Ipogliemia indotta da farmaci

Data 25 settembre 2009
Categoria scienze_varie

L'associazione fra ipoglicemia e l'uso di numerosi farmaci non antidiabetici è supportata da evidenze di qualità molto bassa ed i farmaci più comunemente riportati come causali erano chinoloni, pentamidina, chinina, beta-bloccanti, farmaci agenti su ACE e fattori di crescita insulino-simili.

CONTESTO
L'ipoglicemia farmaco-indotta è un importante effetto avverso che può essere causa di significativa morbidità.

OBIETTIVO
Effettuare una revisione sistematica della letteratura alla ricerca di informazioni su farmaci che possono causare ipoglicemia e valutare la qualità dell'evidenza e la forza dell'associazione a supporto dell'ipotesi di questa associazione causale.

FONTE DEI DATI
E'stata effettuata una ricerca su database informatizzati (MEDLINE, EMBASE, Web of Science e SCOPUS) e sul sistema di informazione sui farmaci Micromedex fino a novembre 2007 e sono stati ricercati ulteriori riferimenti provenienti da esperti.

SELEZIONE DEGLI STUDI
Gli studi erano considerati eleggibili se riportavano l'ipoglicemia come effetto collaterale di un farmaco non usato per trattare l'ipoglicemia, indipendentemente dal tipo di disegno, lingua, dimensione o durata del follow-up. E' stata esclusa l'ipoglicemia causata da esposizioni industriali, da esposizioni a sostanze chimiche non di tipo farmacologico, ad alcol, ad erbe, ad integratori nutrizionali, studi in vitro e su animali.

ESTRAZIONE DEI DATI
I revisori hanno estratto le caratteristiche dello studio e la qualità metodologica e, quando possibile, i dati utili per stimare l'ODDS di sviluppo della ipoglicemia in seguito a esposizione all'agente causale.

SINTESI DEI DATI
Sono stati considerati eleggibili 448 studi che descrivevano 2696 casi di ipoglicemia associati a 164 differenti farmaci. La qualità delle evidenze a supporto di un'associazione fra farmaci e ipoglicemia era per lo più molto bassa a causa di varie limitazioni e imprecisioni metodologiche. I farmaci più comunemente riportati come causali erano chinoloni, pentamidina, chinina, beta-bloccanti, farmaci agenti su ACE e fattori di crescita insulino-simili.

CONCLUSIONI
L'associazione fra ipoglicemia e l'uso di numerosi farmaci non antidiabetici è supportata da evidenze di qualità molto bassa.

INTRODUZIONE

L' ipoglicemia indotta da farmaci è un importante effetto avverso che dovrebbe essere incluso nella diagnosi differenziale della ipoglicemia e considerato nei casi in cui i pazienti si presentano con alterazioni dello stato mentale.
Gli eventi avversi dei farmaci sono scarsamente riportati in letteratura. La revisione dei report di sicurezza in 192 trials randomizzati ha dimostrato che la severità degli eventi avversi clinici e laboratoristici è stata riportata adeguatamente soltanto nel 29% e nel 39% dei reports dei trials, rispettivamente, e che soltanto il 46% dei trials ha stabilito la frequenza dei motivi specifici per i quali è avvenuta la sospensione del trattamento specifico dovuta ad eventi avversi.
In termini di ipoglicemia farmaco-indotta, Seltzer e coll riportano che soltanto 1418 casi sono stati riportati in letteratura dal 1940 al 1989. Revisioni sul danno in letteratura possono aiutare a scoprire la portata e l'ampiezza ed aiutare i clinici ad identificare potenziali imputati nel paziente con possibile ipoglicemia farmaco-indotta. Questo lavoro è stato commissionato dalla Hypoglycemia Task Force of Endocrinology Society, che, volendo produrre linee guida pratiche per prevenire e trattare l'ipoglicemia, ha voluto verificare sistematicamente la letteratura per compilare una lista comprensiva dei farmaci che possono portare ipoglicemia, determinare l'entità del supporto delle evidenze di ricerca clinica di una associazione tra uso del farmaco ed ipoglicemia e stimare l'ampiezza di questa associazione, dove possibile.

METODI

Il report di questa revisione sistematica aderisce agli standards per i report delle Metanalisi di Studi Osservazionali in Epidemiologia (MOOSE) ed è stato approvato dalla Hypoglycemia Task Force of Endocrinology Society.

Criteri di eleggibilità

Gli studi eleggibili riportavano la ipoglicemia come un evento avverso di un farmaco non usato per la iperglicemia, indipendentemente dal loro disegno di studio, dalla lingua, dalla grandezza, dalla durata del follow up del paziente.
Studi non eleggibili erano revisioni di articoli, commenti e lettere che non contenevano dati originali, studi che riportavano la ipoglicemia causata da farmaci anti iperglicemici (ad es. farmaci per il trattamento della iperglicemia nei diabetici), esposizioni industriali e cliniche non farmacologiche, alcool, erbe e supplementi nutrizionali e studi in vitro e su animali. Quando i pazienti con potenziali ipoglicemie farmaco-indotte erano in terapia con insulina e sulfanilurea e vi era indicazione nel report pubblicato che non vi erano stati episodi di ipoglicemia precedenti alla introduzione del farmaco sospettato, abbiamo incluso l'articolo che riteneva questa associazione molto debole e supportata da evidenze di qualità molto bassa.

Identificazione dello studio

E' stato designato un bibliotecario esperto e referenziato che ha condotto la strategia di ricerca elettronica con input ricevuti dai ricercatori dello studio con esperienza nella conduzione di revisioni sistematiche. Per identificare studi eleggibili, abbiamo ricercato su database elettronici (MEDLINE, EMBASE, Web of science e SCOPUS) da Novembre 2007. Inoltre, si sono ricercate sul sistema informativo dei farmaci Micromedex le reazioni ipoglicemiche con farmaci non diabetici. La strategia di ricerca che è stata impostata per ciascun database ha incluso un vocabolario controllato, e parole di testo che descrivevano il concetto di ipoglicemia e i sottotitoli "indotto chimicamente", epidemiologia ed eziologia che sono stati lanciati su MEDLINE: Su EMBASE, è stato usato il termine ipoglicemia con i sottotitoli eventi avversi, epidemiologia ed eziologia, così come il termine "malattia indotta da farmaci".

Raccolta dei dati

Il team dei revisori che lavorava in maniera indipendente e in doppio ha usato forme standardizzate e screenato tutti gli abstracts e i titoli e, nel recupero degli studi candidati, ha revisionato i testi pubblicati e ha determinato l'eleggibilità dello studio. I revisori hanno estratto dati descrittivi, di metodologia e di esiti dagli studi eleggibili. L'estrazione dei dati è stata fatta in doppio, in modo da avere una adeguata riproducibilità e poi si è continuato con i dati individuali. I dati raccolti dagli studi hanno incluso una descrizione della popolazione (ad es., pazienti con diabete, anziani), una descrizione della esposizione (sovradosaggi o dosi comunemente usate), la severità della ipoglicemia (se era sintomatica, se aveva richiesto l'intervento di un'altra persona), come è stata documentata l'ipoglicemia (report del paziente misurazioni fatte da altre parti), se i pazienti avevano altre comorbidità o altre esposizioni che potevano predisporli alla ipoglicemia.

Valutazione di qualità

E' stato usato l'approccio GRADE per valutare la qualità dell'evidenza della ricerca, prendendo in considerazione gli elementi che potessero rafforzare la qualità degli studi osservazionali, quali la forza delle associazioni e la relazione dose-risposta (6). Inoltre, la categorizzazione degli studi ha seguito una gerarchia di evidenze che ha considerato come la più forte associazione tra un particolare farmaco e l' ipoglicemia poteva essere derivata da: 1) trial o studi di challenge-rechallenge (ad es., studi nei quali i pazienti avevano sviluppato ipoglicemia dopo l' assunzione di un farmaco, ipoglicemia che si era risolta con la sospensione del farmaco, ma si era ripresentata con la risomministrazione del farmaco), 2) RCT consistenti di farmaci vs placebo, 3) RCT eterogenei e studi controllati di coorte, 4) serie di casi con confondenti non significativi, 5) serie di casi con confondenti significativi. Per valutare i confondenti, i revisori hanno determinato se i pazienti sospetti per avere un'ipoglicemia farmaco-indotta avessero una o più delle 35 situazioni cliniche previste e riportate per essere associate ad importante ipoglicemia clinica. L'uso concomitante di insulina e sulfaniluree ha anche ridotto la possibilità di valutare se alcuni farmaci fossero colpevoli di causare ipoglicemia , diminuendo la qualità dell'evidenza. Poiché un ampio numero di casi pubblicati su di un farmaco può solo riflettere l'uso comune di questo farmaco, il numero di casi di ipoglicemia riportati per farmaco non è stato ritenuto un fattore che incrementasse la qualità dell'evidenza o che rafforzasse l'associazione con la ipoglicemia.

Analisistatistica

Nella metanalisi è stato usato un effetto random, per raggruppare misure di associazione (odds ratio) da studi controllati (studi caso-controllo, studi di coorte controllati e RCT) che paragonavano rischi versus placebo o una incidenza basale di ipoglicemia. In studi non controllati (singoli studi di coorte),
è stata riportata la proporzione di pazienti che erano stati esposti al farmaco ed avevano avuto ipoglicemia.

RISULTATI

Identificazione degli studi

La ricerca in letteratura ha prodotto 3055 riferimenti, dei quali, 448 dimostrati eleggibili per l' inclusione nella revisione. Queste 448 pubblicazioni descrivono 2696 casi di ipoglicemia (57% femmine, età media 55, range 0-95 anni) associati a 164 farmaci differenti. Nel 22% degli studi i casi che avevano sofferto di ipoglicemia avevano 65 anni o più. I pazienti avevano diabete nel 23% degli studi. Solo il 4% degli studi riportava ipoglicemia farmaco-indotta come risultato di sovradosaggio, mentre la maggior parte degli studi (96%) riportava dosi compatibili con la comune pratica clinica.

Qualità degli studi

La maggior parte delle evidenze in questa revisione deriva da studi osservazionali. Vi sono solo 50 (11%) RCT, 25 (6%) studi caso-controllo o studi di coorte controllati, e il rimanente (83%) sono case reports o singoli studi di coorte. Non era usuale un disegno challenge/re challenge (7%). Nel 39% degli studi i pazienti avevano almeno un confondente, ad es. un altro fattore che poteva aver causato ipoglicemia, il più comune dei quali era l'uso di insulina o sulfanilurea (20%) ed insufficienza renale (11%). Altri confondenti meno comuni riportati erano sepsi, shock, malaria severa o cerebrale, inedia e severa malattia epatica. In genere l'esito ipoglicemia era ben accertato e documentato da personale medico nel 95% degli studi ed autoriportato solo nel 5%. Le misure di associazione (ad es., odds ratio), erano severamente depotenziate ed avevano intervalli di confidenza molto ampi. Quindi, per le limitazioni metodologiche e la scarsa precisione, la qualità dell'evidenza è frequentemente da ritenersi bassa o molto bassa.

Farmaci associati con ipoglicemia

Dei 164 farmaci associati con ipoglicemia, nessuno aveva associazioni supportate da alta qualità di evidenza; soltanto 7 erano supportate da moderata e 5 da bassa qualità di evidenza (Tavola I).

La maggioranza di queste associazioni (n=152) era supportata da evidenza di qualità molto bassa ed è stata descritta in appendice. In questa categoria di evidenza di qualità molto bassa vi erano 104 farmaci che erano stati associati con ipoglicemia in pazienti che non avevano assunto farmaci antidiabetici e 48 farmaci che erano stati associati con ipoglicemia in pazienti che avevano assunto farmaci antidiabetici. L'ultima associazione era particolarmente incerta.
I farmaci più comunemente associati con ipoglicemia sono risultati (iniziando con il farmaco con il più alto numero di casi):

• Chinoloni (32 pubblicazioni, 826 pazienti). Per la gatifloxacina, la odds ratio e l'intervallo di confidenza 95% per l' induzione da parte del farmaco di ipoglicemia era 2.0 (0.9, 4.1); e la qualità dell'evidenza era moderata. Per gli altri chinoloni (ciprofloxacina, clinafloxacina, levofloxacina, moxifloxacina e spafloxacina), la qualità dell'evidenza era molto bassa e la proporzione di pazienti esposti che aveva sofferto di ipoglicemia variava dall'1 al 6%.
• Pentamidina (29 pubblicazioni, 330 pazienti, OR=41.9 (95% CI: 7.7, 227.7), moderata qualità di evidenza).
• Chinino (30 pubblicazioni, 326 pazienti, OR=1.71 (95% CI: 0.72, 4.02) moderata qualità di evidenza).
• Beta bloccanti (49 pubblicazioni, 131 pazienti, OR=1.9 (95% CI: 0.4, 9.4) qualità di evidenza molto bassa).
• ACE inibitori (11 pubblicazioni, 129 pazienti, OR=3.0 (95% CI: 1.7, 5.3), qualità di evidenza molto bassa).
• Insulin-like growth factors (6 pubblicazioni, 65 pazienti, la proporzione di pazienti esposti che aveva sofferto di ipoglicemia era del 46%, bassa qualità di evidenza).

In 7 dei 448 studi, i revisori non sono stati in grado di determinare quale di due farmaci avesse causato ipoglicemia e, quindi, entrambi i farmaci sono stati messi in lista come possibili imputati. Complessivamente, i casi riportati di ipoglicemia farmaco-indotta sono stati severi (il 90% è stato sintomatico ed ha richiesto assistenza da qualcun altro che non il paziente stesso, il 2% è stato sintomatico ed auto trattato, il 3% è stato sintomatico, ma non è stato richiesto alcun trattamento, e solo il 5% è stato asintomatico). Un esempio di ipoglicemia farmaco-indotta asintomatica è quando ai pazienti con polmonite da pneumocisti carinii è stata somministrata pentamidina ed essi sono stati sottoposti ad uno stretto monitoraggio del glucosio ematico. Sono stati riportati alcuni pazienti con bassi livelli di glucosio ematico senza sintomi.

DISCUSSIONE

E' stata condotta una revisione sistematica dalla letteratura e compilato una lista di 164 differenti tipi di farmaco associati con ipoglicemia. La maggior parte delle esposizioni è risultata compatibile con dosaggi appropriati piuttosto che con sovradosaggi e gli episodi di ipoglicemia in genere sono stati sintomatici e severi. I cases report in genere descrivevano pazienti anziani, con insufficienza renale od epatica, in trattamento con insulina o sulfaniluree, o con severe malattie sistemiche.
L'evidenza che supporta queste associazioni è derivata prevalentemente da studi che raramente prevedevano un disegno challenge/re challenge o un effetto dose-risposta. Inoltre, le misure statistiche di associazione erano molto imprecise (ad es., ampi intervalli d confidenza). Quindi, l'evidenza pubblicata in molti casi era di qualità molto bassa, il che suggerisce che alcune di queste associazioni possono essere casuali. Per esempio, due studi hanno riportato ipoglicemia associata all'uso di eparina. Il primo studio ha riportato 26 casi di ipoglicemia in bambini che erano criticamente ammalati o in sepsi, e il secondo ha riportato 1 caso in un paziente che ha ricevuto sulfanilurea. Poiché malattie critiche, sepsi e l'uso di sulfaniliurea rappresentano spiegazioni alternative al fatto che l'eparina abbia causato ipoglicemia, la forza dell'inferenza che supporta questa associazione è debole e quindi questa evidenza ha una qualità molto bassa. Una spiegazione alternativa è che l'eparina davvero possa causare ipoglicemia. Quindi, i clinici che leggono questo report dovrebbero considerare questa possibilità quando si trovano di fronte ad un dilemma clinico compatibile. Un importante caveat è che i frequenti report di ipoglicemia con alcuni farmaci comunemente prescritti quali beta bloccanti ed ACE inibitori può in parte riflettere l'uso comune di questi farmaci e non servire come surrogato per un' associazione causale.
In questa revisione, la maggioranza dei casi era sintomatica ed ha richiesto l'ospedalizzazione e l'assistenza da parte di altri soggetti. Il che suggerisce che l'ipoglicemia farmaco-indotta può essere associata a morbidità significativa e ad ospedalizzazione.
La severità dei casi riportati, comunque, può aver alimentato la loro pubblicazione. I bias di pubblicazione possono aver

lasciato non pubblicati casi asintomatici e di media gravità. Quindi, questa revisione può sovrarappresentare casi severi e sottostimare l' estensione con la quale ipoglicemie di media gravità o asintomatiche risultino come eventi avversi.

Limiti

Le conclusioni di questa revisione sono limitate dalla qualità molto bassa delle evidenze e dalla probabilità complessiva risultante da pubblicazioni, reporting, verifiche e misurazioni dei bias, inerenti il modo in cui gli eventi avversi farmaco-correlati sono stati riportati in letteratura. Bent e coll. hanno dimostrato che il modo in cui i ricercatori chiedevano ai partecipanti allo studio circa gli effetti collaterali influenzava il modo in cui essi rispondevano fino al punto che usando una checklist di possibili eventi avversi gli eventi avversi riportati risultavano di 20 volte maggiori rispetto a quando si usavano domande a finale aperto (21). In modo simile, la definizione di un effetto collaterale può evolversi nel tempo fino a rendere contestabile eventuali paragoni con una letteratura più datata (22).
La metodologia di ricerca della letteratura può aver portato alla mancanza di rilevanti studi addizionali. Gli effetti collaterali sono scarsamente indicizzati nei database bibliografici. Molti effetti collaterali sono stati riportati in lettere e case report, che sono stati indicizzati in maniera discontinua, particolarmente nei primi anni di MEDLINE e di EMBASE. I casi di ipoglicemia farmaco-indotta trovati attraverso Micromedex spesso facevano riferimento a documenti societari che non erano facilmente disponibili. I lettori dovrebbero interpretare le misure di associazione o di evidenza di effetti collaterali presentate qui con cautela, considerando la mancanza di numeratori e denominatori credibili in molti degli studi inclusi.
La forza di questa revisione deriva dalla natura rigorosa e globale della ricerca in letteratura, che ha impiegato molteplici approcci concettuali, dalla natura riproducibile della selezione degli studi e della valutazione di qualità, e dalla valutazione della qualità degli studi, dei confounding e dei bias.

Implicazioni per la ricerca

Una delle sfide di questa revisione è stata la identificazione di case report di ipoglicemia farmaco-indotta quando il termine ipoglicemia non veniva usato come una "parola chiave" o quando il report era stato indicizzato usando termini generici non specifici quali, "livelli di glucosio ematici" , "metabolismo del glucosio", "malattia indotta da farmaco" o "effetti collaterali". Soltanto dalla lettura integrale dell'articolo in questi casi era possibile confermare se erano soddisfatti i criteri di inclusione. Studi futuri dovrebbero riportare ed indicizzare la ipoglicemia e tutti gli altri eventi avversi in maniera chiara, per ridurre l'effetto del bias di pubblicazione nelle revisioni sistematiche di report di danno. L'ampliamento del Consolidated Standards of Reporting Trials statement (CONSORT) ha favorito il miglioramento dei report di danno fino a richiedere la inclusione di questi eventi negli abstract o anche nel titolo del manoscritto quando i danni fossero stati significativi (23). Una strategia chiave per il miglioramento di questo tipo di letteratura è la distinzione tra ipoglicemia che è importante per i pazienti (una che ha causato impatto significativo sulla qualità di vita o sulla sicurezza, che ha richiesto assistenza da parte di terzi, o che ha portato a valutazioni complesse e invasive) e casi minori di ipoglicemia che possono essere stati associati a disagi minori, crisi che si sono risolte spontaneamente o con interventi minimi da parte del paziente e non si sono ripresentati.

CONCLUSIONI

Evidenze di qualità molto bassa supportano l' associazione tra numerosi farmaci e l'ipoglicemia farmaco-indotta che, tuttavia, può essere severa e può causare morbilità significativa. I prescrittori dovrebbero sforzarsi di evitare questi eventi avversi, in particolare nei pazienti anziani, nei pazienti con sepsi, malattia renale od epatica, o nei pazienti in trattamento con insulina o sulfanilurea.

Commento di Patrizia Iaccarino

Il pregio di questo lavoro consiste nell'aver fornito indicazioni importanti per i medici prescrittori riguardo il rischio di ipoglicemia severa con particolari tipi di farmaci, e ancor più in particolari condizioni a rischio, quali età avanzata, sepsi, malattia renale od epatica, o concomitante trattamento con insulina o sulfanilurea, ma soprattutto nell'aver adoperato una metodologia rigorosa, basata sull'approccio GRADE, per una migliore valutazione della qualità degli studi osservazionali, con la strutturazione di una gerarchia di evidenze. Ovviamente, più la valutazione delle evidenza segue criteri rigidi, più si riduce la quantità degli studi eleggibili, ma più aumenta la loro qualità.
Purtroppo, però, quando si tratta di operare valutazioni di safety il discorso si complica per la già ridotta evidenza attuale circa gli eventi avversi derivante dai trials (sia per la loro breve durata, sia per la selezione di pazienti diversi da quelli della medicina di realtà, ma soprattutto per la mancata valutazione delle interazioni farmacologiche), ma anche perché è difficile operare valutazioni "numeriche", quindi fornire probabilità e statistiche, quando l'evento avverso non è riconosciuto o, anche se lo è, non viene segnalato. Pertanto, è importante diffondere la cultura della farmacovigilanza. Contribuire agli studi osservazionali di safety è un compito di ogni medico e parte della rilevazione degli eventi avversi e dalla loro segnalazione.

Riferimento bibliografico

1) Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, et al.: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab, 16 dicembre 2008.