

Reacciones adversas de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en personas con diabetes mellitus

Adverse reactions of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in people suffering from diabetes mellitus

José Hernández Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5811-5896>

¹Instituto de Endocrinología. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: pepehdez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las bondades que ofrece el uso de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el tratamiento de la diabetes mellitus, se reportan preocupantes eventos y reacciones adversas por el empleo de este grupo de medicamentos. De ahí, la necesidad de su conocimiento por parte de los facultativos.

Objetivo: Mencionar las reacciones adversas a medicamentos más frecuentes de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en personas con diabetes mellitus. y describir aquellas de mayor interés clínico por su gravedad.

Métodos: La información se obtuvo en el trimestre octubre-diciembre de 2020. Se evaluaron diferentes artículos de revisión, de investigación y páginas *Web*, en general tenían menos de 10 años de publicados, en idioma español, portugués o inglés. Se utilizó como motores de búsqueda de información científica a *Google Académico*, *Pubmed* y *SciElo*. Fueron utilizadas como palabras claves: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; tratamiento; reacciones adversas; y diabetes mellitus. Fueron excluidos los artículos que no reunían las condiciones señaladas. Esto permitió el estudio de 88 artículos, de los cuales 50 fueron referenciados.

Conclusiones: Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, pueden producir variadas reacciones adversas -descritas en el texto-, que de manera potencial pueden aumentar la morbilidad y mortalidad. Su uso ofrece la posibilidad de reacciones adversas graves de interés clínico, entre las que se describen: cetoacidosis diabética euglucémica, insuficiencia renal aguda, riesgo de amputaciones de los pies y fascitis necrosante del perineo.

Palabras clave: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; tratamiento; reacciones adversas; y diabetes mellitus.

ABSTRACT

Introduction: The benefits offered by the use of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus, worrisome adverse events and reactions are reported for the use of this group of drugs. Hence, the need for physicians to be aware of them.

Objective: To describe the most frequent adverse drug reactions of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in people with diabetes mellitus and those of greatest clinical interest due to their severity.

Methods: The information was obtained in the October-December 2020 quarter. Different review articles, research articles and Web pages were evaluated, generally less than 10 years old, in Spanish, Portuguese or English. Google Scholar, Pubmed and SciElo were used as search engines for scientific information. The following keywords were used: sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors; treatment; adverse reactions; and diabetes mellitus. Articles that did not meet the indicated conditions were excluded. This allowed the study of 88 articles, of which 50 were referenced.

Conclusions: Type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors can produce various adverse reactions -described in the text-, which can potentially increase morbidity and mortality. Their use offers the possibility of serious adverse reactions of clinical interest, among which the following are described: euglycemic diabetic ketoacidosis, acute renal failure, risk of foot amputations and necrotizing fasciitis of the perineum.

Keywords: sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors; treatment; adverse reactions; and diabetes mellitus.

Recibido: 31/05/2021

Aceptado: 09/06/2021

Introducción

El término diabetes mellitus (DM) describe un desorden metabólico de múltiples etiologías, caracterizado por hiperglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, que resulta de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina.⁽¹⁾ La elevada prevalencia de personas con este padecimiento, asociado a un acelerado aumento a escala mundial, incrementa su repercusión epidemiológica, clínica y económica y hace de esta enfermedad un problema de salud de gran interés, para cualquier país.^(1,2,3)

Dentro del arsenal terapéutico para el tratamiento de la DM se destacan ciertas medidas de tipo no medicamentosas y otras de tipo farmacológico, que son fundamentales para la obtención de un buen control de este padecimiento. Entre estas últimas se describe el uso de:^(1,4,5,6,7)

- Biguanidas
- Sulfonilureas
- Tiazolidinedionas
- Meglitinidas
- Inhibidores de las enzimas α glucosidasas
- Inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4)
- Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1, por sus siglas en inglés).

- Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2, por sus siglas en inglés).
- Insulina humana convencional y los análogos de insulina, utilizados en diferentes esquemas de tratamiento.

El surgimiento de nuevas terapias ayuda a mejorar la calidad de vida de los enfermos, por lo que su conocimiento brinda al médico múltiples alternativas en el manejo del paciente con DM.⁽⁸⁾ El uso de los iSGLT2, también conocidos como “glifozinas” es un ejemplo de esto y se proponen como un nuevo enfoque para el tratamiento de la DM (DM) tipo 2 (DM2). Varios de estos compuestos ya están disponibles en muchos países, sin contar que en la actualidad otros productos del mismo grupo farmacológico se hallan en una fase tardía de desarrollo.⁽⁹⁾

La reabsorción renal de glucosa es el mecanismo primario mediante el cual los riñones influyen en la homeostasia de la glucosa y se describe que la captación de glucosa procedente de la circulación y del filtrado glomerular renal constituye mecanismos que intervienen en el control de la glucemia. La eficiencia de este sistema en condiciones fisiológicas es inmejorable y permite la preservación de la glucosa en el organismo, la cual constituye una fuente valiosa de energía.⁽¹⁰⁾

Los riñones de personas normo glucémicas filtran entre 160-180 g de glucosa por día (\pm 30 % aproximadamente de la ingesta diaria de calorías), que se reabsorbe y regresa a la circulación sistémica por el túbulo proximal. La hiperglucemia aumenta la glucosa filtrada y reabsorbida, hasta dos o tres veces de la cantidad fisiológica. Los iSGLT2 inhabilitan de forma competitiva, reversible y selectiva a los receptores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2, por sus siglas en inglés) ubicados en los túbulos contorneados proximales del riñón, siendo su acción independiente de la secreción o acción de la insulina, así como de la etapa de evolución de la DM2.^(11,12)

El mecanismo descrito, representa la vía principal para la reabsorción renal de la glucosa; de ahí, que estos fármacos aumenten su excreción urinaria -y de energía, al no poder aprovechar esta-. Como consecuencia, no solo se reducen los niveles de glucosa en plasma, sino también favorece la reducción el peso corporal.^(11,12)

Los primeros fármacos iSGLT2, se aprobaron como una nueva clase de preparados para el tratamiento de la DM2 y se realizan estudios para poner en claro su uso en la DM tipo 1 (DM1). Hasta el presente se han comercializado varios de estos medicamentos dentro de los que se encuentran: dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina.^(10,13,14,15,16)

Existen otros productos del mismo grupo farmacológico aprobados para su uso en países como Japón desde 2014, entre ellos: ipragliflozina, luseogliflozina y tofogliflozina.⁽¹⁷⁾

Aunque en Cuba todavía no se disponen de manera comercial de los iSGLT2, es útil que los médicos del Sistema Nacional de Salud conozcan de su existencia, cómo usarlos, y por su importancia, cuáles pueden ser las reacciones adversas más frecuentes o importantes producidas por su uso, se tiene en cuenta su posible gravedad y la necesidad de que estas, sean identificadas con rapidez por el facultativo. Lo que adquiere especial interés en la labor internacional que realizan los médicos cubanos para su conocimiento.

Esta investigación tuvo el objetivo de mencionar las reacciones adversas a medicamentos (RAM) más frecuentes de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en personas con diabetes mellitus y describir aquellas de mayor interés clínico por su gravedad.

Métodos

Se realizó la búsqueda bibliográfica acerca del tema a tratar, en el primer cuatrimestre de 2021. Se utilizaron como buscadores de información científica a Scielo, Pubmed y Google Académico; fueron usadas como palabras claves: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; tratamiento; reacciones adversas a medicamentos; y diabetes mellitus, en español e inglés. Los artículos obtenidos, en general, debían tener menos de 10 años de publicados, en idioma español, portugués e inglés y hacer referencia al tema de estudio a través del título. Se consideraron como criterios de elección, aquellos que examinaran las posibles RAM de los iSGLT2 en personas con DM, independientemente que abordaran la temática a través de cualquier metodología de investigación. Fueron excluidos los artículos que no cumplieron con estas condiciones. Esto permitió el estudio de 88 referencias bibliográficas, de las cuales 50 fueron citadas.

Desarrollo

Los inhibidores del SGLT2 (SGLT2i) han alcanzado un gran nivel de aceptación en la práctica clínica en virtud de su eficacia robusta, su perfil de tolerabilidad benigno, su versatilidad para la implementación y una multitud de efectos pleiotrópicos beneficiosos en varios sistemas del organismo.⁽¹⁸⁾

Efectos benéficos del uso de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Los iSGLT2 constituyen un grupo de medicamentos para el tratamiento de la DM2 (aunque también han sido usados en pacientes con DM1, con el objetivo de obtener una mejoría del control glucémico con menor dosis de insulina). Aunque estos fármacos pueden ser utilizados en monoterapia, su empleo está mayormente indicado como tratamiento coadyuvante de otros medicamentos normo o hipoglucemiantes.⁽¹⁹⁾ Las ventajas de su uso incluyen varios elementos.^(20,21,22,23,24)

Elementos a favor del uso de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

- Rápida absorción oral.
- Mecanismo de acción único, independiente de la secreción y acción de la insulina.
- Larga vida media de eliminación que permite la administración una vez al día, con intenso metabolismo hepático principalmente a través de la glucuronidación a metabolitos inactivos.

- Inhibición farmacológica de los SGLT2, lo cual reduce la hiperglucemia, al disminuir el umbral de glucosa renal y por lo tanto, aumentar su excreción urinaria.
- Reducciones significativas en la hemoglobina glucosilada (HbA1c).
- Ayuda a perder peso y facilita la reducción de la presión arterial.
- Puede ser administrados como monoterapia o combinados con otras terapias hipoglucemiantes, incluida la insulina, en pacientes con DM2.
- Riesgo de hipoglucemia menor que con el uso de las sulfonilureas y fue similarmente bajo al informado con metformina, pioglitazona o sitagliptina.
- Seguridad, eficacia y reducción significativa tanto para la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) como para la muerte por cualquier causa en pacientes con DM2.
- Reducción en el desenlace primario (mortalidad por causas cardiovasculares, por infarto no fatal, ictus no fatal), y en hospitalizaciones por falla cardíaca.
- Se verifican efectos favorables sobre los marcadores de rigidez arterial y resistencia vascular, albuminuria y ácido úrico sérico.
- La ausencia de interacciones medicamentosas clínicamente relevantes y una baja eliminación renal como fármaco original.

De los elementos señalados -a pesar de ser todos importantes- se debe destacar los efectos benéficos de los iSLGL2 sobre la mejoría del control glucémico ($<$ de HbA1c) en las personas con DM, pues este juega un importante papel para prevenir, ralentizar la progresión y minimizar el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares de esta dolencia. Sin olvidar su influencia favorecedora sobre la disminución del peso corporal y la tensión arterial, en las personas con DM2.^(20,21,22,23,25)

Enfatizar los efectos moduladores de los iSLGL2 sobre el tratamiento y la evolución de la enfermedad renal crónica (ERC) y la enfermedad cardiovascular (ECV) secundaria a la DM, dos aspectos de especial importancia en la evolución clínica de estos pacientes,^(19,24,25) donde la DM constituye una de sus principales causas. Los iSLGL2, se convierten en uno de los fármacos útiles en el tratamiento de las personas con DM y ERC, con DM y ECV establecida y en aquellos con DM que padecen de ambas complicaciones.^(23,26,27,28,29)

Posibles reacciones adversas al uso de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Los médicos -en general- hacen un énfasis particular en el conocimiento de los diferentes medicamentos de los que se dispone para tratar una enfermedad determinada, sus usos, dosis, y contraindicaciones. Sobre todo, cuando este es de reciente incorporación y del cual se refiere -en las diferentes guías de tratamiento- que su uso tiene importantes efectos benéficos. Sin embargo, no siempre se conocen al detalle las posibles RAM que pudieran causar su empleo y las posibles implicaciones en el aumento de la morbilidad y mortalidad de los pacientes bajo tratamiento.

Un evento adverso es un incidente desfavorable, hecho inesperado que se presenta o relaciona con la atención médica (no es necesario que haya una relación causal con los

medicamentos administrados), mientras que una *reacción adversa a un medicamento* (RAM) es todo suceso médico desafortunado (respuesta nociva, no deseada y no intencionada) que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, durante el tratamiento con medicamentos, y donde existe la sospecha o la certeza de que el evento indeseable que ha tenido lugar, ha sido causado por el medicamento.⁽³⁰⁾

Cualquier medicamento tiene el potencial de desencadenar eventos adversos, aún aquellos en los que interviene un largo proceso de desarrollo, investigación y manufactura bajo rigurosas condiciones de calidad;⁽³¹⁾ A pesar de las bondades que ofrece el uso de los iSGLT2, con su empleo clínico se han reportado eventos y RAM.

Se describen las más importantes RAM, reportadas con el empleo de los iSGLT2.^(13,15,32,33)

Reacciones adversas que pueden aparecer con el uso de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

- Muy frecuentes:
 - Hipoglucemia, cuando se usa asociado con otros grupos farmacológicos (sulfonilureas o con insulina)
- Frecuentes
 - Vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales, infección del tracto urinario, poliuria o polaquiuria.
 - Prurito (generalizado), con posible exantema.
 - Estreñimiento, sed, náuseas.
 - Aumento de los lípidos en suero.
- Poco frecuentes
 - Hipovolemia, disuria, aumento de la creatinina en sangre/disminución de la tasa de filtración glomerular, aumento del hematocrito.
 - Fallo renal (mayoritariamente en el caso de depleción de volumen).
 - Hiperpotasemia, hiperfosfatemia.
 - Amputaciones en miembros inferiores (principalmente dedos de los pies).
 - Fractura ósea.
- Raras
 - Cetoacidosis diabética.

Comentarios acerca de las RAM asociadas al empleo de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, que presentan un gran interés clínico por sus características y gravedad.

Debido a que las RAM pueden aparecer con el uso de los iSGLT2, *Orozco* y otros,⁽³⁴⁾ proponen que este grupo de medicamentos se deben usar con precaución en pacientes con ciertas condiciones clínicas:

- Infecciones del tracto urinario a repetición o candidiasis previas.
- No se deberían utilizar en asociación con diuréticos de asa por la posibilidad de producir depleción de volumen e hipotensión, especialmente en pacientes mayores.

- Aunque el riesgo de fracturas es bajo, deberían usarse con precaución en pacientes con antecedentes de osteoporosis o de fracturas osteoporóticas o caídas a repetición.
- Deberían también evitarse en pacientes con riesgo de amputaciones (amputaciones previas, vasculopatía periférica).
- Su uso no es recomendable, si el filtrado glomerular (FG) es menor de 60 mL/min en caso de estar empleando empagliflozina. De esta manera, se pudiera mantener su empleo entre 45 y 60 mL/min de recibir tratamiento con canagliflozina o dapagliflozina y se debe retirar si el FG es < 45 mL/min. El motivo de esta limitación no es por efectos adversos sino por menor eficacia del fármaco, dado que su mecanismo de acción, es renal.

Es contraindicado su empleo en pacientes que utilizan diuréticos de asa y no se recomiendan asociados a tiazidas, así como en sujetos que tienen edad avanzada con antecedentes de hipotensión, y en situaciones que favorezcan la cetosis y/o la deshidratación (ayuno, gastroenteritis, entre otros).⁽³⁵⁾

En una investigación que persiguió como objetivo conocer las RAM producidas por los iSGLT2 reportadas en España desde su comercialización, se señala que fueron recopiladas 311 notificaciones. De estas, 169 relacionadas con dapagliflozina (54,34 %), 81 con empagliflozina (26,05 %) y 61 con canagliflozina (19,61 %), donde el 52,1 % de las RAM se presentaron en mujeres y la edad media fue de $62,07 \pm 12,176$ años. Aunque, se debe recordar que en esta proporción puede influir el hecho de ser la dapagliflozina el primer medicamento de este grupo en salir al mercado.⁽³⁶⁾

El total de 167 notificaciones (53,7 %) fueron clasificadas como no-graves y el resto como graves, las más frecuentes por orden decreciente: las infecciones del tracto urinario (37 casos; 6,9 %), cetoacidosis diabética (30 casos; 5,6 %), balanopostitis (24 casos; 4,5 %), candidiasis vulvovaginal (16 casos; 3 %), mareo (11 casos; 2,1 %), disuria, balanitis candidiásica y prurito vulvovaginal (10 casos; 1,9 %). El desenlace de las 534 RAM fue: recuperado sin secuelas 55,6 %; todavía no recuperado 14 %; no recuperado 4,9 %; mortal 1,1 % y desconocido 24,3 %. La cetoacidosis y el daño renal fueron graves, generó hospitalización y peligro para la vida de los pacientes.⁽³⁶⁾

El empleo de los iSGLT-2 se pudieran presentar ciertas RAM, que a pesar de no mostrar una proporción importante -en cuanto a cantidad-, si tienen un gran interés clínico por sus características y gravedad. Por ejemplo, una de las preocupaciones existentes acerca del tratamiento con los iSGLT2 es el posible aumento en la incidencia de cáncer, sobre todo de vejiga. Esto se ha señalado por algunos estudios, particularmente con el uso de empagliflozina⁽³⁶⁾ y también con dapagliflozina, aunque no se conoce la relación causal. Por este motivo, se desaconseja la biterapia con pioglitazona y dapagliflozina, en la población con riesgo de cáncer de vejiga.⁽³⁵⁾

Con el objetivo de esclarecer esta posibilidad *Dicembrini* y otros,⁽³⁷⁾ realizaron un metaanálisis de ensayos aleatorizados donde se evaluaron los efectos de los iSGLT-2 sobre la incidencia general de neoplasias malignas y sobre diferentes tipos de cáncer, se resumió los resultados de ensayos con una duración de al menos 1 año. Dichos investigadores concluyeron que los datos disponibles de ensayos aleatorios no sugirieron un efecto

perjudicial de iSGLT-2 sobre la incidencia de neoplasias malignas en general, o en el cáncer de vejiga en particular.

Al mismo tiempo, se ha referido que los iSGLT2 podrían inducir insuficiencia renal aguda (IRA) bajo ciertas condiciones. Por esta causa, *Perlman* y otros,⁽³⁸⁾ desarrollaron un estudio encaminado a evaluar la asociación entre el uso de los iSGLT2 y la IRA. Para ello, utilizaron la base de datos del sistema de informe de eventos adversos de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, (FDA adverse event report system (FAERS) database, por sus siglas en inglés), entre enero de 2013 y septiembre de 2016.

De un total de 3 832 015 en la base de datos, fueron identificados 18 915 informes que implicaron el uso de iSGLT2. Estos medicamentos se asociaron con IRA en 1224 de estos casos (6,4 %) y se definieron como la causa principal o secundaria del evento adverso en el 96,8 % de ello. La proporción de informes con IRA entre los informes con iSGLT2 fue casi tres veces mayor en comparación con los informes sin estos fármacos y se indica que la proporción de informes de IRA entre los casos con iSGLT2 fue significativamente mayor que la proporción de IRA -entre los casos- con DM2 sin iSGLT2.⁽³⁸⁾

Entre los inhibidores de SGLT2, la canagliflozina se asoció con una mayor proporción de notificaciones de insuficiencia renal, en comparación con empagliflozina y dapagliflozina.

Lo anterior apoya el criterio de que los iSGLT2 se asocian con un aumento en la proporción de informes de IRA en comparación con otros medicamentos y pueden diferir entre sí en su riesgo.⁽³⁸⁾ Estudios previos han demostrado efectos agudos de los iSGLT2 sobre el filtrado glomerular, estos plantean su reversibilidad, después de la interrupción del fármaco.⁽³⁹⁾

Si bien los efectos secundarios varían entre los iSGLT2, se debe tener especial cuidado cuando son indicados en pacientes con un Fg disminuido. En pacientes con insuficiencia renal grave (Fg <30 mL/min/1,73 m²) con enfermedad renal en etapa terminal o que están en tratamiento de diálisis, está contraindicada la utilización de iSGLT2, ya que esta población no ha sido suficientemente estudiada. De ahí, que la FDA, haga algunas recomendaciones al respecto.⁽⁴⁰⁾

- Dapagliflozina: no se recomienda en Fg entre 30-45 mL/min/1,73 m² y está contraindicada en Fg <30 mL/min/1,73 m².
- Empagliflozina: Fg entre 30-45 mL/min/1,73 m²: no iniciar la terapia; si ya está en tratamiento. Suspender la terapia cuando la Fg sea persistentemente <45 mL/min/1,73 m². Contraindicado en insuficiencia renal grave (Fg <30 mL/min/1,73 m²), enfermedad renal en etapa terminal o pacientes en diálisis.
- Canagliflozina: contraindicada en insuficiencia renal grave (Fg <30 mL/min/1,73 m²) o enfermedad renal en etapa terminal (ESKD) en diálisis; la población de pacientes no se incluyó en los estudios y, por tanto, no se ha estudiado en estos casos. Ajuste de dosis en Fg entre 45-60 mL/min/1,73 m².
- Ertugliflozina: contraindicada en Fg <30 mL/min/1,73 m² y en enfermedad renal o diálisis en etapa terminal. En caso de Fg entre 30-60 mL/min/1,73 m²:
 - Inicio de ertugliflozina no recomendado
 - Uso continuado no recomendado con Fg persistente entre 30-60 mL/min/1,73 m².

Otro evento importante, que puede ocurrir en personas que usan iSGLT2 es la cetoacidosis diabética (CAD), presenta algunas características distintivas, una de ellas es la CAD euglucémica (CADE) y aunque los informes al respecto son limitados estos implican a la dapagliflozina como el agente causante. La CAD es una complicación aguda grave y potencialmente mortal de la DM. La CADE es difícil de identificar en el departamento de emergencias debido a la ausencia de hiperglucemia marcada, que a menudo conduce a un diagnóstico y tratamiento tardíos.⁽⁴¹⁾

Esta situación fue reportada el 15 de mayo de 2015 por la FDA, la cual comunicó la notificación de varios casos de cetoacidosis relacionados con el inicio del tratamiento con los iSGLT2 (canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina), identificó 20 casos de cetoacidosis diabética (CAD) desde la aprobación del primer fármaco, en marzo de 2013 hasta junio 2014. La indicación en la mayoría de los casos fue en DM2, algunos en DM1 y en otros no se especificaba.⁽⁴²⁾ Lo que es apoyado por el resultado de investigaciones (estudio de cohorte) realizadas con otras bases de datos (Suecia y Dinamarca, entre julio de 2013 hasta diciembre de 2016).⁽⁴³⁾

A su vez, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) alegó que, hasta mayo de 2015, se habían notificado en todo el mundo 101 casos de CAD en pacientes con DM2 tratados con iSGLT2, con una exposición estimada de más de 0,5 millones de pacientes-año y se menciona que todos los casos fueron graves y varios requirieron hospitalización.⁽⁴⁴⁾ Es interesante insistir en que, la presentación de la CAD en estos pacientes fue atípica, ya que los niveles de glucosa estaban sólo ligeramente elevados; en algunos informes incluso menos de 200 mg/dL ($\pm 11,1$ mmol/l) cuando habitualmente -los mismos- deben ser -al menos- superiores a 250 mg/dL ($\pm 13,8$ mmol/l). Otro elemento atípico, es que la CAD no es frecuente en los pacientes con DM2.⁽⁴⁵⁾

Lo anterior, puede estar en relación con el hecho de que algunos pacientes tienen un mayor riesgo de CAD, al presenta:⁽⁴⁴⁾

- Una baja reserva de células *beta* funcionales (pacientes con DM2, cuando se investigan presentan péptido C bajo o con DM autoinmune latente del adulto (LADA, por sus siglas en inglés), así como pacientes con antecedentes en DM tipo 1 DM1 o de pancreatitis.
- Trastornos que den lugar a una ingesta restringida de alimentos o a una deshidratación grave.
- Uso de dosis pequeñas o reducidas de insulina, así como a pacientes con mayores necesidades de insulina debido a una enfermedad médica aguda, cirugía o abuso de alcohol.

Se recomienda tener precaución con el uso de los iSGLT2 en estas personas.⁽⁴⁴⁾

Entre los potenciales factores desencadenantes de la CAD, que frecuentemente se identifican en estos casos se encuentran: la hipovolemia, la IRA, la hipoxemia, la ingesta oral reducida o el historial de consumo de alcohol. En la mitad de los pacientes no se identifica un factor desencadenante, lo cual también resulta llamativo,⁽⁴²⁾ y pone en evidencia el no conocimiento con exactitud del mecanismo por el cual los iSGLT2 podrían inducir o facilitar la CAD.⁽⁴¹⁾

Taylor S y Handelsman^(46,47) sugieren que la baja disponibilidad de glucosa en los tejidos, favorecida por el aumento de la glucosuria -en un entorno de glucemias bajas o normales- inducen la disminución del aporte de insulina exógena, produce una insulinopenia relativa para las necesidades del paciente, lo que puede causar un aumento de la lipólisis y de la cetogénesis. Al mismo tiempo, los iSGLT2 aumentan la reabsorción tubular de cetonas, que favorece su elevación en la sangre.

El caso presentado por *Pereyra y otros*,⁽⁴⁵⁾ de una paciente de 17 años con DM1, que durante 9 años de evolución de su enfermedad se mantuvo sin cetosis, y que inició tratamiento con dapagliflozina 10 mg/día para intentar reducir las necesidades de insulina y el peso corporal. La paciente durante 11 meses de tratamiento tuvo cetonas capilares indetectables, redujo la insulina basal (de 40 a 17 U) y el índice de masa corporal (de 23,9 a 21,1 kg/m²), así como la HbA1c (de 8,3 a 7,5 %), la glucemia capilar (de 175 a 161 mg/dL [≈ 9,66 a 8,90 mmol/L]) y la variabilidad de la glucosa (desviación estándar de 85 a 77 mg/dl [≈ 7,65 a 6,93 mmol/L]). La paciente portaba bomba de insulina con monitorización continua de glucosa, bien calibrada, que mostraba glucosa estable por debajo de 11,1 mmol/L (≈ 200 mg/dL).

De manera inesperada la paciente, presentó náuseas y vómitos, recibió insulina, pero los vómitos persistieron; en 3 h, aparecieron signos de deshidratación y desmayos, con cifras de cetonas de 4,6 mmol/L y glucemia de 12,4 mmol/L (≈ 224 mg/dL). Recibió suero fisiológico, dextrosa, y varias dosis de insulina con pronta recuperación del estado general e hidratación, la cetosis continuó durante 24 h. la bomba funcionaba bien y no se cambió la cánula. Al superar la cetosis, continuó con la misma cánula con buen control metabólico.⁽⁴⁵⁾

Chou y otros,⁽⁴¹⁾ reportaron el caso de una mujer asiática de 61 años con DM2, a la cual, dos semanas atrás se le había agregado, dapagliflozina a su tratamiento de base con metformina y glibenclamida. Ella se presentó en el servicio de urgencias, por presentar debilidad corporal, disnea, náuseas, vómitos y dolor abdominal leve durante los últimos 2 días; estos síntomas fueron precedidos por una pobre ingesta de alimentos durante 1 semana debido a un dolor de muelas severo. La gasometría arterial mostró un cuadro de acidosis metabólica severa con un anión gap elevado, mientras que las cetonas estaban elevadas en sangre y positivas en orina. La glucosa en sangre se elevó levemente a 180 mg/dL (≈ 10,0 mmol/L). Los niveles de lactato sérico fueron normales; por tanto, se le diagnosticó CADe, la cual fue tratada y resuelta. *Chou YM y otros*⁽⁴¹⁾ consideran que la CADe potencialmente mortal como complicación de la terapia con dapagliflozina es un diagnóstico desafiante y fácil de pasar por alto en el servicio de urgencias, ya que su presentación es muy rara.

Como enseñanza queda, para los médicos de urgencias, el hecho de considerar el diagnóstico de CADe en un paciente cuyo régimen farmacológico incluye cualquier iSGLT2, especialmente si el paciente presenta náuseas, vómitos, dolor abdominal, disnea, letargo y está clínicamente deshidratado. Estos pacientes deben ser investigados con estudios de cetonas y análisis de gases en sangre independientemente de los niveles de glucemia, para lograr un diagnóstico y tratamiento rápidos.⁽⁴²⁾ Ante esa situación, se deben discontinuar los iSGLT2, si se confirma la acidosis; y tomar las medidas apropiadas para corregir este problema de salud, así como controlar los niveles de glucosa,⁽⁴⁵⁾

Igualmente comentar, que la FDA, recientemente aprobó cambios en la ficha técnica de seguridad para todos los iSGLT2 utilizados en pacientes con DM2 ya que, a estos pacientes,

la cirugía puede ponerles en mayor riesgo de cetoacidosis. Estos cambios afectan a canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina, que deben suspenderse 3 días antes de la cirugía programada, y a ertugliflozina, que debe suspenderse al menos 4 días antes, según ha señalado la agencia en un comunicado de prensa.⁽⁴⁶⁾

En estos casos, la glucosa en sangre se debe controlar después de la interrupción del fármaco y antes de la cirugía. Según la FDA, el tratamiento con iSGLT2 puede reiniciarse una vez que el paciente vuelva a la situación basal con ingesta oral después de la cirugía y se resuelva cualquier otro factor de riesgo de cetoacidosis.⁽⁴⁸⁾

Resulta llamativo, el aumento del riesgo de amputaciones de pies y piernas con el uso del iSGLT2 canagliflozina (invokana, invokamet, invokamet XR), criterio con el que coincide la FDA, la cual se basa en nuevos datos del programa “*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*” (CANVAS), que integró información de dos ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciegas (CANVAS y CANVAS-R). Dichas pesquisas evaluaron el efecto de la canagliflozina en 10 142 pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular, en un evento compuesto de muerte de causa cardiovascular, infarto del miocardio y accidente vascular cerebral no fatal, los cuales fueron planeados independientemente para definir seguridad y eficacia del empleo de la canagliflozina.^(46,47)

En el contexto de la investigación, se observó un mayor riesgo de amputación, lo que es apoyado por resultados de otros estudios.⁽⁴³⁾ Las amputaciones de piernas y pies ocurrieron con aproximadamente el doble de frecuencia en los pacientes tratados con canagliflozina, en comparación con los tratados con un placebo, donde la mayor parte de ellas (71 %) fueron menores (dedo del pie o metatarso). El principal factor basal independiente de riesgo de amputación fue la historia de amputación previa, seguido de la presencia de enfermedad arterial periférica.^(46,47)

En el momento actual, no hay una explicación plausible para este efecto adverso,⁽⁴⁹⁾ por lo que se recomienda a los profesionales de la salud, antes de iniciar el tratamiento con canagliflozina, considere los factores que pueden predisponer a los pacientes a la amputación. Estos factores incluyen antecedentes de amputaciones previas, enfermedad vascular periférica, neuropatía y úlceras de pie diabético. Por ello, se debe controlar a los pacientes que reciben canagliflozina para detectar indicios y síntomas de infección, dolor o sensibilidad al tacto, y llagas o úlceras nuevas que involucren los miembros inferiores, ante lo cual se debe descontinuar el medicamento.⁽⁴⁸⁾

Recientemente, también se realizó una investigación que abarcó elementos de diferentes bases de datos de farmacovigilancia (europeas y norteamericanas) que fueron consultadas para estudiar las RAM ocasionadas por los iSGLT2. Como conclusión del estudio, se destaca que entre los medicamentos que se usan para el control de la DM, los iSGLT2 se asocian con un mayor informe de infecciones urinarias y genitales, CAD, efectos adversos renales y reproductivos. Sus grandes patrones de notificación y la señal inesperada de toxicidad cutánea, justifican una vigilancia activa por parte de los médicos y un control en tiempo real por parte de los expertos en farmacovigilancia.⁽⁵⁰⁾

Igualmente, se han notificado casos pos comercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de *Fournier*) en pacientes de ambos sexos tratados con

iSGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.⁽¹⁵⁾

Se sospechará la fascitis necrosante del perineo en los pacientes que acudan al médico, si estos presentan una combinación de síntomas como dolor espontáneo y a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Se debe tener en cuenta, que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de *Fournier*, se debe interrumpir el iSGLT2 e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).⁽¹⁵⁾

Lo antes expresado, exige realizar estudios a largo plazo, aleatorizados y controlados con placebo los cuales deben proporcionar más elementos e información necesaria sobre la seguridad de estos medicamentos.

La actualización de los conocimientos es un aporte científico al estudio de las RAM en pacientes con DM2 que utilizan los iSGLT-2. Los resultados de esta investigación pueden aplicarse y promoverse en la comunidad científica.

Se concluye que los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, pueden producir variadas reacciones adversas -descritas en el texto-, que de manera potencial pueden aumentar la morbilidad y mortalidad. Su uso ofrece la posibilidad de desarrollar reacciones adversas graves de interés clínico, entre las que se describen: cetoacidosis diabética euglucémica, insuficiencia renal aguda, riesgo de amputaciones de los pies y fascitis necrosante del perineo.

Referencias bibliográficas

1. Guías Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. Rev. de la ALAD. 2020 [acceso: 01/10/2020]. Disponible en: http://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019. [acceso: 01/10/2020]. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org/en/>
3. Williams R, Karuranga S, Malanda B, Saeedi P, Basit A, Besançon S, *et al.* (2020). Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 108072. 2020 [acceso: 01/10/2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822720301388>
4. Díaz Díaz O, González NO. Manual para el diagnóstico y tratamiento del paciente diabético a nivel primario de salud. Editorial de Ciencias Médicas, La Habana. 2016. P. 148. [acceso: 01/10/2020]. Disponible en: <http://articulos.sld.cu/ecimed/tag/diabetes-mellitusdiagnostico/>
5. Aschner P, Muñoz OM, Girón D, García OM, Fernández D, Casas LÁ, *et al.* Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. Colombia Médica. 2016 [acceso:

- 01/10/2020];47(2):109-31. Disponible en:
<https://www.redalyc.org/pdf/283/28346453009.pdf>
6. Gómez F, San Martín FJE, Torre EM, Cases MM, García JCF, Loiola PE, *et al.* Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2018 [acceso: 01/10/2020];65(10):611-24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2530016418301940>
7. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020. [acceso: 01/10/2020];43(Suppl.1):98-110. Disponible en:
https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S98
8. Reyes FA, Pérez ML, Alfonso E, Ramírez M, Jiménez Y. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. *Ccm.* 2016 [acceso: 01/10/2020];20(1):98-121. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000100009&lng=es.
9. Scheen AJ. Pharmacodynamics, Efficacy and Safety of Sodium–Glucose Co-Transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*. [Internet]. 2015 [acceso: 01/10/2020];75(1):33-59. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-014-0337-y>
10. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diab Med*. 2010 [acceso: 01/10/2020];27(2):136-42. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x>
11. Vallon V. The Mechanisms and Therapeutic Potential of SGLT2 Inhibitors in Diabetes Mellitus. *Annual Review of Medicine*. 2015;66(1):255-70. Disponible en: DOI: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-med-051013-110046>
12. De Fronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2012 [acceso: 02/12/2020];14(1):5-14. Disponible en:
https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=The+role+of+the+kidneys+in+glucose+homeostasis%3A+a+new+path+towards+normalizing+glycaemia&btnG=
13. Ficha técnica Jardiance.® Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2014 [acceso: 02/12/2020]. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/114930014/FichaTecnica_114930014.html.pdf
14. Ficha técnica Invokana.® Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2014 [acceso: 24/12/2020]. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/113884002/FT_113884002.pdf
15. Ficha técnica Forxiga.® Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2012 [acceso: 02/12/2020] Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/112795007/FT_112795007.pdf
16. Morillas C. Posicionamiento en guías nacionales e internacionales de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. *Medicina Clínica*. 2016 [acceso: 02/12/2020];147(1):49-53. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775317306267>

17. Shen J, Yang J, Zhao B. A Survey of the FDA's Adverse Event Reporting System Database Concerning Urogenital Tract Infections and Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Use. *Diabetes Therapy*. 2019 [acceso: 02/12/2020];10(3):1043-50. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13300-019-0611-9>
18. Shiguango N, Gutiérrez MB, Albán J, Betancourt F, Gaibor C, Paucar A, *et al.* Dapagliflozin–derribando barreras en el tratamiento actual de la diabetes mellitus. *Rev. Latinoam de Hipert*. 2020 [acceso: 28/05/2021];15(2):123-7. Disponible en: <https://www.proquest.com/openview/46d3b6e0015f7313ea8775e55ef7eb45/1?pq-origsite=gscholar&cbl=1216405>
19. Hernández J, Licea ME. Use of dapagliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Rev Cuban Endocrinol*. 2016 [acceso: 02/12/2020];27(2) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532016000200006&lng=es.
20. Zoler ML. DAPA-CKD Resets eGFR Floor for Safe SGLT2 Inhibitor Use. *Medscape*. 2020 [acceso: 30/09/2020]. Disponible en: https://www.medscape.com/viewarticle/938083?nlid=137539_435&src=WNL_mdplsfeat_2_00929_mscpedit_diab&uac=85667PG&spon=22&impID=2594004&faf=1#vp_1
21. Zinman B, Wanner C, Lachin J, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Out comes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28. DOI: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504720>
22. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondun N, *et al.* Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57. DOI: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1611925>
23. Petrykiv S, Sjöström CD, Greasley PJ, Xu J, Persson F, Heerspink HJ, *et al.* Differential effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors at varying degrees of renal function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017 [acceso: 02/12/2020];12(5):751-9. Disponible en: https://cjasn.asnjournals.org/content/12/5/751?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=Clin_J_Am_Soc_Nephrol_TrendMD_0&WT.MC_ID=TMD0
24. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(6):1-12. DOI: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.116.004007>
25. Takenaka T, Kishimoto M, Ohta M, Tomonaga O, Suzuki H, *et al.* Sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors reduce evening home blood pressure in type 2 diabetes with nephropathy. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2017;14(3):258-61. DOI: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1479164117690299>
26. Pancholia AK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Indian Heart Journal*. 2018 [acceso: 01/10/2020];70(6):915-21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0019483218302736>
27. Pfeifer M, Townsend RR, Davies MJ, Vijapurkar U, Ren J, *et al.* Effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on blood pressure and markers of

- arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus: A post hoc analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 2017 [acceso: 01/10/2020];16(1):1-9. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12933-017-0511-0>
28. Pasternak B, Ueda P, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, Gudbjörnsdóttir, S, *et al*. Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major cardiovascular events and heart failure: Scandinavian register based cohort study. *The Bmj*. 2019 [acceso: 01/10/2020];366(1):1-11. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4772>
29. Górriz, JL, Puchades MJ. ¿Los iSGLT2 muestran beneficio cardiovascular y aumento de riesgo de amputación distal cuando se comparan con otros antihiper glucemiantes? *Nefrología*. 2018 [acceso: 01/10/2020];10(2),21-5. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-los-isglt2-muestran-beneficio-cardiovascular-articulo-X1888970018633764>
30. Losada JI, Vega MY, Rios DL, Parra IC, Rangel Ospino CH. *Farmacovigilancia*. Unad. 2019 [acceso: 04/12/2020]. Disponible en: <https://repository.unad.edu.co/bitstream/handle/10596/26626/gpmorab.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
31. Tarapuez AT, Obando DN, Taquez KD, Benavides MA, Mora ML. (2020). Generalidades de la farmacovigilancia. Unad. 2020 [acceso: 04/12/2020]. Disponible en: <https://repository.unad.edu.co/bitstream/handle/10596/34715/attarapuezb.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
32. European Medicines Agency. Extension of indication variation assessment report. 2020 [acceso: 08/12/2020]; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1737-epar-assessment-report-variation_en.pdf
33. Hernández J, Arnold Y, Moncada OM. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el tratamiento de la diabetes mellitus. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2020 [acceso: 30/05/2021];31(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532020000300012
34. Orozco Beltrán Domingo. Nuevas opciones farmacológicas para el tratamiento de la diabetes tipo 2. *Rev Clin Med Fam*. [Internet]. 2018 [acceso: 30/11/2020];11(3):122-4. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2018000300122&lng=es.
35. Cuervo R, Álvarez E, González N, Artola S, Girbés J, Mata M, *et al*. Documento de consenso sobre el manejo al alta desde Urgencias del paciente diabético. *Emergencias*. 2017 [acceso: 28/05/2021];29:343-51. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Manel-Mata-Cases/publication/320418515_Managing_the_discharge_of_diabetic_patients_from_the_emergency_department_A_consensus_paper/links/5b0dc369aca2725783f1be4d/Managing-the-discharge-of-diabetic-patients-from-the-emergency-department-A-consensus-paper.pdf
36. Jiménez OE, Navarro C, Urieta L. Seguridad de los iSGLT-2. Revisión de las reacciones adversas notificadas a nivel nacional. *Medicina de Familia. SEMERGEN*. 2018 [acceso: 03/10/2020];44(1):23-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1138359317303027>

37. 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;21(8):1871-7. DOI: <https://dom-ubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dom.13745>
38. Perlman A, Heyman SN, Matok I, Stokara J, Muszkata M, Szalata A. Acute renal failure with sodium-glucose-cotransporter-2 inhibitors: Analysis of the FDA adverse event report system database. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2017 [acceso: 03/10/2020];27(12):1108-13. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939475317302387>
39. Heerspink HJ, Johnsson E, Gause I, Cain VA, Sjöström CD. Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(6):590-7. DOI: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.12654>
40. Portal del medicamento. Interrupción temporal de los ISGLT2 en diabéticos antes de la cirugía programada. FDA. 2020 [acceso: 01/10/2020]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/noticias-destacados/noticias/interrupcion-temporal-isglt2-diabeticos-cirugia-programada>
41. Chou YM, Seak CJ, Ning Z, Goh L, Seak JCY, Seak CK, *et al.* Euglycemic diabetic ketoacidosis caused by dapagliflozin: a case report. *Medicine.* 2018 [acceso: 02/12/2020]; 97(25). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023663/>
42. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). Alerta FDA: Gliflozinas y cetoacidosis. Drug Safety Communications. [Internet] 2015 [acceso: 02/12/2020]. Disponible en: [file:///C:/Users/Profesor/Desktop/Alerta FDA Gliflozinas y cetoacidosis _Hemos leído.htm](file:///C:/Users/Profesor/Desktop/Alerta%20FDA%20Gliflozinas%20y%20cetoacidosis%20Hemos%20leído.htm)
43. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, *et al.* Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *Bmj.* 2018 [acceso: 01/10/2020];363:k4365. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/363/bmj.k4365>
44. European Medicines Agency. Review of diabetes medicines called SGLT2 inhibitors started: risk of diabetic ketoacidosis to be examined. 2015. [acceso: 02/12/2020]. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_20/Procedure_started/WC500187926.pdf
45. Pereyra AM., Ramírez C, Román R. Euglycemic ketosis in an adolescent with type 1 diabetes on insulin and dapagliflozin: Case report. *Rev. Chil. Pediatr.* 2017 [acceso: 02/12/2020];88(3):404-10. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062017000300015&lng=en&nrm=iso&tlng=en
46. Taylor S, Blau J, Rother K. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 [acceso: 02/12/2020];100(8):2849-52. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/100/8/2849/2836082>
47. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo S, De Fronzo RA, Einhorn D, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic

ketoacidosis. Endocrine Practice. 2016;22(6):753-62. DOI: <https://journals.aace.com/doi/full/10.4158/EP161292.PS>

48. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). La FDA confirma el aumento del riesgo de amputaciones de pies y piernas con el uso del medicamento para la diabetes canagliflozina (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). Drug Safety Communications. 2017 [acceso: 02/12/2020] Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM560041.pdf>

49. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, *et al.* Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57. DOI: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1611925>

50. Raschi E, Parisotto M, Forcesi E, La Placa M, Marchesini G, De Ponti F, *et al.* Adverse events with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: A global analysis of international spontaneous reporting systems. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2017 [acceso: 02/12/2020];27(12):1098-107. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939475317302351>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.