



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

Comunicado de la FDA sobre la Seguridad de los Medicamentos

La FDA actualiza las etiquetas de los inhibidores del SGLT2 para la diabetes a fin de incluir advertencias sobre concentraciones de ácido demasiado altas en la sangre e infecciones graves del tracto urinario

El presente actualiza el Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos, “La FDA advierte que el uso de inhibidores del SGLT2 para la diabetes puede provocar una grave concentración de ácido en la sangre”, publicado el [15 de mayo de 2015](#).

Anuncio de seguridad

[12/4/2015] Una reciente evaluación de seguridad realizada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) ha llevado a la adición de advertencias a las etiquetas de una clase específica de medicamentos para la diabetes de tipo 2, llamados inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2, por sus siglas en inglés), sobre el riesgo de presentar concentraciones de ácido demasiado elevadas en la sangre e infecciones graves del tracto urinario. Ambas afecciones pueden llevar a una hospitalización.

Los pacientes deben **dejar de tomar el inhibidor del SGLT2 y procurar atención médica inmediata** si presentan algún síntoma de cetoacidosis, una afección grave en la que el cuerpo produce niveles elevados de ácidos sanguíneos denominados cetonas. Entre los síntomas de la cetoacidosis están: náuseas, vómito, dolor abdominal, fatiga y dificultad para respirar. Los pacientes también deben estar atentos a los indicios y síntomas de una infección del [aparato urinario](#), tales como una sensación de ardor al orinar, o la necesidad de hacerlo con frecuencia o de inmediato; dolor en la parte baja del estómago o pelvis; fiebre; o sangre en la orina. Llame a un profesional de la salud si presenta alguno de estos síntomas.

Los profesionales de la salud deben evaluar la presencia de cetoacidosis e infecciones del tracto urinario en los pacientes que toman inhibidores del SGLT2 y que presentan síntomas delatores. La cetoacidosis relacionada con los inhibidores del SGLT2 puede presentarse, aun si el nivel de azúcar en la sangre (glucemia) no es muy elevado. Si se sospecha de la presencia de cetoacidosis, debe suspenderse el uso del inhibidor del SGLT2 e iniciarse el tratamiento sin demora.

Los inhibidores del SGLT2 son una clase de medicamentos de prescripción médica cuyo uso está aprobado por la FDA, en conjunción con una dieta y ejercicio, para reducir la glucemia en los adultos con diabetes de tipo 2. Cuando se deja sin tratar, la diabetes de tipo 2 puede ocasionar problemas graves, incluyendo ceguera, daños renales y nerviosos,

y cardiopatías. Los fármacos inhibidores del SGLT2 incluyen la canagliflozina, la dapagliflozina y la empagliflozina (ver la sección correspondiente de la Lista de inhibidores del SGLT2 para la diabetes de tipo 2 aprobados por la FDA). La dependencia no ha aprobado el uso de los inhibidores del SGLT2 para tratar a pacientes con diabetes de tipo 1.

En mayo de 2015 publicamos un [Comunicado sobre la seguridad de los medicamentos](#) advirtiendo del riesgo de contraer cetoacidosis con el uso de los inhibidores del SGLT2 y alertando que seguiríamos evaluando este problema de seguridad. En la búsqueda que realizamos en la [base de datos del Sistema de Denuncia de Efectos Adversos \(FAERS, por sus siglas en inglés\) de la FDA](#), del periodo que va de marzo de 2013 a mayo de 2015, identificamos 73 casos de cetoacidosis en pacientes con diabetes de tipo 1 o de tipo 2 tratados con inhibidores del SGLT2 (ver la Síntesis de los datos). El FAERS únicamente incluye las denuncias presentadas ante la FDA, así que es probable que haya casos adicionales que desconozcamos. Todos los pacientes tuvieron que ser hospitalizados o tratados en un servicio de urgencias. En muchos de los casos, la cetoacidosis no se reconoció de inmediato porque los niveles de glucosa en la sangre estaban por debajo de los normalmente esperados para la cetoacidosis diabética. En consecuencia, su tratamiento se retrasó en algunos de los casos.

También identificamos 19 casos de infecciones de los riñones (pielonefritis) y de la sangre (urosepsis) potencialmente mortales, que comenzaron como infecciones del tracto urinario en las que se informó al FAERS del uso de inhibidores del SGLT2 entre marzo de 2013 y octubre de 2014. Todos los 19 pacientes fueron hospitalizados, y unos pocos tuvieron que ser admitidos en una unidad de cuidados intensivos o de diálisis para tratar la insuficiencia renal.

En consecuencia, hemos añadido nuevas *Advertencias y precauciones* a las etiquetas de todos los inhibidores del SGLT2 para describir estos dos problemas de seguridad, así como para ofrecer recomendaciones de prescripción y control. También estamos exigiendo que los fabricantes de inhibidores del SGLT2 lleven a cabo un estudio posterior a la comercialización obligatorio. Este estudio obligatorio de farmacovigilancia ampliada pide a los fabricantes analizar las denuncias espontáneas de cetoacidosis en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2 después de iniciada la comercialización, incluyendo un seguimiento especializado para recabar información adicional, por un periodo de 5 años.

Instamos a los profesionales de la salud y a los pacientes a informar al programa MedWatch de la FDA sobre los efectos secundarios que involucren a los inhibidores del SGLT2, usando la información del recuadro que aparece al final de la página, donde dice “Comuníquese con la FDA”.

Lista de inhibidores del SGLT2 para la diabetes de tipo 2 aprobados por la FDA

| Nombre comercial | Ingrediente(s) activo(s) |
|-------------------------|---------------------------------|
| Invokana | canagliflozina |

| | |
|-----------|--|
| Invokamet | canagliflozina y metformina |
| Farxiga | dapagliflozina |
| Xigduo XR | dapagliflozina y metformina de liberación prolongada |
| Jardiance | empagliflozina |
| Glyxambi | empagliflozina y linagliptina |
| Synjardy | empagliflozina y metformina |

Información sobre los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2)

- Los inhibidores del SGLT2 son una clase de medicamentos de prescripción médica cuyo uso está aprobado por la FDA, en conjunción con una dieta y ejercicio, para reducir la glucemia en los adultos con diabetes de tipo 2.
- La seguridad y eficacia de los inhibidores del SGLT2 no ha quedado establecida en los pacientes con diabetes de tipo 1, y la FDA no ha aprobado su uso en ellos.
- Los fármacos inhibidores del SGLT2 incluyen la canagliflozina, la dapagliflozina y la empagliflozina, y están disponibles tanto como productos de un solo ingrediente como en formulaciones combinadas con otros fármacos para el tratamiento de la diabetes, tales como la metformina (ver la sección correspondiente de la Lista de inhibidores del SGLT2 para la diabetes de tipo 2 aprobados por la FDA).
- Los inhibidores del SGLT2 reducen el nivel de glucemia, al hacer que los riñones eliminen el azúcar del cuerpo a través de la orina.
- Además de cetoacidosis e infecciones urinarias graves, otros posibles efectos secundarios de los inhibidores del SGLT2 son: deshidratación, problemas renales, aumento del colesterol y candidiasis.
- Durante el período de 12 meses que va de octubre de 2014 a septiembre de 2015, aproximadamente 1.7 millones de pacientes individuales recibieron un inhibidor del SGLT2 recetado (de un solo ingrediente o de formulación combinada) en el sector farmacéutico de venta externa al detalle de los Estados Unidos.¹

Información adicional para los pacientes

- La FDA ha añadido advertencias sobre dos problemas de seguridad a las etiquetas de una clase de medicamentos para la diabetes de tipo 2 llamados inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (o SGLT2): la cetoacidosis, que es una afección grave en la cual las concentraciones de ácido en la sangre son demasiado elevadas, y las infecciones graves del [aparato urinario](#). Ambas afecciones pueden requerir hospitalización (ver la sección correspondiente de la Lista de inhibidores del SGLT2 para la diabetes de tipo 2 aprobados por la FDA).

La cetoacidosis

- La seguridad y eficacia de los inhibidores del SGLT2 no ha quedado establecida en los pacientes con diabetes de tipo 1, y la FDA no ha aprobado su uso en ellos.

- En los pacientes que toman un inhibidor del SGLT2, la cetoacidosis puede presentarse aun si la glucemia es inferior a 250 mg/dl.
- Antes de tomar un inhibidor del SGLT2, dígame a su profesional de la salud si usted:
 - Se someterá a una cirugía
 - Está comiendo menos debido a una enfermedad, una cirugía, una dieta o cualquier otra razón
 - Tiene o ha tenido problemas con el páncreas, incluyendo pancreatitis o alguna cirugía
 - Bebe alcohol con frecuencia o lo hace en grandes cantidades en un corto período de tiempo (“se pega borracheras”)
- Prestar mucha atención ante cualquier síntoma de cetoacidosis, tal como:
 - Náuseas
 - Vómito
 - Dolor en la zona del estómago (abdominal)
 - Fatiga fuera de lo normal
 - Problemas para respirar
- Si alguno de estos síntomas se presenta mientras está tomando un inhibidor del SGLT2:
 - **Deje de tomar el medicamento y busque atención médica de inmediato**
 - De ser posible, utilice una tira reactiva para detectar cetonas en la orina

Infecciones graves del tracto urinario

- Antes de tomar un inhibidor del SGLT2, informe a su profesional de la salud si tiene un historial de problemas para orinar, o de infecciones de la vejiga, los riñones o las vías urinarias.
- Póngase en contacto con su profesional de la salud de inmediato si presenta cualquier indicio o síntoma de infección del tracto urinario, tal como:
 - Una sensación de ardor al orinar
 - Una necesidad de orinar con frecuencia
 - La necesidad de orinar de inmediato
 - Dolor en la parte baja del estómago (o pelvis)
 - Sangre en la orina
- A veces los pacientes también pueden presentar fiebre, dolor de espalda, náuseas o vómito.

Información general

- Lea el Prospecto o la [Guía para el paciente](#) que se le entrega junto con la prescripción del inhibidor del SGLT2; éstos explican los beneficios y los riesgos relacionados con el uso del medicamento.
- Hable con su profesional de la salud si tiene preguntas o inquietudes sobre los inhibidores del SGLT2 o acerca de alguno de los otros medicamentos que tome para tratar la diabetes.
- Informe al programa MedWatch de la FDA sobre los efectos secundarios de los inhibidores del SGLT2 usando la información del recuadro que aparece al final de la página, donde dice “Comuníquese con la FDA”.

Información adicional para los profesionales de la salud

- La FDA ha añadido advertencias sobre la cetoacidosis y las infecciones urinarias graves, incluyendo la urosepsis y la pielonefritis, en las etiquetas de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (o SGLT2). Ambas afecciones pueden requerir hospitalización (ver la sección correspondiente de la Lista de inhibidores del SGLT2 para la diabetes de tipo 2 aprobados por la FDA).

La cetoacidosis

- La FDA no ha aprobado el uso de los inhibidores del SGLT2 para tratar a pacientes que padecen diabetes mellitus de tipo 1.
- Antes de iniciar un tratamiento con un inhibidor del SGLT2, tome en consideración los factores del historial de los pacientes que puedan predisponerlos a contraer la cetoacidosis, entre ellos la deficiencia de insulina pancreática (por la causa que sea), la restricción calórica y el consumo excesivo de alcohol.
- Los pacientes tratados con un inhibidor del SGLT2 que presentan indicios y síntomas que coinciden con los de una acidosis metabólica severa deben ser evaluados en busca de cetoacidosis, independientemente del nivel de glucosa en la sangre que presenten. La cetoacidosis relacionada con los inhibidores del SGLT2 puede presentarse incluso si el nivel de glucosa en la sangre es menor de 250 mg/dl.
 1. En muchos casos de los que se informa, en particular en pacientes con diabetes de tipo 1, la presencia de la cetoacidosis no se reconoció de inmediato y el tratamiento se retrasó porque el nivel de glucosa en la sangre que presentaban estaba por debajo de lo normalmente esperado para la cetoacidosis diabética (a menudo, menos de 250 mg/dl).
- Si se sospecha de la presencia de cetoacidosis, suspenda el uso del inhibidor del SGLT2. Evalúe al paciente e inicie el tratamiento, el cual puede incluir insulina, líquidos y reposición de carbohidratos.
- Los indicios y síntomas al presentarse la enfermedad coincidieron con los de la acidosis metabólica severa, e incluyeron náuseas, vómito, dolor abdominal, malestar generalizado y dificultad para respirar.
- En algunos casos se identificaron factores que predisponen a la cetoacidosis, entre ellos reducción de las dosis de insulina, enfermedad febril aguda, ingesta calórica reducida debido a una enfermedad o cirugía, trastornos pancreáticos que sugieren una deficiencia de insulina (por ejemplo, la diabetes de tipo 1, antecedentes de pancreatitis o una cirugía pancreática) y consumo excesivo de alcohol.
- En los pacientes tratados con un inhibidor del SGLT2, considere un control regular en busca de cetoacidosis y la suspensión temporal del medicamento en situaciones clínicas que se sabe predisponen a la enfermedad, tales como un ayuno prolongado debido a una enfermedad aguda o una cirugía.

La urosepsis y la pielonefritis

- Evalúe a los pacientes en busca de indicios y síntomas de infecciones urinarias, y trátelas con prontitud si es lo indicado.
- Oriente a los pacientes en cuanto a los indicios y los síntomas de una infección del tracto urinario, y aconséjeles acudir al médico de presentarse tales síntomas.

Información general

- Inste a los pacientes a leer el Prospecto o la [Guía para el paciente](#) que se le entrega junto con las prescripciones del inhibidor del SGLT2.
- Informe al programa MedWatch de la FDA sobre los efectos adversos que involucren a los inhibidores del SGLT2 usando la información del recuadro que aparece al final de la página, donde dice “Comuníquese con la FDA”.

Síntesis de los datos

La FDA evaluó los casos de cetoacidosis e infecciones urinarias graves registrados en la [base de datos del Sistema de Denuncia de Efectos Adversos \(FAERS, por sus siglas en inglés\) de la FDA](#) y relacionados con el tratamiento con un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (o SGLT2).

La cetoacidosis

Una búsqueda realizada en el FAERS para el periodo que va de marzo de 2013 (fecha de la aprobación del primer fármaco de este tipo) a mayo de 2015 identificó 73 casos de cetoacidosis registrados con el uso de inhibidores del SGLT2 (canagliflozina [n = 48], dapagliflozina [n = 21] y empagliflozina [n = 4]). En todos los casos, los pacientes fueron hospitalizados o tratados en el servicio de urgencias. Cuarenta y cuatro de los 73 casos se presentaron en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. Quince se registraron en pacientes con diabetes de tipo 1, para quienes el uso de inhibidores del SGLT2 no está aprobado por la FDA. En los 13 casos en los que no se indicó un tipo de diabetes, 10 pacientes fueron tratados de manera concurrente con agentes antidiabéticos orales, lo que sugiere que pudieron haber tenido diabetes mellitus de tipo 2. Un caso se presentó en un paciente con diabetes autoinmune latente. De los 34 casos de diabetes de tipo 2 para los que se proporcionó información sobre el uso concurrente de insulina, en 16 de ellos los pacientes también estaban recibiendo insulina, y en 18 no.

Del total de 73 casos, 44 presentaron por lo menos un criterio clínico diagnóstico que sugería cetoacidosis, tal como una acidosis metabólica con un elevado desequilibrio aniónico, cetonemia o una caída en el nivel de bicarbonato sérico. Los niveles de glucosa en la sangre fueron registrados en 40 de los casos, y oscilaron entre los 90 y los 1,366 mg/dl (con una mediana de 211 mg/dl). Dos casos adicionales presentaron una hiperglucemia o normoglicemia leves. La mediana de tiempo desde el inicio del tratamiento con un inhibidor del SGLT2 o un aumento en la dosis hasta la manifestación de la cetoacidosis registrada fue de 43 días (con un intervalo de entre 1 día y 1 año). La mayoría de los casos (53/73) presentó algún efecto concurrente relacionado con la cetoacidosis, siendo los más comunes: deshidratación, infección y cambios en la dosis de insulina. El inhibidor del SGLT2 se discontinuó en 57 de los 73 casos. No pudo identificarse ninguna tendencia que demostrara alguna relación entre la dosis del inhibidor del SGLT2 y el riesgo de contraer cetoacidosis. Los posibles factores de riesgo para contraer cetoacidosis con el uso de un inhibidor del SGLT2 identificados en los 73 casos incluyeron una infección, una dieta baja en carbohidratos o una reducción general de la ingesta calórica, una reducción o suspensión de la dosis de insulina exógena, la

suspensión del tratamiento con un secretagogo de insulina oral, y el consumo de alcohol.

Infecciones graves del tracto urinario

Una búsqueda realizada en el FAERS para el periodo que va de marzo de 2013 a octubre de 2015 identificó 19 casos de urosepsis registrados con el uso de inhibidores del SGLT2 (canagliflozina [n = 10] y dapagliflozina [n = 9]). Todos los casos resultaron en hospitalización. No se informó de ningún fallecimiento. Cuatro pacientes tuvieron que ser internados en la unidad de cuidados intensivos y dos necesitaron hemodiálisis para tratar una insuficiencia renal. La media de tiempo para la manifestación de la enfermedad fue de 45 días (con un intervalo de entre 2 y 270 días). En 15 de los casos se informó de la suspensión del uso del inhibidor del SGLT2. Para la mayoría de los casos no hubo detalles disponibles sobre si había o no un historial previo de infecciones del tracto urinario. Ocho de los 19 informes documentaron resultados de cultivo de sangre que detectaron la bacteria E. coli como el organismo aislado en cada uno de ellos. Once de los casos no contuvieron ninguna información sobre pruebas de hemocultivo. No hubo informes de urosepsis fúngica. No se proporcionaron detalles sobre el agente antibiótico administrado, el curso de tratamiento antibiótico ni de indicios de recaídas o infecciones recurrentes en ninguno de los casos.

Referencia

1. IMS Health, Total Patient Tracker (TPT), DATA 2015-2308 SGLT2 Inhibitor DSC.xlsx.

La FDA reconoce la importancia de proveer información relacionada a la seguridad de medicamentos en otros idiomas además del inglés. Haremos nuestro mejor esfuerzo para proveer versiones de nuestras comunicaciones de seguridad de medicamentos en español que sean precisas y oportunas. Sin embargo, de haber alguna discrepancia entre la versión en inglés y la versión en español, la versión en inglés debe ser considerada la versión oficial. Si usted tiene cualesquier pregunta o desea hacer algún comentario, favor de ponerse en contacto con Division of Drug Information en druginfo@fda.hhs.gov.

Contáctenos

Para informar de un problema serio

1-800-332-1088

1-800-FDA-0178 Fax

[MedWatch Online](#)

Correo normal: Use el formulario pre franqueado [FDA Form 3500](#)

Enviar por correo a: MedWatch 5600 Fishers Lane

Rockville, MD 20857