

DAPAGLIFLOZINA

FORXIGA® (Bristol Myers Squibb)

DIABETES MELLITUS DE TIPO 2

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la persistencia de hiperglucemia (niveles elevados de glucosa en sangre), y aparece como consecuencia de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina. La hiperglucemia crónica se asocia con lesiones a largo plazo en diversos órganos, particularmente en ojos, riñón, nervios, piel, vasos sanguíneos y corazón.

El valor normal de la glucemia tras un ayuno de 8 h es de 70 a 110 mg/dL, por lo que los valores que se encuentran entre 110 y 125 mg/dL se consideran como estados prediabéticos (alteración de la glucosa en ayunas o glucosa basal alterada; al igual que valores entre 140-200 mg/dL, a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa, es decir, alteración de la tolerancia a la glucosa o *intolerancia a la glucosa*). En estos estados, si bien el riesgo microangiopático es igual al del individuo sano normoglucémico, el riesgo cardiovascular es mayor y, con el tiempo, existe la posibilidad de conversión a diabetes mellitus de tipo 2 (*Escalada, 2013*). En definitiva, los criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus son los siguientes: niveles de glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L), o ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) a las 2 horas durante la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa, o síntomas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia o pérdida inexplicada de peso) junto con una determinación casual (cualquier momento del día sin tener en cuenta el periodo de tiempo después de la última comida) de glucemia ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L), o porcentajes de *hemoglobina glucosilada A1c* (HbA_{1c}) superiores al 6,5%.

Básicamente, la diabetes se desdobra en los siguientes tipos:

- **Diabetes mellitus de tipo 1 (DM1)**, de etiología autoinmune, traumática o idiopática. En este tipo de diabetes hay una pérdida completa o mayoritaria de las células que producen insulina en el páncreas.
- **Diabetes mellitus de tipo 2 (DM2)**, donde hay una combinación de la resistencia al efecto de la insulina en los tejidos, con una

sobreproducción inicial de ésta (aunque insuficiente para cubrir las mayores necesidades derivadas de la resistencia); con el paso del tiempo, la producción de insulina puede disminuir ante el fallo del páncreas por mantener la sobreproducción. Es la forma más común de diabetes, hasta el punto de que supone en torno al 90% de todos los casos de diabetes en la Unión Europea.

- **Diabetes mellitus gestacional (DMG)**, inducida por el desarrollo del embarazo. Una hiperglucemia persistente durante el embarazo aumenta las probabilidades de que el bebé nazca prematuro, presente un peso anómalo (por defecto o por exceso), o tenga hipoglucemia u otros problemas de salud al nacer (dismorfogénesis); asimismo, puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo o de muerte fetal. No obstante, las mujeres con diabetes pueden tener bebés completamente sanos, siempre que se controlen su glucemia antes y durante el embarazo. Si lo hacen, el riesgo de defectos de nacimiento es prácticamente el mismo que en los bebés nacidos de mujeres que no tienen diabetes.
- **Otros tipos específicos**, generalmente asociados a defectos genéticos que afectan a la función de las células beta pancreáticas, o la acción de la insulina, asociada a alteraciones del páncreas exocrino, a endocrinopatías, a infecciones, a síndromes genéticos, o inducida por fármacos.

Según la *Fundación para la Diabetes*, la diabetes es uno de los mayores desafíos de la salud y el desarrollo del siglo XXI. Actualmente hay 371 millones de personas que viven con diabetes y se espera que 500 millones de personas vivan con diabetes en 2030. En España, la *Federación de Diabéticos Españoles* estima la diabetes afecta a 3.400.000 pacientes, a los que se ha que sumar un millón más que desconoce padecerla y que podrían ser diagnosticados mediante sencillos análisis rutinarios (*FEDE, 2013*). El porcentaje de afectados crece un 5 por ciento anual, siendo Canarias y Murcia las comunidades españolas con mayor proporción de diabéticos.

La diabetes de tipo 2 (DM2) se ha convertido en uno de los problemas sanitarios más graves de

nuestro tiempo. Por otro lado, resulta alarmante el aumento de la prevalencia de la DM2 en niños y adolescentes, probablemente por el aumento del sobrepeso, estimándose en que en estas edades la prevalencia de los nuevos casos es del 45%. Por otro lado parece que tan solo un 30-40% de los diabéticos en tratamiento consigue el control metabólico, lo que hace que la morbimortalidad sea de tres a cuatro veces mayor en los pacientes con DM2 que en la población en general.

El estudio *di@bet.es* (Soriguer, 2012) analizó la prevalencia de diabetes y de alteraciones del metabolismo glucídico en España, concluyendo que casi el 30% de la población española tenía alguna alteración metabólica relacionada con los glúcidos (hidratos de carbono). En concreto, la prevalencia global de la diabetes mellitus ajustada por edad y sexo fue de 13,8% (IC_{95%} 12,8 a 14,7%), de los cuales aproximadamente la mitad desconocía su diabetes (6,0%; IC_{95%} 5,4 a 6,7%). La tasas de prevalencia ajustados por sexo correspondientes a la alteración de la glucemia en ayunas eran del 3,4% (IC_{95%} 2,9 a 4,0%), las de intolerancia a la glucosa eran del 9,2% (IC_{95%} 8,2 a 10,2%), y la combinación de ambas del 2,2% (IC_{95%} 1,7 a 2,7%). La prevalencia de la diabetes y la regulación de la glucosa aumenta significativamente con la edad ($p < 0,0001$), y es mayor en hombres que en mujeres ($p < 0,001$). En general, en la mayoría de los países europeos, la prevalencia de la diabetes y de intolerancia a la glucosa es moderada o baja (<10% en personas menores de 60 años y 10 a 20% en personas de 60 a 80 años).

En el caso particular de la **diabetes de tipo 2** (DM2), los resultados del estudio *di@bet.es* sitúan la prevalencia total de la DM2 en el 12% (de los que el 3,9% era desconocida para los pacientes). Adicionalmente, se detecta una prevalencia de **obesidad** del 28,2%, de **hipertensión arterial** del 41,2%, de **síndrome metabólico** del 20,8% y de **sedentarismo** del 50,3%. En este sentido, en relación a la relación entre la diabetes tipo 2 y el resto de factores de riesgo, el estudio confirmó la asociación ente diabetes, obesidad e hipertensión arterial (ambas duplican el riesgo de diabetes); el determinante papel del nivel de estudios, tanto para el riesgo de ser obeso (no tener estudios cuadruplica el riesgo frente a tener estudios universitarios), como diabético o hipertenso (no tener estudios duplica el riesgo en ambos casos); la importancia de la actividad física (las personas que no hacen ejercicio en su tiempo libre tienen

un 50% más de posibilidades de ser obesas, y las personas obesas y con diabetes hacen la mitad de ejercicio que las personas delgadas o sin diabetes). Finalmente, es destacable la existencia de una proporción significativa de personas con diabetes que desconocían serlo (casi el 4% de la población). En definitiva, la diabetes tipo 2 (DM2) se ha convertido en uno de los problemas sanitarios más graves de nuestro tiempo. Sus proporciones son ya epidémicas en la mayor parte del mundo, estimándose que actualmente existen 246 millones de personas afectadas en todo el planeta, pudiendo llegar a los 380 millones en el año 2025 si se cumplen las últimas predicciones.

La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es causada por la destrucción – debida, mayoritariamente, a un ataque autoinmune o a la extirpación – de las células β -pancreáticas, siendo por tanto la reserva insulínica nula o escasa; mientras que la DM2 se debe a diversos grados de resistencia a la acción de la insulina, a una secreción insuficiente de ésta, o a ambas circunstancias al mismo tiempo; también es frecuente en este tipo de diabetes una sobreproducción hepática de glucosa. Así pues, la **resistencia a la insulina** es un componente fundamental de la DM2, por la que está alterado el balance entre la secreción de insulina por las células β y la acción periférica de la insulina en tejidos periféricos. Muchos obesos inicialmente tienen insulinoresistencia y no desarrollan DM2; sin embargo, con el tiempo, las alteraciones en la secreción de insulina por las células β determinarán su aparición. En la DM2 parece existir un defecto programado de la secreción de insulina; en este sentido, cabe recordar que fisiológicamente hay una producción constante de insulina a lo largo de 24 horas – insulina basal – que está acompañada por picos bruscos de mayor producción para cubrir las necesidades metabólicas derivadas de la digestión de las comidas.

La hiperglucemia permanente es la responsable principal de las complicaciones más comunes de la diabetes a largo plazo: retinopatía, nefropatía y neuropatía, debido fundamentalmente a que las algunas de las proteínas presentes en la sangre y en el interior de las células sufren un proceso de **glucosilación**; es decir, la progresiva incorporación de moléculas de glucosa sobre la estructura peptídica. Esta glucosilación altera las características físicas y químicas de dichas proteínas y, en definitiva, su actividad biológica. La consecuencia es el deterioro acumulado de algunas funciones fisiológicas, especialmente relacionadas con el

mantenimiento de la homeostasis interna y con los vasos sanguíneos, muy especialmente los de pequeño calibre y en particular los **capilares**; de hecho, de ahí derivan la buena parte de las complicaciones a largo plazo de la DM.

Adicionalmente, un estado de hiperglucemia prolongado conduce a la activación y/o sobreutilización de vías metabólicas alternativas para la glucólisis que dan lugar a metabolitos que acaban por acumularse provocando diversas alteraciones; éste es el caso de la neuropatía diabética, asociada a un deterioro de la capa miélica de las conducciones nerviosas periféricas.

El nivel de glucosilación de la hemoglobina, es decir, la proporción de **hemoglobina glucosilada** (HbA_{1c}) se considera el mejor marcador biológico de los riesgos crónicos asociados a la diabetes y, de hecho, hay datos robustos que demuestran que la disminución del porcentaje de hemoglobina glucosilada mejora el pronóstico de los pacientes diabéticos y disminuye el riesgo a sufrir enfermedades micro y macrovasculares.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el objetivo general del tratamiento de la diabetes mellitus consiste en la consecución de un buen control metabólico de la glucemia, con el fin de evitar o retrasar la aparición de las complicaciones agudas y crónicas, tanto en pacientes con DM1 como con DM2. No obstante, si el control estricto de la glucemia se realiza en pacientes con una diabetes muy evolucionada, con complicaciones avanzadas o con patologías asociadas graves, no solo no se consigue una mayor prevención cardiovascular, sino que la mortalidad puede incluso aumentar.

Por consiguiente, el primer objetivo de la terapia antidiabética es alcanzar y mantener las cifras estables de glucemia tan próximas como sea posible al rango de los no diabéticos. Asimismo, el control de la presión arterial y de la lipemia son factores fundamentales en la reducción del riesgo cardiovascular, hasta el punto de que pequeños logros en estos objetivos tienen una repercusión importante en la morbilidad y mortalidad cardiovascular. En cualquier caso el principal marcador biológico que permite establecer una relación con la evolución de la enfermedad es la tasa (%) de hemoglobina glucosilada o hemoglobina A1c (HbA_{1c}). En este sentido, las recomendaciones terapéuticas actuales definen los siguientes objetivos:

- Conseguir un valor de HbA_{1c} **inferior al 7%** ha demostrado reducir las complicaciones

microvasculares de la diabetes. Además, es importante conseguir este objetivo pronto tras el diagnóstico de diabetes, puesto que también se asocia a una reducción a largo plazo de eventos macrovasculares; es decir, un buen control temprano de la glucemia tiene efectos años después ("memoria metabólica").

- Se puede establecer un objetivo más ambicioso (**$HbA_{1c} < 6,5\%$**) para determinados pacientes, si se puede conseguir sin provocar hipoglucemias significativas u otros efectos adversos del tratamiento. Los pacientes más apropiados serían aquellos con una duración corta de la enfermedad, edad menor de 70 años, ausencia de complicaciones microvasculares significativas, larga expectativa de vida y sin enfermedad cardiovascular significativa.
- Por otra parte, también hay pacientes en los que se deberían establecer objetivos menos ambiciosos (**$HbA_{1c} < 7,5\%$**), particularmente aquellos con historia de hipoglucemias graves, expectativa de vida limitada, complicaciones micro- o macrovasculares avanzadas, comorbilidad importante, y aquellos con una larga duración de su diabetes en los que es difícil alcanzar el objetivo general a pesar de una adecuada educación diabética, un adecuado programa de monitorización glucémica y el uso de dosis eficaces de múltiples antidiabéticos, incluyendo la insulina.

No puede olvidarse que la hiperglucemia es un factor de riesgo cardiovascular más en el paciente con diabetes, y que existen otros factores de riesgo asociados, como dislipemia, hipertensión, obesidad o tabaquismo. Estos van a condicionar, en gran parte, la posible aparición de complicaciones y la supervivencia del paciente. Por ello, se recomienda explícitamente el control de estos factores complementarios de riesgo, ya que esta aproximación terapéutica ha demostrado ser muy eficaz. En particular, la importancia del control del peso corporal en los pacientes con diabetes de tipo 2 o con síndrome metabólico está siendo cada vez más resaltada (Garber, 2012), por los efectos deletéreos que produce la obesidad y el sobrepeso sobre el propio control metabólico y las complicaciones cardiovasculares.

Según el Documento de consenso promovido por la Sociedad Española de Diabetes (Menéndez, 2010), una vez instaurados los cambios en el estilo

de vida, el objetivo del tratamiento farmacológico de la DM2 es conseguir un control metabólico optimizado con la máxima seguridad posible, debiéndose plantear como objetivo más ambicioso el de una $HbA_{1c} < 6,5\%$ en las primeras fases de la enfermedad y el más pragmático del $< 7,5\%$ en fases más avanzadas o con riesgo de hipoglucemias.

El tratamiento se divide en varios escalones terapéuticos. En el primero, y si la hiperglucemia no es excesiva (HbA_{1c} : 6,5-8,5%), la metformina es el fármaco de elección. Sólo en casos de intolerancia o contraindicación se recomienda usar otros fármacos alternativos. Si la hiperglucemia es elevada ($HbA_{1c} > 8,5\%$), el tratamiento inicial debe realizarse de entrada con varios fármacos orales en combinación o bien iniciar el uso de insulina. El segundo escalón consiste en la adición de un segundo fármaco de acción sinérgica, para lo que se dispone de diversas opciones que deben individualizarse en función de las características de cada paciente. Finalmente, el tercer escalón implica la introducción de insulina basal como opción preferente frente a la triple terapia oral, que se reservará sólo para los casos de resistencia a la insulinización; un cuarto escalón (la incorporación de un cuarto agente antidiabético) solo tiene, por el momento, la consideración de terapia experimental.

A pesar de todo, se estima que al menos un 44% de los pacientes con DM2 no alcanzan los objetivos terapéuticos previstos (EMA, 2012), por lo que es necesario disponer del mayor número posible de estrategias farmacológicas capaces de facilitar la consecución de dichos objetivos. En este sentido, las opciones farmacológicas actualmente disponibles para tratar la DM2 consisten en:

- Aporte exógeno de insulina o de análogos insulínicos.
- Aumento de la sensibilidad a la insulina endógena:
 - Biguanidas: metformina.
 - Activadores del receptor hormonal nuclear PPAR γ o *receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas* (Tiazolidinonas): pioglitazona, rosiglitazona.
- Aumento de la secreción/liberación de insulina endógena:
 - Sulfonilureas: glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisentida.
 - Metiglinidas y análogos: nateglinida, repaglinida.

- Incretinomiméticos
 - Análogos resistentes del GLP-1 o *péptido análogo al glucagón-1 (ArGLP-1)*: exenatida, liraglutida, lixisenatida.
 - Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (*dDPP-4*): linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina.
- Reducción de la absorción digestiva de glucosa:
 - Inhibidores de las α -glucosidasas: acarbosa, miglitol.
 - Fibra vegetal y derivados: goma guar, etc.
- Inhibición de la reabsorción tubular renal de glucosa:
 - Inhibidores del SGLT2 o *cotransportador de sodio y glucosa*: dapagliflozina.

ACCIÓN Y MECANISMO

La dapagliflozina es un agente hipoglucemiante, indicado en el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 en adultos, para mejorar el control glucémico, tanto en monoterapia (cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no logran un control glucémico adecuado en pacientes en los que no se considere adecuado el uso de la metformina debido a intolerancia), como en tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado.

Actúa potenciando la eliminación de glucosa por vía renal, bloqueando el proceso de reabsorción tubular activa de la glucosa filtrada procedente de la sangre, impidiendo que retorne de nuevo a la sangre, mediante un mecanismo basado en el bloqueo por la dapagliflozina del **co-transportador de glucosa y sodio de tipo 2 (SGLT-2; Sodium Glucose co-transporter type 2)**.

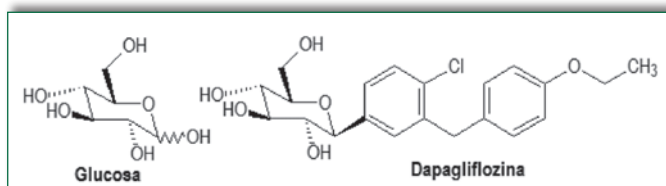
El co-transportador de glucosa y sodio está presente, en una u otra variante (SGLT-1 o SGLT-2) en casi todos los tejidos. En este sentido, la variante implicada más activamente en la absorción intestinal de glucosa en el intestino es el SGLT-1, mientras que a nivel renal es el SGLT-2; además, la dapagliflozina es más de 1.000 veces más activo sobre SGLT-2 que sobre SGLT-1, lo que determina que la actividad se manifieste fundamentalmente a nivel renal. No se ha observado que el tratamiento crónico con dapagliflozina produzca ninguna regulación al alza de SGLT-2.

La cantidad de glucosa eliminada con la orina en los pacientes tratados con dapagliflozina depende del nivel de glucemia y de la tasa de filtración glomerular (TFG) específico de cada paciente, pero es independiente de la secreción de insulina y de la susceptibilidad tisular a ésta; por otro lado, tampoco altera la producción endógena fisiológica de glucosa en respuesta a la hipoglucemia.

Con la dosis autorizada (10 mg/24 h), la excreción media de glucosa a través de la orina es de 68-85 g/día, lo que corresponde a una restricción media calórica de alrededor de 280 kcal/día. La glucosuria producida por la dapagliflozina induce una diuresis osmótica (debido al aumento de la concentración de glucosa en la orina, se produce una secreción de agua para reducir la presión osmótica de la orina) que, en término medio, implica un incremento de 375 ml/día de orina emitida. Esto va acompañado al inicio del tratamiento de un incremento transitorio (2-3 días) de la eliminación urinaria de sodio (aunque sin repercusión sobre la concentración sérica de sodio), así como de ácido úrico, aunque en este caso la reducción de los niveles plasmáticos de éste puede ser significativa, de hasta 2 mg/dl (habitualmente, entre 0,3 y 0,9 mg/dl).

ASPECTOS MOLECULARES

La dapagliflozina es un derivado de la glucosa. Concretamente, se trata del (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(4-etoxibencil)fenil]-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol. La fracción glucídica (una molécula completa de glucosa) de la dapagliflozina actúa de señuelo químico para el SGLT-2, mientras que el resto aromático actúa como un auténtico tapón bloqueante del "bolsillo" captador del SGLT-2 y, además, permite definir la selectividad frente al SGLT-1. La molécula de dapagliflozina es estereoselectiva (de hecho, tiene cinco centros estereogénicos), pero se estima muy improbable la existencia de procesos de epimerización *in vivo* que permitan la interconversión de la dapagliflozina en otros estereoisómeros diferentes.



EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de la dapagliflozina en las indicaciones autorizadas han sido adecuadamente contrastadas mediante varios ensayos clínicos de fase III, aleatorizados, multicéntricos, doblemente ciegos y controlados con placebo o con control activo. En concreto, se dispone de ensayos clínicos en monoterapia, así como en tratamiento adicional a otros antidiabéticos, entre ellos metformina, sulfonilureas, tiazolidinodionas e insulina, en pacientes con diabetes de tipo 2 inadecuadamente controlados con dieta y ejercicio (monoterapia), o, en su caso, con tratamientos antidiabéticos previos (terapia combinada con dapagliflozina inicial o adicional), con valores basales entre 7 y 10%.

La variable primaria de eficacia utilizada en la mayoría de estos estudios fue la variación experimentada en las tasas de hemoglobina glucosilada (HbA1c) desde el inicio hasta el final del tratamiento; utilizándose como variables secundarias la variación de la glucemia en ayunas y del peso corporal. La mayor parte de los estudios tuvieron una duración de 24 semanas, alguno con extensión hasta 102 semanas. Globalmente, el 86,5% de los pacientes incluidos en los estudios finalizaron los mismos.

Los dos ensayos clínicos principales con **dapagliflozina en monoterapia** estudiaron varios esquemas posológicos: 1, 2,5 y 5 mg/24 h (Bailey, 2012) y 2,5, 5 y 10 mg/24 h¹, siempre frente a placebo. El conjunto de los pacientes estudiados en ambos ensayos clínicos fue de 840, finalizando el 87,9%; los valores medios basales de HbA1c 7,8-8,1% (EMA, 2012).

Los resultados encontrados mostraron unas **diferencias netas con el placebo** de:

- Niveles de HbA1c:
 - o Dosis de 1 mg: -0,69 puntos porcentuales (CI_{95%} -1,02 a -0,37; p< 0,001)
 - o 2,5 mg (AM): -0,35 (CI_{95%} -0,65 a -0,05; p=0,02)
 - o 2,5 mg (PM): -0,61 (CI_{95%} -0,91 a -0,30)
 - o 2,5 mg: -0,74 (CI_{95%} -1,07 a -0,41; p< 0,0001)
 - o 5 mg (AM): -0,54 (CI_{95%} -0,84 a -0,24; p= 0,0005)

¹ Se estudió de forma separada la administración diaria de dapagliflozina antes (AM) o después (PM) del mediodía, con el fin de determinar la posible variabilidad en la respuesta.

- o 5 mg (PM): -0,56 (CI_{95%} -0,86 a -0,26)
- o 5 mg: -0,84 (CI_{95%} -1,17 a -0,50; p< 0,0001)
- o 10 mg (AM): -0,66 (CI_{95%} -0,96 a -0,36; p< 0,001)
- o 10 mg (PM): -0,56 (CI_{95%} -0,85 a -0,27)
- Proporción de pacientes con valores de HbA1c <7,0% (diferencia con el placebo)
 - o 1 mg: -18,9 (CI_{95%} 3,6 a 34,3)
 - o 2,5 mg (AM): 9,7 (CI_{95%} -5,3 a 24,7)
 - o 2,5 mg (PM): 19,8 (CI_{95%} 4,9 a 34,7)
 - o 5 mg (AM): 12,6 (CI_{95%} -2,9 a 28,1)
 - o 5 mg (PM): 12,4 (CI_{95%} -2,5 a 27,3)
 - o 5 mg: 14,5 (CI_{95%} -1,3 a 30,3)
 - o 10 mg (AM): 19,2 (CI_{95%} 4,1 a 34,2)
 - o 10 mg (PM): 19,9 (CI_{95%} 4,1 a 34,2)

Los ensayos clínicos de fase III más relevantes correspondientes a la adición de dapagliflozina (10 mg/24 h) al tratamiento de la DM2 en **pacientes previamente tratados con otros antidiabéticos** e inadecuadamente controlados son:

- **Dapagliflozina** (2,5, 5 o 10 mg/24 h) **vs. placebo**, en pacientes tratados con **metformina**: Estudio sobre 546 pacientes con una media de edad de 54 años (un 86% menores de 65 años), 54% varones, con un peso medio de 85,9 kg y valores basales medios de 8,1% de HbA1c, de 163,27 mg/dl de glucemia; un 50% presentaba insuficiencia renal leve (*Bailey, 2010*).
 - o Variación de HbA1c (diferencias con placebo):
 - 2,5 mg: -0,38 (CI_{95%} -0,58 a -0,18; p< 0,001)
 - 5 mg: -0,41 (CI_{95%} -0,61 a -0,21; p< 0,001)
 - 10 mg: -0,54 (CI_{95%} -0,74 a -0,34; p< 0,001)
 - o Variación de la glucemia (diferencias con placebo, en mg/dl):
 - 2,5 mg: -11,8 (p< 0,01)
 - 5 mg: -15,5 (p< 0,01)
 - 10 mg: -17,5 (p< 0,01)
 - o Variación del peso corporal (diferencias con placebo, en kg):
 - 2,5 mg: -1,32 (p< 0,0001)
 - 5 mg: -2,16 (p< 0,0001)
 - 10 mg: -1,97 (p< 0,0001)
- En una extensión de este mismo estudio, realizada hasta un total de 102 semanas (*Bailey, 2013*), la variación de la tasa de HbA1c fue del +0,02 puntos porcentuales con placebo vs. -0,48 con dapagliflozina 2,5

mg, -0,58 (5 mg) y -0,79 (10 mg); asimismo, todas las dosis de dapagliflozina redujeron la glucemia en ayunas (-1,07 a -1,47 mmol/l), mientras que en los tratados con placebo aumentaron. La incidencia de infecciones genitales fue del 11,7-14,6% en los grupos tratados con dapagliflozina vs. 5,1% con placebo; por su parte, la incidencia de infecciones urinarias fue del 8,0-13,3% en los grupos tratados con dapagliflozina vs. 8,0% con placebo.

- **Dapagliflozina** (2,5, 5 o 10 mg/24 h) **vs. placebo**, en pacientes tratados con **glimепirida**: Estudio sobre 596 pacientes con una media de edad de 60 años (un 67% menores de 65 años), 48% varones, con un peso medio de 80,6 kg, un 48% con índice de masa corporal (IMC) superiores a 30 y valores basales medios de 8,1% de HbA1c, de 172,85 mg/dl de glucemia (*Strojek, 2011*).
 - o Variación de HbA1c (diferencias con placebo):
 - 2,5 mg: -0,44 (CI_{95%} -0,61 a -0,27; p< 0,001)
 - 5 mg: -0,49 (CI_{95%} -0,67 a -0,32; p< 0,001)
 - 10 mg: -0,68 (CI_{95%} -0,86 a -0,51; p< 0,001)
 - o Variación de la glucemia (diferencias con placebo, en mg/dl):
 - 2,5 mg: -14,9 (p< 0,0001)
 - 5 mg: -19,3 (p< 0,0001)
 - 10 mg: -26,5 (p< 0,0001)
 - o Variación del peso corporal (diferencias con placebo, en kg):
 - 2,5 mg: -0,46 (no significativa)
 - 5 mg: -0,84 (p< 0,01)
 - 10 mg: -1,54 (p< 0,01)
- **Dapagliflozina** (5 o 10 mg/24 h) **vs. placebo**, en pacientes tratados con **pioglitazona**: Estudio sobre 420 pacientes con una media de edad de 54 años (un 84% menores de 65 años), 42% varones, un 89% con índice de masa corporal (IMC) superiores a 25 y valores basales medios de 8,4% de HbA1c, de 164,75 mg/dl de glucemia; un 50% presentaba insuficiencia renal leve (*EMA, 2012*).
 - o Variación de HbA1c (diferencias con placebo):
 - 5 mg: -0,40 (CI_{95%} -0,63 a -0,17; p= 0,0007)
 - 10 mg: -0,55 (CI_{95%} -0,78 a -0,31; p< 0,001)

- Variación de la glucemia (diferencias con placebo, en mg/dl):
 - 5 mg: -19,5 (p< 0,001)
 - 10 mg: -24,1 (p< 0,001)
- Variación del peso corporal (diferencias con placebo, en kg):
 - 5 mg: -1,55 (p< 0,001)
 - 10 mg: -1,78 (p< 0,001)
- **Dapagliflozina** (2,5, 5 o 10 mg/24 h) **vs. placebo**, en pacientes tratados con **insulina**: Estudio sobre 807 pacientes con una media de edad de 59 años (un 75% menores de 65 años), 48% varones, con un peso medio de 93,8 kg, un 70% con índice de masa corporal (IMC) superiores a 30 y valores basales medios de 8,5% de HbA1c, de 178 mg/dl de glucemia (EMA, 2012).
 - Variación de HbA1c (diferencias con placebo):
 - 2,5 mg: -0,45 (CI_{95%} -0,59 a -0,31; p< 0,001)
 - 5 mg: -0,52 (CI_{95%} -0,66 a -0,38; p< 0,001)
 - 10 mg: -0,60 (CI_{95%} -0,74 a -0,45; p< 0,001)
 - Variación de la glucemia (diferencias con placebo, en mg/dl):
 - 2,5 mg: -15,8 (p< 0,001)
 - 5 mg: -22,1 (p< 0,001)
 - 10 mg: -25,0 (p< 0,001)
 - Variación del peso corporal (diferencias con placebo, en kg):
 - 2,5 mg: -1,00 (p< 0,001)
 - 5 mg: -1,00 (p< 0,001)
 - 10 mg: -1,68 (p< 0,001)

En otro ensayo clínico (Nauck, 2013) se comparó directamente la administración de **dapagliflozina** con la de **glipizida** (en ambos casos, la dosis fue ajustada durante 18 semanas en función de la respuesta glucémica y la tolerabilidad) a lo largo de 52 semanas (y con una extensión posterior hasta 156) en 814 **pacientes inadecuadamente controlados con metformina**. Los pacientes tenían una media de edad de 58 años (un 73% menores de 65 años), un 55% eran varones, con un peso medio de 88,4 kg, un 95% con índice de masa corporal (IMC) superiores a 25 y valores basales medios de 7,7% de HbA1c. La variación de HbA1c (diferencias con glipizida) al cabo de las primeras 52 semanas fue de 0,00 puntos (p<0,001) y la de peso fue de -4,65 kg.

La revisión sistemática y el meta-análisis de un conjunto de 13 ensayos clínicos de dapagliflozina

controlados con placebo (Musso, 2012) concluye que la diferencia media en los valores de HbA1c son de 0,52 puntos porcentuales (CI_{95%} -0,46 a -0,57; p< 0,001), la de glucemia de -18,28 mg/dl (CI_{95%} -20,86 a -15,89; p< 0,001) y la de peso corporal de -1,17 kg (CI_{95%} -1,41 a -0,92; p< 0,001); asimismo, se apreció una diferencia media vs. placebo en la presión sistólica de los pacientes tratados de -4,08 mm Hg (CI_{95%} -4,91 a -3,24) y de -1,16 en la diastólica (CI_{95%} -1,67 a -0,66), así como de -41,50 μmol/l (CI_{95%} -47,22 a -35,79) de ácido úrico en sangre. El riesgo de infección urinaria, en relación al placebo, aumentó con la dapagliflozina en un 34% (*odds ratio*, OR= 1,34; CI_{95%} 1,05 a 1,71), mientras que el de infección genital lo hizo en un 257% (OR= 3,57; CI_{95%} 2,59 a 4,93) y el de hipoglucemia en un 27% (OR= 1,27; CI_{95%} 1,05 a 1,53).

Los eventos adversos más comúnmente registrados en los ensayos clínicos fueron hipoglucemia (10,2% con dapagliflozina 10 mg/24 h vs. 7,0% con placebo; más común en pacientes tratados conjuntamente con una sulfonilurea o con insulina), infección genital (vulvovaginitis, balanitis, etc.; 4,8 vs. 0,9%), dolor de espalda (4,2 vs. 3,2%), poliuria (3,8 vs. 1,7%), dislipemia (2,5 vs. 1,5%), disuria (2,1 vs. 0,7%) e incrementos en los niveles de creatinina sérica (1,2 vs. 0,9%, más común en pacientes con insuficiencia renal previa). La incidencia eventos adversos graves fue similar con la del placebo.

Se han descrito algunos casos más de ciertas formas de cáncer en los pacientes tratados con dapagliflozina que en los que recibieron placebo, con incidencias de 1,47 vs. 1,35, aunque la diferencia no es significativa; en concreto, se mencionan incidencia de 0,40 vs. 0,09 en cáncer de mama, de 0,34 vs. 0,15 en cáncer de próstata y de 0,16 vs. 0,03 en cáncer de vejiga.

ASPECTOS INNOVADORES

La dapagliflozina es un agente hipoglucemiante, indicado en el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 en adultos, para mejorar el control glucémico, tanto en monoterapia como en tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado. El fármaco actúa potenciando la eliminación de glucosa por

vía renal, mediante el bloqueo de la reabsorción tubular activa de la glucosa filtrada procedente de la sangre, impidiendo que retorne de nuevo a la sangre, a través de un mecanismo basado en el bloqueo del co-transportador de glucosa y sodio de tipo 2 (SGLT-2).

La eficacia de la dapagliflozina en las indicaciones autorizadas ha quedado demostrada ampliamente, a través de un buen número de ensayos clínicos controlados con placebo y con comparadores activos, con una reducción media (sobre el placebo) de 0,5-0,7 puntos porcentuales en las tasas de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y de 15-22 mg/dl en la glucemia en ayunas. Estos valores están en la misma línea que los observados con otros agentes antidiabéticos usados tanto en monoterapia como en combinación; de hecho, la comparación con glipizida mostró resultados idénticos en reducción de HbA_{1c}, en combinación con metformina, en pacientes inadecuadamente controlados con esta sola. Asimismo, se ha constatado un claro efecto aditivo sobre el de los otros agentes antidiabéticos ensayados, en particular, metformina, glimepirida (sulfonilurea), pioglitazona (tiazolidinodiona) e insulina.

Sin embargo, la utilidad del fármaco en pacientes con insuficiencia renal moderada es cuestionada, debido al paralelismo existente entre la actividad hipoglucemiante y la tasa de filtración glomerular (TFG) renal, fenómeno que también se aprecia en pacientes ancianos. Todo ello hace que la dapagliflozina no esté aconsejada en pacientes con TGF <60 ml/min/1,73 m².

Otro aspecto clínicamente relevante es el efecto reductor sobre el peso corporal, que, en término medio, supone una reducción de 1,5-2 kg vs. placebo (y de 1,2 unidades en el índice de masa corporal, IMC) y hasta 5 kg con respecto a la una sulfonilurea (glipizida). Este aspecto es importante, en la medida en que el sobrepeso y la obesidad son factores negativamente asociados con la diabetes mellitus de tipo 2, así como en sus complicaciones metabólicas y cardiovasculares. También tiene cierto interés el hecho de que la mayor eliminación de glucosa con la orina también se asocia con una mayor eliminación de ácido úrico, determinando un descenso de niveles séricos de este último de hasta 2 mg/dl (0,7 de media).

La dapagliflozina presenta un bajo nivel de toxicidad (incluso con dosis 50 veces superiores a las terapéuticas no se evidencian manifestaciones tóxicas en sujetos sanos) y prácticamente todos los efectos adversos asociados a su uso están claramente re-

lacionados con su actividad hipoglucemiante y su mecanismo de acción farmacológico. El riesgo de hipoglucemia es pequeño en monoterapia, aunque puede no serlo tanto en asociación con una sulfonilurea o con insulina. Con la dosis autorizada (10 mg/24 h), la excreción media de glucosa a través de la orina es de 68-85 g/día, lo que incrementa obviamente el riesgo de crecimiento de microorganismos, particularmente de bacterias y de hongos; además, induce una diuresis osmótica con un incremento de 375 ml/día de orina emitida.

Existen algunas dudas sobre el potencial – aunque muy improbable – riesgo de cáncer de mama, próstata o vejiga asociado a la dapagliflozina. Se trata de casos esporádicos y el pequeño número detectado no permite hacer valoraciones estadísticas; en cualquier caso, se va a realizar un estudio post-comercialización para aclarar definitivamente la cuestión.

En definitiva, la dapagliflozina inaugura un nuevo grupo de agentes hipoglucemiantes útiles en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 (DM2), con un mecanismo completamente nuevo y complementario con el de los ya disponibles, lo que permite unos efectos aditivos muy útiles en el plano terapéutico. Además, se trata de un mecanismo independiente de la secreción y de la acción de la insulina, lo que permite actuar en pacientes con resistencia a la insulina o con alteración de las células beta pancreáticas, algo bastante común en DM2. Un aspecto especialmente relevante es su beneficioso efecto sobre el peso, que no es debido tan solo al incremento de la diuresis sino también a una reducción calórica asociada a la pérdida de glucosa con la orina (en torno a 280 kcal/día). Este efecto es particularmente útil en los pacientes con DM2, frecuentemente con sobrepeso o incluso obesos; ese es, precisamente, un colectivo donde los análogos de GLP-1 (exenatida, etc.) tienen también un papel relevante y sería interesante determinar la posición relativa de la dapagliflozina. Aunque muy modesto, hay también un efecto hipotensor que, al menos, no complica el tratamiento de la hipertensión que se asocia a la DM2 – y a la hiperlipemia – en el síndrome metabólico. A todo ello, cabe agregar una cómoda administración oral única diaria y una aceptable tolerabilidad, pero el problema de las infecciones genitourinarias no debería minusvalorarse, habida cuenta de que la mayoría de los pacientes con DM2 son personas maduras o ancianas, donde este tipo de infecciones no son infrecuentes y en las que las complicaciones de este tipo pueden llegar a ser bastante serias.

Bibliografía

- **Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List JF.** Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med.* 2013; 11: 43. doi: 10.1186/1741-7015-11-43.
- **Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF.** Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010; 375(9733): 2223-33. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60407-2.
- **Bailey CJ, Iqbal N, T'joen C, List JF.** Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14(10): 951-9. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01659.x.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- **Escalada San Martín FJ.** Tratamiento de la diabetes mellitus. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2013. p. 341-60.
- **European Medicines Agency.** Forxiga. European Public Assessment Report (EPAR). *EMA/280091/2012; EMEA/H/C/002332.* <http://www.ema.europa.eu/>
- **Freeman JS.** Review of insulin-dependent and insulin-independent agents for treating patients with type 2 diabetes mellitus and potential role for sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Postgrad Med.* 2013; 125(3): 214-26. doi: 10.3810/pgm.2013.05.2672.
- **Garber AJ.** Novel GLP-1 receptor agonists for diabetes. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012; 21(1): 45-57. doi: 10.1517/13543784.2012.638282.
- **Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, et al.** Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol.* 2010; 26: 331-8.
- **Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G.** A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med.* 2012; 44(4): 375-93. doi: 10.3109/07853890.2011.560181.
- **Nauck M, del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, Parikh SJ.** Vergleich von Dapagliflozin und Glipizid als Add-on-Therapie bei Typ-2-Diabetikern mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013; 138 Suppl 1: S6-15. doi: 10.1055/s-0032-1305283.
- **Plosker GL.** Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2012; 72(17): 2289-312. doi: 10.2165/11209910-000000000-00000.
- **Raskin P.** Sodium-glucose cotransporter inhibition: therapeutic potential for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013; 29(5): 347-56. doi: 10.1002/dmrr.2403.
- **Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al.** Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012; 55: 88-93.
- **Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S.** Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13(10): 928-38. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01434.x.

VALORACIÓN

DAPAGLIFLOZINA

▷ FORXIGA® (Bristol Myers Squibb)

Grupo Terapéutico (ATC): A10BX. TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO. Antidiabéticos: otros hipoglucemiantes, excluyendo insulinas.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 en adultos, para mejorar el control glucémico en:
 - Monoterapia: cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no logran un control glucémico adecuado en pacientes en los que no se considere adecuado el uso de la metformina debido a intolerancia.
 - Tratamiento adicional en combinación: en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado

Condiciones de conservación y dispensación:

- AR: Aportación reducida (Cícero)
- C: Caducidad inferior a cinco años.
- CPD: Visado de inspección.
- INSNS: Incluido en la oferta del SNS.
- R: Requiere receta médica

VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.



Novedad clínica: Utilidad en cuadros mal controlados con los tratamientos actuales o en pacientes en los que el tratamiento estándar está contraindicado.



Novedad molecular: Mecanismo de acción innovador frente al de los tratamientos previamente disponibles para la misma o similar indicación terapéutica.



COSTE DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Fármaco	Dosis	Coste anual
Dapagliflozina	10 mg/24 h.	729,35 €