



Reacciones adversas de los antidiabéticos inhibidores del cotransportador Na-Glucosa tipo 2 (iSGLT2).

Análisis de los casos notificados a
farmacovigilancia en Castilla y León.

Autor: Raúl Ortega de la Torre.

Tutora: María Sainz Gil.

Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.
Curso 2023-2024.

Índice

| | |
|---|----|
| 1. Resumen | 1 |
| 2. Antecedentes y estado actual del tema..... | 2 |
| 3. Justificación..... | 3 |
| 4. Hipótesis de la investigación | 4 |
| 5. Objetivos..... | 4 |
| 6. Material y método | 5 |
| 6.1. Población y muestra | 5 |
| 6.2. Criterios de inclusión y exclusión | 5 |
| 6.3. Fuentes de obtención de la información..... | 5 |
| 6.4. Variables a estudiar | 6 |
| 6.5. Análisis de datos | 6 |
| 7. Resultados..... | 7 |
| 7.1. Procedencia de las notificaciones | 7 |
| 7.2. Características de los pacientes implicados | 7 |
| 7.3. Gravedad y desenlace de los casos notificados | 8 |
| 7.4. Reacciones adversas notificadas | 9 |
| 7.5. Fármacos implicados e indicaciones..... | 10 |
| 7.6. Tasa de notificación y consumo de iSGLT2..... | 10 |
| 7.7. Reacciones adversas graves | 11 |
| 8. Discusión..... | 12 |
| 8.1. Características de los pacientes afectados | 12 |
| 8.2. Reacciones adversas notificadas | 13 |
| 8.3. Identificación de señales en farmacovigilancia | 15 |
| 8.4. Consumo de iSGLT2 y tasa de notificación | 15 |
| 9. Dificultades y limitaciones del estudio..... | 16 |
| 10. Conclusiones..... | 17 |
| 11. Bibliografía | 17 |
| 12. Anexos..... | 20 |

1. Resumen

Introducción: Los iSGLT2 son fármacos glucosúricos inhibidores del cotransportador Na/glucosa del TCP, que reducen la glucosa plasmática sin depender de la insulina, actuando como antidiabéticos orales. Se han publicado EC que amplían las indicaciones de la dapagliflozina y empagliflozina, lo que puede alterar el patrón de seguridad de los fármacos.

Objetivos: Analizar los casos de sospechas de reacciones adversas a fármacos iSGLT2 notificados al centro de farmacovigilancia de Castilla y León.

Material y Métodos: Estudio observacional descriptivo y analítico de los casos notificados al Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León (Sistema Español de Farmacovigilancia- SEFV-H), entre 01/11/2012 (autorización en España) y 05/12/2023, relacionados con los iSGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina y ertugliflozina). Cálculo de la tasa de notificación: Los datos de consumo se han obtenido del Sistema de Información de farmacia (CONCYLIA), utilizando el número de dosis diarias definidas (DDD).

Resultados: se notifican 64 casos, 20 graves. Los trastornos del metabolismo fueron los más frecuentes y causa de la mitad de las RAM graves. La notificación procedía principalmente de médicos en el entorno intrahospitalario. Se ha notificado 3:2 a favor de hombres, siendo 38% adultos y 45% ancianos, con un IMC por encima del normopeso en el 81% de los pacientes en los que se puede calcular. Casi la mitad se recuperaron, un 11% no se recuperó, el 6% está en recuperación, un 3% tiene secuelas y 3% mortales. Los casos graves son cetoacidosis diabéticas, hipoglucemias, amputaciones, gangrena de Fournier, intoxicación, hepatitis, pancreatitis y policitemia.

Conclusiones: El consumo de iSGLT2 en CyL presenta una tendencia ascendente. Empagliflozina es el fármaco del grupo con mayor tasa de notificación, y canagliflozina es el principio activo con mayor tasa de notificación de casos graves. Dapagliflozina, a pesar de ser el iSGLT más utilizado, presenta la tasa de notificación más baja. No se han identificado cambios en las reacciones adversas notificadas de los iSGLT2 que se puedan justificar por la ampliación de sus indicaciones. No se han identificado señales.

2. Antecedentes y estado actual del tema

Los inhibidores del cotransportador Na-Glucosa tipo 2 (iSGLT2) son fármacos glucosúricos, cuyo mecanismo de acción reside en la **inhibición del cotransportador sodio glucosa** situado exclusivamente en el **túbulo proximal**, impidiendo así la reabsorción de glucosa a este nivel, favoreciendo la eliminación de ella en la orina. Como beneficios de este mecanismo de acción, podemos destacar que es complementario al de otros fármacos antidiabéticos, y no depende de la liberación de insulina endógena.[1] Su desarrollo estuvo hilado a una mejora en el conocimiento fisiopatológico de la diabetes mellitus, cuando se estableció el **riñón** como un órgano importante en la **homeostasis de la glucosa**. [2]

Los iSGLT2 fueron aprobados para su uso en humanos por la AEMPS en noviembre de 2012 [3], de tal manera que su indicación principal era como antidiabético oral. Siendo los fármacos del grupo aprobados hasta ahora dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina.

Actualmente las indicaciones de los iSGLT2 como la dapagliflozina han aumentado, ya que están indicadas en **la diabetes mellitus tipo 2, la insuficiencia cardiaca** y en la **enfermedad renal crónica**. [4] En marzo de 2019 se publica las conclusiones del **ensayo clínico DAPA-HF**, que muestra la eficacia y seguridad de la dapagliflozina (iSGLT2) en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección (FE) reducida, con o sin diabetes mellitus. [5] En octubre del año 2021 se publicó el **ensayo clínico EMPEROR**, que mostraba la eficacia de la empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida [6] y en pacientes con IC con fracción de eyección conservada [7]. Por otro lado, en Septiembre del año 2020 se publicó en el New England el ensayo clínico **DAPA-CDK** [8], donde se evalúa el efecto de la dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica. En este ensayo clínico se vieron resultados similares en pacientes con y sin diabetes tipo II, encontrando en ambos una disminución significativa en el riesgo de experimentar eventos como: la disminución del 50% de la tasa estimada de filtración glomerular, alcanzar la etapa final de la enfermedad renal o fallecer por patología renal o cardiaca.

Entre las **reacciones adversas más frecuentes** tenemos la hipoglucemia al utilizarlos en combinación con insulina o sulfonilurea, así como la candidiasis vulvovaginal, infecciones del tracto urinario, así como prurito o poliuria, que en ocasiones puede asociarse a hipovolemia (más frecuente en el caso de la empagliflozina). Otros efectos

adversos pueden ser el mareo (más frecuente en el caso de la dapaglifocina), u otros de mayor gravedad como la cetoacidosis diabética, o la fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier). [9–11]

La **farmacovigilancia** es definida en el Real Decreto 577/2013 [12] como “la actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados al uso de los medicamentos una vez autorizados”. En concreto, el **Sistema Español de Farmacovigilancia** de medicamentos de uso humano (SEFV-H), coordinado por la **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios** (AEMPS), tiene una estructura descentralizada, dividida en centros autonómicos de farmacovigilancia, responsable de ejecutar el programa de notificación espontánea, promoviendo y realizando estudios de farmac oepidemiología destinados a **evaluar la relación beneficio-riesgo** de los medicamentos autorizados. [12] Además, la evaluación de la seguridad de los medicamentos queda centralizada a nivel europeo por el **Comité Europeo de Farmacovigilancia (PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)**, que tiene como uno de sus objetivos mejorar la colaboración dentro de la red para ofrecer resultados que permitan dar recomendaciones para el uso clínico de medicamentos. [13] La AEMPS, coordinadora el SEFV-H, tiene como función administrar **la base de datos FEDRA** (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas), que engloba toda la información sobre las sospechas de reacciones adversas que se han notificado en España. [12] En este TFG se pretende estudiar los casos asociados al uso de antidiabéticos inhibidores del cotransportador Na-Glucosa tipo 2 (**iSGLT2**) notificados al SEFV-H, para ello se utilizará la base de datos FEDRA.

3. Justificación

La diabetes es una enfermedad de ALTA prevalencia (en España 8.2% en hombres y 6.9% en mujeres) [14], más aún en una comunidad como Castilla y León, con una población envejecida, donde los valores ascienden hasta un 11.15% en hombres y 8.84% en mujeres. [15]

En los últimos años se han autorizado varias familias nuevas de antidiabéticos, entre los que están los iSGLT2, y su consumo ha ido aumentando de forma paulatina, desplazando a otros fármacos. Si valoramos la evolución anual del consumo de antidiabéticos orales, podemos ver cómo los dos grupos farmacológicos que han aumentado han sido las **gliptinas**, y los **iSGLT2**, de uso individual o en combinación

con otros grupos, siendo especialmente llamativo el caso de la combinación de metformina con dapagliflozina o con empagliflozina que, si bien no se encuentran entre los 10 principios activos más consumidos desde 2010, han tenido un gran aumento en su consumo. [16]

Por otra parte, dentro de este grupo de antidiabéticos, ha habido cambios en las indicaciones, por lo que es razonable pensar que se ha podido ver modificado el **patrón de consumo** de los mismos, así como el **grupo de pacientes** a los que se les administra estos fármacos.

Por lo tanto, tras 11 años desde la primera autorización de un iSGLT2 [3], resulta de interés analizar el perfil de notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con estos fármacos y su evolución en el tiempo, además de tratar de identificar posibles factores de riesgo entre los nuevos perfiles de usuarios y posibles reacciones adversas desconocidas (señales).

4. Hipótesis de la investigación

Los cambios en las indicaciones de los iSGLT2 han influido en el perfil de pacientes que los consumen, lo que a su vez puede alterar el patrón de seguridad de los fármacos. Algunos efectos adversos a medicamentos no se identifican hasta tiempo después de que estos estén comercializados. La utilización de los mismos por un número mucho mayor de pacientes puede implicar la aparición de reacciones adversas desconocidas, o una incidencia de las mismas distinta a la observada en el periodo previo a su autorización. La información notificada al SEFV-H permite identificar nuevos riesgos potenciales asociados a la utilización de esos fármacos.

5. Objetivos

Objetivo principal: Analizar los casos de sospechas de reacciones adversas a fármacos iSGLT2 notificados al Centro de farmacovigilancia de Castilla y León.

Objetivos específicos: Describir las características de los pacientes afectados. Conocer los efectos adversos notificados con más frecuencia para este grupo de fármacos en esta comunidad. Analizar la gravedad de los casos notificados. Conocer la evolución temporal del número de notificaciones. Valorar cambios en las reacciones notificadas en el tiempo. Calcular la tasa de notificación en función del consumo de cada principio activo en nuestra comunidad. Identificar, si las hubiese, posibles señales

relacionadas con el uso de estos fármacos, posible relación entre un efecto adverso y la utilización de un medicamento, no documentada en ficha técnica.

6. Material y método

El estudio que se ha realizado es un **estudio observacional descriptivo y analítico** de los casos notificados al Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León, dentro del SEFV-H.

6.1. Población y muestra

La **muestra** abarca los casos de sospechas de reacciones adversas que profesionales sanitarios o la propia industria farmacéutica han notificado de forma espontánea al centro de Castilla y León de Farmacovigilancia.

Se estudiará desde la fecha de la primera autorización de un fármaco perteneciente al grupo iSGLT2, que fue la dapagliflozina el 23 de noviembre de 2012.[3]

La **población** a estudiar se restringe a la zona geográfica de Castilla y León.

6.2. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión serán por tanto que el caso haya ocurrido en Castilla y León, e incluya entre los fármacos sospechosos alguno del grupo de interés: fármacos del subgrupo terapéutico ATC (*Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System*) A10BK, desde su comercialización en España. Entre estos se encuentran los siguientes principios activos (PA): dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina. No se restringen los casos por sexo o por edad.

6.3. Fuentes de obtención de la información

Las fuentes de información serán la base de datos FEDRA y CONCYLIA. La base de datos FEDRA incluye todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas al SEFV-H después de la autorización de estos. Los datos de los pacientes y notificadores permanecen anonimizados en FEDRA para mantener la confidencialidad. [17]

Para la obtención de los datos, teniendo en cuenta la población de referencia a estudiar y los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron los siguientes **criterios de búsqueda en FEDRA**: Principio/s activo/s sospechosos: Dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina o ertugliflozina. Gravedad: graves y no graves. Tipo de pacientes: Ambos sexos, todas las edades. Fecha de alta: 01/11/2012 a 05/12/2023. Localización: Castilla y León

Los datos de consumo de este grupo de fármacos se han obtenido del Sistema de Información de Farmacia (**CONCYLIA**), proporcionada por la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León. Este sistema permite el seguimiento y evaluación de los procedimientos de prescripción, entrega y facturación de antidiabéticos financiados por el Sistema Nacional de Salud.[18]. Los datos que se han solicitado a CONCYLIA son los siguientes: número de dosis diarias definidas (DDD) e importe de los envases dispensados con cargo al Sistema Nacional de Salud en Castilla y León, por subgrupo terapéutico, así como por principio activo y por año, desde el año 2012 hasta la actualidad. Los principios activos para los que se han solicitado los datos son los pertenecientes al subgrupo A10BK de la clasificación ATC, que están comercializados en España: canagliflozina (A10BK02), dapagliflozina (A10BK01), empagliflozina (A10BK03), ertugliflozina (A10BK04).

6.4. Variables a estudiar

Se estudian variables generales de los casos, demográficas y clínicas de los pacientes, así como las relacionadas con los fármacos y las reacciones adversas notificadas. Además del número de DDD por 1000 habitantes/día para estudiar el consumo. (Anexo).

6.5. Análisis de datos

Para el **análisis descriptivo** se obtuvo la mediana y el rango, para variables cuantitativos y la frecuencia para las cualitativas. Para la tasa de notificación hemos utilizado el **número de notificaciones** de cada uno de los principios activos por cada año, junto a los datos de consumo, expresándolos en DDD/1.000 habitantes/día. El número de **habitantes en Castilla y León** en el periodo estudiado proceden del INE [19].

Los datos han sido tratados con la herramienta Excel 2016.

7. Resultados

En el periodo estudiado, se han recibido en Castilla y León, **64 notificaciones** de sospechas de reacciones adversas en las que algún iSGLT2 se considera sospechoso.

7.1. Procedencia de las notificaciones

En el gráfico 1 se muestra la distribución de los casos en función de su procedencia y profesión del notificador.

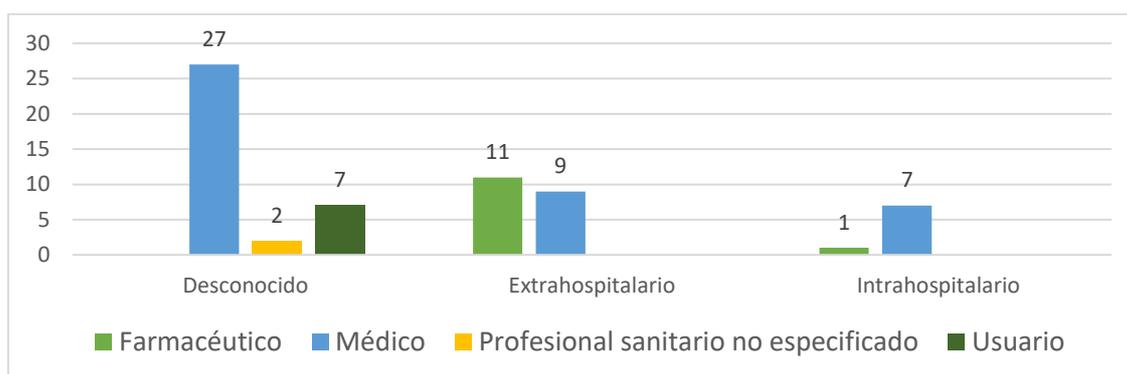


Gráfico 1. Procedencia de las notificaciones.

La mayoría de los notificadores eran médicos (67%), y en su mayoría procedían del entorno extrahospitalario (13%). En muchos casos se desconocía esta información.

7.2. Características de los pacientes implicados

En cuanto a los pacientes afectados, 38 eran hombres (59%) y 24 mujeres (38%) (en 2 casos se desconocía el sexo). La edad varía entre 34 y 92 años (mediana: 66). Por grupos de edad, 24 eran adultos (38%) y 29 ancianos (45%), en 11 casos se desconocía (17%). No se notificó ningún caso en lactantes, niños ni adolescentes.

En cuanto al peso, este oscila entre 55 y 128 kg (mediana: 80). El siguiente gráfico, muestra la distribución de los 11 casos en los que se pudo calcular el IMC (rango 19,5 - 37,3 kg/m²; mediana: 30,1).

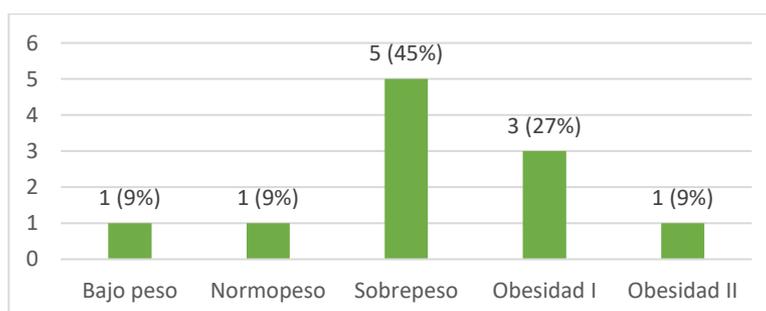


Gráfico 2. Índice de masa corporal de los pacientes.

De los 11 pacientes que tenemos datos para calcular el IMC 9 de ellos se relacionan con una RAM grave (81%), mientras que solo 2 han sido registrados en reacciones no graves (9%).

Tabla 1. IMC en pacientes graves y no graves.

| | Grave | No Grave |
|--------------|-----------|-----------|
| Bajo peso | 1 | |
| Normopeso | 1 | |
| Sobrepeso | 4 | 1 |
| Obesidad I | 3 | |
| Obesidad II | | 1 |
| Desconocido | 11 | 42 |
| Total | 20 | 44 |

El 45% de las reacciones graves incluían datos para poder calcular el IMC, mientras que en las reacciones clasificadas como no graves solo se introdujeron en un 4.5%.

Entre los **antecedentes personales** de los pacientes, entre los más frecuentes se encuentran la diabetes mellitus en 9 casos (14%), la hipertensión arterial en 6 (9%), la obesidad en 4 (6%), y la dislipemia, la hiperplasia benigna de próstata, o la insuficiencia cardiaca, presente en 3 pacientes cada una (5%). Debemos tener en cuenta que un mismo paciente puede tener más de uno de ellos.

7.3. Gravedad y desenlace de los casos notificados

Hasta 20 casos fueron notificados como graves (31%), frente a 44 no graves (69%). En la gráfica siguiente se muestra la distribución de los casos graves en función del criterio por el cual se ha considerado grave.



Gráfico 3. Clasificación de los casos notificados en función del criterio de gravedad. (cada caso puede tener más de un criterio de gravedad)

La mayoría se consideró grave por haber precisado o prolongado un ingreso hospitalario (19% del total). Habiendo sido 2 (3%) casos mortales.

Prestando atención al **desenlace de la reacción** podemos destacar que el 47% de ellos se recuperaron (n=30), sin embargo, hubo 2 casos mortales, y 2 fueron clasificados como recuperados con secuelas (Gráfico 4).

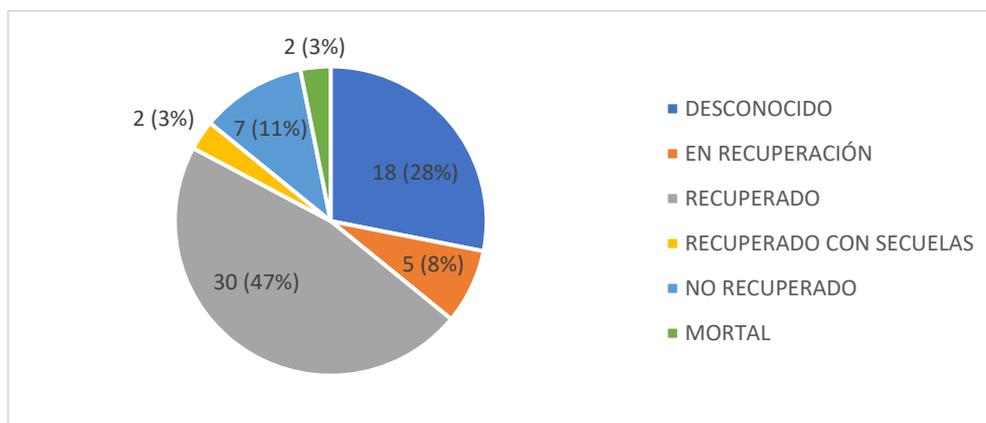


Gráfico 4. Clasificación de los casos notificados en función del desenlace.

7.4. Reacciones adversas notificadas

Si clasificamos las RAM en función del sistema u órgano afectado (SOC), el grupo más afectado es el de trastornos del metabolismo y la nutrición, seguido de los trastornos generales y alt. en el lugar de administración, los trst. del aparato reproductor, endocrinos y gastrointestinales, albergando entre ellos el 46% de las notificaciones. (Ver Anexos). A continuación, se presentan las reacciones adversas notificadas el menos 2 veces.

Tabla 2. Distribución de las RAM notificadas al menos 2 veces según PT.

| PT (Prefered Term) | Frecuencia | PT (Prefered Term) | Frecuencia |
|------------------------|------------|---|------------|
| Cetoacidosis diabética | 7 | Boca seca | 2 |
| Peso disminuido | 7 | Deshidratación | 2 |
| Poliuria | 5 | Infección del tracto urinario | 2 |
| Diarrea | 4 | Infección vaginal | 2 |
| Disuria | 3 | Mareo | 2 |
| Hipoglucemia | 3 | Molestia abdominal | 2 |
| Policitemia | 3 | Náuseas | 2 |
| Prurito | 3 | Polaquiuria | 2 |
| Úlcera | 3 | Sed | 2 |
| Acidosis metabólica | 2 | Taquicardia | 2 |
| Apetito disminuido | 2 | Uso de un medicamento fuera de indicación | 2 |
| Astenia | 2 | | |

Otras RAM notificadas 1 sola vez son las siguientes: Administración de dosis adicional, Amputación de dedo del pie, Artralgia, Balanitis por candida, Balanopostitis, Candidiasis vulvovaginal, Cetoacidosis Cetoacidosis diabética euglucémica, Coma, Control inadecuado de la DM, Debilidad muscular, Deterioro general del estado físico, Disfunción eréctil, Disgeusia, Disnea, Dolor de espalda, Dolor y molestias de pene, Dolor en la zona superior del abdomen, Dolor en una extremidad, Dolor torácico, Error de prescripción de producto, Erupción, Estreñimiento, Gangrena Gangrena de Fournier, Gastritis, Glucosa en sangre disminuida, Hemoglobina glucosilada elevada, Hepatitis tóxica, Hiperamonemia, Hipersensibilidad, Infección del tracto respiratorio superior, Infección micótica vulvovaginal, Infección por Helicobacter, Insuficiencia cardíaca, Interacción con el alcohol, Intoxicación, Lesión renal aguda, Mal uso intencional de producto, Micción urgente, Molestias genitales, Necrosis isquémica, Obstrucción intestinal, Pancreatitis aguda, Pérdida anormal de peso, Peso aumentado, Piel seca, Polidipsia, Presencia de cuerpo cetónico en orina, Problema de uso del producto, Prurito vulvovaginal, Sensación de ardor, Sequedad de mucosa, Shock séptico, Taquiplea, Temblor intencional, Trastorno del sueño, Vértigo, Vómitos, y Vulvitis.

7.5. Fármacos implicados e indicaciones

El número de notificaciones por cada principio activo se muestra en el Gráfico 5.

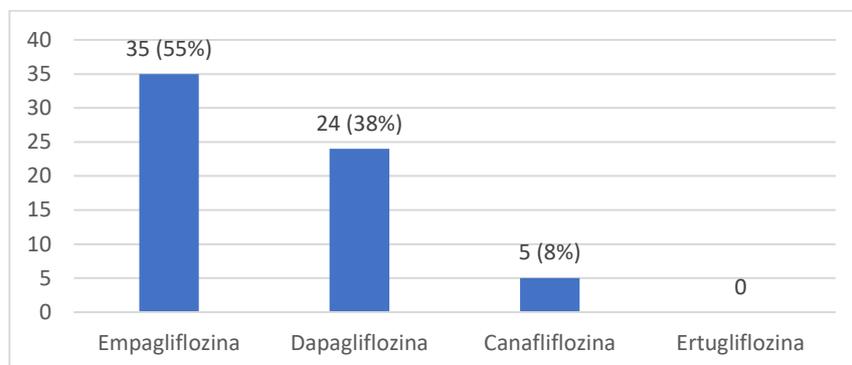


Gráfico 5. Porcentaje de casos notificados por cada principio activo.

Los 225 fármacos notificados fueron clasificados en concomitantes (155, 69%), sospechosos (68, 30%), y posibles interacciones (2, 1%). Las indicaciones de los fármacos sospechosos aparecen en la tabla 3.

Tabla 3. Indicaciones de los fármacos sospechosos.

| Indicación | Fr |
|---|-----------|
| Diabetes | 46 |
| Enfermedad renal crónica, estadio 4 | 1 |
| Epilepsia | 1 |
| Fallo cardíaco | 4 |
| Insuficiencia cardíaca con función sistólica reducida | 2 |
| Uso de un fármaco para una indicación desconocida | 9 |
| Desconocido | 5 |
| Total de fármacos sospechosos | 68 |

7.6. Tasa de notificación y consumo de iSGLT2

El número de casos, el consumo, y la **tasa de notificación total y de casos graves** de la dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina quedan reflejados Anexos (tabla 2), así como el cómputo general del grupo, medido en nº de casos/DDD/1.000 hab/día. Se excluye la ertugliflozina ya que no se notificó ningún caso relacionado con este PA.

La evolución en el **consumo de los principios activos** del grupo, desde el año 2013 se muestra en el gráfico 6. Solo se disponían datos desde ese año.

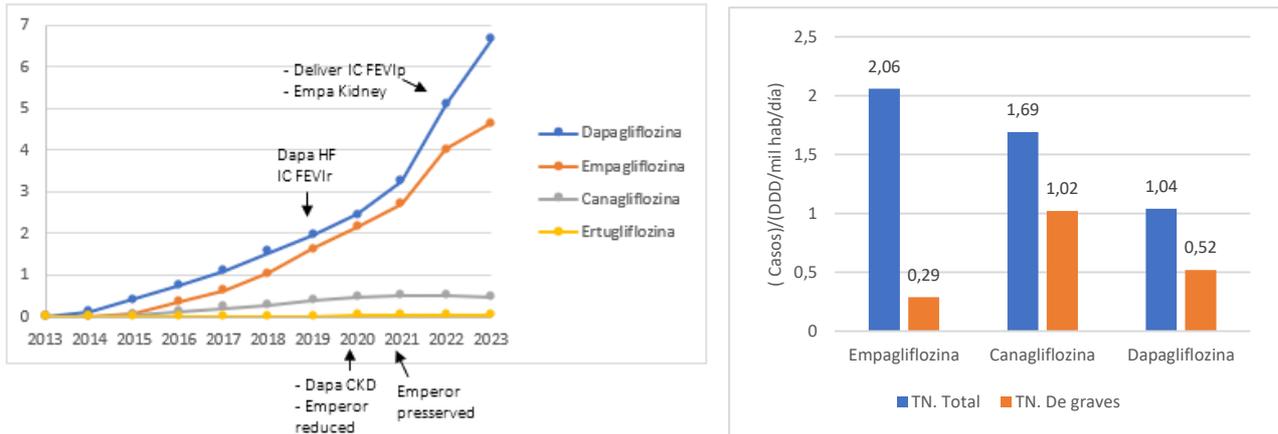


Gráfico 6. A. Tasa de notificación por PA. B. Evolución del consumo de iSGLT2 por PA (CONCYLIA, 2013-2023).

7.7. Reacciones adversas graves

Se describen 20 casos clasificados como graves (31,25%). En estos casos, las **edades** de los pacientes oscilan entre 42 y 85 años (media: 62,5, DT 12.67; mediana: 64.5). Once pacientes eran hombres (55%).

En estos casos graves, el **desenlace** fue la recuperación en la mitad de los pacientes (10), mientras que 2 fueron mortales, 2 en recuperación, 2 recuperado con secuelas y 1 no recuperado. En 3 casos de desconocía el desenlace.

En cuanto a los fármacos implicados en los casos graves, en 12 casos es la dapagliflozina (60%), en 5 la empagliflozina (25%) y en 3 la canagliflozina (15%).

Entre las **reacciones clasificadas como graves** podemos destacar por su alta frecuencia la cetoacidosis diabética (11), y la hipoglucemia (2). Entre las mortales (2 casos) encontramos la cetoacidosis diabética, el coma, la hiperamonemia y el shock séptico, habiéndose reportado en un mismo caso las 3 últimas; y entre las que han **originado secuelas** la amputación de dedo del pie (1) y la deshidratación (1) (todos los casos graves se pueden ver en los Anexos. Tablas 3 y 4).

8. Discusión

Desde la fecha de comercialización de los fármacos iSGLT-2, en Castilla y León se han notificado 64 casos de sospechas de reacciones adversas a estos fármacos.

Se trata de fármacos para indicaciones de una prevalencia considerable en nuestro medio, a saber: la **diabetes mellitus (DM) tipo 2** (13%), la **insuficiencia cardiaca (IC)** (2-10%) y la **enfermedad renal crónica (ERC)** (10-15%), todas ellas enfermedades crónicas cuyo seguimiento se lleva a cabo en atención primaria. Este hecho concuerda con que haya más del doble de **notificaciones extrahospitalarias** que intrahospitalarias, pues los pacientes en tratamiento con estos fármacos suelen ingresar cuando el paciente se agudiza, habiendo disminuido los ingresos hospitalarios por DM e IC progresivamente. [20–22]. Por otro lado, la mayoría de las notificaciones no requieren ingreso hospitalario, lo que también explica su procedencia.

8.1. Características de los pacientes afectados

El mayor porcentaje de hombres afectados concuerda con la mayor prevalencia de estas enfermedades en dicho sexo [20–22]. Sin embargo, las notificaciones en adultos (37.5%) no distan tanto con los casos en mayores de 65 (45%), pese a que están claramente relacionadas con el envejecimiento, por lo que podría ser interesante valorar la tasa de notificación por edad, así como valorar el contexto clínico en el que se producen dichas notificaciones.

Como medida antropométrica hemos utilizado el **IMC** que, si bien puede tener un valor predictivo limitado para la valoración de la grasa corporal a nivel individual, es útil en estudios poblacionales y epidemiológicos, y está aceptado por la mayoría de las organizaciones de salud. [23] Dentro de nuestro estudio más de un 80% de los pacientes presentan un IMC por encima del normopeso, lo que puede explicarse por el tipo de pacientes para los que están indicados estos fármacos. Casi la mitad de los casos graves incluía información del IMC, mientras que en los no graves solo se introdujeron en un 4.5%, por lo que nos es complicado discernir si la notificación de reacciones graves es mayor en pacientes con un IMC superior a la normalidad, o hay un sesgo de información relacionado con el sistema de recolección de la información. Es probable que, en los casos graves, el notificador dedique más tiempo y de más detalles del caso, aportando más información.

En cuanto a los **antecedentes clínicos** de los pacientes, hasta en el 35% de los casos se desconocían. Entre los conocidos, los más frecuentes han sido enfermedades y factores de riesgo cardiovascular como diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, dislipemia, o insuficiencia cardiaca, enfermedades muy prevalentes en la población, por lo que es difícil inferir una relación de asociación entre antecedentes y reacciones adversas.

8.2. Reacciones adversas notificadas

Las **reacciones adversas notificadas con más frecuencia** son la cetoacidosis diabética (CAD), la disminución del peso, y la diarrea, o la cetoacidosis, seguidas de otras como la aparición de úlceras, policitemia, prurito, o disuria. Todas ellas vienen recogidas en la ficha técnica de los iSGLT2 [9–11], donde son clasificadas en muy frecuentes, frecuentes, poco frecuentes, raros y muy raros.

La **disuria, la poliuria, el aumento del hematocrito** y el **prurito** están clasificadas como frecuentes en la ficha técnica de algunos de estos fármacos, algo que se corresponde con las notificaciones estudiadas, pues los síntomas vesicales, ureterales y del tracto urinario son una causa importante de notificación.

La **disminución del peso** aparece descrita en las fichas técnicas como poco frecuente, así como la **cetoacidosis** rara. Esto parece contradecirse con nuestros datos. Sin embargo, desde los sistemas de farmacovigilancia se insta a notificar las reacciones más graves o desconocidas, por lo que es predecible estas se notifiquen con más frecuencia.

Además, la diarrea suele incorporarse dentro del espectro de los síntomas gastrointestinales que pueden sufrir especialmente al inicio del tratamiento, y que suelen ceder espontáneamente. El estreñimiento aparece como RAM por sí misma. La erupción pruriginosa fue detectada en vigilancia poscomercialización.

La **cetoacidosis diabética (CAD)** supone más de la mitad de las RAM graves notificadas. La presencia de receptores SGLT2 en células alfa del páncreas productoras de glucagón, el aumento de su secreción con la inhibición de este, y otras acciones sistémicas como aumentar la producción de cuerpos cetónicos a partir de las grasas, o su mayor absorción en el túbulo renal, son mecanismos que se han relacionado con la

fisiopatología de la CAD. [24] Entre los factores que favorecen la CAD llama la atención la desnutrición calórico-proteica de una de las pacientes notificados. Sin embargo, los casos remitidos se dan en pacientes no muy ancianos. La cetoacidosis diabética asociada al uso de estos fármacos ha sido motivo de preocupación desde que se alertó de este riesgo en junio de 2015 y en revisiones posteriores de las agencias reguladoras de medicamentos [25,26]. Estas alertas, por lo general, motivan a los profesionales sanitarios a notificar los casos, por lo que se suelen incrementar las notificaciones de la RAM, e incluso de los fármacos por estos motivos, sin que realmente ocurra un aumento de la incidencia de estas reacciones. Es llamado “sesgo de notoriedad” en farmacovigilancia.

La AEMPS publica en 2015 una **nota informativa** en la que relaciona el uso de la canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina con un **riesgo aumentado de cetoacidosis**. [27] Un tercio de los casos en este caso estaban utilizados para DM tipo I, una indicación no autorizada. En nuestra base de datos encontramos 2 casos de empagliflozina usada para DM tipo I. Algo destacable en esta nota es que la CAD se presentaba sin hiperglucemia acompañante, algo poco habitual, lo que llevaba a un retraso diagnóstico. Nosotros no contamos con datos analíticos de glucemia

En 2016 se publicó una **nota informativa** por parte de la AEMPS en la que se notificaba un posible incremento del riesgo de amputación no traumática en MMII [28]. En nuestro estudio podemos ver un caso de gangrena relacionado con la canagliflozina. Además, cuatro de los cinco casos notificados de la canagliflozina se producen entre 2016-2017, habiendo un descenso en los años posteriores, algo que puede haberse visto influenciado por la publicación de dicha nota informativa.

Si comparamos la **gravedad** y el **desenlace** con los resultados de una revisión a nivel nacional publicada en 2017 [29], vemos como las RAM que han requerido ingreso hospitalario adelantan a las solo medicamento significativas. También en nuestro caso el porcentaje de casos no recuperados adelantan al de en recuperación. La distribución de la **edad** y el **sexo** no muestran diferencias aparentes entre las reacciones graves y el grupo general. En cuanto a los **antecedentes clínicos** (AC) de los casos notificados no se aprecia ningún perfil predominante. Hay **dos casos mortales**, uno por cetoacidosis del que se carece información clínica y un segundo por gangrena de Fournier que evolucionó hacia la sepsis, en el que se aprecian AC como deterioro renal, obesidad o insuficiencia cardiaca, siendo la obesidad y la diabetes dos claros factores de riesgo para el desarrollo de la misma [30].

8.3. Identificación de señales en farmacovigilancia

Dado que las RAM recogidas en este trabajo ya estaban recogidas en ficha técnica, **no se han identificado señales** relacionadas con el uso de estos fármacos.

8.4. Consumo de iSGLT2 y tasa de notificación

El análisis de consumo de iSGLT2 en Castilla y León es equiparable al recogido por la AEMPS a nivel nacional, con mayor consumo de dapagliflozina, seguida de empagliflozina [16]. Este consumo se ve incrementado partir del año 2016 pero, sobre todo, a partir de 2019, pudiendo haber influido la publicación, entre los años 2019-2022, de los ensayos clínicos que han aumentado las indicaciones de los iSGLT2 [5–8,31,32]. En concreto el aumento más acusado en 2021 podría relacionarse con la publicación de las nuevas guías de tratamiento de la IC, donde aparecen la dapagliflozina y empagliflozina como tratamientos de elección para esta patología.

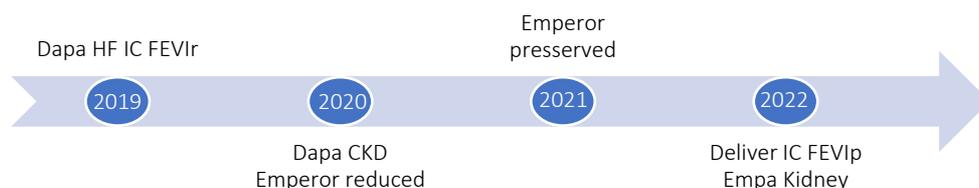


Gráfico 8. Línea temporal de publicación de EC de Dapagliflozina y Empagliflozina.

El consumo mucho menor de canagliflozina y la ertugliflozina puede relacionarse con sus menores indicaciones, y con la reducción de la capacidad de conducción de ambos fármacos.

La **tasa de notificación** más alta es la de la empagliflozina, seguida de la canagliflozina, ambas por encima de la tasa notificación total del grupo. La tasa de notificación de las RAM clasificadas como graves es superior en la canagliflozina. Parece que la dapagliflozina coincide en ser la más utilizada con la tasa de notificación más baja, aunque la tasa de graves sea menor en el caso de la empagliflozina. La ertugliflozina, que llegó al mercado en 2019, pese a estar en seguimiento adicional, no tiene registrada ningún caso, lo que podría relacionarse con los bajos datos de consumo obtenidos.

No parece que se haya visto un aumento de la tasa de notificación la **dapagliflozina** tras la publicación a partir de 2019 de los ensayos clínicos que han ampliado sus indicaciones terapéuticas, pues desde ese año se ha visto una tendencia de la tasa a la baja, con un pequeño repunte en 2023 que podría ser estudiado en estudios futuros. En el caso de la **empagliflozina** se produce un aumento en 2022 para continuar con la tendencia descendente de nuevo en 2023, algo que puede un hallazgo puntual, o estar en relación con la publicación del los EC (gráfico 8).

En cuanto a las indicaciones, por el momento solo se ha notificado un caso en paciente con enfermedad renal crónica (dapagliflozina) y 2 casos para el fallo cardiaco (empagliflozina), por lo que no parece que haya habido un aumento de casos notificados al ampliar las indicaciones de estos dos fármacos.

9. Dificultades y limitaciones del estudio

Las **bases de datos de Farmacovigilancia** recogen solo casos de sospechas, por lo tanto, no se puede asegurar de forma definitiva que, para cada caso individual, que el fármaco haya sido el causante de la reacción adversa notificada. La **notificación espontánea** está sujeta a numerosos factores, por lo que esta no tiene por qué ser homogénea ni en el tiempo, ni para distintos fármacos o reacciones adversas.

En cuanto a la **tasa de notificación**, hay que tener en cuenta que el nº de DDD dispensadas es una estimación del número de pacientes tratados a diario con un fármaco, pero no tiene por qué corresponderse con la realidad. Además, se trata de un dato obtenido a partir de los datos de prescripciones con cargo al **Sistema Nacional de Salud**, por lo que no tiene en cuenta el consumo de fármacos bajo otros sistemas de salud (privados, mutualidades...) o sin receta, y tampoco implica que el paciente haya tomado el fármaco.

A pesar de las limitaciones, los estudios de base de datos de farmacovigilancia permiten identificar riesgos nuevos de manera **rápida**, lo que permite actuar informando a profesionales sanitarios, modificando la ficha técnica o incluso retirando el fármaco del mercado. Actualmente se cuenta con **algoritmos de causalidad** basados en la secuencia temporal, conocimiento previo, efecto de retirada y de reexposición al fármaco y la existencia de causas alternativas.

10. Conclusiones

- Los pacientes más afectados en las notificaciones de casos de sospechas de RAM por iSGLT2 son hombres, en su mayoría son ancianos y presentan sobrepeso u obesidad.
- La cetoacidosis diabética, pese a ser catalogada como rara en FT, supone la RAM más notificada y la mitad de las RAM graves. Los síntomas vesicales, ureterales y del tracto urinario son causa importante de notificación.
- Un porcentaje importante de los casos notificados son graves. Destacan por su alta frecuencia la cetoacidosis diabética, y la hipoglucemia. Entre las mortales están la cetoacidosis diabética, y el shock séptico. La cetoacidosis euglucémica debe de tenerse en cuenta en el paciente en tratamiento con iSGLT2.
- El consumo de iSGLT2 en CyL presenta una tendencia ascendente que explica el incremento en el número absoluto de notificaciones. Este consumo coincide con lo observado a nivel nacional.
- Empagliflozina es el fármaco del grupo con mayor tasa de notificación, y canagliflozina es el principio activo con mayor tasa de notificación de casos graves. Dapagliflozina, a pesar de ser el iSGLT más utilizado, presenta la tasa de notificación más baja.
- La mayor parte de las RAM notificadas se deben a su uso como ADOs.
- A partir de estos datos no se han identificado cambios en las reacciones adversas notificadas de los iSGLT2 que se puedan justificar por la ampliación de sus indicaciones.
- No se han identificado señales relacionadas con el uso de los iSGLT2.

11. Bibliografía

1. Velazquez. Farmacología Básica y Clínica [Internet]. [citado 2023 oct 8]; Available from: <http://www.medicapanamericana.com.ponton.uva.es/VisorEbookV2/Ebook/9786078546084#{%22Pagina%22:%22597%22,%22Vista%22:%22Buscador%22,%22Busqueda%22:%22cotransportador%22}>
2. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): de la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. [citado 2023 oct 8]; Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699510050989>
3. CIMA: FORXIGA 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 2024 ene 9]; Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=112795007>
4. . :: CIMA :: FICHA TECNICA DAPAGLIFLOZINA TEVA 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG [Internet]. [citado 2023 oct 8]; Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/88074/FT_88074.html#4.1

5. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail* 2019;21:665-75.
6. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 2021;143:326-36.
7. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2021;144:1284-94.
8. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46.
9. . . : CIMA .: FICHA TECNICA DAPAGLIFLOZINA TEVA 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG [Internet]. [citado 2023 nov 5];Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/88074/FT_88074.html#4.8
10. . . : CIMA .: FICHA TECNICA INVOKANA 300 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 2023 nov 5];Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/113884006/FT_113884006.html#4.8
11. . . : CIMA .: FICHA TECNICA JARDIANCE 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 2023 nov 5];Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/114930014/FT_114930014.html#4.8
12. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano [Internet]. 2013 [citado 2023 nov 5]. Available from: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2013/07/26/577>
13. prac-work-plan-2023_en.pdf [Internet]. [citado 2023 nov 5];Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/work-programme/prac-work-plan-2023_en.pdf
14. INE. Principales enfermedades crónicas o de larga evolución. 2020. [Internet]. INE2020 [citado 2023 nov 6];Available from: https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t00/mujeres_hombres/tablas_1/&file=d03005.px
15. INE. Problemas o enfermedades crónicas o de larga evolución en los últimos 12 meses según sexo y comunidad autónoma. Población de 15 y más años. [Internet]. INE [citado 2023 nov 6];Available from: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?tpx=47663>
16. AEMPS. Utilización de medicamentos antidiabéticos en España [Internet]. 2023 [citado 2023 nov 5];Available from: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjojNGU3MmQ3MmQtYTliNi00OTNmLTk3YmQtNTNmMzRmMGU2MWM0IiwidCI6IjJkM2I1MGUwLTZlZjQ0NGViYy05MjQ2LTdkMWNiYjc3MDg5YyIsImMiOiJh9>
17. Información sobre el acceso a los datos de FEDRA [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios2022 [citado 2023 nov 6];Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/informacion-sobre-el-acceso-a-los-datos-de-fedra/>
18. Pinilla Sánchez JM, Eiros Bouza JM, Arahetes Benito F, Vega Quiroga S, Moreno Sánchez E. [Consumption of antibiotics of the general population of Segovia area during the period between 1999 to 2007]. *Rev Esp Quimioter* 2011;24:99-106.

19. Población por comunidades y ciudades autónomas y tamaño de los municipios.(2915) [Internet]. INE [citado 2024 mar 20];Available from: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=2915>
20. 2023_guiaDMsamfyc_cap01.pdf.
21. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. Rev Esp Cardiol 2013;66:649-56.
22. Informe_390a.pdf [Internet]. [citado 2024 abr 20];Available from: https://www.seden.org/files/courses/Informe_390a.pdf
23. Walter Suárez-Carmona AJSO -. Índice de masa corporal: ventajas y desventajas de su uso en la obesidad. Relación con la fuerza y. NUTRICION CLINICA EN MEDICINA 2018;128-39.
24. López Medina JA, Hernández García C, Espíldora Hernández J. Cetoacidosis diabética en pacientes en tratamiento con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2. Med Clin (Barc) 2017;149:311-2.
25. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios2019 [citado 2024 may 14];Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano-3/seguridad-1/2016/ni-muh_fv_02-glifozinas/
26. Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios1d. C. [citado 2024 may 14];Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano-3/seguridad-1/2015/ni-muh_fv_07-cetoacidosis-diabetica/
27. AEMPS. RIESGO DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA ASOCIADA AL USO DE CANAGLIFLOZINA, DAPAGLIFLOZINA Y EMPAGLIFLOZINA [Internet]. 2015;Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.pdf
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CANAGLIFLOZINA: POSIBLE INCREMENTO DEL RIESGO DE AMPUTACIÓN NO TRAUMÁTICA EN MIEMBROS INFERIORES [Internet]. 2016;Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_10-canaglifozina.pdf
29. Esteban-Jiménez O, Navarro-Pemán C, Urieta-González L. Seguridad de los iSGLT-2. Revisión de las reacciones adversas notificadas a nivel nacional. Semergen 2018;44:23-9.
30. Gupta Y, Chhetry M, Pathak KR, Jha RK, Ghimire N, Mishra BN, et al. Risk Factors For Necrotizing Fasciitis And Its Outcome At A Tertiary Care Centre. J Ayub Med Coll Abbottabad 2016;28:680-2.
31. Solomon Scott D., McMurray John J.V., Claggett Brian, de Boer Rudolf A., DeMets David, Hernandez Adrian F., et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine 2022;387:1089-98.
32. null null. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. New England Journal of Medicine 2023;388:117-27.

12. Anexos

Anexo 1. Figuras complementarias a la introducción.



Figura 1. Porcentaje de enfermos de diabetes en ambos sexos por comunidades autónomas. Resultados de la encuesta europea de Salud.

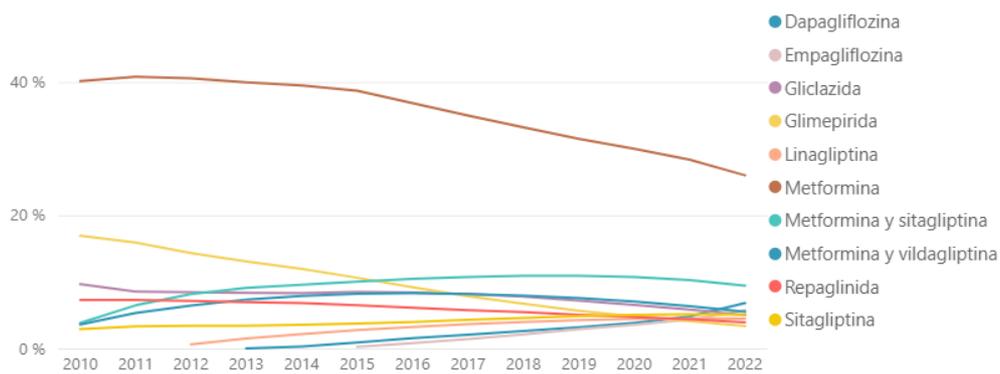


Figura 2. Evolución anual del porcentaje de DHE en los 10 principios activos más consumidos desde 2010. [16]

Anexo 2. Variables definidas del estudio.

Variables generales de los casos: evolución temporal del número de casos notificados, procedencia de la notificación, gravedad, desenlace global.

Variables demográficas y clínicas de los pacientes: edad, grupo de edad (lactante: < 2 años; niño: 2-12 años; adolescente: 13-18 años; adulto: 19-65 años; ancianos > 65) sexo, peso, historia clínica, índice de masa corporal (IMC). Para clasificar a los pacientes en función de su IMC se han utilizado escalas diferentes en función de la edad, tal y como establece el grupo de nutrición de la sociedad española de geriatría y gerontología [19]. Así, los adultos se han clasificado como: bajo peso <18,5; normopeso 18,5-24,9; sobrepeso 25-29,9; obesidad tipo 1 30-34,9; obesidad tipo 2 35-39,9; obesidad tipo 3 ≥ 40) y los pacientes con edad ≥ 65 años se han clasificado, de la siguiente forma: bajo peso (<22), normopeso (22-27), sobrepeso (27-32) y obesidad (>32).

Variables relacionadas con los fármacos: frecuencia de notificación por principio activo, indicaciones,

Variables relacionadas con las reacciones adversas: frecuencia de notificación por reacción adversa, clasificación por órganos o sistemas afectados, conocimiento previo en relación con el fármaco sospechoso, tasa de notificación.

Variables relacionadas con el consumo: Se calculará el nº DDD por 1.000 habitantes y por día (DHD).

Anexo 3. Resultados:

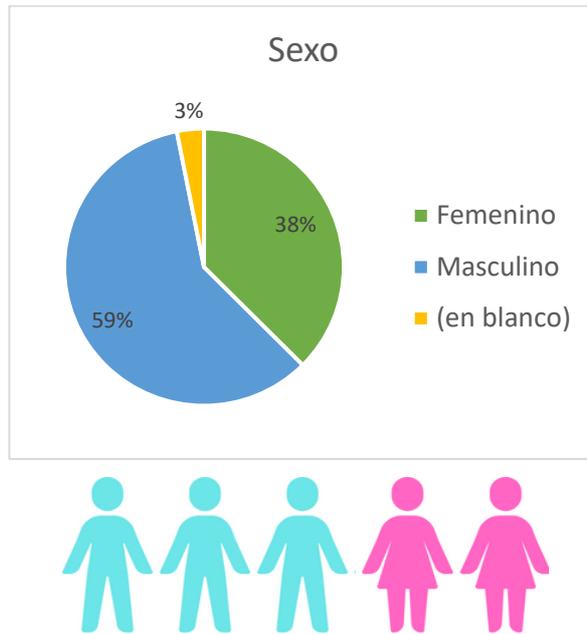


Gráfico 1. Sexo de los pacientes de los casos notificados.

| Edad (Diagrama tallo y hojas) | |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| Tallo | Hojas |
| 1 | |
| 2 | |
| 3 | 4 |
| 4 | 2 4 6 7 9 |
| 5 | 0 2 3 3 4 6 6 6 9 |
| 6 | 0 1 1 2 3 3 3 5 6 6 6 6 7 8 9 9 9 |
| 7 | 0 3 3 4 4 5 7 7 7 8 |
| 8 | 0 2 3 3 4 4 5 6 7 |
| 9 | 2 |

Gráfico 2. Edades de los pacientes de los casos notificados.



Gráfico 3. Distribución de las notificaciones ordenadas en función del SOC.

Tabla 1. Distribución de las notificaciones ordenadas en función del HLT (high Level Terms) notificadas al menos en 2 ocasiones.

| Grupo HLT | Nº casos |
|--|-----------------|
| Complicaciones diabéticas | 8 |
| Procedimientos de exploración física y estado del sistema y órganos | 8 |
| Síntomas vesicales y uretrales | 6 |
| Sensaciones y percepciones subjetivas | 5 |
| Síntomas y signos del tracto urinario | 5 |
| Infecciones e inflamaciones vaginales y vulvares | 5 |
| Prurito | 4 |
| Diarrea (excl infecciosa) | 4 |
| Síntomas de náuseas y vómitos | 3 |
| Colapso y shock circulatorios | 3 |
| Trastornos nutricionales generales | 3 |
| Infecciones del aparato reproductor femenino | 3 |
| Trastornos hipoglucémicos | 3 |
| Acidosis metabólicas (excl acidosis diabética) | 3 |
| Policitemia (excl rubra vera) | 3 |
| Úlceras NCOC | 3 |
| Trastornos asténicos | 2 |
| Signos y síntomas gastrointestinales | 2 |
| Trastornos peneanos (excl trastornos de la erección y de la eyaculación) | 2 |
| Envenenamiento y toxicidad | 2 |
| Dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conectivo | 2 |
| Anormalidades de la respiración | 2 |
| Trastornos del apetito | 2 |
| Infecciones del tracto urinario | 2 |
| Sequedad oral y alteración de la saliva | 2 |
| Infecciones e inflamaciones del tracto genitourinario | 2 |
| Signos y síntomas neurológicos | 2 |
| Infecciones e inflamaciones peneanas y escrotales | 2 |
| Síntomas y signos cardíacos | 2 |
| Infecciones por candida | 2 |
| Trastornos de la frecuencia y del ritmo | 2 |
| Usos de medicamentos fuera de indicación | 2 |
| Volumen total de líquidos disminuido | 2 |
| Análisis de tolerancia a los hidratos de carbono (incl diabetes) | 2 |

Anexo 3. Resultados: Tasa de notificación

Tabla 2. Resumen de casos notificados, consumo y tasa de notificación de los principios activos. Medidos en casos/DDD/1.000 hab/día.

| Año | DAPAGLIFLOZINA | | | | | EMPAGLIFLOZINA | | | | | CANAGLIFLOZINA | | | | | TOTAL | | | | |
|--------------|----------------|-----------|--------------|-------------|-------------|----------------|----------|--------------|-------------|-------------|----------------|----------|-------------|-------------|-------------|-----------|-----------|--------------|-------------|-------------|
| | nº casos | | DHD | Tasa | | nº casos | | DHD | Tasa | | nº casos | | DHD | Tasa | | nº casos | | DHD | Tasa | |
| | total | graves | | total | graves | total | graves | | total | graves | total | graves | | total | graves | total | graves | | total | graves |
| 2013 | | 0 | 0 | 0,00 | 0,00 | | 0 | 0 | | | | 0 | 0 | | | | 0 | 0 | 0,00 | 0,00 |
| 2014 | | 0 | 0,12 | 0,00 | 0,00 | | 0 | 0,00 | | | | 0 | 0 | | | | 0 | 0,12 | 0,00 | 0,00 |
| 2015 | 3 | 3 | 0,41 | 7,26 | 7,26 | | | 0,07 | 0,00 | 0,00 | | | 0,03 | 0,00 | 0,00 | 3 | 3 | 0,51 | 5,83 | 5,83 |
| 2016 | 2 | 2 | 0,76 | 2,62 | 2,62 | | | 0,35 | 0,00 | 0,00 | 1 | 1 | 0,13 | 7,87 | 7,87 | 3 | 3 | 1,24 | 2,41 | 2,41 |
| 2017 | 4 | 1 | 1,11 | 3,59 | 0,90 | 3 | | 0,63 | 4,78 | 0,00 | 2 | | 0,21 | 9,47 | 0,00 | 9 | 1 | 1,95 | 4,61 | 0,51 |
| 2018 | 1 | 1 | 1,55 | 0,65 | 0,65 | 9 | 2 | 1,06 | 8,50 | 1,89 | 1 | 1 | 0,29 | 3,49 | 3,49 | 11 | 4 | 2,89 | 3,80 | 1,38 |
| 2019 | 4 | 3 | 1,95 | 2,05 | 1,54 | 6 | 1 | 1,65 | 3,65 | 0,61 | | | 0,39 | 0,00 | 0,00 | 10 | 4 | 3,99 | 2,51 | 1,00 |
| 2020 | 2 | 1 | 2,45 | 0,82 | 0,41 | 3 | 1 | 2,14 | 1,40 | 0,47 | | | 0,47 | 0,00 | 0,00 | 5 | 2 | 5,09 | 0,98 | 0,39 |
| 2021 | 1 | 0 | 3,24 | 0,31 | 0,00 | 2 | 0 | 2,72 | 0,74 | 0,00 | | | 0,50 | 0,00 | 0,00 | 3 | 0 | 6,50 | 0,46 | 0,00 |
| 2022 | 1 | 0 | 5,09 | 0,20 | 0,00 | 8 | 0 | 4,03 | 1,99 | 0,00 | | | 0,53 | 0,00 | 0,00 | 9 | 0 | 9,70 | 0,93 | 0,00 |
| 2023 | 6 | 1 | 6,65 | 0,90 | 0,15 | 4 | 1 | 4,65 | 0,86 | 0,21 | 1 | 1 | 0,46 | 2,19 | 2,19 | 11 | 3 | 11,82 | 0,93 | 0,25 |
| Total | 24 | 12 | 23,00 | 1,04 | 0,52 | 35 | 5 | 17,02 | 2,06 | 0,29 | 5 | 3 | 2,95 | 1,69 | 1,02 | 64 | 20 | 43,15 | 1,48 | 0,46 |

Anexo 4. Resultados: Análisis cualitativo de los casos graves.

Tabla 3. Casos graves de acidosis metabólicas o cetoacidosis diabética.

| | Edad/ Sexo¹ | Desenlace² | Fármaco sospechoso | Otros fármacos | Antecedentes clínicos³ | Acción⁴ | Latencia (días) |
|----|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---|---|---------------------------|----------------------------|
| 1 | 69/M | S | Dapagliflozina | Bisoprolol, esplerenona, sacabutrilo, esomeprazol, AAS, cilostazol, atorvastatina, ezetimiba, | Anemia, def. vit B12 y ac. Fólico, vit D, cardiopatía isquémica, IC, DLP, vasculopatía, desnutrición proteicocalórica | Ret | 5 |
| 2 | 67/Des | Des | Canagliflozina | Mesalazina, bisoprolol, metformina, sitagliptina, insulina glargina | AR, DMID, DLP, EP, HTA, HBP, rinitis seca, válvula aórtica tricúspide | Des | 34 |
| 3 | 61/M | En R | Dapagliflozina, metformina | | | Ret | 372 |
| 4 | 44/M | M | Empagliflozina, metformina | | | Des | |
| 5 | 75/M | R | Empagliflozina | | | Ret | |
| 6 | 54/F | R | Dapagliflozina | | | Ret | 1128 |
| 7 | 84/F | R | Dapagliflozina | | | Ret | 1 |
| 8 | 68/F | R | Dapagliflozina | Vildagliptina, metformina, irbesartan | | Ret | 233 |
| 9 | 47/M | R | Empagliflozina, metformina | | | Des | 310 |
| 10 | 59/M | R | Empagliflozina, metformina | Insulina asparta, degludec y lisina | | Ret | 384 |
| 11 | 69/F | R | Dapagliflozina, linagliptina | Insulina glargina, hidrocortisona, fludrocortisona, furosemda, bromazepam, amitriptilina, bisoprolol, ramipril, levotiroxina, anticolinérgico inhalado, broncodilatador, metformina | Ansiedad, enf. de Addison, EPOC, IC, sarcoidosis, Snd. de Sheehan, trastorno de la personalidad | Ret | 19 |

¹H: hombre, M: mujer; Des: desconocido ²R: recuperado, En R: en recuperación; Des: desconocido, S: Secuelas, M: mortal; ³Def: deficiencia, Vit: vitamina, IC: insuficiencia cardíaca, DLP: dislipemia, DMID: diabetes mellitus insulino dependiente, EP: enfermedad de parkinson, HBP: hiperplasia benigna de próstata, HTA: hipertensión arterial, enf: enfermedad, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ⁴Ret: retirada, Des: desconocido;

Tabla 4. Casos notificados graves no relacionados con la acidosis metabólica ni cetoacidosis.

| | RAM | Edad/ Sexo¹ | Desenlace² | Fármaco sospechoso³ (acción) | Otros fármacos | Antecedentes clínicos⁴ | Latencia (días) |
|----|---|-----------------------------------|------------------------------|---|---|---|---------------------------------|
| 12 | Amputación del dedo del pie, Gangrena. | 42/V | Secuelas | Canagliflozina (retirada), dulaglutida (no modificación) | Metformina, sitagliptina, insulina glargina, tiamazol, levotiroxina | DM, enf. de graves | |
| 13 | Coma, gangrena de fournier, hiperamonemia, IC, shock séptico. | 85/M | Mortal | Empagliflozina | Apixaban, Torasemida, Atorvastatina, Hidroxicloroquina, Bisoprolol, paracetamol, tramadol, naloxona, oxicodona, telmisartan | Deterioro renal, obesidad, insuficiencia cardiaca | 17 |
| 14 | Intoxicación, mareo, Hb glicosilada elevada | Adulto/M | En recuperación | Dapagliflozina (des), Insulina glargina (disminución dosis), Valproato (retirada) | | Diabetes mellitus y epilepsia | |
| 15 | Hepatitis tóxica | 63/M | Recuperado | Dapagliflozina (retirada), metformina (retirada) | Sitagliptina, ezetimiba, repaglinida, ramipril y metformina | Hiperlipidemia, hipotiroidismo subclínico y obesidad. | 36 |
| 16 | Hipoglucemia | 56/V | Desconocido | Canagliflozina (des) | | Diabetes mellitus | |
| 17 | Hipoglucemia | 46/M | Recuperado | Dapagliflozina (retirada), insulina glargina (retirada) | | | 114 (dapa) 729 (glargina) |
| 18 | Necrosis isquémica | 70/V | No recuperado | Dapagliflozina (retirada) | | Isquemia | |
| 19 | Pancreatitis aguda | 66/V | Recuperado | Dapagliflozina (retirada) | | | 17 |
| 20 | Policitemia | Des/V | Desconocido | Dapagliflozina (no modificación) | | | |

Reacciones Adversas de antidiabéticos iSGLT2.

Análisis de seguridad de los casos notificados a farmacovigilancia en Castilla y León.



Autor: Raúl Ortega de la Torre. Tutora: María Sainz Gil

Introducción:

Los iSGLT2 son fármacos glucosúricos inhibidores del cotransportador Na/glucosa del TCP, que reducen la glucosa plasmática sin depender de la insulina, actuando como ADOs. Se han publicado EC que amplían las indicaciones de la dapagliflozina y empagliflozina, lo que puede alterar el patrón de seguridad de los fármacos.

Objetivos:

General: Analizar los casos de sospechas de reacciones adversas a fármacos iSGLT2 notificados al centro de farmacovigilancia de Castilla y León.

Específicos: Conocer los efectos adversos notificados, analizar su gravedad, evolución temporal, calcular la tasa de notificación en función del consumo de cada principio activo e identificar, si la hubiera, señales.

Material y Métodos:

Estudio observacional descriptivo y analítico de los casos notificados al Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León (Sistema Español de Farmacovigilancia- SEFV-H), entre 01/11/2012 (autorización en España) y 05/12/2023, relacionados con los iSGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina y ertugliflozina).

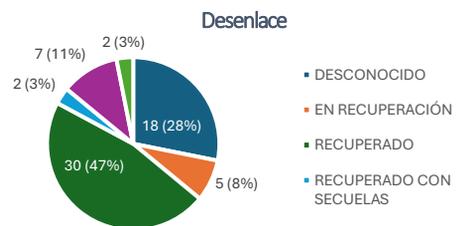
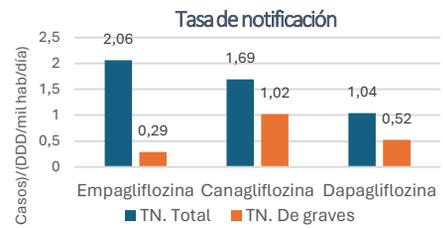
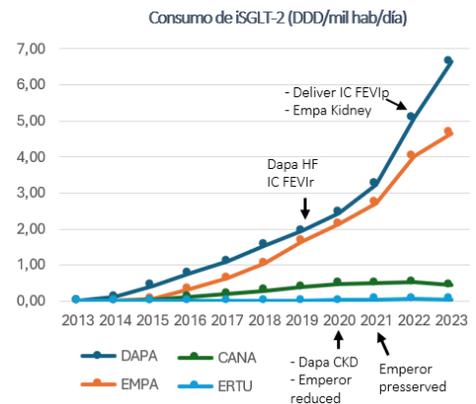
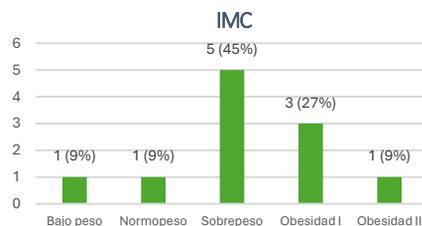
Cálculo de la tasa de notificación: Los datos de consumo se han obtenido del Sistema de Información de farmacia (CONCYLIA), utilizando el número de dosis diarias definidas (DDD).

Resultados:

- Se notifican **64 casos, 20 graves**. Los trastornos del metabolismo fueron los más frecuentes y causa de la mitad de las RAM graves.
- **Procedencia:** 67% médicos, 19% farmacéuticos, 11% ciudadanos. Extrahospitalario 31%, intrahospitalario 13%.
- **Sexo:** 3:2 a favor de hombres. **Edad:** 38% adultos, 45% ancianos.
- Solo se pudo calcular el **IMC** en 11 pacientes, 9 (81%) por encima del normopeso. El 80% de los casos calculados fue en RAM graves.
- **Casos graves:** cetoacidosis diabética, hipoglucemias, amputaciones, gangrena de Fournier, necrosis isquémica, intoxicación, hepatitis tóxica, pancreatitis aguda y policitemia.
- **Criterios de Gravedad:** la mayor parte requirió ingreso hospitalario o lo prolonga (19%), 13% enfermedad significativa, 9% pone en riesgo la vida, 3% mortal y 2% secuelas.

| PT (Prefered Term) | Fr | PT (Prefered Term) | Fr |
|-------------------------------|----|-------------------------------|----|
| Cetoacidosis diabética | 7 | Boca seca | 2 |
| Peso disminuido | 7 | Deshidratación | 2 |
| Poliuria | 5 | Infección del tracto urinario | 2 |
| Diarrea | 4 | Infección vaginal | 2 |
| Disuria | 3 | Mareo | 2 |
| Hipoglucemia | 3 | Molestia abdominal | 2 |
| Policitemia | 3 | Náuseas | 2 |
| Prurito | 3 | Polaquiuria | 2 |
| Úlcera | 3 | Sed | 2 |
| Acidosis metabólica | 2 | Taquicardia | 2 |
| Apetito disminuido | 2 | Uso fuera de indicación | 2 |
| Astenia | 2 | | |

| Indicación | Fr |
|------------------------|----|
| Diabetes Mellitus | 46 |
| Enf. Renal Crónica | 1 |
| Epilepsia | 1 |
| Insuficiencia Cardíaca | 6 |
| Desconocido | 14 |



Conclusiones:

- Los pacientes más afectados en las notificaciones son **hombres**, en su mayoría son **ancianos** y presentan **sobrepeso u obesidad**.
- La **cetoacidosis diabética**, pese a ser catalogada como rara en FT, supone la RAM más notificada y la mitad de las RAM graves. Los **síntomas vesicales, ureterales y del tracto urinario** son causa importante de notificación.
- Un porcentaje importante de los casos notificados son **graves**. Destacan por su alta frecuencia la cetoacidosis diabética, y la **hipoglucemia**. Entre las mortales están la **cetoacidosis diabética**, y el **shock séptico**. La cetoacidosis euglucémica debe de tenerse en cuenta en el paciente en tratamiento con iSGLT2.
- El **consumo de iSGLT2** en CyL presenta una tendencia ascendente. Este consumo coincide con lo observado a nivel nacional.
- **Empagliflozina** es el fármaco del grupo con mayor tasa de notificación, y **canagliflozina** es el principio activo con mayor tasa de notificación de casos graves. **Dapagliflozina**, a pesar de ser el iSGLT más utilizado, presenta la tasa de notificación más baja.
- La mayor parte de las RAM notificadas se deben a su **uso como ADOs**.
- A partir de estos datos **no se han identificado cambios en las reacciones adversas notificadas** de los iSGLT2 que se puedan justificar por la ampliación de sus indicaciones.
- **No se han identificado señales** relacionadas con el uso de los iSGLT2.

Bibliografía:

- McMurray JJV, DeMeets DL, Inzuchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). Eur J Heart Fail 2019;21:665-75.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction. Circulation 2021;143:326-36.
- Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. Circulation 2021;144:1284-94.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2020;383:1436-46.