

## BOLETIN INFORMATIVO

Centro de Información de Medicamentos- CIM

Area Farmacia Asistencial

Servicio de Farmacia Hospital Centenario.

Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario



AÑO: 35 – N°: 228

Marzo – Abril 2017

### Fármacos inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Seguridad en su uso

Según un **informe sobre Diabetes, editado por la Organización Mundial de la salud (OMS) en noviembre 2016:**

- El número de personas con DBT ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014.
- La prevalencia mundial de la DBT en adultos (mayores de 18 años) ha aumentado del 4,7% en 1980 al 8,5% en 2014.
- La prevalencia de DBT ha aumentado con mayor rapidez en los países de ingresos medianos y bajos.
- La **prevalencia de la DBT en Argentina es del 10,2%**.
- La DBT es una importante causa de ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y amputación de los miembros inferiores.
- Se estima que en 2012 la DBT fue la causa directa de 1,5 millones de muertes, y que otros 2,2 millones de muertes eran atribuibles a la hiperglucemia.
- Aproximadamente la mitad de las muertes atribuibles a la hiperglucemia tienen lugar antes de los 70 años de edad. Según proyecciones de la OMS, la DBT será la séptima causa de mortalidad en 2030.
- La dieta saludable, la actividad física regular, el mantenimiento de un peso corporal normal y la evitación del consumo de tabaco previenen la diabetes de tipo 2, o retrasan su aparición.

Se debe considerar que la disminución de los niveles de glucosa en sangre y el logro de un buen control minimizan el riesgo de desarrollar complicaciones, reducen la posibilidad de que alguien requiera insulina para manejar su enfermedad, y ayudan a reducir la ansiedad y la depresión generada por el stress de manejar la diabetes. Por lo cual, la DBT puede ser muchas veces controlada con dieta, actividad física y otras veces requiere medicamentos: ya sea por vía oral o insulinas.

Los fármacos inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2, por su sigla en inglés), son medicamentos que se administran por vía oral, este grupo terapéutico incluye a la **dapagliflozina (DAP), canagliflozina y empagliflozina.**

Estos medicamentos inhiben en forma competitiva, reversible y altamente selectiva al SGLT2. Los SGLT del tipo 2 se expresan en el riñón. Fisiológicamente, estos transportadores son responsables de aproximadamente el 90% de la absorción renal de glucosa (los glomérulos de un adulto sano

filtran aproximadamente 180 g de glucosa cada día, y en circunstancias normales, casi toda esta glucosa se reabsorbe y <1% se excreta en la orina. Bloqueando el transportador se disminuye la reabsorción de la glucosa en el torrente sanguíneo, promoviendo la excreción de glucosa a través del riñón y en la orina, asociado a una diuresis osmótica y pérdida de calorías.

Para los pacientes con DBT tipo 2, los SGLT2 pueden ser prescriptos como monoterapia, si la dieta o el ejercicio solos son insuficientes para controlar la DBT o si hay intolerancia o contraindicación de la metformina. También pueden ser también usados en terapia combinada con otros tratamientos para disminuir los niveles de glucosa, como la metformina.

La eficacia de este grupo de medicamentos ha sido estudiada en diferentes ensayos clínicos controlados. Actualmente se están desarrollando estudios, ensayos clínicos controlados multicéntricos, metaanálisis y revisiones sistemáticas para **evaluar la efectividad y la seguridad**.

### Seguridad:

#### Efectos cardiovasculares:

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) han emitido una guía que **exige que las nuevas terapias contra DBT descarten un incremento inaceptable en el riesgo de enfermedades cardiovasculares**. Desde entonces, se están llevando adelante estudios para aclarar los efectos de este nuevo grupo de hipoglucemiantes.

A fines de 2015 se publicaron los resultados de un ensayo clínico controlado, multicéntrico, randomizado, financiado por la industria, que indica efectos beneficiosos sobre todas las causas de muerte en pacientes con DBT tipo 2 y enfermedades cardiovasculares ya existentes, cuando se suma empagliflozina a terapias con medicamentos hipoglucemiantes (cerca del 50% de los participantes tenían terapia dual y aproximadamente el 74% recibía metformina), comparado con placebo.

En un metaanálisis de datos de todo el programa de desarrollo clínico de DAP, incluyendo pacientes con alto riesgo CV, no hubo evidencia de un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores con DAP. Los resultados sugieren la posibilidad de un efecto CV beneficioso por la DAP, que es coherente con los beneficios multifactoriales sobre los factores de riesgo CV asociados con los inhibidores de SGLT2.

#### Infecciones genito urinarias (IGU)

Estas infecciones son comunes en pacientes con DBT, relacionadas a hiperglicemia, glucosuria y/o vejiga neurogénica. **Siendo que el mecanismo de acción de DAP induce glucosuria, es de particular interés la incidencia de IGU asociada al mismo.**

Una revisión reciente analiza datos de seguridad de 12 ensayos clínicos con DAP. El análisis incluye 4545 pacientes que reciben DAP en dosis de 2,5; 5 ó 10 mg diarios, y 1393 pacientes que recibieron placebo. Los grupos de pacientes con dosis de DAP de 5 y 10 mg, comparados con los grupos de DAP 2,5 mg y placebo, tuvieron signos y síntomas asociados a IGU. Los análisis por subgrupos mostraron que aquellos con historia recurrente de IGU tenían mayor predisposición a desarrollar IGU, ya sea que tomaran DAP o placebo.

En los mismos estudios se analizó la seguridad de DAP en relación a infecciones genitales micóticas, se observó una asociación más fuerte entre tratamiento con DAP y estas infecciones, comparado con pacientes que recibían placebo (4,1 – 5,7% versus 0,9%, respectivamente).

### **Cetoacidosis diabética (CAD)**

**En 2015 la FDA** emite una comunicación que advierte sobre el **riesgo aumentado de cetoacidosis diabética (CAD)**, incluyendo casos con elevaciones de la glucosa leves a moderadas, poco características, denominada **cetoacidosis diabética euglucémica (euCAD)**, asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina.

Esta comunicación se basa en 20 casos clínicos que requirieron hospitalización, notificados entre marzo 2013 y junio 2014 a la base de datos del Sistema de Reporte de Eventos Adversos de EEUU. Los escasos datos clínicos disponibles muestran que la mayoría de los casos son pacientes con DBT tipo 2, pero también hay pacientes con DBT tipo 1, tratados con insulina. Se identificaron factores desencadenantes potenciales tales como enfermedades concomitantes, reducción de la ingesta de alimentos y líquidos, dosis reducidas de insulina y antecedentes de consumo de alcohol.

**En 2016 la EMA** confirmó recomendaciones para minimizar el riesgo de CAD en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Siendo que la CAD es una complicación grave de la diabetes causada por bajos niveles de insulina, se han producido casos raros de esta condición, incluidos con riesgo de vida, en pacientes que toman inhibidores de SGLT2 para la diabetes tipo 2 y algunos de estos casos han sido atípicos, ya que los pacientes no tienen niveles de azúcar en la sangre tan altos como se esperaba.

Una presentación atípica de la CAD puede retrasar el diagnóstico y el tratamiento. Por lo tanto, los profesionales de la salud deben considerar la posibilidad de CAD en pacientes que toman inhibidores de SGLT2 que tienen síntomas compatibles con la condición, incluso si los niveles de glicemia no son altos.

Tras una revisión de los casos, la EMA recomendó actualizar la información sobre el producto de los inhibidores de SGLT2 para enumerar la CAD como una reacción adversa rara (que afecta hasta 1 de cada 1.000 pacientes).

Los **pacientes que toman estos medicamentos deben ser conscientes de los síntomas de la CAD**, incluyendo pérdida rápida de peso, náuseas o vómitos, dolor de estómago, sed excesiva, respiración rápida y profunda, confusión, somnolencia o cansancio inusual, un olor dulce a la respiración, sabor dulce o metálico en la boca, o un olor diferente a la orina o el sudor. Los pacientes deben contactar a un médico o al hospital más cercano inmediatamente si tienen cualquiera de estos síntomas.

#### **Recomendaciones para los profesionales de la salud:**

- Considerar el diagnóstico de CAD ante síntomas sugestivos aún sin hiperglucemias elevadas, particularmente en situaciones de riesgo, e informar a los pacientes para que acudan al médico si éstos aparecen.
- Si se sospecha o se confirma la CAD, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe detenerse inmediatamente y no debe reiniciarse a menos que se identifique y resuelva otra causa de CAD.
- Suspender temporalmente los inhibidores de SGLT2 en pacientes que se someten a una cirugía mayor o que están en el hospital debido a una enfermedad grave.
- Recordar que los inhibidores de SGLT2 no están autorizados para DBT tipo 1 (considerando que los casos de CAD también han ocurrido durante el uso off-label y ensayos clínicos en la DBT tipo 1).

### Riesgo de amputación de miembros inferiores

En febrero 2017 la EMA informa sobre un potencial aumento del riesgo de amputación de extremidades inferiores (que afecta principalmente a los dedos de los pies) en pacientes que toman los inhibidores SGLT2 canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina.

El Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia de la EMA (PRAC) publicó datos de dos ensayos clínicos en curso con canagliflozina. En base de los datos disponibles, el PRAC recomienda que se incluya una advertencia en la información de prescripción de todos los inhibidores de SGLT2, sobre el riesgo de amputación de miembros inferiores, resaltando la importancia del cuidado preventivo de los pies (ver Anexo de este Boletín).

Para la canagliflozina específicamente, el riesgo de amputación de las extremidades inferiores sería listado como un "efecto secundario poco común", que ocurre entre 1 a 10 por 1000 pacientes. Se aconseja a los médicos que consideren detener el tratamiento si los pacientes desarrollan complicaciones significativas en los pies, como infecciones o úlceras.

A los pacientes que toman estos medicamentos se les recuerda que deben revisar sus pies con regularidad y seguir el consejo de su médico sobre el cuidado preventivo rutinario de los pies. También deben informar a su médico si notan alguna herida o decoloración, o si hay dolor.

### Alteración de tests de laboratorio

Hay evidencias de que DAP aumenta el colesterol LDL, el hematocrito y el fósforo sérico. En un análisis combinado de 13 ensayos clínicos, los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg diarios habían aumentado el LDL (2,9% versus -1,0%), el hematocrito (2,3% versus -0,33%) y el fósforo sérico (0,13 mg / dl frente a -0,04 mg / dl) a las 24 semanas versus placebo. Otro estudio observó ligeros incrementos en el nitrógeno ureico en la sangre de los pacientes tratados con DAP. Debido a que las elevaciones en estos parámetros de laboratorio pueden tener consecuencias negativas, los pacientes deben ser monitorizados al iniciar o modificar la dosis de DAP.

### Otras cuestiones de seguridad:

La mayoría de los estudios con inhibidores del SGLT2 publicados hasta la fecha sólo han evaluado efectos a corto plazo; **la seguridad a largo plazo es desconocida**. Se están realizando estudios para evaluar la morbimortalidad cardiovascular en pacientes que toman dapagliflozina, la posibilidad de neoplasias malignas (incluyendo cáncer de vejiga), así como posibles efectos adversos hepáticos. Debido a que la dapagliflozina no ha sido estudiada en mujeres embarazadas, la vigilancia post-comercialización rastreará los resultados de las mujeres embarazadas que toman el fármaco.

Los **ensayos clínicos en curso y los datos de farmacovigilancia serán fundamentales** para determinar si hay algún problema de seguridad adicional con estos medicamentos.

### **Referencias:**

- Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre la diabetes. OMS. Ginebra. 2016
- Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e009417.
- Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* (2016) 15:37.
- Anderson L. Dapagliflozin efficacy and safety: a perspective review. *Ther Adv Drug Safety*. 2014; 5(6): 242–254.
- Pérez G, González O, Cano M. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): de la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Nefrología (Madrid)*. 2010; 30(6), 618-625.

- Hemmingsen B, Krogh J, Metzendorf MI, Richter B. Sodium-glucose cotransporter (SGLT) 2 inhibitors for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at risk for development of type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3.
- Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. Diabetes Care 2015;38:1638–1642.
- European Medicine Agency. SGLT2 inhibitors. EMA confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT2 inhibitors for diabetes. EMA/265224/2016. Acceso: 10/03/2017. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/SGLT2\\_inhibitors\\_20/European\\_Commission\\_final\\_decision/WC500202393.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_20/European_Commission_final_decision/WC500202393.pdf)
- EMA. SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information. EMA/118223/2017. Acceso: 10/03/2017. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/SGLT2\\_inhibitors\\_Canagliflozin\\_20/Opinion\\_provided\\_by\\_Committee\\_for\\_Medicinal\\_Products\\_for\\_Human\\_Use/WC500222187.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_Canagliflozin_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500222187.pdf)
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). EEUU. Porqué es importante controlar la diabetes. Acceso: 10/03/2017. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/4-pasos-para-controlar-diabetes-por-vida/por-que-es-importante-controlar-diabetes>

---

## **Anexo:**

### **Consejos para el cuidado de los pies en personas con diabetes**

- ✓ **Aun sin molestias, cuidar los pies.**
- ✓ **Realizar examen anual del pie, o en cada consulta médica.**
- ✓ **Revisar los pies descalzos todos los días. Mirar si hay cortaduras, llagas, protuberancias o zonas enrojecidas. Utilizar un espejo, o pedir ayuda a un miembro de la familia si cuesta trabajo mirarse la planta de los pies.**
- ✓ **Lavar los pies todos los días con agua tibia (que no esté caliente), pero no dejarlos en remojo. Usar un jabón suave. Secar con una toalla suave, secando con mucho cuidado los espacios entre los dedos.**
- ✓ **Luego del lavado de pies, aplicar una loción antes de ponerse las medias, pero no aplicar loción o crema entre los dedos.**
- ✓ **Limar uñas en línea recta, con lima de cartón sin dejar bordes filosos.**
- ✓ **No cortar callos con hojas de afeitar (*gillette*) o navaja, ni aplicar en los pies sustancias para quitar verrugas.**
- ✓ **Ante hallazgos de verrugas o callos dolorosos, dirigirse a personas con capacitación formal en el cuidado de los pies (generalmente podólogos o enfermeras).**
- ✓ **Usar medias gruesas, suaves, y sin agujeros o costuras molestas.**
- ✓ **Usar zapatos que calcen bien, que permitan mover los dedos, no usar chancletas, zapatos con puntera estrecha, ni de plástico. Antes de colocar el calzado asegurarse de que no haya nada dentro de ellos y de que no tengan bordes cortantes.**
- ✓ **Nunca caminar descalzo.**
- ✓ **Usar medias si se tiene frío al dormir, no utilizar bolsas de agua caliente en los pies.**
- ✓ **Si no puede cuidarse los pies por sí solo, vaya al podólogo.**