



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2: alertas de seguridad emitidas desde su comercialización.

Br. Agustina De Santis, Dra. Florencia Galarraga, Dra. Viviana Domínguez

En junio de 2015 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (de sus siglas AEMPS) emite una alerta acerca del riesgo de cetoacidosis diabética (CAD) frente al uso de los nuevos antidiabéticos orales inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT 2).¹ Esta se basa en la notificación espontánea de casos graves de CAD de presentación clínica inusual sin hiperglicemia en pacientes expuestos a dicho tratamiento.

En el 2017, surgen dos alertas por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (de sus siglas en inglés, EMA) y de la Administración de Alimentos y Medicamentos (de sus siglas en inglés, FDA)²⁻³, acerca del uso de estos medicamentos y su asociación con riesgo de amputación de miembros inferiores.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico crónico de alta prevalencia caracterizado por hiperglucemia con afectación del metabolismo lipídico y proteico. Se asocia a elevada morbimortalidad, por el aumento de riesgo de complicaciones micro y macro-vasculares. Los objetivos del tratamiento de la diabetes incluyen alcanzar un adecuado control metabólico, prevenir complicaciones y mantener o mejorar la calidad de vida de los pacientes. Para el tratamiento farmacológico de la DM2 la guía de la Asociación Americana de Diabetes 2017⁴ (de sus siglas en inglés, ADA) establece que, metformina es el agente farmacológico de elección para iniciar tratamiento si la misma no está contraindicada y es bien tolerada. (nivel de recomendación tipo A). Si no se alcanzan los objetivos terapéuticos luego de tres meses de monoterapia, se recomienda terapia dual que incluye metformina en asociación con: sulfonilureas, glitazonas, inhibidores de la DPP-4, los agonistas del receptor GLP-1, inhibidores del SGLT2, ó insulina.

Canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina, son antidiabéticos orales, que inhiben de forma selectiva y reversible el co-transportador SGLT2 localizado a nivel renal encargado de la reabsorción de glucosa plasmática filtrada. Esto disminuye la reabsorción de glucosa, aumenta su eliminación y reduce así sus concentraciones plasmáticas. Las gliflozinas actúan de forma independiente de la concentración o resistencia periférica de insulina.⁵⁻⁷

Las gliflozinas aprobadas por la FDA y la EMA, se encuentran indicadas en el tratamiento de la DM 2 en adultos en las siguientes situaciones:

- en monoterapia cuando la metformina no es bien tolerada o está contraindicada ó
- en combinación con otros antidiabéticos cuando no se logra un control metabólico adecuado.

El uso de este grupo farmacológico no está autorizado para el tratamiento de la DM 1.

Los efectos adversos más frecuentemente encontrados en los estudios de aprobación y tras su comercialización incluyen: hipotensión arterial, hipoglucemia, infecciones genitales micóticas, infecciones del tracto urinario, empeoramiento de la función renal, aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), riesgo de caídas y fracturas por hipotensión tras la depleción de volumen. Se

debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada-severa, por lo que el tratamiento con estos medicamentos no debe iniciarse ó debe suspenderse si el clearance de creatinina (ClCr) es < a 45 ml/min. ⁵⁻⁸

Canagliflozina (Invokana®, Janssen) y dapagliflozina (Forxiga®, Astra-Zeneca) no se encuentran disponibles en Uruguay. Empagliflozina (Jardiance®, Boehringer Ingelheim) se encuentra comercializado en nuestro país, desde el año 2017 en dos presentaciones: comprimidos de 10 o 25 mg.

El mecanismo por el cual las gliflozinas aumentan el riesgo de CAD permanece aún sin esclarecer. Se plantean como hipótesis: ⁹

- aumento de la producción de cuerpos cetónicos, afectando la relación glucagón/insulina y disminuyendo los niveles de glucosa plasmática, especialmente en condiciones de ayuno
- aumento de la diuresis, factor conocido como gatillador de la cetoacidosis
- estimulación directa de las células alfa pancreáticas causando liberación de glucagón
- reducción del clearance renal de cuerpos cetónicos y estimulación de su reabsorción en los túbulos renales.

Es importante destacar que esta complicación aguda es poco frecuente en pacientes con DM2. Por otro lado, los casos reportados poseen una presentación clínica atípica con síntomas inespecíficos y cifras de glicemia < 250 mg/dl. La EMA comunica en 2016 una frecuencia de 1 cada 1.000 pacientes tratados, catalogando a la misma como reacción adversa rara. ¹⁰ Por su parte la FDA identificó entre marzo de 2013 y junio de 2014, 20 casos de CAD que requirieron hospitalización relacionados con el tratamiento con gliflozinas. La media de tiempo de aparición tras el inicio de tratamiento fue de 2 semanas y en la mitad de estos casos se identificaron factores de riesgo para CAD como infecciones, traumatismos, transgresiones dietéticas, hipovolemia, insuficiencia renal. ¹¹

Al consultar la base de datos global de Farmacovigilancia de la OMS Vigiaccess (Centro Monitorización de Uppsala) ¹² se habían notificado, para todo el grupo, a octubre de 2017 las reacciones adversas relacionadas detalladas en la tabla 1.

Tabla 1. Reacciones adversas relacionadas con CAD de los inhibidores del SGLT2 desde su comercialización a octubre de 2017.

Medicamento	Cetoacidosis n (%)	CAD n (%)	Acidosis metabólica n (%)
empagliflozina	133 (3,5%)	365 (9,7%)	33 (0,8%)
canagliflozina	534 (3,8%)	1833 (13%)	151 (1,0%)
dapagliflozina	159 (2,0%)	653 (8,5%)	48 (0,6%)

% = porcentaje del total de reportes recibidos de cada gliflozina

Esta reacción adversa fue agregada en ficha técnicas y prospectos de gliflozinas y se emitieron recomendaciones por las dos agencias reguladoras de medicamento:

- Considerar a la CAD ante la presencia de síntomas inespecíficos como náuseas y vómitos, dolor abdominal, sed, anorexia, confusión incluso con niveles menores a 250mg/dl en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2.
- Recordar factores de riesgo que predisponen esta complicación: deshidratación, restricción de ingesta calórica, infecciones, cirugías, mal control metabólico, ingesta de alcohol.
- No reintroducir el tratamiento con inhibidores de SGLT2 si presentaron cetoacidosis.

*El término aislado amputación, no especifica localización.

- Interrumpir dicho tratamiento en pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad grave.
- Informar a los pacientes de las condiciones que pueden predisponer a la cetoacidosis y los síntomas sugestivos, así como recomendar la consulta médica frente a éstos.

La última alerta emitida sobre el riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores se asoció principalmente con el uso de canagliflozina, pero actualmente no puede descartarse que dapagliflozina y empagliflozina puedan incrementar dicho riesgo. Este riesgo se conoció a través de los resultados del estudio “Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes” del programa Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS).¹³ Se analizaron los datos de dos ensayos clínicos (CANVAS y CANVAS -R) que incluyeron un total de 10142 pacientes con DM2 y con alto riesgo cardiovascular. La evaluación de seguridad mostró un riesgo aumentado de amputación espontánea de extremidades estadísticamente significativa. El grupo canagliflozina presentó un riesgo 6.3 vs 3.4 cada 1.000 pacientes/año en relación al grupo placebo, (HR 1.97; 95% CI, 1.41 - 2.75).

El aumento del riesgo se observó principalmente en pacientes con historia de amputación o enfermedad vascular periférica. De todos modos, los criterios de selección de la población estudiada, incluía la presencia de factores de riesgo cardiovasculares.¹³

Los datos actuales de amputaciones notificadas en VigiAccess para los tres inhibidores del SGLT2, son para empagliflozina 6 amputaciones de dedos de pie, 2 de pierna, una de brazo. Para canagliflozina, 39 amputaciones de dedos de pie, 11 amputaciones*, 10 de pierna, 4 de pie, una de dedo, una de mano y una de miembro. Por último para dapagliflozina, 4 amputaciones de dedos de pie, y una amputación*.

Las recomendaciones de la EMA y AEMPS^{1,14} incluyen:

- Interrupción del tratamiento con canagliflozina en aquellos pacientes que desarrollen complicaciones en los pies como ulceraciones e infecciones.
- Monitorización de los pacientes en tratamiento con cualquier inhibidor del SGLT-2 que presenten factores de riesgo para amputación (amputaciones previas, enfermedad vascular periférica o neuropatía).

Como es frecuente con medicamentos de reciente introducción al mercado, los primeros años post comercialización, tras la exposición masiva de pacientes, suelen aparecer efectos farmacológicos difícilmente cuantificables y caracterizables previamente. Fue el caso de las gliflozinas que en los primeros 3 años desde su introducción en el mercado ya se emitieron 2 alertas de seguridad importantes. Es por ello fundamental que con los medicamentos nuevos se realice una vigilancia (monitorización) especialmente cautelosa.

A la hora de la selección de estos medicamentos para el tratamiento de los pacientes con DM2 es fundamental tener presente estas alertas, estrechar las acciones de monitorización de la respuesta terapéutica, sobre todo la aparición de efectos adversos y comunicar a los pacientes sobre los potenciales riesgos.

Bibliografía:

¹Alerta AEMPS. 12 de junio de 2015. Riesgo de CAD asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Disponible en:

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.htm

² Alerta EMA. 24 de febrero de 2017. SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/02/WC500222191.pdf.

³ Alerta FDA 18 de Mayo de 2016. Los resultados provisionales de un ensayo clínico indican que hay un riesgo mayor de sufrir amputaciones de pies y piernas, afectando sobre todo los dedos de los pies, con el uso de la medicina para la diabetes canagliflozina (Invokana, Invokamet); la FDA investigará.

*El término aislado amputación, no especifica localización.

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM503026.pdf>

⁴ American Diabetes Association. Standards of Medical care in diabetes. 2017;40(1):64-74.

⁵ Ficha técnica Jardiance.® Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/114930014/FichaTecnica_114930014.html.pdf

⁶ Ficha técnica Invokana.® Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/113884002/FT_113884002.pdf

⁷ Ficha técnica Forxiga.® Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/112795007/FT_112795007.pdf

⁸ Ramos C, Tamosiunas G. Empagliflozina, ¿menor riesgo CV en pacientes con DM2? Boletín farmacológico. Diciembre 2016. Disponible en: <http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/stories/boletin/empagliflozina.pdf>

⁹ EMA Assessment report SGLT2 inhibitors. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500203178.pdf

¹⁰ Alerta EMA. 28 de abril de 2016. EMA confirma recomendaciones para minimizar riesgo de cetoacidosis con los inhibidores de SGLT 2 para diabetes. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_20/European_Commission_final_decision/WC500202393.pdf

¹¹ Alerta FDA. 15 de Mayo 2015. La FDA advierte que el uso de inhibidores del SGLT2 para la diabetes puede provocar una grave concentración de ácido en la sangre. Disponible en <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM447222.pdf>

¹² Vigiaccess. Centro Monitorización de Uppsala. Disponible en: <https://www.google.com/url?q=http://www.vigiaccess.org/&sa=D&ust=1507929617454000&usg=AFQjCNHk8aWzJb8iLWGMzIVVPJh5slDH8A>

¹³ Neal B, Perkovic B, Mahaffey K et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;1-4.

¹⁴ Alerta AEMPS. 10 de febrero de 2017. Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_01-canagliflozina.pdf

*El término aislado amputación, no especifica localización.