

❖ ORIGINAL

Seguridad en la utilización de gliflozinas en pacientes mayores.

Safety in the use of gliflozins in elderly patients.

Fuentes Rodríguez E¹, Prieto Utiel E¹, Sanabrias Fernandez de Sevilla R², Herrero Domínguez-BERRUETA C¹, Díez Alcántara A¹, Almodovar Carretón MJ¹, Gangoso FERMOSO A¹.

¹Farmacéutica de Atención Primaria, Especialista en Farmacia Hospitalaria, Servicio de Farmacia. Dirección Asistencial Noroeste. Gerencia asistencial de Atención Primaria Servicio Madrileño de Salud, Madrid, España.

²Residente de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España.

Conflicto de Intereses/Competing Interest: Ninguno que declarar

ABREVIATURAS

iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa
HbA1c: hemoglobina glicosilada
TFG: tasa de filtrado glomerular
PA: presión arterial
ECV: enfermedad cardiovascular
HC: historias clínicas

288

RESUMEN

Introducción: El papel de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (iSGLT-2) o gliflozinas en pacientes mayores está aún por definir, por su minoritaria representación en ensayos clínicos y mayor riesgo de hipovolemia y reducción de la función renal.

Fecha de recepción: 26/05/2020 **Fecha de aceptación:** 04/10/2020

Correspondencia: Elena Fuentes

Correo electrónico: elena.fuentes@salud.madrid.org

Seguridad en la utilización de gliflozinas en pacientes mayores.

Fuentes Rodríguez E, Prieto Utiel E, Sanabrias Fernandez de Sevilla R, Herrero Domínguez-Berrueta C, Díez Alcántara A, Almodovar Carretón MJ, Gangoso Feroso A.

❖ ORIGINAL

Objetivo: Conocer la prevalencia de control estricto de la glucemia y tensión arterial y la función renal de los pacientes mayores de 75 años tratados con iSGLT-2 en los centros de salud de la Dirección Asistencial Noroeste del Servicio Madrileño de Salud.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional. Se identificaron pacientes ≥ 75 años con más de nueve envases dispensados de gliflozinas durante 2017. La variable principal fue el valor registrado de la última hemoglobina glicosilada (HbA1c). Otras variables: valor y número de determinaciones de tasa de filtrado glomerular (TFG), media de los tres últimos registros de presión arterial (PA), fármacos concomitantes, presencia de enfermedad cardiovascular (ECV) y de infección del tracto urinario o micosis genital.

Resultados: 189 pacientes; 52% hombres; mediana de edad 80 años (76-95). 46% utilizaba dapagliflozina. El 23% tenía HbA1c $< 6,5\%$. TFG medio= 65,02 ml/min (IC95% 61,72-68,31); PAS media=128 mmHg (IC95% 125-131) y PAD=71,49 mmHg (IC95% 69,83-73,15). En 31 pacientes (20%) la PA media era inferior a 120/80 mmHg. El 93% utilizaban otros antidiabéticos orales o insulina, el 47% diuréticos, 9% AINE y 68% fármacos del sistema renina-angiotensina. El 33% tenían ECV establecida y 19% presentó infección genitourinaria.

Conclusiones: Más de un 20% de los mayores de 75 años que utiliza iSGLT2 podría presentar problemas de hipoglucemia e hipotensión relacionados con estos antidiabéticos.

Palabras Clave: *Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2); Inhibidores del SGLT2 (iSGLT2); gliflozinas; pacientes mayores; seguridad.*

ABSTRACT

Background: The role of sodium-glucose transporter type 2 inhibitors (SGLT2i) or gliflozins is still undefined in elderly patients due to under-representation in clinical trials and increasing risk of hypovolemia and renal function reduction.

Seguridad en la utilización de gliflozinas en pacientes mayores.

Fuentes Rodríguez E, Prieto Utiel E, Sanabrias Fernandez de Sevilla R, Herrero Domínguez-Berrueta C, Díez Alcántara A, Almodovar Carretón MJ, Gangoso Feroso A.

❖ ORIGINAL

Objectives: Determinate the prevalence of strict glycaemic control, blood pressure and renal function in patients ≥ 75 years on gliflozins treatment in the Primary Care Centers on the northwest zone of Madrid Health Service.

Methods: This is a retrospective observational study. We identified patients ≥ 75 years on \geq nine gliflozins containers dispensed during 2017.

The primary outcome was obtained by analysing the last glycosylated hemoglobin (HbA1c) value recorded. Other secondary outcomes included evaluating value and determinations of glomerular filtration rate (GFR), average of the last three blood pressure (BP) records, co-prescribed medication, established cardiovascular disease (CVD) and urinary tract infections or genital mycotic infections.

Results: We analysed data from 189 patients. 52% were men and the median age was 80 years (76-95). 46% were on dapagliflozin treatment. HbA1c was $<6.5\%$ in 23% of the patients. Mean GFR was 65.02 mL/min (95% CI 61.72-68.31); mean systolic and diastolic blood pressure were 128 mmHg (95% CI 125-131) and 71.49 mmHg (95% CI 69.83-73.15), respectively. Mean BP was $\leq 120/80$ mmHg in 20% of the patients. Co-prescribed medication: other oral antidiabetics or insulin (93%), diuretics (47%), NSAIDs (9%) and renin-angiotensin system drugs (68%). Established CVD was observed in 33% and genitourinary infection in 19%.

Conclusions: More than 20% of patients ≥ 75 years treated with SGLT-2i may have hypoglycemic and hypotension issues with regards to SGLT2i antidiabetic treatment.

Keywords: *Diabetes mellitus type 2; SGLT2 inhibitors; gliflozins; older patients; safety.*

INTRODUCCIÓN

En España, el 63% de los pacientes con diabetes tienen más de 65 años y más de un tercio de la población mayor de 75 años padece diabetes¹. Los ancianos con diabetes

Seguridad en la utilización de gliflozinas en pacientes mayores.

Fuentes Rodríguez E, Prieto Utiel E, Sanabrias Fernandez de Sevilla R, Herrero Domínguez-Berrueta C, Díez Alcántara A, Almodovar Carretón MJ, Gangoso Feroso A.

❖ ORIGINAL

tienen mayor riesgo de polifarmacia, deterioro cognitivo, depresión, incontinencia urinaria, caídas o dolor, sarcopenia y fragilidad², entre otros síndromes geriátricos.

Sin embargo, se estima que solo el 0.6% de los ensayos clínicos aleatorizados en diabetes se dirige de forma específica a mayores de 65 años, el 31% no incluye a este grupo etario y casi todos excluyen a los mayores de 75 años³.

En el paciente de edad avanzada, los objetivos de control glucémico deberían basarse en el estado funcional del paciente, su estado cognitivo, comorbilidades y expectativa de vida. Se debe prestar especial atención a las contraindicaciones, los efectos secundarios y las potenciales interacciones medicamentosas de los fármacos antidiabéticos que se van a indicar¹.

Según la valoración individualizada, se consideran tres posibilidades: 1) personas mayores sanas, con buen estado funcional y cognitivo, baja carga de comorbilidad y buena expectativa de vida: las intervenciones terapéuticas y los objetivos pueden ser próximos a los de los adultos jóvenes diabéticos (HbA1c 7-7,5%); 2) ancianos frágiles, con discapacidad funcional, demencia o expectativa de vida limitada; debería evitarse la hipoglucemia e hiperglucemia sintomáticas, siendo un objetivo razonable mantener una HbA1c de 7,5- 8,5% y 3) personas mayores en situación de cuidados paliativos: la prioridad debe ser preservar la calidad de vida, evitando la hiperglucemia sintomática y la hipoglucemia, y reduciendo las cargas asociadas al tratamiento antidiabético, no siendo relevante la determinación de HbA1c¹.

La *American Diabetes Assotiation* (ADA) recomienda objetivos de HbA1c inferior a 6,5% (48 mmol/mol) en individuos seleccionados sin riesgo de hipoglucemia, inferior a 7% (53 mmol/mol) en la mayoría de pacientes y un control menos estricto, hasta el 8% (64mmol/mol) en pacientes con historia de hipoglucemias graves, esperanza de vida reducida, complicaciones micro o macrovasculares y diabetes de larga evolución⁴.

Seguridad en la utilización de gliflozinas en pacientes mayores.

Fuentes Rodríguez E, Prieto Utiel E, Sanabrias Fernandez de Sevilla R, Herrero Domínguez-Berrueta C, Díez Alcántara A, Almodovar Carretón MJ, Gangoso Feroso A.

❖ ORIGINAL

Según una revisión sistemática, para la gran mayoría de ancianos diabéticos, una HbA1c entre 7.5 y 9% maximiza beneficios y minimiza los riesgos^{5,6,7}.

La guía elaborada por el *American College of Physicians (ACP)*⁸, tras evaluar diferentes guías de práctica clínica de reconocido prestigio aplicando la herramienta AGREE II y los 5 ensayos clínicos aleatorizados (ACCORD, ADVANCE, UKPDS (33 y 34) y VADT) a los que hacen referencia, establece unos objetivos de control glucémico. Recomienda cifras de HbA1c entre 7% - 8% en la mayoría de los pacientes, desintensificar el tratamiento farmacológico en pacientes con HbA1c <6.5% y evitar establecer objetivos de HbA1c en pacientes mayores de 80 años institucionalizados con patologías crónicas (como demencia, cáncer, enfermedad renal crónica terminal o EPOC o insuficiencia cardiaca congestiva) graves porque los daños contrarrestan los beneficios.

Dentro de las líneas estratégicas de los Servicios de Salud en algunas Comunidades Autónomas, para mejorar la efectividad de los resultados de las actuaciones asistenciales, se incluye como indicador el porcentaje de pacientes diabéticos con adecuado control de HbA1c ajustada por edad, considerándose $\leq 8.5\%$ para pacientes mayores de 75 años⁹.

En los últimos años se han comercializado nuevas familias de antidiabéticos orales¹⁰, y entre ellas están los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa SGLT2 (iSGLT2) o “gliflozinas”. Estos fármacos actúan reduciendo la reabsorción de glucosa a nivel renal, produciéndose un incremento de la diuresis osmótica al aumentar la excreción de glucosa en la orina y una disminución de la glucemia basal y posprandial. Consiguen descensos de HbA1c alrededor del -0,7%, de la PA sistólica de -4.45 mmHg¹¹, e inducen una pérdida ponderal media de 1,8-2 kg (especialmente de masa grasa).¹²

A raíz de los principales estudios de seguridad cardiovascular exigidos por las agencias reguladoras¹³ (EMPA-REG OUTCOME¹⁴, CANVAS¹⁵, DECLARE-TIMI¹⁶), todos los iSGLT2

Seguridad en la utilización de gliflozinas en pacientes mayores.

Fuentes Rodríguez E, Prieto Utiel E, Sanabrias Fernandez de Sevilla R, Herrero Domínguez-Berrueta C, Díez Alcántara A, Almodovar Carretón MJ, Gangoso Feroso A.

❖ ORIGINAL

han mostrado no inferioridad frente a placebo en la variable combinada de eventos cardiovasculares mayores (MACE) compuesta por muerte de origen cardiovascular e infarto de miocardio o accidente cerebrovascular no mortales, en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (ECV) o alto riesgo cardiovascular. Además, empagliflozina y canagliflozina resultaron ser superiores frente a placebo. Si bien, estos estudios presentan también limitaciones^{17,18}. En el estudio DECLARE se analizó otra variable primaria compuesta por muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca, que también mostró resultados favorables para el grupo de dapagliflozina, a expensas de la reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Por su mecanismo de acción, la eficacia de este grupo de fármacos está condicionada por la función renal del paciente, reduciéndose en caso de insuficiencia renal moderada, y probablemente no siendo eficaz en pacientes con insuficiencia renal grave.

La *Food and Drug Administration* (FDA) reforzó las advertencias relacionadas con la función renal para canagliflozina y dapagliflozina, ya que desde marzo de 2013 a octubre de 2015, se comunicaron 101 casos de lesión renal aguda, requiriendo algunos de ellos hospitalización e incluso diálisis¹⁹. Entre los factores que pueden predisponer a sufrir daño renal se encuentran: la disminución del volumen sanguíneo, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva y la toma de medicamentos como diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos del sistema renina angiotensina: IECAs o ARA II.

Los iSGLT2 se han estudiado en variables renales combinadas en diferentes estudios (CREDESCENCE²⁰, DECLARE-TIMI, EMPA-REG, CANVAS) obteniendo resultados positivos, aunque la población mayor de 75 años no estaba representada.

La AEMPS ha publicado diferentes notas informativas de seguridad. Se han comunicado casos graves de cetoacidosis diabética²¹, un tercio de los casos ocurrieron en pacientes

Seguridad en la utilización de gliflozinas en pacientes mayores.

Fuentes Rodríguez E, Prieto Utiel E, Sanabrias Fernandez de Sevilla R, Herrero Domínguez-Berrueta C, Díez Alcántara A, Almodovar Carretón MJ, Gangoso Feroso A.

❖ ORIGINAL

con DM tipo 1. También se ha notificado riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores en pacientes en tratamiento con canagliflozina, no pudiéndose descartar este efecto en los demás fármacos del grupo²².

El efecto adverso más frecuente con estos fármacos es la micosis genital, sobre todo en mujeres, y las infecciones del tracto urinario²³.

El efecto hipotensor es un aspecto relevante teniendo en cuenta que en un estudio²⁴ realizado en población española, se observó un aumento significativo de la mortalidad en los pacientes > 65 años con cifras de PAS < 120 mmHg y PAD < 80 mmHg. En otro estudio²⁵, también se encontró que en pacientes > 80 años con demencia o deterioro cognitivo moderado, las PAD < 120 mmHg se asociaron a mayor deterioro cognitivo.

Debido a que las personas de ≥ 75 años tienen un mayor riesgo de hipovolemia y de reducción de la función renal, y a la minoritaria representación de esta población en los principales ensayos clínicos de seguridad, se recomienda especial precaución en el uso de estos fármacos. Por ello, los farmacéuticos de Atención Primaria nos planteamos si en nuestra área asistencial había pacientes mayores en tratamiento con gliflozinas cuyas cifras de control glucémico fueran restrictivas y/o su función renal estuviera deteriorada y/o las cifras tensionales fueran bajas, ya que en estas circunstancias la seguridad de estos fármacos pudiera estar comprometida.

Establecimos como objetivo principal, estimar la prevalencia de pacientes con diabetes tipo 2 (DM 2) ≥ 75 años en tratamiento con iSGLT2 cuya última cifra de HbA1c durante el 2017 fuera < 6,5% (considerándose estricta). Como objetivo secundario planteamos conocer el porcentaje de estos pacientes con PA baja, su función renal y adecuación a las recomendaciones de ficha técnica de cada principio activo, identificar tratamientos concomitantes con riesgo de depleción de volumen y cuantificar el porcentaje de

Seguridad en la utilización de gliflozinas en pacientes mayores.

Fuentes Rodríguez E, Prieto Utiel E, Sanabrias Fernandez de Sevilla R, Herrero Domínguez-Berrueta C, Díez Alcántara A, Almodovar Carretón MJ, Gangoso Feroso A.

❖ ORIGINAL

pacientes con ECV establecida y con algún episodio de infección genitourinaria tipificados en la HC. Esta información se compartiría con los médicos de familia ya que el porcentaje de pacientes ≥ 75 años en tratamiento con gliflozinas es un indicador de seguridad incluido en su Contrato Programa.

MÉTODOS**Muestra**

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en 2018. La población de estudio fue identificada a través del programa de facturación de receta médica oficial de nuestra Comunidad Autónoma, correspondiente a los 40 centros de salud de nuestra zona sanitaria de referencia, durante el periodo enero-diciembre 2017. Para una proporción de pacientes con al menos una determinación de HbA1c anual del 50%, un error de un 8% y con un nivel de confianza del 95% se calculó un número de pacientes necesario de 150.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos mayores de 75 años con HC activa en tratamiento crónico con iSGLT2, definido como nueve o más dispensaciones en todo el año 2017 de cualquiera de los medicamentos que contienen alguna gliflozina sola o en combinación.

La variable principal fue el número de determinaciones y valor de la última HbA1c durante 2017, considerándose control estricto si $\leq 6.5\%$. Como variables secundarias se recogieron: número de determinaciones y valor de filtrado glomerular (TFG) así como su adecuación a las recomendaciones de ficha técnica de cada principio activo (Tabla 1); tipo de gliflozina prescrita, últimas tres cifras y la media de la presión arterial (PA), enfermedad cardiovascular establecida y episodios de micosis genital o infecciones del tracto urinario tipificados en HC y tratamiento concomitante con otros antidiabéticos y

Seguridad en la utilización de gliflozinas en pacientes mayores.

Fuentes Rodríguez E, Prieto Utiel E, Sanabrias Fernandez de Sevilla R, Herrero Domínguez-Berrueta C, Díez Alcántara A, Almodovar Carretón MJ, Gangoso Fermoso A.

❖ ORIGINAL

grupos terapéuticos con mayor riesgo de depleción de volumen (diuréticos, AINEs, IECAs o ARA II) durante el periodo de estudio.

FÁRMACO	CONDICIÓN	MONITORIZACIÓN
Dapagliflozina	Si TFG < 60 ml/ min/1,73m ²	No debe iniciarse
	Si FR normal	Antes de iniciar y al menos, anual
	Si medicamentos concomitantes que alteren FR	Antes de iniciarlos y periódicamente
	Si TFG <60 ml/min/1,73m ²	2-4 veces/año
	Si <i>de forma persistente</i> TFG < 45 ml/ min/1,73m ²	Se debe interrumpir
Canagliflozina	Si FR normal	Antes de iniciar y al menos, anual
	Si medicamentos concomitantes que alteren FR	Antes de iniciarlos y periódicamente
	Si TFG 89-45 ml/min/1,73m ² *	2-4 veces/año
	Si <i>constantemente</i> TFG < 45 ml/ min/1,73m ²	Se debe interrumpir
Empagliflozina	Si TFG < 60 ml/ min/1,73m ²	No debe iniciarse
	Si TFG ≥ 60 ml/min/1,73m ² **	Antes de iniciar y al menos, anual
	Si medicamentos concomitantes que alteren FR	Antes de iniciarlos y periódicamente
	Si <i>sistemáticamente</i> TFG < 45 ml/min/1,73m ²	Se debe interrumpir

296

*Dosis máxima canagliflozina 100 mg 1 vez al día si toleran canagliflozina con TFG constantemente por debajo de 60 ml/min/1,73m²

** Dosis máxima empagliflozina 10 mg 1 vez al día si toleran empagliflozina y TFG se encuentra sistemáticamente por debajo de 60 ml/min/1,73 m²

Tabla 1: Monitorización de la función renal según fichas técnicas.

Procedimiento

Se revisaron las historias clínicas (HC) informatizadas de los pacientes identificados y se recogieron las variables estudiadas correspondientes al año 2017. La base de datos no incluyó información que pudiera identificar directa o indirectamente a los participantes del estudio, respetando en todo momento la legislación vigente en materia de protección de datos. El estudio fue aprobado por la Comisión Local de Investigación de Atención Primaria, no siendo preciso la obtención del consentimiento informado de los sujetos.

Seguridad en la utilización de gliflozinas en pacientes mayores.

Fuentes Rodríguez E, Prieto Utiel E, Sanabrias Fernandez de Sevilla R, Herrero Domínguez-Berrueta C, Díez Alcántara A, Almodovar Carretón MJ, Gangoso Feroso A.

❖ ORIGINAL

Los resultados del estudio serían compartidos con los médicos de familia en las sesiones programadas del Servicio de Farmacia de Atención Primaria en los centros de salud, instando a la revisión de tratamientos.

Análisis estadístico

Descripción de las variables mediante los estadísticos más apropiados a su naturaleza, tipo y escala de medida. Análisis porcentual para las variables cualitativas mientras que las variables cuantitativas se presentarán a través de medidas de centralización y dispersión según proceda. Para el análisis bivariable se utilizó la prueba de χ^2 o el test exacto de Fisher para las variables cualitativas y la t-Student o la U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas (según se cumplan o no criterios de normalidad), así como el análisis de varianza para la comparación de varias medias, considerando significativos valores de p menores de 0,05.

RESULTADOS

La población ≥ 75 años de nuestra área sanitaria en 2017 era de 69.394. De ellos, aproximadamente 20.000 padecen diabetes, según una prevalencia del 30 % en mayores de 75 años²⁶. Se identificaron 360 pacientes en tratamiento con iSGLT2, 189 de manera crónica (más de 9 envases dispensados anuales) y con HC activa. Las características de la población estudiada se recogen en la tabla 2. La mediana de edad fue de 80 años (76-95). La edad media de las mujeres fue mayor (81,23 (IC95% 80,34-82,12) vs 79,84 (IC95% 79,19-80,48). El 51,85% de los tratados eran hombres. Dapagliflozina fue el principio activo más utilizado (45,5%).

Los resultados observados se recogen en la tabla 3.

182 pacientes (96,29%) utilizaba además otro antidiabético (oral y/o insulina).

Seguridad en la utilización de gliflozinas en pacientes mayores.

Fuentes Rodríguez E, Prieto Utiel E, Sanabrias Fernandez de Sevilla R, Herrero Domínguez-Berrueta C, Díez Alcántara A, Almodovar Carretón MJ, Gangoso Feroso A.

❖ ORIGINAL

Características	n = 189	%
Edad		
M (DT)	80,51 (3,81)	
Rango	(76-95)	
Sexo		
Hombre	98	51,85
Mujer	91	48,15
Tipo de iSGLT2		
Dapagliflozina	86	45,50
Empagliflozina	68	36
Canagliflozina	35	18,5

Tabla 2: Características de la población estudiada

Se registraron datos de control de HbA1c al menos 1 vez el último año en 150 pacientes (79%). La media del número de determinaciones de HbA1c anual fue de 1,36 (IC95% 1,22-1,50). 35 pacientes (23,31%) registraban cifras de HbA1c \leq 6,5%, considerándose estrictas. En 39 pacientes no se encontró información en la HC.

Un total de 157 pacientes (83,06%) tenían registro de al menos una determinación de la función renal durante el año. La media de determinaciones de función renal fue de 1,73 (IC95% 1,52-1,94) y la TFG media fue 65,02 (IC95% 61,72-68,31) ml/min/1.73m². En el 52% de los casos, la monitorización de la función renal se ajustó a las recomendaciones de ficha técnica de cada iSGLT2.

Seguridad en la utilización de gliflozinas en pacientes mayores.

Fuentes Rodríguez E, Prieto Utiel E, Sanabrias Fernandez de Sevilla R, Herrero Domínguez-Berrueta C, Díez Alcántara A, Almodovar Carretón MJ, Gangoso Feroso A.

❖ ORIGINAL

Características	n = 189	%
Nº determinaciones de HbA1c		
Ninguna/sin datos	39	20,63
Una	67	35,44
Dos	66	34,92
tres	13	6,88
cuatro	4	2,11
HbA1c (%)		
M	7,26	
Rango	7,02-7,49	
Valores de la última HbA1c ≤6.5%	35	23,3 1
Nº determinaciones de TFG		
Ninguna/sin datos	32	16,93
Una	65	34,39
Dos	50	26,45
tres	25	13,22
cuatro	11	5,82
Más de cinco	6	3,17
TFG (ml/min/1,73m ²)		
M	65,02	
Rango	61,72-68,31	
Adecuación a ficha técnica	98	51,9
Presión arterial sistólica (mmHg)		
M	128	
Rango	125-131	
Presión arterial diastólica (mmHg)		
M	71,49	
Rango	69,83-73,15	
Presión arterial media		
<120 /80 mmHg	31	20,34
Antidiabéticos concomitantes:	182	96,29
Metformina	134	70,90
Sulfonilureas	25	13,23
Metiglinidas	15	7,94
Glitazonas	4	2,12
iDPP4	123	65,08
aGLP-1	5	2,65
Inh. Alfa-glucosidasa	1	0,5
Insulina basal	63	33,33
Insulina rápida	15	7,94
Medicamentos concomitantes	149	78,83
AINE	17	9
SRA	128	67,7
Diuréticos	89	47,1
Uno	79	41,8
>un diurético	10	5,3
ECV establecida	63	33,33
Infección genitourinaria	35	18,51

iSGLT2: Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; **iDPP4:** inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo 4; **aGLP-1:** Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón; **AINE:** antiinflamatorios no esteroideos; **SRA:** fármacos del sistema renina-angiotensina

Tabla 3: Resultados observados

Seguridad en la utilización de gliflozinas en pacientes mayores.

Fuentes Rodríguez E, Prieto Utiel E, Sanabrias Fernandez de Sevilla R, Herrero Domínguez-Berrueta C, Díez Alcántara A, Almodovar Carretón MJ, Gangoso Feroso A.

❖ ORIGINAL

La media de las tres últimas cifras de PA registradas en la historia durante ese año fue de 128/71,49 mmHg. En 36 pacientes no había datos registrados de TA. 79 pacientes (41,79%) tuvo al menos algún registro de PA < 120/80 mmHg, 31 pacientes (20.34 %) tuvo una media de los 3 últimos registros de tensión arterial inferior a 120/80 mmHg, considerándose baja para la edad de la población estudiada. 149 pacientes (79%) utilizaban fármacos concomitantes que podrían aumentar la depleción de volumen: en un 47% fueron diuréticos, 9% AINE y 68% fármacos del Sistema Renina Angiotensina. En 4 pacientes se identificó una interacción triple Whammy²⁷.

El 33,33% presentaba ECV establecida. El 18,51% había tenido alguna infección genitourinaria tipificada durante el tratamiento en el periodo de estudio.

DISCUSIÓN

Los iSGLT2 son el grupo farmacológico de más reciente comercialización. Presentan una eficacia hipoglucemiante en torno al 0,7% de HbA1c, no producen hipoglucemias, disminuyen el peso y la presión arterial. Sus efectos beneficiosos a nivel cardiovascular y renal en pacientes con ECV establecida o alto riesgo cardiovascular se han observado en los ensayos clínicos de seguridad (EMPAREG¹⁴, CANVAS¹⁵, DECLARE¹⁶, CREDENCE²⁰) exigidos a los fármacos antidiabéticos por las agencias reguladoras.

Estos beneficios pueden ser la razón de la tendencia ascendente en su utilización a expensas de otros antidiabéticos con más experiencia de uso. El 33% de nuestra población objeto de estudio tenía ECV tipificada como angina, infarto agudo de miocardio, otras enfermedades isquémicas del corazón, enfermedad valvular, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial/vascular periférica, insuficiencia cardiaca.

Debe tenerse en cuenta que en ninguno de esos ensayos de seguridad hubo representación de pacientes de 75 años o mayores, por lo que la validez externa en esta población es cuestionable. En nuestro estudio encontramos que la utilización de estos

Seguridad en la utilización de gliflozinas en pacientes mayores.

Fuentes Rodríguez E, Prieto Utiel E, Sanabrias Fernandez de Sevilla R, Herrero Domínguez-Berrueta C, Díez Alcántara A, Almodovar Carretón MJ, Gangoso Feroso A.

❖ ORIGINAL

fármacos en mayores de 75 años fue escasa (1,8%). Además, a pesar de que el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes es mayor que en personas sin diabetes, en población anciana esta observación es más comprometida²⁶. Aunque los resultados de estos estudios impulsan un cambio en el control de la diabetes basado en el riesgo cardiovascular, los objetivos glucémicos seguirán influyendo en las decisiones clínicas⁸. De ahí que las diferentes guías de práctica clínica^{1,4,8} sigan planteando objetivos de HbA1c individualizados.

En pacientes de edad avanzada, debe realizarse una valoración integral (clínica, funcional, mental y social) y se debería seleccionar el fármaco considerando la función renal y los beneficios a nivel cardiovascular, evitando los regímenes terapéuticos complejos, para reducir el riesgo de hipoglucemia y otros efectos adversos.

La media de las cifras de HbA1c observada en este estudio fue de 7,26 (7,02-7,49), alejada de las representadas en los principales ensayos comentados (8,1 ± 0,8 en EMPAREG; 8,3 ± 1,3 en CREDENCE, 8,2 ± 0,9 en CANVAS y 8,3 ± 1,2 en DECLARE-TIMI). Ni los ancianos frágiles ni aquellos con deterioro funcional establecido se benefician de un control glucémico estricto, al tiempo que aumentan el riesgo de hipoglucemia. Casi una cuarta parte de la población de nuestro estudio presentaba cifras de HbA1c ≤ 6,5%, con el riesgo que supone de síndrome confusional, deterioro cognitivo, caídas y fracturas, ictus, arritmias y mayor mortalidad¹.

En España, la edad media de los pacientes con diabetes hospitalizados por hipoglucemia grave supera los 70 años. Aun así, el sobretratamiento de la hiperglucemia sigue siendo la norma¹. En nuestro caso encontramos 26 pacientes (14%) con tres o más fármacos antidiabéticos.

Debido a que la eficacia hipoglucemiante de los iSGLT2 depende de la función renal, éstos no deben iniciarse en pacientes con TFG <60 mg/min/1,73 m². En personas mayores de 75 años, se requiere especial precaución debido a la disminución de la

Seguridad en la utilización de gliflozinas en pacientes mayores.

Fuentes Rodríguez E, Prieto Utiel E, Sanabrias Fernandez de Sevilla R, Herrero Domínguez-Berrueta C, Díez Alcántara A, Almodovar Carretón MJ, Gangoso Feroso A.

❖ ORIGINAL

función renal asociada a la edad y al mayor riesgo de deshidratación, hipovolemia o hipotensión. Esta precaución queda recogida en las advertencias de las fichas técnicas de estos fármacos. En este estudio encontramos que en un 38,62% de los pacientes no se ajustan a estas advertencias y en 9,52% no se puede afirmar si se ajustan o no por falta de información en la historia clínica.

Además es más probable que estos pacientes reciban tratamiento con diuréticos y otros fármacos hipotensores. En nuestra población, casi el 42% registraron alguna vez cifras de PA <120/80 mmHg. La utilización de diuréticos fue de un 47% y de fármacos del SRA un 68%. Se identificaron 4 pacientes con triple whammy²⁸ (AINE, diurético y SRA) lo que implica un incremento potencial del riesgo de fallo renal.

También, debido al mecanismo de acción glucosúrico se ve favorecido el aumento de las infecciones urinarias e infecciones genitales fúngicas, encontrando un 18,5% de casos probablemente relacionados con estos fármacos.

Debe tenerse en cuenta las limitaciones de nuestro estudio: es observacional, descriptivo y encontramos que hay un porcentaje de pacientes (en torno al 20%) en los que no hay información en la HC, bien por falta de registro, datos no accesibles de hospitales que no son de referencia del área, o seguimiento en centros de medicina privada. Por otro lado, dado que es un estudio retrospectivo acotado a un año, los efectos adversos que han podido acontecer previa o posteriormente a nuestra revisión no fueron registrados, subestimándose la cuantificación de los mismos. No se recogió información sobre caídas u otros eventos que pueden relacionarse con hipoglucemia o hipotensión.

Seguridad en la utilización de gliflozinas en pacientes mayores.

Fuentes Rodríguez E, Prieto Utiel E, Sanabrias Fernandez de Sevilla R, Herrero Domínguez-Berrueta C, Díez Alcántara A, Almodovar Carretón MJ, Gangoso Fermoso A.

❖ ORIGINAL

CONCLUSIONES

Alrededor de una cuarta parte de la población mayor de 75 años en tratamiento con gliflozinas tenía cifras de control de glucemia (HbA1c) restrictivas ($\leq 6,5\%$), a pesar de las recomendaciones de las principales Guías de Práctica Clínica^{1,4,8}. Los beneficios y su perfil de seguridad están relacionados con la función renal, la cual no se ajusta a las recomendaciones de las fichas técnicas en un 38% de los pacientes. Se observan cifras de hipotensión en un 42% de casos, siendo en un 20% la PA media $< 120/80$ mmHg. Se identifican situaciones de riesgo de depleción de volumen.

Teniendo en cuenta que los estudios en los que se han observado beneficios cardiovasculares con los iSGLT2 incluyen pacientes más jóvenes, con cifras menos restrictivas de HbA1c y PA y con TFG superiores a los encontrados en nuestra población, estos fármacos se deberían utilizar con cautela y monitorizar estrechamente estas variables hasta disponer de más datos acerca de su seguridad y eficacia a largo plazo.

La utilización de gliflozinas en personas mayores de 75 años puede considerarse un indicador de seguridad que los médicos deben conocer para optimizar la utilización de estos fármacos.

303

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez-Huelgas R, Gómez F, Rodríguez L, Formiga F, Puig M, Mediavilla JJ, et al. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. Rev Clínica Esp. 2018; 218:74-88.
2. Sinclair AJ, Abdelhafiz AH, Rodríguez-Mañas L. Frailty and sarcopenia - newly emerging and high impact complications of diabetes. J Diabetes Complications. 2017; 31:1465-73.
3. Lakey WC, Barnard K, Batch BC, Chiswell K, Tasneem A, Green JB. Are current clinical trials in diabetes addressing important issues in diabetes care? Diabetologia. 2013; 56:1226-35.
4. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. Diabetes Care. 2019; 42(Suppl. 1): S61-S70.

Seguridad en la utilización de gliflozinas en pacientes mayores.

Fuentes Rodríguez E, Prieto Utiel E, Sanabrias Fernandez de Sevilla R, Herrero Domínguez-Berrueta C, Díez Alcántara A, Almodovar Carretón MJ, Gangoso Feroso A.

❖ ORIGINAL

5. Lipska KJ, Krumholz H, Soones T, Lee SJ. Polypharmacy in the Aging Patient: A Review of Glycemic Control in Older Adults with Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2016; 315(10):1034-45
6. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(3):356-62.
7. Paty BW. The Role of Hypoglycemia in Cardiovascular Outcomes in Diabetes. *Can J Diabetes*. 2015; 39 Suppl 5: S155-9.
8. Qaseem A, Wilt TJ, Kansagara D, Horwitch C, Barry MJ, Forciea MA, et al. Hemoglobin A1c Targets for Glycemic Control with Pharmacologic Therapy for Nonpregnant Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: A Guidance Statement Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2018; 168:569-76.
9. Contrato Programa 2018 del Servicio Madrileño de Salud con la Gerencia Asistencial de Atención Primaria. Disponible en: <http://www.comunidad.madrid/servicios/salud/atencion-primaria>
10. Ariz MJ. Nuevos antidiabéticos ¿qué lugar deben ocupar en la terapéutica? *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*. Año 2016; 24(4).
11. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013; 159:262–74.5.
12. RasKin P. Sodium-glucose cotransporter inhibition: Therapeutic potential for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013; 29:347–56.
13. Schnell O, Rydén L, Standl E, Ceriello A. Current perspectives on cardiovascular outcome trials in diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15:139.
14. 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- 28.
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377:644-57.
16. 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(4):347-357.
17. Informes de posicionamiento terapéutico. Fármacos usados en diabetes. [consultada diciembre 2019] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/#A10-Farmacos-usados-en-diabetes>
18. Ensayo EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina). El poder de la verdad, la verdad del poder. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*. 2016; 24(3)
19. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - La FDA refuerza las advertencias relacionadas con el riñón para los medicamentos para la diabetes canagliflozina (Invokana, Invokamet) y dapagliflozina (Farxiga, Xigduo XR) [Internet] 2016 [citado 11 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm507413.htm>

Seguridad en la utilización de gliflozinas en pacientes mayores.

Fuentes Rodríguez E, Prieto Utiel E, Sanabrias Fernandez de Sevilla R, Herrero Domínguez-Berrueta C, Díez Alcántara A, Almodovar Carretón MJ, Gangoso Feroso A.

❖ ORIGINAL

20. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 [citado 10 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1811744?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
21. Alerta AEMPS: Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Fecha de publicación: 12 de febrero de 2016. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.htm
22. Alerta AEMPS: Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. Fecha de publicación: 10 de febrero de 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_01-canagliflozina.htm
23. 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, publicado el 15 de mayo de 2015. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM476545.pdf>
24. Gutiérrez-Misis A, Sánchez-Santos MT, Banegas JR et al. Association between blood pressure and mortality in a Spanish cohort of persons aged 65 years or over. A dynamic model. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013; 66: 464-71.
25. Mossello E, Pieruccioli M, Nesti N et al. Effects of low blood pressure in cognitive impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med*. 2015; 175:578-85.
26. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012; 55(1):88-93
27. Regidor E, Franch J, Seguí M, Serrano R, Rodríguez-Artalejo F, Artola S. Traditional risk factors could not explain the excess mortality in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35:2503-9.
28. Lapi Francesco, Azoulay Laurent, Yin Hui, Nessim Sharon J, Suissa Samy. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study *BMJ* 2013; 346: e8525