



055/CNFV/DFV/DNFD  
11 de septiembre de 2019

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **LICENCIADA ELVIA C. LAU**

Directora Nacional de Farmacia y Drogas



### NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

#### CASOS DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA CON AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1 CUANDO LA INSULINA CONCOMITANTE SE REDUJO O INTERRUMPIÓ RÁPIDAMENTE.

**EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DEL MINISTERIO DE SALUD DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:**

La **Agencia Reguladora de Medicamentos de Reino Unido (MHRA)** por sus siglas en inglés), indica que se ha informado casos de cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes tipo 2 en una combinación de un agonista del receptor de GLP-1 y la insulina en dosis reducidas o descontinuadas rápidamente.

Los agonistas de receptor de GLP-1 no son sustitutos de la insulina, y cualquier reducción de la insulina debe hacerse de manera gradual con un cuidadoso autocontrol de la glucosa. La interrupción o reducción brusca de las dosis de insulina puede conducir a un control glucémico deficiente, con riesgo de cetoacidosis diabética.

La exenatida, liraglutida y dulaglutida son agonistas del receptor del péptido-1 (GLP-1) similar al glucagón. Los agonistas del receptor de GLP-1 actúan estimulando la secreción de insulina del páncreas de manera dependiente de la glucosa, así como ralentizando el vaciado gástrico y suprimiendo la secreción de glucagón. Los agonistas de receptor GLP-1 no son sustitutos de la insulina.

#### **Revisión de casos de cetoacidosis diabética.**

Se han notificado casos graves y potencialmente mortales de cetoacidosis diabética en asociación con exenatida, liraglutida y dulaglutida, particularmente después de una reducción rápida o la interrupción de la insulina concomitante. Una revisión de la Unión Europea de estos informes concluyó que los casos podrían atribuirse a la interrupción abrupta o la reducción de la dosis de insulina al iniciar la terapia con agonista del receptor.

Esta revisión no identificó la cetoacidosis diabética euglucémica como un problema de seguridad específico para el tratamiento con terapias agonistas del receptor de GLP-1. Algunos casos en la revisión informaron reacciones sugestivas de cetoacidosis diabética euglucémica; sin embargo, estos se atribuyeron al uso concomitante de medicamentos inhibidores del co-transportador-2 de sodio-glucosa (SGLT2), que se sabe que están asociados con la cetoacidosis diabética euglucémica.



Cuando la terapia con agonista del receptor GLP-1 se agrega al tratamiento existente con insulina, se puede considerar una reducción en la dosis de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. Se recomienda un enfoque gradual para el ajuste de la dosis de insulina, teniendo en cuenta los niveles de glucosa del paciente y los requisitos individuales de insulina.

Hasta finales de mayo de 2019, MHRA recibió 26 informes de cetoacidosis diabética y 10 informes de reacciones relacionadas con la formación de cuerpos cetónicos (aumento de cetonas en sangre, cetonuria) en pacientes que toman exenatida, liraglutida y dulaglutida.

En alrededor de un tercio de los casos reportados en el Reino Unido, la insulina se suspendió o la dosis se redujo al inicio del agonista del receptor GLP-1. En los casos restantes, es difícil establecer el papel de los agentes debido a posibles factores desencadenantes de la cetoacidosis diabética, como otros medicamentos o afecciones subyacentes. Aunque las náuseas y los vómitos pueden considerarse reacciones adversas a los medicamentos de los agonistas del receptor GLP-1, estos también son síntomas bien conocidos de cetoacidosis diabética y deben tomarse en serio al iniciar los agonistas del receptor GLP-1 y ajustar las dosis de insulina.

En Reino Unido no se ha recibido reportes de cetoacidosis diabética en asociación con lixisenatida y semaglutida. Sin embargo, el riesgo teórico de cetoacidosis diabética cuando se realizan cambios en la dosis de insulina no puede excluirse.

#### **Situación en Panamá**

Actualmente en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados productos comerciales que contienen como principio activo un agonista del receptor de GLP-1.

A la fecha no se han recibido en el Centro Nacional de Farmacovigilancia reportes de reacciones adversas de cetoacidosis diabética asociado al uso concomitante de agonista del receptor de GLP-1 y la insulina.

#### **Recomendaciones para los profesionales de la salud:**

- **Tomar en cuenta que se han notificado en Reino Unido casos graves y potencialmente mortales de cetoacidosis diabética en asociación con exenatida, liraglutida y dulaglutida, particularmente después de la interrupción o reducción de la insulina concomitante.**
- **El autocontrol de la glucosa en sangre es necesario cuando se ajusta la dosis de insulina, particularmente cuando se inicia la terapia con agonista del receptor GLP-1 y se reduce la insulina.**
- **Se recomienda un enfoque gradual para el ajuste de la dosis de insulina, teniendo en cuenta los niveles de glucosa del paciente y los requisitos individuales de insulina.**
- **Informar a los pacientes sobre los factores de riesgo, signos y síntomas de la cetoacidosis diabética**



Los fabricantes o titulares de comercialización de productos comerciales que contengan agonistas del receptor GLP-1, deberán actualizar la monografía e inserto con la recomendación del enfoque gradual para la reducción de la dosis de insulina y para aconsejar que es necesario un autocontrol de la glucosa en sangre al ajustar la dosis de insulina, en particular durante el inicio de la terapia.

Ante las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSa). Teléfono 512-9404; e-mail: [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa).

Fuentes bibliográficas:

- Agencia Reguladora de Medicamentos de Reino Unido (MHRA), en línea, [Consultada: 11/09/19]

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/glp-1-receptor-agonists-reports-of-diabetic-ketoacidosis-when-concomitant-insulin-was-rapidly-reduced-or-discontinued>

**P.D.: El objetivo de esta alerta es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.**

JDL/ia-----última línea-----