurlo, T., Dawson, D. W., Atkinson, M., & Butler, P. C. (2013). Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas With Incretin Therapy in Humans With Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors. *Diabetes*, 62(7), 2595–2604. <https://doi.org/10.2337/db12-1686>
- Cai, L., Cai, Y., Lu, Z. J., Zhang, Y., & Liu, P. (2012). The efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 37(4), 386–398. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2011.01323.x>

- Caster, O., Juhlin, K., Watson, S., & Norén, G. N. (2014). Improved Statistical Signal Detection in Pharmacovigilance by Combining Multiple Strength-of-Evidence Aspects in *vigiRank*. *Drug Safety*, *37*(8), 617–628. <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0204-5>
- Chesterman, T., & Thynne, T. R. (2020). Harms and benefits fo sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Australian Prescriber*, *43*(5), 168–171. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.049>
- Clemens, K. K., Shariff, S., Liu, K., Hramiak, I., Mahon, J. L., McArthur, E., & Garg, A. X. (2015). Trends in antihyperglycemic medication prescriptions and hypoglycemia in older adults: 2002-2013. *PLoS ONE*, *10*(9), 2002–2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137596>
- Congreso de la Republica. *Ley estatutaria 1266*. , (2008).
- Congreso de la Republica. *Ley estatutaria 1581*. , (2012).
- Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), & OMS. (2017). Pautas CIOMS 2017. En *Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos*. Recuperado de https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf
- Del Olmo-Garcia, M. I., & Merino-Torres, J. F. (2018). GLP-1 receptor agonists and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Research*, *2018*. <https://doi.org/10.1155/2018/4020492>
- Desai, Nihar; Shrank, William; Fischer, Michael; Avorn, J. et. al. (2012). Patterns of medication initiation in newly diagnosed diabetes mellitus: Quality and cost implications. *American Journal of Medicine*, *125*(10), S1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.05.001>
- Dhatariya, K., Bain, S. C., Buse, J. B., Simpson, R., Tarnow, L., Kaltoft, M. S., ... Pratley, R. E. (2018). The Impact of Liraglutide on Diabetes-Related Foot Ulceration and Associated Complications in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk for Cardiovascular Events: Results From the LEADER Trial. *Diabetes Care*, *41*(10), 2229–2235. <https://doi.org/10.2337/dc18-1094>
- Dicembrini, I., Monterecci, C., Nreu, B., Mannucci, E., & Monami, M. (2020). Pancreatitis and pancreatic cancer in pacientes treated with Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors: An extensive and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *159*, 107981. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107981>

- EMA. (s/f). Jardiance: EPAR-Risk Management Plan Summary. Recuperado el 22 de junio de 2020, de www.EMA.europa.eu website:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>
- EMA. (2013). *Investigation into GLP-1-based diabetes therapies concluded*.
- Garber, A. J., Abrahamson, M. J., Barzilay, J. I., Blonde, L., Bloomgarden, Z. T., Bush, M. A., ... Umpierrez, G. E. (2018). Consensus Statement By the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2018 Executive Summary. *Endocrine Practice*, 24(1), 91–120. <https://doi.org/10.4158/ep161682.cs>
- Gaviria-Mendoza, A., Sánchez-Duque, J. A., Medina-Morales, D. A., & Machado-Alba, J. E. (2018). Prescription patterns and costs of antidiabetic medications in a large group of patients. *Primary Care Diabetes*, 12(2), 184–191.
<https://doi.org/10.1016/j.pcd.2017.11.002>
- Girgis, C., & Champion, B. (2011). Vildagliptin-Induced Acute Pancreatitis. *Endocrine Practice*, 17(3), e48–e50. <https://doi.org/10.4158/EP10383.CR>
- Green, J. B., Bethel, M. A., Armstrong, P. W., Buse, J. B., Engel, S. S., Garg, J., ... Holman, R. R. (2015). Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 373(3), 232–242.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>
- Hankó, B., Tukarcs, É., Kumli, P., & Vincze, Z. (2005). Antidiabetic drug utilization in Hungary. *Pharmacy World and Science*, 27(3), 263–265.
<https://doi.org/10.1007/s11096-004-5804-1>
- Holman, R. R., Bethel, M. A., Mentz, R. J., Thompson, V. P., Lokhnygina, Y., Buse, J. B., ... Hernandez, A. F. (2017). Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 377(13), 1228–1239. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>
- Htike, Z. Z., Zaccardi, F., Papamargaritis, D., Webb, D. R., Khunti, K., & Davies, M. J. (2017). Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(4), 524–536. <https://doi.org/10.1111/dom.12849>
- IBM Watson Health. (2019). IBM Micromedex® (electronic version). Recuperado el 9 de junio de 2019, de <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.unal.edu.c>
- INVIMA. (s/f). Gestión de señales, programa nacional de farmacovigilancia medicamentos biológicos y de síntesis química. Recuperado el 1 de

septiembre de 2020, de <https://www.invima.gov.co/web/guest/biologicos-y-de-sintesis-quimica>

INVIMA. *Resolución 2004009455*. , (2004).

INVIMA. (2019). Instituto Nacional de Vigilancia de medicamentos y alimentos.

Recuperado el 22 de junio de 2019, de <https://www.invima.gov.co/>

Kannan, Arshad, & Kumar, S. (2011). A study on drug utilization of oral hypoglycemic agents in type-2 diabetic patients. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, *4*(4), 60–64.

Karagiannis, T., Boura, P., & Tsapas, A. (2014). Safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a perspective review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, *5*(3), 138–146. <https://doi.org/10.1177/2042098614523031>

King, J., McAdam-Marx, C., McCaleb, R., Davis, D., Bemberg, G. B., & Johnson, J. T. (2019). Cost and utilization outcomes after exclusion of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and other diabetes drug category changes in a self-funded, state employee managed care plan. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*, *25*(6), 646–651. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2019.25.6.646>

Kohro, T., Yamazaki, T., Sato, H., Harada, K., Ohe, K., Komuro, I., & Nagai, R. (2013). Trends in Antidiabetic Prescription Patterns in Japan Impact of the Introduction of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *International Heart Journal*, *54*(2), 93–97. <https://doi.org/10.1536/ihj.54.93>

Kunjathaya, P., Ramaswami, P. K., Krishnamurthy, A. N., & Bhat, N. (2013). Acute necrotizing pancreatitis associated with vildagliptin. *JOP : Journal of the pancreas*, *14*(1), 81–84. <https://doi.org/10.6092/1590-8577/1203>

Lehrke, M., Leiter, L. A., Hehnke, U., Thiemann, S., Bhandari, A., Meinicke, T., & Johansen, O. E. (2016). Safety and efficacy of linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: Analysis of pooled events from 19 clinical trials. *Journal of Diabetes and its Complications*, *30*(7), 1378–1384. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.06.015>

Lipska, K. J., Yao, X., Herrin, J., McCoy, R. G., Ross, J. S., Steinman, M. A., ... Shah, N. D. (2017). Trends in drug utilization, glycemic control, and rates of severe hypoglycemia, 2006-2013. *Diabetes Care*, *40*(4), 468–475. <https://doi.org/10.2337/dc16-0985>

Lønborg, J., Vejstrup, N., Kelbæk, H., Bøtker, H. E., Kim, W. Y., Mathiasen, A. B., ... Engstrøm, T. (2012). Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-

- segment elevation myocardial infarction. *European Heart Journal*, 33(12), 1491–1499. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr309>
- López-Gonzales, G. K. (2018). *Análisis retrospectivo de los eventos adversos de productos que contienen como principio activo insulina con registro sanitario en Colombia*. Universidad Nacional de Colombia.
- Machado, J. E., Moncada, J. C., & Mesa, G. (2007). Patrones de prescripción de antidiabéticos en un grupo de pacientes colombianos. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 22(2), 124–131. <https://doi.org/10.1590/s1020-49892008000300005>
- Machado, J., & Moncada, J. (2006). Reacciones Adversas Medicamentosas en Pacientes que consultaron a Instituciones Prestadoras de Servicios en Pereira, Colombia. *Revista de Salud Pública*, 8(2), 200–208. <https://doi.org/10.1590/S0124-00642006000200008>
- Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A., Eliaschewitz, F. G., Jódar, E., Leiter, L. A., ... Vilsbøll, T. (2016). Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1834–1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
- Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J. F. E., Nauck, M. A., ... Buse, J. B. (2016). Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(4), 311–322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
- Ministerio de Protección Social. *Resolución 1403*. , 1 § (2007).
- Ministerio de Salud. *Decreto 677*. , 1 § (1995).
- Ministerio de Salud y Protección social. (1993). *Resolución N° 008430*.
- Ministerio de Salud y Protección social. (2019). SISPRO (Sistema Integrado de la Información de la Protección Social). Recuperado el 20 de septiembre de 2019, de <https://www.sispro.gov.co/Pages/Home.aspx><https://www.sispro.gov.co/Pages/Home.aspx>
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2016). *Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. Guía para profesionales de la salud*. Recuperado de http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_637/GPC_diabetes/Guia_Diabetes_Profesionales_Tipo_2.pdf
- Monami, M., Iacomelli, I., Marchionni, N., & Mannucci, E. (2010). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition*,

- Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 20(4), 224–235.
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2009.03.015>
- Montilla, S., Marchesini, G., Sammarco, A., Trotta, M. P., Siviero, P. D., Tomino, C., ... Roncadori, A. (2014). Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: Data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 24(12), 1346–1353. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.07.014>
- Nakata, H., Sugitani, S., Yamaji, S., Otsu, S., Higashi, Y., Ohtomo, Y., & Inoue, G. (2012). Pancreatitis with Pancreatic Tail Swelling Associated with Incretin-based Therapies Detected Radiologically in Two Cases of Diabetic Patients with End-Stage Renal Disease. *Internal Medicine*, 51(21), 3045–3049.
<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7876>
- Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., De Zeeuw, D., Fulcher, G., Erondou, N., ... Matthews, D. R. (2017). Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 377(7), 644–657.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- Papale, Rosa María; Schiaffino, Santiago; García-Darderes, M. G. (2018). *Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia* (Ediciones; Wiley, Ed.).
- Pelletier, R., Ng, K., Alkabbani, W., Labib, Y., Mourad, N., & Gamble, J. (2020). The association of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with cancer: An overview of quantitative systematic reviews. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, 3(3).
<https://doi.org/10.1002/edm2.145>
- Pfeffer, M. A., Claggett, B., Diaz, R., Dickstein, K., Gerstein, H. C., Køber, L. V., ... Tardif, J.-C. (2015). Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 373(23), 2247–2257.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>
- Pino Marín, D., Madrigal Cadavid, J., Ceballos, M., Cano, A., & Amariles, P. (2018). Resultados de la implementación del reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos por pacientes: revisión estructurada. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*, 50(2), 136–142.
<https://doi.org/10.18273/revsal.v50n2-2018005>
- PRAC EMA. (2016). SGLT2 inhibitors. Recuperado de Referrals website:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sglt2-inhibitors>
- PRAC EMA. (2017). SGLT2 inhibitors (previously canagliflozin). Recuperado de

Referrals website: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sglt2-inhibitors-previously-canagliflozin>

- Quaglia, N. B., Nuñez, M. H., & Marzi, M. M. (2012). Patrones de prescripción de medicamentos e indicadores demográficos en una población diabética de Argentina. *Farmacia Hospitalaria*, 36(2), 92–96.
<https://doi.org/10.1016/j.farma.2011.02.008>
- Raschi, E., Poluzzi, E., Koci, A., Antonazzo, I. C., Marchesini, G., & De Ponti, F. (2016). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: Analysis of spontaneous reports submitted to the FDA Adverse Event Reporting System. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 26(5), 380–386.
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.02.006>
- Raschi, E., Poluzzi, E., Salvo, F., Pariente, A., De Ponti, F., Marchesini, G., & Moretti, U. (2018). Pharmacovigilance of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: What a clinician should know on disproportionality analysis of spontaneous reporting systems. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 28(6), 533–542.
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.02.014>
- Red de puntos focales de farmacovigilancia para las Américas. (2016). *Señales en farmacovigilancia para las Américas*.
- Roos, S. T., Timmers, L., Biesbroek, P. S., Nijveldt, R., Kamp, O., van Rossum, A. C., ... Appelman, Y. (2016). No benefit of additional treatment with exenatide in patients with an acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*, 220, 809–814. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.283>
- Samardžić, I., & Bačić-Vrca, V. (2015). Incidence of potential drug-drug interactions with antidiabetic drugs. *Pharmazie*, 70, 410–415. <https://doi.org/10.1691/ph.2015.4777>
- Saraogi, R., Mallik, R., & Ghosh, S. (2012). Mild acute pancreatitis with vildagliptin use. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 16(Suppl 2), S480-2.
<https://doi.org/10.4103/2230-8210.104138>
- Schmidt, L. J., Habacher, W., Augustin, T., Krahulec, E., & Semlitsch, T. (2014). A systematic review and meta-analysis of the efficacy of lixisenatide in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16(9), 769–779.
<https://doi.org/10.1111/dom.12269>
- Scholte, M., Timmers, L., Bernink, F. J., Denham, R. N., Beek, A. M., Kamp, O., ... Appelman, Y. (2011). Effect of additional treatment with EXenatide in patients with an Acute Myocardial Infarction (EXAMI): study protocol for a randomized controlled

- trial. *Trials*, 12(1), 240. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-240>
- Scirica, B. M., Bhatt, D. L., Braunwald, E., Steg, P. G., Davidson, J., Hirshberg, B., ... Raz, I. (2013). Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 369(14), 1317–1326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>
- Sfairopoulos, D., Liatis, S., Tigas, S., & Liberopoulos, E. (2018). Clinical pharmacology of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Hormones*, 17(3), 333–350. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0038-0>
- Singh, S. (2014). Type 2 Diabetes Pharmacoepidemiology Update 2014: Safety Versus Efficacy. *Current Diabetes Reports*, 14(12). <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0563-4>
- Sterrett, J. J., Bragg, S., & Weart, C. W. (2016). Type 2 Diabetes Medication Review. *American Journal of the Medical Sciences*, 351(4), 342–355. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.01.019>
- Tabesh, M., Magliano, D. J., Tanamas, S. K., Surmont, F., Bahendeka, S., Chiang, C. E., ... Shaw, J. E. (2019). Diabetes management and treatment approaches outside of North America and West Europe in 2006 and 2015. *Acta Diabetologica*, 56(8), 889–897. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-01284-4>
- Tang, H., Dai, Q., Shi, W., Zhai, S., Song, Y., & Han, J. (2017). SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia*, 60(10), 1862–1872. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4370-8>
- Thrasher, J. (2017). Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies. *American Journal of Cardiology*, 120(1), S4–S16. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.05.009>
- Torres, D. R., Portilla, A., Machado-Duque, M. E., & Machado-Alba, J. E. (2017). Trends in the use and cost of human and analogue insulins in a Colombian population, 2011–2015. *Public Health*, 153, 64–69. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.08.011>
- Turnbull, F. M., Abraira, C., Anderson, R. J., Byington, R. P., Chalmers, J. P., Duckworth, W. C., ... Woodward, M. (2009). Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 52(11), 2288–2298. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1470-0>
- Vasilakou, D., Karagiannis, T., Athanasiadou, E., Mainou, M., Liakos, A., Bekiari, E., ... Tsapas, A. (2013). Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes.

- Annals of Internal Medicine*, 159(4), 262. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007>
- WHO. (2016). *Global report on diabetes* (WHO press, Ed.). Recuperado de <http://www.who.int>
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (2019). ATC/DDD Index 2019. Recuperado el 20 de septiembre de 2019, de https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- Williams-Herman, D., Engel, S. S., Round, E., Johnson, J., Golm, G. T., Guo, H., ... Goldstein, B. J. (2010). Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocrine Disorders*, 10(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-10-7>
- World Health Organization (WHO) International Working Group for Drug Statistics Methodology. (2003). Introduction to Drug Utilization Research. En *World Health Organization*. Oslo, Noruega: World Health Organization.
- Yaribeygi, H., Sathyapalan, T., & Sahebkar, A. (2019). Molecular mechanisms by which GLP-1 RA and DPP-4i induce insulin sensitivity. *Life Sciences*, 234(August), 116776. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116776>
- Yehya, A., & Sadhu, A. R. (2018). New Therapeutic Strategies for Type 2 Diabetes CME. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*, 14(4), 281–288. <https://doi.org/10.14797/mdcj-14-4-281>
- Zaccardi F, Htike ZZ, Webb DR, Khunti K, D. M. (2016). Benefits and Harms of OnceWeekly Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist Treatments: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*, 164, 102–113.
- Zurro, Martin A. Cano Perez, J. F. (1998). *Atencion primaria: conceptos organización y practica* (4a ed.). Elsevier.