



Ref.: UCD 169/17
ISC/JRS/MAG/mms

Riesgos recientemente asociados a los antidiabéticos inhibidores de la SGLT2: amputaciones no traumáticas de miembros inferiores, cetoacidosis diabética e insuficiencia renal.

Se ha estimado necesario entregar nuevas advertencias y recomendaciones de uso para los antidiabéticos inhibidores de la SGLT2: canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina



El Instituto de Salud Pública de Chile está en proceso de revisión del contenido de seguridad de los folletos de información al profesional y al paciente de los productos farmacéuticos que contienen canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina, solos o en combinación con otros fármacos y, de estimarlo necesario, solicitará su actualización correspondiente.

Esta revisión se enfoca en aspectos de seguridad que han sido dados a conocer durante el último año, como un aumento en el riesgo de amputación no traumática, en especial en los dedos de los pies, asociado a canagliflozina, como también casos de cetoacidosis diabética de presentación inusual y casos graves de insuficiencia renal aguda con el uso de estos tres antidiabéticos, estimándose necesario advertir a los profesionales de la salud y a los pacientes acerca de estos nuevos riesgos y las medidas destinadas a prevenir su aparición.

Canagliflozina (Invokana®, Vokanamet®), Dapagliflozina (Forxiga®, Xigduo XR®) y Empagliflozina (Jardiance®, Jardiance Duo®, Glixambi®) son antidiabéticos orales pertenecientes al grupo de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), y están indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos. Actualmente existen en Chile 24 registros sanitarios aprobados por el Instituto de Salud Pública que contienen estos fármacos¹.

Durante los años 2016 y 2017, las agencias de medicamentos internacionales de Europa (EMA), Estados Unidos (FDA), Reino Unido (MHRA), España (AEMPS) y Australia (TGA), han dado a conocer información que determina la necesidad de actualizar la información de seguridad de los inhibidores de SGLT2, debido a que se han asociado con riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores, cetoacidosis diabética e insuficiencia renal aguda. A continuación se entrega una breve revisión de cada uno de ellos.

Amputación no traumática de miembros inferiores²⁻⁶:

Durante el año 2017 se dieron a conocer los resultados finales de dos ensayos clínicos (CANVAS y CANVAS-R), que mostraron que las amputaciones no traumáticas de miembros inferiores (principalmente los dedos de los pies) ocurrieron aproximadamente con el doble de frecuencia en pacientes tratados con canagliflozina, comparado con los pacientes tratados con placebo (ingrediente inactivo). Todo paciente con diabetes (especialmente con diabetes mal controlada y problemas al corazón y vasos sanguíneos) tiene un alto riesgo de infección y úlceras que pueden llevar a amputaciones, sin embargo, se ha detectado un incremento en este riesgo en los pacientes que usan canagliflozina. El mecanismo por el cual este fármaco puede incrementar dicho riesgo es aún incierto, sin embargo, se considera que la deshidratación y la depleción de volumen podrían desempeñar un papel importante en su aparición. El incremento de casos de amputación no ha sido observado en estudios con dapagliflozina y empagliflozina, no obstante, la información disponible a la fecha es limitada y el riesgo podría asociarse a toda esta familia. En Chile, no se han recibido reportes de casos de amputación asociados a estos medicamentos.

Cetoacidosis Diabética⁷:

La cetoacidosis diabética es una complicación grave asociada comúnmente con la diabetes mellitus tipo 1, siendo infrecuente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En Julio de 2015 el ISP publicó una nota informativa (<http://www.ispch.cl/comunicado/22318>) dando a conocer las primeras sospechas de que los medicamentos inhibidores del SGLT2 podrían estar asociados a un incremento en este riesgo. Durante el

primer semestre de 2016, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), concluyó que:

- La aparición de cetoacidosis diabética con el uso de inhibidores de SGLT2 podría verse favorecida en situaciones en las que existe una baja reserva insulínica.
- Los pacientes con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) son susceptibles de presentarla, ya que suelen ser diagnosticados como diabéticos tipo 2 y tratados con este tipo de antidiabético.
- Puede presentarse de forma atípica en pacientes tratados con estos fármacos, por lo que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 debe considerarse su diagnóstico ante síntomas inespecíficos, aunque exista glicemia por debajo de 250 mg/dL.
- Muchos casos han ocurrido en los primeros meses de tratamiento y coincidiendo con otros factores de riesgo conocidos de cetoacidosis.

En Chile, se han recibido tres reportes de cetoacidosis diabética relacionados a inhibidores de SGLT2, uno para canagliflozina, uno para dapagliflozina y uno para empagliflozina.

Insuficiencia Renal Aguda:

Basándose en la identificación de 101 casos de insuficiencia renal aguda con canagliflozina (73 casos) y dapagliflozina (28 casos), en junio de 2016 la FDA reforzó la información de seguridad relacionada con el riesgo de insuficiencia renal aguda e incluyó recomendaciones para minimizar este riesgo para ambos fármacos. De los 101 pacientes, 96 fueron hospitalizados y 22 resultaron internados en la unidad de cuidados intensivos.

En Chile, se ha recibido un caso de fallo renal agudo con dapagliflozina y otro de aumento de la creatinina sérica con empagliflozina.

Recomendaciones con el uso de estos fármacos:

El Instituto de Salud Pública realiza las siguientes recomendaciones en torno a cada uno de los riesgos abordados:

A los profesionales de la salud:

Amputación no traumática de los miembros inferiores:

- ✓ Vigilar que el estado de hidratación de los pacientes sea el adecuado en todo momento, detectando oportunamente signos y síntomas provocados por la depleción de agua y sales corporales. El uso de diuréticos podría agravar el estado de deshidratación.
- ✓ Monitorizar cuidadosamente aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para amputación, como amputaciones previas, enfermedad vascular periférica o neuropatía preexistente.
- ✓ Iniciar tratamiento precoz de los problemas clínicos que surjan en los pies: ulceraciones, infección, dolor de nueva aparición o alteración de sensibilidad, entre otros.
- ✓ Considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con canagliflozina en pacientes que desarrollen complicaciones importantes en los miembros inferiores, como úlceras cutáneas, osteomielitis o gangrena; al menos, hasta que tales complicaciones se hayan resuelto.

Cetoacidosis Diabética:

- ✓ Considerar el riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 ante la presencia de sintomatología inespecífica como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glicemia menores de 250 mg/dl. Se deberá advertir a los pacientes acerca de estos síntomas y recomendarles que busquen atención médica si éstos aparecen.
- ✓ Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis, se debe suspender el tratamiento con inhibidores de SGLT2 y realizar determinación de cuerpos cetónicos.

- ✓ Las situaciones que pueden predisponer a la cetoacidosis diabética son las ya conocidas, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes o ingesta de alcohol. Estos factores deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2.
- ✓ A los pacientes que hayan tenido una cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no se les debería reiniciar el tratamiento, a no ser que haya otros factores que claramente hayan sido los precipitantes y éstos se hayan resuelto.
- ✓ En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.
- ✓ Se debe tener presente que estos medicamentos se encuentran indicados exclusivamente para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y contraindicados para la diabetes mellitus tipo 1.

Insuficiencia Renal:

- ✓ Antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, se debe valorar factores que pueden predisponer a los pacientes a una insuficiencia renal aguda, tales como hipovolemia, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva y medicamentos concomitantes (diuréticos, IECA, ARAII, AINEs)¹.
- ✓ Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de SGLT2 y monitorearla periódicamente luego de su inicio.
- ✓ Considerar la discontinuación temporal de la terapia si se presentan factores de riesgo como ingesta oral reducida (enfermedad aguda o ayuno) o pérdidas de líquidos (enfermedades gastrointestinales o exposición excesiva al calor).
- ✓ Se debe monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de daño renal agudo. Si se produce una lesión renal aguda, suspenda la terapia con prontitud e instaure el tratamiento adecuado.

A los pacientes:

Recomendaciones generales:

- ✓ Si está en tratamiento con alguno de estos medicamentos, no debe dejar de tomarlo sin consultar previamente con su médico, ya que ello puede conducir a una descompensación de su diabetes.
- ✓ Informe a su médico si siente molestias durante su tratamiento que pudieran deberse al uso del medicamento.
- ✓ Consulte con su médico o químico farmacéutico cualquier duda sobre su tratamiento.

Amputación no traumática de los miembros inferiores:

- ✓ Siga las recomendaciones para el cuidado rutinario preventivo del pie diabético y manténgase hidratado ingiriendo líquidos en cantidad adecuada.
- ✓ Informe a su médico si desarrolla úlceras o presenta decoloración de la piel, aparición de un dolor nuevo o cambios en la sensibilidad en extremidades inferiores.

Cetoacidosis Diabética:

- ✓ En el caso de aparición de síntomas que pudieran hacerle pensar que está sufriendo un cuadro de cetoacidosis diabética (por ejemplo: náuseas, vómitos, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, cansancio marcado, somnolencia) póngase en contacto inmediatamente con un médico.

Insuficiencia Renal:

- ✓ Antes de iniciar su tratamiento, infórmele a su médico si está tomando otros medicamentos, incluyendo aquellos que no requieren de receta médica o productos naturales, ya que algunos de ellos, si se toman en combinación con los antidiabéticos de la familia de los inhibidores de SGLT2, pueden afectar su riñón.

¹ IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARAII: Antagonistas de los receptores de angiotensina II; AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.

- ✓ Busque atención médica inmediata si experimenta signos o síntomas tales como disminución en la cantidad que orina durante el día, o hinchazón de piernas o pies.
- ✓ Infórmele inmediatamente a su médico si por alguna razón está comiendo o ingiriendo líquidos en menor cantidad de la habitual o perdiendo líquidos a causa de vómitos, diarrea o exposición excesiva al calor.



Referencias:

1. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA (Consultada 18/10/2017).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Canagliflozina: Posible incremento del riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. (Publicada el 03/05/2016) [Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_10-canagliflozina.pdf]. (Consultada 18/10/2017).
3. Food and Drug Administration. Safety Announcement. FDA Drug Safety Communication: FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). (Publicada el 16/05/2017) [Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm557507.htm>]. (Consultada 18/10/2017).
4. European Medicines Agency. Product Information. Nombre del Medicamento. (Publicada el 24/02/2017) [Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/02/news_detail_002699.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1]. (Consultada 18/10/2017).
5. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Canagliflozin (Invokana▼, Vokanamet▼): signal of increased risk of lower extremity amputations observed in trial in high cardiovascular risk patients. (Publicada el 15/06/2016) [Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/canagliflozin-invokana-vokanamet-signal-of-increased-risk-of-lower-extremity-amputations-observed-in-trial-in-high-cardiovascular-risk-patients>] (Consultada 18/10/2017).
6. Therapeutic Goods Administration. Safety advisory. Potential increased risk of lower limb amputation. (Publicada el 07/06/2016) [Disponible en: <https://www.tga.gov.au/alert/canagliflozin>] (Consultada 18/10/2017).
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. (Publicada el 12/02/2016) [Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_02-gliflozinas.htm]. (Consultada 18/10/2017).
8. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. SGLT2 inhibitors: updated advice on the risk of diabetic ketoacidosis. (Publicada el 18/04/2016) [Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/sglt2-inhibitors-updated-advice-on-the-risk-of-diabetic-ketoacidosis>] (Consultada 18/10/2017).
9. Food and Drug Administration. Safety Announcement. FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR). (Publicada el 14/06/2016) [Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm505860.htm>]. (Consultada 18/10/2017).