

Riesgo de balanitis en los diferentes inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

Francisco Mera Cordero¹, Jaime Amor Valero², Carlos Gómez Ruiz³

Médico de familia. ¹Equipo de Atención Primaria El Pla, Sant Feliu de Llobregat (Barcelona). ²Centro de Salud Chapinería, Madrid.

³Equipo de Atención Primaria Collblanc, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Palabras clave: infección genital, iSGLT2.

RESUMEN

Las personas con diabetes mellitus tipo 2 presentan un riesgo de enfermedad cardiovascular elevado, al menos el doble en varones y superior en las mujeres, y es una de sus causas principales de muerte.

La diabetes mellitus es la primera causa de enfermedad renal crónica en nuestro medio y primera causa de diálisis.

En los últimos años ha habido una revolución en cuanto a los antidiabéticos orales en la diabetes mellitus tipo 2, que ha representado un cambio en el paradigma del tratamiento de la enfermedad. A raíz de la obligación de realizar estudios de seguridad cardiovascular decretada por la Food and Drug Administration (FDA) para la aprobación de nuevos fármacos hipoglucemiantes, en relación con el aumento del riesgo cardiovascular detectado con el uso de rosiglitazona (2008), se han descubierto nuevas familias que mejoran la supervivencia y la morbimortalidad cardiovascular, como los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2. En el momento actual también se observa con algunas de estas moléculas un efecto nefro y cardioprotector, a la vez que presentan efectos adversos que se deben tener en cuenta.

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 inhiben este cotransportador de forma selectiva y reversible, promoviendo la excreción renal de glucosa y reduciendo la glucemia plasmática.

HISTORIA CLÍNICA

Paciente, varón de 59 años con los siguientes antecedentes de interés:

- Sin alergias medicamentosas conocidas.
- Hábitos tóxicos: exfumador.
- Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, dislipidemia en tratamiento médico, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de 12 años de evolución en tratamiento con antidiabéticos orales, última analítica con hemoglobina glucosilada del 8,8 %. Índice de masa corporal: 28 kg/m².
- Filtrado glomerular (FG): 64 ml/min/1,73 m² en la última analítica disponible en la historia compartida de 2019. Albúmina/creatinina: 545 mg/dl.
- Sustitución de válvula aórtica mecánica + marcapasos auriculoventricular (VDD) en transvalvulares ele-

vados y mínima fuga. Último recambio de generador en 2018.

- Tratamiento habitual: amlodipino (5 mg/día), brinzolamida (10 mg/ml 2 gotas cada 24 h), carvedilol (25 mg/12 h), lormetazepam (1 mg/día), losartán/hidroclorotiazida (50/12,5 mg/día), omeprazol (20 mg/día), ivabradina (5 mg/12 h), simvastatina (10 mg/día), warfarina (4 mg según pauta), sitagliptina (100 mg/día), paracetamol (1 g según pauta), levocabastina colirio/24 h y metformina (850 mg 1/12 h).

¿CUÁL ES EL OBJETIVO DE CONTROL DE ESTE PACIENTE?

Paciente de 59 años con fracción de eyección preservada y daño renal, con FG de 64 ml/min/1,73 m² en

la última analítica disponible y albúmina/creatinina de 545 mg/dl. Asimismo, tiene una hemoglobina glucosilada del 8,8 %, 12 años de evolución de su diabetes mellitus (DM) y menos de 65 años. Probablemente, el objetivo estaría entre el 7 y el 8 % de hemoglobina glucosilada (tabla 1).

Tabla 1. Objetivos de control¹

Edad	Duración de la DM, presencia de complicaciones o comorbilidades	HbA _{1c} objetivo
≤65 años	Sin complicaciones o comorbilidades graves	<7,0 %*
	>15 años de evolución o con complicaciones o comorbilidades graves	<8,0 %
66-75 años	≤15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	<7,0 %
	>15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	7,0-8,0 %
	Con complicaciones o comorbilidades graves	<8,5 %**
>75 años		<8,5 %**

* Puede plantearse un objetivo de HbA_{1c} ≤6,5 % en los pacientes más jóvenes y de corta evolución de la DM en tratamiento no farmacológico o con monoterapia.
 ** No se debe renunciar al control de los síntomas de hiperglucemia, independientemente del objetivo de HbA_{1c}.
 DM: diabetes mellitus; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

¿CUÁL SERÍA EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN DE ESTE PACIENTE?

Es un paciente con daño renal con una albúmina/creatinina de 545 mg/dl y un FG de 64 ml/min/1,73 m².

La nefropatía diabética o enfermedad renal crónica atribuida a la DM ocurre en el 20-40 % de los pacientes con DM y es la principal causa de enfermedad renal terminal (tabla 2)². Se estima que el 27,9 % de los pacientes con DM2 tienen enfermedad renal crónica.

La albuminuria (excreción urinaria de albúmina >30 mg/día o >30 mg/g de creatinina en una muestra de orina, preferiblemente la primera de la mañana) es el signo más temprano de daño renal.

Existen numerosos estudios que muestran que el descenso del FG y el aumento de la excreción urinaria de albúmina se asocian a un incremento no solo del riesgo de eventos renales (fallo renal tratado con diálisis o trasplante, fallo renal agudo y progresión de la enfermedad renal), sino también de morbimortalidad cardiovascular y mortalidad total.

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han demostrado un efecto protector en la enfermedad renal diabética, con mejoría del FG y reducción de la albuminuria³ (tabla 3).

Este paciente tiene un índice de masa corporal por debajo de 30 kg/m², con lo cual actualmente no estarían financiados los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1. Los iSGLT2 o gliflozinas son fármacos aprobados para el tratamiento de la DM2. Tienen un efecto de pérdida de peso y han demostrado mejora en cuanto a enfermedad renal, lo cual nos haría decantarnos por un iSGLT2. Se inicia el tratamiento con empagliflozina (10 mg); a las dos semanas el paciente acude a urgencias por prurito, con exantema erite-

Tabla 2. Pronóstico y manejo de la enfermedad renal crónica desde Primaria según el filtrado glomerular y la proteinuria (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)²

Filtrado glomerular Categorías, descripción y rango (ml/min/1,73 m ²)			Albuminuria Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal o ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
G1	Normal o elevado	≥90	Monitorizar	Monitorizar	Derivar
G2	Ligeramente disminuido	60-89	Monitorizar	Monitorizar	Derivar
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59	Monitorizar	Monitorizar	Derivar
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44	Monitorizar	Derivar	Derivar
G4	Gravemente disminuido	15-29	Derivar	Derivar	Derivar
G5	Fallo renal	<15	Derivar	Derivar	Derivar

La estratificación pronóstica se basa en un código de color gradual tipo «semáforo», donde el verde corresponde a un pronóstico favorable, el amarillo se refiere a una evolución más tórpida a largo plazo, el anaranjado a un pronóstico desfavorable y el rojo a un pronóstico muy desfavorable.

Tabla 3. Resultados renales en la diabetes mellitus tipo 2

Ensayo	iSGLT2				iDPP4
	EMPA-REG	CANVAS-R	CREDESCENCE	DECLARE-TIMI	CARMELINA
	Empagliflozina	Canagliflozina	Canagliflozina	Dapagliflozina	Linagliptina
Diseño de estudio	TFG >30 ml/min/1,73 m ²	TFG >30 ml/min/1,73 m ²	TFG = 30-90 ml/min/1,73 m ² CAC = 300-5000 mg/g	TFG ≥ 60 ml/min	TFG = 15-45 ml/min/1,73 m ² TFG = 45-75 ml/min/1,73 m ² y CAC >200 mg/g
Media de TFG (ml/min/1,73 m ²)	74,5 (25,9 % <60)	76,5 (20,1 % <60)	56,2 (59,8 % <60)	85,2 (7,4 % <60)	54,6 (62 % <60)
Media CAC (mg/g)	MDRD 12,3 (59,4 % <30, 11 % >300)	MDRD 12,3 (69,8 % <30)	CKD-EPI 927 (76,6 % 300-3000, 11,4 % >3000)	CKD-EPI 13,1 (67,9 % <30, 6,8 % >300)	162 (85% >30)
Mediana del período de seguimiento	3,1 años	2,4 años	2,6 años	4,2 años	2,2 años
Variables compuestas renales analizadas	Duplicación de la Cr con TFG ≤45 ml/min/1,73 m ² , TRS o muerte por causa renal	>40 % de reducción de TFG al menos en 2 medidas consecutivas, ERCt o muerte por causa renal	Duplicación de la Cr en suero, ERCt o muerte por causa renal/ muerte de causa CV	≥40 % de reducción de TFG a <60 ml/min/1,73 m ² , ERCt o muerte por causa renal/ muerte de causa CV	ERCt o muerte por causa renal o declive de ≥40 % de la TFG basal
Resultado de la variable compuesta renal (HR)	0,54 (0,40-0,75), p < 0,001	0,60 (0,47-0,77), p < 0,001	0,70 NNT = 22 (0,59-0,82), p = 0,00001	0,53 (0,43-0,66), p < 0,001	1,04 (0,89-1,22), p = 0,62
ERCt	Incidencia o empeoramiento de la nefropatía o muerte por causas CV 0,61 (0,40-0,75), p < 0,001		0,68 NNT = 43 (0,48-0,76)	0,31 (0,13-0,79), p = 0,013	ERCt, muerte por fallo renal, declive de ≥40 % en la TFG basal 0,98 (0,82-1,18), p = 0,87
ERCt, duplicación de Cr o muerte por causa renal (HR)			0,66 NNT = 28 (0,53-0,81), p < 0,001	0,41 (0,20-0,82), p = 0,012	Muerte por fallo renal o ERCt 0,87 (0,69-1,10), p = 0,24
Resultado para la variable microvascular compuesta* (HR)					0,86 (0,78-0,95), p = 0,0032
Resultado para la variable progresión a albuminuria (HR)					0,86 (0,78-0,95), p = 0,0034

CAC: cociente albúmina-creatinina; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; Cr: creatinina; CV: cardiovascular; ERCt: enfermedad renal crónica terminal, considerada como TFG <15 ml/min, diálisis, trasplante renal; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgo); iDPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NNT: número necesario para tratar; TFG: tasa de filtración glomerular; TRS: terapia renal sustitutiva.

*Tiempo hasta que acontece la ERCt, muerte por insuficiencia renal, disminución sostenida de al menos el 50 % en TFG, progresión a albuminuria, fotocoagulación retiniana, terapia de inyección de factor de crecimiento endotelial antivascolar por retinopatía diabética, hemorragia vítrea y ceguera relacionada con la diabetes.

Adaptado de Barrot de la Puente³.

matoso difuso y pequeñas pápulas o pústulas satélite en el pene (figura 1)⁴.

Figura 1. Balanitis candidiásica⁴



¿EN QUÉ ENTIDAD CLÍNICA PENSARÍAMOS?

La moniliasis vaginal, la vulvovaginitis, la balanitis y otras infecciones genitales se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina (10 mg de empagliflozina: 4,0 %; 25 mg de empagliflozina: 3,9 %) en comparación con placebo (1,0 %). Estas infecciones se notificaron más habitualmente en mujeres tratadas con empagliflozina en comparación con placebo, y la diferencia en cuanto a frecuencia fue menos pronunciada en el caso de los hombres. Las infecciones del tracto genital fueron de intensidad leve a moderada.

¿Qué es una balanitis?

La balanitis es la inflamación del glande del pene, mientras que el término balanopostitis se utiliza cuando existe afectación del glande y del prepucio. La balanopostitis incluye una amplia variedad de patologías con una presentación clínica similar. Entre las causas principales destacan las balanitis infecciosas, las dermatosis inflamatorias y las neoplásicas.

¿Cuál es su frecuencia?

Se ha descrito hasta en un 11-13 % de los hombres no circuncidados frente a un 2 % en circuncidados. Existe una fuerte asociación entre balanitis y varones no circuncidados, que podría deberse a que el prepucio favorece la inflamación por el fenómeno de Koebner o por la presencia de agentes microbianos. Además, existen otros factores de riesgo, como la atopía, el esmegma, los lavados frecuentes con jabón, la deficiente higiene perineal y la fimosis.

Balanitis candidiásica

Se inicia con dolor o prurito, y con exantema eritematoso difuso y pequeñas pápulas o pústulas satélite. En ocasiones se puede encontrar un exudado blanquecino que se acumula en el surco balanoprepucial. Es la balanitis más frecuente en los hombres con DM. En referencia al tratamiento antidiabético, se debe evitar el inicio de fármacos iSGLT2.

EN ESTE CASO, ¿ESTARÍA INDICADO CAMBIAR EL INHIBIDOR DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO-GLUCOSA TIPO 2?

En aquellos pacientes que ya están en tratamiento, no es necesario suspender el fármaco ante un episodio de balanitis, aunque debe plantearse el cambio a otro antidiabético si hay recurrencias o refractariedad al tratamiento.

¿CUÁL SERÍA EL TRATAMIENTO INDICADO? (TABLA 4)

Tabla 4. Tratamiento de la balanitis candidiásica

	Tratamiento recomendado	Alternativa
Balanitis candidiásica	Clotrimazol crema al 1 % (A)	Fluconazol (150 mg) oral en dosis única para casos graves
	Miconazol crema al 2 % 2 veces/día	Nistatina en crema (100 000 UI/g) si se sospecha resistencia o alergia a imidazoles
		Imidazólicos tópicos asociados a hidrocortisona si existe un alto grado de inflamación (C)

Elaboración propia. Entre paréntesis, grado de recomendación.

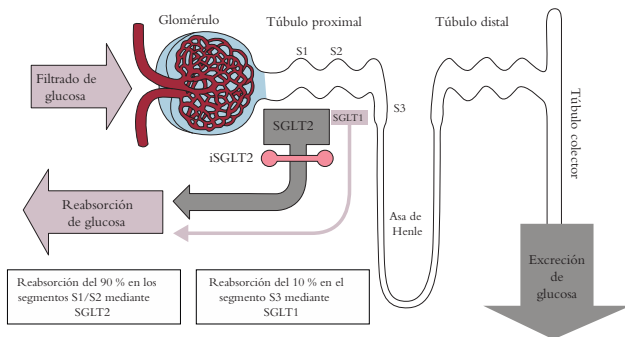
COMENTARIO

Los efectos adversos más frecuentes de las gliflozinas están relacionados con su mecanismo de acción. Se ha descrito un incremento del riesgo de infecciones urinarias (4-6 %), sobre todo en mujeres y en pacientes con antecedentes de infección urinaria, y genitales fúngicas (un 5-11 %, sobre todo vulvovaginitis y balanitis), a causa de la presencia de glucosuria.

El grupo de los iSGLT2 posee diversos mecanismos, que van desde su efecto natriurético hasta el cetogénico (efectos renoprotectores al reducir la hiperfiltración y con ello la albuminuria), y su efecto al producir una vasoconstricción

arteriolar aferente reduciendo la presión intraglomerular actuaría sobre la alteración de la hemodinámica glomerular en el desarrollo de las complicaciones renales de este tipo de pacientes (figura 2)⁵.

Figura 2. Mecanismo de acción de los iSGLT2 en el glomérulo renal⁵



iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2;
SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

¿Hay diferencias entre los distintos inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2?

Los pacientes con DM2 presentan un mayor riesgo de infecciones del tracto urinario debido a múltiples factores, como la glucosuria, el aumento de adherencia de la bacteria al uroepitelio, el incremento de los niveles de estrógenos y su disfunción inmunitaria. Además, los pacientes con DM2 tienen un mayor riesgo de infecciones fúngicas genitales, balanitis-balanopostitis en hombres y vulvovaginitis en mujeres. Las especies de *Candida* son los principales patógenos implicados en infecciones fúngicas vaginales, entre los cuales están los intrínsecamente resistentes a muchos azoles. *Candida glabrata* puede ser el principal patógeno⁶.

Los iSGLT2 tienen un mayor riesgo de depleción de volumen, efecto que se debe tener en cuenta en pacientes mayores. El riesgo adicional de infecciones genitourinarias también puede ser motivo de preocupación en los ancianos, donde estas infecciones son más comunes y pueden conducir al síndrome confusional y otras secuelas.

Los iSGLT2 elevan las concentraciones de glucosa en orina, al bloquear la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal renal. El aumento de la glucosuria resultante favorece la aparición de infecciones genitourinarias.

Respecto a las infecciones genitales, hubo un mayor riesgo general de ellas con los iSGLT2 (riesgo relativo [RR]: 2,86; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 2,00-4,10) en el metanálisis de Toyama et al.⁷.

De hecho, todos los agentes (canagliflozina, empagliflozina, dapagliflozina y ertugliflozina) elevan el riesgo de infecciones genitourinarias. En el estudio CANVAS, se evidenció un incremento en la infección genital masculina y femenina y se observó infección genital micótica en los pacientes tratados con canagliflozina frente a los no tratados (34,9 eventos por 1000 pacientes-año frente a 10,8 eventos por 1000 pacientes-año [$p < 0,001$] en hombres, y 68,8 eventos/1000 pacientes-año versus 17,5 eventos/1000 pacientes-año $p < 0,001$ en mujeres)⁶.

Se encontraron resultados similares en el estudio EM-PA-REG OUTCOME. Específicamente, las infecciones genitales (observadas principalmente en mujeres) aumentaron en el grupo tratado con empagliflozina (6,4 %) en comparación con el grupo placebo (1,8 %, $p < 0,05$)⁶.

La mayoría de las infecciones micóticas genitales suelen materializarse en episodios únicos puntuales. La incidencia global de las infecciones genitales con el tratamiento con iSGLT2 en ensayos clínicos (DECLARE-TIMI) fue del 5,5 y el 0,6 % en los sujetos que recibieron dapagliflozina (10 mg) y placebo, respectivamente. Estos eventos fueron también más frecuentes en las mujeres (el 8,4 y el 1,2 % para la dapagliflozina [10 mg] y el placebo, respectivamente).

Respecto a las infecciones urinarias, en el estudio CANVAS se constataron infecciones del tracto urinario (40 eventos por 1000 pacientes-año con canagliflozina frente a 37 eventos por 1000 pacientes-año con placebo [$p = 0,38$]).

En el EMPA-REG OUTCOME la tasa de infecciones urinarias fue similar entre la empagliflozina y el placebo (el 18,1 % en el grupo placebo frente al 18 % en el grupo de empagliflozina). Las infecciones urinarias complicadas también fueron similares en el grupo placebo (1,8 %) y el grupo tratado con empagliflozina (1,7 %)⁶.

Por lo tanto, ambos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) mostraron que estos agentes aumentan las tasas de infecciones genitales, pero no de infecciones urinarias.

Otros autores han comunicado resultados similares a través de otros estudios, confirmando que no existía un mayor riesgo de infecciones urinarias en pacientes que reciben iSGLT2 en comparación con placebo (RR: 1,02; IC del 95 %: 0,54-1,91)⁶.

En la tabla 5 se observa la incidencia de infecciones urinarias y genitales según el sexo y la dosis⁸.

En cambio, en la revisión de Vasilakou et al.⁹ se informó de que las infecciones urinarias eran más comunes en pacien-

tes que reciben iSGLT2 en comparación con placebo o con comparadores activos (*odds ratio* [OR]: 1,34; IC del 95 %: 1,03-1,74). Sin embargo, otra revisión sistemática y un metanálisis de 77 ECA no mostraron una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de infecciones urinarias con iSGLT2 combinados frente a controles (RR para iSGLT2: 1,05; IC del 95 %: 0,98-1,12), mientras que sí constataron un mayor riesgo de las infecciones genitales (tasa de eventos crudos: 4,7 %; RR: 3,30; IC del 95 %: 2,24-4,74). Aun así, en el mismo metanálisis sí se evidenció que la dapagliflozina se asociaba a un mayor riesgo de infecciones urinarias (RR: 1,34; IC del 95 %: 1,11-1,63). Otros metanálisis también informaron de que, entre los iSGLT2, solo la dapagliflozina está asociada con mayor riesgo de infecciones urinarias en comparación con placebo (OR: 1,32; IC del 95 %: 1,06-1,63) (tabla 6)⁶.

Cabe mencionar que, en los anteriores estudios, la mayoría de los eventos se informaron dentro de las primeras 24 a 26 semanas de tratamiento con una posterior disminución de su incidencia.

Si bien el riesgo aumentado de infecciones urinarias aún no está del todo aclarado, a tenor de los hallazgos contradictorios de grandes ECA –que no han evidenciado un aumento de dicho riesgo–, frente a metanálisis relevantes que sí observan un aumento de esta, sí podemos señalar que las infecciones urinarias graves, incluyendo pielonefritis y urosepsis, se han descrito raramente; este tipo de patología potencialmente grave sí parece tener una mayor incidencia en pacientes varones con obstrucción de la salida del tracto urinario⁶.

Tabla 5. Incidencia de infecciones urinarias y genitales según el género y la dosis

	Canagliflozina	Dapagliflozina	Empagliflozina	Ertugliflozina
Infecciones del tracto urinario (dosis baja)	2,1 (100 mg)	2,0 (5 mg)	1,7 (10 mg)	0,1 (5 mg)
Infecciones del tracto urinario (dosis alta)	0,6 (300 mg)	0,6 (10 mg)	0 (25 mg)	0,2 (15 mg)
Infecciones genitales (femeninas) (dosis baja)	7,8 (100 mg)	6,9 (5 mg)	3,9 (10 mg)	6,1 (5 mg)
Infecciones genitales (femeninas) (dosis alta)	8,8 (300 mg)	5,4 (10 mg)	4,9 (25 mg)	9,2 (15 mg)
Infecciones genitales (masculinas) (dosis baja)	3,5 (100 mg)	2,5 (5 mg)	2,7 (10 mg)	3,3 (5 mg)
Infecciones genitales (masculinas) (dosis alta)	3,1 (300 mg)	2,4 (10 mg)	1,2 (25 mg)	3,8 (15 mg)

Adaptado de Beitelshes et al.⁸

Tabla 6. Riesgo de infección urinaria de los diferentes iSGLT2

Estudio	Tipo	Fármaco analizado	Resultado
CANVAS	ECA (n = 10 142)	Canagliflozina	No se evidenció un mayor riesgo de ITU (40 eventos por 1000 pacientes-año en el grupo de canagliflozina frente 37 eventos por 1000 pacientes-año en el grupo de placebo, p = 0,38)
EMPA-REG OUTCOME	ECA (n = 7020)	Empagliflozina	No se evidenció un aumento en el riesgo de ITU (18,1 % en el grupo placebo frente 18 % en el grupo de empagliflozina)
Liu et al.	Metanálisis (n = 50 820)	Todos los iSGLT2	No se evidenció un mayor riesgo de ITU (RR para los iSGLT2 = 1,05, IC del 95 %: 0,98-1,12). Solo la dapagliflozina se asoció con un mayor riesgo de ITU (RR 1,34, IC del 95 %: 1,11-1,63)
Zaccardi et al.	Metanálisis (n = 23 997)	Todos los iSGLT2	Solo la dapagliflozina se asoció con un mayor riesgo de ITU en comparación con el placebo (OR 1,32, IC del 95 %: 1,06-1,63)
Vasilakou et al.	Metanálisis (n = 16 407)	Todos los iSGLT2	La ITU fue más común en pacientes que recibieron iSGLT2 (OR 1,34, IC del 95 %: 1,03-1,74)
Kaawlec et al.	Metanálisis (n = 1150)	Dapagliflozina y canagliflozina	No hay mayor riesgo de ITU en pacientes en comparación con placebo (RR: 1,02, IC del 95 %: 0,54-1,91)
Li et al.	Metanálisis (n = 36 689)	Todos los iSGLT2	No hay mayor riesgo de ITU a excepción de dapagliflozina (OR: 1,28, IC del 95 %: 0,54-1,91)
Yang et al.	Metanálisis (n = 36 689)	Todos los iSGLT2	No hay mayor riesgo de ITU (OR: 1,34, 95 %, IC del 95 %: 0,79-2,27)

ECA: ensayo clínico aleatorizado; IC: intervalo de confianza; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; ITU: infecciones del tracto urinario; OR: *odds ratio*; RR: riesgo relativo.

Adaptado de la Filippas-Ntekouan et al.⁶

La evidencia disponible sugiere que los iSGLT2 aumentan el riesgo de infecciones micóticas genitales (RR: 2,86; IC del 95 %: 2,00-4,10)⁷, aunque generalmente estas infecciones son leves a moderadas, se tratan adecuadamente con tratamiento estándar y no necesitan la interrupción del medicamento⁶.

CONCLUSIONES

Los iSGLT2 han demostrado disminuir la enfermedad cardiovascular y, potencialmente, retardar la progresión de la enfermedad renal diabética. Las infecciones urogenitales son los eventos adversos más frecuentes.

Los efectos secundarios de los iSGLT2 incluyen una incidencia aproximada de dos a cuatro veces mayor de candidiasis vulvovaginal, informada en un 10-15 % de las mujeres. El riesgo de infecciones genitales se eleva sustancialmente con el uso de un iSGLT2 en comparación con placebo (OR: 3,48; IC del 95 %: 2,33-5,20). En la mayoría de los casos, se trata de infecciones micóticas vulvovaginales en las mujeres, aunque también aumenta la frecuencia de balanitis en los hombres.

Los informes publicados describen la mayoría de los eventos genitourinarios como de intensidad leve a moderada, manejables con tratamiento tópico antifúngico estándar o terapia oral, e indican que rara vez causan interrupción del tratamiento.

También se ha observado un ligero incremento en la incidencia de infecciones del tracto urinario, aunque el tamaño del efecto es menor que el de las infecciones micóticas (OR: 1,43; IC del 95 %: 1,05-1,94).

En cuanto a la frecuencia, cabe reseñar que las infecciones genitales micóticas afectan al 5-10 % de las mujeres con DM2 que reciben iSGLT2. Además, la Food and Drug Administration (FDA) ha advertido que algunos pacientes pueden experimentar urosepsis grave o fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier), potencialmente mortal. Afortunadamente, estas infecciones graves son poco frecuentes.

Al igual que sucede con cualquier nueva clase de medicamentos, se requieren más estudios para evaluar la seguridad y efectos adversos a largo plazo de los iSGLT2.

BIBLIOGRAFÍA

1. García Soidán J (coord.). Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: Recomendaciones de la redGDPS. 2018. Disponible en: URL: <https://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos/5-objetivos-de-control-20180917>. Último acceso: 9 de marzo de 2020.
2. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34:302-16.
3. Barrot de la Puente J. Análisis y resumen de los estudios de seguridad cardiovascular y objetivos cardiorrenales de los antidiabéticos. Publicado el 22 de octubre de 2019 en <https://www.redgdps.org>.
4. Casanova JM, Baradad M, Soria X, Sanmartín V, Martí RM. Web docente de Dermatología. Disponible en: URL: <http://dermatoweb.udl.es>. Último acceso: 9 de marzo de 2020.
5. Dalama B, Mesa J. Nuevos hipoglucemiantes orales y riesgo cardiovascular. Cruzando la frontera metabólica. *Rev Esp Cardiol* 2016;69:1088-97.
6. Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe? *Postgrad Med* 2018;130:72-82.
7. Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1237-50.
8. Beitelshes AL, Leslie BR, Taylor SI. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a case study in translational research. *Diabetes* 2019;68:1109-20.
9. 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.