

Novedades de los Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2)

29/02/2016

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), también conocidos como gliflozinas, están indicados en diabetes mellitus tipo 2 (DM2) para mejorar el control glucémico en **monoterapia**, cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no logran un control suficiente de la glucemia en pacientes en quienes el uso de metformina se considera inadecuado; o bien como **tratamiento complementario** a otros medicamentos hipoglucemiantes como la insulina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado.

Los fármacos inhibidores del SGLT2 comercializados son: [dapagliflozina](#), [canagliflozina](#) y [empagliflozina](#). Están disponibles tanto en monofármaco como en combinación con otros antidiabéticos - como [metformina](#)- y reducen la glucemia al eliminarse la glucosa a través de la orina.

No se recomienda el inicio del tratamiento en pacientes de 75 años o más debido a la experiencia terapéutica limitada. En Sacyl, de los 3.211 pacientes que se trataron con gliflozinas en el año 2015, un 20% eran mayores de 75 años. La incidencia de eventos adversos en mayores de 75 años es elevada, se trata de un grupo especialmente vulnerable debido a una reducción de la sensación de sed y de la ingesta líquida, además de que están disminuidos los mecanismos fisiológicos de compensación de los cambios de volemia y de las alteraciones hidroelectrolíticas. Tampoco se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, con una tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m².

Mecanismo de acción

El cotransportador SGLT2 se localiza casi exclusivamente en el riñón y es responsable de la reabsorción de cerca del 90% de la glucosa filtrada por el glomérulo. Su inhibición mejora la resistencia a la insulina y disminuye los valores de hemoglobina glicosilada (*HbA1c*).

Pero además, los inhibidores de SGLT2 podrían alterar la hemodinámica renal, mediante el bloqueo de la resorción de sodio en el túbulo proximal. De esta manera se aumentaría la excreción de sodio, con una disminución del volumen plasmático y una reducción de la presión arterial. De hecho, la diuresis osmótica (pérdida de agua y sodio) asociada a su mecanismo de acción, puede inducir deshidratación y alteraciones relacionadas, como hipotensión y síncope, sobre todo en pacientes vulnerables.

Datos de Eficacia: Ensayo EMPA-REG Outcome

En los pacientes con DM2 la principal causa de muerte es de origen macrovascular, por enfermedad cardíaca. El control glucémico disminuye las complicaciones microvasculares pero no se ha demostrado de forma concluyente que produzca una reducción de la enfermedad cardiovascular.

El objetivo del ensayo [EMPA-REG Outcome](#) era determinar los efectos de empagliflozina (EMPA), añadida a la terapia habitual, sobre la morbi-mortalidad cardiovascular (CV) en 7.020 diabéticos tipo 2, con una edad media de 63 años y alto riesgo cardiovascular, seguimiento de 3 años.

La *variable primaria* era un combinado de muerte por causas CV, infarto de miocardio (IAM) no fatal, o ictus no fatal. La *variable secundaria* añadía a la variable principal el ingreso hospitalario por angina inestable. La mortalidad por cualquier causa y los ingresos por insuficiencia cardíaca se consideran variables adicionales.

La población de este ensayo era de muy alto riesgo cardiovascular. Casi la mitad de los pacientes tenía antecedentes de infarto de miocardio, y cerca del 75% enfermedad arterial coronaria, un 25% ictus previo, y un quinto tenía enfermedad vascular periférica. La mayoría de los pacientes presentaba una DM2 de más de 10 años de evolución, un tercio tenía microalbuminuria, y la décima parte tenían macroalbuminuria. La mayoría de los pacientes estaban tomando varios medicamentos hipoglucemiantes, más del 95% antihipertensivos, el 80% hipolipemiantes y más del 80% recibían anticoagulantes o antiagregantes.

Los abandonos prematuros de la medicación fueron bastante altos: 25,4% con EMPA y 29,3% con placebo.

Tabla 1. Resumen de resultados en las variables cardiovasculares de EMPA-REG Outcome

EMPA _REG outcome	Empagliflozina (n=4687)	Placebo (n=2333)	RRR (IC95%)	NNT (IC95%)
Variable compuesta primaria	10,5%	12,1%	13% (1 a 25)	63 (34 a 882)
Muerte CV	3,7%	5,9%	37% (22 a 50)	46 (34 a 76)
IAM no fatal	4,5%	5,2%	13% (-9 a 29)	No significativo
Ictus no fatal	3,2%	2,6%	(-24% (-67 a 8)	No significativo
Variable compuesta secundaria	12,8%	14,3%	10% (-1 a 21)	No significativo
Ingreso hospitalario por angina inestable	2,8%	2,8%	1% (-34 a 26)	No significativo
Muerte por todas las causas	5,7%	8,3%	31% (17 a 42)	39 (29 a 70)
Ingresos por insuficiencia cardiaca	2,7%	4,1%	35%(15 a 50)	71 (48 a 162)

RRR, reducción del riesgo relativo; NNT, número necesario a tratar; CV, cardiovascular; IAM, infarto agudo de miocardio

Muchos pacientes no alcanzaron sus objetivos glucémicos, con un valor de HbA1c a la semana 206 de 7,81% en el grupo EMPA y 8,16% en el grupo placebo. EMPA comparada con placebo, se asoció con pequeñas reducciones en el peso (2kg), en el perímetro de la cintura, niveles de ácido úrico, en la presión sistólica (4 mmHg) y diastólica; aunque sin aumento de la frecuencia cardiaca y pequeños incrementos en el colesterol LDL y HDL.

El ensayo EMPA-REG Outcome encontró una reducción del combinado mortalidad CV con IAM e ictus no fatales; mortalidad cardiovascular y muerte por cualquier causa en el grupo de pacientes al que se añadió EMPA. El nivel de reducción de la HbA1c conseguido por EMPA fue modesto, menos del 0,5%. Teniendo en cuenta que varios ensayos (ACCORD 2008, ADVANCE 2008, VADT 2009) no habían demostrado una reducción de los eventos cardiovasculares adversos con el tratamiento intensivo de la glucemia, no queda claro qué mecanismos producen los beneficios observados con EMPA. La pérdida de peso, la reducción de la presión arterial y la diuresis pueden ser factores contribuyentes. Esta teoría se vería apoyada por el hecho de que la reducción de las muertes cardiovasculares se debe, en parte, a la disminución de la mortalidad por insuficiencia cardiaca, mientras que las tasas de infarto de miocardio fueron similares. La adición de un inhibidor de SGLT2 a la terapia habitual, podría alterar la reactividad vascular, así como la función renal y cardiaca, como mencionan los propios autores del ensayo. La disminución de la albuminuria o del ácido úrico que se induce indirectamente por el fármaco podrían ser también beneficiosos.

Limitaciones del ensayo EMPA-REG Outcome:

- *Los resultados no son extrapolables a los pacientes con DM2 sin enfermedad cardiovascular. Los pacientes del ensayo eran de muy alto riesgo cardiovascular y tratados con muchos medicamentos.*
- *Parece probable que esta reducción del riesgo CV tuviera una causa multifactorial y no debida a la disminución de la glucemia.*
- *En este momento hay en marcha otros dos ensayos diseñados para valorar el efecto de [canagliflozina \(2017\)](#) y [dapagliflozina \(2019\)](#) en morbi-mortalidad cardiovascular. Hay que ver si se confirman los resultados.*
- *Para definir el perfil de riesgo-beneficio para esta clase de fármacos se necesita también más información de sus efectos adversos.*

Seguridad de los Inhibidores de SGLT-2

Son medicamentos sujetos a seguimiento adicional, marcados con un [triángulo negro invertido](#). Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas y, en especial, las relacionadas con estos fármacos bajo vigilancia.

1. Riesgo de cetoacidosis diabética con los Inhibidores de SGLT2

Aunque el mecanismo por el que los inhibidores de SGLT2 producirían cetoacidosis diabética no está establecido, los datos disponibles sugieren que podría favorecer la aparición de cetosis en situaciones en las que existe una baja reserva insulínica. El Comité Europeo de Farmacovigilancia (PRAC) ha revisado los datos disponibles sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con los inhibidores de SGLT2 canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. De acuerdo con lo anterior, la [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios](#) recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl. Se deberá informar a los pacientes en tratamiento de los síntomas sugestivos, y recomendarles que busquen atención médica si éstos aparecen.
- Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.
- Las situaciones que pueden predisponer son las ya conocidas para la cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes o ingesta de alcohol. Estos factores deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2.
- A los pacientes que hayan tenido una cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no se les debería reintroducir el tratamiento, a no ser que existan otros factores que hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.
- En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.
- Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de DM2.

En un [comunicado](#) de diciembre de 2015, la FDA informa del registro en su base de datos de reacciones adversas (FAERS) de 73 casos de cetoacidosis en diabéticos tipo 1 o tipo 2 tratados con inhibidores del SGLT2: 48 casos estaban tratados con canagliflozina, 21 con dapagliflozina y 4 con empagliflozina.

Paralelamente, en la base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas (EUDRAVIGILANCE) se han registrado 161 casos de cetoacidosis hasta diciembre de 2015 (ver tabla 2).

Tabla 2: Notificaciones de cetoacidosis relacionadas con inhibidores de SGLT2 en EUDRAVIGILANCE*

Edad	Canagliflozina (59)	Dapagliflozina (82)	Empagliflozina (20)
12-17 años	2	1	0
18-64 años	33	48	15
65-85 años	4	4	3
No especificada	20	29	2

*Cetoacidosis. Grupo de reacciones 'Alteraciones del metabolismo y de la nutrición' (EUDRAVIGILANCE, diciembre 2015)

2. Riesgo de fracturas óseas y disminución de la densidad ósea con canagliflozina

En septiembre de 2015, la FDA [evaluó](#) la incidencia de fracturas óseas en 9 ensayos clínicos agrupados, con una duración media de exposición de 85 semanas. Las tasas de incidencia de las fracturas fueron de 1,1, 1,4 y 1,5 por 100 pacientes-año de exposición para el comparador (placebo o comparadores activos), canagliflozina 100 mg y canagliflozina 300 mg, respectivamente. Dichas fracturas se produjeron por traumatismos de bajo impacto (caída desde el nivel del suelo o en sedestación), con afectación de las extremidades superiores principalmente y con aparición precoz a las 12 semanas de iniciado el tratamiento.

Tras este análisis, la Agencia americana [reforzó](#) en octubre de 2015 la advertencia de aumento de riesgo de fracturas óseas asociadas a canagliflozina ya reflejada en ficha técnica y prospecto, y se agregó nueva información sobre la disminución de la densidad mineral ósea en la cadera y columna lumbar comparado con placebo.

Estas mismas dosis de canagliflozina también se analizan en un reciente [estudio post-comercialización](#) de 104 semanas de seguimiento que evaluaba la seguridad de este inhibidor de SGLT2 en combinación con el tratamiento estándar de la diabetes en 624 pacientes de 55-80 años y con DM2 no controlada con tratamiento convencional (dieta y ejercicio solo o en combinación con antidiabéticos). Se observó una incidencia de fracturas de 4,2% para el grupo en tratamiento con canagliflozina 300 mg, 2,9% para canagliflozina 100 mg y 2,1% para placebo. También se observaron pequeños cambios no significativos de canagliflozina frente a placebo en la densidad mineral ósea respecto a la basal.

Respecto a otras gliflozinas, en un [estudio](#) aleatorizado doble ciego (n=252) realizado en pacientes con DM2 no controlada e insuficiencia renal moderada, se analizó el tratamiento diario con dapagliflozina 10 mg y 5 mg frente a placebo durante 104 semanas, observándose una incidencia de fracturas de 9,4%, 6,0% y 0% respectivamente. Todas las fracturas tuvieron lugar tras un traumatismo y la mayoría fueron de impacto bajo. Los autores consideran dudosa la significancia del aumento de fracturas, muchas de ellas producidas en localizaciones (dedos de los pies o rótula) poco relacionadas con fracturas por deterioro óseo.

La FDA en la actualidad también sigue valorando el riesgo de fracturas óseas con otros inhibidores de SGLT2.

En la base de datos de farmacovigilancia europea aparecen registrados 282 casos de fracturas con canagliflozina, 180 con dapagliflozina y ninguno con empagliflozina. No hay eventos de fracturas asociados a empagliflozina (ver tabla 3).

Tabla 3: Notificaciones de fracturas relacionadas con inhibidores de SGLT2 en EUDRAVIGILANCE*

Edad	Canagliflozina (282)	Dapagliflozina (180)
2 meses – 2 años	1	1
12-17 años	2	3
18-64 años	147	86
65-85 años	60	52
Más de 85 años	7	3
No especificada	65	35

*Fractura (sin especificar) y fractura de: huesos de la cara, húmero, muñeca, mano, costillas, cadera, fémur, tobillo, pie o múltiples. Grupo de reacciones 'Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos'. (EUDRAVIGILANCE, diciembre 2015).

Conclusiones

- Los resultados en reducción de riesgo cardiovascular en pacientes de alto riesgo polimedicados obtenidos en el ensayo EMPA-REG Outcome no son extrapolables a diabéticos tipo 2 sin enfermedad cardiovascular.
- Debe considerarse el riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 ante la presencia de sintomatología inespecífica debiendo, en caso de sospecha, suspender el tratamiento y realizar determinación de cuerpos cetónicos.
- Existen evidencias sobre un posible aumento en el riesgo de fracturas óseas y disminución de la densidad mineral ósea en la cadera y columna lumbar frente con placebo para canagliflozina. Los datos son dudosos y escasos para dapagliflozina.
- En nuestro ámbito, no se recomienda el inicio del tratamiento con inhibidores del SGLT2 (dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina) en pacientes de 75 años o más con diabetes tipo 2 debido a la experiencia terapéutica limitada.
- Es necesaria más información de seguimiento post-autorización de eficacia y reacciones adversas para definir el perfil de riesgo-beneficio de esta clase de fármacos.

Comentario elaborado por: M^a Rosa Miranda Hidalgo, Alejandra García Ortiz y M^a Isabel Jiménez Serranía.