

► En este número:

SEGURIDAD DE LOS ANTIDIABÉTICOS NO INSULÍNICOS

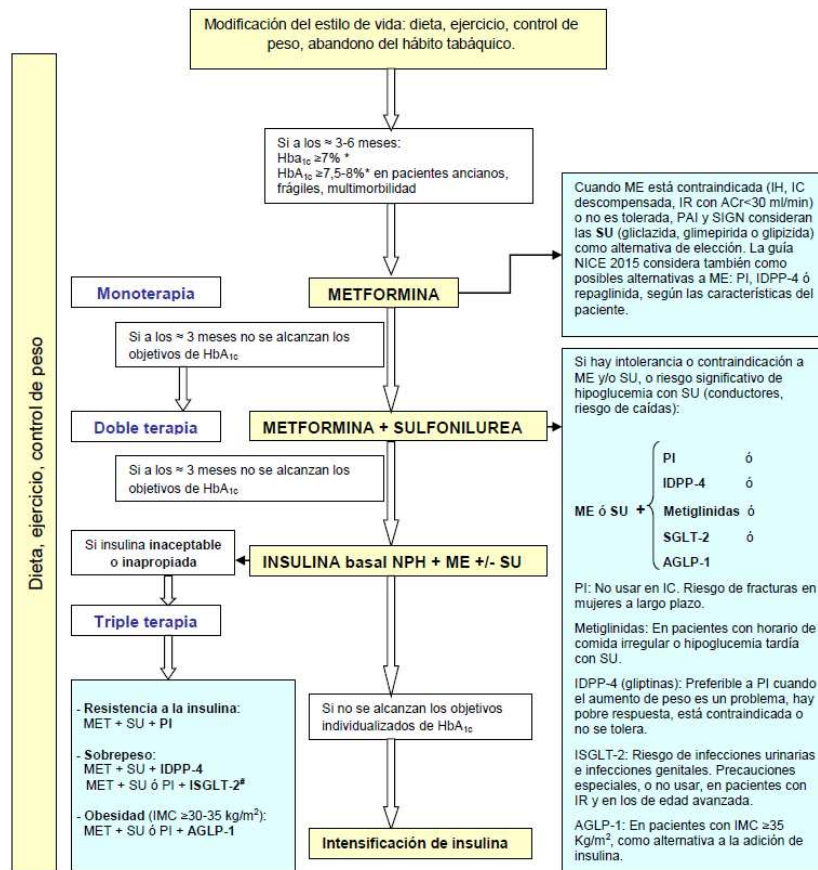
► SEGURIDAD DE LOS ANTIDIABÉTICOS NO INSULÍNICOS

Introducción

La diabetes mellitus (DM) está siempre en primera línea de los estudios sobre comercialización de nuevos fármacos y sobre las repercusiones de su eficacia y seguridad. El arsenal terapéutico es cada vez más amplio y con unos escalones cada vez más complejos, por lo que tanto las agencias reguladoras como las sociedades científicas (1-4) publican periódicamente guías con las recomendaciones para el manejo terapéutico de los

pacientes diabéticos y en ellas se resalta la importancia de elegir el tratamiento farmacológico de forma individualizada, integrando la evidencia disponible en el contexto de los factores específicos de cada paciente. Como ejemplo, incluimos aquí el algoritmo del manejo terapéutico de la DM tipo 2 actualizado por el CADIME en enero de 2016:

Fig.1.- Algoritmo del manejo terapéutico de la DM tipo 2



CADIME, ENERO 2016. HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glicosilada, ACr: aclaramiento de creatinina, SU: sulfonilurea, ME: metformina, PI: pioglitazona, IDPP-4: inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4, AGLP-1: análogos del péptido GLP-1, ISGLT-2: inhibidores selectivos del transportador renal de glucosa, IC: insuficiencia cardíaca, IH: insuficiencia hepática, IR: insuficiencia renal, \*: las cifras de HbA<sub>1c</sub> son orientativas, debe establecerse el objetivo de forma individualiza; #: NICE desaconseja dapagliflozina en triple terapia.

LA ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar sobre las actividades del Centro Andaluz de Farmacovigilancia y los resultados obtenidos en el Programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a los Medicamentos en la Comunidad Autónoma Andaluza. Toda la correspondencia relativa a la publicación ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA se dirigirá al Centro Andaluz de Farmacovigilancia, Avda. Manuel Siurot, s/n H.U. Virgen del Rocío. 41013 Sevilla. Tfno. Y fax: 955 013 176. Email: [cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es)

Los artículos y las notas publicadas en el boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso

En los últimos años, el uso creciente de los nuevos antidiabéticos no insulínicos (ADNI) ha motivado la detección de nuevos problemas de seguridad:

- En el año 2014 la FDA y la EMA en una declaración conjunta manifestaron la inconsistencia de los datos para afirmar que existe una relación causal entre pancreatitis, cáncer de páncreas y el uso de fármacos con efecto incretina. Sin embargo, debido a la incertidumbre, este riesgo aparece contemplado en las fichas técnicas de estos fármacos (5).
- En 2015 y febrero de 2016, la AEMPS emitió una nota informativa advirtiendo del riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canaglifozina, dapaglifozina y empaglifozina (6,7). En mayo de 2016 también publicó una nota sobre posible incremento del riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores con el uso de canaglifozina (8).
- En abril de 2016 la FDA publicó una nota sobre el riesgo de insuficiencia cardíaca con saxagliptina y alogliptina, añadiendo a su ficha técnica la advertencia de suspender el tratamiento y monitorizar el control de la diabetes, cambiando a otro tratamiento antidiabético (9).

La seguridad de todos los medicamentos es continuamente revisada por el Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), que en algunos casos puede dar lugar a actualizaciones de la ficha técnica del producto. Como resultado de esta actividad la EMA publica en su página web el listado de los problemas de seguridad tratados. En la tabla que se anexa al final del boletín aparecen los temas llevados al PRAC sobre ADNI desde septiembre de 2012.

En este boletín se revisa y actualiza la información disponible sobre los efectos adversos de los antidiabéticos no insulínicos (ADNI), haciendo un especial énfasis en la clase más recientemente comercializada de inhibidores de los receptores SGLT2 (iSGLT-2).

### Antidiabéticos no insulínicos (ADNI) y perfil de seguridad

En la tabla 1 se recogen los ADNI más importantes y los datos más relevantes de su perfil de seguridad. Esta tabla se ha elaborado con los datos de las respectivas fichas técnicas de cada uno de los fármacos mencionados y la actualización de UpToDate [www.uptodate.com; antidiabéticos no insulínicos consulta realizada el 04/07/2016].

Tabla 1.- Principales reacciones adversas de los ADNI

Nombre del fármaco	Riesgo de hipoglucemia	Reducción de peso	RAM más frecuentes	RAM graves	Comentarios
Biguanidas (Metformina)	No	Si	GI <sup>1</sup>	Acidosis láctica	Véase más adelante su empleo en función del eGFR <sup>2</sup> en la insuficiencia renal
Sulfonilureas (Glipizida, Gliburida, Gliclazida, Glimepirida)	Si. Más glibenclamida	No (aumento)	GI	Agranulocitosis, anemia hemolítica, pancitopenia, vasculitis alérgica, colestasis e ictericia y hepatitis	Insuficiencia hepática: evitar su uso o reducir dosis. Insuficiencia renal: de elección gliclazida; ajustar dosis de glipizida; no usar glibenclamida
Glinidas (Repaglinida, Nateglinida)	Si	No (aumento)	GI	Mayor incidencia de SCA <sup>3</sup> con repaglinida.	Aumento transitorio de enzimas hepáticos.
Glitazonas (Pioglitazona)	No	No (aumento)	Infecciones del TRS <sup>4</sup> Anemia. Hipoestesia, cefalea y mareo. Anomalías visuales. Hematuria. Disfunción eréctil.	Mayor riesgo de cáncer de vejiga. Mayor incidencia de fracturas óseas en mujeres.	No usar en insuficiencia hepática y cardíaca y cáncer de vejiga.
iDDP-4 (Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Linagliptina)	No	No	Cefaleas	Mayor riesgo de pancreatitis y de infecciones. Reacciones graves de hipersensibilidad	Ajuste de dosis en insuficiencia renal.
aGLP-1 <sup>5</sup> (Exenatida, Liraglutida, Lixisenatida)	No	Si	GI. Deshidratación. Reacciones en el punto de inyección. Cefaleas, mareos, astenia. Prurito.	Mayor riesgo de pancreatitis. Mayor riesgo de colecistitis y colelitiasis con liraglutida.	No usar formas de liberación prolongada en insuficiencia renal. Precaución con liraglutida en enfermos tiroideos. Retrasan el vaciado gástrico.
iSGLT2 (Dapagliflozina, Empagliflozina, Canagliflozina)	No	Si	GI. Mayor frecuencia de ITGU <sup>6</sup> . Poliuria. Hemoconcentración. Glucosuria. Dislipemia. Hipotensión.	Cetoacidosis. Depleción del volumen. Deshidratación. Fracturas óseas (canagliflozina).	No usar en insuficiencia renal ni hepática. Controlar periódicamente la función renal. NICE desaconseja dapagliflozina en triple terapia. Véase más adelante nota sobre cetoacidosis por estos fármacos

<sup>1</sup> Gastrointestinales; <sup>2</sup> Tasa de filtración glomerular; <sup>3</sup> Síndrome coronario agudo; <sup>4</sup> Tracto respiratorio superior; <sup>5</sup> Análogos de GLP-1; <sup>6</sup> Infecciones del tracto genitourinario.

## Sospechas de RAM notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia

Con objeto de comparar el perfil de RAM notificadas para estos medicamentos, se han analizado las notificaciones de sospechas de RAM al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV).

Se ha realizado consulta en FEDRA hasta el 12-08-2016 de los casos espontáneos en los que figurara como sospechoso alguno de los siguientes principios activos: metformina, sulfonilureas (gliclazida, glipizida, glimepirida y glibenclamida), repaglinida, pioglitazona, gliptinas (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina), analogos de GLP-1 (exenatida, liraglutidaa, lixisenatida), gliflozinas (dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina).

En el análisis de estos datos deberá tenerse en cuenta que, para cualquier notificación, no hay certeza de que el fármaco sospechoso haya causado la reacción adversa. La reacción puede estar, de algún modo, relacionada bien con la enfermedad subyacente para la que se ha administrado el medicamento, o con otros fármacos que se administran simultáneamente, o puede haber ocurrido al azar durante el tiempo de utilización del medicamento.

La acumulación de los casos notificados NO puede ser utilizada para calcular la incidencia o para estimar el riesgo del medicamento. Estos datos, deben ser interpretados cuidadosamente como frecuencia de notificación y no como tasa de ocurrencia o incidencia; por tanto, a partir de estos datos NO pueden hacerse comparaciones de la seguridad de distintos fármacos.

En la tabla 2 se recogen las principales características de estas notificaciones.

En esta tabla llama la atención el elevado porcentaje de notificaciones graves para cada principio activo, si bien hay que señalar que en el programa de notificación espontánea de reacciones adversas (NERA) se prioriza la notificación preferente de RAM graves y desconocidas asociadas a estos fármacos. Este hecho, puede introducir un sesgo involuntario en la notificación.

El análisis de los casos notificados ha resultado complejo por la alta incidencia de notificaciones que incluyen más de un ADNI como sospechoso. Así por ejemplo, en el caso de las 274 notificaciones que incluyen vildagliptina, se incluyen 580 fármacos sospechosos y de ellos el 40.6% corresponden a otros ADNI diferentes de ésta. En el caso de las gliptinas, la metformina es el principio activo sospechoso que aparece asociado con mayor frecuencia (separadamente o como combinación en una misma especialidad).

Es interesante tener en cuenta las notificaciones con reexposición positiva por su posible prevención, sobre todo aquellas en las que la asociación fármaco-RAM se ha considerado conocida.

Tabla 2.- Principales características de las notificaciones de sospechas de RAM asociadas a ADNI	AÑO COMERCIALIZACIÓN	Nº TOTAL DE CASOS	Nº GRAVES	% GRAVES	TOTAL RAM	TOTAL FCOS SOSPECHOSOS	% OTROS ADNI SOSPECHOSOS	NOTIFICACIONES CON REEXPOSICIÓN POSITIVA		NOTIFICACIONES DE INTERACCIÓN CON OTROS ADNI
								N (%)	C=conocida; PD=poco o nada conocida	
<b>BIGUANIDAS</b>										
METFORMINA	1982	2063	741	35,9	3675	3551	21,1	54 (2,6%)	C=33, PD=21	73 (3,5%)
<b>SULFONILUREAS</b>										
GLICLAZIDA	2001	152	67	44,1	246	294	10,8	5 (3,2%)	(C=5)	21 (13,8%)
GLIPIZIDA	1973	41	16	39,0	67	82	8,5	1 (2,4%)	(C=1)	2 (4,9%)
GLIMEPIRIDA	1997	216	88	40,7	367	382	19,8	3 (1,3%)	(C=1)	16 (7,4%)
GLIBENCLAMIDA	1994	412	222	53,9	651	808	9,9	10 (2,4%)	(C=6, PD=4)	37 (9,0%)
<b>GLINIDAS</b>										
REPAGLINIDA	1999	172	61	35,5	293	310	11,2	6 (3,4%)	(C=5, PD=1)	10 (5,8%)
<b>GLITAZONAS</b>										
PIOGLITAZONA	2001	136	64	47,1	244	196	19,3	3 (2,2%)	(C=1, PD=2)	6 (4,4%)
<b>INHIBIDORES DPP-4 (GLIPTINAS)</b>										
SITAGLIPTINA	2007	442	180	40,7	837	819	36,1	11 (2,4%)	(C=8, PD=3)	22 (5,0%)
VILDAGLIPTINA	2008	274	125	45,6	514	580	40,6	5 (1,8%)	(C= 1, PD=4)	12 (4,4%)
SAXAGLIPTINA	2009	35	19	54,3	58	54	24	1 (2,8%)	(PD=1)	0 (0%)
LINAGLIPTINA	2011	100	47	47,0	159	154	26,6	3 (3%)	(C=2,PD=1)	2 (2,0%)
<b>ANÁLOGOS GLP-1</b>										
EXENATIDA	2007	142	94	66,2	323	169	5,9	2 (1,4%)	(C=1,PD=1)	2 (1,4%)
LIRAGLUTIDA	2010	108	64	59,3	200	123	5,6	2 (1,8%)	(PD=2)	1 (0,9%)
LIXISENATIDA	2013	36	13	36,1	79	44	0	1 (2,7%)	(C=1)	0 (0%)
<b>GLIFLOZINAS</b>										
DAPAGLIFLOZINA	2015	142	72	50,7	267	186	21,5	2 (1,4%)	(C=2)	3 (2,1%)
CANAGLIFLOZINA	2014	43	32	74,4	72	57	15,7	1 (2,3%)	(C=1)	0 (0%)
EMPAGLIFLOZINA	2014	42	21	50,0	62	47	6,3	1 (2,3%)	(C=1)	0

A continuación en la tabla 3 se detallan las RAM más relevantes por su gravedad y/o frecuencia notificadas para

este grupo farmacológico:

Tabla 3.- Porcentajes de las RAM más relevantes para cada ADNI

% del total de RAM*				
	HIPOGLUCEMIA	PANCREATITIS	ACIDOSIS METABÓLICA	NEOPLASIAS
METFORMINA	1,9	1,5	7,5	0,5
GLICLAZIDA	14,2	0,8	1,6	0,4
GLIPIZIDA	22,4	0,0	0,0	0,0
GLIMEPIRIDA	15,5	0,5	0,0	0,0
GLIBENCLAMIDA	32,9	0,8	0,5	0,0
REPAGLINIDA	11,9	1,0	0,3	1,7
PIOGLITAZONA	2,5	0,0	0,0	6,6
SITAGLIPTINA	1,1	3,5	2,5	2,4
VILDAGLIPTINA	2,1	3,1	4,7	1,0
SAXAGLIPTINA	3,4	8,6	0,0	3,4
LINAGLIPTINA	4,4	5,0	4,4	1,3
EXENATIDA	1,2	6,2	0,3	3,1
LIRAGLUTIDA	0,5	10,0	0,5	5,5
LIXISENATIDA	2,5	2,5	0,0	0,0
DAPAGLIFLOZINA	1,1	0,0	8,6	0,4
CANAGLIFLOZINA	1,4	0,0	3,4	0,0
EMPAGLIFLOZINA	0,0	0,0	4,9	0,0

\*respecto al total de RAM asociadas al principio activo que se detallan en la tabla 1

En esta tabla se observa que la sulfonilurea (SU) con mayor frecuencia de **hipoglucemias** es la glibenclamida con 214 casos, de los cuales el 69% (147/214) son hipoglucemias graves. Por el contrario, la gliclazida es la que presenta el menor porcentaje con 35 casos. También es importante señalar que a medida que disminuye la asociación de estos fármacos con otros ADNI la frecuencia de hipoglucemias notificadas disminuye.

El mayor porcentaje de frecuencia de notificación de **pancreatitis** corresponde a las gliptinas y análogos de GLP-1, destacando liraglutida con 10% y saxagliptina con 8.6%. La frecuencia de pancreatitis asociada a metformina se debe fundamentalmente a su combinación con gliptinas en un 71% de los casos.

Se han notificado 276 casos de **acidosis metabólica** (excluida acidosis diabética) para metformina de las cuales 233 constan como acidosis láctica, 37 como acidosis metabólica, 4 como cetoacidosis y 2 como hiperlactacidemia. En 70 notificaciones de las 276 totales aparece también un trastorno renal. El papel que tiene la función renal disminuida como factor precipitante para la acidosis, hace particularmente relevante la nota reciente de la EMA (10), que siguiendo el ejemplo de la FDA, ha publicado nuevas recomendaciones sobre el uso seguro de metformina en pacientes diabéticos con función renal leve-moderada y que dará lugar a modificación de las fichas técnicas de todos los medicamentos que contienen metformina.

Por otra parte las acidosis notificadas para gliptinas contienen en todos los casos como fármaco sospechoso la metformina (separadamente o como combinación con la gliptina).

Mención aparte merece la acidosis relacionada con gliptinas (véase comentario más adelante), tanto asociadas a otros ADNI como a insulina. Para

dapagliflozina se han notificado 12 casos de cetoacidosis y 11 de cetoacidosis diabética, todos graves. Para canagliflozina se ha notificado 1 acidosis metabólica, 3 cetoacidosis y 6 cetoacidosis diabética, todas graves. Para empagliflozina se han notificado 1 caso de acidosis metabólica, 3 de cetoacidosis, 9 de cetoacidosis diabética, todas graves.

En los datos relativos a **neoplasias** asociadas al consumo de ADNI, es especialmente recomendable tomar todas las precauciones con respecto a la relación de causalidad, ya de por sí dificultosa en otras patologías y en ésta mucho más.

Se ha descrito, y así se recoge en ficha técnica, la relación neoplasia de vejiga / pioglitazona, lo que concuerda con la frecuencia de notificación encontrada (6.6%) que en este caso corresponde en su totalidad a neoplasias de vejiga. Para liraglutida se encuentra un 5,5% de frecuencia de notificación de neoplasias que corresponden mayoritariamente a cáncer de páncreas (7/11).

También se han encontrado notificaciones de otras RAM con una frecuencia menor como alteraciones cardiovasculares, trastornos psiquiátricos..., siendo de destacar la frecuencia de infecciones del tracto genitourinario por gliptinas (18% para dapagliflozina, 22% para canagliflozina y 16% para empagliflozina).

## Cetoacidosis asociada a ISGLT2

Se han notificado casos de cetoacidosis asociada al uso de iSGLT2, aunque no está claro que ésta aparezca con mayor frecuencia que antes de la comercialización de estos fármacos. Muchos de los casos notificados están pobremente documentados, de manera que no todos han sido de cetoacidosis sino más bien de cetosis.

Diversas agencias reguladoras y sociedades científicas como la FDA, EMA, y asociaciones internacionales de Endocrinología Clínica como la AACE y la ACE han publicado documentos sobre esta cuestión para informar y orientar a los clínicos. Las recomendaciones de la AACE/ACE (11) publicadas en junio de 2016 se recogen en la tabla siguiente:

Tabla 4.- Manejo de la cetoacidosis asociada a iSGLT-2

Factores de riesgo	Criterios analíticos para el diagnóstico	Medidas de prevención
Intervenciones quirúrgicas	pH arterial < 7,3	Teniendo en cuenta que la t1/2 de los tres fármacos comercializados hasta ahora es de unas 13 h(12):
Ejercicio físico intenso	$\beta$ -hidroxibutirato sérico $\geq 40$ mg/dL	- Suspender al menos 24 h antes de cirugía programada u otra actividad de riesgo
IAM e ictus	Cetonas séricas (+)	- Suspender inmediatamente en stress grave repentino o cirugía de emergencia
Infecciones graves/sepsis	Anion gap > 10	No determinar cetonas en orina porque puede inducir a error; mejor determinar en sangre
Ayuno prolongado		Evitar ingesta de alcohol y dietas cetogénicas
Ingesta de alcohol		Educación al paciente sobre riesgos y su prevención
Condiciones de estrés		

Por otra parte, se ha creado una cierta confusión terminológica, tal como puede observarse en las notificaciones de acidosis asociadas a gliflozinas en FEDRA comentadas anteriormente. Unos autores denominan impropriamente esta RAM “cetoacidosis diabética euglucémica” (13), aunque la AACE/ACE lo considera un término engañoso y recomienda el de “cetoacidosis diabética con niveles de glucosa inferiores a los esperados”. Sin embargo, teniendo en cuenta que la fisiopatología de la cetoacidosis secundaria al uso de los iSGLT2 es diferente de la cetonemia que aparece en la DM por el déficit insulínico pancreático real, se ha propuesto el empleo del término “**cetoacidosis inducida por fármacos**” (14), ya que no es realmente una cetoacidosis diabética por un déficit real de insulina sino una cetoacidosis que aparece en pacientes diabéticos como un efecto secundario asociado al consumo de fármacos iSGLT-2.

En una reciente investigación se ha demostrado in vitro que los iSGLT-2 potencian la secreción de glucagón porque en las células alfa de los islotes pancreáticos hay co-transportadores SGLT-2 que también son inhibidos por ellos (15), por lo que estas células no reciben glucosa del exterior y ponen en marcha mecanismos alternativos para obtener energía, como la gluconeogénesis y la lipólisis, con la subsiguiente producción de cuerpos cetónicos.

En cualquier caso, el manejo clínico de los dos tipos de cetoacidosis, la diabética y la secundaria al empleo de iSGLT2 es similar y se basa en la administración de insulina y dextrosa. La EMA sostiene que los beneficios de esta terapia superan los riesgos (16).

## Conclusiones

- Los datos de notificación espontánea concuerdan en gran medida con la información sobre seguridad de las fichas técnicas de estos medicamentos.
- La interpretación de las sospechas de RAM notificadas se hace dificultosa por el hecho de que en una notificación puede aparecer más de un ADNI como sospechoso.
- Es importante señalar que a medida que disminuye la asociación de sulfonilureas con otros ADNI la frecuencia de hipoglucemias notificadas disminuye.
- Existe cierta confusión sobre la terminología empleada en la notificación de la cetoacidosis asociada a gliflozinas.
- Conviene señalar que en ciertos pacientes, debido a la posibilidad que tienen estos medicamentos *per se* para desencadenar una sobreproducción de glucagón, puede aparecer cetoacidosis aún en ausencia de factores de riesgo.

## Bibliografía

1. Aguilar Diosdado M (coord.) *et al.* PAI Diabetes mellitus, 2ª ed. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, 2011.
2. NICE. Type 2 diabetes in adults: management. NG 28. 2015.
3. SIGN. Management of diabetes. A National Clinical Guideline. nº 116, 2010.
4. NICE Pathways. Managing blood glucose in adults with type 2 diabetes. 2015.
5. Egan AG, Blind E, Dunder K et al., Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs — FDA and EMA Assessment. *N Engl J Med* 2014; 370:794-797.
6. Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH\\_FV\\_07-cetoacidosis-diabetica.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.htm)
7. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH\\_FV\\_02-glifozinas.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_02-glifozinas.htm)
8. Canagliflozina: posible incremento del riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH\\_FV\\_10-canagliflozina.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_10-canagliflozina.htm)
9. FDA Drug Safety Communication: Diabetes Medications Containing Saxagliptin and Alogliptin. April 2016. disponible en URL: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm494252.htm>
10. EMA Press release: Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderately reduced kidney function. Octubre 2016. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2016/10/WC500214248.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/10/WC500214248.pdf)
11. Handelsman Y, Henry RR, MD, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, Ferrannini E, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, LeRoith D, Umpierrez GE, Weir MR. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. *Endocrine Practice* 2016; 22(6): 753-762.
12. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:140-151.
13. Munro JF, Campbell IW, McCuish AC, Duncan JP. Euglycaemic Diabetic Ketoacidosis. *Br Med J* 1973; 2: 578-80.
14. Candelario N, Wykretowicz J. The DKA that wasn't: a case of euglycemic diabetic ketoacidosis due to empagliflozin. *Oxford Medical Case Reports* 2016; 7:144-146.
15. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, Queniat G, Moerman E, Thévenet J, Beaucamps C, Delalleau N, Popescu I, Malaisse WJ, Sener A, Deprez B, Abderrahmani A, Staels B, Pattou F. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nature Medicine* 2015; 21(5): 512-517.
16. Benstetter M. SGLT2 inhibitors: PRAC makes recommendations to minimise risk of diabetic ketoacidosis. Healthcare professionals should be aware of possible atypical cases. London, U.K.: European Medicines Agency; 2016. Available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/02/news\\_detail\\_002470.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/02/news_detail_002470.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1). Consultado en julio 2016.

### Agradecemos la colaboración en la revisión de este boletín a:

Purificación Martínez Jordá. Médico Interno Residente (R4). Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

### ANEXO I

Problemas de Seguridad sobre ADNI discutidas en el PRAC desde septiembre 2012  
([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000375.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp))

Principio activo	Problema de seguridad	Fecha de la reunión	Actualización de información del producto
Alogliptin; linagliptin	Artralgia	<a href="#">08-11 February 2016 PRAC meeting minutes</a>	No
Canagliflozin; canagliflozin, metformin	aumento potencial del riesgo de amputaciones de miembros inferiores	<a href="#">11-14 April 2016 PRAC meeting minutes</a>	No
Canagliflozin; canagliflozin, metformin; dapagliflozin; dapagliflozin, metformin; empagliflozin; empagliflozin, metformin	Cetoacidosis diabética	<a href="#">08-11 June 2015 PRAC meeting minutes</a>	No
Dapagliflozin; dapagliflozin, metformin	Pancreatitis	<a href="#">10-13 May 2016 PRAC meeting minutes</a>	No
Exenatide	Abceso en lugar de inyeccion y celulitis	<a href="#">08-11 April 2013 PRAC meeting minutes</a>	No
Exenatide	Bocio	<a href="#">06-09 October 2014 PRAC meeting minutes</a>	No
Exenatide / Liraglutide	Estenosis y obstrucción gastrointestinal	<a href="#">07-10 January 2013 PRAC meeting minutes</a>	Sí
Exenatide / Liraglutide	Estenosis y obstrucción gastrointestinal	<a href="#">10-13 June 2013 PRAC meeting minutes</a>	Sí
Exenatide / Liraglutide	Colecistitis y colelitiasis	<a href="#">07-10 October 2013 PRAC meeting minutes</a>	No
Liraglutide	Cáncer medular de tiroides	<a href="#">07-10 September 2015 PRAC meeting minutes</a>	No
Saxagliptin; saxagliptin, metformin	Lesión renal aguda	<a href="#">06-09 July 2015 PRAC meeting minutes</a>	No
Saxagliptin; saxagliptin, metformin	Lesión renal aguda	<a href="#">11-14 January 2016 PRAC meeting minutes</a>	No
Sitagliptin	Rabdomiolisis	<a href="#">03-05 September 2012 PRAC meeting minutes</a>	No
Sitagliptin; vildagliptin	Obstrucción Intestinal	<a href="#">07-10 April 2015 PRAC meeting minutes</a>	No
Sitagliptin	Obstrucción Intestinal	<a href="#">05-08 October 2015 PRAC meeting minutes</a>	No



Sitagliptin, Sitagliptin/metformin, Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors	Angioedema debido a interacción entre sitagliptina e IECA	<a href="#">08-11 July 2013 PRAC meeting minutes</a>	No
Sitagliptin, Sitagliptin/metformin, Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors	Angioedema debido a interacción entre sitagliptina e IECA	<a href="#">02-05 December 2013 PRAC meeting minutes</a>	No
Sitagliptin, Sitagliptin/metformin, Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors	Angioedema debido a interacción entre sitagliptina e IECA	<a href="#">05-08 May 2014 PRAC meeting minutes</a>	No
Vildagliptin; Vildagliptin, metformin	Interstitial lung disease	<a href="#">10-13 June 2014 PRAC meeting minutes</a>	Sí
Vildagliptin; Vildagliptin, metformin	Enfermedad pulmonar intersticial	<a href="#">03-06 November 2014 PRAC meeting minutes</a>	No
Vildagliptin; Vildagliptin, metformin	Mialgia	<a href="#">01-04 December 2014 PRAC meeting minutes</a>	Sí
Vildagliptin; Vildagliptin, metformin	Penfigoide	04-08 July 2016 PRAC meeting minutes	No
Vildagliptin; Vildagliptin, metformin	Insuficiencia renal	<a href="#">03-06 November 2014 PRAC meeting minutes</a>	No
Vildagliptin; Vildagliptin, metformin	Rabdomiolisis	<a href="#">10-13 June 2014 PRAC meeting minutes</a>	Sí

<b>¿Qué se debe notificar?</b>	
<b>SOSPECHAS de REACCIONES ADVERSAS a:</b>	<b>NOTIFICACIONES DE MAYOR INTERÉS</b>
Medicamentos convencionales (prescripción o publicitarios)	Sospechas de reacciones adversas por <b>MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS RECIENTEMENTE</b> (comercializados en los 5 años anteriores)
Vacunas	<b>NUEVAS PRESENTACIONES</b> que contienen principios activos ya comercializados.
Contrastes radiológicos	Sospechas de reacciones adversas a fármacos <b>EN NUEVAS INDICACIONES AUTORIZADAS</b>
Productos homeopáticos	<b>TODAS</b> las sospechas de reacciones adversas <b>GRAVES</b> de cualquier fármaco.
Plantas medicinales	<b>TODAS</b> las sospechas de reacciones adversas <b>DESCONOCIDAS</b> de cualquier fármaco
Fórmulas magistrales	Sospechas de reacciones adversas en <b>POBLACIONES ESPECIALES</b> (niños, ancianos, embarazadas).

#### Posibilidades de notificación de reacciones adversas a medicamentos

Página web: [www.cafv.es](http://www.cafv.es)

**Tarjeta Amarilla** (apartado de correo con franqueo pagado)

**Teléfono/Fax** 955 013 176

**Correo electrónico:** [cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es)

**Correo postal:**

Centro Andaluz de Farmacovigilancia  
Hospital Universitario Virgen del Rocío  
Edificio de Laboratorios 1ª planta  
Avda. Manuel Siurot, s/n 41013 SEVILLA

#### Recuerda

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia es también el punto de Vigilancia de Productos Sanitarios, donde los profesionales de nuestra comunidad deben notificar los incidentes derivados de ellos a través de formularios específicos (anexos III y IV) disponibles en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ([www.aemps.es](http://www.aemps.es)) o solicitando su envío desde el CAFV.

Consejo de redacción: Comité Andaluz de Farmacovigilancia. Presidente: Juan Ramón Castillo Ferrando. Secretaria: Nieves Merino Kolly. Vocales: María Dolores Bejarano Rojas, Inmaculada Moraga Roperro, Manuel Ollero Baturone, Antonio Matas Hoces, José Manuel Santos Lozano. Centro Andaluz de Farmacovigilancia: Carmen María Jiménez Martín, Asunción Mengibar García, Mercedes Ruiz Pérez. Redactor Jefe: Jaime Torelló Iserte.

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia quiere expresar su agradecimiento a todos los profesionales que con su colaboración permiten seguir evaluando la seguridad de los medicamentos.