

FARMACOVIGILANCIA

Información destinada a los profesionales de la salud

Agonistas del receptor de GLP. Riesgo de cetoacidosis diabética al suspender o reducir rápidamente la administración de insulina concomitante. MHRA

Exenatida, liraglutida y dulaglutida son agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y están autorizadas para su uso en adultos con diabetes tipo 2 para mejorar el control glucémico. Los agonistas del receptor de GLP-1 actúan estimulando la secreción de insulina del páncreas de una manera dependiente de la glucosa, además de retardar el vaciado gástrico y suprimir la secreción de glucagón. Los agonistas del receptor de GLP-1 no son sustitutos de la insulina.

Revisión de casos de cetoacidosis diabética

Se han notificado casos graves y potencialmente mortales de cetoacidosis diabética asociados a exenatida, liraglutida y dulaglutida, en particular después de una rápida reducción o interrupción de la insulina concomitante. Una revisión de la Unión Europea (UE) de estos informes concluyó que los casos podrían atribuirse a la interrupción brusca o a la reducción de la dosis de insulina al iniciar el tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1, lo que resulta en un control glucémico deficiente.

Esta revisión no identificó la cetoacidosis diabética euglucémica como un problema de seguridad específico del tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1. Algunos casos en la revisión, informaron reacciones sugestivas de cetoacidosis diabética euglucémica; sin embargo, estos se atribuyeron al uso concomitante de medicamentos inhibidores del co-transportador sodio-glucosa-2 (SGLT2)¹, que se sabe que están asociados con la cetoacidosis diabética euglucémica.

Recomendaciones para reducir el riesgo de cetoacidosis

Cuando el tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 se agrega al tratamiento existente con insulina, se puede considerar una reducción de la dosis de insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia. Se recomienda ajustar la dosis de insulina gradualmente, teniendo en cuenta los niveles de glucosa del paciente y los requerimientos individuales de insulina.

Los resúmenes de las características del producto y los folletos de información para el paciente sobre exenatida, liraglutida y dulaglutida se están actualizando con la recomendación de reducir gradualmente la dosis de insulina y de advertir que es necesario el automonitoreo de la glucosa en la sangre para ajustar la dosis de insulina, particularmente durante el inicio de la terapia con agonistas del receptor de GLP-1.

Los agonistas del receptor de GLP-1, lixisenatida² (Lyxumia) y semaglutida² (Ozempic) también están autorizados para su uso en el Reino Unido. La lixisenatida y la semaglutida no estaban sujetas a la revisión de la UE. En el momento de la publicación, no hemos recibido ningún informe del Reino Unido de cetoacidosis diabética en asociación con lixisenatida y semaglutida. Sin embargo, el riesgo teórico de cetoacidosis diabética cuando se realizan cambios en la dosis de insulina no se puede excluir.

Características de las reacciones informadas

Hasta finales de mayo de 2019, la Agencia de Medicamentos del Reino Unido (MHRA, siglas en inglés) recibió 26 informes de cetoacidosis diabética y 10 informes de reacciones relacionadas con la formación de cuerpos cetónicos (aumento de cetonas en sangre y en orina) en pacientes que se administraron exenatida,

¹ Canagliflozina, dapagliflozina o empagliflozina.

² A la fecha, no disponible comercialmente en la Argentina. [Vademécum Nacional de Medicamentos. ANMAT. Fecha de la última consulta: 01/07/19]

liraglutida y dulaglutida. Esto corresponde a una exposición estimada en el Reino Unido, a estos 3 medicamentos de aproximadamente 2 millones de pacientes-año de tratamiento entre 2007 y 2018.

En alrededor de un tercio de los casos reportados en el Reino Unido, la insulina se suspendió o la dosis se redujo rápidamente al inicio del agonista del receptor de GLP-1. En los casos restantes, es difícil establecer el papel de estos agentes debido a los posibles factores precipitantes de la cetoacidosis diabética, como otros medicamentos o afecciones subyacentes. Aunque las náuseas y los vómitos pueden considerarse reacciones adversas a los agonistas del receptor de GLP-1, estos también son síntomas bien conocidos de la cetoacidosis diabética, y deben considerarse al iniciar su administración y ajustar las dosis de insulina.

Muchos de los casos de cetoacidosis diabética y reacciones relacionadas ocurrieron dentro de las 2 semanas posteriores al inicio de los agonistas del receptor de GLP-1. Las náuseas y los vómitos fueron reacciones co-reportadas comúnmente.

Signos y síntomas de la cetoacidosis diabética

Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la cetoacidosis diabética (náuseas, vómitos, dolor abdominal, sed excesiva, aumento de la frecuencia de la micción, dificultad para respirar, confusión, fatiga inusual, somnolencia) y la necesidad de atención médica urgente si ocurren.

Fuente: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). 19/06/19. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/glp-1-receptor-agonists-reports-of-diabetic-ketoacidosis-when-concomitant-insulin-was-rapidly-reduced-or-discontinued>

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas mediante **la hoja amarilla**. Puede solicitarse en el DAP o acceder a la misma a través de la página web del Colegio www.colfarsfe.org.ar en el apartado **Profesionales > Farmacovigilancia > Comunicación de Eventos Adversos**