

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 12, n.º 5 • octubre - diciembre 2014



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Perfil de toxicidad de las gliflozinas: incertidumbres sobre su seguridad
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Perfil de toxicidad de las gliflozinas: incertidumbres sobre su seguridad ■

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2) o gliflozinas son un nuevo grupo de fármacos aprobados para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Actualmente el único medicamento comercializado es la dapagliflozina (▼Forxiga®), en monoterapia cuando no se tolera la metformina o en combinación con otros hipoglucemiantes cuando no se consigue un control glucémico adecuado, pero sólo está financiada por el SNS en combinación con metformina en caso de intolerancia o contraindicación a las sulfonilureas.¹ Otros medicamentos autorizados, pero todavía no comercializados son la dapagliflozina en combinación con metformina (▼Xigduo®), la canagliflozina (▼Invokana®), la canagliflozina en combinación con metformina (▼Vokanamet®), y la empagliflozina (▼Jardiance®).

El mecanismo de acción de estos fármacos es la inhibición selectiva y reversible del transportador SGLT2 en el riñón, de manera que reducen la reabsorción de glucosa y aumenta su eliminación urinaria, disminuyendo así la glucemia.² Adicionalmente, la glucosuria provocada comporta una pérdida calórica, que podría contribuir a una pérdida de peso, y la diuresis osmótica y la pérdida de sodio asociada puede reducir la presión arterial. Actúan de manera independiente de los cambios en la concentración de insulina o de la resistencia periférica a la insulina. Su promoción se basa en el nuevo mecanismo de acción, su administración una vez al día por vía oral en cualquier momento del día

independientemente de las comidas, y que no requiere vigilancia de su efecto. Este nuevo mecanismo supone un cambio en el paradigma del control de la diabetes, ya que la glucosuria, que hasta ahora había sido uno de los signos de descompensación de la diabetes, se convierte en el objetivo farmacológico del tratamiento.³

En los ensayos clínicos en pacientes con diabetes de tipo 2, la dapagliflozina y la canagliflozina han mostrado reducciones de la HbA1c de un 0,5-0,8%, y una modesta reducción del peso (de 2-3 kg). La tasa de hipoglucemias ha sido en general baja, pero cuando se administran junto con una sulfonilurea o insulina, aumenta el riesgo de hipoglucemia. También se ha observado una pequeña reducción de la presión arterial sistólica de 1-5 mmHg que se explica por la pérdida de líquido y de electrolitos, pero que se considera insuficiente para controlar las cifras de presión arterial. De momento, no se dispone de datos de reducción de la mortalidad o de las complicaciones.⁴

En un metanálisis de ensayos clínicos (45 comparativos con placebo y 13 con otros fármacos activos) en un total de 16.407 pacientes adultos con diabetes de tipo 2, los inhibidores del SGLT-2 redujeron más la HbA1c que el placebo, pero no difirieron de otros fármacos. Mostraron un efecto favorable sobre el peso y la presión arterial sistólica, pero las infecciones genitourinarias fueron más frecuentes. Se registró una mayor incidencia de cáncer de vejiga y de mama con dapagliflozina que con placebo.⁵ El riesgo de hipoglucemia fue similar al de otros hipoglucemiantes. Los resultados sobre la morbimortalidad cardiovascular no fueron concluyentes. Los autores consideran que estos fármacos podrían mejorar los resultados a corto plazo, pero hay incertidumbre sobre sus efectos a largo plazo y su seguridad.

■ Efectos adversos genitourinarios y cardiovasculares

Los efectos adversos más frecuentes de las gliflozinas están relacionados con su mecanismo de acción. Se ha descrito un incremento del riesgo de **infecciones urinarias** (4-6%), sobre todo en mujeres y en pacientes con antecedentes de infección urinaria, y **genitales fúngicas** (5-11%, sobre todo vulvovaginitis y balanitis), a causa de la presencia de glucosuria.

También pueden producir **hipotensión arterial**, relacionada con un aumento de la diuresis e hipovolemia. Los pacientes mayores de 75 años, con insuficiencia renal y los tratados con diuréticos de asa tienen más riesgo de hipotensión ortostática y mareo. La diuresis osmótica puede comportar, además de problemas de depleción de volumen y alteraciones electrolíticas, un **incremento del hematocrito**, con el consiguiente aumento del riesgo de trombosis.

La dapagliflozina, y sobre todo la canagliflozina, **aumentan el colesterol LDL**, pero no se conoce su relevancia y si aumenta el riesgo de aterosclerosis. En un metanálisis se describió un aumento transitorio del número de **acontecimientos cardiovasculares** (sobre todo ictus) durante el primer mes de tratamiento con canagliflozina, pero no se sabe si podría estar relacionado con reducciones de la volemia que facilitarían la trombosis. Habrá que esperar los resultados de los estudios en curso sobre seguridad cardiovascular a largo plazo de estos fármacos.⁶

En ensayos clínicos con dapagliflozina, un 3,2% de los pacientes suspendieron el tratamiento a causa de los efectos adversos, sobre todo infecciones genitourinarias y aumento de la creatinina sérica.

■ Alteración de la función renal

En los estudios con dapagliflozina y canagliflozina se ha observado un **aumento de la creatinina** y pequeñas **reducciones reversibles del filtrado glomerular** (FG), que eran mayores (alrededor de un 10%) en pacientes con insuficiencia renal moderada. En estos pacientes también aumenta el riesgo de **hiperpotasemia**, sobre todo si toman IECA o diuréticos ahorradores de potasio. Su uso se ha asociado también a aumentos del magnesio y de fosfatos.⁷

Dado que su efecto depende de la función renal, su uso no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (CICr <60 ml/min). Se recomienda vigilar la función renal antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos y después por lo menos una vez al año. También hay que evaluarla antes y de manera periódica cuando se instauran otros fármacos que pueden alterar la función renal.

No se recomiendan en pacientes mayores de 75 años, porque la experiencia de uso en este grupo de pacientes es limitada. Además, esta población es especialmente vulnerable a causa de la reducción de la sensación de sed y de la ingesta de líquidos, y tienen más probabilidad de tener una función renal alterada y/o de estar en

tratamiento con fármacos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal como IECA o ARA II.

En pacientes con micro o macroalbuminuria, la canagliflozina se asocia a una reducción de un 50% de la excreción de albúmina en orina, que se mantiene hasta un año. La dapagliflozina no parece influir en la albuminuria.

■ Neoplasias y trastornos óseos

En los estudios con dapagliflozina se ha descrito un aumento del número de **neoplasias de vejiga, mama y próstata**, por lo que la FDA solicitó datos adicionales antes de su comercialización en Estados Unidos. Aunque de momento no se conoce si hay una relación causal entre la dapagliflozina y el cáncer de vejiga, por precaución se desaconseja asociar la dapagliflozina a la pioglitazona a causa del posible incremento del riesgo de cáncer de vejiga. No se ha observado un aumento de la incidencia de cáncer de vejiga, mama o riñón en los pacientes tratados con **canagliflozina** en ensayos clínicos.⁸

Las gliflozinas causan un ligero incremento de la excreción de calcio y un hiperparatiroidismo secundario, efectos que pueden ser transitorios. Es un mecanismo similar a la acción de los diuréticos de asa que aumentan el calcio urinario de manera paralela a la excreción de sodio y son factores de riesgo de osteoporosis. No se han descrito casos de cálculos renales en pacientes tratados con gliflozinas. La densidad mineral ósea con la dapagliflozina durante un año no mostró cambios significativos, pero los estudios con canagliflozina han mostrado una pequeña reducción que se atribuyó a los efectos de la pérdida de peso. Se observó, sin embargo, un mayor número de fracturas con canagliflozina que con los fármacos de comparación, sobre todo en caso de insuficiencia renal y al inicio del tratamiento. Esto motivó que la FDA obligara a hacer un estudio de seguridad ósea como parte de un programa de farmacovigilancia postcomercialización.

En el plan de gestión de riesgos de la dapagliflozina se recomienda vigilar la aparición de tumores de vejiga, próstata y mama, el posible aumento de fracturas óseas, su seguridad cardiovascular y la toxicidad hepática.⁹

■ Conclusión

Las gliflozinas han mostrado reducciones sobre la HbA1c similares a otros hipoglucemiantes orales y una modesta reducción del peso. Con los datos actuales de eficacia y de toxicidad, se podrían considerar una opción como hipoglucemiantes de tercera línea, cuando los otros tratamientos disponibles no se consideran adecuados.

Los principales efectos adversos son las infecciones genitourinarias, síntomas relacionados con la depleción de volumen (como la hipotensión postural) y el aumento del colesterol LDL. No se conoce su toxicidad a largo plazo, sobre todo sobre el sistema genitourinario, la seguridad cardiovascular, así como el posible riesgo de neoplasia.

Dado que son fármacos nuevos, la notificación de sospechas de reacciones adversas en pacientes tratados nos ayudará a conocer mejor su relación beneficio-riesgo.

Bibliografía

1. Diego L, Robert L. Novetats terapèutiques 2013 (II). Butll Inf Ter 2013;24:62-63. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletin_informacion_terapeutica/documents/arxiu/BIT_v24_n1ocast.pdf Consultado 16 de diciembre de 2014.
2. Thynne T, Doogue M. Sodium-glucose co-transporter inhibitors. Mechanisms of action. Aust Prescr 2014;37:14-16. Disponible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/37/1/14/6> Consultado 16 de diciembre de 2014.
3. Diamant M, Morsink LM. SGLT2 inhibitors for diabetes: turning symptoms into therapy. Lancet 2013;382:917-18.
4. Davis T. Sodium-glucose co-transporter inhibitors. Clinical applications. Aust Prescr 2014;37:17-20. Disponible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/37/1/17/20> Consultado 16 de diciembre de 2014.
5. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou 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;159:262-74.
6. Canagliflozine. Rev Prescrire 2014;34(372):733-36.
7. Canagliflozin. Aust Prescr 2014;37:1-2.
8. Lin HW, Tseng CH. A review on the relationship between SGLT2 inhibitors and cancer. Int J Endocrinol 2014; 31 d'agost.
9. Nuevos antidiabéticos: luces y sombras. Infac 2014;22:30-35. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac_2014/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_22_n_6_nuevos_antidiabeticos.pdf Consultado 16 de diciembre de 2014.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat_i_medicaments/alertes

■ Interferones beta: riesgo de microangiopatía trombótica y síndrome nefrótico

En septiembre pasado la AEMPS informó a los profesionales sanitarios sobre el riesgo de microangiopatía trombótica (MAT) y de síndrome nefrótico (SN) asociados al uso de interferón beta (Avonex®, Betaferon®, Extavia®, Rebif®) en pacientes con esclerosis múltiple, a raíz de la notificación de casos de sospecha de estas dos reacciones adversas. Se informó de las siguientes recomendaciones:

- En caso de una MAT, hay que suspender el tratamiento con interferón beta, iniciar el tratamiento necesario, y valorar si se debe hacer un recambio plasmático.
- En cuanto al SN, hay que vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas, sobre todo en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal. Si se presenta una SN, hay que valorar la suspensión del tratamiento.

Encontrarán más información en el enlace:

[Alerta farmacia referencia 2014083](#)

■ Agomelatina: riesgo de toxicidad hepática y nuevas restricciones de uso

La agomelatina (Thymanax®, Valdoxan®) es un antidepresivo autorizado desde el año 2009 para el tratamiento de la depresión mayor en pacientes adultos. Aunque el riesgo de hepatotoxicidad es conocido, las recomendaciones de uso y de vigilancia de la función hepática no se siguen adecuadamente. En septiembre

la AEMPS informó sobre las nuevas recomendaciones de uso.

- No se debe comenzar nuevos tratamientos con agomelatina en pacientes ≥ 75 años.
- Hay que revisar el tratamiento con agomelatina en pacientes de este grupo de edad.
- Hay que seguir siempre estrictamente las recomendaciones de control de la función hepática:
 - Antes de iniciar el tratamiento, hay que realizar pruebas de función hepática y no iniciarlo si los valores de las enzimas hepáticas superan tres veces el límite superior de la normalidad y valorar si hay otros factores de riesgo de hepatotoxicidad.
 - Mientras dura el tratamiento, hay que realizar pruebas de función hepática a las 3, 6, 12 y 24 semanas.
 - Hay que suspender el tratamiento si hay signos o síntomas de daño hepático o se observa un aumento de las enzimas hepáticas de 3 veces el valor superior normal.
 - Hay que informar a los pacientes sobre los síntomas de daño hepático y que consulten con el médico en caso de que aparezcan.

Encontrarán más información en el enlace:

[Alerta farmacia referencia 2014089](#)

■ Aceclofenac: riesgo cardiovascular y nuevas condiciones de uso

El aceclofenac (Airtal®, Aclocen®, Aracencac®, Falcol®, Gerbin®, Aceclofenac EFG®) es un antiinflamatorio no esteroide (AINE) relacionado estructuralmente con el diclofenac.

En una nota informativa del 2013 la AEMPS ya había informado del riesgo de tromboembolismo arterial asociado al diclofenac de administración sistémica, parecido al de otros inhibidores de la ciclooxigenasa 2, sobre todo si se administra a dosis altas y durante períodos largos de tiempo. Dado que el aceclofenac es estructuralmente similar al diclofenac, se ha evaluado también el riesgo cardiovascular asociado. Los datos de estudios epidemiológicos recientes muestran también un aumento del riesgo trombótico arterial (infarto agudo de miocardio, accidente vascular cerebral) con este AINE, sobre todo en tratamientos largos y a dosis altas.

Encontrarán más información en el enlace:

[Alerta farmacia referencia 2014098](#)

■ Ácido valproico: nuevas recomendaciones de uso en niñas y en mujeres con capacidad de gestación

Aunque el riesgo de malformaciones congénitas asociadas al ácido valproico es conocido, algunos estudios recientes indican una posible asociación entre el uso del ácido valproico durante el embarazo y alteraciones en el desarrollo físico y neurológico de los niños expuestos intraútero. Esto ha motivado una nueva evaluación del balance beneficio-riesgo del ácido valproico cuando se administra a niñas o a mujeres con capacidad de gestación y en mujeres embarazadas.

De acuerdo con los resultados de esta evaluación, en octubre pasado la AEMPS realizó las siguientes recomendaciones:

- No administrar ácido valproico en niñas o mujeres con capacidad de gestación ni en gestantes. Sólo en caso de que éstas no hayan tolerado otras alternativas de tratamiento de la epilepsia o de episodios de manía o que hayan sido ineficaces.
- Es necesario que las mujeres utilicen algún método anticonceptivo eficaz y deben ser informadas del riesgo en caso de embarazo.
- Si una mujer se queda embarazada mientras toma tratamiento con ácido valproico se valorará rigurosamente si se sigue el tratamiento o se cambia a otra alternativa terapéutica.
- Hay que informar al pediatra y a los profesionales de enfermería encargados de los controles de salud de los niños expuestos prenatalmente al ácido valproico que vigilen la posible aparición de un retraso psicomotor.

Encontrarán más información en el enlace:

[Alerta farmacia referencia 2014110](#)

■ Ivabradina: restricciones de uso en pacientes con angina de pecho crónica estable

La ivabradina (Corlentor[®], Procoralan[®]) actúa en el nódulo sinusal y reduce la frecuencia cardíaca. Está

indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y los síntomas de angina de pecho estable crónica en determinados pacientes y condiciones clínicas.

En noviembre la AEMPS informó sobre las nuevas restricciones de uso de la ivabradina en pacientes con angina de pecho crónica estable. El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) de la EMA, tras revisar los resultados del estudio SIGNIFY en pacientes con enfermedad coronaria estable sin afectación de la función ventricular y de otros estudios previos, ha concluido que la ivabradina no tiene efectos beneficiosos sobre la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria y sólo tiene algún efecto beneficioso en el tratamiento sintomático. Es preciso destacar que el estudio SIGNIFY muestra un aumento pequeño, pero significativo, del riesgo cardiovascular (muerte cardiovascular e infarto de miocardio) en el grupo de ivabradina. El análisis de los resultados de los ensayos clínicos indica un aumento del riesgo de fibrilación auricular en el grupo de ivabradina comparado con placebo.

Según estos resultados, el balance beneficio-riesgo de la ivabradina en la angina de pecho estable crónica se mantiene favorable en el tratamiento sintomático, siempre y cuando se sigan las nuevas condiciones de uso que se incluirán en las fichas técnicas. De acuerdo con las medidas propuestas por el PRAC, la AEMPS recomienda:

- Iniciar el tratamiento sólo si la frecuencia cardíaca en reposo del paciente es como mínimo de 70 latidos por minuto.
- Respetar las dosis de inicio y de mantenimiento reflejadas en la ficha técnica. La dosis de mantenimiento no debe superar los 7,5 mg dos veces al día.
- Suspender el tratamiento si los síntomas de la angina no mejoran pasados tres meses de tratamiento y en caso de que se inicie una fibrilación auricular.
- Vigilar la frecuencia cardíaca antes de iniciar el tratamiento y después de modificar la dosis.
- No utilizar nunca la ivabradina en combinación con diltiazem o verapamilo.

Encontrarán más información en el enlace:

[Alerta farmacia referencia 2014119](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Roser Vallès.

Comité editorial Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Montserrat Garcia, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones i bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Depósito Legal B-6420-2003

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>