



EDITORIAL

Papel de los inhibidores SGLT2 en el paciente anciano con diabetes mellitus; debemos evitar la discriminación por razón de edad



Role of SGLT2 inhibitors in elderly diabetic patients; we should avoid ageism

Francesc Formiga^{a,*}, Leocadio Rodríguez-Mañas^b y Ricardo Gómez-Huelgas^c

^a Programa de Geriatria, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Servicio de Geriatria, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Universitario de Málaga, IBIMA, Málaga, España

La prevalencia de diabetes en las personas mayores es muy elevada, alcanzando en los individuos mayores de 75 años porcentajes cercanos al 30% en varones y al 33% en mujeres¹. Según los datos del estudio Di@bet.es más de la mitad de la población con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en nuestro país tendría más de 65 años de edad¹. Por tanto, el paciente tipo con DM2 en el mundo real suele ser un paciente mayor, lo que implica la existencia de peculiaridades fisiopatológicas y de unas características clínicas diferenciales que hacen que sea básico la individualización del plan terapéutico y de los objetivos de control, siendo un objetivo prioritario unánimemente aceptado evitar las hipoglucemias^{2,3}.

El tratamiento farmacológico de la DM2 ha incorporado numerosas novedades en los últimos años. Una de las más recientes es la incorporación de la familia de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), que actúan inhibiendo la reabsorción renal de glucosa en el túbulo contorneado proximal provocando glucosuria y disminución de la glucemia plasmática. Su acción es independiente de la insulina, por lo que resultan eficaces durante toda la evolución de la diabetes. Los iSGLT2 disponibles en el mercado español incluyen dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina. Son fármacos con una considerable eficacia, con descensos importantes de la HbA1c de alrededor del -0,7%⁴, sin aumentar el riesgo de hipoglucemias y que, debido a su efecto glucosúrico, inducen una pérdida ponderal media de 1,8-2 kg (especialmente de masa grasa)⁵. Otro efecto añadido en principio beneficioso es un efecto hipotensor que parece relacionado con un efecto natriurético y de diuresis osmótica. Así, en el metaanálisis de Vasilakou et al.⁴ se encontró una disminución de la presión arterial sistólica de -4,45 mmHg. Además, los iSGLT2 mejoran la dislipemia diabética: reducen triglicéridos, aumentan el colesterol HDL y, aunque pueden elevar muy ligeramente el colesterol LDL, no incrementan la relación colesterol LDL/HDL. A estos efectos beneficiosos hay que añadir una reducción del ácido úrico y un posible efecto antiproteinúrico

y nefroprotector⁶. Debido a su mecanismo de acción, dependiente del filtrado glomerular, los iSGLT2 pierden eficacia cuando existe insuficiencia renal, y no se recomienda iniciarlos si el FG < 60 ml/min/1,73 m². Su principal efecto adverso son las candidiasis genitales y también se ha descrito un ligero aumento de infecciones genitourinarias⁴.

Si bien la función renal pudiera ser un limitante a su amplia utilización en la población anciana, la edad por sí misma no debería ser nunca una contraindicación para su uso, y ya existen estudios demostrando su eficacia y seguridad incluso en mayores de 75 años, aunque sí que es obligado aumentar las precauciones si se usa en pacientes de edad avanzada, por el mayor riesgo de deshidratación, trastornos hidroelectrolíticos, hipotensión e insuficiencia renal, secundarias a la diuresis osmótica, en este grupo de pacientes⁷⁻⁹. Considerar ajustar la dosis y tomar precauciones pueden ser especialmente recomendables en pacientes que toman diuréticos de asa¹⁰. Futuros estudios nos informarán de la relevancia de otros potenciales efectos secundarios, como el incremento del riesgo de cetoacidosis¹¹ o de alteraciones del metabolismo óseo¹², o de sus posibles efectos beneficiosos sobre la enfermedad de Alzheimer¹³.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en los pacientes con DM2 en la población general. Así, incluso después de ajustar por diversos factores de riesgo clásicos, el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular entre los pacientes diabéticos es más del doble en comparación con las personas sin diabetes¹⁴, si bien esta observación es más controvertida en la población anciana¹⁵. Como resultado, la esperanza de vida de los pacientes diabéticos es de unos 10-15 años más corta que la de los sujetos sin diabetes¹⁶. Por todo ello han sido tan significativos los resultados del estudio EMPA-REG-OUTCOME¹⁷ que nos muestra, en un plazo corto de tiempo (3 años), que en pacientes con DM2 con mal control metabólico y eventos cardiovasculares previos la adición de empagliflozina al tratamiento habitual, comparada al placebo, reduce la mortalidad por cualquier causa en un 32% y la mortalidad cardiovascular en un 38%. Este efecto, que futuros estudios deben confirmar para comprobar si se trata de un efecto clase, añade un valor añadido muy importante a los iSGLT2.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fformiga@bellvitgehospital.cat (F. Formiga).

Otro aspecto diferencial de los iSGLT2 de gran interés en la práctica clínica, ya reseñado previamente, es su eficacia a lo largo de toda la evolución de la DM2, pudiendo usarse tanto en monoterapia como en asociación con otros fármacos antidiabéticos o con insulina¹⁸.

El papel de los iSGLT2 en el tratamiento de DM2 en el paciente de edad avanzada está aún por definir. En estos momentos, las agencias evaluadoras restringen su uso en ancianos por falta de experiencia, especificando diferentes puntos de corte de edad según el fármaco. Sin embargo, pensamos que la indicación de los iSGLT2 en pacientes ancianos debería tener en cuenta, más que la edad cronológica del paciente, otros aspectos como su función renal, las comorbilidades, la polifarmacia (especialmente el uso concomitante de diuréticos) o la existencia de hipotensión ortostática¹⁹. Los iSGLT2 no requieren ajustes posológicos en función de la edad, aunque lo prudente en ancianos es comenzar con dosis bajas.

En definitiva, los iSGLT2 son una opción terapéutica a considerar en la población anciana sin fragilidad con DM2, especialmente si presenta obesidad, hipertensión arterial y función renal conservada. Estos fármacos tienen un buen perfil de seguridad, con un muy bajo riesgo de hipoglucemias, aspecto clave en el paciente anciano. Además, podrían contribuir a reducir la mortalidad a corto plazo, algo no demostrado hasta ahora con ningún fármaco antidiabético. Aunque los inhibidores de la DPP4, añadidos a la metformina o en monoterapia, continúan presentando un perfil muy adecuado para el paciente anciano en general²⁰, queda claro la necesidad de individualizar el tratamiento ideal para cada paciente, basándose en una completa valoración geriátrica global²¹.

Conflicto de intereses

El Dr. Francesc Formiga ha recibido honorarios por ponencias y/o asesoramiento de Boehringer-Ingelheim and Lilly, Glaxo SmithKline, Jansen, Novartis y Novo Nordisk, El Dr. Ricardo Gomez-Huelgas ha recibido honorarios por ponencias y/o asesoramiento de Boehringer-Ingelheim and Lilly, Glaxo SmithKline, Jansen, Novartis, Novo Nordisk y Sanofi. El Dr. Leocadio Rodríguez-Mañas ha recibido honorarios por ponencias y/o asesoramiento de Boehringer-Ingelheim and Lilly, Glaxo SmithKline, Jansen y Novartis.

Bibliografía

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu 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.
2. Gómez-Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en

- el paciente anciano. Documento de consenso. *Med Clin (Barc)*. 2013;140, 134.e1–134.
3. Sinclair A, Morley JE, Rodríguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, et al. Diabetes mellitus in older people: Position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13:497–502.
4. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159:262–74.
5. RasKin P. Sodium-glucose cotransporter inhibition: Therapeutic potential for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29:347–56.
6. Ghosh RK, Bandyopadhyay D, Hajra A, Biswas M, Gupta A. Cardiovascular outcomes of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: A comprehensive review of clinical and preclinical studies. *Int J Cardiol*. 2016;212:29–36.
7. Sinclair A, Bode B, Harris S, Vijapurkar U, Mayer C, Fung A, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo in older patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis of clinical studies. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:37.
8. Sehgal V, Bajwa SJ, Sehgal R, Consalvo JA. Management of diabetes in the elderly with canagliflozin: A newer hypoglycemic drug on the horizon. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014;5:227–31.
9. Sinclair AJ, Bode B, Harris S, Vijapurkar U, Shaw W, Desai M, et al. Efficacy, safety of canagliflozin in individuals aged 75 and older with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:543–52.
10. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75:33–59.
11. Ogawa W, Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: Possible mechanism and contributing factors. *J Diabetes Investig*. 2016;7:135–8.
12. Thrailkill KM, Clay Bunn R, Nyman JS, Rettiganti MR, Cockrell GE, Wahl EC, et al. SGLT2 inhibitor therapy improves blood glucose but does not prevent diabetic bone disease in diabetic DBA/2J male mice. *Bone*. 2016;82:101–7.
13. Rizvi SM, Shakil S, Biswas D, Shakil S, Shaikh S, Bagga P, et al. Invokana (Canagliflozin) as a dual inhibitor of acetylcholinesterase and sodium glucose co-transporter 2: Advancement in Alzheimer's disease- diabetes type 2 linkage via an enzinformatics study. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13: 447–51.
14. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al., Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364:829–41.
15. Regidor E, Franch J, Seguí M, Serrano R, Rodríguez-Artalejo F, Artola S. Traditional risk factors could not explain the excess mortality in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:2503–9.
16. Rhodes ET, Prosser LA, Hoerger TJ, Lieu T, Ludwig DS, Laffel LM. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2012;29:453–63.
17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al., EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28.
18. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Ways K, et al., CANVAS Trial Collaborative Group. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:403–11.
19. Lajara R. The potential role of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:2565–85.
20. Formiga F, Gómez-Huelgas R, Rodríguez Mañas L. Características diferenciales de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. Papel de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016;51:44–51.
21. Formiga F, Rodríguez Mañas L. Improving drug prescription in elderly diabetic patients. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016;51:127–9.