

resumen

Objetivo: discutir el posible lugar en la terapéutica de los nuevos antidiabéticos orales, teniendo en cuenta su efectividad y su seguridad. **Métodos:** se realizó una revisión en PubMed actualizada a fecha 15/12/2016 de ensayos clínicos y metanálisis publicados sobre antidiabéticos orales, así como de las fichas técnicas de estos medicamentos y las notas informativas de seguridad emitidas por las agencias reguladoras. **Resultados y conclusiones:** el perfil de los nuevos antidiabéticos está aún por establecer. La corta duración de los estudios realizados no permite establecer su eficacia y seguridad a largo plazo. No hay estudios que evidencien que estos nuevos antidiabéticos mejoren las complicaciones cardiovasculares y/o la mortalidad. La metformina es el antidiabético oral de elección en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no consiguen un adecuado control glucémico con dieta y ejercicio. **Palabras clave:** seguridad, diabetes mellitus tipo 2, antidiabéticos orales, análogos GLP-1.

NUEVOS ANTIDIABÉTICOS ¿QUÉ LUGAR DEBEN OCUPAR EN LA TERAPÉUTICA?

M^a JOSÉ ARIZ
Médico de Familia. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.

GABRIELA ELIZONDO
Responsable de farmacovigilancia. Departamento de Salud. Gobierno de Navarra.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica frecuente asociada a una alta morbi-mortalidad. La prevalencia en España en 2014 era del 10,6%¹ y se cree que esta cifra puede ser mayor, ya que se estima que en un 6% de los casos la enfermedad no está diagnosticada. Se caracteriza por una elevación de la glucemia debida a un déficit de producción de insulina y/o a la resistencia a la acción de la insulina.

Se suele asociar con obesidad, sedentarismo, hipertensión arterial y niveles elevados de lípidos. Estos pacientes tienen un riesgo cardiovascular más elevado que el de la población general y a largo plazo aumenta el riesgo de complicaciones macrovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica) y microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética). Cuando la dieta y el ejercicio no son suficientes para el buen control de la glucemia, está indicado el uso de fármacos antidiabéticos orales. En los últimos años se ha producido un cambio en la prescripción de éstos a nivel mundial.^{1,2,3}

En España, en el periodo del 2000 hasta el 2014, la utilización de antidiabéticos orales e insulina (medido en dosis/1000 habitante/día o DHD) ha aumentado, pasando de 44,6 DHD a 69,9 DHD. El consumo de antidiabéticos orales ha experimentado un incremento de un 56,1%. La proporción de consumo de insulina respecto al consumo de antidiabéticos orales es de aproximadamente 1:3 y se ha mantenido estable en los últimos años.¹ El patrón de consumo de los antidiabéticos orales ha cambiado. Al principio de la década del 2000 se observaba un uso mayoritario de sulfonilureas y ahora se ha dado paso a un consumo más repartido entre los diferentes subgrupos de antidiabéticos orales. Por el contrario, las biguanidas incrementaron su consumo a partir del año 2000. La metformina (como monofármaco) ha sido el antidiabético más consumido en España en 2014, representando el 40% del consumo total de antidiabéticos orales.¹

En estos años hemos visto aparecer diferentes grupos terapéuticos con novedosos mecanismos de acción como los fármacos reguladores de las incretinas (inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (IDPP-4) y análogos o agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 o glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Últimamente se han comercializado los inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2

(SGLT-2). Estos fármacos se han autorizado en base a su efecto sobre la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y no en función de su impacto sobre mortalidad y/o morbilidad asociada a la diabetes.

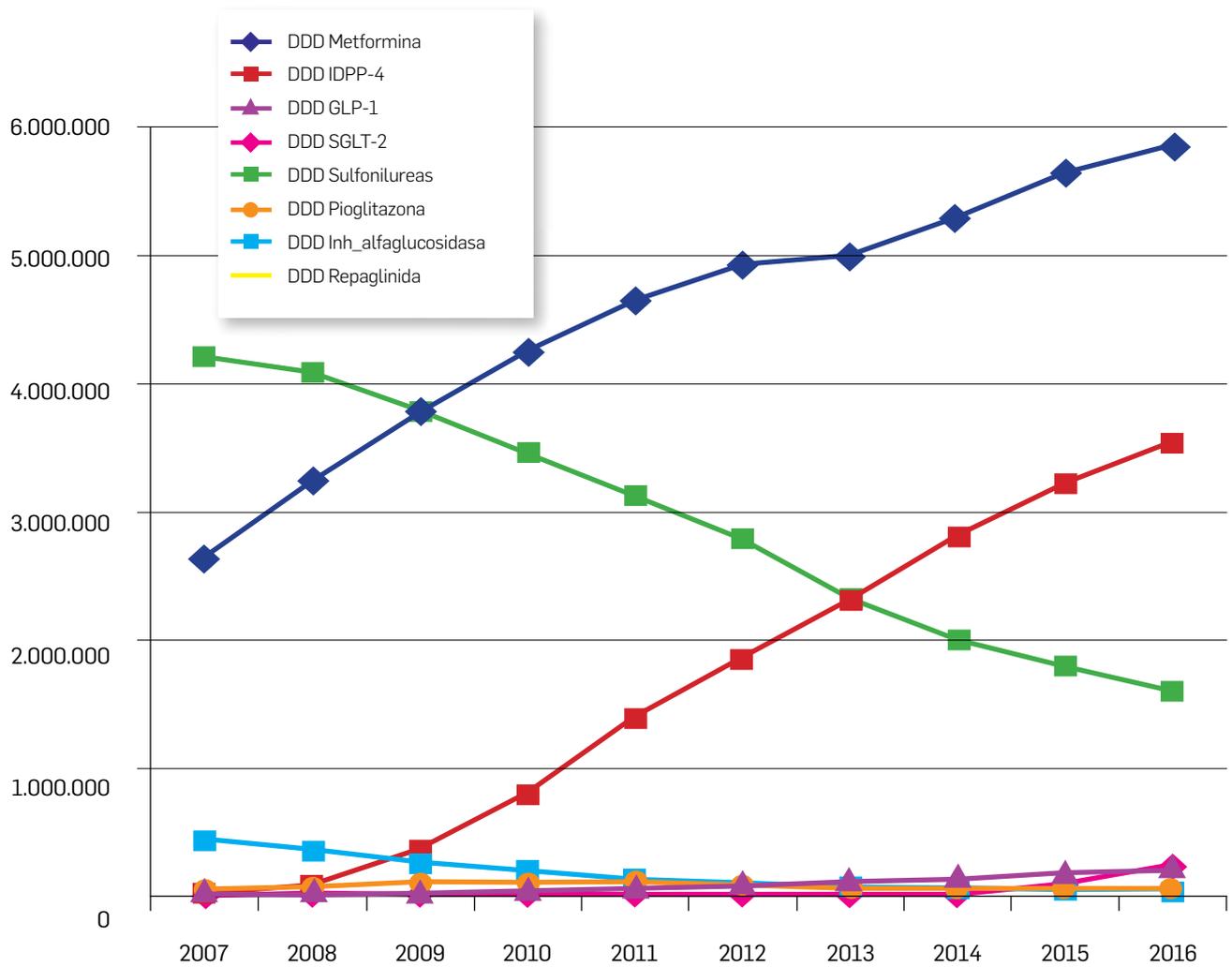
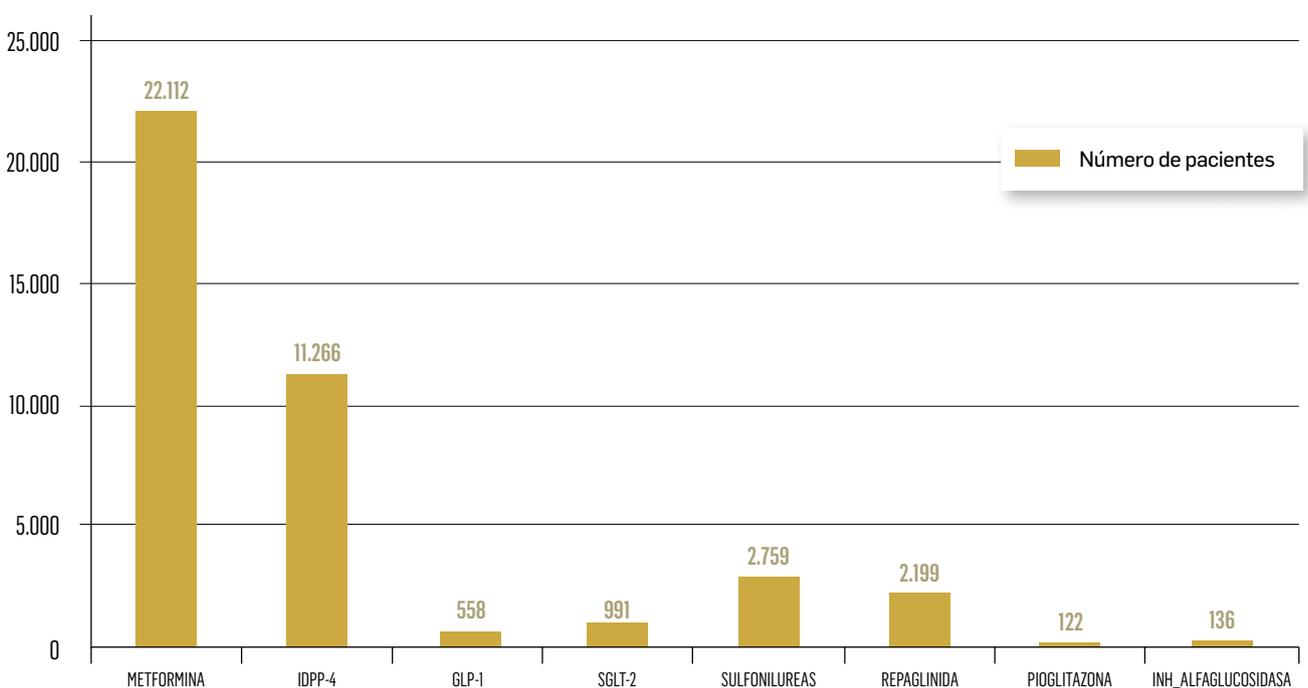
Estos nuevos antidiabéticos están desplazando a otros más antiguos como sulfonilureas, glitazonas, secretagogos de acción rápida o inhibidores de la β -glucosidasa (figura 1). En Navarra, los fármacos que más se prescriben, después de la metformina, son los IDPP-4 (figura 2). En los dos últimos años se han comercializado los SGLT-2 y su prescripción también está aumentando de forma notable. Este crecimiento (fundamentalmente de los IDPP-4), en detrimento de otros grupos farmacológicos, podría deberse a que se han promocionado como medicamentos más seguros que los anteriores, a su baja probabilidad de producir hipoglucemias y a que tienen un efecto neutro o beneficioso sobre el peso. Además, todos estos fármacos se han comercializado asociados a metformina, lo que facilita el cumplimiento terapéutico.

Tras la autorización de estos medicamentos han surgido dudas acerca de su seguridad con la aparición de posibles efectos adversos como pancreatitis y cáncer de páncreas (IDPP-4 y análogos GLP-1), aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca (IDPP-4) y varias notas informativas de seguridad emitidas por las agencias reguladoras sobre el mayor riesgo de cetoacidosis diabética o insuficiencia renal aguda con SGLT-2. Todo esto debería hacernos reflexionar sobre cuál debiera ser el papel de estos nuevos fármacos en la terapéutica.

Nuevos grupos terapéuticos

Reguladores de las incretinas

Este grupo de medicamentos actúa aumentando los niveles de hormonas incretinas activas o la acción de éstas. Las incretinas más representativas son el péptido similar al glucagón tipo 1 o glucagón-like peptide 1 (GLP-1) y el péptido insulínotropo dependiente de la glucosa o glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) que libera el intestino como respuesta a la ingesta y que son degradadas rápidamente, en 1-2 minutos, por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Las incretinas aumentan la secreción de insulina postprandial, enlentecen el vaciado gástrico y reducen la secreción de glucagón, dependiente de glucosa. A esto se ha llamado "efecto incretina".

Figura 1. Evolución del consumo de Antidiabéticos orales en Navarra 2007-2016 en dosis diarias definidas (DDD).**Figura 2.** Número de pacientes tratados con antidiabéticos en Navarra. Agosto-October 2016.

Aprovechando este efecto, se han seguido dos vías para la producción de nuevos fármacos: inhibir la enzima que degrada las incretinas (inhibidores de la DPP-4 o IDPP-4) o buscar análogos o agonistas sintéticos del GLP-1.

Inhibidores de la DPP-4 (IDPP-4)

En estos momentos hay cinco moléculas comercializadas en España: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina (tabla 1).

Seguridad

Desde la comercialización de estos medicamentos han ido aumentando las notificaciones de pancreatitis aguda y, últimamente, el aumento de riesgo por hospitalización por insuficiencia cardíaca con saxagliptina.⁴

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Las RAM descritas como frecuentes (1-10%) o muy frecuentes (>10%) en ficha técnica⁵ son: infecciones del tracto respiratorio, infecciones urinarias, alteraciones musculoesqueléticas (mialgias y artralgias) y cefalea. Después de su comercialización, se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel como el síndrome de Stevens-Johnson.^{5,6}

Seguridad cardiovascular

Teóricamente los antidiabéticos orales deberían reducir la incidencia de episodios cardiovasculares como consecuencia de un mejor control de la glucemia. Sin embargo, en los últimos años se han publicado distintas alertas de seguridad cardiovascular asociadas al uso de algunos de estos fármacos como tolbutamida, rosiglitazona o pioglitazona.

A raíz de estos hallazgos paradójicos, la FDA modificó las condiciones de autorización de los antidiabéticos. Ahora se exige la realización de un estudio (o metanálisis de ensayos en fase II y III) que compare la incidencia de eventos cardiovasculares importantes entre el nuevo fármaco y un grupo control. Para obtener la autorización se debe demostrar que el límite superior del intervalo de confianza al 95% del riesgo relativo (RR) estimado sea inferior a 1,8. Una vez autorizado el fármaco, en una segunda fase, se debe acreditar con un estudio post-autorización que dicho RR es en realidad inferior a 1,3, con una confianza del 95%. Dicho de otra manera, se admite la comercialización de antidiabéticos que puedan incrementar el riesgo cardiovascular hasta un 30% frente a un grupo control.⁷

Como consecuencia, hay un número creciente de estudios que evalúan los efectos cardiovasculares de los IDPP-4. Aunque muchos de estos estudios ofrecen datos tranquilizadores en tratamientos a corto plazo, en el caso de algunos fármacos todavía hay dudas o incluso datos que

No hay datos de eficacia y seguridad a largo plazo de los nuevos antidiabéticos

apuntan a un aumento del riesgo cardiovascular como puede ser el caso de la saxagliptina.

Se han realizado tres grandes estudios de seguridad cardiovascular con gliptinas. El estudio SAVOR⁴ comparó saxagliptina frente a placebo en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular o múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. El estudio de no inferioridad EXAMINE⁸ comparó alogliptina frente a placebo en pacientes con síndrome coronario agudo reciente. Finalmente, el estudio de no inferioridad TECO⁹ comparó sitagliptina frente a placebo en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. En ninguno de los tres estudios hubo diferencias significativas respecto a la variable principal. En los ensayos TECOS y EXAMINE, esta variable estaba compuesta por muerte de origen cardiovascular, infarto no mortal, ictus no mortal y angina inestable. En el caso del ensayo EXAMINE, la variable principal incluyó las mismas variables individuales y también la hospitalización por insuficiencia cardíaca.

En el estudio SAVOR los pacientes del grupo saxagliptina presentaron una mayor incidencia de ingresos por insuficiencia cardíaca (3,5% frente a 2,8%), HR=1,25; IC 95% 1,07-1,51. La reducción absoluta del riesgo (RAR) fue del 0,7% con un NNH=139; IC 95% 77-500).

En un análisis post-hoc del estudio EXAMINE se observó que los pacientes tratados con alogliptina presentaron mayor incidencia de ingresos hospitalarios debidos a insuficiencia cardíaca en pacientes de alto riesgo cardiovascular, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística: 3,1% frente a 2,9% (RAR = -0,02), HR 1,07; IC95% 0,79-1,46. Al tratarse de un análisis post-hoc, los resultados hay que tomarlos con cautela.

En el estudio TECOS las tasas de hospitalización por insuficiencia cardíaca no fueron diferentes entre los dos grupos (3,1% en cada grupo), HR=1,00; IC95% 0,83-1,20.

Por otro lado, existen diferentes metanálisis de seguridad cardiovascular que arrojan datos contradictorios.^{10,11,12} La FDA emitió una nota informativa sobre la seguridad cardiovascular de las gliptinas¹³ en la que concluye que la saxagliptina y alogliptina pueden aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca, en particular en pacientes que ya tienen enfermedad cardíaca o renal. Esta información se

ha añadido al apartado de Advertencias y Precauciones de su ficha técnica.

En cualquier caso, las aseveraciones iniciales de que los IDPP-4 tenían un efecto beneficioso en cuanto a riesgo cardiovascular no han sido demostradas a día de hoy. Todos los estudios se han realizado en poblaciones de muy alto riesgo cardiovascular. Hay pocos datos sobre los efectos cardiovasculares de estos medicamentos en poblaciones de bajo riesgo.¹⁴

Pancreatitis aguda

El uso de IDPP-4 se ha asociado con el riesgo de pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de que, ante la presencia de dolor grave y persistente, hay que valorar la posibilidad de que se haya desarrollado esta enfermedad. Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes personales de pancreatitis. Esto viene recogido en las fichas técnicas de las cinco gliptinas comercializadas en España.⁵

Recientemente se ha publicado un estudio¹⁵ que analiza de forma combinada los datos de tres ensayos clínicos de seguridad cardiovascular a largo plazo con gliptinas (estudios SAVOR,⁴ TECOS⁸ y EXAMINE⁹). La incidencia de pancreatitis aguda fue significativamente mayor en el grupo de pacientes en tratamiento con gliptinas frente al grupo placebo (OR=1,79 [IC95% 1,13-2,82]). La diferencia de riesgos absolutos fue de 0,13% (NNH=844 [IC95% 475-3825]).

Insuficiencia hepática y vildagliptina

La vildagliptina no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática o en pacientes con valores elevados de ALT o AST (3 veces mayores que el límite superior de la normalidad). Se han notificado casos raros de disfunción hepática (incluyendo hepatitis).

Durante el tratamiento con vildagliptina debe monitorizarse la función hepática a intervalos de tres meses durante el primer año y después de forma periódica. Los pacientes que desarrollen un aumento de los niveles de transaminasas deben ser monitorizados con una segunda evaluación de la función hepática para confirmar los hallazgos y se les debe realizar un seguimiento posterior con controles frecuentes de la función hepática hasta que los valores vuelvan a la normalidad. En caso de que persistan aumentos de 3 veces el límite superior de la normalidad de AST o ALT o aumentos mayores, se recomienda interrumpir el tratamiento con vildagliptina.

También debe suspenderse el tratamiento con vildagliptina en los pacientes que presenten ictericia u otros signos que sugieran una disfunción hepática. Tras la interrupción del tratamiento y la normalización de los resultados de las pruebas de función hepática, el tratamiento no debe reiniciarse.⁵

Plan de Gestión de riesgos (PGR)

En el proceso de desarrollo de un medicamento puede que se detecten señales o indicios de problemas de seguridad. Es habitual que las autoridades reguladoras establezcan un PGR en el momento de la autorización de comercialización, aunque también pueden exigirlo con posterioridad si se estima pertinente.

En el caso de los medicamentos autorizados a nivel nacional, cualquier autoridad nacional competente de la UE puede solicitar un PGR siempre que exista una preocupación sobre un riesgo que afecte a la relación beneficio-riesgo de un medicamento.

El objetivo del PGR es identificar todos los riesgos conocidos, los riesgos potenciales, y la información desconocida relativa a la seguridad de un medicamento. En el PGR se describen las actividades de farmacovigilancia que se llevarán a cabo para monitorizar el perfil de seguridad de ese medicamento que, a veces, incluyen la realización de ensayos clínicos en fase IV. Además, el PGR puede incluir una serie de medidas o recomendaciones a médicos y pacientes para minimizar los riesgos asociados al uso de estos medicamentos.

En el PGR de los IDPP-4 se han incluido los siguientes riesgos potenciales:

- Infecciones: infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis y otros relacionados (bronquitis, bronquitis aguda, faringitis, sinusitis y rinitis).
- Neurotoxicidad: temblor, ataxia y trastornos del equilibrio.
- Insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal aguda (que a veces requiere diálisis).
- Rabdomiolisis.

Lugar en la terapéutica

El papel de este grupo de medicamentos sigue siendo incierto a día de hoy. Hay pocos estudios a largo plazo, tanto sobre su capacidad hipoglucemiante como en resultados de salud importantes (efectos cardiovasculares y/o mortalidad) o sobre su perfil de seguridad. Por lo tanto, no deben ser considerados como tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes. La metformina es el antidiabético de elección en monoterapia.^{16,17} Las gliptinas solo deberían utilizarse en monoterapia en pacientes que no puedan tomar metformina por intolerancia o contraindicación y que tenga un elevado riesgo de hipoglucemias.

Las gliptinas se pueden utilizar asociadas a metformina, cuando no se alcanza buen control glucémico, como alternativa a sulfonilureas o repaglinida. También podrían usarse en asociación a pioglitazona pero hay que valorar seriamente los daños potenciales de la pioglitazona y sus restricciones de uso.^{5,18,19} En todo caso, las gliptinas poseen un modesto efecto hipoglucemiante y su experiencia de uso es limitada. Por ello, no está claro que estos me-

dicamentos sean la primera opción de terapia combinada en asociación con metformina.

Por último, también estarían indicadas en triple terapia junto a metformina y sulfonilureas o metformina y pioglitazona, como alternativa a un tratamiento con insulina y metformina.¹⁴

Análogos y agonistas del GLP-1

En este grupo hay varios medicamentos comercializados que presentan algunas diferencias entre sí. Todos son de administración subcutánea aunque las distintas presentaciones difieren en el régimen posológico. En este momento existen presentaciones de administración diaria en dos inyecciones (exenatida), en una inyección diaria (liraglutida, lixisenatida) o en una inyección semanal (exenatida de liberación prolongada, dulaglutida y albiglutida).

Este grupo de medicamentos mejora el control glucémico y hace perder peso (excepto la albiglutida que es neutra en este sentido),²⁰ pero hay pocos estudios que evalúen resultados clínicamente importantes como eventos cardiovasculares o mortalidad, duración de la pérdida de peso o aspectos de seguridad.²¹

Seguridad

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Las RAM más frecuentes con los agonistas del GLP-1 son fundamentalmente gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea. Suelen ocurrir en un 10-50% de los pacientes.²² Estos efectos secundarios se pueden reducir iniciando con dosis menores e incrementando posteriormente.

Pancreatitis aguda y cáncer de páncreas

El uso de agonistas del GLP-1 se ha asociado a un aumento del riesgo de pancreatitis aguda. Ello consta en las fichas técnicas de todos ellos (exenatida, exenatida de liberación prolongada, liraglutida, albiglutida, dulaglutida y lixisenatida). No obstante, existen estudios observacionales^{23,24} y metanálisis^{25,26} que apuntan hacia un aumento del riesgo, pero la incidencia de pancreatitis globalmente es baja, por lo que es difícil establecer una relación causal.

La recomendación general es que se debe interrumpir el tratamiento en pacientes con sospecha de pancreatitis. Si se confirma una pancreatitis aguda, el tratamiento no se debe reiniciar. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

También se han notificado casos de cáncer de páncreas en pacientes tratados con exenatida, lo que ha hecho que aparezcan dudas acerca del tratamiento con estos fármacos.²⁷ Tanto la FDA²⁸ como la EMA²⁹ están de acuerdo en que no hay datos suficientes como para confirmar un riesgo elevado de sufrir cáncer de páncreas en pacientes que están en tratamiento con agonistas de GLP-1. Los

La experiencia post-comercialización evidencia nuevos problemas de seguridad emergentes

estudios publicados con posterioridad concluyen que no parece que estos medicamentos aumenten el riesgo de cáncer de páncreas, pero puntualizan que se necesitan periodos de observación más largos para poder establecer una posible relación causal.^{30,31}

Teniendo en cuenta la gravedad de esta RAM, dentro del PGR establecido por la EMA para este grupo de fármacos se ha incluido el estudio de un posible incremento de la incidencia de neoplasias.

Cáncer de tiroides

En los estudios llevados a cabo en roedores con liraglutida, exenatida de liberación retardada y dulaglutida se observó un aumento del riesgo de desarrollar tumores de células C de tiroides. Se desconoce si estos fármacos presentan el mismo efecto en humanos, ya que para averiguarlo se requiere un seguimiento de los pacientes más prolongado que en el caso de los animales.

Mientras no se disponga de datos fiables en humanos, estos fármacos están contraindicados en pacientes con historia personal o familiar de cáncer de tiroides y en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2). En los ensayos clínicos se excluyó a este perfil de pacientes debido a que presentan un mayor riesgo de desarrollar neoplasia de tiroides.^{32,33,34}

La ficha técnica de la liraglutida indica que en los ensayos clínicos se han notificado efectos adversos tiroideos que incluyen un aumento de calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea, especialmente en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente. Por ello se recomienda precaución en el uso de la liraglutida.⁵

Seguridad cardiovascular

Se ha publicado un ensayo clínico de seguridad cardiovascular con liraglutida³⁵ y otro con lixisenatida.³⁶ Ambos son estudios de no inferioridad frente a placebo en pacientes de alto riesgo cardiovascular (liraglutida) o pacientes que han sufrido un evento cardíaco (infarto u hospitalización por angina inestable) en los seis meses previos a la toma del fármaco (lixisenatida).

En el ensayo con liraglutida se observó una menor incidencia de episodios incluidos en la variable principal (muerte cardiovascular, infarto no fatal o ictus no fatal) en el grupo tratado con el fármaco, HR=0,87; IC95% 0,78-0,97. No hubo diferencias entre ambos grupos respecto a la incidencia de infarto no fatal, ictus no fatal u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

En el ensayo con lixisenatida no hubo diferencias entre los dos grupos en estudio en la variable principal (muerte cardiovascular, infarto no fatal, ictus no fatal o ingreso por angina inestable), HR=1,02 (IC95% 0,89-1,17). Tampoco se encontraron diferencias al analizar los resultados en las variables individuales.

Lugar en la terapéutica

Los agonistas GLP-1 no pueden ser considerados como tratamiento inicial de la diabetes mellitus. Tampoco deberían ser considerados como la primera opción de tratamiento combinado con dos fármacos.

En la última actualización de la Guía NICE¹⁶ sólo se consideran en triple terapia con metformina y sulfonilureas (si otra triple terapia no es efectiva, no se tolera o alguno de los fármacos está contraindicado), en pacientes con un IMC \geq 35 o IMC menor pero que la pérdida de peso suponga un beneficio importante, o bien en pacientes que no sean candidatos a insulinización.

Inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2)

Estos fármacos actúan inhibiendo de forma selectiva y reversible el co-transportador sodio-glucosa tipo 2, lo cual reduce la reabsorción renal de glucosa y así aumenta su eliminación en orina. Esto produce una diuresis osmótica y una eliminación de glucosa, contribuyendo a la pérdida de peso. Este mecanismo de acción es independiente de la insulina. Actualmente hay comercializados tres fármacos pertenecientes a este grupo: canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina.

Seguridad

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Las RAM más frecuentes son las infecciones del tracto urinario (4-6%) y las candidiasis genitales como vulvovaginitis y balanitis (5-11%).⁵ También se han notificado casos de sepsis de origen urinario y pielonefritis que requirieron ingreso hospitalario.³⁷

Tensión arterial

El uso de los inhibidores SGLT-2 se ha asociado con una disminución de la tensión arterial. Aunque este efecto puede resultar beneficioso en ciertos casos,⁵ en ancianos o pacientes en tratamiento con fármacos hipotensores pueden producir episodios de hipotensión sintomática.³⁸

Seguridad cardiovascular

En el ensayo EMPA-REG OUTCOME, la empagliflozina demostró ser "no inferior" al placebo en la variable combinada principal (mortalidad cardiovascular, infarto no fatal e ictus no fatal). En este ensayo se hizo un análisis posterior en el que el grupo con empagliflozina mostró una menor incidencia de episodios en la variable principal combinada, en el límite de la significación estadística, HR=0,86 (IC95% 0,74-0,99).

En pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular establecida no se ha demostrado adecuadamente que la empagliflozina sea superior a placebo en la prevención de las complicaciones macrovasculares.³⁹

Efectos renales

El efecto de estos fármacos es dependiente de la función renal y su uso debe interrumpirse en pacientes con filtrado glomerular inferior a 45 ml/min. Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda grave (algunos han precisado ingreso y diálisis) en pacientes que estaban en tratamiento con canagliflozina o dapagliflozina,⁴⁰ por lo que la FDA recomienda la monitorización de la función renal en todos aquellos pacientes que están en tratamiento con inhibidores de SGLT-2. Se desaconseja su uso concomitante con diuréticos de asa.

Riesgo de fracturas

Otro potencial efecto secundario, es el aumento de riesgo de fracturas en aquellos pacientes que toman canagliflozina.⁴¹ En un estudio aleatorizado fase 3 se vio un aumento de fracturas en pacientes que estaban en tratamiento con canagliflozina. La incidencia observada fue de 1.4 y 1.5 fracturas/100 pacientes-año (dosis de 100 y 300 mg/d, respectivamente) frente a 1,1 fracturas/100 pacientes-año en el grupo placebo.⁴²

No se conoce bien el mecanismo de este efecto, pero podría influir el desarrollo de hipotensión ortostática y el consecuente aumento de riesgo de caídas. Aunque también es posible que los inhibidores SGLT 2 afecten a la densidad mineral ósea.⁴³ Se desconoce si este efecto se puede atribuir al resto de fármacos del grupo. En un metaanálisis que evaluó el riesgo de fracturas entre los pacientes que tomaban canagliflozina y dapagliflozina, no aparecía un aumento significativo de riesgo de fracturas.⁴⁴ Sin embargo, el riesgo de fracturas óseas está incluido en el PGR de todos ellos.

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos de cetoacidosis diabética sin hiperglucemia. En un estudio en el que se buscaban casos incidentes de cetoacidosis diabética en pacientes en tratamiento con inhibidores SGLT-2, se notificaron 13 casos, de los cuales 7 eran en pacientes diabéticos tipo 1, para los que no está autorizado el uso de estos fármacos.⁴⁵

Por este motivo, las agencias reguladoras han emitido una nota informativa de seguridad alertando sobre el riesgo de cetoacidosis en pacientes tratados con inhibidores SGLT-2.^{46,47}

Por último, en un ensayo clínico, todavía en marcha, que evalúa la seguridad cardiovascular de la canagliflozina (CANVAS)⁴⁸ se ha detectado un incremento de amputaciones no traumáticas de pies (fundamentalmente dedos). No hay datos para establecer claramente una causalidad, pero las agencias reguladoras han emitido una nota informativa sobre este posible efecto secundario grave.^{49,50,51}

Riesgos potenciales incluidos en el PGR

Neoplasias

En el caso de dapagliflozina no se han detectado signos de carcinogenicidad o mutagenicidad en animales. La EMA considera improbable, por tanto, una relación causal entre el tratamiento con dapagliflozina y el aumento del riesgo de tumores. No obstante, dado que la incidencia de cáncer de vejiga, próstata y mama fue numéricamente mayor con dapagliflozina en los ensayos clínicos, se ha propuesto vigilar este riesgo potencial. Por ello, se ha incluido en el PGR y en el programa de farmacovigilancia de la EMA.

En el caso de empagliflozina se observó un incremento del riesgo de cáncer renal en un estudio con ratones. Este riesgo no puede ser excluido en humanos y, por ello, se va a establecer una vigilancia especial del uso del fármaco a largo plazo.

Uso fuera de la indicación autorizada:

También está incluido en el PGR de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina el uso fuera de indicación para perder peso como riesgo potencial. En el PGR se recuerda que los inhibidores SGLT2 no deben administrarse a:

- Pacientes de edad ≥ 75 años.
- Pacientes con enfermedad renal grave.
- Aquellos que toman un diurético de asa como furosemina.
- Pacientes en tratamiento con pioglitazona.

Otros riesgos potenciales incluidos en el PGR de gliflozinas

- Insuficiencia renal.
- Alteración de pruebas analíticas: aumento del hematocrito ligado a la depleción del volumen plasmático, factor que podría llegar a tener consecuencias clínicas.
- Daño hepático.
- Reacciones de hipersensibilidad (intolerancia, alergia).

Lugar en la terapéutica

Los inhibidores SGLT2 no pueden considerarse como tratamiento inicial de la diabetes. Tampoco se puedan recomendar como segundo fármaco (doble terapia) de manera rutinaria.^{16,41} En general, podrían tener un papel como tercer fármaco en aquellos pacientes que no aceptan la insulinización, que tienen un alto riesgo de hipoglucemias o en aquellos en los que la pérdida de peso sea un objetivo prioritario.

Tabla 1. Resumen de los efectos clínicos de los principales grupos de fármacos antidiabéticos.

GRUPO FARMACOLÓGICO	VARIACIÓN HbA1c	EFFECTOS SOBRE MORBIMORTALIDAD	INDICACIONES	EFFECTOS SECUNDARIOS	ALERTAS SEGURIDAD
Biguanidas Metformina	-1,5-2 %	Sí. Disminución morbimortalidad asociada a diabetes en pacientes con sobrepeso u obesidad (UKPDS 34). ⁵²	Monoterapia. Doble terapia con cualquier fármaco. Triple terapia con cualquier fármaco. Asociada a insulina.	No hipoglucemia sola. Diarrea. Acidosis láctica (rara). Disminución absorción Vit B ₁₂	No
Sulfonilureas Glibenclamida Gliclazida Glipentida Glipizida Gliquidona Glimepirida	-1,5-2%	Sí. Disminución complicaciones microvasculares pero no macrovasculares en pacientes diabéticos. (UKPDS 33). ⁵³	Monoterapia. Doble terapia (excepto con glinidas). Triple terapia (excepto glinidas). Asociada a insulina.	Hipoglucemia (menos frecuencia con gliclazida y glimepirida).	No
Secretagogos de acción rápida (Glinidas) Repaglinida	-1,5-2 %	No estudios a largo plazo.	Monoterapia. Doble terapia con metformina.	Pocas hipoglucemias (no asociar repaglinida con gemfibrozilo por aumentar el riesgo de hipoglucemia).	No
Inhibidores a-glucosidasa Acarbosa Miglitol	-0,5-1 %	No estudios a largo plazo.	Monoterapia. Doble terapia con Metformina o sulfonilurea. Asociada a insulina.	Solos no hipoglucemia, si en combinada. Flatulencias, diarrea.	No
Glitazonas (precisan visado) Pioglitazona	-1-1,5 %	Estudio PROactive. ⁵⁴ No diferencias en variable principal.	Monoterapia. Doble terapia con metformina o sulfonilurea o IDPP-4. Triple terapia con metformina y sulfonilurea, metformina e IDPP-4, metformina y agonista GLP-1. Asociada a insulina.	No hipoglucemia. Retención hídrica. Edemas. Hepatotoxicidad. Aumento de riesgo cardiovascular.	Cáncer de vejiga. Insuficiencia cardiaca congestiva.
IDPP-4 Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina Linagliptina Alogliptina	-0,5-1%	Datos insuficientes. Poca experiencia de uso.	Monoterapia Doble terapia con metformina o sulfonilurea o pioglitazona Triple terapia con metformina y sulfonilurea o metformina y pioglitazona o metformina y SGLT-2 Asociada a insulina	Bajo riesgo de hipoglucemias si no se asocian a secretagogos o insulina. Neutras respecto a peso Procesos respiratorios vías altas. Pancreatitis. Hepatitis (vildagliptina).	Insuficiencia cardiaca (saxagliptina y alogliptina).
Análogos GLP-1 (precisan visado) Exenatida Liraglutida Lixisenatida Dulaglutida Albiglutida	-1-1,5%	Datos insuficientes. Parece que no aumentan el riesgo cardiovascular. Poca experiencia de uso.	Monoterapia (Liraglutida, albiglutida, dulaglutida). Doble terapia: con metformina o sulfonilurea. Triple terapia con metformina y sulfonilurea o metformina y pioglitazona. Asociada a insulina.	Bajo riesgo de hipoglucemias si no se asocian a secretagogos o insulina. Disminución de peso. Náuseas, vómitos y diarrea. Pancreatitis aguda.	Cáncer de tiroides. Cáncer de páncreas.
Inhibidores SGLT-2 Dapagliflozina Canagliflozina Empagliflozina	-0,5-1%	Datos insuficientes. Parece que no aumentan el riesgo cardiovascular. Poca experiencia de uso.	Monoterapia. Doble terapia con metformina o sulfonilurea. Triple terapia con metformina y sulfonilurea o IDPP-4. Asociada a insulina.	Infecciones genitales (candidiasis). Infecciones urinarias. Hipotensión arterial.	Cetoacidosis diabética. Riesgo de fractura ósea (canagliflozina). Amputaciones no traumáticas de miembros inferiores (canagliflozina). ⁴⁰

Conclusiones

El antidiabético oral de elección en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no consiguen un adecuado control glucémico con dieta y ejercicio es la metformina.

No se ha demostrado hasta la fecha que los nuevos antidiabéticos reduzcan la mortalidad y/o la incidencia de complicaciones cardiovasculares.

Los estudios publicados en los últimos años muestran muchas sombras y pocas luces sobre la seguridad de estos fármacos.

Dada la dudosa relación beneficio-riesgo de estos medicamentos, deben usarse solo cuando esté claramente justificado. La exposición generalizada puede aumentar la incidencia de RAM potencialmente graves sin claros beneficios clínicos.

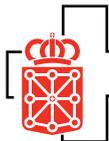
Si se considera que su uso está justificado, es imprescindible realizar un estrecho seguimiento de los pacientes.

No hay que olvidar que la triple terapia es una alternativa provisional a la insulinización.

Bibliografía

1. Utilización de medicamentos antidiabéticos en España durante el periodo 2000-2014. Informe de utilización de medicamentos U/AN/V1/03092015. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015.
2. Turner LW, Nartey D, Stafford RS, Singh S, and Alexander GC. Ambulatory treatment of type 2 diabetes in The U.S. 1997-2012. *Diabetes Care* 2014;37(4):985-92.
3. Therapeutics Initiative. Questioning the basis of approval for non-insulin glucose lowering drugs. *Therapeutics Letter* 2016;4:1-2.
4. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14) :1317.
5. Fichas técnicas de los medicamentos.
6. FDA/Center for Drug Evaluation and Research. Office of Communications. Tradjenta. Highlights of prescribing information.
7. Saiz Fernández LC. Ensayo EMPA-REG OUTCOME (empa-gliflozina). El poder de la verdad, la verdad del poder. *Bit Navarra* 2016;24:3:1-13.
8. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232.
9. Zannad F, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in Examine: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015; 385:232.
10. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* (2014), doi: 10.1016/j.numecd.2014.01.017.
11. Li L, Li S, Deng K, et al. Dipetidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ* 2016;352:i610
12. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, et al. Glucose-lowering drug or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(5):356-366.
13. [04/05/2016] Diabetes Medications Containing Saxagliptin and Alogliptin: Drug Safety Communication – FDA to Review Heart Failure Risk].
14. Dungan K and De Santis A. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. In: *UpToDate*, Nathan DN (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on December 30, 2016.).
15. Ivan Tkáč, Itamar Raz. Combined Analysis of Three Large Interventional Trials With Gliptins Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2016 Sep; dc151707. <http://dx.doi.org/10.2337/dc1>
16. NICE guideline. Published: 2 December 2015 nice.org.uk/guidance/ng28
17. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016 Jan; 39 (Supplement 1): S109-S112.
18. EMA Press release 23/06/2011: European Medicines Agency updates on ongoing benefit-risk review of pioglitazone-containing medicines.
19. [12/12/2016] FDA Drug Safety Communication: Updated FDA review concludes that use of type 2 diabetes medicine pioglitazone may be linked to an increased risk of bladder cancer.
20. European Medicines Agency: EMA/CHMP/705417/2013-Eperzan: European Public Assessment Report 2013.
21. Dungan K and De Santis A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. In: *UpToDate*, Nathan DN (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on December 30, 2016.).
22. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, and Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Oct 5;(10):CD006423. doi: 10.1002/14651858.CD006423.pub2.

23. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care* 2010;33:2349-54.
24. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, and Segal JB. Glucagon-like peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 2013; 173:534-9.
25. Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014; 348:g2366
26. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I and Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and pancreatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes. Res Clin Pract* 2014; 103:269-75.
27. Cohen D. Has pancreatic damage from glucagon suppressing diabetes drugs been underplayed? *BMJ* 2013; 346: f3680
28. [3-14-2013] FDA Drug Safety Communication: FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes.
29. European Medicines Agency: EMA/474117/2013. Assessment report for GLP-1 based therapies-
30. Azoulay L, Filion KB, Platt RW, Dahi N, Dirmuth CR, Clemens KK et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: International multicentre Cohort study. *BMJ* 2016;352:i581.
31. Knapen LM, van Dalem J, Keulemans YC, van Erp NP, Bazelier MT, De Bruin ML, et al. Use of incretin agents and risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:258-65.
32. FDA Drug Safety Communication: Victoza (Liraglutide [rDNA origin]) Injection. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER), April 2016.
33. FDA Drug Safety Communication: Bydureon (exenatide extended-release) for injectable suspension. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER), September 2016.
34. FDA Drug Safety Communication: Trulicity (dulaglutide) Injection, for Subcutaneous Use. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER), March 2015.
35. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristesen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311-322.
36. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373:2247-57.
37. [12/04/2015] FDA Drug Safety Communication: SGLT2 Inhibitors: Drug Safety Communication - Labels to Include Warnings About Too Much Acid in the Blood and Serious Urinary Tract Infections.
38. Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, Vijapurkar U, Kline I, Fung A, et al. Effect of canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16(12):875-82.
39. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovascular Diabetology* 2014;13:102.
40. [06-14-2016] FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR).
41. [09-10-2015] FDA Drug Safety Communication: FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density.
42. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, et al. Effects of canagliflozin on Fracture Risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:157-66.
43. De Santis A. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. In: UpToDate, Nathan DN (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on December 30, 2016).
44. Tang HL, Li DD, Zhanv JJ, Hsu YH, Wang TS, Zhai SD et al. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(12):1199-1206.
45. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, and Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1687-93.
46. EMA Press release 25/02/2016: EMA confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT2 inhibitors for diabetes.
47. [05-15-2015] FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood.
48. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Stein P, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)—A randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2013;166(2):217-223.
49. [05/18/2016] FDA Drug Safety Communication: Canagliflozin (Invokana, Invokamet): Clinical Trial Results Find Increased Risk of Leg and Foot Amputations.
50. [05-18-2016] FDA Drug Safety Communication: Interim clinical trial results find increased risk of leg and foot amputations, mostly affecting the toes, with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet); FDA to investigate.
51. EMA Press release 08/07/2016: EMA reviews diabetes medicine canagliflozin.



**Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea**

ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

Web

www.bit.navarra.es

COMITÉ EDITORIAL

PRESIDENTE

Antonio López Andrés

VOCALES

Cristina Agudo Pascual

M^a José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray

Víctor Napal Lecumberri

Idoia Gaminde Inda

M^a Mar Malón Musgo

Rodolfo Montoya Barquet

Luis Carlos Saiz Fernández

Javier Garjón Parra

Iván Méndez López

Gabriela Elizondo Rivas

EDITOR

Juan Erviti López