

Nota N° 070-CNFV-DFV-DNFD-2024
Panamá, 11 de diciembre de 2024

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**


De: **MAGISTER URIEL B. PÉREZ M.**
Director Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

REVISIÓN DE SEGURIDAD DEL USO DE INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO/GLUCOSA TIPO 2 (SGLT2) (CANAGLIFLOZINA, DAPAGLIFLOZINA, EMPAGLIFLOZINA) Y LOS RIESGOS POTENCIALES DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA PROLONGADA O INCIDENTAL A PESAR DE LA INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES ADULTOS CON DIABETES TIPO 2.

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

La Autoridad Reguladora de Medicamentos de Canadá, Health Canada, comunica sobre la revisión de seguridad relacionada al uso de inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa tipo 2 (SGLT2) y la evaluación de los riesgos potenciales de cetoacidosis diabética prolongada o incidental a pesar de la interrupción de tratamiento en pacientes adultos con diabetes tipo 2.

La cetoacidosis diabética (DKA, por sus siglas en inglés) es una complicación grave y potencialmente mortal de la diabetes que se desarrolla cuando el cuerpo descompone la grasa para obtener energía, lo que provoca una acumulación de cetonas en la sangre. El aumento de los niveles de cetonas en la sangre puede provocar síntomas como dificultad para respirar, dolor de estómago, náuseas y vómitos, confusión, cansancio, pérdida de apetito y sed excesiva. Los casos graves de DKA pueden provocar coma. La cetoacidosis diabética puede afectar a cualquier persona con diabetes, pero no es común en personas con diabetes tipo-2.

En 2016, Health Canada revisó el riesgo potencial de DKA en pacientes que usan inhibidores de SGLT2 y concluyó que esta clase de medicamentos puede aumentar el riesgo de DKA. En ese momento, se actualizó la monografía (ficha técnica) para todos los productos inhibidores de SGLT2 para incluir este riesgo, así como los síntomas asociados con la DKA y recomendaciones sobre qué hacer si los pacientes experimentaban estos síntomas. La cetoacidosis diabética generalmente se resuelve dentro de las 48 horas con el tratamiento estándar, incluida la interrupción de la medicación.

En 2023, después que un fabricante solicitara una actualización de etiqueta para los productos que contienen canagliflozina [Invokana (canagliflozina) e Invokamet (canagliflozina/metformina)] para incluir el riesgo de DKA prolongada a pesar de suspender el tratamiento como parte del manejo estándar de la DKA, Health Canada revisó este riesgo potencial para determinar la necesidad de cambios en la etiqueta de todos los fármacos inhibidores de SGLT2. Health Canada también revisó el riesgo potencial de cetoacidosis diabética incidente después de la interrupción temporal del tratamiento antes de los procedimientos para los inhibidores de SGLT2 para determinar el momento óptimo para suspender estos medicamentos antes de la cirugía programada.

En esta revisión, se consideró que la DKA era prolongada si comenzaba durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 y duraba 3 o más días después de interrumpirse el tratamiento como parte del tratamiento estándar. La DKA incidente se produjo después de interrumpirse el tratamiento con inhibidores de SGLT2 antes de una cirugía planificada y mientras el paciente se recuperaba de la cirugía. Los pacientes a menudo necesitan ayunar

antes de la cirugía u otros procedimientos invasivos, lo que también puede aumentar el riesgo de DKA en pacientes con diabetes tipo 2.

Los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 son una clase de medicamentos recetados autorizados en Canadá para usarse junto con dieta y ejercicio, para reducir los niveles de azúcar en sangre en adultos con diabetes tipo 2. Algunos inhibidores de SGLT2 también están autorizados para tratar la insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal crónica en pacientes con o sin diabetes.

Hallazgos de la revisión de seguridad

- Health Canada revisó la información disponible a partir de búsquedas en las bases de datos nacionales e internacionales y literatura científica.
- **Cetoacidosis diabética prolongada después de suspender el tratamiento con inhibidores de SGLT2 como parte del tratamiento estándar de la cetoacidosis diabética.**
 - ✓ Health Canada revisó 167 casos (144 canadienses y 23 internacionales) de DKA en pacientes adultos con diabetes tipo 2 que tomaban inhibidores de SGLT2 y en los que el tratamiento se interrumpió cuando se sospechó o confirmó DKA (67 en pacientes tomando empagliflozina, 31 en pacientes que tomaban dapagliflozina y 69 en pacientes que tomaban canagliflozina). Veintiséis (26) de los 167 casos (3 canadienses) procedían de la literatura publicada.
 - ✓ La cetoacidosis diabética se prolongó en más de la mitad de los casos canadienses a pesar de suspender el tratamiento con inhibidores de SGLT2.
 - ✓ La cetoacidosis diabética duró 18 días en un paciente canadiense que tomaba dapagliflozina. Hubo 6 casos canadienses de DKA que duraron más de 10 días en pacientes que tomaban canagliflozina, que incluyeron 1 caso en el que la DKA duró 21 días. No hubo casos de DKA que duraran más de 10 días en pacientes que tomaban empagliflozina.
 - ✓ La revisión de Health Canada no pudo confirmar un vínculo definitivo entre el uso de inhibidores de SGLT2 y la DKA prolongada a pesar de haber suspendido el tratamiento, debido a que otros factores, como enfermedad hepática o renal preexistente, ingesta restringida de alimentos, estrés por la cirugía, deshidratación y otros medicamentos, pueden haber estado involucrados en la prolongación de la DKA. Sin embargo, no se pudo descartar un posible vínculo.
- **Incidente de cetoacidosis diabética después de suspender el tratamiento antes de la cirugía programada.**
 - ✓ Health Canada revisó 44 casos (10 canadienses y 34 internacionales) de la literatura publicada de DKA después de una cirugía en pacientes adultos con diabetes tipo 2 que tomaban inhibidores de SGLT2 en los que el tratamiento se interrumpió temporalmente antes de la cirugía (22 en pacientes que tomaban empagliflozina, 7 en pacientes que tomaban dapagliflozina y 15 en pacientes que tomaban canagliflozina). Cuarenta y uno de los 44 casos revisados fueron en pacientes que interrumpieron el tratamiento con inhibidores de SGLT2, 2 días antes o menos, antes de la cirugía (20 de los 22 pacientes que tomaban dapagliflozina y todos los pacientes que tomaban canagliflozina).
 - ✓ No se encontró relación entre el número de días antes de la cirugía en que se suspendió el tratamiento con inhibidores de SGLT2 y la aparición de DKA.

- ✓ Health Canada también revisó cinco estudios epidemiológicos que indicaron que suspender temporalmente el tratamiento con inhibidores de SGLT2 durante un período más prolongado antes de la cirugía puede reducir el riesgo de DKA incidente después de la cirugía en un 30-50%. Sin embargo, ninguno de estos estudios investigó el momento óptimo para suspender temporalmente el tratamiento con inhibidores de SGLT2 antes de la cirugía y hubo limitaciones en los estudios.
- ✓ Según la farmacología de los inhibidores de SGLT2, es razonable suspender el tratamiento al menos 3 días antes de la cirugía u otro procedimiento invasivo que requiera ayuno prolongado para garantizar que el medicamento tenga tiempo suficiente para eliminarse del organismo.

Conclusiones y acciones

- Si bien no se pudo confirmar un vínculo definitivo, la revisión de la información disponible por parte de Health Canada no pudo descartar un posible efecto de la clase de medicamentos en el riesgo de DKA prolongada a pesar de suspender el tratamiento con inhibidores de SGLT2 como parte del tratamiento estándar en pacientes adultos con diabetes tipo 2.
- La revisión de la información disponible por parte Health Canada también identificó una serie de casos de DKA incidentes después de una cirugía en pacientes adultos con diabetes tipo 2 que tomaban inhibidores de SGLT2 y en los que el tratamiento se interrumpió temporalmente 2 días o menos antes de la cirugía.
- Para reducir el riesgo de potencial de DKA, Health Canada recomienda suspender el tratamiento con inhibidores de SGLT2 al menos 3 días antes de una cirugía u otros procedimientos invasivos que requieran ayuno prolongado, lo que coincide con las recomendaciones de las asociaciones canadienses e internacionales de diabetes y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos. Health Canada también recomienda controlar la DKA después de la cirugía o el procedimiento, y que la decisión de reiniciar el tratamiento con inhibidores de SGLT2 la tome el profesional de la salud.
- Health Canada está trabajando con los fabricantes para actualizar y alinear la monografía (ficha técnica) de los inhibidores de SGLT2 para incluir una advertencia sobre el riesgo de DKA prolongada a pesar de suspender el tratamiento como parte del manejo estándar de DKA en pacientes adultos con diabetes tipo 2, y una recomendación de suspensión temporal del tratamiento antes de un procedimiento quirúrgico.

Situación en Panamá

Actualmente en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados productos comerciales que contienen como principio activo canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina [inhibidores cotransportador de sodio/glucosa tipo 2 (SGLT2)] sólo o en combinación.

A la fecha, el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) no ha recibido reporte de sospecha de reacciones adversas asociado al uso de inhibidores de la SGLT2 y la presentación de acidosis diabética prolongada o incidente a pesar de la interrupción de tratamiento en pacientes adultos con diabetes tipo 2.

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, a través del CNFV, emitió las siguientes notas de seguridad de medicamento relacionada con el uso de los inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa tipo 2 (SGLT2), las mismas se encuentran publicadas en la página web del Ministerio de Salud, procedemos a detallar las mismas:

- Nota 079-23/CNFV/DFV/DNFD del 06 de diciembre de 2023, titulada: “Actualización de la información de seguridad de dapagliflozina; dapagliflozina-metformina; dapagliflozina-saxagliptina: riesgo de fimosis adquirida y fimosis (EPITT)”.
- Nota 077-20/CNFV/DFV/DNFD del 27 de noviembre de 2020, titulada: “La FDA elimina el recuadro de advertencia sobre el riesgo de amputaciones de piernas y pies del medicamento para la diabetes canagliflozina (Invokana, Invokamet, Invokamet XR)”.
- Nota 029-20/CNFV/DFV/DNFD del 29 de junio de 2020, titulada: “Inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa (SGLT2): Nueva información de una relación conocida entre los inhibidores del SGLT2 y cetoacidosis diabética en pacientes sometidos a cirugía”.
- Nota 086/CNFV/DFV/DNFD del 27 de septiembre de 2018, titulada: “Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2)- Evaluación del riesgo de inflamación del páncreas (pancreatitis aguda y crónica)”.
- Nota 085/CNFV/DFV/DNFD del 27 de septiembre de 2018, titulada: “Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2)- Evaluación del riesgo potencial de infección poco frecuente pero grave en los genitales”.
- Nota 023/CNFV/DFV/DNFD del 24 de abril de 2018, titulada: “Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2)- Evaluación potencial de una condición cerebral rara (síndrome de encefalopatía posterior reversible) en pacientes que han desarrollado cetoacidosis diabética”.
- Nota 166/CNFV/DFV/DNFD del 14 de noviembre de 2017, titulada: “Riesgos asociados a los antidiabéticos inhibidores de la SGLT2: Amputaciones traumáticas y cetoacidosis diabética”.
- Nota 143/CNFV/DFV/DNFD del 25 de octubre de 2017, titulada: “Canagliflozina y dapagliflozina: Advertencias reforzadas sobre riesgo de daño renal”.
- Nota 085/CNFV/DFV/DNFD del 11 de agosto de 2017, titulada: “Revisión de seguridad de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2) y el riesgo potencial de cetoacidosis diabética”.
- Nota 083/CNFV/DFV/DNFD del 07 de agosto de 2017, titulada: “Revisión de seguridad de inhibidores de cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2) y el riesgo potencial de efectos secundarios graves relacionados con los huesos”.
- Nota 077/CNFV/DFV/DNFD del 09 de junio de 2016, titulada: “Hallazgo en los resultados de ensayos clínicos provisionales con el medicamento para la diabetes canagliflozina (Invokana, Invokamet)”.
- Nota 0030/CNFV/DFV/DNFD del 15 de febrero de 2016, titulada: “Inhibidores de cotransportador de sodio-glucosa (SGLT2) se asocian a infecciones del tracto genitourinario”.
- Nota 0012/CNFV/DFV/DNFD del 15 de enero de 2016, titulada: “Canagliflozina: incremento en el riesgo de fractura y disminución de la densidad mineral ósea”.
- Nota 0066/CNFV/DFV/DNFD del 04 de junio de 2015, titulada: “Inhibidores del cotransportador sodio glucosa 2 (SLGT2) para tratar la diabetes tipo II: Riesgo de deshidratación y cetoacidosis”.

Recomendaciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia:

- Tomar en cuenta que la revisión de seguridad llevada a cabo por Health Canada concluyó que no se puede descartar el riesgo de cetoacidosis prolongada a pesar de suspender el tratamiento con inhibidores de SGLT2, como parte del tratamiento estándar en pacientes adultos con diabetes tipo 2.
- Para reducir el riesgo de potencial de cetoacidosis diabética se recomienda suspender el tratamiento con inhibidores de SGLT2 al menos 3 días antes de una cirugía u otros procedimientos invasivos que requieran ayuno prolongado.
- Se solicita a los laboratorios fabricantes de productos comerciales que contienen como principio activo canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina, incluir la información de seguridad descrita en esta nota de seguridad en la ficha técnica o monografía del producto y en el prospecto o inserto sobre el riesgo potencial de cetoacidosis diabética prolongada o incidental a pesar de la interrupción de tratamiento en pacientes adultos con diabetes tipo 2.

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas comunicará este posible riesgo a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/información-salud/alertas-u-comunicados>).

Ante las sospechas de reacciones adversas y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSa), a través de los formularios correspondientes. Se les recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net) para las sospechas de reacciones adversas y (<https://faddi-minsa.panamadigital.gob.pa/login>) para las sospechas de fallas terapéuticas.

Para finalizar, le agradecemos tomar en consideración la información comunicada en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales de la salud y pacientes.

Fuentes de Información:

- Agencia Reguladora de Medicamentos de Canadá, (Health Canada), [en línea] <<https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR1724175682293%20>> [Consultada: 11/12/24]
- Base de Datos de Registro Sanitario de Medicamentos y Productos Similares de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 11/12/24]
- Base de Datos de Notificaciones de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 11/12/24]

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

JA/ia-----última línea-----

Id