

085/CNFV/DFV/DNFD
27 de septiembre de 2018

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD Y POBLACIÓN EN GENERAL**

J. Tristan de Brea
De: **MAGISTRA LISBETH TRISTAN DE BREA**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

**INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (SGLT2) -
EVALUACIÓN DEL RIESGO POTENCIAL DE INFECCIÓN POCO FRECUENTE PERO
GRAVE EN LOS GENITALES.**

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

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) ha advertido de la notificación de casos de infección rara pero grave de los genitales y el área alrededor de los genitales con la clase de medicamentos contra la diabetes tipo 2 llamados inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (SGLT2).

Esta infección grave pero poco frecuente, llamada fascitis necrosante del periné, también es conocida como **gangrena de Fournier**.

Tener diabetes es un factor de riesgo para desarrollar la gangrena de Fournier; sin embargo, esta condición aún es rara entre los pacientes diabéticos.

La gangrena de Fournier es una infección bacteriana extremadamente rara pero potencialmente mortal del tejido debajo de la piel que rodea los músculos, los nervios, la grasa y los vasos sanguíneos del perineo.
Las bacterias generalmente ingresan al cuerpo a través de un corte o rotura en la piel, donde se diseminan rápidamente y destruyen el tejido que infectan.

Resultados de la revisión de seguridad.

Una búsqueda en la base de datos del Sistema de notificación de eventos adversos (FAERS), de la FDA desde marzo de 2013, cuando se aprobó el primer inhibidor SGLT2, hasta febrero de 2018 y la literatura médica hasta mayo de 2018 la FDA ha identificado 12 casos de gangrena de Fournier en pacientes que toman un inhibidor SGLT2. Los pacientes comprendían edades entre 38-78 años. Siete casos fueron reportados en hombres y cinco en mujeres.

Todos los medicamentos del grupo de inhibidores de SGLT2, excepto la ertugliflozina, originaban gangrena de Fournier asociada.

Entre los doce casos, todos los pacientes fueron hospitalizados y un paciente murió. Los doce casos requirieron debridación quirúrgica, cinco de los cuales requirieron más de una cirugía y uno requirió injerto de piel. El curso clínico para cuatro pacientes se complicó con cetoacidosis diabética, lesión renal aguda y shock séptico, prolongando sus hospitalizaciones o llevando a la muerte. Dos pacientes fueron transferidos a un hospital de rehabilitación. El inhibidor de SGLT2 se suspendió en ocho casos; un paciente murió; y la información sobre la continuación o suspensión de medicamentos no se incluyó en tres casos.

Debido a que la diabetes es un factor de riesgo conocido para la gangrena de Fournier, la FDA realizó una búsqueda en la FAERS de casos con otras clases de agentes antidiabéticos (insulinas, biguanidas, sulfonilureas e inhibidores de dipeptidil peptidasa-4) para poder evaluar si los casos de gangrena de Fournier con inhibidores SGLT2 tienen más probabilidad de estar asociados con el trastorno subyacente de diabetes en comparación con el medicamento.

En los 34 años entre 1984 y 2018, la FDA identificó solo seis casos adicionales de gangrena de Fournier en FAERS. Los seis pacientes eran hombres y su mediana de edad era de 57 años (rango 42-71). Cinco de estos pacientes fueron hospitalizados y uno murió.

Esto contrasta con los hallazgos de la gangrena de Fournier con los inhibidores de SGLT2, donde se informaron más casos en un lapso de tiempo más corto, y los casos involucraron tanto a hombres como a mujeres.

Recomendaciones para Pacientes.

- Se han informado casos de una infección poco frecuente pero grave de los genitales y las áreas circundantes con la clase de medicamentos para la diabetes tipo 2 llamada inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Esta afección grave, denominada fascitis necrosante del periné o gangrena de Fournier, puede avanzar con rapidez y debe ser tratada de inmediato porque puede ocasionar daños graves en los tejidos del área genital.
- Buscar atención médica de inmediato si experimenta cualquier síntoma de hipersensibilidad, enrojecimiento o hinchazón de los genitales o del área entre los genitales hasta el recto y fiebre superior a los 100.4 °F (38°C), o una sensación general de malestar. Estos síntomas pueden empeorar rápidamente.
- Los inhibidores del SGLT2 también pueden ocasionar infecciones genitales por hongos a nivel local, también conocidas como candidiasis. La candidiasis se diferencia de la fascitis necrosante del periné (gangrena de Fournier), en que ocasiona síntomas limitados locales como secreción vaginal o del pene, picazón o enrojecimiento y no está asociada a fiebre o sensación de malestar general.

Recomendaciones para Profesionales de la Salud.

- Se han informado casos de fascitis necrosante del periné, también conocida como gangrena de Fournier, en pacientes con diabetes tipo 2 que recibían inhibidores del SGLT2. Esta reacción adversa es una infección potencialmente mortal que requiere antibióticos con urgencia e intervención quirúrgica.
- Determinar si los pacientes tienen gangrena de Fournier en caso de presentar hipersensibilidad, eritema, hinchazón en el área genital o del periné, fiebre, malestar y tiene dolor desproporcionado en el examen físico.
- Si se sospecha la presencia de gangrena de Fournier, iniciar de inmediato un tratamiento con antibióticos y desbridamiento quirúrgico, si es necesario. Suspender el inhibidor del SGLT2, monitorear muy de cerca los niveles de glicemia y proporcionar un tratamiento alternativo adecuado para el control glicémico.
- Aconsejar a los pacientes de buscar atención médica de inmediato si presentan cualquier síntoma de hipersensibilidad, eritema o hinchazón en el área genital o del periné, fiebre o malestar general.

Situación en Panamá.

En el Centro Nacional de Farmacovigilancia se tiene registrado siete (7) reportes de notificaciones de sospechas de reacciones adversas referentes a productos que pertenecen al grupo de inhibidores del cotransportador de sodio – glucosa tipo 2 (SGLT2), canagliflozina (6) y dapagliflozina (1), pero ninguna relacionada con el riesgo presentado en esta nota.

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia ha publicado ocho (8) notas de seguridad de fármacos antidiabéticos

pertenecientes al grupo de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (SGLT2), detallados a continuación:

- Nota Informativa No. 0066/CNFV/DFV/DNFD; Inhibidores del Co-Transportador Sodio Glucosa 2 (SGLT2) para tratar la diabetes tipo II: riesgo de deshidratación y cetoacidosis (2016).
- Nota Informativa No. 0012/CNFV/DFV/DNFD; Canagliflozina: incremento en el riesgo de fractura y disminución de la densidad mineral (2016).
- Nota Informativa No. 030/CNFV/DFV/DNFD; Inhibidores del Cotransportador de Sodio-Glucosa (SGLT2) se asocian a Infecciones del Tracto Genitourinario (2016).
- Nota Informativa No. 077/CNFV/DFV/DNFD; Hallazgo en los resultados de los ensayos clínicos provisionales con el medicamento para la diabetes Canagliflozina (Invokana, Invokamet), 2016.
- Nota Informativa No. 083/CNFV/DFV/DNFD; Revisión de Seguridad de Inhibidores del Cotransportador Sodio Glucosa 2 (SGLT2) y el Riesgo Potencial de Efectos Secundarios Graves Relacionados con los Huesos (2017).
- Nota Informativa No. 085/CNFV/DFV/DNFD; Revisión de Seguridad de Inhibidores del Cotransportador Sodio Glucosa 2 (SGLT2) y el riesgo Potencial de Cetoacidosis Diabética (2017).
- Nota Informativa No. 0143/CNFV/DFV/DNFD; Canagliflozina y Dapagliflozina: Advertencias Reforzadas sobre Riesgo de Daño Renal (2017).
- Nota Informativa No. 0166/CNFV/DFV/DNFD; Riesgos Asociados a los Antidiabéticos Inhibidores de la SGLT2: Amputaciones traumáticas y cetoacidosis diabética (2017).

Acciones a Ejecutar por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas.

- La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia continuará monitoreando información de seguridad que involucre a inhibidores de SGLT2, y así identificar nuevos riesgos para la salud.
- Comunicar este posible riesgo a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>).

Recomendaciones para los Profesionales de la Salud:

- **Mantener la vigilancia de los pacientes que estén bajo tratamiento con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa y el riesgo de Gangrena de Fournier**
- **Seguir la recomendación emitida en la nota de seguridad.**
- **Reporte las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y/o terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono: 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa.**

Para finalizar, le agradecemos el cumplimiento de las recomendaciones emitidas en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales de la salud y pacientes.

El objetivo de esta nota informativa es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

Fuentes Bibliográficas:

1. Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos [en línea] < <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm618908.htm> > [consulta 7/09/2018].
2. Base de Datos de Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacias y Drogas, Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 07/09/2018].

-----última línea-----FN/SC

“SISTEMA DE SALUD HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS”

APARTADO POSTAL 06812; PANAMÁ 0618, PANAMÁ