

Eficacia de la dapagliflozina en el tratamiento de la diabetes

Entrevista a la Dra. Carla Musso

Eficacia de la dapagliflozina en el tratamiento de la diabetes



Dra. Carla Musso

Médica endocrinóloga. Coordinadora de Diabetes en la Fundación Favalaro; staff de Endocrinología en Hospital Milstein, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La diabetes es una enfermedad crónica, progresiva y multifactorial que requiere el abordaje integral y multidisciplinario, esto implica que no solo se debe controlar la glucemia sino los niveles de lípidos, la presión arterial y el peso corporal, y evaluar en forma periódica el riesgo o la enfermedad cardiovascular (ECV). Desde hace muchos años se ha descripto la asociación de ECV en personas con diabetes, la cual es 4 a 6 veces más frecuente en este grupo de pacientes.

Teniendo en cuenta la prevalencia de esta enfermedad que afecta a uno de cada diez argentinos, es que debemos hacer un diagnóstico preciso e implementar el tratamiento adecuado. El parámetro utilizado para evaluar el control glucémico es la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), si bien hoy también se tiene en cuenta la variabilidad glucémica evaluada con el monitoreo continuo de glucosa en pacientes que requieran un control más estricto. Dado que el 80% de las personas con diabetes tienen alteraciones en el peso corporal, sobrepeso u obesidad, es que debemos considerarla para tratarla en forma concomitante.

Dada la asociación de diabetes y ECV, hoy contamos con fármacos que disminuyen el riesgo y la mortalidad por causa cardiovascular, razón por la que los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa de tipo 2 (iSGLT-2) han adquirido especial interés y han modificado las guías de tratamiento tanto de la diabetes como de la ECV.

SIIC: En las guías 2023 de la *American Diabetes Association*, ¿qué lugar se les da a los iSGLT-2?

CM: En las guías de la *American Diabetes Association* (ADA)-*European Foundation for the Study of Diabetes* (EASD) 2023 se considera a los iSGLT-2 como el fármaco de primera elección en pacientes con diabetes con enfermedad renal, ECV o insuficiencia cardíaca, independientemente de los niveles de HbA_{1c} , siempre acompañado en primera instancia con cambios de hábitos de vida; esto significa cumplir un plan de alimentación saludable más actividad física tanto aeróbica como de resistencia. La implementación de metformina está vigente si no hubiera contraindicación formal.

Los iSGLT-2 son la primera línea de elección para pacientes con diabetes con enfermedad renal, enfermedad cardiovascular o con insuficiencia cardíaca, independientemente de los niveles de HbA_{1c} .

¿Cuáles son las ventajas de los iSGLT-2 frente a otra clase de hipoglucemiantes?

Los iSGLT-2 surgen como una opción atractiva, ya que aumentan la excreción urinaria de glucosa y mejoran el control glucémico por vías insulinoindependientes, además de demostrar la mejoría de otros factores de riesgo metabólico como el peso corporal, la hipertensión arterial, la dislipidemia y la hiperuricemia.

En numerosos estudios, los iSGLT-2 han demostrado que disminuyen el riesgo de ECV, de muerte por todas las causas, de hospitalización por insuficiencia cardíaca y de progresión de enfermedad renal crónica. Los iSGLT-2 fueron aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) ante la necesidad de obtener nuevos fármacos que no provocaran aumento de riesgo o ECV. En las personas con diabetes, la ECV es la primera causa de muerte, así como de ingreso a diálisis.

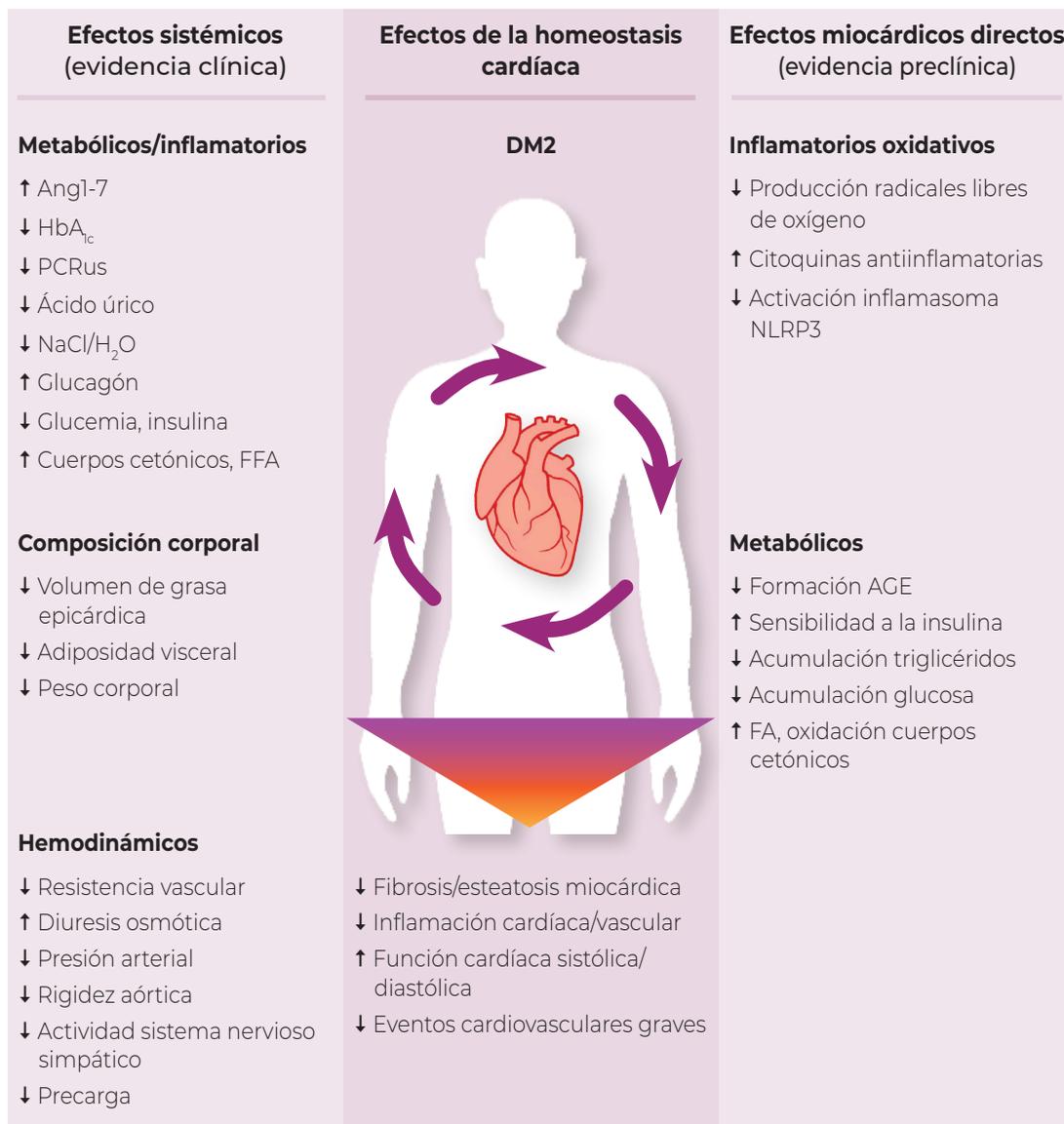


Figura 1. Impacto sistémico y cardiorenal de los iSGLT-2.

Fuente: Adaptado de Kaplan A y col. *Direct cardiovascular impact of SGLT2 inhibitors: Mechanisms and effects.* Heart Fail Rev 23(3):419-437, May 2018.

Ang1-7, angiotensina 1-7; DM2, diabetes mellitus tipo 2; FA, ácidos grasos; FFA, ácidos grasos libres; HbA_{1c}, hemoglobina glucosilada; iSGLT-2, inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2; PCRus, proteína C-reactiva ultrasensible; AGE, productos de glicación avanzada.

¿En qué casos los iSGLT-2 deben considerarse la primera línea de tratamiento en el paciente con diabetes?

Tal como mencionan las guías actuales, los iSGLT-2 son fármacos de primera elección en pacientes con diabetes con enfermedad renal, factores de riesgo cardiovascular, ECV establecida e insuficiencia cardíaca, independientemente de los niveles de HbA_{1c}, y combinada con otros antidiabéticos orales o inyectables. Se debe considerar el papel protector de este grupo de fármacos.

¿Qué incidencia de hipoglucemia tienen los iSGLT-2?

La incidencia de hipoglucemia de los iSGLT-2 es baja o nula, dado que por su mecanismo de acción disminuye la glucemia forzando la excreción de glucosa por la orina, independientemente de la estimulación pancreática. Este mecanismo los convierte en fármacos para combinar con otros antidiabéticos orales que actúan por mecanismos de acción diferentes y así potenciar la asociación con estos.

En cuanto a la dapagliflozina, ¿qué diferencias muestra al compararla con otras moléculas iSGLT-2? ¿Cómo es el control glucémico que ofrece?

La dapagliflozina ha demostrado ser un fármaco seguro, sin provocar hipoglucemias y sin diferencias significativas con los otros iSGLT-2.

La potencia de la dapagliflozina para disminuir la HbA_{1c} es entre 0.6% y 0.8%, porcentaje que aumenta en forma significativa cuando se combina con metformina, sulfonilureas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4) o agonistas del receptor de GLP-1 (AR-GLP-1). Es importante destacar que con los iSGLT-2 la disminución de la glucemia en las personas con diabetes se logra por su mecanismo de acción, independientemente de la funcionalidad pancreática.

¿La dapagliflozina tiene efectos sobre el peso y otros indicadores cardiometabólicos? ¿Tiene diferencias con la empagliflozina?

La dapagliflozina tiene efecto en disminuir el peso corporal por forzar la excreción de glucosa por la orina (glucosuria), considerándose una pérdida de 280 calorías por día aproximadamente.

En cuanto a los indicadores cardiometabólicos, provoca la eliminación de sodio por orina, denominada natriuresis, que favorece el descenso de la presión arterial, ya que la hipertensión arterial es una enfermedad de asociación frecuente en personas con diabetes.

Así también reducen los niveles de ácido úrico, que es un marcador de riesgo de ECV, por lo que su disminución es un mecanismo protector.

Las modificaciones hemodinámicas, dadas en gran proporción por la natriuresis, son las que modifican parámetros de sobrecarga cardíaca, al disminuir la insuficiencia cardíaca tanto con fracción de eyección preservada como reducida.

Todas las ventajas, tanto metabólicas como cardiovasculares y renales, son comunes a la empagliflozina y a la dapagliflozina, sin diferencias significativas entre ambas.

Entre los efectos de la dapagliflozina se encuentran la eliminación de glucosa y de sodio por la orina, lo que permite pérdida de peso y descenso de la presión arterial.

¿Qué dicen las revisiones actuales frente a la relación de los iSGLT-2 con el aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario?

Si bien por el mecanismo de acción de los iSGLT-2 la glucosuria puede provocar infecciones del tracto urinario (ITU), lo que se ha visto en la práctica clínica y en los múltiples trabajos realizados, es mayor la incidencia de infecciones genitales: vulvovaginitis en mujeres y balanitis en hombres. En ambos casos, si son leves se pueden indicar antimicóticos locales (crema en el hombre, óvulos en la mujer). Si los síntomas continúan, se debe interrumpir la medicación.

¿Qué podemos esperar con los iSGLT-2, especialmente con la dapagliflozina, con respecto a su impacto sobre la calidad de vida de los pacientes con diabetes?

La dapagliflozina reduce la muerte cardiovascular y evita el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, mejora los síntomas de función física y la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Más aún, la dapagliflozina incrementó la proporción de pacientes que mejoraron su estado de salud.

¿Puede considerarse la dapagliflozina como una molécula con efecto pleiotrópico al igual que la metformina?

La dapagliflozina ha demostrado revertir la disfunción endotelial, la inflamación, el estrés oxidativo y la fibrosis intersticial.

El mecanismo de acción de los iSGLT-2 conlleva un déficit calórico y un conjunto de adaptaciones metabólicas y endocrinas, como la utilización de lípidos como sustrato energético, aumento de la cetogénesis e incremento de la gluconeogénesis y de la sensibilidad a la insulina. Además, han demostrado revertir la disfunción endotelial, la inflamación, el estrés oxidativo y la fibrosis intersticial; por estos efectos es considerada como una molécula con efectos pleiotrópicos.

¿La dapagliflozina tiene algún efecto en pacientes con prediabetes o diabetes tipo 1?

En pacientes con diabetes tipo 1 no tiene indicación hasta la fecha, dado que en los estudios realizados incrementa el riesgo de cetoacidosis euglucémica. Si bien mejora la variabilidad glucémica en este grupo de enfermos, no estaría indicada su implementación.

En personas con prediabetes no hay indicación formal, pero sí debería prescribirse en aquellas con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y enfermedad renal crónica, independientemente de su estado glucémico.

En resumen, ¿cuál es el perfil de seguridad y de efectividad de la dapagliflozina?

Los factores beneficiosos conseguidos con estos fármacos, como ya fue mencionado, no se relacionan únicamente con mejorar el control glucémico, sino que se han planteado múltiples efectos pleiotrópicos que controlan factores de riesgo cardiometabólico. En primera instancia, inician un conjunto de adaptaciones metabólicas que surgen en respuesta al déficit calórico que origina la glucosuria, junto con la reducción de la glucotoxicidad. Esto previene el estrés oxidativo, la disfunción endotelial, la inflamación y la fibrosis en múltiples tejidos diana de la enfermedad (riñón, arterias, retina, corazón, tejido adiposo). Por otro lado, la diuresis osmótica, la disminución del volumen plasmático, la disminución de la presión arterial y de la rigidez arterial promueven una reducción de la poscarga y el trabajo cardíaco, disminuyendo el consumo de oxígeno, lo que beneficiaría a los pacientes con insuficiencia cardíaca. También, tienen un efecto en la reducción de peso y de los niveles de ácido úrico, lo que completa un amplio arsenal de beneficios cardiometabólicos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023
www.siic.salud.com

Bibliografía recomendada

Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow G, Greene T, Hou FF, et al.; for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 383:1436-1446, 2020.

Kaplan A, Abidi E, El-Yazbi A, Eid A, Booz G, Zouein F. Direct cardiovascular impact of SGLT2 inhibitors: mechanisms and effects. *Heart Fail Rev* 23(3):419-437, 2018.

McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod M, Martínez F, et al., for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 381:1995-2008, 2019.

Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List J. Effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hemoglobin A1c, body

weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 35:1473-1478, 2012.

Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato E, Cahn A, et al.; for the DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [supplementary appendix]. *N Engl J Med* 380(4):347-357, 2019.

La presente entrevista a la Dra. Carla Musso fue solicitada por el laboratorio patrocinante. I+D realizó y la supervisión científica, el diseño y la adaptación literaria de esta versión impresa que reproduce con fidelidad los conceptos transmitidos por la Dra. Musso. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de I+D. Impreso en Argentina en abril de 2023. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.