



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

### Adequacy of treatment with canagliflozin alter alerts pharmacovigilance in the health management area

### Adecuación del tratamiento con canagliflozina tras alerta de farmacovigilancia en un área de gestión sanitaria

Mercedes Manzano-García\*, Carmen Saborido-Cansino\*,  
María Isabel Guzmán-Ramos, María Rosa Cantudo-Cuenca,  
Ana Sánchez-Pedrosa

Clinical Management Unit of Pharmacy, South-Seville Health Management Area, Seville. Spain.

\*Las dos autoras contribuyen igualmente en este artículo.

## Autor para correspondencia

Correo electrónico:  
mercedesmanzanogarcia@gmail.com  
(Mercedes Manzano-García)

Recibido el 13 de enero de 2017;  
aceptado el 30 de marzo de 2017.  
DOI: 10.7399/fh.10750

## Abstract

**Objective:** To analyze the impact of a strategy on the suitability of canagliflozin, and its level of acceptance, after issuing recommendations based on drug surveillance alerts issued by the Spanish Medicines and Medical Devices Agency (AEMPS).

**Method:** A prospective intervention from may 2016 to october 2016.

**Location:** South Seville Health Management Area.

**Participants:** Patients with active canagliflozin prescription.

**Interventions:** The study was conducted in three phases, the first one linked to the issuance of the safety information note on the canagliflozin by the AEMPS, the obtaining of the patient lists and the recommendations of the adequacy in the sending of letters. A second phase where the medical professional performed the actions and a final phase in which the degree of acceptance of the recommendations made by the Pharmacy Service is evaluated.

**Main measurements:** Suitability of canagliflozin treatment and the level of acceptance by physicians.

**Results:** A total of 61 patients at baseline were included in treatment canagliflozin. Of the total number of patients referred to, some type of intervention was performed by the family and community medicine doctor after the pharmaceutical intervention (PI), by means of letters (n = 30), 56.7% were monitored, 33.3% were discontinued and 10.0% were closely monitored

**Conclusions:** Interventions aimed at reviewing patients on canagliflozin, based on pharmacovigilance alerts, have been effective, with a high degree of acceptance by the family and community medicine practitioner.

## Resumen

**Objetivo:** Analizar el impacto de una estrategia de adecuación de canagliflozina tras la emisión de recomendaciones en base a las notas de farmacovigilancia emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), así como el grado de aceptación.

**Método:** Estudio prospectivo de intervención desde mayo de 2016 a octubre de 2016.

**Emplazamiento:** Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla.

**Participantes:** Pacientes con prescripción activa de canagliflozina.

**Intervenciones:** Se realizó en tres fases: la primera ligada a la emisión de una nota informativa de seguridad sobre canagliflozina por la AEMPS, la obtención de listados de pacientes y las recomendaciones de adecuación mediante cartas, una segunda fase en la que el médico realizaba las actuaciones y una última fase en la cual se evaluó el grado de aceptación de las recomendaciones.

**Variables principales:** Adecuación del tratamiento con canagliflozina y grado de aceptación de las recomendaciones por los facultativos médicos.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 61 pacientes en nuestro estudio en tratamiento con canagliflozina. Del total de los pacientes a los que se les realizó algún tipo de intervención por el médico de atención primaria tras la intervención farmacéutica (IF), realizada mediante el envío de cartas (n=30), al 56,7% se les monitorizó, al 33,3% se le suspendió el tratamiento y al 10,0% se les vigiló estrechamente.

**Conclusiones:** Las intervenciones dirigidas a la revisión de pacientes en tratamiento con canagliflozina, en base a las alertas de farmacovigilancia, han sido efectivas, con un alto grado de aceptación por el especialista en medicina familiar y comunitaria.

## KEYWORDS

Canagliflozin; Alerts; Adequacy.

## PALABRAS CLAVE

Canagliflozina; Alertas; Adecuación.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution 4.0  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

## Introduction

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a chronic disease associated at long term with micro and macrovascular complications which involve multiple organs; its prevalence has been increasing during the past decades. It is currently estimated that in Spain there is a 13.8% overall prevalence of Diabetes Mellitus (Type 1 and Type 2) in >18-year-old persons<sup>1</sup>; T2DM<sup>2</sup> is more frequent (up to 90% of cases). Poor metabolic control is associated with an increase in complications and premature death, and it is also the first cause for blindness, renal replacement treatment (dialysis/transplant) and non-traumatic amputation in Western countries. An early and multifactorial treatment will delay the development of complications, and improve quality of life and life expectancy<sup>3</sup>.

There is a multidisciplinary therapeutic approach for the disease, including both pharmacological and non-pharmacological strategies as measures for preventing comorbidities and long-time complications. The first step will generally consist in initiating treatment with metformin, added on to diet and exercise<sup>4</sup>.

Canagliflozin is a new antidiabetic treatment within the group of reversible inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2). Currently it is marketed alone or associated with metformin. It is indicated as monotherapy for adults with T2DM, when diet and exercise alone cannot achieve enough glycaemic control in patients for whom the use of metformin has been considered inadequate due to lack of tolerability or contraindications. It is also indicated as complementary treatment administered with other antidiabetic treatments, such as insulin or metformin, when these cannot achieve an adequate glycaemic control in association with diet and exercise<sup>5</sup>.

Canagliflozin is a recently-marketed medication (April, 2015), and therefore it is subject to additional follow-up (inverted black triangle). Being a new molecule approved for the first time, there is limited information on safety, and only information from clinical trials is available<sup>6</sup>.

Regarding the safety profile of canagliflozin, it was observed in the CANVAS study<sup>7</sup> that there was an increase in the incidence of non-traumatic amputation of lower limbs in patients treated with canagliflozin vs. patients treated with placebo; similar outcomes were obtained in the CANVAS-R study<sup>8</sup>. Due to these results, the Spanish Agency of Medicines and Health Products (AEMPS) issued a Safety Information Note (May, 2016) about canagliflozin regarding patients with risk of amputations<sup>9</sup>.

The objective of this study is to analyze the impact of a strategy for canagliflozin adequacy after recommendations of use were issued, based on the Pharmacovigilance (PV) Notes issued by the AEMPS, as well as to assess the level of acceptance by physicians.

## Methods

A prospective study conducted from May, 2016 to October, 2016, based on an intervention strategy linked to the issuance of an Information Note by the AEMPS on canagliflozin, in the South-Seville Health Management Area, with a population of 406,701 patients, including a Hospital with all specialties and 30 health centres. The intervention strategy was conducted by the Pharmacy Unit of the Area, and was divided into three phases.

In the first phase, after the MUH (FV) Information Note 10/2016 was published on May, 2016 by the AEMPS, a bibliographic review was conducted on the original sources motivating said note<sup>7,8</sup>.

A review was conducted on those patients who were on treatment by electronic prescription with canagliflozin alone or associated with metformin, from January to March, 2016. After this review, patients were classified into three groups:

1. Those patients who presented risk factors for amputation that could be subject to monitoring: previous amputations, peripheral vascular disease, or pre-existing neuropathy.
2. Patients with factors that might lead to treatment interruption, defined as important complications in lower limbs such as skin ulcers, osteomyelitis or gangrenes<sup>10</sup>.
3. The rest of patients on treatment with canagliflozin; watching would be recommended, with the aim to avoid the previously mentioned risk factors, and in order to detect signs and symptoms caused by the depletion of body water and salts.

Three types of information letters were prepared according to the group where each patient was included; these were sent to Primary Care Physicians.

Letter 1. Stating the need for patient monitoring.

Letter 2. Recommending treatment interruption.

Letter 3. Recommending the need to watch patients.

The Information Note MUH (FV) 10/2016 was e-mailed to the managers of the Clinical Management Unit of Primary Care, to be distributed to all physicians; different letters were also attached to be sent to those physicians with patients who had been prescribed this treatment, with the indication of the type of intervention to be conducted according to the Pharmacy Unit.

In a second phase, Primary Care Physicians reviewed the different patients indicated by Pharmacy through the letters sent, from June to September.

Finally, in a third phase conducted four months after these letters were sent (October, 2016), there was a review of the level of acceptance of the intervention conducted (Figure 1).

The variables analyzed in the study were: demographical data, treatment with canagliflozin alone or in combination with metformin, mean dose, risk factors for amputation (previous amputations, peripheral vascular disease, or pre-existing neuropathy), major complications in lower limbs such as skin ulcers, osteomyelitis or gangrene, and level of acceptance of the intervention (accepted and interruption of treatment with the drug, acceptance and patient monitoring, acceptance and watching the patients, or no relevant action taken by the physician).

Patient selection was conducted through the MicroStrategy® database for prescription invoicing by the Andalusian Health Service. This program collects data derived of the prescription and dispensing of medications and health products by different healthcare professionals. Data collection was conducted by consulting the DIRAYA-AP® electronic clinical record and the Prescripciones 5® computer system for electronic prescription. The IBM SPSS Statistics® 20.0 program for Windows (IBM Corp., Armonk, NY) was used for data analysis. There was a descriptive analysis through mean and standard deviation, or median and interquartile range (in case of asymmetry) for quantitative variables, and through frequencies and percentages for qualitative variables.

## Results

In total, sixty-eight (68) patients on treatment with canagliflozin were included at the start of the study. During the stage of patient identification, seven patients were excluded due to interruption of treatment with the drug at the time of the study or patient's exitus; therefore, treatment adequacy was evaluated in a total population of 61 patients. The mean age of the 61 patients reviewed by Pharmacy was 62.3 years (SD: 11.3); 54.1% of patients were male.

The mean dose of canagliflozin was 89.3 mg (SD: 20.7), and the mean duration of treatment by the time of the study was 4.7 months (SD: 2.9). In total, 59.0% patients were on treatment with canagliflozin alone, the rest had been prescribed a combination of canagliflozin with metformin.

Risk factors for monitoring were present in six patients: four patients presented vascular conditions, one suffered neuropathy, and another one presented vascular disease and previous amputation.

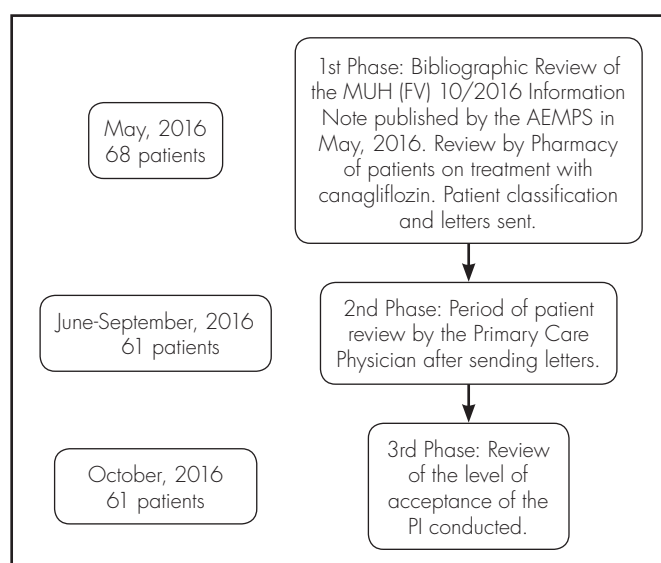


Figure 1. Overall outline of the study.

**Table 1.** Type of action taken by the Primary Care Physician after the PI conducted through sending different letter models

| Type of action taken by the physician | Letter 1 sent (Monitor)<br>9.84%(N=6) | Letter 2 sent (Interrupt)<br>1.64% (N=1) | Letter 3 sent (Watch)<br>88.52%(N=54) | Total patients<br>100% (N=61). |
|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Monitoring                            | 16.67% (N=1)                          | 100% (N=1)                               | 29.63% (N=16)                         | 297.95% (N=187)                |
| Interrupting                          | 16.67% (N=1)                          | -                                        | 14.81 % (N=8)                         | 146.89% (N=9)                  |
| Watching                              | 16.67% (N=1)                          | -                                        | 3.70% (N=2)                           | 4.9% (N=34)                    |
| No action                             | 50 % (N=3)                            | -                                        | 51.85% (N=28)                         | 50.8% (N=31)                   |

Only one patient presented risk factors for drug interruption, after suffering previous amputations and infections associated with the development of skin ulcers. The rest of patients (n=54) had no risk factors.

After Pharmacy Intervention (PI) (Table 1), treatment was closely watched in one of the 6 (9.8%) patients pending monitoring, regarding hydration status and the potential development of other risk factors and complications. Treatment was interrupted in one patient, another patient was monitored, and no intervention was conducted by the PCP in three patients. Therefore, the intervention proposed was only conducted in one single patient.

There was an effective PI in the case of the patient with risk factors for treatment interruption, because treatment was interrupted.

Of the rest of patients (88.5 %; n=54) for whom a letter was sent to watch their treatment and risk factors, 29.6% (n=16) had their treatment monitored, 14.8% (n=8) had their treatment interrupted, and 3.7% (n=2) were closely watched. In the rest of patients (51.8%; n=28) no clinical interventions were conducted after the indications by the Pharmacy Unit.

Only 6.6% of PIs were conducted by the physician adequately, as indicated.

Overall, the outcomes obtained regardless of the type of intervention proposed through the letter were: action was taken for 49.2% (n=30) of patients, (56.7% were monitored, treatment was interrupted for 33.3%, and 10.0% were closely watched). No action was taken for 50.8% of patients.

## Discussion

This study shows that the strategies targeted to a prompt adequacy of treatment to FV alerts have been effective, with a high level of acceptance by Primary Care Physicians. However, the type of intervention proposed through the letter was not as expected: in some cases, PCPs adopted other measures. This could be because the physician found evidence to adopt this measure instead of the one proposed by the Pharmacy Unit, when re-evaluating the treatment and clinical record of the patient.

There are many studies showing that different interventions by the Pharmacist for a higher adequacy of antidiabetic treatment allow to obtain better health outcomes<sup>11-13</sup>.

In our setting, there are no studies on the level of acceptance of PIs after PV alerts for drugs associated with diabetes; however, there are other studies such as the one conducted by Cantudo-Cuenca *et al.*, about interventions on strontium ranelate after FV alerts in patients with osteoporosis, which shows a high degree of acceptance of these PIs, higher than the one found in our study; however, their study could be biased because the population was larger than the one in our research<sup>14</sup>.

Regarding studies about PIs in the setting of diabetes, Vélez-Díaz-Pallarés *et al.* showed similar results regarding the degree of acceptance in patients with renal impairment treated with metformin<sup>15</sup>.

We must highlight the limitation of a reduced study population. This can be explained by the fact that canagliflozin is a recently marketed medication (April, 2015), and is subject to additional follow-up due to safety reasons.

Another study limitation can be due to the fact that PCPs were not involved in its design, and this originated different communication problems, such as the low distribution of the Information Note and the letters by CMU managers to physicians indicating patients on treatment with this drug. This shows the need to establish effective ways of communication between pharmacists and clinicians.

On the other hand, we have found the limitation of a low level of information recorded in patient clinical records. This might have led to the difference between the proposed PI and the intervention finally conducted by the PCP, who was aware of the real clinical situation of the patient, not accurately shown in their clinical record.

Taking into account the low population in our study, multicentre studies could be proposed for a higher statistical power. Besides, intervention studies could be conducted for all SGLT inhibitors.

Summing up, PIs improve the safety of diabetic patients treated with canagliflozin, which contributes to a reduction in the risk of amputations. There has been good acceptance of PIs, though physicians did not conduct the best intervention according to what had been recommended. Due to the outcomes obtained, it should be proposed to send new letters to each of those patients on treatment with this drug, in order to conduct a new review. Besides, it would be advisable to implement complementary actions in order to improve the outcomes in those patients selected for closer monitoring, as well as systems for direct communication between physicians and pharmacists, and improving record systems.

## Contribution to scientific literature

The CANVAS study has detected that canagliflozin increases the risk of amputations. Currently it is unknown if there is any class effect, and therefore it cannot be ruled out that said risk might be extended to other SGLT-2 inhibitors.

The Spanish Agency of Medicines and Health Products has issued a Pharmacovigilance Information Note on canagliflozin.

## Consequences of the outcomes obtained

Treatment with canagliflozin presents a relatively high lack of adequacy.

Interventions targeted to the review of patients on treatment with canagliflozin have been effective, with a high level of acceptance by the Primary Care Physician.

## Bibliography

1. 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* 2011;55(1):88-93.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. [Acceso: septiembre 2016]. Disponible en: [http://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf)
3. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. [Acceso: septiembre 2016]. Disponible en: [http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report2010/en/](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/)
4. NICE. Clinical Guideline. Management of type 2 diabetes: Management of blood glucose. London: National Institute for Clinical Excellence; Actualización 2014.
5. European Medicines Agency. Ficha Técnica de Invokana®. [Acceso: septiembre 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002649/WC500156456.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf)
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de canagliflozina (Invokana®). [Acceso: marzo 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-canagliflozina-invokana.pdf>

7. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Stein P, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)-A randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013;166:217-23.
8. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Wags K, et al. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(3):403-11.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Canagliflozina: Posible incremento del riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. Nota informativa MUH (FV), 10/2016. [Acceso: noviembre 2016]. Disponible en: [www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/Ni-MUH\\_FV\\_10-canagliflozina.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/Ni-MUH_FV_10-canagliflozina.htm)
10. Paulo Tardivo J, Baptista MS, Correa JA, Adami F, Silva Pinhal MA. Development of the Tardivo Algorithm to Predict Amputation Risk of Diabetic Foot. *PLoS ONE* 2015;10(8):e0135707.
11. Rodríguez A, Pérez F, Iglesias A. Valoración del conocimiento/cumplimiento en un programa de seguimiento farmacoterapéutico en diabéticos tipo 2 en farmacia comunitaria: estudio aleatorizado. *Pharm Care Esp* 2006;8(1): 2-8.
12. Lazo Roblejo Y, Lores Delgado D, Zúñiga Moro A, Bermúdez Camps IB. Resultados preliminares de la implementación de un servicio de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en la Farmacia Principal Municipal Santiago de Cuba. *Pharm Care Esp* 2011;13(2): 57-65.
13. Maidana GM, Lugo GB, Vera Z, Pérez S, Mastroianni PC. Evaluación de un programa de Atención Farmacéutica en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. *Pharm Care Esp* 2016;18(1):3-15.
14. Cantudo-Cuenca MR, Calvo-Cidoncha E, Robustillo-Cortés MA, Saborido-Cansino MC, Gómez-Estrella G, Sánchez-Pedrosa A. Adecuación de ranelato de estroncio tras alertas de farmacovigilancia en un área de gestión sanitaria. *Aten Primaria* 2016;48(1):49-53.
15. Vélez-Díaz-Pallarés M, Cuesta-López I, Álvarez-Díaz A, Pérez-Menéndez-Conde C, Delgado-Silveria E, Bermejo-Vicedo T. Intervención farmacéutica en la prescripción de metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal. *Av Diabetol* 2014;30(1):17-22.

## VERSIÓN ESPAÑOLA

### Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad crónica que a largo plazo se asocia a complicaciones micro y macro vasculares, las cuales afectan a múltiples órganos, y cuya prevalencia viene en aumento en las últimas décadas. En la actualidad, se estima que en España la prevalencia global de diabetes mellitus (tipo 1 y tipo 2) en mayores de 18 años es de un 13,8%, siendo más frecuente la DMT2<sup>2</sup> (hasta el 90% de los casos). El mal control metabólico se asocia a un aumento de las complicaciones y a mortalidad prematura, siendo además la primera causa de ceguera, tratamiento sustitutivo renal (diálisis/trasplante) y amputación no traumática en los países occidentales. El tratamiento precoz y multifactorial retrasa la aparición de complicaciones y mejora la calidad y esperanza de vida<sup>3</sup>.

El abordaje terapéutico de la enfermedad es multidisciplinar, e incluye tanto estrategias farmacológicas y no farmacológicas, como medidas para la prevención de las comorbilidades y complicaciones a largo plazo. Generalmente, el primer escalón consiste en iniciar tratamiento con metformina, añadida a dieta y ejercicio<sup>4</sup>.

Canagliflozina, es un nuevo medicamento antidiabético perteneciente al grupo de los inhibidores reversibles del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2). Actualmente se comercializa sólo o asociado a metformina. Está indicado en adultos con DMT2 en monoterapia, cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no logren un control suficiente de la glucemia en pacientes en quienes el uso de metformina se considera inadecuado por presentar intolerancia o contraindicaciones. También está indicado como tratamiento complementario administrado con otros medicamentos antidiabéticos, como la insulina o metformina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado<sup>5</sup>.

Canagliflozina al ser un medicamento de reciente comercialización (abril 2015) está sometido a seguimiento adicional (triángulo negro invertido). Por ser un principio activo nuevo que se autoriza por primera vez, tiene limitada la información de seguridad, la única información disponible al respecto es la que procede de los ensayos clínicos<sup>6</sup>.

En relación al perfil de seguridad de la canagliflozina, en el ensayo CANVAS<sup>7</sup>, se observó un aumento de la incidencia de amputación no traumática de miembros inferiores en pacientes tratados con canagliflozina frente a los pacientes tratados con placebo, resultados similares a los del estudio CANVAS-R<sup>8</sup>. Debido a estos resultados, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nota informativa de seguridad (mayo 2016) sobre la canagliflozina en relación a los pacientes con riesgo de amputaciones<sup>9</sup>.

El objetivo del estudio es analizar el impacto de una estrategia de adecuación de la canagliflozina tras la emisión de recomendaciones de uso, en base a las notas de farmacovigilancia (FV) emitidas por la AEMPS, así como el grado de aceptación por parte de los facultativos.

### Métodos

Estudio prospectivo llevado a cabo desde mayo de 2016 a octubre de 2016 basado en una estrategia de intervención ligada a la emisión

de nota informativa de la AEMPS sobre la canagliflozina, en el Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, con una población de 406.701 pacientes formado por un hospital de especialidades y 30 centros de salud. La estrategia de intervención fue realizada por el Servicio de Farmacia del Área y se dividió en tres fases:

En la primera fase, tras la publicación de la Nota Informativa MUH (FV), 10/2016 en mayo de 2016 por la AEMPS, se realizó una revisión bibliográfica de las fuentes originales que motivaron dicha nota<sup>7,8</sup>.

Se realizó una revisión de los pacientes que presentaban tratamiento prescrito en receta electrónica con canagliflozina sola o asociada a metformina desde enero a marzo de 2016. Tras la revisión de los pacientes, estos fueron clasificados en tres grupos:

1. Aquellos pacientes que presentaban factores de riesgo para amputación susceptibles de monitorización: amputaciones previas, enfermedad vascular periférica o neuropatía preexistente.
2. Pacientes con factores que favorecen la suspensión del tratamiento definidos como complicaciones importantes en los miembros inferiores como úlceras cutáneas, osteomielitis o gangrenas<sup>10</sup>.
3. Resto de pacientes en tratamiento con canagliflozina, los cuales sería conveniente vigilar con el objeto de evitar los factores de riesgo comentados anteriormente y para detectar signos y síntomas provocados por la depleción de agua y sales corporales.

Se realizaron tres tipos de cartas informativas dirigidas a los profesionales médicos de atención primaria según el grupo al que pertenecía el paciente:

- Carta 1. Donde se indicaba la necesidad de monitorizar al paciente
- Carta 2. Aconsejaba la suspensión del tratamiento
- Carta 3. Aconsejaba la necesidad de vigilar a los pacientes.

Mediante correo electrónico, se envió la Nota Informativa MUH (FV), 10/2016 a los directores de las Unidades de Gestión Clínica de atención primaria para la difusión a todos los profesionales médicos, así como distintas cartas para ser entregadas a los facultativos que tenían pacientes con este tratamiento prescrito en las cuales se indicaban el tipo de intervención según el Servicio de Farmacia a realizar.

En una segunda fase, los facultativos de atención primaria revisaron los distintos pacientes indicados por farmacia mediante el envío de cartas, durante los meses de junio a septiembre.

Por último, cuatro meses después del envío de dichas cartas (octubre 2016), en una tercera fase, se llevó a cabo la revisión del grado de aceptación de la intervención realizada. (Figura 1)

Las variables analizadas en el estudio fueron: datos demográficos, tratamiento con canagliflozina sola o en combinación con metformina, dosis media, factores de riesgo para amputación de los pacientes (amputaciones previas, enfermedad vascular periférica o neuropatía preexistente), complicaciones importantes en los miembros inferiores como úlceras cutáneas, osteomielitis o gangrena, y grado de aceptación de la intervención (aceptada y suspendido el fármaco, aceptada y monitorizado el paciente, aceptada y vigilancia del paciente o no hay actuaciones al respecto por parte del facultativo)

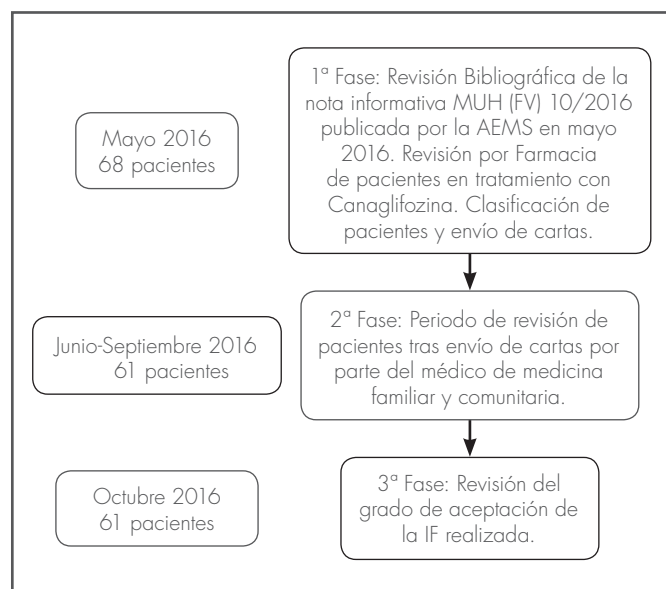


Figura 1. Esquema general del estudio.

La selección de pacientes, se realizó a través de la base de datos de facturación de recetas MicroStrategy®, pertenecientes al Servicio Andaluz de Salud. Este programa recoge los datos derivados de la prescripción y dispensación de medicamentos y productos sanitarios por parte de los diferentes profesionales sanitarios. La recogida de datos se hizo mediante consulta de la historia clínica electrónica DIRAYA-AP® y del sistema informatizado de prescripción electrónica Prescripciones 5®. Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics® 20.0 para Windows (IBM Corp., Armonk, NY). Se realizó un análisis descriptivo mediante media y desviación típica, o bien, mediana y rango intercuartílico (en caso de asimetría) para variables cuantitativas, y mediante frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.

## Resultados

Se incluyeron un total de 68 pacientes al inicio del estudio en tratamiento con canagliflozina. En el período de identificación de pacientes, siete de ellos fueron excluidos por suspensión del fármaco en el momento de estudio o exitus del paciente, por lo que la población total sobre la que se evaluó la adecuación del tratamiento fue de 61 pacientes. La edad media de los 61 pacientes revisados por farmacia fue de 62,3 años (DE: 11,3). El 54,1% de los pacientes eran hombres.

La dosis media de canagliflozina fue de 89,3 mg (DE: 20,7), y la duración media del tratamiento a fecha del estudio fue de 4,7 meses (DE: 2,9). Un total de 59,0% de los pacientes estaba en tratamiento con canagliflozina sola, el resto tenía prescrito la asociación de canagliflozina con metformina.

Los factores de riesgo para la monitorización estaban presentes en seis pacientes: cuatro pacientes presentaban enfermedades vasculares, una neuropatía, y otro de ellos, enfermedad vascular y amputación previa.

Tan solo un paciente presentaba factores de riesgo para la suspensión del fármaco tras presentar amputaciones previas e infecciones relaciona-

das con la aparición de úlceras cutáneas. El resto de pacientes (n=54), eran pacientes sin factores de riesgo.

Tras la intervención farmacéutica (IF) (Tabla 1), del 9,8% (n=6) de paciente pendientes de monitorizar, a uno de ellos se le vigiló estrechamente el tratamiento en relación con su estado de hidratación y posible aparición de otros factores de riesgo y complicaciones. A un paciente se le suspendió el tratamiento, a un paciente se le monitorizó y en tres de ellos no se realizó ninguna intervención por parte del médico de familia. Por lo que tan solo se realizó la intervención propuesta en un único paciente.

La IF del paciente con factores de riesgo para suspender el tratamiento fue efectiva, ya que se le suspendió el tratamiento.

Del resto de pacientes (88,5 %; n=54) a los que se envió la carta para vigilar el tratamiento y los factores de riesgo, de éstos, 29,6% (n=16) se le monitorizó el tratamiento, al 14,8% (n=8) se les suspendió y al 3,7% (n=2) se le vigiló estrechamente. En el resto de pacientes (51,8%; n=28) no se realizaron intervenciones médicas tras las indicaciones realizadas por el Servicio de Farmacia.

Sólo un 6,6% de las IF fueron realizadas por el médico correctamente como se indicaban.

Globalmente, los resultados que se obtuvieron, independientemente del tipo de intervención que se les proponía mediante la carta fueron: se actuó sobre el 49,2% (n=30) de los pacientes, ( al 56,7% se les monitorizó, al 33,3% se le suspendió el tratamiento y al 10,0% se les vigiló estrechamente). En el 50,8 % de los pacientes no se realizó ninguna actuación.

## Discusión

Este estudio muestra que las estrategias dirigidas a la rápida adecuación de los tratamientos a las alertas de FV han sido efectivas, con un alto grado de aceptación por parte de los médicos especialistas en medicina familiar y comunitaria. Sin embargo, el tipo de intervención que se les proponía mediante la carta, no fue el esperado: en algunos casos, los médicos de atención primaria adoptaron otras medidas. Esto podría deberse a que a la hora de reevaluar el tratamiento y el historial del paciente, el médico encontrase indicios para adoptar esa medida y no la propuesta por el Servicio de Farmacia.

Son muchos los estudios que demuestran que las diferentes intervenciones, por parte del farmacéutico, para una mayor adecuación del tratamiento antidiabético, los cuales permiten obtener mejores resultados en salud<sup>11-13</sup>.

En nuestro ámbito no existen trabajos que hayan estudiado el grado de aceptación de las IF tras alertas de FV en fármacos relacionados con la diabetes, sin embargo, existen otros estudios como el realizado por Cantudo-Cuenca *et al.*, de intervenciones realizadas sobre el ranelato de estroncio tras alertas de FV en pacientes con osteoporosis, en el cual se muestra un alto grado de aceptación de estas IF, mayor que el encontrado en nuestro estudio, aunque puede existir un sesgo debido a que su población fue más amplia que la que investigamos nosotros<sup>14</sup>.

En relación con estudios realizados sobre IF en el ámbito de la diabetes, Vélez-Díaz-Pallarés *et al.* mostraron resultados semejantes en cuanto al grado de aceptación de éstas en pacientes con insuficiencia renal tratados con metformina<sup>15</sup>.

Como limitaciones, podemos destacar que la población de estudio es reducida. Esto puede explicarse porque la canagliflozina es un medicamento comercializado recientemente (abril 2015) y está sometido a un seguimiento adicional por cuestiones de seguridad.

Otra limitación del estudio, puede deberse a que su diseño no contó con la participación de los médicos de familia, lo que originó diferentes problemas de comunicación, como la escasa difusión de la nota informa-

**Tabla 1.** Tipo de actuación por parte del médico de medicina familiar y comunitaria tras IF realizada mediante el envío de los diferentes modelos de cartas

| Tipo de actuación realizada por el médico especialista | Envío Carta 1 (Monitorizar)<br>9,8%(N=6) | Envío Carta 2 (Suspender)<br>1,6% (N=1) | Envío Carta 3 (Vigilar)<br>88,5%(N=54) | Total de pacientes<br>100% (N=61). |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|
| Monitorizar                                            | 16,7% (N=1)                              | 100% (N=1)                              | 29,6% (N=16)                           | 297,95% (N=187)                    |
| Suspender                                              | 16,7% (N=1)                              | -                                       | 14,8 % (N=8)                           | 146,89% (N=9)                      |
| Vigilar                                                | 16,7% (N=1)                              | -                                       | 3,7% (N=2)                             | 4,9% (N=34)                        |
| Ninguna actuación                                      | 50,0 % (N=3)                             | -                                       | 51,9% (N=28)                           | 50,8% (N=31)                       |

tiva y las cartas por parte de los directores de las UGCs a los facultativos médicos indicando los pacientes en tratamiento con este fármaco. Esto pone de manifiesto, la necesidad de establecer vías de comunicación efectivas entre farmacéuticos y médicos.

Por otro lado, nos hemos encontrado con la limitación del escaso registro de información en el historial del paciente. Esto ha podido ocasionar que la IF propuesta y la finalmente llevada a cabo por el médico de familia hayan sido diferentes, al conocer éste la situación clínica real del paciente, que no estaba reflejada en su historial clínico.

Teniendo en cuenta la baja población de nuestro estudio, se podrían proponer estudios multicéntricos para un mayor poder estadístico. Además, se podrían realizar estudios de intervenciones de todos los inhibidores SGLT.

En conclusión, las IF mejoran la seguridad de los pacientes diabéticos tratados con canagliflozina, lo que contribuye a reducir el riesgo de amputaciones. La aceptación de las IF ha sido buena, aunque los médicos no realizaron la mejor intervención de acuerdo con la que se le recomendó. Debido a los resultados obtenidos, se debería proponer un nuevo envío de cartas a aquéllos de cada uno de los pacientes en tratamiento con este fármaco para una llevar a cabo una nueva revisión. Además sería aconsejable implementar actuaciones complementarias que mejoren los

resultados de los pacientes seleccionados para estrechar la vigilancia, así como sistemas de comunicación directos entre médicos y farmacéuticos y mejorar los sistemas de registros.

### Aportación a la literatura científica

En el estudio CANVAS se ha detectado que canagliflozina incrementa el riesgo de amputaciones. Actualmente se desconoce si hay efecto de clase, por lo que no puede excluirse que dicho riesgo sea extensible a otros inhibidores de la SGLT-2.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha emitido una nota informativa de farmacovigilancia sobre canagliflozina.

### Implicaciones de los resultados obtenidos

La falta de adecuación del tratamiento con canagliflozina es relativamente elevada.

Las intervenciones dirigidas a la revisión de pacientes en tratamiento con canagliflozina, en base a las alertas de farmacovigilancia, han sido efectivas, con un alto grado de aceptación por el médico de medicina familiar y comunitaria.

## Bibliografía

1. 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* 2011;55(1):88-93.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. [Acceso: septiembre 2016]. Disponible en: [http://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf)
3. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. [Acceso: septiembre 2016]. Disponible en: [http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report2010/en/](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/)
4. NICE. Clinical Guideline. Management of type 2 diabetes: Management of blood glucose. London: National Institute for Clinical Excellence; Actualización 2014.
5. European Medicines Agency. Ficha Técnica de Invokana®. [Acceso: septiembre 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002649/WC500156456.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf)
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de canagliflozina (Invokana®). [Acceso: marzo 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-canagliflozina-invokana.pdf>
7. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Stein P, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)-A randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013;166:217-23.
8. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Ways K, et al. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(3):403-11.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Canagliflozina: Posible incremento del riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. Nota informativa MUH (FV), 10/2016. [Acceso: noviembre 2016]. Disponible en: [www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH\\_FV\\_10-canagliflozina.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_10-canagliflozina.htm)
10. Paulo Tardivo J, Baptista MS, Correa JA, Adami F, Silva Pinhal MA. Development of the Tardivo Algorithm to Predict Amputation Risk of Diabetic Foot. *PLoS ONE* 2015;10(8):e0135707.
11. Rodríguez A, Pérez F, Iglesias A. Valoración del conocimiento/cumplimiento en un programa de seguimiento farmacoterapéutico en diabéticos tipo 2 en farmacia comunitaria: estudio aleatorizado. *Pharm Care Esp* 2006;8(1):2-8.
12. Lazo Roblejo Y, Lores Delgado D, Zúñiga Moro A, Bermúdez Camps IB. Resultados preliminares de la implementación de un servicio de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en la Farmacia Principal Municipal Santiago de Cuba. *Pharm Care Esp* 2011;13(2):57-65.
13. Maidana GM, Lugo GB, Vera Z, Pérez S, Mastroianni PC. Evaluación de un programa de Atención Farmacéutica en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. *Pharm Care Esp* 2016;18(1):3-15.
14. Cantudo-Cuenca MR, Calvo-Cidoncha E, Robustillo-Cortés MA, Saborido-Cansino MC, Gómez-Estrella G, Sánchez-Pedrosa A. Adecuación de ranelato de estroncio tras alertas de farmacovigilancia en un área de gestión sanitaria. *Aten Primaria* 2016;48(1):49-53.
15. Vélez-Díaz-Pallarés M, Cuesta-López I, Álvarez-Díaz A, Pérez-Menéndez-Conde C, Delgado-Silveria E, Bermejo-Vicedo T. Intervención farmacéutica en la prescripción de metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal. *Av Diabetol* 2014;30(1):17-22.