

ARTÍCULO ESPECIAL

Impacto de dapagliflozina en los factores de riesgo cardiovascular. Más allá del control de la glucemia



V. Pallarés^{a,*}, C. Escobar^b, I. Egocheaga^c y J.C. Obaya^d

^a Unidad de Vigilancia de la Salud, Unión de Mutuas, Castellón, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Centro de Salud Isla de Oza, Madrid, España

^d Centro de Salud La Chopera, Alcobendas, Madrid, España

Recibido el 23 de junio de 2021; aceptado el 4 de septiembre de 2021

Disponible en Internet el 12 de noviembre de 2021

PALABRAS CLAVE

Dapagliflozina;
Diabetes;
Inhibidores SGLT2;
Peso;
Presión arterial

Resumen Los inhibidores del cotransportador de la bomba de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) son una nueva clase de hipoglucemiantes orales que aumentan de la excreción urinaria de glucosa, independientemente de la secreción de insulina, un mecanismo que aunque aparentemente sea sencillo produce efectos metabólicos muy complejos.

Dapagliflozina fue el primer inhibidor SGLT2 aprobado en Europa en el año 2012 para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, y en consecuencia, es con el que se tiene una mayor experiencia clínica. Los resultados de diferentes ensayos clínicos y los estudios de práctica clínica demuestran su efectividad en el control de la glucemia, pues reducen la hemoglobina glicosilada, al tiempo que logran una disminución del peso corporal y de la presión arterial, entre otros, proporcionando una protección metabólica integral.

© 2021 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Dapagliflozin;
Diabetes;
SGLT2 inhibitors;
Weight;
Blood pressure

Impact of dapagliflozin on cardiovascular risk factors. Beyond glycaemic control

Abstract Sodium–glucose transport protein 2 (SGLT2) inhibitors are a new class of oral hypoglycemic agents that increase urinary glucose excretion independently of insulin secretion, although an apparently simple mechanism, but with multiple metabolic effects.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pallares.vic@gmail.com (V. Pallarés).

Dapagliflozin was the first SGLT2 inhibitor marketed in Europe in 2012 for the treatment of patients with type 2 diabetes, and consequently, with the greatest clinical experience. The results of different clinical trials and real-life studies have demonstrated its effectiveness in glycemic control, as they reduce glycosylated hemoglobin, while achieving a decrease in body weight and blood pressure, among others, providing a comprehensive metabolic protection.

© 2021 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Dapagliflozina fue el primer inhibidor del cotransportador de la bomba de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) aprobado en Europa en el año 2012 para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, y en consecuencia, es el iSGLT2 con el que se tiene una mayor experiencia clínica¹.

Dapagliflozina es un inhibidor oral potente, reversible, selectivo y competitivo del SGLT2 que actúa en túbulo renal proximal². Este transportador es el principal responsable de la reabsorción de la glucosa tras la filtración glomerular para devolverla a la sangre nuevamente. A través de ese mecanismo dapagliflozina reduce la glucemia tanto en ayunas como posprandial, al disminuir la reabsorción renal de la glucosa, incrementando, de esta forma, la excreción renal de glucosa por la orina^{1,2}.

Sin embargo, los beneficios de dapagliflozina van mucho más allá de su capacidad para reducir la glucemia. De hecho, las evidencias provenientes de los diferentes ensayos clínicos muestran cómo dapagliflozina es un fármaco protector cardiovascular, que va más allá de su efecto sobre la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c})³⁻⁵, proporcionando beneficios a lo largo de todo el continuo cardiovascular.

A continuación se resumen los efectos de dapagliflozina sobre los diferentes factores de riesgo cardiovascular.

Dapagliflozina en el control de factores de riesgo cardiovascular en el paciente con diabetes mellitus tipo 2

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tienen un alto o muy alto riesgo cardiovascular. Las guías de práctica clínica se centran en la necesidad de realizar un diagnóstico lo antes posible y alcanzar de un corto tiempo un control glucémico óptimo⁶. El retraso en el diagnóstico, así como un control metabólico deficiente, se asocia a un aumento de las complicaciones crónicas, siendo además una de las principales causas de ceguera, tratamiento sustitutivo renal (diálisis/trasplante) y amputación no traumática en la población activa de los países occidentales, asociándose asimismo a una pérdida de la calidad de vida y a un aumento de la mortalidad prematura⁷.

Los fármacos antidiabéticos se han incrementado en los últimos años de manera sustancial, y a consecuencia de ello el tratamiento de la DM2, aunque se ha beneficiado,

Tabla 1 Efectos de dapagliflozina sobre los diferentes factores de riesgo cardiovascular

Factor de riesgo	Efecto (descenso)
HbA _{1c}	0,5-1,5%
Presión arterial sistólica	3-5 mm Hg
Presión arterial diastólica	2 mm Hg
Peso	2-3 kg

Fuente: López Simarro et al.¹; Dhillon², Wiviott et al.³, Pradhan et al.⁸; EMA⁹; Avogaro et al.¹⁰, Bolinder et al.¹¹; Bailey et al.¹².

también se ha vuelto más complejo y cambiante, sobre todo para el médico de familia. Las actuales recomendaciones hacen hincapié en la individualización de los objetivos glucémicos, y en la mayoría de las ocasiones son necesarias combinaciones de distintos fármacos con diferentes mecanismos de acción para llevar la HbA_{1c} al objetivo aconsejado por las guías de práctica clínica, que dependiendo del fenotipo del paciente consideran unos objetivos más o menos estrictos. Estas estrategias de abordaje terapéutico multifactorial han demostrado ser beneficiosas para el paciente, demostrando el control de la HbA_{1c} un impacto positivo sobre el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares^{1,6}.

Dapagliflozina, inhibidor de SGLT2, ha demostrado conseguir reducciones de HbA_{1c} similares a otros antidiabéticos orales, así como efectos beneficiosos en las principales comorbilidades asociadas a la DM2, con efectos sobre el peso y la presión arterial, un triple efecto que convierte a dapagliflozina en una opción muy atractiva para los médicos que debemos abordar el mejor control de los pacientes con diabetes¹.

Múltiples estudios han analizado estos efectos metabólicos de dapagliflozina, tanto en monoterapia, como asociada a otros fármacos. De manera global dapagliflozina reduce la glucemia en ayunas aproximadamente 17-25 mg/dl y la HbA_{1c} 0,5-1,5%, siendo estas reducciones más intensas conforme más elevada sea la HbA_{1c} basal (tabla 1). Es importante destacar que, por su mecanismo de acción, el efecto hipoglucemiante de dapagliflozina se mantiene a lo largo del tiempo, a diferencia de lo que ocurre, por ejemplo, con los fármacos secretagogos (sulfonilureas, análogos de la meglitinida), que disminuyen su eficacia a medida que las células beta pancreáticas van perdiendo su función. El mecanismo de acción de dapagliflozina no depende de la

Tabla 2 Efectos de diferentes fármacos antidiabéticos orales sobre la HbA_{1c}, el peso y la presión arterial

Grupo farmacológico	Reducción de HbA _{1c} (%)	Efecto sobre el peso (kg)	Efecto sobre presión arterial sistólica (mm Hg)
Metformina	1-2	Neutro/reducción	-2,0
Sulfonilureas	1-2	+ 2-2,5	-2,0
Tiazolidinedionas	0,5-1,5	+ 2-4	-2,5
Inhibidores DPP4	0,7	Neutro	Neutro
Inhibidores SGLT2	1	-2, -3	-4,0
Agonistas receptor GLP-1	0,6-1,2	-3	-1,5

DPP-4: dipeptidil peptidasa 4; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa 2.
Fuente: Pradhan et al.⁸; Vasilakou et al.¹³.

función beta pancreática o la resistencia a la insulina, y puede mejorar indirectamente tanto la función de la célula beta como la acción de la insulina debido a su potencial para reducir el fenómeno de la glucotoxicidad; además, el riesgo de hipoglucemia con dapagliflozina es muy bajo, incluso en pacientes frágiles o incluso sin diabetes, lo que le da un valor muy importante en cuanto a la seguridad clínica^{1-3,8-11}.

Por otra parte, dapagliflozina ha demostrado un efecto moderado reductor sobre la presión arterial, disminuyendo la presión arterial sistólica en torno a 3-5 mm Hg y la presión arterial diastólica sobre 2 mm Hg de forma sostenida (tabla 1); y al igual que ocurre con la glucemia, los descensos son mayores en los sujetos con cifras más elevadas de presión arterial. Este efecto de dapagliflozina sobre la presión arterial se debe, entre otros motivos, a una contracción del volumen plasmático producido por la diuresis osmótica (efecto inicial, que es limitado y transitorio), y más a largo plazo por sus efectos sobre la pérdida de peso, la mejoría de la rigidez vascular y la reducción de la actividad del sistema nervioso simpático; por tanto, sin producir aumento de la frecuencia cardíaca. También se ha descrito un descenso del peso corporal de aproximadamente 2-3 kg en el primer año de tratamiento, que es mayor en los sujetos con más peso, y que se mantiene a los 2 años de seguimiento. Inicialmente esta pérdida de peso se debe a la diuresis osmótica, pero posteriormente se objetiva una reducción real de la masa grasa^{1-3,8-11}. Aunque esta reducción ponderal pueda considerarse escasa, se demuestra que con una disminución de 2,25 kg (tabla 1) el cambio porcentual en la suma de factores de riesgo cardiovascular desciende un 48% en varones y un 40% en mujeres tras 16 años de seguimiento¹².

Por otra parte, también se han observado modificaciones en la adiposidad visceral, el perfil lipídico (descenso de las concentraciones de triglicéridos, y un aumento leve del colesterol HDL y LDL) y un descenso de los niveles de ácido úrico y de la albuminuria, o que podría aportar beneficios adicionales dentro del manejo global del paciente con DM2^{8,10,13}.

Conclusiones

Para la prevención de las enfermedades cardiovasculares es necesario un control global de los factores de riesgo cardiovascular. Asimismo, la reducción de la HbA_{1c} hasta los niveles recomendados se ha asociado con un descenso de las

complicaciones microvasculares. El tratamiento con dapagliflozina se asocia con un beneficio global de los factores de riesgo cardiovascular, que incluye un descenso de la HbA_{1c}, de la presión arterial y del peso corporal, además de beneficios en el perfil lipídico, ácido úrico y albuminuria, lo que confiere una protección metabólica integral (tabla 2).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Información sobre el suplemento

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Abordaje práctico de dapagliflozina como tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida», que ha sido patrocinado por AstraZeneca.

Bibliografía

- López Simarro F, Escobar Cervantes C, Ruiz García A, Górriz Teruel JL. Utilización de los inhibidores de SGLT2 en atención primaria: evidencia con dapagliflozina. *Semerger*. 2019. Disponible en: <https://www.semerger.es/files/images/biblioteca/guias/Consenso%20DAP%20A4.pdf>.
- Dhillon S. Dapagliflozin: A review in type 2 diabetes. *Drugs*. 2019;79:1135-46.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. DECLARE-TIMI 58 investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-57.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-46.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41:255-323.
- World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2010 [consultado Abr 2021]. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/
- Pradhan A, Vohra S, Vishwakarma P, Sethi R. Review on sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i) in diabetes mellitus and heart failure. *J Family Med Prim Care*. 2019;8:1855-62.

9. Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency; EMA). Forxiga®, Ficha técnica o resumen de las características del producto. Actualizado el 9 de agosto de 2021 [consultado 5 Sep 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_en.pdf.
10. Avogaro A, Giaccari A, Fioretto P, Genovese S, Purrello F, Giorgino F, et al. A consensus statement for the clinical use of the renal sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10:763–72.
11. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:159–69.
12. 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;375:2223–33.
13. 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 metaanalysis. *Ann Intern Med*. 2013;159:262–74.