

REVISIÓN DE LAS GLIFLOZINAS: NUEVAS EVIDENCIAS Y LUGAR EN TERAPÉUTICA

SUMARIO

- ▶ INTRODUCCIÓN
- ▶ MECANISMO DE ACCIÓN Y EFICACIA HIPOGLUCEMIANTE
- ▶ ENSAYOS CLÍNICOS DE SEGURIDAD CARDIOVASCULAR
- ▶ LIMITACIONES DE LOS ENSAYOS DE SEGURIDAD CARDIOVASCULAR
- ▶ GLIFLOZINAS EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA
- ▶ EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN RENAL
- ▶ EFECTOS ADVERSOS
- ▶ ¿QUÉ DICEN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA?
- ▶ LUGAR EN TERAPÉUTICA
- ▶ CONSIDERACIONES PRÁCTICAS EN EL USO DE GLIFLOZINAS
- ▶ BIBLIOGRAFÍA

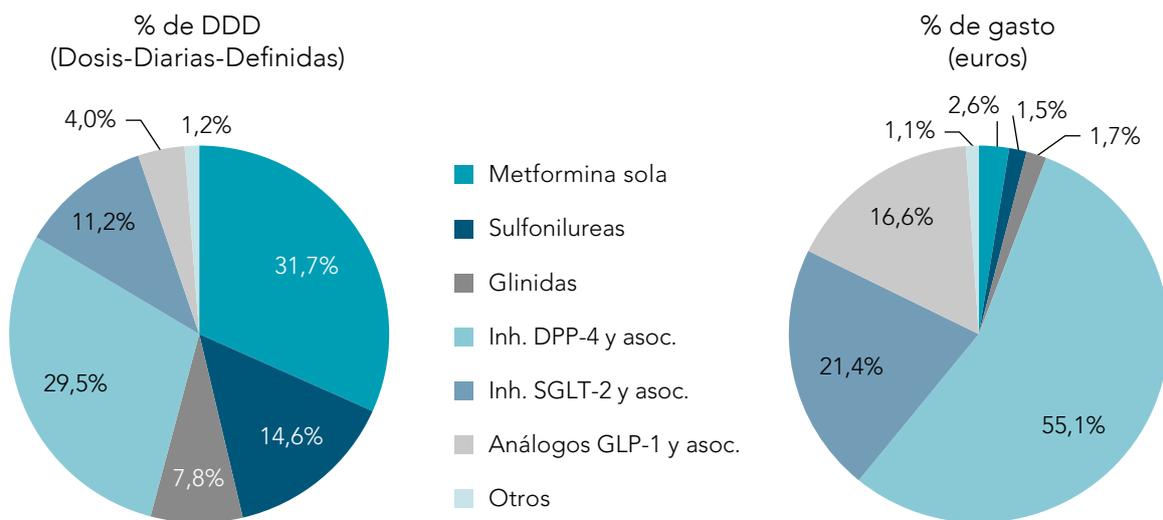
INTRODUCCIÓN

El tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tiene como objetivo evitar las consecuencias de la hiperglucemia, mejorar la calidad de vida, prevenir las complicaciones micro y macrovasculares y prolongar la supervivencia de los pacientes¹⁻³. Sin embargo, no todos los antidiabéticos han mostrado beneficios cardiovasculares (CV), incluso algunos se han mostrado perjudiciales⁴. De hecho, un metanálisis⁵ publicado en 2007 asociaba el uso de rosiglitazona con un incremento del riesgo de infarto de miocardio.

Ante la incertidumbre sobre los potenciales efectos adversos CV de los fármacos antidiabéticos, las Agencias reguladoras^{6,7} desde 2008 han exigido a los nuevos antidiabéticos no insulínicos que se comercializan, la demostración de que no aumentan el riesgo CV de manera inaceptable respecto a placebo, mediante ensayos clínicos aleatorizados de seguridad cardiovascular (ECA-CV). A partir de esa fecha, se han publicado numerosos ECA-CV con los nuevos fármacos disponibles: gliptinas, gliflozinas y agonistas del receptor del *Glucagon-Like-Peptide-1* (arGLP1), aunque la metodología empleada ha sido objeto de debate y sus resultados heterogéneos^{1,3}.

La comercialización de los nuevos fármacos no insulínicos y las nuevas evidencias disponibles han tenido un impacto importante en el perfil de prescripción de fármacos en la DM2. En la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) esto ha supuesto un desplazamiento en la utilización de la metformina como monofármaco y las sulfonilureas, a otras familias de antidiabéticos no insulínicos o asociaciones (ver gráfico 1). En los tres últimos años, el consumo global de fármacos no insulínicos ha aumentado solo un 0,97% en el nº de dosis, pero se ha producido un incremento del 16,55% en el gasto farmacéutico, lo que supone más de 6 millones de euros.

Gráfico 1. Prescripción de antidiabéticos no insulínicos en la CAPV (año 2019)



Datos procedentes del Sistema de Información del Servicio de Prestaciones Farmacéuticas de la Dirección de Farmacia del Departamento de Salud del Gobierno Vasco (año 2019).

En el caso de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), denominados genéricamente "gliflozinas", los resultados de los ensayos de seguridad CV han propiciado, a su vez, la realización de ECA en insuficiencia cardíaca y en nefropatía diabética^{3,8}.

El objetivo de este boletín es revisar los resultados de los ensayos clínicos realizados con los iSGLT-2, así como sus principales efectos adversos y su lugar en terapéutica. El siguiente boletín INFAC abordará el lugar en terapéutica de los arGLP-1.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFICACIA HIPOGLUCEMIANTE

Las gliflozinas inhiben de forma selectiva y reversible el cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), lo que reduce la reabsorción de glucosa a nivel renal, aumentando su eliminación en orina y reduciendo la glucemia; esto implica que su eficacia hipoglucemiante está condicionada a la conservación de una adecuada función renal¹. No alteran la producción endógena normal de glucosa en respuesta a la hipoglucemia y actúan con independencia de la secreción de insulina y de la acción de la misma^{9,10}.

Las gliflozinas reducen la HbA1c del orden de un 0,6-0,9% en monoterapia y 0,3-0,6% en biterapia, dependiendo del nivel basal de glucemia. No producen hipoglucemias y disminuyen una media de 2-3 kg de peso, que se mantiene a los 2 años. Además, disminuyen la presión arterial y producen diuresis osmótica¹¹.

Actualmente están comercializados cuatro principios activos de este grupo terapéutico: canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina y más recientemente, ertugliflozina.

ENSAYOS CLÍNICOS DE SEGURIDAD CARDIOVASCULAR

Hasta el momento, se han publicado 4 ECA (EMPA-REG¹², CANVAS¹³, DECLARE-TIMI 58¹⁴ y VERTIS CV¹⁵) diseñados con el objetivo de descartar un incremento de la incidencia de eventos cardiovasculares de las gliflozinas. Se trata de ensayos de no inferioridad frente a placebo que han utilizado como variable de resultado principal la variable combinada del primer evento cardiovascular mayor (MACE), compuesta por muerte de origen cardiovascular o infarto agudo de miocardio no fatal (IAM) o ictus no fatal en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o con alto riesgo cardiovascular (ver tabla 1).

En el ensayo EMPA-REG¹², empagliflozina en pacientes con DM2 con enfermedad cardiovascular establecida, mostró una reducción significativa de los eventos MACE respecto a placebo [HR 0,86 (0,74-0,99)]. Analizando los componentes de la variable principal, el beneficio observado con empagliflozina fue debido a la reducción de la muerte de origen cardiovascular pero no hubo reducción de los infartos de miocardio ni de los ictus no fatales. Se observó una reducción significativa en la hospitalización por insuficiencia cardiaca con empagliflozina respecto a placebo (ver tabla 1).

En el ensayo CANVAS¹³, canagliflozina en pacientes con DM2 con enfermedad cardiovascular establecida o con varios factores de riesgo cardiovascular, mostró una reducción significativa de eventos MACE respecto a placebo [HR 0,86 (0,75-0,97)], sin reducir significativamente ninguno de los tres componentes de la variable principal. Se observó una reducción significativa en la hospitalización por insuficiencia cardiaca con canagliflozina respecto a placebo. Aunque el estudio no tenía potencia estadística para evaluar los efectos renales, se observó un posible beneficio con canagliflozina respecto a placebo (ver apartado de efectos renales). Por otra parte, se observó un incremento del riesgo de amputación de los dedos de los pies (6,3 versus 3,4 casos por 1000 pacientes-año con canagliflozina y placebo respectivamente).

En el ensayo DECLARE-TIMI 58¹⁴, dapagliflozina en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o con varios factores de riesgo cardiovascular, no demostró una reducción significativa de eventos MACE respecto a placebo [HR 0,93 (0,84-1,03)]. En la segunda variable principal combinada (muerte por causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca), dapagliflozina mostró una reducción significativa respecto a placebo [HR 0,83 (0,73-0,95)]. Este beneficio fue debido a la reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, ya que no mostró beneficio en la mortalidad cardiovascular. También se observaron beneficios significativos con dapagliflozina en la reducción de eventos renales (ver tabla 1).

Un metanálisis¹⁶ de los 3 estudios anteriores concluye que las gliflozinas presentan un beneficio modesto en la prevención de eventos MACE en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida y no se observa beneficio en aquellos que no la padecen. También reducen el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca, así como el riesgo de progresión renal en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Ertugliflozina es la gliflozina más recientemente comercializada¹⁷. En el ensayo VERTIS CV¹⁵, ertugliflozina en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida no demostró una reducción significativa de eventos MACE respecto a placebo [HR 0,97 (0,85-1,11)]. Este ensayo cuestiona si la reducción de los eventos MACE es un efecto de clase de las gliflozinas. También se observó una reducción de las hospitalizaciones por IC respecto a placebo, pero no se observó beneficio en la mortalidad cardiovascular ni en la reducción de eventos renales (ver tabla 1).

Tabla 1. Características y resultados cardiovasculares y renales de las gliflozinas en pacientes con DM2

Estudio	EMPA-REG OUTCOME ¹²	CANVAS y CANVAS-R ¹³	DECLARE-TIMI 58 ¹⁴	VERTIS CV ¹⁵	CREDESCENCE ²⁴	DAPA CKD ²⁵	DAPA-HF ²²	EMPEROR-REDUCED ²³
Nº de pacientes incluidos (n)	7020	10,142	17,160	8,246	4,401	4,304	4,744	3,730
Fármaco	Empagliflozina 10 o 25 mg	Canagliflozina 100 o 300 mg	Dapagliflozina 10 mg	Ertugliflozina 5 o 15 mg	Canagliflozina 100 mg	Dapagliflozina 10 mg	Dapagliflozina 10 mg	Empagliflozina 10 mg
Comparador	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Criterios de inclusión	Enfermedad cardiovascular establecida	Enfermedad cardiovascular establecida o alto riesgo cardiovascular	Enfermedad cardiovascular establecida o alto riesgo cardiovascular	Enfermedad cardiovascular establecida	Enfermedad renal crónica con albuminuria >300-5000 mg/g y FGe: 30 a <90 ml/min/1,73m ²	Enfermedad renal crónica con albuminuria ≥200-≤5000 mg/g y FGe: ≥25 a ≤75 ml/min/1,73m ² .	Insuficiencia cardiaca NYHA II-IV, con fracción eyección <40%, FGe>30, NT-proBNP> 600 pg/ml (o >400 pg/ml si son hospitalizados por IC en los 12 meses anteriores)	Insuficiencia cardiaca NYHA II-IV, con fracción eyección <40%, NT-proBNP (> 600; >1.000; >2.500 pg/ml en función de las cifras de fracción de eyección)
ECV establecida (%)	99,2%	65,6%	40,6%	100%	50,4%	37,4%		
Edad media (años)	63	63	64	64	63	62	66	67
HbA1c media basal (%)	8,1%	8,2%	8,3%	8,2%	8,3%			
Historia de insuficiencia cardiaca (%)	10%	14,4%	10%	23,7%	14,8%	10,8%	100%	100%
FGe (ml/min/1,73 m ²)	74	76,5	85,2	76,1	56,2	43,1	66	62
FGe < 60 ml/min/1,73 m ² (%)	25,9%	20,1%	7%	21,9%	58,9%	89,5%	40,6%	48,3%
Mediana de seguimiento (años)	3,1	2,4	4,2	3	2,6	2,4	1,5 (18,2 meses)	1,3 (16 meses)
Variable principal	MACE-3P	MACE-3P	MACE-3P Muerte CV/ hospitalización IC	MACE-3P	Variable combinada de empeoramiento de enfermedad renal o muerte por causa renal o cardiovascular	Variable combinada de empeoramiento de enfermedad renal o muerte por causa renal o cardiovascular	Hospitalización por IC o visita urgente con terapia IV para insuficiencia cardiaca o muerte CV	Hospitalización por IC o muerte CV

Estudio	EMPA-REG OUTCOME ¹²	CANVAS y CANVAS-R ¹³	DECLARE-TIMI 58 ¹⁴	VERTIS CV ¹⁵	CREDENCE ²⁴	DAPA CKD ²⁵	DAPA-HF ²²	EMPEROR-REDUCED ²³
Resultados de la variable principal	37,4 vs 43,9 eventos por 1.000 pacientes/año HR 0,86 (0,74-0,99) NNT: 62	26,9 vs 31,5 eventos por 1.000 pacientes/año HR 0,86 (0,75-0,97) NNT: 62	22,6 vs 24,2 eventos por 1.000 pacientes/año HR 0,93 (0,84-1,03) Muerte CV u hospitalización IC: HR 0,83 (0,73-0,95).	39 vs 40 eventos por 1.000 pacientes/año HR 0,97 (0,85-1,11)	43,2 vs. 61,2 eventos por 1.000 pacientes/año HR 0,70 (0,59-0,82) NNT: 22	46 vs 75 eventos por 1.000 pacientes/año HR 0,61 (0,51-0,72) NNT: 19	11,6 vs 15,6 eventos por 100 pacientes/año HR 0,74 (0,65-0,85) NNT: 21	15,8 vs 21,0 eventos por 100 pacientes/año HR 0,75 (0,65-0,86)
Mortalidad cardiovascular	HR 0,62 (0,49-0,77)	HR 0,87 (0,72-1,06)	HR 0,98 (0,82-1,17)	HR 0,92 (0,77-1,11)	HR 0,78 (0,61-1,00) MACE-3P: HR 0,80 (0,67-0,95)	HR 0,81 (0,58-1,12)	HR 0,82 (0,69-0,98)	HR 0,92 (0,75-1,12)
Mortalidad por cualquier causa	HR 0,68 (0,57-0,82)	HR 0,87 (0,74-1,01)	HR 0,93 (0,82-1,04)	HR 0,93 (0,80-1,08)	HR 0,83 (0,68-1,02)	HR 0,69 (0,53-0,88)	HR 0,83 (0,71-0,97)	HR 0,92 (0,77-1,10)
Hospitalización por IC	HR 0,65 (0,50-0,85)	HR 0,67 (0,52-0,87)	HR 0,73 (0,61-0,88).	HR 0,70 (0,54-0,90)	HR 0,61 (0,47-0,80)	Muerte CV u hospitalización por IC: HR 0,71 (0,55-0,92)	HR 0,70 (0,59-0,82)	HR 0,69 (0,59-0,81)
Variable combinada renal*	HR 0,54 (0,40-0,75)	HR 0,60 (0,47-0,77)	HR 0,53 (0,43-0,66) HR 0,76 (0,67-0,87) con muerte CV	HR 0,81 (0,63-1,04)	HR 0,66 (0,53-0,81); NNT 28	HR 0,56 (0,45-0,68); IC: HR 0,71 (0,55-0,92)	HR: 0,71 (0,44-1,16)	HR: 0,50 (0,32-0,77)

CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardiaca; NYHA: New York Heart Association; MACE-3P "Major Adverse Cardiovascular Events": variable combinada de muerte de origen cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal o ictus no fatal; HR: hazard ratio; FGe: filtración glomerular estimada.

* Variable combinada renal: varía en los diferentes ensayos, en general engloba duplicación cifras creatinina o reducción de $\geq 50\%$ en el FGe, enfermedad renal terminal o muerte por causa renal o cardiovascular.

Aunque los resultados de los ensayos se han mostrado favorables, al interpretarlos hay que tener en cuenta algunas limitaciones que condicionan su validez externa y su extrapolación a la práctica clínica real¹⁸:

- a) Población incluida: los ensayos se han realizado en población de muy alto riesgo de sufrir eventos cardiovasculares, para poder tener resultados en un periodo de tiempo relativamente breve; sin embargo, hay pocos datos sobre el beneficio cardiovascular en pacientes de bajo riesgo, por lo que los resultados no son extrapolables a la población general¹¹. La mayoría de los pacientes estaban tratados con metformina y tenían unas cifras de HbA1c superiores al 7%.
- b) Resultados discrepantes en los componentes de la variable principal: existen discordancias entre el resultado de la variable principal y sus componentes. En el estudio CANVAS¹³ (canagliflozina), ninguno de los componentes de la variable principal presentaba diferencias significativas respecto a placebo. En el estudio EMPA-REG¹² (empagliflozina) los resultados favorables en la variable MACE se alcanzaron debido a la reducción de la mortalidad cardiovascular, sin que se observaran beneficios para las variables de infarto no fatal e ictus no fatal^{10,12}.
- c) Asignación de eventos: todas las muertes de causa incierta (en las que no estaba bien documentada la causa no vascular) se clasificaron como muerte de causa cardiovascular, a pesar de existir diferencias en la definición de muerte cardiovascular entre los distintos estudios^{1,18}, lo que puede tener influencia en los resultados. Por ejemplo, en el análisis de sensibilidad del ensayo EMPA-REG¹² que excluyó las muertes no evaluables no se confirmó el beneficio en los MACE de empagliflozina¹⁸.
- d) Variabilidad geográfica: Se han visto diferentes resultados en función de la región geográfica. En el caso de empagliflozina, aunque el resultado global combinando todas las regiones alcanzó la significación estadística de superioridad frente a placebo, destacan los mejores resultados en Latinoamérica, pero sin mostrar diferencias en Europa ni en Norteamérica¹⁹.
- e) Otras limitaciones: conflictos de interés de los investigadores, cambios de protocolo que se han dado en algunos ensayos, etc¹⁸.

CONCLUSIÓN PARCIAL:

Los estudios de seguridad cardiovascular muestran que las gliflozinas son seguras desde el punto de vista cardiovascular. Además, empagliflozina y canagliflozina han mostrado beneficios en los eventos MACE en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, pero sin beneficio en los pacientes que no la presentan.

Canagliflozina se ha asociado a mayor riesgo de amputaciones.

GLIFLOZINAS EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

En los 4 ensayos de seguridad cardiovascular se observó una reducción de la hospitalización por insuficiencia cardiaca (IC) con las gliflozinas respecto a placebo (variable secundaria). La mayoría de los pacientes en estos ensayos no presentaban IC, por lo que el beneficio de las gliflozinas sugiere en gran medida la prevención de IC¹²⁻¹⁵. Como ya se ha mencionado, en el metaanálisis¹⁶ también se observó una reducción del riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca independientemente de la historia previa de IC. Varios estudios observacionales han mostrado también beneficios similares en la reducción de la hospitalización por IC y muerte¹⁹⁻²¹.

En octubre de 2019 se publicó el estudio DAPA-HF²² para estudiar el beneficio de dapagliflozina en pacientes con IC. Es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en el que participaron 4.744 pacientes con insuficiencia cardiaca NYHA II-IV, fracción de eyección <40%, con o sin DM2 (el 41,8% de los pacientes tenían DM2). Los pacientes continuaron recibiendo la terapia estándar para la IC (IECA, ARA-II, beta-bloqueantes, antagonistas de la aldosterona o sacubitrilo-valsartán) y en el caso de los pacientes con DM2, continuaron su tratamiento antidiabético.

La variable principal fue una variable combinada: empeoramiento de la IC (hospitalización o visita a urgencias que requería terapia IV para la IC) o muerte por causa cardiovascular. Se observó una reducción de eventos con dapagliflozina respecto a placebo [HR 0,74 (0,65-0,85)], así como una reducción en ambos componentes

de la variable principal (ver tabla 1). Respecto a las variables secundarias, el uso de dapagliflozina mejoró la percepción de los síntomas de la IC por parte de los pacientes, así como la mortalidad por cualquier causa [HR 0,83 (0,71-0,97)]. No hubo diferencias significativas en la variable empeoramiento de la función renal²². En cuanto al análisis por subgrupos preespecificados, tampoco hubo diferencias entre ellos, incluidos los pacientes con o sin DM2. La excepción son los pacientes con NYHA III-IV que parecen beneficiarse menos que los de NYHA II.

En agosto de 2020 se ha publicado el estudio EMPEROR-Reduced²³ para estudiar el beneficio de empagliflozina en pacientes con IC. Es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en el que participaron 3.730 pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA II-IV, fracción de eyección <40%, con o sin DM2 (el 49,8% de los pacientes tenían DM2). Al igual que en el ECA anterior, los pacientes continuaron recibiendo la terapia estándar para la IC y su tratamiento antidiabético en el caso de los pacientes con DM2.

La variable principal fue una variable combinada: hospitalización por IC o muerte por causa cardiovascular. Se observó una reducción de eventos con empagliflozina respecto a placebo [HR 0,75 (0,65-0,86)]. Esta reducción fue debida a las hospitalizaciones por IC ya que no se observó una reducción de la mortalidad cardiovascular (ver tabla 1). Respecto a las variables secundarias, el uso de empagliflozina redujo las hospitalizaciones por IC (primeras hospitalizaciones y recurrentes) y redujo el empeoramiento de la filtración glomerular estimada (FGe). También mejoró la variable combinada renal. No hubo diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa [HR 0,92 (0,77-1,10)]. Estos resultados se observaron en pacientes con o sin DM2²³.

CONCLUSIÓN PARCIAL:

Las gliflozinas han mostrado reducir las hospitalizaciones por IC en pacientes con DM2 de alto riesgo cardiovascular, independientemente de los antecedentes de IC.

En pacientes con IC y fracción de eyección reducida, las gliflozinas reducen las hospitalizaciones por IC en pacientes con o sin DM2.

EFFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN RENAL

En los ensayos de seguridad cardiovascular CANVAS¹³ y DECLARE-TIMI 58¹⁴ se observó un beneficio en la función renal (variables secundarias) con las gliflozinas. Posteriormente en el metanálisis¹⁶ que incluyó los estudios EMPA-REG¹², CANVAS¹³ y DECLARE-TIMI¹⁴ se observó una reducción de la progresión a nefropatía de un 45% [HR 0,55 (0,48-0,64)] en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Este beneficio depende de la situación renal basal, siendo menor en aquellos pacientes con enfermedad renal más severa, aunque los pacientes con FGe <60 ml/min/1,73 m² estaban poco representados en los ensayos clínicos.

Posteriormente, se publicó el ensayo CREDENCE²⁴, diseñado para evaluar los efectos renales de canagliflozina en pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica (ERC). Participaron 4.401 pacientes con FGe entre 30-90 ml/min/1,73 m² (media: 56,2 ml/min/1,73 m²), albuminuria >300-5000 mg/g (mediana 927 mg/g) y en tratamiento con IECA o ARA-II, aleatorizados a recibir canagliflozina 100 mg o placebo. El ensayo fue interrumpido prematuramente tras una mediana de seguimiento de 2,6 años. Se observó una reducción estadísticamente significativa con canagliflozina respecto a placebo en la variable principal combinada: empeoramiento a enfermedad renal terminal (diálisis, trasplante o FGe <15 ml/min/1,73 m²), duplicación de los niveles de creatinina sérica o muerte por causa renal o cardiovascular [HR 0,70 (0,59-0,82)]. También se observó un aumento significativo de cetoacidosis euglucémicas e infecciones genitales con canagliflozina. A diferencia del estudio CANVAS¹³, en el CREDENCE²⁴ no se observó mayor frecuencia de amputaciones; sin embargo, hay que tener en cuenta que los pacientes con factores de riesgo de amputaciones fueron excluidos del ensayo.

En septiembre de 2020, se ha publicado el ensayo DAPA-CKD²⁵, diseñado para evaluar los efectos renales de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), con o sin DM2. Han participado 4.304 pacientes con FGe entre 25-75 ml/min/1,73 m² (media: 43,1 ml/min/1,73 m²), albuminuria 200-5000 mg/g (mediana 949 mg/g) y en tratamiento con IECA o ARA-II, aleatorizados a recibir dapagliflozina 10 mg o placebo. El ensayo fue interrumpido prematuramente tras una mediana de seguimiento de 2,4 años. Se observó una reducción estadísticamente significativa con dapagliflozina respecto a placebo en la variable principal combinada: empeoramiento de al menos 50% en el FGe, enfermedad renal terminal o muerte por causa renal o cardiovascular [HR 0,61 (0,51-0,72)]. También se observó una reducción significativa en la variable compuesta

de muerte cardiovascular u hospitalización por IC, así como en la mortalidad por cualquier causa (ver tabla 1). No se observaron diferencias en las amputaciones y cetoacidosis entre los que recibieron dapagliflozina y placebo. A diferencia del estudio CREDENCE, se incluyeron también pacientes sin diabetes. El beneficio como protector renal (variable principal) se observó en pacientes con ERC con o sin DM2. No se observaron hipoglucemias severas en los pacientes no diabéticos.

A pesar de que las fichas técnicas de las gliflozinas recomiendan no iniciar el tratamiento en pacientes con FGe por debajo de 60 ml/min/1,73 m² y suspender por debajo de 45 ml/min/1,73 m², el beneficio como protector renal se ha observado también en pacientes con FGe > 25-30 ml/min/1,73 m² en ambos ensayos²⁴⁻²⁵. Se cree que este efecto es multifactorial debido a un efecto renovascular directo y no debido a la reducción de la glucemia¹⁰.

CONCLUSIÓN PARCIAL:

Las gliflozinas han mostrado reducir el deterioro renal en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular.

En pacientes con ERC con o sin DM 2, las gliflozinas retrasan el empeoramiento a enfermedad renal terminal.

EFFECTOS ADVERSOS

A continuación, se exponen los efectos adversos más relevantes que en algunos casos han dado lugar a diversas alertas de seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

- Infecciones genitourinarias. Es el efecto adverso más común, sobre todo en mujeres. Se ha observado un aumento claro en la incidencia de candidiasis vulvovaginal (10-15%), que se produce durante los 4 primeros meses de tratamiento; no es un efecto grave, pero puede limitar la adherencia al tratamiento^{3,8-10,17}. Se suele resolver con tratamientos tópicos. La balanitis en varones se produce con tasas inferiores al 3%⁹. Las infecciones del tracto urinario, en general, leves o moderadas, se han notificado hasta en un 8,8% de los pacientes^{9,11}.
- Gangrena de Fournier o fascitis necrotizante perineal. Es una infección rara, aunque potencialmente mortal. Debido a su baja frecuencia, los casos detectados se han notificado después de su comercialización²⁶, lo que ha motivado una nota de seguridad de la AEMPS²⁷ ordenando la modificación de las fichas técnicas de las gliflozinas para advertir de este riesgo^{9,10,17,28}.
- Hipotensión. Las gliflozinas causan diuresis osmótica y contracción del volumen intravascular. En pacientes de edad avanzada que toman diuréticos, IECA o ARA-II pueden causar hipotensión sintomática, con el consiguiente riesgo de caídas y fracturas¹¹.
- Fallo renal agudo. Aunque se han notificado casos de daño renal agudo asociado al uso de gliflozinas, otros estudios apuntan a que no aumentan el riesgo respecto a otros antidiabéticos o a placebo²⁹. No obstante, se recomienda precaución en pacientes con factores de riesgo y monitorizar la función renal antes de iniciar y durante el tratamiento^{9,10,16,28,29}.
- Cetoacidosis. Se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética, la mayoría de los cuales requirieron hospitalización, lo que ha motivado la difusión de una nota de la AEMPS³⁰. Este riesgo debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl. Antes de iniciar un tratamiento o durante el mismo, se deben considerar las situaciones que pueden predisponer a la cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de dosis de insulina, mal control de la diabetes o ingesta de alcohol^{9,10,28,31}.
- Riesgo de amputación. El tratamiento con canagliflozina puede incrementar el riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores (fundamentalmente los dedos de los pies), lo que ha motivado la difusión de una nota de la AEMPS³². A pesar de que no se ha observado este aumento de riesgo de amputaciones con las demás gliflozinas, no puede descartarse un efecto de clase, puesto que se desconoce el mecanismo causal^{3,9-10,28}. En comparación con los arGLP-1, el uso de iSGLT-2 se asoció con un aumento del doble en el riesgo de amputación de miembros inferiores³¹. Deberán ser cuidadosamente monitorizados aquellos

pacientes que presenten factores de riesgo para amputación, como amputaciones previas, enfermedad vascular periférica o neuropatía preexistente²⁸.

- Fracturas óseas. Se ha observado un leve incremento de fracturas en los pacientes tratados con canagliflozina (1,4-1,5% por año de exposición). Aunque no se ha establecido la relación causal, podría deberse a un aumento de las caídas a consecuencia de la depleción de volumen^{9,11}; este efecto no se ha observado en otros estudios³¹.
- Tumores. La relativa mayor incidencia de tumores de vejiga, próstata y mama en los pacientes con dapagliflozina y empagliflozina, aun no siendo estadísticamente significativa, es un hecho que deberá ser comprobado con estudios a largo plazo^{9,10}. Un metaanálisis reciente no sugiere un efecto perjudicial de las gliflozinas en la incidencia de neoplasias en general o en el cáncer de vejiga en particular³³.

Por último, faltan datos acerca de los efectos de la glucosuria crónica en el tracto urinario¹¹.

¿QUÉ DICEN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA?

En los últimos años, las evidencias derivadas de los ECA con resultados cardiovasculares de los distintos antidiabéticos se han ido incorporando a las guías de práctica clínica (GPC), no solo a las específicas de DM2, sino también a las guías de cardiología (prevención cardiovascular).

En las guías de DM2, en general, la tendencia actual es a incorporar los condicionantes clínicos (ECV, ERC, IC, obesidad...) como factores principales a la hora de seleccionar el segundo antidiabético, ya que metformina continúa siendo de primera elección en todas ellas. Así, tanto las iSGLT-2 como los arGLP-1 aparecen como primera opción en caso de ECV aterosclerótica establecida u obesidad y los iSGLT-2 si existe insuficiencia cardíaca. En el caso de ERC se tiende a dar preferencia a los iSGLT-2 y si éstos no se pueden utilizar debido al filtrado glomerular, se antepone el uso de los arGLP-1^{3,34-36}.

Existe cierta discrepancia a la hora de considerar si en pacientes con los condicionantes anteriores, el uso de estos antidiabéticos debe ser independiente del control glucémico o si deben utilizarse tras el tratamiento en monoterapia con metformina cuando el objetivo glucémico no se ha alcanzado. Así, en el último algoritmo de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS)³⁷ el condicionante clínico prevalece sobre los valores de HbA1c y también otras GPC^{3,35-38} recomiendan "considerar" añadir estos fármacos independientemente del objetivo de HbA1c, mientras que la Soc. Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFyC)³⁹ recomienda añadirlos a metformina si con ésta no se alcanza el objetivo de control glucémico. Sin embargo, en la mayoría de los ECA cardiovasculares la HbA1c basal era superior al 8% y siempre >7%, por lo que en este punto la evidencia no es concluyente.

En las guías de prevención cardiovascular también se han reflejado estos beneficios cardiovasculares observados con los iSGLT-2 y ar-GLP1. Las guías de la European Society of Cardiology⁴⁰ y del American College of Cardiology¹⁹ los recomiendan en pacientes con DM2 y ECV establecida o de muy alto RCV (lesión en órgano diana o múltiples factores de RCV) independientemente del nivel glucémico o del tratamiento previo con metformina, si bien, como se ha señalado anteriormente, la mayoría de los pacientes en los ECA-CV estaban tratados con metformina.

Algunas GPC^{3,35,40} también recomiendan que en los pacientes con ECV establecida o ERC, en caso de no alcanzar el objetivo glucémico, se utilice la terapia con arGLP-1 e iSGLT-2 de forma combinada; sin embargo, no hay ningún ECA que haya estudiado los efectos cardiovasculares de su uso conjunto.

Por su parte, la GPC KDIGO 2020⁴¹ sobre Manejo de Diabetes en Enfermedad Renal Crónica también recomienda como terapia de primera línea las gliflozinas añadidas a la metformina, iniciándolas si el paciente tiene un FGe > 30 ml/min/1,73 m². En caso de que con esta combinación no se consiga el control glucémico se recomienda añadir un arGLP1 como antidiabético preferente.

Por otra parte, las Sociedades de Cardiología⁴² empiezan a recomendar gliflozinas para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos.

Para establecer el lugar en terapéutica de las gliflozinas u otros antidiabéticos, es fundamental la individualización de los objetivos de control de la DM2, adaptándolos a la situación personal y a las características y preferencias de cada paciente³. Para valorar su balance beneficio-riesgo sobre la insuficiencia cardiaca y a nivel renal, además de sus beneficios a nivel cardiovascular, hay que tener en cuenta la incertidumbre acerca de la seguridad a largo plazo, los efectos adversos graves como la cetoacidosis o amputaciones y el coste, por lo que parece prudente recomendar que las gliflozinas se utilicen principalmente en las condiciones en que han mostrado beneficios en los ensayos clínicos. Así, la evidencia actual apoya su uso en:

- Pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (empagliflozina, canagliflozina), cuando no se alcanza el control glucémico con metformina.
- Pacientes con IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$ y NYHA II (dapagliflozina, empagliflozina). En el caso de pacientes no diabéticos, sería una indicación fuera de ficha técnica.
- Pacientes con nefropatía diabética con macroalbuminuria y FGe > 30 ml/min/1,73 m² (canagliflozina, dapagliflozina). Actualmente las fichas técnicas no recomiendan iniciar el tratamiento con gliflozinas si FGe < 60 ml/min/1,73 m², aunque estas restricciones podrían cambiar de acuerdo a los resultados de los ensayos recientemente publicados.

A pesar de que la evidencia es más débil y, dado que con otros antidiabéticos orales no se han observado estos beneficios, parece razonable considerar el uso de gliflozinas en caso de mal control glucémico y añadidas a metformina en pacientes de alto riesgo cardiovascular, con el objetivo de disminuir las hospitalizaciones por IC y los eventos renales. Debido a su efecto sobre el peso, las gliflozinas también serían una opción de tratamiento preferente (al igual que los arGLP1) añadidas a metformina en pacientes con DM2 y obesidad.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS EN EL USO DE GLIFLOZINAS ^{9,10,19}

- Precaución en pacientes con factores de riesgo de amputaciones, arteriopatía, neuropatía periférica y úlceras previas.
- Las fichas técnicas recomiendan no iniciar el tratamiento con gliflozinas si FGe < 60 ml/min/1,73 m² y suspender cuando es < 45 ml/min/1,73 m²; sin embargo, en los ensayos más recientes se han mostrado seguras con FGe $> 25-30$ ml/min/1,73 m². Al inicio del tratamiento se puede dar una disminución modesta del FGe, que no se considera motivo para suspender el tratamiento.
- Precaución en ancianos debido a sus efectos de hipotensión e hipovolemia.
- Corregir la hipovolemia antes de iniciar el tratamiento. Pueden requerir una reducción de la dosis de diuréticos.
- Al añadir una gliflozina, ajustar la dosis de otros antidiabéticos administrados concomitantemente. Puede requerirse la suspensión de sulfonilureas y glinidas y la reducción del 20% de las dosis de insulina basal.
- Suspender el tratamiento si el paciente presenta diarrea, fiebre, vómitos, requiere intervención quirúrgica, hospitalización por enfermedad aguda...
- Advertir a los pacientes de situaciones que predisponen a cetoacidosis diabética y educarles en la identificación de los síntomas.
- Riesgo de infecciones micóticas genitales, principalmente en mujeres, que pueden ser una causa importante de abandono del tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Patxi Ezkurra, médico de familia en el Centro de Salud de Zumaia (Gipuzkoa) y Virginia Bellido, endocrinóloga en el Hospital Universitario de Cruces (Bizkaia), por sus acertados comentarios y sugerencias.

1. Troncoso Mariño A, Villén Romero N. Seguridad cardiovascular de los nuevos antidiabéticos no insulínicos. *Butlletí d'informació terapèutica*. 2018;29(10):65-71. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/boletin_informacion_terapeutica/documents/arxius/bit-vol_29-n10-cast_Seguridad-cardiovascular-nuevos-antidiabeticos.pdf [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
2. Gómez-Peralta F, Escalada San Martín FJ, Menéndez Torre E, Mata Cases M, Ferrer García JC, Ezkurra Loiola P, et al en representación del Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas. Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018; 65(10):611-24. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-pdf-S2530016418301940> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
3. Reyes-García R, Moreno-Pérez O, Tejera-Pérez C, Fernández-García D, Bellido-Castañeda V, López de la Torre Casares M, et al en representación del Grupo de Trabajo de Diabetes-SEEN. Documento de abordaje integral de la diabetes tipo 2. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019;66(7):443-458. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-avance-resumen-documento-abordaje-integral-diabetes-tipo-S2530016419300229> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
4. Nuevos antidiabéticos no insulínicos: seguridad cardiovascular. *Boletín Terapéutico Andaluz*. 2019;34(1):1-9. Disponible en: https://cadime.es/images/documentos_archivos_web/BTA/2019/CADIME_BTA_2019_34_01.pdf [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
5. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71. Disponible en: https://web.uniroma1.it/spec_medint/sites/default/files/original%20sett%2017.pdf [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
6. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus_en.pdf [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
7. Food and Drugs Administration. Type 2 Diabetes Mellitus: Evaluating the Safety of New Drugs for Improving Glycemic Control Guidance for Industry. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/135936/download> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
8. Nuevos hallazgos de resultados cardiovasculares en ECA con antidiabéticos. Ojo de Markov. 2019;80:1-5. Disponible en: https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/cim-sacyl/ojo-markov/nuevos-hallazgos-resultados-cardiovasculares-eca-antidiabet.ficheros/1303567-N%C2%BA%2080_Nuevos%20hallazgos%20de%20resultados%20cardiovasculares.pdf [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
9. Ficha técnica Invokana®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113884006/FT_113884006.html [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
10. Ficha técnica Jardiance®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT_114930014.html [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
11. DeSantis, A. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. UpToDate Apr 20, 2020. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/sodium-glucose-co-transporter-2-inhibitors-for-the-treatment-of-hyperglycemia-in-type-2-diabetes-mellitus/print?search=sglt2&source=search_result&selectedTitle=1~64&usage_type=default&display_rank=1 [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504720> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377 (7): 644-657. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1611925> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-357. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1812389> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
15. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2004967. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2004967> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
16. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393:31-39. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(18\)32590-X.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(18)32590-X.pdf) [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
17. Ficha técnica Steglatro®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181267008/FT_1181267008.html [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
18. Saiz LC. Ensayo EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina) El poder de la verdad, la verdad del poder. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*. 2016;24(3):1-13. Disponible en: https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/96B4CDCC-2594-4EAE-B89F-90F441D2F98F/369041/Bit_v24n4.pdf [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
19. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Januzzi JL, Kalyani RR et al. Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Sep 1;76(9):1117-1145. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.037. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32771263/> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
20. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs. The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017;136:249-59. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
21. Udell JA, Yuan Z, Rush T, Sicignano NM, Galitz M, Rosenthal N, et al. (2018) Cardiovascular outcomes and risks after initiation of a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor. Results from the EASEL population-based cohort study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation*. 2018;137:1450-1459. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031227> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
22. McMurray J.J.V, Solomon S.D, Inzucchi S.E, Køber L, Kosiborod M.N, Martínez F.A. for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381 (21): 1995-2008. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911303?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed [Consultado: 30 de septiembre de 2020].

23. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190. Disponible en: https://solaci.org/_files/esc2020/emperor-full.pdf [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
24. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM for the CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Eng J Med*. 2019;380 (24):2295-306. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1811744> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
25. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970396/> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
26. Silverii GA, Dicembrini I, Monami M, Mannucci E. Fournier's gangrene and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2019;1-4. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/dom.13900> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
27. Inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 -iSGLT2- (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina): riesgo de gangrena de Fournier (fascitis necrotizante perineal). Comunicación dirigida a Profesionales Sanitarios. Disponible en: <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2019/2019-1-21-iSGLT2.pdf> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
28. Ficha técnica Xigduo®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/113900009/FT_113900009.html [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
29. Iskander C, Cherney DZ, Clemens KK, Dixon SN, Harel Z, Jeyakumar N, et al. Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and risk of acute kidney injury in older adults with diabetes: a population-based cohort study. *CMAJ* 2020 April 6;192:E351-60. Disponible en: <https://www.cmaj.ca/content/cmaj/192/14/E351.full.pdf> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
30. Nota informativa MUH (FV), 2/2016. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/eu/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_02-glifozinas.pdf [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
31. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson A-M, Franzén S, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ*. 2018;363:k4365 Disponible en: <https://www.bmj.com/content/bmj/363/bmj.k4365.full.pdf> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
32. Nota Informativa MUH (FV), 1/2017. Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_01-canagliflozina.pdf [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
33. Dicembrini I, Nreu B, Mannucci E, Monami M. Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors and cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Aug;21(8):1871-1877. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30972917/> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
34. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018.61:2461-98. Disponible en: <https://diabetologia-journal.org/wp-content/uploads/2018/09/EASD-ADA.pdf> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
35. Buse J, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *Diabetes Care*. 2020;43:487-93. Disponible en: <https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/archive/43/2/487/1.full.pdf> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
36. Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris SB, Jansson SPO, Mata-Cases M. A disease state approach to the pharmacological management of Type 2 diabetes in primary care: A position statement by Primary care Diabetes Europe. *Prim. Care Diab*. (2020), <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.05.004> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
37. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, Franch Nadal J, García Soidán FJ. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica*. 2020;11:41-76. Disponible en: https://www.redgdps.org/gestor/upload/2020/1591695258.03_matas_dp-11-2.pdf [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
38. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2020 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes* 2020 Jan; 38(1): 10-38. Disponible en: <https://clinical.diabetesjournals.org/content/38/1/10> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
39. Alvarez-Guisasola F, Orozco-Beltrán D, Cebrián-Cuenca AM, Ruiz Quintero MA, Angullo Martínez E, Ávila Lachica L, et al. Manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en adultos con diabetes tipo 2. *Aten Primaria*. 2019;51(7):442-51. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0212656719302197?token=E8A551F5D96D570A5098650648EF499713CE28355444B5F1DB7BD0479AD338DDAF23313252E0ADC33F15263FD1CBED18> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
40. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. Disponible en: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Diabetes-Pre-Diabetes-and-Cardiovascular-Diseases-developed-with-the-EASD> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
41. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020;98(4S): S1-S115. Disponible en: <https://www.kidney-international.org/action/showPdf?pii=S0085-2538%2820%2930718-3> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].
42. O'Meara E, McDonald M, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFpEF, and Tafamidis in Amyloidosis. *Can J Cardiol*. 2020 Feb;36(2):159-169. doi: 10.1016/j.cjca.2019.11.036. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32036861/> [Consultado: 30 de septiembre de 2020].

Fecha de revisión bibliográfica: septiembre 2020

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Consejo de Redacción: Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Fátima Baranda, Sergio Barrondo, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^º José López, Javier Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde, Miren Zubillaga.



<http://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/>

 Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

