



Análisis de las notificaciones por
sospecha de reacción adversa de cinco
hipoglicemiantes reportadas en Chile
durante el periodo 2020-2023

Brandon Galaz Guerrero

Director: QF Yanneth Moya Olave, MSc.

Trabajo para optar al título de Químico Farmacéutico
Julio 2024

Dedicatoria

A mis padres, Ricardo Galaz y Malvina Guerrero, quienes con amor y esfuerzo han dado todo de si para convertirme en la persona que soy el día de hoy, esta unidad de investigación no es más que una representación de todo el compromiso que han tenido para entregarme el regalo más grande que puede existir, la educación.

Agradecimientos

-A mis padres: por sacrificarse y entregarme las herramientas para poder alcanzar la educación superior, por enseñarme los valores que me hacen la persona que soy hoy en día, por apoyarme cuando he sentido que no doy más y por todo el amor que me han entregado.

-A Ignacia Chavarría: quien más que una compañera se ha convertido en casi una hermana, apoyándome incondicionalmente a lo largo de estos años de carrera.

-A Paris Reyes: amiga muy cercana que me ha acompañado durante los últimos años de la carrera, le agradezco por su apoyo durante momentos difíciles y motivación constante.

-A Yanneth Moya: directora de esta unidad de investigación, le agradezco por su guía, paciencia, sugerencias y apoyo durante todo el proceso que ha significado esta unidad de investigación.

-A Fernanda Cavieres: académico, quien me insertó en el mundo de la ciencia y me ha enseñado un sinfín de cosas, le agradezco por todo su apoyo a lo largo de la carrera y durante diferentes situaciones personales.

-A Bastián Hernández: mi pareja, por todo el apoyo que me ha dado, por su contención, por sus palabras y por estar incondicionalmente a mi lado.

-A los académicos de la escuela de Química y Farmacia: por entregarme sus conocimientos, formación y disciplina.

-A mis amigos: por acompañarme durante todo el proceso académico, por su sabiduría, por sus enseñanzas y por el cariño que me entregaron durante todo este tiempo.

Resumen

La diabetes mellitus tipo II, es una enfermedad caracterizada por altos niveles de glucosa en sangre, y se ha convertido en un problema de salud pública alcanzando una prevalencia cercana al 12,3%. Uno de los enfoques para el tratamiento de esta patología es el uso de fármacos, donde existe una amplia gama de medicamentos hipoglicemiantes que desempeñan un papel crucial en el manejo de esta enfermedad, y contribuyen significativamente en la mejora de la calidad de vida del paciente.

Sin embargo, los medicamentos no están libres de riesgos, pudiendo en ocasiones generar reacciones adversas, por tanto, se hace imprescindible evaluar la relación riesgo beneficio que conlleva el uso de estos fármacos. En este contexto la farmacovigilancia cumple una función clave al permitir la monitorización de la seguridad de los medicamentos.

Actualmente esta labor es llevada a cabo por el Instituto de Salud Pública de Chile, más específicamente la Agencia Nacional de Medicamentos, quienes disponen de un sistema digital para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

El objetivo de este estudio es analizar los reportes por sospecha de reacción adversa a medicamento, caracterizándolos con el fin de establecer poblaciones de riesgo, además de parámetros de calidad para la correcta farmacovigilancia.

Abstract

Type II diabetes mellitus, a disease characterized by high blood glucose levels, has become a national public health issue, with a prevalence reaching nearly 12.3%. One of the approaches for treating this condition is the use of drugs, with a wide range of hypoglycemic drug families playing a crucial role in managing this disease and significantly contributing to the improvement of the patient's quality of life.

However, these medications are not without risks and can sometimes cause adverse reactions. Therefore, it is essential to evaluate the risk-benefit ratio associated with their use. In this context, pharmacovigilance plays a key role by allowing continuous monitoring of drug safety.

Currently, this task is carried out by the Public Health Institute of Chile, specifically the National Agency for Medicines, which has a digital system for reporting suspected adverse drug reactions.

The objective of this study is to analyze various reports of suspected adverse drug reactions, characterizing them to establish risk populations and quality parameters for proper pharmacovigilance

Índice	
1.0- Introducción	7
2.0- Objetivos	13
3.0- Metodología	14
4.0- Resultados	16
5.0 Discusión	26
7.0 Conclusión	35
8.0 Anexos	36
9.0- Referencias	37

1.0- Introducción

1.1- Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica caracterizada principalmente por hiperglicemia crónica (mantención de elevados niveles de glucosa en sangre) (Jiménez et al., 2020). Se reconocen principalmente dos tipos de diabetes, diferenciándose entre su etiología y su manejo, estas son conocidas como DM tipo I (DMI) y DM tipo 2 (DM II). La primera es de causa autoinmune (Wei et al., 2022), mientras que en la DM II se ven involucrados dos mecanismos fisiopatológicos, por un lado la disfunción de las células β del páncreas, que causan una disminución en los niveles de insulina (y por tanto de la capacidad del organismo de mantener niveles fisiológico de glicemia), y por otro lado la resistencia a la insulina, la cual contribuye a un aumento de la producción de glucosa hepática, además de una disminución de la captación de glucosa a nivel de los músculos, hígado y tejido adiposo (Galicia-García et al., 2020).

1.2- Situación epidemiológica

De acuerdo con la Federación Internacional para la Diabetes (IDF), en 2021 aproximadamente 536,6 millones de personas, es decir un 10,5% de la población mundial padece esta enfermedad. Además, se pueden asociar cerca de 6,7 millones de muertes a nivel mundial producto de esta patología (Magliano & Boyko, 2021).

Con respecto a nuestra población, podemos observar que la última Encuesta Nacional de Salud informó un aumento en la prevalencia, alcanzando un 12,3%, del cual solo el 69,8% se encuentra en tratamiento (Ministerio de Salud de Chile, 2018).

1.3- Tratamiento de la diabetes mellitus II

Actualmente en Chile el tratamiento de la DM II se ve orientado por la guía clínica del Ministerio de Salud del año 2010. A pesar de su desactualización, orienta a los tratantes tanto en el manejo de la patología, como en el de las comorbilidades asociadas a esta, establece las metas terapéuticas, considera aspectos tanto farmacológicos como no farmacológicos y desarrolla otros factores importantes como lo son la pesquisa de los pacientes y el monitoreo de estos mismos (Ministerio de Salud de Chile, 2010).

1.4- Tratamiento farmacológico

La DM II suele verse acompañado de complicaciones y el surgimiento de comorbilidades, las que varían entre cada paciente, por tanto, el tratamiento y metas terapéuticas suelen ser personalizadas. Existen un total de 8 familias de fármacos hipoglicemiantes orales para el tratamiento de la DM II. Por lo general los esquemas terapéuticos sugieren iniciar con metformina (biguanida) y posteriormente agregar o reemplazar este medicamento en relación con su tolerancia y/o efectividad (Ministerio de Salud de Chile, 2010).

Tabla 1: Familias de hipoglicemiantes orales y su principal representante

Familia farmacológica	Representante
Sulfonilureas	Glibenclamida
Biguanidas	Metformina
Inhibidores de glucosidasa	Acarbosa
Glitinidas	Repaglinida
Tiazolidinedionas	Pioglitazona
Análogos de GLP-1	Semaglutida
Inhibidores de DPP-4	Vildagliptina
Inhibidores de SGLT-2	Empagliflozina

Teniendo en consideración la amplia variedad de familias de hipoglicemiantes es de gran importancia entender el mecanismo de acción de cada uno de ellos

1. **Sulfonilureas:** corresponden a fármacos que aumentan la secreción de insulina desde las células β del páncreas. La secreción de insulina pancreática se ve manejada por la actividad de canales de K^+ sensibles a ATP, cuando estos se abren, la secreción de insulina se ve inhibida, mientras que al cerrarse esta aumenta. A nivel fisiológico, tras la ingesta de glucosa se produce un aumento de ATP en las células pancreáticas, lo que produce un cierre de los canales y consecuentemente liberación de insulina. Estos fármacos se unen al receptor de sulfonilureas (SUR) a nivel de la membrana plasmática, dicho receptor se encuentra acoplado a los canales de K^+ sensibles a ATP, provocando un cierre de estos canales y por tanto un aumento en la secreción de esta hormona (Lv et al., 2020).
2. **Biguanidas:** el mecanismo de acción de estos fármacos no está del todo dilucidado, sin embargo, se sabe que sus efectos principales son los siguientes:
 - Inhiben la gluconeogénesis, disminuyendo de esta forma la capacidad del hígado de producir glucosa y por tanto generando hipoglicemia.
 - Mejoran la sensibilidad a la insulina, favoreciendo la acción de esta para captar glucosa.

-Disminuyen la absorción de glucosa intestinal, disminuyendo así la cantidad de azúcar que pasa desde los alimentos a la sangre (LaMoia & Shulman, 2021).

3. **Inhibidores de glucosidasa:** este grupo de fármacos se une a las enzimas conocidas como glucosidasas, presentes en el borde en cepillo de los enterocitos, impidiendo así la degradación de los oligosacáridos y disacáridos, impidiendo su absorción (Martín Vaquero, 2000).
4. **Glitinidas:** son secretagogos de insulina, asimismo, también actúan uniéndose al receptor SUR de las células β pancreáticas, gatillando el mismo efecto que las sulfonilureas (Milner & Akhondi, 2023).
5. **Tiazolidinedionas:** esta clase de fármacos actúa activando al receptor PPAR- γ presente en el hígado, tejido adiposo y el músculo esquelético. En condiciones normales PPAR- γ se une al receptor retinoide, formando un dímero, el cual cuando se une a la tiazolidinediona, genera un cambio conformacional en éste, lo que favorece su acción como un factor de transcripción. Los genes que se ven influenciados por este fármaco están asociados al metabolismo de la glucosa y lípidos, generando un aumento de la captura de glucosa periférica, una inhibición de la gluconeogénesis y una sensibilización a insulina (Hauer, 2002).
6. **Análogos de GLP-1:** el péptido tipo glucagón 1 (GLP-1), es una sustancia endógena con diferentes acciones. Su receptor se expresa principalmente en el intestino, tronco encefálico, hipotálamo y en las secciones aferentes del nervio vago. Su acción se asocia a distintos efectos, entre los que se encuentran: retardar el vaciado gástrico, aumento en la secreción de insulina dependiente de glucosa, disminución en la secreción de glucagón, disminución del apetito y un aumento del crecimiento de las células β pancreáticas. Paralelamente, los análogos de este péptido endógeno poseen la misma acción, variando principalmente en la vida media (Maselli & Camilleri, 2020).
7. **Inhibidores de DPP-4:** esta familia de fármacos no posee efecto hipoglicemiante per se, sus acciones son secundarias a la acción de sustancias endógenas. Los Inhibidores de DPP-4 (IDPP-4) actúan inhibiendo a la enzima dipeptidil peptidasa 4, enzima responsable de metabolizar el GLP-1 y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), este último péptido posee capacidad de aumentar la secreción de insulina, generando así efectos hipoglicemiantes (Deacon, 2020).
8. **Inhibidores de SGLT-2:** como la empagliflozina. Este grupo de medicamentos actúa inhibiendo al cotransportador sodio-glucosa, presente

en el túbulo proximal de la nefrona. Este transportador es responsable de la reabsorción de la glucosa excretada en la orina, por tanto, la inhibición de este mismo aumenta la excreción de glucosa (Frampton, 2018; Saisho, 2020).

1.5- Reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Todos los medicamentos tienen potenciales efectos dañinos, algunos pueden ser más graves que otros, sin embargo, todos afectan negativamente a los pacientes quienes las padecen. Uno de los casos más emblemáticos es el de la talidomida en el año 1961, fármaco responsable de múltiples casos de nacimientos con malformaciones en hijos de madres que lo utilizaron durante el periodo de gestación. Este mismo hecho sería el que posteriormente movilizaría a la Organización Mundial de la Salud (OMS) para crear el programa internacional de monitorización de reacciones adversas, dando inicio así a lo que actualmente conocemos como farmacovigilancia (Montané & Santesmases, 2020).

Más tarde en el año 1996, Chile se incorporaría a este programa, dando paso a la farmacovigilancia en nuestro país. Es por lo anterior que el marco legal vigente en nuestro país define reacción adversa a medicamento (RAM) de la siguiente manera “La reacción nociva y no intencionada que se produce a dosis utilizadas normalmente en el ser humano” (Ministerio de salud, Subsecretaría de salud pública, 2010).

Paralelamente se define como farmacovigilancia “el conjunto de actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos asociados al uso de los medicamentos” además esta tiene por objetivos, la detección precoz de posibles RAM, la identificación de nuevas reacciones adversas, detectar interacciones desconocidas, identificación de factores de riesgo para el desarrollo de RAM, además de fomentar el uso racional de medicamentos y la educación respecto a estos mismo a los pacientes (Juan Roldán, 2016).

Cabe destacar que en la farmacovigilancia se reporta la sospecha de una reacción adversa, puesto que se sospecha de una relación entre un evento adverso y el uso de un medicamento, pero sin embargo esta relación no ha sido confirmada y debe ser estudiada (Organización Panamericana de la Salud, 2010).

De acuerdo al **Decreto Supremo N° 3** del Ministerio de Salud de Chile, la entidad encargada de llevar a cabo la vigilancia de medicamentos en nuestro país es el Instituto de Salud Pública (ISP), además este mismo decreto señala que los profesionales de la salud tiene el deber de comunicar al ISP todas las sospechas de RAM de las que tengan conocimiento, teniendo un plazo de 72 horas para

aquellas consideradas serias y un total de 30 días para el resto de casos (Ministerio de salud, Subsecretaría de salud pública, 2010).

Junto a lo anterior la **Norma Técnica N° 140 del Ministerio de Salud de Chile**, el método utilizado para informar RAM en Chile es la notificación espontánea. Esta consiste en la comunicación al ISP, por parte de un profesional de la salud, centro asistencial u otra entidad, de las sospechas de RAM de las que este tome conocimiento, incluyendo la dependencia, abuso, mal uso y falta de eficacia (Ministerio de Salud de Chile, Subsecretaría de Salud Pública, 2012).

Asimismo, el ISP dispone de dos sistemas para la notificación de las sospechas de reacciones adversas, las cuales son el sistema de notificación manual y el sistema de notificación en línea. El sistema de notificación manual consiste en un formulario el cual debe ser completado por un profesional de la salud con los antecedentes de la sospecha de RAM; mientras que el sistema en línea se sustenta en una plataforma digital, la cual facilita el proceso de notificación, además de funcionar como un registro local para los recintos asistenciales. Desde el 2013 la notificación en línea era realizada a través del sistema RED-RAM, el cual estuvo vigente hasta noviembre del año 2022, fecha en la cual se implementó el Sistema de Vigilancia Integrado (SVI), que, a diferencia de su predecesor no solo permite la notificación de medicamentos o eventos atribuidos a vacunación, sino que también dispositivos médicos y productos cosméticos (Instituto de salud pública de Chile, 2023)

1.6- Reacciones adversas a los hipoglicemiantes

Como una forma de abordar la mayoría de las RAM ocasionadas por hipoglicemiantes, este apartado se centrará en el fármaco metformina y en dos familias farmacológicas que han surgido como opciones de tratamientos, las que presentan una mayor eficacia, mejor perfil de seguridad y una disminución en el progreso del deterioro renal como son los análogos de GLP-1 y los inhibidores de SGLT-2.

Metformina es el hipoglicemiante oral mayormente utilizado, además de ser el fármaco de primera línea para el tratamiento de la DM II, según la guía clínica del Ministerio de Salud de Chile (Ministerio de Salud de Chile, 2010). Las RAM más frecuentemente reportadas para metformina son del tipo gastrointestinal, estas pueden ser bastante variables siendo principalmente: dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, disgeusia, flatulencia, por lo general se relacionan con el inicio de la terapia y suelen desaparecer después de unas semanas. Sin embargo, algunos pacientes requieren el cambio del medicamento (Saluja et al., 2020). Otra RAM altamente importante es la acidosis láctica, esta puede ser peligrosa, llegando en algunos casos a ser mortal, su aparición es dosis dependiente, por tanto, es fundamental monitorizar a pacientes con factores de riesgo como el uso de dosis altas o que presenten alteraciones renales, hepáticas o cardíacas (Flory & Lipska, 2019; Ted Post, 2024). También el uso de metformina puede provocar deficiencia

de vitamina B12 por interferencia en la absorción de esta, dicha RAM generalmente aparece en tratamientos de larga data (Infante et al., 2021). Sin perjuicio de lo anterior, existen RAM mucho menos frecuentes o poco descritas tales como: encefalopatía, eritema medicamentoso, mialgia, entre otras, las cuales no dejan de ser riesgosas y de consideración para la práctica clínica (Ted Post, 2024).

Dentro de los análogos de GLP-1, encontramos fármacos como **liraglutida o semaglutida**, ambos fármacos se encuentran disponibles hace poco tiempo en nuestro país. Se ha descrito que, dentro de las RAM comunes, destacan las náuseas, vómitos y diarreas, sin embargo, estas suelen desaparecer durante el transcurso del tratamiento. Una RAM importante de esta familia farmacológica es la pancreatitis aguda, la cual parece no tener un mecanismo fisiopatológico claro, a pesar de ello, existen estudios que relacionan el uso del fármaco a un mayor riesgo de padecer cáncer de páncreas y cáncer de tiroides, aun así, no existe evidencia estadísticamente significativa (Meier, 2012).

Finalmente, la familia de **inhibidores del cotransportador SGLT-2**, presentan dentro de sus RAM más comunes, el aumento del riesgo de padecer infecciones del tracto urinario y/o genital, esto debido a un incremento en las concentraciones de glucosa en orina producto de la acción terapéutica del mismo fármaco (Johnston et al., 2017).

2.0- Objetivos

2.1- Objetivo general

Analizar las reacciones adversas notificadas al Instituto de Salud Pública, durante los años 2020 a 2023, que se relacionan al uso de hipoglicemiantes.

2.2- Objetivos específicos

-Caracterizar las sospechas de RAM registradas, a nivel nacional, durante los años 2020 a 2023, relacionadas a hipoglicemiantes.

-Establecer criterios de calidad para priorizar una farmacovigilancia activa, basado en los resultados del análisis de datos.

3.0- Metodología

3.1- Tipo de estudio

Se realiza un estudio observacional descriptivo y retrospectivo, que analiza una base de datos proveniente de la Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED).

3.2- Base de datos

Se solicita una planilla con datos anonimizada al Instituto de Salud Pública (ANAMED), a través del sistema de “transparencia pública”.

La base de datos está compuesta por las sospechas de RAM notificadas que involucran a hipoglicemiantes, provenientes de los diferentes centros asistenciales al Instituto de Salud Pública entre los años 2020 y 2023.

3.3- Caracterización de las notificaciones de RAM

Las variables de caracterización para los reportes son:

- Fármaco sospechoso: frecuencia de reportes para cada fármaco.
- Sexo del paciente afectado: según sea: masculino, femenino, no señala.
- Rango etario del paciente afectado: menor (17 años o menos), adulto (18-59 años), adulto mayor (60 años o más).
- Profesional que notifica: profesión de quien reporta.
- Cantidad de fármacos sospechosos concomitantes: 0 fármacos, 1-2 fármacos, polifarmacia (3 o más fármacos).
- Uso concomitante de hipoglicemiantes: presencia o ausencia de otros hipoglicemiantes concomitantes al fármaco sospechoso.

3.4- Caracterización de las reacciones adversas:

Las variables para la caracterización de las reacciones adversas serán:

-Tipo de sospecha de Reacción adversa

-Sistema afectado por la RAM, clasificado según sistema CIE-10(World Health Organization, 1995).

Los datos obtenidos en la caracterización serán comparados con aquellos disponibles en distintas bases de datos, tales como: UpToDate, Lexicomp, Micromedex, PubMed, Elsevier.

4.0- Resultados

Caracterización de las sospechas de RAM relacionadas a hipoglicemiantes

Se analizan un total de 21.427 notificaciones por sospecha de reacción adversa relacionadas a hipoglicemiantes notificadas a ANAMED, durante el período 2020-2023.

Se obtiene que el 27,3% (n= 5856) de las RAM involucran a hombres, 72,2% mujeres (n=15467) y 0,5% de los reportes no señala el sexo.

De acuerdo con la edad se obtiene que existe un predominio de los rangos etarios adulto y adulto mayor.

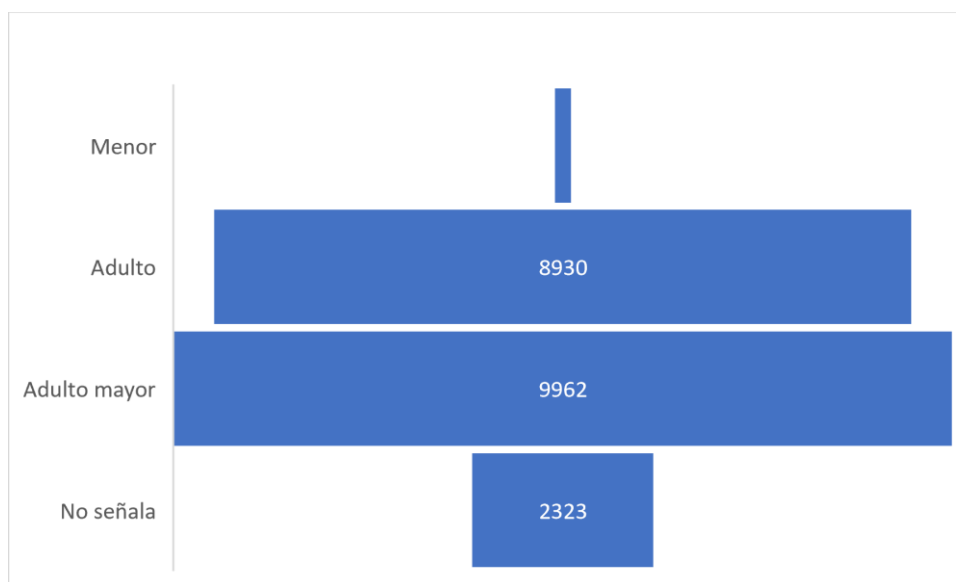


Figura 1: distribución de reportes de sospechas de RAM según edad del paciente (n=21427)

Al relacionar con el fármaco sospechoso de generar la RAM se obtiene que en un 91% mantienen a metformina como principal fármaco sospechoso. Las demás RAM se muestran en la figura 2:

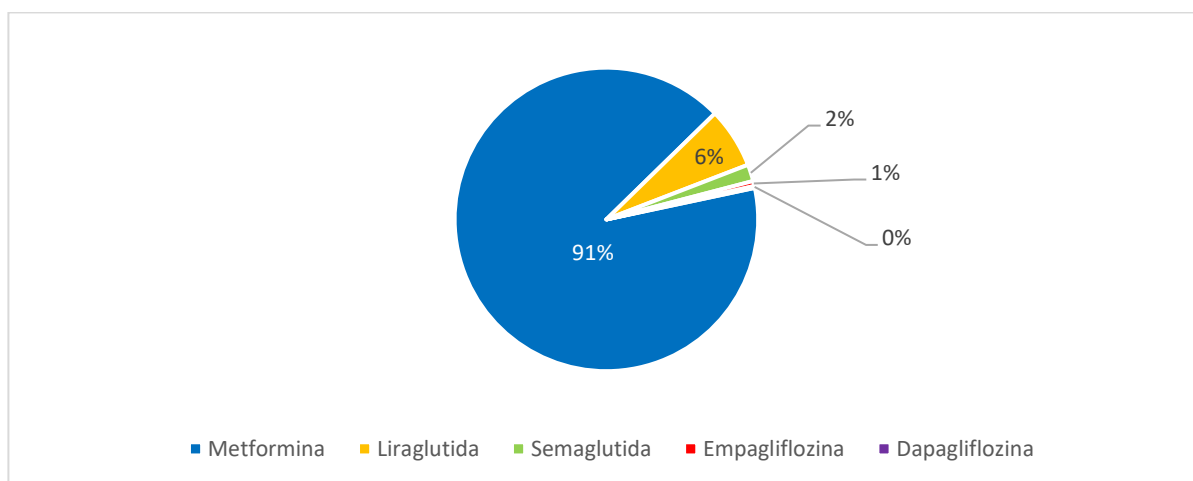


Figura 2 distribución de sospechas de RAM según el fármaco sospechoso (n=21427)

Además, también se evalúa la presencia de fármacos concomitantes para cada fármaco estudiado. Para esto se define como polifarmacia, la presencia de 3 o más fármacos concomitantes. Los resultados son presentados en la siguiente tabla.

Tabla 2: Presencia de medicamentos concomitantes al fármaco reportado como sospechoso de RAM.

Fármaco sospechoso	0 (sin fármacos concomitantes)	1 o 2 fármacos concomitantes	Polifarmacia concomitante
Metformina (n=19504)	39,08%	26,97%	33,93%
Liraglutida (n=1382)	61,00%	31,84%	7,16%
Semaglutida (n=383)	68,93%	24,54%	6,53%
Empagliflozina (n=115)	49,57%	24,35%	26,09%
Dapagliflozina (n=43)	30,23%	11,63%	58,14%

Adicionalmente, se revisa el uso de cuando el fármaco concomitante corresponde a otro fármaco hipoglicemiante. Los resultados obtenidos se reflejan en la tabla 3.

Tabla 3: Reportes donde existe el uso concomitante de otro hipoglicemiante

Fármaco reportado	Total de reportes con fármacos concomitantes	Frecuencia de otro hipoglicemiante que se usa concomitante al sospechoso de RAM
Metformina	11878	4490 (37,8%)
Liraglutida	539	195 (36,2%)
Semaglutida	119	63 (52,9%)
Empagliflozina	58	35 (60,3%)
Dapagliflozina	29	21 (72,4%)

Al analizar el profesional que realiza la notificación de sospecha de RAM, se observa que en su mayoría (85%) corresponden a químicos farmacéuticos. Otras profesiones se observan en la figura 3

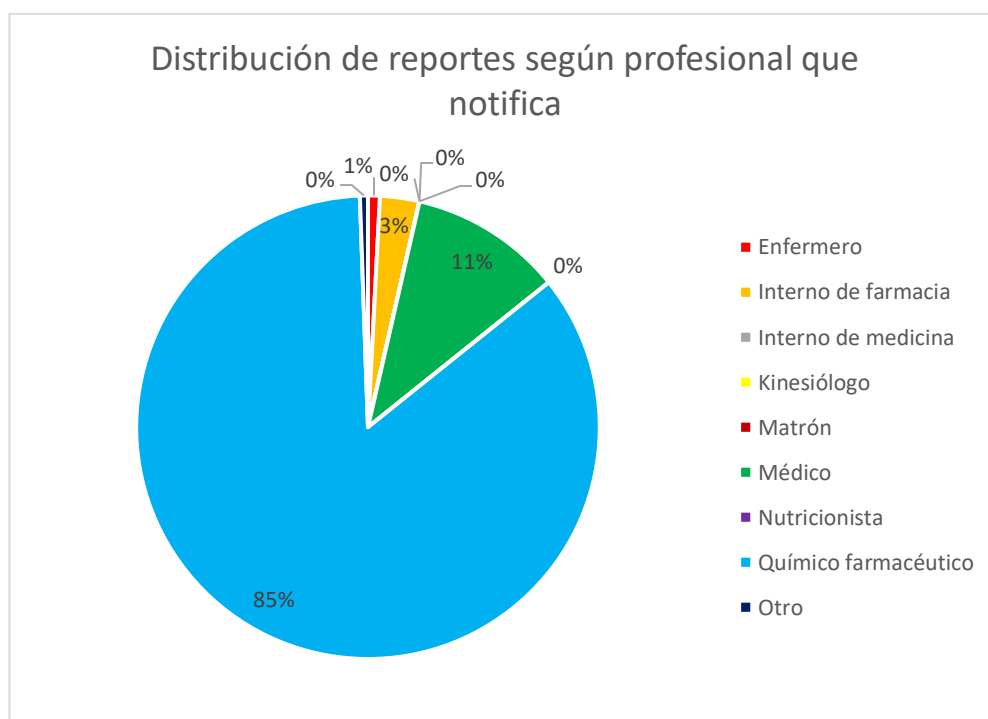


Figura 3: Distribución de reportes según profesional que notifica (n=21.427)

Se analizan las RAM para los hipoglicemiantes más prevalentes. De esta manera se obtiene:

Metformina

Las RAM que tienen a metformina como fármaco sospechoso de RAM son el 91% de las notificadas en el periodo. De estos 19504 reportes de sospechas de reacciones adversas, se observan 19.978 RAM diferentes, teniendo un indicador de 1,02 RAM/ por reporte realizado. Las RAM más frecuentes están asociadas al tracto gastrointestinal, (95,77%) destacando diarreas, náuseas, vómitos, reflujo. Seguidas con mucha diferencia, de las enfermedades del sistema nervioso, con un 0,79%.

Tabla 4: Reacciones adversas según CIE-10 reportadas para metformina

Clasificación CIE-10	Frecuencia	Porcentaje
Enfermedades del sistema digestivo	19133	95,78%
Enfermedades del sistema nervioso	157	0,79%
Traumatismos, envenenamientos y otros externos	139	0,70%
Hallazgos clínicos no clasificados en otra parte	138	0,69%
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	131	0,66%
Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo	72	0,36%
Trastornos mentales y del comportamiento	70	0,35%
Enfermedades del sistema osteomuscular y tejido conjuntivo	42	0,21%
Enfermedades del sistema circulatorio	35	0,18%
Enfermedades del sistema genitourinario	28	0,14%
Enfermedades del sistema respiratorio	9	0,05%
Causas externas de morbilidad y mortalidad	7	0,04%
Enfermedades del ojo	6	0,03%
Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias	4	0,02%
Enfermedades del oído	4	0,02%
Embarazo, parto y puerperio	2	0,01%
Enfermedades de la sangre y trastornos que afectan la inmunidad	1	0,01%

Respecto al sexo de los pacientes, la mayoría de estos corresponde a personas de sexo femenino, con un 71,89% del total de reportes. Manteniéndose la proporción general.

Por otra parte, en relación con la edad de los pacientes, más de la mitad de los reportes corresponden a adultos mayores, siendo estos un 50,26% del total.

Tabla 5: Distribución de reportes para metformina de acuerdo con rango etario.

Rango de edad	Frecuencia	Porcentaje
Menor	57	0,29%
Adulto	7951	40,77%
Adulto mayor	9803	50,26%
No señala	1693	8,68%

Liraglutida

Respecto a liraglutida se analizan un total de 1.328 reportes, de los cuales se obtiene un total de 1.711 reacciones adversas, lo que otorga un indicador de 1,3 RAM/reporte.

Las RAM más frecuentes están relacionadas al sistema digestivo (náuseas, vómitos, diarrea, etc.), siendo un 37,93% del total, seguidas de enfermedades de la piel con un 24,49% (prurito o inflamación en el sitio de punción). Con un 15,25% se tienen reacciones tales como cefalea y debilidad. Otras RAM se observan en la tabla 6

Tabla 6: Reacciones adversas según CIE-10 asociadas a liraglutida.

Clasificación CIE-10	Frecuencia	Porcentaje
Enfermedades del sistema digestivo	649	37,93%
Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo	419	24,49%
Traumatismos, envenenamientos y otros externos	261	15,25%
Trastornos mentales y del comportamiento	106	6,20%
Hallazgos clínicos no clasificados en otra parte	97	5,67%
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	41	2,40%
Enfermedades del sistema circulatorio	34	1,99%
Enfermedades del sistema respiratorio	25	1,46%
Enfermedades del sistema genitourinario	24	1,40%
Enfermedades del sistema nervioso	19	1,11%
Enfermedades del sistema osteomuscular y tejido conjuntivo	17	0,99%
Enfermedades del ojo	7	0,41%
Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias	3	0,18%
Enfermedades del oído	3	0,18%
Tumores (neoplasias)	2	0,12%
Enfermedades de la sangre y trastornos que afectan la inmunidad	2	0,12%
Embarazo, parto y puerperio	2	0,12%

En relación con el sexo de los pacientes, la mayoría de los reportes corresponden a pacientes del sexo femenino (83,73%).

Por otra parte, respecto al rango etario, se observa un perfil distinto a la metformina ya que la mayoría de los reportes corresponden a adultos.

Tabla 7: Distribución de reportes para liraglutida según rango etario.

Rango de edad	Frecuencia	Porcentaje
Menor	121	8,76%
Adulto	792	57,31%
Adulto mayor	78	5,64%
No señala	391	28,29%

Semaglutida

Para semaglutida se analizan 383 reportes, de los cuales se registran un total de 435 reacciones adversas, con un indicador de 1,13 RAM/reporte. Las reacciones adversas más reportadas son aquellas que afectan el sistema digestivo (Diarrea, náuseas, vómitos) siendo un 44,37% del total, seguidas de aquellas clasificadas dentro de traumatismos, envenenamientos y otros externos, con un 20,23% (en donde se incluyen cefaleas, y debilidad).

Tabla 8: Reacciones adversas asociadas a semaglutida.

Clasificación CIE-10	Frecuencia	Porcentaje
Enfermedades del sistema digestivo	193	44,37%
Traumatismos, envenenamientos y otros externos	88	20,23%
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	31	7,13%
Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo	30	6,90%
Trastornos mentales y del comportamiento	28	6,44%
Enfermedades del sistema circulatorio	17	3,91%
Enfermedades del sistema nervioso	9	2,07%
Enfermedades de la sangre y trastornos que afectan la inmunidad	8	1,84%
Enfermedades del sistema genitourinario	8	1,84%
Enfermedades del ojo	5	1,15%
Enfermedades del oído	4	0,92%
Enfermedades del sistema respiratorio	4	0,92%
Enfermedades del sistema osteomuscular y tejido conjuntivo	4	0,92%
Tumores (neoplasias)	2	0,46%
Hallazgos clínicos no clasificados en otra parte	2	0,46%
Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias	1	0,23%
Embarazo, parto y puerperio	1	0,23%

En relación con el sexo de los pacientes, el 61,62% de los reportes corresponden a pacientes femeninos, 23,76% a pacientes masculinos y el 14,62% de los reportes no señalaban el sexo del paciente.

De acuerdo con la distribución etaria, más de la mitad de los reportes no indican la edad del paciente siendo el 52,22%, en paralelo, la segunda mayoría de los reportes corresponden a adultos, con un 39,69% del total de reportes.

Tabla 9: Distribución de reportes para semaglutida según rango etario.

Rango de edad	Frecuencia	Porcentaje
Menor	2	0,52%
Adulto	152	39,69%
Adulto mayor	29	7,57%
No señala	200	52,22%

Empagliflozina

Para empagliflozina se observan 115 reportes, del que se obtienen 166 reacciones adversas con un indicador de 1,4 RAM/reporte. Las reacciones adversas más reportadas están asociadas al sistema genitourinario (infecciones en tracto urinario, y prurito genital), con un 35,54%, además de las alteraciones endocrinas, metabólicas o nutricionales (hipoglicemia, acidosis), con un 16,87% del total.

Tabla 10: Reacciones adversas según CIE-10 asociadas a empagliflozina.

Clasificación CIE-10	Frecuencia	Porcentaje
Enfermedades del sistema genitourinario	59	35,54%
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	28	16,87%
Enfermedades del sistema digestivo	23	13,86%
Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo	20	12,05%
Traumatismos, envenenamientos y otros externos	19	11,45%
Enfermedades del sistema osteomuscular y tejido conjuntivo	4	2,41%
Hallazgos clínicos no clasificados en otra parte	4	2,41%
Enfermedades de la sangre y trastornos que afectan la inmunidad	3	1,81%
Enfermedades del sistema nervioso	2	1,20%
Enfermedades del sistema respiratorio	2	1,20%
Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias	1	0,60%
Enfermedades del sistema circulatorio	1	0,60%

Respecto al sexo de los pacientes, el 58,26% de los reportes corresponden a pacientes femeninos, mientras que el 40,87% a pacientes masculinos.

En cuanto a la edad de los pacientes, el 29,57% de los reportes no señalan este dato, mientras que la segunda mayoría corresponde a adultos mayores con un total del 26,96% de los reportes.

Tabla 11: Distribución de reportes para empagliflozina según rango etario.

Rango de edad	Frecuencia	Porcentaje
Menor	1	0,87%
Adulto	18	15,65%
Adulto mayor	31	26,96%
No señala	34	29,57%

Dapagliflozina

Se obtiene un total de 43 reportes, de los cuales se identificaron 71 reacciones adversas, con un indicador de 1,65 RAM/reporte. Las reacciones adversas más frecuentes corresponden al tipo genitourinario (infección urinaria, prurito genital), con un 30,99% del total, seguidas por alteraciones del sistema digestivo (náuseas, vómitos, diarrea), con un 19,72%.

Tabla 12: Reacciones adversas asociadas a dapagliflozina.

Clasificación CIE-10	Frecuencia	Porcentaje
Enfermedades del sistema genitourinario	22	30,99%
Enfermedades del sistema digestivo	14	19,72%
Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo	9	12,68%
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	7	9,86%
Trastornos mentales y del comportamiento	4	5,63%
Enfermedades del sistema circulatorio	4	5,63%
Hallazgos clínicos no clasificados en otra parte	3	4,23%
Traumatismos, envenenamientos y otros externos	3	4,23%
Enfermedades del sistema osteomuscular y tejido conjuntivo	2	2,82%
Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias	1	1,41%
Enfermedades del ojo	1	1,41%
Enfermedades del oído	1	1,41%

Respecto al sexo de los pacientes, la mayoría de los reportes corresponden a pacientes femeninos con un 72,09% del total, mientras que los pacientes masculinos corresponden a un 27,91%.

En relación con la edad de los pacientes, la mayoría de los reportes corresponden a adultos mayores, con un 48,84% del total, seguido de adultos con un 39,53%.

Tabla 13: Distribución de reportes para dapagliflozina según rango etario.

Rango de edad	Frecuencia	Porcentaje
Menor	0	0,00%
Adulto	17	39,53%
Adulto mayor	21	48,84%
No señala	5	11,63%

Finamente, con base a los resultados de este estudio, es posible definir grupos de riesgo para los fármacos estudiados. Estos grupos debieran ser monitorizados en forma estrecha realizando una farmacovigilancia activa, de manera de detectar oportunamente problemas de seguridad relacionados con los medicamentos prescritos.

Tabla 15: Grupos de riesgo y reacciones adversas frecuente según fármaco reportado

Fármaco	Grupos de riesgo	RAM frecuentes
Metformina	Mujeres, adultos mayores	Trastornos gastrointestinales
Liraglutida	Mujeres, adultos	Problemas del sistema digestivo, alteraciones cutáneas
Semaglutida	Mujeres, adultos	Problemas del sistema digestivo
Empagliflozina	Mujeres, adultos mayores	Problemas del sistema genitourinario, alteraciones cutáneas, alteraciones endocrinas y metabólicas.
Dapagliflozina	Mujeres, adultos mayores	Problemas del sistema genitourinario, problemas del sistema digestivo, alteraciones cutáneas, alteraciones endocrinas y metabólicas.

5.0 Discusión

En el contexto de una creciente prevalencia de diabetes mellitus en Chile (Ministerio de Salud de Chile, 2018), los medicamentos hipoglicemiantes juegan un papel crucial en el manejo de esta enfermedad crónica. Sin embargo, la utilización de estos fármacos no está libre de riesgos, ya que, en ocasiones, pueden causar reacciones adversas que afectan la calidad de vida y la seguridad de los pacientes. En este sentido, la farmacovigilancia es herramienta fundamental para monitorear la seguridad de los medicamentos y generar información relevante para su uso racional (Montané & Santesmases, 2020).

Teniendo esto en consideración, es relevante entender el cómo se realiza la farmacovigilancia en Chile, actualmente existen 2 documentos que determinan como se realiza esta práctica en nuestro país, siendo el primero la norma técnica N°140 del ministerio de salud (Ministerio de Salud de Chile & Subsecretaría de salud pública, 2012) y el más reciente, el instructivo para la notificación de sospechas de reacción adversas a medicamentos 2020 (ANAMED et al., 2020). De acuerdo a estos, el método a utilizar corresponde a la notificación espontánea, el cual, de acuerdo a la OMS, es reconocido como el método primario en farmacovigilancia y la principal fuente de información para esta materia, siendo altamente efectivo para la detección de reacciones específicas o que sucedan en una relación temporal al uso del fármaco. Sin embargo, este método también posee un potencial limitado para determinar la frecuencia exacta de las reacciones adversas, además de ser poco efectivo para el estudio de reacciones adversas que se desarrollen a largo plazo como por ejemplo las neoplasias (*Vigilancia de la seguridad de los medicamentos*, 2001).

Este sistema se basa en la notificación de la sospecha de reacción adversa, siendo responsables de estas notificaciones los distintos profesionales de la salud; médicos, químicos farmacéuticos, enfermeros, kinesiólogos, etc., De acuerdo con la **figura 3** se puede observar que la práctica de notificar termina principalmente en manos de químicos farmacéuticos, obteniéndose que el 85% de las notificaciones son realizadas por estos. Por el contrario, profesionales que generalmente están en contacto de forma más cercana con los pacientes como médicos y enfermeros, representan menos del 12% del total de reportes.

Si bien, el instructivo de farmacovigilancia no define una profesión en particular para los encargados de esta labor, destaca los requisitos que dicho encargado debe cumplir (ANAMED et al., 2020), los cuales coinciden con las habilidades y conocimientos de químicos farmacéuticos, es probable que esto sea el causal de esta proporción.

Otro punto a tener en consideración respecto a la farmacovigilancia es la vía en la que estos reportes se realizan; Actualmente, la notificación es realizada a través de una plataforma conocida como sistema de vigilancia integrada, sistema que no solo permite reportar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, sino que también a vacunas, dispositivos médicos y productos cosméticos (Instituto de salud pública de Chile, 2023). La plataforma se encuentra disponible en línea y cuenta con 2 formas de acceso, una para profesionales habilitados y otra para público general, permitiendo así que pacientes u otros profesionales de la salud no habilitados, puedan reportar sospechas de reacciones adversas. Si bien es bastante significativo que se permita a pacientes realizar auto reporte, es fundamental alfabetizar a estos respecto a lo que es la farmacovigilancia y las reacciones adversas.

Sin embargo, este sistema cuenta con algunos problemas en su forma, los cuales de hecho fueron un limitante a la hora de realizar este estudio. De acuerdo al instructivo, no solo se deben reportar las sospechas de reacción adversa sino que también; errores de medicación, abuso de fármacos y faltas de eficacia (ANAMED et al., 2020). Aunque, esta información es de relevancia, todos estos datos son almacenados de manera conjunta, sin distinción entre un tipo de reporte u otro

Otro punto débil del actual sistema de notificación es la falta de clasificaciones, esto refiriéndose al hecho de que el sistema no permite categorizar la reacción adversa por sistema o tejido afectado, información bastante importante a la hora de caracterizar las reacciones adversas.

La mayor debilidad del actual sistema digital para notificar reacciones adversas es sin duda la subjetividad que permite a la hora de escribir el reporte, esto debido a que a la hora de describir la reacción adversa el sistema ofrece una ventana de texto abierto, lo que resulta en una multiplicidad de términos para describir una misma reacción adversa. Esta falta de estandarización genera ambigüedad a la hora de analizar dichos reportes, encontrándose términos poco técnicos como “Hinchazón, mal olor en orina, frialdad, etc.”, y términos inespecíficos como “trastorno, dolor, síntomas” lo cual si generó bastantes problemas a la hora de caracterizar. Este problema afecta también a la descripción otros factores relevantes como el motivo de prescripción del fármaco, encontrándose en el análisis de datos motivos reportados como “antidiabético”, “hipoglicemiante”, “DM”, “prediabetes”, “salud mental”, “diabetes mellitus”, “azúcar en sangre anormal”, “metformina”, “CESFAM” y “tratamiento”, por solo nombrar algunos.

Para mejorar el actual sistema de farmacovigilancia, sería útil implementar una estructura más estandarizada para la recolección de datos, con categorías claras para cada tipo de reporte permitiendo separar entre: falta de eficacia, mal uso de fármacos o sospecha de reacción adversa.

Además de esto, para el caso de sospechas de reacción adversa, una forma de mejorar los reportes sería, enlistar cada reacción adversa por separado, utilizando términos predefinidos por la plataforma, esto con el fin de evitar la ambigüedad a la hora de reportar las RAM, a su vez, establecer una clasificación de acuerdo con el sistema u órgano afectado; un sistema perfecto para esto es el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias conocido también como MedDRA (Consejo internacional de armonización, 2024), esta herramienta es altamente usada en farmacovigilancia, puesto que permite conciliar los términos médicos utilizados para las reacciones adversas, además de categorizar estos de acuerdo al sistema afectado.

El objetivo general de este estudio es caracterizar las RAM de 5 fármacos hipoglicemiantes; metformina, liraglutida, semaglutida, empagliflozina y dapagliflozina, esto mediante el análisis de las notificaciones reportadas al Ministerio de Salud de Chile durante los años 2020 al 2023.

Con el fin de simplificar dicha caracterización, se clasificó cada reacción adversa en base a las macro categorías de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud en su décima revisión, también conocida como CIE-10, este sistema consiste en una nomenclatura que permite clasificar distintas enfermedades y problemas relacionados con la salud, facilitando la unificación de términos y la comparación de estos mismos (World Health Organization, 1995). Por lo general esta herramienta se utiliza con fines de diagnóstico médico, sin embargo, en este caso se clasificó cada reacción adversa en base a las categorías o capítulos, unificando aún más los términos. Se decidió utilizar este abordaje como una primera instancia, debido a su accesibilidad, fácil manejo, además de ser un sistema ampliamente conocido por otros profesionales de la salud. Las distintas categorías CIE-10 pueden ser consultadas en la **tabla anexa 1**.

Para este estudio se analizó un total de 21427 notificaciones de sospecha de reacción adversa, destacando que la mayoría de estos corresponden a pacientes del sexo femenino, anteriormente se ha descrito que el riesgo de reacciones adversas en **mujeres** es de 1,5 a 1,7 veces mayor que en hombres (Martin et al., 1998) o incluso de casi el doble (Tharpe, 2011): Sin embargo, existen estudios que difieren en esto, reportando proporciones similares en ambos sexos (Damien et al., 2016; Hendriksen et al., 2021). En cuanto a estudios realizados específicamente a reacciones adversas por fármacos hipoglicemiantes, se ha descrito en algunos que las mujeres presentan mayor riesgo de efectos adversos para todas las familias de hipoglicemiantes, con excepción de los inhibidores de la α -glucosidasa (De Vries et al., 2020; Joung et al., 2020a).

Si se analiza la proporción de reportes de mujeres en relación con los reportes de hombres tenemos que para metformina hay 2,6 veces más reportes; liraglutida 4,8 veces; semaglutida 2,6 veces; empagliflozina 1,4 veces y dapagliflozina 2,6 veces, es decir, en todos los casos el sexo femenino presenta mayor cantidad de reportes, lo cual coincide con lo descrito.

Existen distintos factores que pueden explicar estas diferencias, de manera general es sabido que mujeres son más propensas a la polifarmacia (Manteuffel et al., 2014), aspecto que influye notablemente en el riesgo de reacciones adversas.

Adicionalmente, y según aspectos farmacocinéticos el peso, volumen de distribución, actividad metabólica, motilidad gastrointestinal y tasa de filtración glomerular, tienden a ser menores en mujeres (en comparación a hombres) lo que finalmente resulta en concentraciones plasmáticas aumentadas, además de eliminación disminuida y por tanto vidas medias prolongadas que favorecen la aparición de RAM de tipo dosis dependiente(Barus et al., 2023).

Es sabido además que existen diferencias en la farmacodinamia, describiéndose casos donde el sexo femenino posee mayor densidad de receptores y diferencias en la actividad estos(Lacroix et al., 2023).

Respecto a **la edad** de la población estudiada, la **figura 1** indica que la mayoría de los reportes se encuentran repartidos entre adultos (41,7%) y adultos mayores (46,5%), siendo estos últimos quienes mayor cantidad de reportes poseen. Sin embargo, cabe mencionar que cerca del 11% de los datos, equivalente a 2323 reportes, no señalaban la edad del paciente, lo cual representa un grado de incertidumbre y limita la capacidad de comprender completamente la distribución de los efectos adversos en los distintos rangos etarios.

Pese a esto, existen datos que justifican los hallazgos encontrados. Cambios fisiológicos relacionados al envejecimiento, influyen en la farmacocinética (mayor porcentaje de grasa aumentado, porcentaje de agua disminuido, proteínas plasmáticas disminuidas, actividad metabólica reducida y tasa de filtración glomerular disminuida), lo cual termina por causar; aumento en la vida media de algunos fármacos, aumento en las concentraciones plasmáticas, aumento en el porcentaje de fármaco libre en plasma y disminución en la eliminación de estos; por tanto aumentando el riesgo de reacciones adversas(Shi & Klotz, 2011), esto podría explicar que exista mayor cantidad de reportes en adultos mayores.

En relación con el uso concomitante de otros fármacos, de acuerdo con la **tabla 2** podemos observar resultados heterogéneos según el fármaco sospechoso. En el caso de **metformina** existe una distribución pareja entre reportes para el fármaco en solitario, como para el uso concomitante de 1 o más fármacos, por tanto, es posible que en este caso las interacciones no sean relevantes.

En cuanto a los análogos de GLP-1, **liraglutida y semaglutida** presentan una distribución bastante similar, siendo en ambos casos más del 60% de los reportes asociado al uso en solitario del fármaco. También se observa que, en estos casos existe pocos reportes donde el paciente presente polifarmacia, lo cual también podría ser un indicio de que las reacciones adversas sean inherentes al fármaco y no se deban a interacciones.

Por otro lado, **empagliflozina** presenta resultados variados, podemos observar que, cerca del 50% de los reportes corresponden al fármaco en solitario, mientras que la otra mitad corresponde al uso de 1 o 2 fármacos y polifarmacia. Empagliflozina no posee interacciones conocidas que sean de relevancia para la aparición de efectos adversos (Ted Post, 2024b), por tanto al igual que en casos anteriores podría decirse que las reacciones adversas se relacionan directamente al fármaco.

Para **dapagliflozina** la situación parece ser diferente, en este caso el 58% de los reportes corresponde a pacientes con polifarmacia, siendo solo el 30% de los reportes relacionados al uso individual del fármaco. Esto podría dar un indicio de que las reacciones adversas para este fármaco se deban a interacciones, sin embargo, al igual que empagliflozina, este fármaco no posee interacciones conocidas que sean de relevancia para la aparición de efectos adversos (Ted Post, 2024a). Si bien se podría hipotetizar que las RAM se deban a interacciones, se debe realizar un estudio más detallado para hacer dicha afirmación. Un aspecto que podría explicar estos resultados es la baja cantidad de reportes para este dapagliflozina, siendo apenas 43, cifra pequeña y poco representativa en comparación al resto de fármacos reportados.

Referente a la distribución de los reportes según el fármaco sospechoso, de los 21427 reportes totales, el 91% de estos corresponde a metformina, esta información puede relacionarse al hecho de que es el hipoglicemiante más utilizado en el país (Ministerio de Salud de Chile, 2017) además del más antiguo registrado de los cinco estudiados (Instituto de salud pública de Chile, 2024a).

Liraglutida es el segundo fármaco con más reportes, siendo un total del 6,4%, paralelamente semaglutida le sigue siendo el tercero más reportado, con un 1,8% del total de reporte, mientras que empagliflozina y dapagliflozina son los menos reportados, con un 0,5% y un 0,2% respectivamente. Esta diferencia en la proporción de reportes puede tener diferentes causales, pudiendo ser; menor cantidad de usuarios para el fármaco, alto costo de estos medicamentos, registro relativamente reciente de estos en el país.

Respecto a las reacciones adversas reportadas para metformina, de acuerdo a la **tabla 4** la mayoría de estas son del tipo gastrointestinal, lo cual es coincidente con lo reportado habitualmente (Flory & Lipska, 2019; LaMoia & Shulman, 2021). Es sabido que metformina actúa principalmente a nivel hepático pero también se han

estudiados sus efectos a nivel gastrointestinal, en relación a esto se ha descrito que este fármaco es capaz de causar alteraciones en la microbiota intestinal que podrían favorecer esta tipo de reacciones adversas (Weersma et al., 2020a). Asimismo, también se ha descrito que alteraciones que causen una disminución en la actividad del OTC-1 a nivel intestinal produce un incremento en las concentraciones de metformina en el lumen del intestino, lo que también se ha asociado a una mayor prevalencia de efectos adversos (Bonnet & Scheen, 2017). Existen estrategias que permiten minimizar la aparición de estos efectos adversos, de manera general se recomienda iniciar con dosis de 500mg/día e ir titulando según la tolerancia del paciente, además de utilizar formas farmacéuticas de liberación prolongada (Flory & Lipska, 2019).

Para liraglutida según la **tabla 6** las reacciones adversas más frecuentemente reportadas son aquellas que afectan al sistema digestivo, seguidas de las que afectan a la piel. Este hallazgo es similar a los encontrados en otros estudios, donde las reacciones del sistema digestivo son las más frecuentes (Kelly et al., 2020a; Liu et al., 2022; Shetty et al., 2022) además de las reacciones cutáneas que también han sido reportadas de manera frecuente (Salazar et al., 2024), otra reacción adversa frecuentemente reportada en la literatura es la falla renal aguda (Kelly et al., 2020a; Shetty et al., 2022; Ted Post, 2024c). Sin embargo, en este estudio la incidencia de reacciones adversas del sistema genitourinario fue relativamente baja.

Si bien el mecanismo por el cual ocurren las reacciones adversas gastrointestinales no está completamente dilucidado, este podría ser explicado por la capacidad de los agonistas del receptor GLP-1 de interactuar con el sistema nervioso entérico y provocar una disminución en la motilidad gastrointestinal (Filippatos et al., 2014; McLean et al., 2021). Por otra parte, las reacciones cutáneas principalmente podrían estar causadas por reacciones inmunes e inflamatorias (Salazar et al., 2024). Sin embargo algunos pacientes presentan la aparición de nódulos en el sitio de inyección, los cuales podrían estar causados por el polímero utilizado para la formulación del medicamento (Filippatos et al., 2014).

Similar a liraglutida, para semaglutida, de acuerdo con la **tabla 8** las reacciones adversas más frecuentes fueron aquellas del sistema digestivo siendo casi la mitad del total de reportes, estos resultados son coincidentes con lo descrito en otros estudios (Smits & Van Raalte, 2021).

Hubo además un alto nivel de reporte de RAM asociadas al sistema endocrino y metabólico, estas fueron principalmente, hiperglicemia e hipoglicemia, la hipoglicemia puede verse explicada directamente por el mecanismo de acción del fármaco (McLean et al., 2021; Smits & Van Raalte, 2021), mientras que respecto a la hiperglicemia no se encontró bibliografía donde se reportara esta reacción adversa.

Otro tipo de RAM muy reportadas son aquellas clasificadas como trastornos mentales y alteraciones del estado de ánimo. Es sabido que el receptor de GLP-1 está altamente expresado en el sistema nervioso central, principalmente en neuronas glutamatérgicas y gabaérgicas, esto podría dar indicios de los mecanismos involucrados en las alteraciones del estado de ánimo, sin embargo estos deben ser estudiados con más detalle (McLean et al., 2021).

Una reacción adversa grave asociada al uso de análogos de GLP-1 es la aparición de cáncer tiroideo, en este estudio hubo 2 notificaciones de este efecto adverso, para ambos fármacos, sin embargo la evidencia respecto a la capacidad de este grupo de fármacos para inducir cáncer es poco concluyente (Filippatos et al., 2014; Funch et al., 2021; Smits & Van Raalte, 2021).

Respecto a los reportes para empagliflozina, de acuerdo a la **tabla 10** las reacciones adversas más frecuentes son aquellas que afectan al sistema genitourinario, estos resultados coinciden con lo reportado en la literatura (Halimi & Vergès, 2014; Shen et al., 2019; Ted Post, 2024b), siendo las infecciones del tracto urinario las mayormente reportadas. Dicha reacción puede ser explicada por el mecanismo de acción del fármaco, donde el aumento en la concentración de glucosa en la orina, favorece el crecimiento bacteriano y por tanto las infecciones del tracto urinario (Halimi & Vergès, 2014).

Otro tipo de reacciones adversas frecuentemente reportadas fueron las del tipo metabólico, siendo la cetoacidosis la más notificada. Estudios similares también mostraron una alta incidencia de esta RAM (Bhanushali et al., 2024; Taylor et al., 2015). El mecanismo responsable de este efecto es multifactorial, sin embargo se explica por acción directa del fármaco; empagliflozina el aumento en la excreción de glucosa en la orina disminuye la glucemia, por tanto inhibiendo la secreción de insulina, al mismo tiempo favoreciendo la secreción de glucagón, lo cual directamente tiene por efecto promover la cetogénesis, al mismo tiempo la disminución en la reabsorción de sodio a nivel renal producida por el mismo fármaco, favorece la reabsorción de cuerpos cetónicos desde la orina, generando un aumento de estos a nivel plasmático (Somagutta et al., 2021).

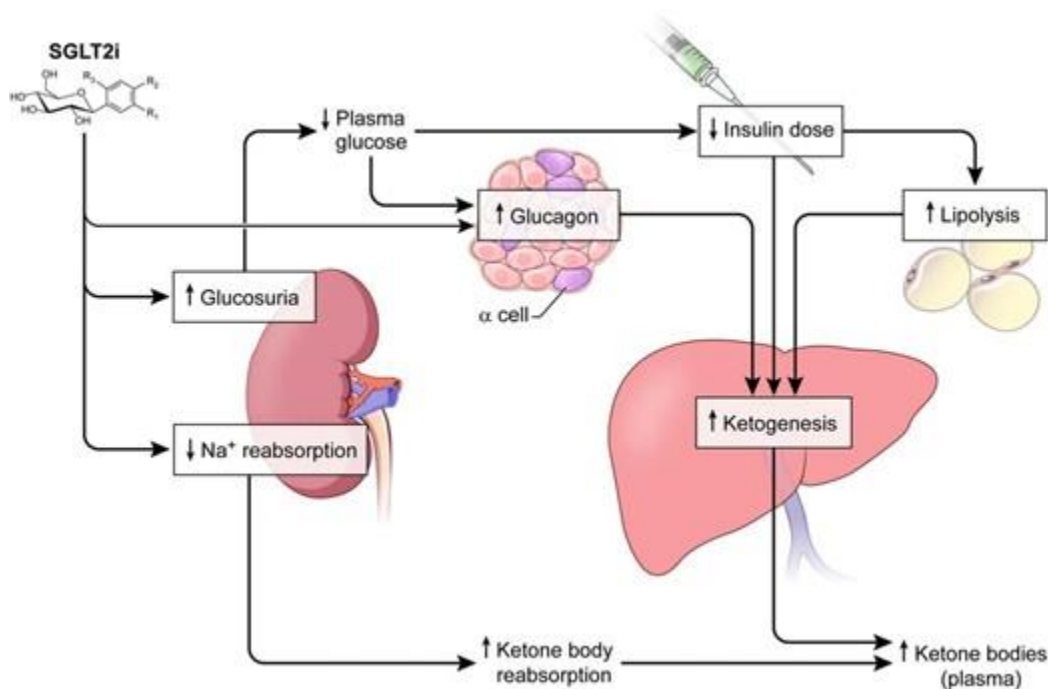


Figura 4: Mecanismos involucrados en la cetogénesis inducida por inhibidores de SGLT-2(Taylor et al., 2015)

Dapagliflozina presenta unos resultados similares a los de empagliflozina, en base a la **tabla 12** las reacciones adversas más frecuentes son del tipo genitourinario, cuya etiología comparte con el otro inhibidor de SGLT-2.

Otro grupo de RAM con una alta incidencia para este fármaco fueron aquellas que afectan al sistema digestivo, sin embargo, este tipo de RAM no son frecuentes para este fármaco(Ted Post, 2024a). Cabe destacar que, de los 5 fármacos evaluados, los reportes para dapagliflozina fueron donde hubo una mayor incidencia de pacientes con polifarmacia, es posible que estas reacciones hayan sido causadas principalmente por algún fármaco concomitante.

Ambos inhibidores de SGLT-2 presentaron además incidencia de reacciones adversas relacionadas a la piel. Un estudio similar a este reportó los mismos hallazgos, la causa de estas reacciones no está del todo dilucidada. Sin embargo, se cree que pueden ser reacciones de hipersensibilidad al fármaco (Raschi et al., 2017).

Con todo lo descrito se pueden establecer parámetros de calidad para una correcta farmacovigilancia.

Tabla 14: Parámetros para una correcta farmacovigilancia

Identificación del paciente	Edad
	Sexo
	Morbilidades
Categorización de la notificación	Tipo de notificación: -Sospecha de reacción adversa -Falta de eficacia -Mal uso de fármaco -Error de medicación
Información del medicamento	Nombre genérico del medicamento
	Nombre comercial del medicamento (en caso de existir)
	Dosis
	Forma farmacéutica
	Vía de administración
	Temporalidad de tratamiento (Fecha en que se inicia el tratamiento y fecha en que finaliza, en caso de que este se haya suspendido)
Contexto de administración del fármaco	Motivo de prescripción
	Lugar de adquisición
	Fármacos concomitantes
Descripción del evento adverso	Signos y síntomas
	Gravedad
	Duración del evento
	Clasificación de la reacción adversa (en caso de notificaciones por sospecha de RAM)
Identificación del notificador	Profesión (en el caso de profesionales de la salud)
	Relación con el paciente

De acuerdo a diversas guías para farmacovigilancia, esta es la información básica y relevante con la que debe cumplir una notificación de calidad (Abraham, 2010; Instituto de salud pública de Chile, 2023; Organización Mundial de la Salud, 2019; Organización Panamericana de la Salud, 2010).

Sería importante establecer mecanismos de farmacovigilancia activa a para pacientes que se encuentren dentro de los grupos de riesgo, realizando seguimiento directo de estos y prestando atención ante la aparición de las reacciones adversas frecuentes para cada fármaco indicado.

7.0 Conclusión

En resumen, en este estudio se identificaron patrones claros de incidencia y tipos de reacciones adversas asociadas con cinco fármacos hipoglicemiantes específicos. También se determinó poblaciones demográficas más susceptibles a estas reacciones adversas, información crucial para el futuro desarrollo de políticas públicas de salud y guías de práctica clínica enfocadas en minimizar los riesgos y mejorar la seguridad de los pacientes que utilizan estos tratamientos.

Además, se detectó la necesidad de mejorar la estructura y estandarización del actual sistema de notificación para optimizar la recopilación de datos y el análisis de estos.

Finalmente se proponen recomendaciones concretas para fortalecer el sistema de farmacovigilancia en Chile, considerando mejoras en la recolección de datos, así como también educación a los pacientes. Medidas fundamentales para avanzar hacia un sistema de salud adaptado a las necesidades específicas de la población chilena.

8.0 Anexos

Tabla anexa 1: Categorías CIE-10

Clasificación CIE-10

Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias.

Tumores (neoplasias).

Enfermedades de la sangre y trastornos que afectan la inmunidad.

Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas.

Trastornos mentales y del comportamiento.

Enfermedades del sistema nervioso.

Enfermedades del ojo.

Enfermedades del oído.

Enfermedades del sistema circulatorio.

Enfermedades del sistema respiratorio.

Enfermedades del sistema digestivo.

Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo.

Enfermedades del sistema osteomuscular y tejido conjuntivo.

Enfermedades del sistema genitourinario.

Embarazo, parto y puerperio.

Afecciones perinatales.

Malformaciones congénitas.

Hallazgos clínicos no clasificados en otra parte.

Traumatismos, envenenamientos y otros externos.

Causas externas de morbilidad y mortalidad.

9.0- Referencias

- Abraham, J. (2010). International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. En C. Tietje & A. Brouder (Eds.), *Handbook of Transnational Economic Governance Regimes* (pp. 1041-1053). Brill | Nijhoff. <https://doi.org/10.1163/ej.9789004163300.i-1081.897>
- ANAMED, Ministerio de Salud de Chile, & Instituto de salud pública de Chile. (2020). *INSTRUCTIVO PARA LA NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS 2020*. <https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2021/01/InstrNotReaccAdv6ED-05022020.pdf>
- Aronson, J. K., & Ferner, R. E. (2003). Joining the DoTS: New approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *327*(7425), 1222-1225. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7425.1222>
- Barus, R., Bergeron, S., Chen, Y., & Gautier, S. (2023). Sex differences: From preclinical pharmacology to clinical pharmacology. *Therapies*, *78*(2), 189-194. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2022.10.005>
- Bhanushali, K. B., Asnani, H. K., Nair, A., Ganatra, S., & Dani, S. S. (2024). Pharmacovigilance study for SGLT 2 inhibitors- Safety review of real-world data & randomized clinical trials. *Current Problems in Cardiology*, *49*(9), 102664. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102664>
- Bonnet, F., & Scheen, A. (2017). Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *19*(4), 473-481. <https://doi.org/10.1111/dom.12854>
- Consejo internacional de armonización. (2024). *Guía Introductoria para la Versión 27.0 de MedDRA*. 27.
- Damien, S., Patural, H., Trombert-Paviot, B., & Beyens, M.-N. (2016). Effets indésirables médicamenteux chez l'enfant: 10ans de pharmacovigilance. *Archives de Pédiatrie*, *23*(5), 468-476. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2016.01.015>
- De Vries, S. T., Denig, P., Ekhart, C., Mol, P. G. M., & Van Puijenbroek, E. P. (2020). Sex Differences in Adverse Drug Reactions of Metformin: A Longitudinal Survey Study. *Drug Safety*, *43*(5), 489-495. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00913-8>
- Deacon, C. F. (2020). Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, *16*(11), 642-653. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0399-8>

- Durbin, R. P. (1975). Letter: Acid secretion by gastric mucous membrane. *The American Journal of Physiology*, 229(6), 1726. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1975.229.6.1726>
- Edwards, I. R., & Aronson, J. K. (2000). Adverse drug reactions: Definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*, 356(9237), 1255-1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9)
- Filippatos, T. D., Panagiotopoulou, T. V., & Elisaf, M. S. (2014). Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *The Review of Diabetic Studies*, 11(3-4), 202-230. <https://doi.org/10.1900/RDS.2014.11.202>
- Flory, J., & Lipska, K. (2019). Metformin in 2019. *JAMA*, 321(19), 1926. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.3805>
- Frampton, J. E. (2018). Empagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs*, 78(10), 1037-1048. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0937-z>
- Funch, D., Mortimer, K., Ziyadeh, N. J., Seeger, J. D., Zhou, L., Ng, E., Ross, D., Major-Pedersen, A., Bosch-Traberg, H., Gydesen, H., & Dore, D. (2021). Risk of Thyroid Cancer Associated with Use of Liraglutide and Other Antidiabetic Drugs in a US Commercially Insured Population. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, Volume 14*, 2619-2629. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S305496>
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Halimi, S., & Vergès, B. (2014). Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors. *Diabetes & Metabolism*, 40(6), S28-S34. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(14\)72693-X](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(14)72693-X)
- Hauer, H. (2002). The mode of action of thiazolidinediones. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 18(S2), S10-S15. <https://doi.org/10.1002/dmrr.249>
- Hendriksen, L. C., Van Der Linden, P. D., Lagro-Janssen, A. L. M., Van Den Bemt, P. M. L. A., Siiskonen, S. J., Teichert, M., Kuiper, J. G., Herings, R. M. C., Stricker, B. H., & Visser, L. E. (2021). Sex differences associated with adverse drug reactions resulting in hospital admissions. *Biology of Sex Differences*, 12(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s13293-021-00377-0>
- Infante, M., Leoni, M., Caprio, M., & Fabbri, A. (2021). Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. *World Journal of Diabetes*, 12(7), 916-931. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i7.916>

Instituto de salud pública de Chile. (2013, octubre 15). *Aprueba el instructivo de farmacovigilancia para la elaboración de los planes de manejo de riesgos elaborado por el departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile.*

Instituto de salud pública de Chile. (2023). Notificación de reacción adversa a medicamentos y eventos supuestamente atribuibles a Vacunación e Inmunización. *Instituto de salud pública.*

<https://www.ispch.gob.cl/anamed/farmacovigilancia/nram/>

Instituto de salud pública de Chile. (2024a). *GLUCOPHAGE FORTE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg.*

<https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=F-4161/10>

Instituto de salud pública de Chile. (2024b). *OZEMPIC SOLUCIÓN INYECTABLE 2 mg/1,5 mL (SEMAGLUTIDA).*

<https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-2774/19>

Instituto de salud pública de Chile. (2024c). *VICTOZA SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/mL, EN DISPOSITIVO PRELLENADO.*

<https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-2249/22>

Jiménez, P. G., Martín-Carmona, J., & Hernández, E. L. (2020). Diabetes mellitus. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(16), 883-890. <https://doi.org/10.1016/j.med.2020.09.010>

Johnston, R., Uthman, O., Cummins, E., Clar, C., Royle, P., Colquitt, J., Tan, B. K., Clegg, A., Shantikumar, S., Court, R., O'Hare, J. P., McGrane, D., Holt, T., & Waugh, N. (2017). Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: Systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 21(2), 1-218. <https://doi.org/10.3310/hta21020>

Joung, K.-I., Jung, G.-W., Park, H.-H., Lee, H., Park, S.-H., & Shin, J.-Y. (2020a). Gender differences in adverse event reports associated with antidiabetic drugs. *Scientific Reports*, 10(1), 17545. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74000-4>

Joung, K.-I., Jung, G.-W., Park, H.-H., Lee, H., Park, S.-H., & Shin, J.-Y. (2020b). Gender differences in adverse event reports associated with antidiabetic drugs. *Scientific Reports*, 10(1), 17545. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74000-4>

Juan Roldán, Q. F. (2016). FARMACOVIGILANCIA: DATOS SOBRE EL ESTADO ACTUAL DE ESTA DISCIPLINA EN CHILE. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(5), 585-593. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.09.003>

Kelly, A. S., Auerbach, P., Barrientos-Perez, M., Gies, I., Hale, P. M., Marcus, C., Mastrandrea, L. D., Prabhu, N., & Arslanian, S. (2020a). A Randomized, Controlled

Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *New England Journal of Medicine*, 382(22), 2117-2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916038>

Kelly, A. S., Auerbach, P., Barrientos-Perez, M., Gies, I., Hale, P. M., Marcus, C., Mastrandrea, L. D., Prabhu, N., & Arslanian, S. (2020b). A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *New England Journal of Medicine*, 382(22), 2117-2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916038>

Lacroix, C., Maurier, A., Largeau, B., Destere, A., Thillard, E.-M., Drici, M., Micallef, J., & Jonville-Bera, A. P. (2023). Sex differences in adverse drug reactions: Are women more impacted? *Therapies*, 78(2), 175-188. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2022.10.002>

LaMoia, T. E., & Shulman, G. I. (2021). Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocrine Reviews*, 42(1), 77-96. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa023>

Liu, L., Chen, J., Wang, L., Chen, C., & Chen, L. (2022). Association between different GLP-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse reactions: A real-world disproportionality study based on FDA adverse event reporting system database. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1043789. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1043789>

Lv, W., Wang, X., Xu, Q., & Lu, W. (2020). Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 20(1), 37-56. <https://doi.org/10.2174/1568026620666191224141617>

Magliano, D., & Boyko, E. J. (2021). *IDF diabetes atlas* (10th edition). International Diabetes Federation.

Manteuffel, M., Williams, S., Chen, W., Verbrugge, R. R., Pittman, D. G., & Steinkellner, A. (2014). Influence of Patient Sex and Gender on Medication Use, Adherence, and Prescribing Alignment with Guidelines. *Journal of Women's Health*, 23(2), 112-119. <https://doi.org/10.1089/jwh.2012.3972>

Martin, R. M., Biswas, P. N., Freemantle, S. N., Pearce, G. L., & Mann, R. D. (1998). Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: Analysis of 48 cohort studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 46(5), 505-511. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1998.00817.x>

Martín Vaquero, P. (2000). Tratamiento de la diabetes tipo 2. Fármacos insulinosensibilizadores e inhibidores de las glucosidasas intestinales. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 8(20), 1054-1063. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(00\)70198-3](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(00)70198-3)

- Maselli, D. B., & Camilleri, M. (2020). Effects of GLP-1 and Its Analogs on Gastric Physiology in Diabetes Mellitus and Obesity. En Md. S. Islam (Ed.), *Diabetes: From Research to Clinical Practice* (Vol. 1307, pp. 171-192). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/5584_2020_496
- McLean, B. A., Wong, C. K., Campbell, J. E., Hodson, D. J., Trapp, S., & Drucker, D. J. (2021). Revisiting the Complexity of GLP-1 Action from Sites of Synthesis to Receptor Activation. *Endocrine Reviews*, *42*(2), 101-132. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa032>
- Meier, J. J. (2012). GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, *8*(12), 728-742. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.140>
- Microsoft. (2024a). *Microsoft Excel* (Versión 2023) [Software].
- Microsoft. (2024b). *Microsoft Word* (Versión 2023) [Software].
- Milner, Z., & Akhondi, H. (2023). Repaglinide. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559305/>
- Ministerio de Salud de Chile. (2010). *Guía clínica: Diabetes Mellitus tipo 2*. <https://www.minsal.cl/portal/url/item/72213ed52c3e23d1e04001011f011398.pdf>
- Ministerio de Salud de Chile. (2017). *Encuesta nacional de salud*.
- Ministerio de Salud de Chile. (2018). *Informe encuesta nacional de salud 2016-2017: Diabetes Mellitus*. http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/03/Informe_Diabetes_Mellitus_ENS_2016_17.pdf
- Ministerio de Salud de Chile, & Subsecretaría de salud pública. (2012, junio 20). *NORMA GENERAL TÉCNICA SOBRE SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO*. https://www.ispch.gob.cl/sites/default/files/u53/normatecnica_140.pdf
- Montané, E., & Santesmases, J. (2020). Reacciones adversas a medicamentos. *Medicina Clínica*, *154*(5), 178-184. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.08.007>
- Organización Mundial de la Salud. (2019). *OMS indicadores de farmacovigilancia: Un manual práctico para la evaluación de los sistemas de farmacovigilancia*. Organización Mundial de la Salud. <https://iris.who.int/handle/10665/325851>
- Organización Panamericana de la Salud. (2010). *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas*. Oficina regional de la Organización Mundial de la Salud. https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&alias=

33513-buenas-pra-cticas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010-513&category_slug=documentos-8499&Itemid=270&lang=es

Panorama de la diabetes en la Región de las Américas. (2023). Pan American Health Organization. <https://doi.org/10.37774/9789275326336>

Raschi, E., Parisotto, M., Forcesi, E., La Placa, M., Marchesini, G., De Ponti, F., & Poluzzi, E. (2017). Adverse events with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: A global analysis of international spontaneous reporting systems. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 27(12), 1098-1107. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.10.008>

Rawlins, M. D. (1981). Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 282(6268), 974-976. <https://doi.org/10.1136/bmj.282.6268.974>

Saisho, Y. (2020). SGLT2 Inhibitors: The Star in the Treatment of Type 2 Diabetes? *Diseases*, 8(2), 14. <https://doi.org/10.3390/diseases8020014>

Salazar, C. E., Patil, M. K., Aihie, O., Cruz, N., & Nambudiri, V. E. (2024). Rare cutaneous adverse reactions associated with GLP-1 agonists: A review of the published literature. *Archives of Dermatological Research*, 316(6), 248. <https://doi.org/10.1007/s00403-024-02969-3>

Saluja, M., Pareek, K. K., & Swami, Y. K. (2020). Study of Diversity of Metformin Related Gastrointestinal Side Effects. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 68(8), 36-38.

Seo, Y.-G. (2021). Side Effects Associated with Liraglutide Treatment for Obesity as Well as Diabetes. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 30(1), 12-19. <https://doi.org/10.7570/jomes20059>

Shen, J., Yang, J., & Zhao, B. (2019). A Survey of the FDA's Adverse Event Reporting System Database Concerning Urogenital Tract Infections and Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Use. *Diabetes Therapy*, 10(3), 1043-1050. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0611-9>

Shetty, R., Basheer, F. T., Poojari, P. G., Thunga, G., Chandran, V. P., & Acharya, L. D. (2022). Adverse drug reactions of GLP-1 agonists: A systematic review of case reports. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 16(3), 102427. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102427>

Shi, S., & Klotz, U. (2011). Age-Related Changes in Pharmacokinetics. *Current Drug Metabolism*, 12(7), 601-610. <https://doi.org/10.2174/138920011796504527>

Smits, M. M., & Van Raalte, D. H. (2021). Safety of Semaglutide. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 645563. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.645563>

Somagutta, M. R., Agadi, K., Hange, N., Jain, M. S., Batti, E., Emuze, B. O., Amos-Arowoshegbe, E. O., Popescu, S., Hanan, S., Kumar, V. R., & Pormento, K. (2021). Euglycemic Diabetic Ketoacidosis and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Focused Review of Pathophysiology, Risk Factors, and Triggers. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.13665>

StataCorp. (2024). *Stata* (Versión 17) [Software].

Taylor, S. I., Blau, J. E., & Rother, K. I. (2015). SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(8), 2849-2852. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1884>

Ted Post (Ed.). (2024a). Dapagliflozin: Drug information. En *UpToDate*. Wolters Kluwer. https://www.uptodate.com/contents/dapagliflozin-drug-information?search=dapagliflozina&source=panel_search_result&selectedTitle=1~33&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F23698618

Ted Post (Ed.). (2024b). Empagliflozin: Drug information. En *UpToDate*. Wolters Kluwer. https://www.uptodate.com/contents/empagliflozin-drug-information?search=Empagliflozin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~38&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F25590592

Ted Post (Ed.). (2024c). Liraglutide: Drug information. En *UpToDate*. Wolters Kluwer. https://www.uptodate.com/contents/liraglutide-drug-information?search=liraglutida&source=panel_search_result&selectedTitle=1~54&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F9844235

Ted Post (Ed.). (2024d). Metformin: Drug information. En *UpToDate*. Wolters Kluwer. https://www.uptodate-com.bibliotecadigital.uv.cl/contents/metformin-drug-information?search=metformin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#

Tharpe, N. (2011). Adverse Drug Reactions in Women's Health Care. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 56(3), 205-213. <https://doi.org/10.1111/j.1542-2011.2010.00050.x>

Vigilancia de la seguridad de los medicamentos: Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. (2001). Uppsala Monitoring Centre (UMC).

Weersma, R. K., Zhernakova, A., & Fu, J. (2020a). Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*, 69(8), 1510-1519. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320204>

Weersma, R. K., Zhernakova, A., & Fu, J. (2020b). Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*, 69(8), 1510-1519. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320204>

Wei, J., Tian, J., Tang, C., Fang, X., Miao, R., Wu, H., Wang, X., & Tong, X. (2022). The Influence of Different Types of Diabetes on Vascular Complications. *Journal of Diabetes Research*, 2022, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2022/3448618>

World Health Organization (Ed.). (1995). *Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud* (Décima revisión. [10a rev.]). OPS, Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud.