

GLIFLOZINAS: NO TODO ES SEGURIDAD CARDIOVASCULAR

Marco Tejón E. Farmacéutica de Atención Primaria.
Gerencia de Atención Integrada de Cuenca

Paralelamente a la confirmación de seguridad cardiovascular de las gliflozinas en pacientes diabéticos tipo 2 con alto riesgo cardiovascular, mediante los ensayos clínicos diseñados para tal fin, se han confirmado sus beneficios renales, pero también se han publicado importantes alertas de seguridad sobre reacciones adversas graves notificadas en el periodo postcomercialización. Éstas son la gangrena de Fournier o fascitis necrotizante del perineo, la cetoacidosis diabética y el incremento de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores. Así mismo, también se ha confirmado, como un efecto de clase, el incremento de riesgo de infecciones genitales, siendo este evento adverso además muy frecuente. Estos aspectos de seguridad de este subgrupo terapéutico, por su frecuencia o gravedad, deben ser considerados previamente a su prescripción y monitorizados a lo largo del tratamiento.

SUMARIO

- Introducción.
- Beneficios cardiovasculares y renales.
- Riesgo de Infecciones genitourinarias.
- Cetoacidosis diabética.
- Otros aspectos de seguridad:
 - Amputaciones no traumáticas.
 - Depleción de volumen y fallo renal agudo.
- Conclusiones.

INTRODUCCIÓN

Dapagliflozina se comercializó en España en el año 2013 para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo II (DM2), siendo el primer principio activo de un nuevo subgrupo terapéutico, los inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), también conocidos como *gliflozinas*. Dos años después se comercializaron canagliflozina y empagliflozina, siendo ertugliflozina la última en hacerlo en 2019. A los cinco años de su entrada en el panorama terapéutico este subgrupo supone el 9,65% de los envases de antidiabéticos no insulínicos consumidos en Castilla-La Mancha en el año 2018 y, con 9.518.000 euros, el 17% del coste total de los mismos. Su éxito inicial se basó en el novedoso mecanismo de acción, un efecto glucosúrico por inhibición de transportador SGLT-2 en el túbulo contorneado proximal, acompañado de diuresis osmótica, lo que contribuye a una discreta bajada de peso y a una ligera reducción de la presión arterial. Estas dos características sumadas a su efecto neutro en las hipoglucemias posicionaban a las gliflozinas como una alternativa “segura” en el tratamiento de la DM2.

La reducción de riesgo de muerte cardiovascular con empagliflozina mostrada en el ensayo clínico de seguridad cardiovascular EMPAREG del año 2016¹, sirvió de detonante para un posicionamiento en las guías de práctica clínica y un consumo exponencial, no sólo de ella, sino también de sus compañeras.

Sin embargo, no todo es beneficio cardiovascular o renal, como han mostrado distintos metanálisis y ensayos clínicos, así como las alertas de seguridad de las agencias reguladoras. **Desde su comercialización hasta hoy se han publicado cinco alertas de seguridad de la FDA²⁻⁶, dos de ellas ratificadas por la AEMPs⁷⁻⁸.**

Con el objetivo de maximizar los beneficios y minimizar los riesgos, este boletín documenta no sólo los recientes resultados de seguridad cardiovascular y renal de las gliflozinas, sino también la gravedad y frecuencia de otros importantes problemas de seguridad, con el fin de ayudar en el análisis beneficio/riesgo necesario en cualquier inicio de prescripción, así como en las sucesivas revisiones de tratamientos.

SEGURIDAD CARDIOVASCULAR

En el año 2008, a consecuencia de la retirada de rosiglitazona por incremento de riesgo cardiovascular, la FDA estableció como requisito para la autorización de antidiabéticos no insulínicos la realización de ensayos clínicos de gran tamaño muestral **para demostrar su seguridad cardiovascular**. El estudio EMPAREG¹ fue el primero para las gliflozinas, donde empagliflozina mostraba ser segura a nivel cardiovascular y además una reducción del riesgo en la variable principal, la variable MACE (combinada de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal e ictus no fatal), y en alguna de las secundarias, como mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas, pero no en IAM o ictus (Tabla 1). No obstante, es preciso aclarar que para alcanzar la significación estadística se combinaron los dos brazos de tratamiento de empagliflozina (10 mg y 25 mg), se eliminaron de la variable principal los infartos silentes (que se incrementaban en la empagliflozina) y se asignaron como cardiovasculares las muertes de origen desconocido. Las diferencias se produjeron en América Latina y Asia, pero no en Europa, y pueden estar relacionadas con las diferencias de cuidados del grupo control. Así mismo, el intervalo de confianza para el NNT de empagliflozina en la variable MACE fue muy amplio, lo que indica “cierta” imprecisión en los datos.

Tabla 1. Resultados cardiovasculares de los ensayos clínicos exigidos por la FDA^{1,9,10}

	EMPAREG (empagliflozina) (3,1 años)		CANVAS PROGRAMME (CANVAS + CANVAS-R) (canagliflozina) (3,6 años)		DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozina) (4,2 años)	
	HR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	HR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	HR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	0,65 (0,50-0,85)	73 (44-219)	0,67 (0,52-0,87)	88 (57-196)	0,73 (0,61-0,88)	116 (74-277)
MACE	0,86 (0,74-0,99)	61 (31-2152)	0,86 (0,75-0,97)	73 (39-562)	0,93 (0,84-1,03)	NS
Muerte por cualquier causa	0,68 (0,57-0,82)	39 (26-79)	0,87 (0,74-1,01)	NS	0,93 (0,82-1,04)	NS
Muerte cardiovascular	0,62 (0,49-0,77)	46 (31-91)	0,87 (0,72-1,06)	NS	0,98 (0,82-1,17)	NS
Infarto agudo de miocardio no fatal	0,87 (0,70-1,09)	NS	0,89 (0,73-1,09)	NS	0,89 (0,77-1,01)	NS
Ictus no fatal	1,18 (0,89-1,56)	NS	0,87 (0,69-1,09)	NS	1,01 (0,84-1,21)	NS

HR: Hazard ratio; NNT: número de pacientes para tratar; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%; NS: no significativo; MACE: variable combinada de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio e ictus. Para canagliflozina se han calculado los NNT a partir de los ratios de eventos por cada 1.000 pacientes año del estudio publicado.

El modesto beneficio cardiovascular de empagliflozina no se ha demostrado con otros miembros del grupo (Tabla 1), ya que en el ensayo DECLARE-TIMI⁹ dapagliflozina no muestra beneficio para ninguna de las variables, y el CANVAS PROGRAMME para canagliflozina¹⁰ tan sólo muestra beneficio en la variable MACE, pero como en el caso del ensayo EMPAREG, cuando se combinaron los resultados agregados de los dos estudios y con unos intervalos de confianza amplios. Los estudios CANVAS y DECLARE-TIMI incluían pacientes en prevención primaria, aunque con múltiples factores de riesgo cardiovascular. Un metanálisis realizado con los datos de los tres ensayos clínicos estratificó a los pacientes en prevención primaria y secundaria, mostrando que el modesto beneficio cardiovascular sólo se observa en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y no en prevención primaria¹¹.

Donde sí existe consistencia para las tres gliflozinas es en los beneficios observados en la variable de hospitalización por insuficiencia cardíaca, donde las tres disminuyen el riesgo.

A la luz de estos resultados podemos concluir que las gliflozinas son seguras desde un punto de vista cardiovascular, pero no se debe extraer conclusiones sobre su eficacia cardiovascular, ya que los beneficios cardiovasculares sólo han sido demostrados en ensayos para contrastar su seguridad cardiovascular.

BENEFICIOS RENALES

El ensayo EMPAREG mostró beneficio renal que ha sido confirmado posteriormente para la dosis de 100 mg de canagliflozina en un ensayo clínico diseñado para tal fin en pacientes con DM2 y enfermedad renal, el **estudio CREDESCENCE**¹², en el que se incluyeron pacientes con filtrado glomerular (FG) entre 30 y 90 ml/min/1,73 m² y albuminuria (ratio albúmina/creatinina) > 300. La variable principal fue una combinada de enfermedad renal terminal, duplicación de niveles de creatinina y muerte cardiovascular o renal. Se observaron beneficios tanto en la variable compuesta (HR 0,70; IC95 0,59-0,82), como en las variables aisladas, con excepción del inicio de diálisis y la muerte cardiovascular donde no fue significativa la reducción de eventos. Estos beneficios se observaron en pacientes con filtrados por debajo de 60 y ratio albúmina/creatinina superiores a 1.000; en valores inferiores no se observa beneficio. Donde tampoco se observó beneficio fue en los participantes de Norte América y Europa, dato a tener en cuenta a la hora de la aplicabilidad de los resultados.

Se estimó que por cada 1.000 pacientes tratados con 100 mg de canagliflozina durante 2,5 años la variable principal ocurría en 47 pacientes menos, con un NNT estimado de 22 (IC95 15-38) para la variable compuesta y de 28 para las variables renales. También se confirmaron en estos pacientes reducciones de hospitalización por insuficiencia cardíaca y reducciones significativas de muerte cardiovascular, IAM e ictus.

A pesar de presentar un potencial beneficio renal, las fichas técnicas no recomiendan su uso en pacientes con FGe < 60ml/min/1,73m², ya que la eficacia hipoglucemiante es menor por ser dependiente de la función renal y se asocia a mayor riesgo de reacciones adversas.

Los ensayos clínicos de seguridad cardiovascular y renal también revelaron nuevos aspectos de seguridad, como amputaciones no traumáticas para canagliflozina, y confirmaron los ya conocidos, como infecciones genitourinarias, fracturas, cetoacidosis diabética y depleción de volumen, entre otros, aspectos desarrollados a continuación en base a la evidencia disponible.

RIESGO DEMOSTRADO DE INFECCIONES GENITOURINARIAS

Los ensayos clínicos con gliflozinas previos a su comercialización ya mostraban un incremento de riesgo de infecciones urinarias y genitales, posiblemente derivados de su efecto glucosúrico. En el periodo postcomercialización estos riesgos se han confirmado y han adquirido relevancia clínica.

INFECCIONES URINARIAS

La FDA publicaba en el año 2015 la primera alerta² sobre el posible incremento de riesgo de **infecciones complicadas del tracto urinario, pielonefritis y urosepsis que requieren hospitalización**, confirmado posteriormente para empagliflozina por el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA¹⁶. Estas alertas dieron lugar a la modificación de las fichas técnicas para incluir la información en “*Advertencias y Precauciones especiales de empleo*”. La alerta de la FDA recomendaba a los profesionales sanitarios la evaluación de los pacientes en busca de indicios y síntomas de infección urinaria (sensación de ardor al orinar, necesidad de orinar con frecuencia, necesidad de orinar de inmediato, dolor en la parte baja del estómago o pelvis, sangre en la orina), y la información a los pacientes con respecto a los mismos.

Varios metanálisis han evaluado el riesgo de infecciones urinarias asociadas al uso de gliflozinas con diferentes resultados. Uno del año 2013¹⁷ mostraba que las infecciones urinarias eran más frecuentes en los pacientes tratados con éstas frente a placebo (OR 1,34; IC 1,03-1,74) y frente a otros antidiabéticos (OR 1,42; IC 1,06-1,9), aunque metanálisis posteriores sólo mostraban ese incremento para dapagliflozina¹⁸.

INFECCIONES GENITALES

En el caso de las infecciones genitales el incremento de riesgo es muy significativo, llegando a triplicar y cuadruplicar su porcentaje frente a placebo¹³⁻¹⁵.

Distintos metanálisis¹⁷⁻¹⁸ coinciden en que **las infecciones genitales constituyen un efecto adverso de clase para todas las gliflozinas** incrementando de 3 a 5 veces el riesgo frente a placebo frente a otros antidiabéticos no insulínicos. Se estima que sólo se necesita tratar a 22 pacientes con gliflozinas para observar una infección genital (ver Tabla 2). En el metanálisis más reciente¹⁸ se observa mayor riesgo para canagliflozina y éste aumenta con la duración del tratamiento.

Tabla 2. Incremento de riesgo de infecciones genitales

Estudio	Comparación	HR (IC 95%)	NNH (IC 95%)
EMPAREG	Empagliflozina vs ADNI	3,57 (2,59-4,91)	22 (19-27)
CANVAS PROGRAMME	Canagliflozina vs ADNI	2,95(2,56-3,38)	10 (9-11)
DECLARE TIMI 58	Dapagliflozina vs ADNI	3,39 (2,57-4,47)	31 (26-38)
Metanálisis Despoina V et al. 48 estudios incluidos. (Año 2013)	Gliflozinas vs placebo	3,50 (2,46-4,99)	21 (17-28)
	Gliflozinas vs ADNI	5,06 (3,44-7,45)	13 (11-16)
	Dapagliflozina vs placebo	3,48 (2,33-5,20)	20 (15-28)
	Canagliflozina vs placebo	3,26 (1,23-8,61)	30 (17-120)
Metanálisis Jiali L et al (56 estudios incluidos) Año 2017	Gliflozinas vs placebo	2,87 (2-27-3,62)	26 (24-29)
	Gliflozinas vs ADNI	4,06 (3,24-5,08)	17 (15-19)
	Estratificación por gliflozina		
	Canagliflozina (13 estudios)	4,45 (3,49-5,67)	15 (13-16)
	Dapagliflozina (11 estudios)	3,32 (1,95-5,32)	25 (20-35)
	Empagliflozina (16 estudios)	3,14 (2,29-4,30)	24 (22-26)
	Estratificación por tiempo de tratamiento		
	26 semanas	2,10 (1,47-2,98)	55 (43-73)
	26-52 semanas	3,26 (2,24-4,74)	17 (15-20)
>52 semanas	4,23 (3,36-5,33)	16 (15-18)	

ADNI: antidiabéticos no insulínicos

En base a los NNH de estos metanálisis y los NNT de seguridad cardiovascular de los estudios EMPAREG, CANVAS y DECLARE TIMI, podemos afirmar que **el riesgo de infección genital supera al beneficio cardiovascular** (ya que los NNH son menores que los NNT), y en el caso de canagliflozina, donde se estratificó por género, éste es mayor para las mujeres.

El incremento de riesgo de infecciones genitales de las gliflozinas frente a gliptinas y agonistas del GLP1 (exenatida, liraglutida) también ha sido recientemente evaluado en un estudio de cohortes retrospectivo con datos de pacientes entre 2013 y 2017. Los resultados son concordantes con los metanálisis previos, ya que existe un incremento de riesgo de 3 a 5 veces desde el primer mes de tratamiento y no hay diferencias entre gliflozinas, por lo que se considera un efecto de clase. Este estudio también muestra que el riesgo es más alto en mayores de 60 años y en mujeres, y similar frente a gliptinas o frente a agonistas del GLP1¹⁹.

Las infecciones genitales pueden llegar a ser graves, como es el caso de la gangrena de Fournier o fascitis necrotizante del perineo.

En agosto de 2018 la FDA alertaba sobre gangrena de Fournier asociada a las gliflozinas, ya que entre 2013 y 2018 se notificaron 12 casos asociados a su uso, el doble que los notificados en 30 años en pacientes tratados con otros antidiabéticos no insulínicos. Los 12 casos dieron lugar a hospitalización y cirugía, pudiendo ir precedida de infección urogenital o absceso perianal⁴. En Europa, de acuerdo con la EMA y la AEMPs, los titulares de comercialización de medicamentos que contienen gliflozinas enviaron una carta a los profesionales sanitarios informando sobre este riesgo y sobre las señales de alerta en los pacientes (Tabla 3). Ante la sospecha se debe interrumpir la administración del fármaco e instaurar inmediatamente el tratamiento que corresponda, pudiendo incluir antibióticos y desbridamiento quirúrgico.

Tabla 3. Señales de alerta a tener en cuenta en el tratamiento con gliflozinas⁷

Señales de alerta de infección urinaria	Señales de alerta de gangrena de Fournier
Ardor al orinar	Dolor intenso en los genitales
Urgencia al orinar y aumento de frecuencia	Aumento de la sensibilidad de los genitales en la palpación
Dolor en la parte baja del estómago o pelvis	Eritema o hinchazón en el área genital o perineal
Fiebre	Fiebre
Hematuria	Malestar general

En junio de 2019 se publicó un análisis descriptivo de los casos de gangrena de Fournier recogidos en la base de datos de registros de acontecimientos adversos de la FDA (FAERS) entre marzo de 2013 y enero de 2019, ampliando a 55 casos los 12 casos iniciales. El tiempo de tratamiento tras el inicio de la terapia con iSGLT2 varió de 5 días a 49 meses²⁰. Las reacciones adversas notificadas fueron graves, en 53 casos hubo hospitalización o bien se prolongó la misma, y 3 pacientes murieron. Las complicaciones graves y la muerte son probables si la gangrena no se reconoce de inmediato y la intervención quirúrgica no se realiza dentro de las primeras horas del diagnóstico. El dolor, que parece desproporcionado, junto con los hallazgos en el examen físico, es un fuerte indicador clínico de fascitis necrotizante y puede ser la clave diagnóstica más importante.

Las consecuencias y magnitud de las infecciones genitourinarias, así como su repercusión en la calidad de vida de los pacientes (aspecto que puede dar lugar a una discontinuación y a pérdida de control glucémico), deben seguir estudiándose con investigaciones adicionales. **Este aspecto de seguridad debe ser tenido en cuenta en el balance beneficio-riesgo del tratamiento, ya que no es trivial, ni la frecuencia con la que se producen las infecciones genitales, ni cualquier infección urinaria dado el grave problema de salud pública de resistencia bacteriana.**

CETOACIDOSIS DIABÉTICA

La cetoacidosis consiste en un cúmulo excesivo de cuerpos cetónicos, metabolitos del catabolismo hepático de los ácidos grasos, por el incremento de los niveles de glucagón por pérdida de glucosa intracelular. Generalmente se observa en diabéticos tipo 1 (DM1) cuando los niveles de insulina son demasiado bajos o tras periodos de ayuno prolongados, y se asocia a hiperglucemia grave, glucosuria y cetonuria. Sin embargo, en mayo de 2015 la FDA emitió una nota de seguridad² como consecuencia de los casos notificados en pacientes DM2 tras inicio de tratamiento con gliflozinas, presentando valores de glucemia inferiores a los característicos para las cetoacidosis (cetoacidosis euglucémica). La nota informaba de 20 casos registrados en la base de datos FAERS entre marzo 2013 y junio 2014. Todos ellos requirieron hospitalización, presentaban elevados niveles de cetonuria o cetonas en sangre y estaban asociados a los factores desencadenantes mostrados en la Tabla 4. En junio de 2015 la AEMPs⁷ emitía una nota de seguridad similar con 102 casos notificados en la base de datos *Eudravigilance*, correspondiendo un tercio de ellos a pacientes DM1, en los que las gliflozinas no están autorizadas.

El diagnóstico de la cetoacidosis puede estar retrasado por la manifestación atípica de ésta (niveles de glucosa normales), por lo que se recomienda a los profesionales y enfermos estar atentos a los síntomas y tener en cuenta los factores desencadenantes. **Si se confirma la acidosis, los profesionales sanitarios deben interrumpir el tratamiento y tomar las medidas oportunas para corregirla.**

Existen distintos mecanismos que contribuyen a explicar el riesgo asociado a las gliflozinas:

- Aumento del glucagón de manera indirecta por disminución de la glucosa en sangre debido a la glucosuria, y por efecto directo sobre la inhibición de los receptores SGLT2 de las células alfa del páncreas.
- Disminución del aclaramiento de las cetonas en el riñón, ya que en condiciones fisiológicas las cetonas son cotransportadas con el sodio.
- La depleción de volumen que producen puede agravar los síntomas.

Tabla 4. Cetoacidosis asociadas a gliflozinas: factores desencadenantes, signos y síntomas

Factores desencadenantes y precipitantes	Signos y síntomas
Dosis bajas de insulina (DM1, DM2 de larga evolución y diabetes tipo LADA)	Hiperventilación
Aporte hídrico y calórico reducido	Anorexia
Infecciones	Dolor abdominal
Hipovolemia	Nauseas, vómitos
Insuficiencia renal aguda	Letargo o cambios en el estado mental
Hipoxemia	Cetonuria y cetonas en sangre
Cirugía	

Desde las alertas de seguridad de ambas Agencias se han seguido recibiendo notificaciones de cetoacidosis asociadas a su uso. Así en la consulta realizada para la elaboración del boletín con fecha 3 de julio de 2019 en la base de datos *Eudravigilance*, el número de notificaciones por sospecha de cetoacidosis diabética, cetosis diabética y cetoacidosis diabética euglucémica para las tres gliflozinas comercializadas era muy elevado, llegando a representar el 24% del total de presuntas reacciones adversas (6.531 de 26.362 notificadas para este grupo de fármacos).

Un estudio realizado en el año 2017²¹ sobre las notificaciones realizadas en la base de datos FEDRA entre diciembre de 2013 y marzo de 2017 derivadas del uso de iSGLT2, también puso de relieve que los cuadros cetoadicóticos eran elevados, el 9,7% de las RAM notificadas, 52 casos de 534, donde 38 requirieron ingreso hospitalario. De las 14 RAM que se consideraban graves, 8 se debían a cetoadicidosis y 3 de ellas fueron mortales.

En los tres ensayos de seguridad cardiovascular antes mencionados, dapagliflozina y canagliflozina mostraron incremento de frecuencia de cetoadicidosis diabética en el grupo tratado frente al control, siendo las diferencias estadísticamente significativas para dapagliflozina en el estudio DECLARE-TIMI⁹. En la literatura también se han descrito series de casos de cetoadicidosis euglicémica mediadas por gliflozinas, cuyos **factores desencadenantes** coinciden con algunos de los detallados anteriormente, como la **infección concomitante y la disminución o suspensión de la dosis de insulina**.

Finalmente, el incremento de riesgo de cetoadicidosis también se ha evidenciado en los recientes ensayos clínicos en fase 3 para la autorización de dapagliflozina, empagliflozina y del inhibidor dual (SGLT-1 y SGLT-2) sortagliflozina en DM1, llegándose a duplicar el riesgo²². Esta parece ser la razón por la que la FDA ha rechazado provisionalmente la autorización de sortagliflozina en DM1.

OTROS ASPECTOS DE SEGURIDAD

AMPUTACIONES NO TRAUMÁTICAS

Los datos preliminares del programa CANVAS¹⁰ ya mostraban un posible riesgo de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores en los dedos de los pies, como se informaba en la nota de seguridad de la AEMPs en 2016. Con los resultados definitivos del programa se confirmaba el incremento de riesgo de este tipo de amputaciones en DM2 con elevado riesgo cardiovascular, como se informó en la segunda nota de seguridad de la AEMPs⁸. **Canagliflozina incrementa 1,8 veces el riesgo de amputaciones no traumáticas, con una incidencia anual de amputación de miembros inferiores de 6,3 eventos/1.000 pacientes vs 3,4 eventos/1.000 pacientes-año para placebo¹⁰**, con una estimación de NNH/año de 341 (IC 95% 178-4.123).

El mecanismo por el que se producen es desconocido, aunque puede estar relacionado con la deshidratación y la depleción del volumen. Los datos para empagliflozina y dapagliflozina procedentes de ensayos clínicos son limitados, pero dado que todas las gliflozinas comparten el mismo mecanismo de acción no se puede excluir la posibilidad de considerarlo un efecto de clase, ya que no hay ninguna causa subyacente específica para canagliflozina.

Los datos de amputaciones no traumáticas para **ertugliflozina**, cuarta representante del grupo comercializada, vienen a dar más peso a la posibilidad de que se trate de un efecto de clase. Por ello, su autorización de comercialización estuvo pendiente de los informes de seguridad del Comité para la Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia, que consideraba que debía revisarse la sección de amputaciones no traumáticas en la ficha técnica y en el prospecto en base al incremento de riesgo de 1,2 -1,6 veces en pacientes tratados con ertugliflozina en un ensayo clínico en curso, a pesar de no ser resultados definitivos^{23,24}.

Las recomendaciones de la AEMPs respecto a este aspecto de seguridad, también recogido en las fichas técnicas, son:

- Para canagliflozina considerar interrumpir el tratamiento en pacientes que desarrollen complicaciones importantes en los pies, como ulceraciones, infecciones, osteomielitis o gangrena.
- Con respecto al grupo terapéutico:
 - Vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas provocados por la depleción de agua y sales corporales.
 - Monitorizar cuidadosamente a los que presenten factores de riesgo de amputación, como amputaciones previas, enfermedad vascular periférica o neuropatía preexistente.
 - Advertir a los pacientes sobre la importancia del cuidado preventivo rutinario de los pies y del mantenimiento de una adecuada hidratación.

DEPLECIÓN DE VOLUMEN Y FALLO RENAL AGUDO

La glucosuria inducida por las gliflozinas se asocia con un incremento de la diuresis, que puede dar lugar a efectos adversos relacionados con la depleción de volumen, como deshidratación, hipovolemia y, el más frecuente, hipotensión.

Estos efectos pueden ser especialmente relevantes en pacientes de edad avanzada y en los frágiles, con una mayor sensibilidad a los cambios de volemia. Se recomienda monitorizar el volumen y los electrolitos séricos en caso de enfermedades intercurrentes, como enfermedad gastrointestinal, que puedan producir depleción de volumen, así como utilizar con precaución en pacientes con patología de base (enfermedades cardiovasculares, pacientes en tratamiento con antihipertensivos o diuréticos, etc.) en los que un descenso de la tensión arterial ponga al paciente en riesgo¹³⁻¹⁵.

La eficacia hipoglucémica de las gliflozinas depende de la función renal, reduciéndose en pacientes con insuficiencia renal moderada y, probablemente, sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. La función renal se debe evaluar antes de comenzar el uso de gliflozinas y controlarla periódicamente, no sólo por su eficacia, sino también por seguridad, debido a aumentos de creatinina y reducciones del filtrado glomerular descritos con más frecuencia en pacientes tratados con gliflozinas que con placebo. Estos cambios son dosis-dependientes, moderados y transitorios, ocurriendo a las pocas semanas de inicio de tratamiento, pero reestableciéndose a los valores basales en menos de 24 semanas. Son más frecuentes en pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73 m², mayores de 65 años y en los tratados con diuréticos del asa o con IECA/ARA-2²⁵.

La FDA notificó casos de lesión renal aguda⁶ en pacientes tratados con canagliflozina o dapagliflozina, alguno de los cuales requirió hospitalización y diálisis. En aproximadamente la mitad de los casos la lesión ocurrió en el primer mes de iniciado el medicamento y la mayoría de los pacientes mejoraron después de dejar de tomarlo. La FDA recomienda, antes de la prescripción de canagliflozina y dapagliflozina, considerar los factores que puedan predisponer a sufrir una lesión renal aguda, como son hipovolemia, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva y ciertos medicamentos, como diuréticos, IECA/ARA-2 o AINE. Considera interrumpir de forma temporal la canagliflozina o dapagliflozina en cualquier situación de ingesta oral reducida, como enfermedad aguda o ayuno, o con pérdida de líquidos, como enfermedad gastrointestinal o exposición excesiva al calor.

CONCLUSIONES

1. Las gliflozinas se han mostrado seguras en los estudios de seguridad cardiovascular, aunque las características de estos estudios y la inconsistencia de los resultados no permiten sacar conclusiones sobre la relevancia clínica de sus posibles beneficios. Sí parece que existe un beneficio a nivel de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y en la función renal.
2. Se deben utilizar con precaución en pacientes con edad mayor de 65 años y con enfermedad renal por los riesgos asociados a la depleción de volumen. No se recomienda iniciar tratamientos si FGe < 60 ml/min/1,73 m².
3. Las infecciones genitales constituyen un efecto de clase muy frecuente pudiendo llegar a ser muy graves, como la gangrena de Fournier o fascitis necrotizante del perineo.
4. Se debe considerar y monitorizar el riesgo de cetoacidosis diabética, especialmente en pacientes con baja reserva insulínica o con factores precipitantes.
5. El incremento de riesgo de amputaciones no traumáticas para canagliflozina y ertugliflozina no puede descartarse para el resto de gliflozinas. Es necesaria una monitorización frecuente de los pacientes con mayor riesgo: pie diabético, enfermedad vascular periférica o neuropatía periférica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 26;373(22):2117-28.
2. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. 15/5/2015 Mayo 2015. [Consultado Mayo 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov>.
3. FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. Diciembre 4/12/2015. [Consultado Mayo 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov>.
4. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. 28/8/2018. [Consultado Mayo 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov>.
5. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR). 14/06/2016. [Consultado Mayo 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov>.
6. FDA Drug Safety Communication: FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). 16/5/2017. [Consultado Mayo 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov>.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. MUH (FV), 7/2015. [Consultado Mayo 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. MUH (FV), 1/2017. [Consultado Mayo 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>.
9. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357.
10. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295-306.
11. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019; 5;393(10166):31-39.
12. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 Diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 380(24):2295-2306.
13. Informe de Posicionamiento Terapéutico de empagliflozina (Jardiance®) en diabetes mellitus tipo 2. AEMPs. IPT, 16/2017. [Consultado Junio 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>.
14. Informe de Posicionamiento Terapéutico de canagliflozina (Invokana®) en diabetes mellitus tipo 2. AEMPs. IPT 23/2017. [Consultado Junio 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>.
15. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dapagliflozina/metformina (Xigduo®) en diabetes mellitus tipo 2. AEMPs. IPT 21/2017. [Consultado Junio 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>.
16. EPAR- Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). Active substances empagliflozin, empagliflozin / metformin. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/19602/2018. November 2017. [Consultado Junio 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu>.
17. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasidou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):262-74.
18. Liu J, Li L, Li S, Jia P, Deng K, Chen W et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):2824.
19. Dave CV, Schneeweiss S, Patorno E. Comparative risk of genital infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21(2):434-438.
20. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Fournier gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: A review of spontaneous postmarketing cases. *Ann Intern Med.* 2019; 170(11):764-769.
21. Esteban-Jiménez O, Navarro-Pemán P, Urieta-González L. Seguridad de los iSGLT-2. Revisión de las reacciones adversas notificadas a nivel nacional. *Medicina de Familia, Semergen.* 2018; 44(1):23-29.
22. Goldenberg RM, Gilbert JD, Hramiak IM, Woo VC, Zinman B. Sodium-glucose co-transporter inhibitors, their role in type 1 diabetes treatment and a risk mitigation strategy for preventing diabetic ketoacidosis: The STOP DKA Protocol. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21(10):2192-2202.
23. Comisión Europea. Decisión de ejecución de la Comisión de 28.3.2019 por la que se modifica, a raíz de la evaluación de un informe periódico actualizado en materia de seguridad de conformidad con el artículo 28 del Reglamento (CE) nº 726/2004, la autorización de comercialización del medicamento de uso humano «Segluromet - ertugliflozina/metformina hidrocloreuro» concedida mediante la Decisión C (2018) 1959 (final). Marzo 2019. [Consultado Julio 2019]. Disponible en: <https://ec.europa.eu>.
24. Ficha Técnica Segluromet®. [Consultado Enero 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es>.
25. Faillie JL. Pharmacological aspects of the safety of gliflozins. *Pharmacol Res.* 2017; 118:71-81.

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Garrigues Sebastia M, Gómez Lluch MT, Jiménez de Andrés E, Marco Tejón E, Martí Gil CM, Martínez Cruz S, Muñoz Carreras M, Pérez Alpuente I, Romero Candel G, Tejada Cifuentes F, Vila Torres E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
burm@sescam.jccm.es
Avda. Río Guadiana, 4. 45071 Toledo
I.S.S.N.: 2530-8920