

# Eficacia, Seguridad y Tolerabilidad de la Dapagliflozina en Pacientes con Diabetes Tipo 2

**Drugs**

79(10):1135-1146, Jul 2019

**Comentario Crítico**

Dra. Cristina Faingold

# Eficacia, Seguridad y Tolerabilidad de la Dapagliflozina en Pacientes con Diabetes Tipo 2

**Dada su eficacia y seguridad comprobadas así como su buena tolerabilidad, la dapagliflozina es una opción terapéutica importante para el abordaje del paciente con diabetes tipo 2, independientemente de los antecedentes de enfermedad cardiovascular.**

## Introducción

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2), como la dapagliflozina (DAPA), son agentes hipoglucemiantes que disminuyen los niveles de glucosa, independientemente de la insulina, y se pueden usar solos o en combinación con otros fármacos hipoglucemiantes. La DAPA inhibe el SGLT-2 de forma potente, reversible y selectiva. Esto provoca aumento de la glucosuria, mejora de los parámetros glucémicos, pérdida de peso y disminución de la presión arterial (PA). El fármaco administrado por vía oral se absorbe de forma rápida y tiene una biodisponibilidad superior al 75%; se metaboliza en el hígado y los riñones, y se excreta principalmente por orina.

## Eficacia terapéutica de la dapagliflozina

Un estudio demostró que en pacientes con DBT2 que no responden de forma adecuada al tratamiento con metformina, el agregado de DAPA 10 mg por vía oral una vez al día se asocia con disminución del peso corporal, la circunferencia de la cintura y la masa grasa, efectos que se mantienen a largo plazo, atribuidos principalmente a la glucosuria y la pérdida de líquidos.

La DAPA reduce la PA sistólica (PAS) y mejora el control glucémico en personas con DBT2 e hipertensión controlada de forma inadecuada a pesar de recibir tratamiento antihipertensivo. En sujetos con DBT2 controlada de forma inadecuada y enfermedad cardiovascular (CV) preexistente, incluida la insuficiencia cardíaca (IC), se observó que el agregado de DAPA 10 mg una vez al día al tratamiento habitual mejora el control glucémico y reduce el peso corporal y la PAS. Estos efectos beneficiosos de DAPA también se demuestran en sujetos con DBT2 e insuficiencia renal.

En lo referido a los resultados CV y renales, la DAPA reduce de forma significativa el resultado compuesto de muerte por causa CV/hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC) en pacientes con DBT2 y enfermedad CV aterosclerótica establecida o con riesgo. La tasa más baja de este criterio de valoración con DAPA se atribuyó a la disminución de las HIC; las tasas de mortalidad por causa CV fueron similares entre los grupos.

Además, se observó que la DAPA reduce la probabilidad de progresión de la enfermedad renal. El análisis de subgrupos indicó que el beneficio de la DAPA para prevenir la muerte por causa CV/HIC y la progresión de la enfermedad renal fue independiente de los antecedentes de enfermedades CV, IC o tasa de filtración glomerular estimada. Los efectos CV de la DAPA parecen ser más notorios en pacientes con DBT2 y antecedentes de infarto agudo de miocardio o IC con fracción de eyección reducida.

## Tolerabilidad de la dapagliflozina

En general, 10 mg de DAPA una vez al día, sola o como tratamiento complementario, son bien tolerados en pacientes con DBT2. La tasa de eventos adversos (EA) e interrupción debido a estos es similar entre DAPA y placebo. Los EA más frecuentes (incidencia  $\geq$  3%) son nasofaringitis (5%), diarrea (3%), cefalea (3%), infecciones de las vías respiratorias superiores (3%), infección del tracto urinario (4%, más frecuentes en mujeres) y dolor de espalda (4%). La hipoglucemia asociada con DAPA tiene lugar principalmente en sujetos tratados con insulina. Las infecciones urinarias son de gravedad leve a moderada y no provocan la interrupción del tratamiento con DAPA.

Los EA renales vinculados son disminución de la depuración de creatinina e insuficiencia renal. Estos suelen ser transitorios, de gravedad leve/moderada y no acompañarse de anomalías pronunciadas de la función renal. Además, son más frecuentes en sujetos con tasa de filtración glomerular estimada basal  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y mayores de 65 años. La DAPA puede provocar depleción de volumen, particularmente en pacientes tratados con diuréticos de asa, sujetos con tasa de filtración glomerular estimada  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y personas de edad avanzada. La DAPA no está recomendada para pacientes que reciben diuréticos de asa.

Debido a que DAPA se ha asociado con cetoacidosis diabética, antes de iniciar el tratamiento con este agente es importante valorar los antecedentes y factores de riesgo de cetoacidosis diabética, y sospecharla incluso si se presentan síntomas inespecíficos.

Varios análisis indicaron que la tasa de amputación fue similar en los pacientes tratados con DAPA y en aquellos que recibieron placebo. Un metanálisis mostró que la DAPA no se asoció con mayor riesgo CV en pa-

**Tabla 1.** Eficacia de 10 mg de dapagliflozina oral una vez al día en el ensayo de resultados cardiovasculares DECLARE-TIMI 58.

Resultados	Tasa de eventos (%) [por 1000 pacientes-año]		
	DAPA (n = 8582)	PL (n = 8578)	HR frente a PL (IC 95%)
<b>Criterios de valoración primarios de eficacia</b>			
Muerte por causa CV u HIC <sup>a</sup>	4.9 [12.2]	5.8 [14.7]	0.83 (0.73 a 0.95) <sup>*b</sup>
MACE <sup>a</sup>	8.8 [22.6]	9.4 [24.2]	0.93 (0.84 a 1.03) <sup>b</sup>
<b>Criterios de valoración secundarios<sup>c</sup></b>			
Resultado renal <sup>a,d</sup>	4.3 [10.8]	5.6 [14.1]	0.76 (0.67 a 0.87)
Muerte por cualquier causa <sup>a</sup>	6.2 [15.1]	6.6 [16.4]	0.93 (0.82 a 1.04)
<b>Otros resultados<sup>c</sup></b>			
Resultado renal adicional <sup>a,e</sup>	1.5 [3.7]	2.8 [7.0]	0.53 (0.43 a 0.66)
HIC	2.5 [6.2]	3.3 [8.5]	0.73 (0.61 a 0.88)
IM	4.6 [11.7]	5.1 [13.2]	0.89 (0.77 a 1.01)
Accidente cerebrovascular isquémico	2.7 [6.9]	2.7 [6.8]	1.01 (0.84 a 1.21)
Muerte por causa CV	2.9 [7.0]	2.9 [7.1]	0.98 (0.82 a 1.17)
Muerte por causa no CV	2.5 [6.0]	2.8 [6.8]	0.88 (0.73 a 1.06)

CV, cardiovascular; DAPA, dapagliflozina; TFGe, tasa de filtración glomerular estimada; HIC, hospitalización por insuficiencia cardíaca; HR, *hazard ratio*; MACE, evento cardiovascular adverso grave (muerte por causa CV, IM o accidente cerebrovascular isquémico); IM, infarto de miocardio; PL, placebo.

\* p = 0.005.

<sup>a</sup> Resultados preespecificados.

<sup>b</sup> Después de demostrar la no inferioridad de DAPA frente a PL (p < 0.001) para el criterio de valoración de seguridad primario de MACE, se demostró superioridad (nivel alfa bilateral de 0.023) de DAPA sobre PL para el criterio de valoración de muerte por causa CV u HIC, pero no para MACE.

<sup>c</sup> Los análisis estadísticos son generadores de hipótesis debido a pruebas jerárquicas.

<sup>d</sup> Definido como disminución  $\geq$  40% en la TFGe a < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, enfermedad renal terminal o muerte por causa renal o CV.

<sup>e</sup> Definido como disminución  $\geq$  40% en la TFGe a < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, enfermedad renal terminal o muerte por causa renal.

cientos con DBT2, y sugirió un beneficio CV potencial con el tratamiento. Otro estudio confirmó la seguridad CV de la DAPA en sujetos con DBT2 y enfermedad CV aterosclerótica establecida o factores de riesgo.

## Discusión y conclusión

Debido a su eficacia, seguridad y tolerabilidad comprobadas, las directrices actuales recomiendan agregar un inhibidor de SGLT-2 como DAPA, en pacientes con DBT2 con enfermedad CV establecida que no alcanzan el nivel de hemoglobina glucosilada objetivo

con metformina. Los inhibidores de SGLT-2 también se recomiendan como opciones de segunda y tercera línea para pacientes sin antecedentes de enfermedad CV aterosclerótica o enfermedad renal crónica en los que se necesita de forma urgente reducir la hipoglucemia o el peso corporal.

En conclusión, la dosis de 10 mg de DAPA oral una vez al día mejora el control glucémico, reduce el peso corporal y la PA, y previene la muerte por causa CV/HIC, y posiblemente la progresión de la enfermedad renal en pacientes con DBT2, independientemente de los antecedentes de enfermedad CV.

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

**Título original:** Dapagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes  
**Autor:** Dhillon S  
**Institución:** Springer Nature, Auckland, Nueva Zelanda  
**Fuente:** Drugs 79(10):1135-1146, Jul 2019

El presente artículo fue seleccionado de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante de este y fue objetivamente resumido por el Comité de Redacción Científica de I+D. El contenido es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de I+D. Impreso en la República Argentina, abril de 2023. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.

# Dapagliflozina, más allá del control glucémico



## Dra. María Cristina Faingold

Responsable médico, Servicio de Endocrinología, Unidad Asistencial Dr. César Milstein; Directora de la Carrera de Médico Especialista en Endocrinología, Universidad de Buenos Aires; Miembro de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Cuando hablamos de diabetes sabemos que alcanzar los objetivos de tratamiento propuestos por las guías internacionales sigue siendo un desafío, ya que, según la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), solo el 55% de los pacientes alcanzan el objetivo de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ), pero si a esto le sumamos otros objetivos como los valores de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), la presión arterial y el peso corporal, solo el 5% de la población los alcanza.<sup>1</sup>

Los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) representan un cambio conceptual en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DBT2) por su mecanismo de acción no insulino dependiente; este consiste en la reducción de la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal, causando glucosuria de aproximadamente 60-80 g/día. Esta característica favorece la durabilidad de su efecto, produciendo, además, reducción del peso corporal y de la presión arterial, con lo cual cumplirían con el objetivo de reducir otros factores de riesgo cardiovascular.

En los estudios de seguridad a largo plazo, los beneficios cardiovasculares, tanto de empagliflozina en el EMPA-REG OUTCOME, de canagliflozina en el CANVAS y de dapagliflozina en el DECLARE,<sup>2-4</sup> se observaron muy tempranamente, sugiriendo que los mecanismos pueden deberse a efectos directos sobre el sistema cardiovascular más que a la reducción de la glucemia. Además, los estudios fueron diseñados para igualar o equiparar el nivel de la  $HbA_{1c}$  entre los grupos y así minimizar el impacto que podría haber tenido la reducción de la glucosa sobre los desenlaces evaluados. De esta forma, los beneficios cardiovasculares obtenidos con los iSGLT-2 son independientes de la reducción de la glucosa que se obtiene con estos fármacos, en una suerte de efectos "pleiotrópicos".

Esta condición ha hecho que las guías internacionales cambien su posicionamiento en el algoritmo de tratamiento de la DBT2, planteando que los pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) establecida o con múltiples factores de riesgo para esta, inicien su tratamiento con fármacos que hayan probado su eficacia en la disminución de dichos eventos (agonistas del receptor de GLP-1 o iSGLT-2), independientemente del valor de  $HbA_{1c}$  de inicio y de si el individuo se encuentra en tratamiento con metformina.<sup>5</sup>

En el artículo mencionan la limitación de la utilización de dapagliflozina con valores de filtrado glomerular por debajo

de 45 mg/dl. En este sentido, conviene recordar que los iSGLT-2 son fármacos que han sido diseñados para corregir la hiperglucemia, de lo cual surge la limitación, ya que, si el riñón no funciona adecuadamente, no se logrará el efecto deseado, que es producir glucosuria. Sin embargo, debemos recordar que han demostrado gran protección cardiovascular, con un efecto pronunciado, sobre todo en la insuficiencia cardíaca. Además, en los estudios cardiovasculares a largo plazo, han demostrado incluso mejoría de la función renal. Es decir, si bien al inicio del tratamiento se comprueba una disminución del filtrado glomerular, a lo largo del tiempo esto se recupera, e incluso mejora, como se puede ver en la Figura 1, en la que se demuestra no solo el aumento de la tasa de filtrado glomerular, sino también la disminución de la albuminuria en el caso que estuviera elevada.

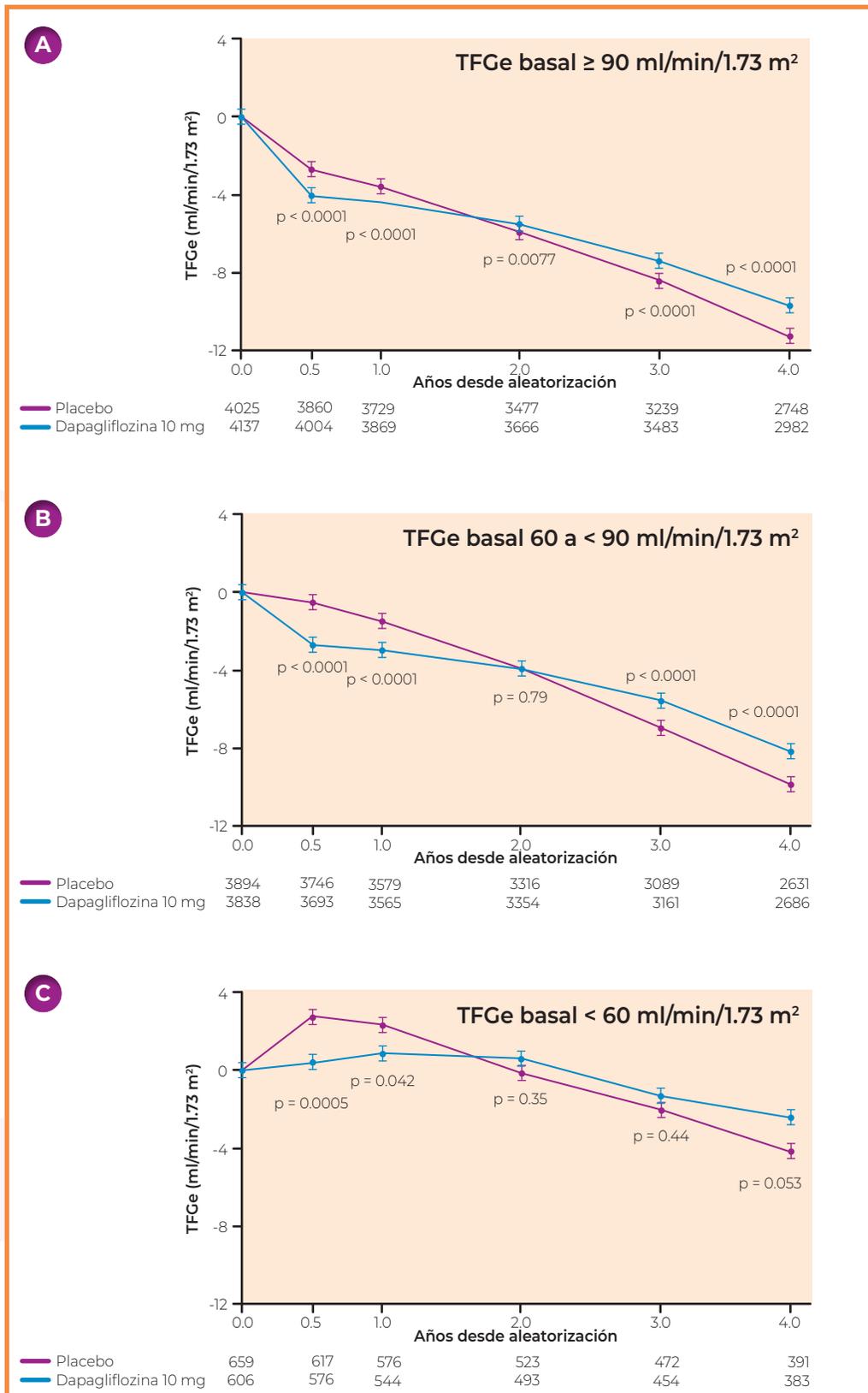
Asimismo, existen 2 estudios recientes, como el DAPA-HF y el DAPA-CKD,<sup>6,7</sup> que demuestran la protección cardiorrenal ofrecida por la dapagliflozina, incluso en individuos sin diabetes.

Con respecto a las complicaciones, las infecciones del tracto genitourinario son las más frecuentes, pero si instruimos a los pacientes de la manera adecuada, indicándoles que realicen una correcta higiene posmiccional para eliminar residuos de glucosa, puede disminuir la posibilidad de aparición de infecciones. En general, estas son de origen micótico y ceden rápidamente con el tratamiento. Si persisten o se agravan, se debería suspender el tratamiento con dapagliflozina.

En el caso de la cetoacidosis, su presentación es infrecuente y los casos publicados se han registrado en pacientes insulino pénicos (en los que está contraindicada) y en aquellos con interurrencias graves.<sup>8</sup> De momento, se recomienda a los profesionales de la salud descartar acidosis en sujetos tratados con iSGLT-2 que presentan disnea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, confusión, astenia o somnolencia.

Como conclusión, podríamos decir que:

- \* El paradigma del abordaje de la DBT2 en la actualidad va más allá del control de la  $HbA_{1c}$ .
- \* La dapagliflozina ha demostrado ser un fármaco con eficacia comprobada en la reducción de la  $HbA_{1c}$ , sin riesgo de hipoglucemia y con el beneficio asociado de disminución del peso y de la presión arterial.
- \* La dapagliflozina ha demostrado reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca/muerte cardiovascular en un 17%.
- \* Ha demostrado también reducción del compuesto renal en un 24%.
- \* El uso de dapagliflozina en una etapa temprana de la DBT2 no solo controla la  $HbA_{1c}$  del paciente, sino que también previene la aparición de insuficiencia cardíaca y la progresión de la enfermedad renal.



**Figura 1.** Cambio de la TFGe a lo largo del tiempo por subgrupos de TFGe basal.

Modificado de Mosenzon et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(8):606-617, 2019. TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada.

#### Bibliografía

1. Wong ND, Patao C, Wong K, Malik S, Franklin S, Iloeje U. Trends in control of cardiovascular risk factors among US adults with type 2 diabetes from 1999 to 2010: Comparison by prevalent cardiovascular disease status. *Diab Vasc Dis Res* 10:505-513, 2013.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373:2117-2128, 2015.
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377:644-657, 2017.
4. Raz I, Mosenzon O, Bonaca M, Cahn A, Kato E, Silverman M, et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristic. *Diabetes Obes Metab* 20:1102-1110, 2018.
5. American Diabetes Association. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 42(Suppl. 1):S34-S45, 2019.
6. McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, Køber L, Kosiborod M, Martinez F, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 381(21):1995-2008, 2019.
7. Heerspink H, Stefánsson B, Correa-Rotter R, Chertow G, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 383:1436-1446, 2020.
8. U.S. Food and Drug Administration. Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: La FDA advierte que el uso de inhibidores del SGLT2 para la diabetes puede provocar una grave concentración de ácido en la sangre. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm447209.htm>