



ORIGINALES

Dapagliflozina, novedoso antidiabético oral de futuro incierto

Belén Escudero Vilaplana¹, María José Almodóvar Carretón² y Silvia Herrero Hernández²

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerta de Hierro. ²Servicio de Farmacia. Dirección Asistencial Noroeste. Madrid. España.

Resumen

Objetivo: La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es uno de los principales problemas sociosanitarios a nivel mundial, para la que existen multitud de tratamientos. Recientemente, se ha aprobado el primer fármaco de una nueva familia de antidiabéticos orales (ADO): la dapagliflozina. Nuestro objetivo es revisar la evidencia científica disponible sobre la dapagliflozina, con el fin de analizar su eficacia, seguridad y coste y poder estimar su papel en la farmacoterapia actual de la DM2.

Métodos: La eficacia y seguridad de la dapagliflozina se analizaron mediante una evaluación de la evidencia científica. El coste de los diferentes ADO se calculó en base a sus dosis diarias definidas (DDD) y al precio de venta del laboratorio.

Resultados: Se identificaron 7 ensayos clínicos aleatorizados: 2 en monoterapia (840 pacientes) y 5 en terapia combinada con otros antidiabéticos (3184 pacientes). En los 7 ensayos, la dapagliflozina redujo la concentración de HbA_{1c}; en todos se comparó con placebo, salvo en un estudio en terapia combinada que se comparó frente a fármaco activo (glipizida). Entre los efectos adversos más frecuentes se detectaron infecciones genitourinarias e hipotensión, aunque se debe prestar especial atención al incremento del cáncer de vejiga. Junto con los inhibidores de la DPP-4, la dapagliflozina es uno de los ADO de mayor coste (coste anual de DDD=729,3 euros).

Conclusiones: La dapagliflozina no aporta ventajas respecto a la farmacoterapia de la DM2 ya existente. Su falta de experiencia de uso, la ausencia de importantes beneficios clínicos y su elevado coste hacen necesario restringir su utilización.

PALABRAS CLAVE

Antidiabético; Coste; Dapagliflozina; Diabetes mellitus; Inhibidor del co-transportador de sodio y glucosa 2; Eficacia; Evidencia; Seguridad.

Dapagliflozin, a novel oral antidiabetic with an uncertain future

Abstract

Objective: Diabetes mellitus type 2 (DM2) is one of the main sociosanitary problems; there are many treatments for it. Recently, it has been approved the first drug of a new family of oral hypoglycemic agents (OHA): dapagliflozin. We aimed to review the available scientific evidence on dapagliflozin, in order to analyze its effectiveness, safety and cost and to estimate its role in the current pharmacotherapy of DM2.

Methods: Effectiveness and safety of dapagliflozin were analyzed by an evaluation of the scientific evidence. The cost of different OHA was calculated based on the defined daily dose (DDD) and their ex-factory prices.

Results: Seven randomized clinical trials were identified: 2 monotherapy (840 patients) and 5 in combination with other hypoglycemic agents (3184 patients). In the seven trials, dapagliflozin reduced HbA_{1c}; all were compared with placebo, unless in a trial of combination therapy in which was compared with an active drug (glipizide). The most common side effects were genitourinary infections and hypotension, although it should be taken into consideration the increase of the bladder cancer. Besides the DPP-4 inhibitors, dapagliflozin is one of the OHA more expensive (annual cost of DDD= 729.3 euros).

Conclusions: Dapagliflozin does not provide advantages over pharmacotherapy for DM2. Its lack of experience of use, the absence of significant clinical benefits and its high cost make it necessary to restrict its use.

KEYWORDS

Hypoglycemic agents; Cost; Dapagliflozin; Diabetes mellitus; Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; Effectiveness; Evidence; Safety.

Farm Hosp. 2014;38(6):468-474

Farm Hosp. 2014;38(6):468-474

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: belenmaria.escudero@salud.madrid.org (Belén Escudero Vilaplana).

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es uno de los principales problemas sociosanitarios a nivel mundial, debido a su alta incidencia, a las muertes prematuras que provoca y a su elevado impacto económico. En 2012, el 13,8% de la población española presentaba DM2¹, prevalencia cada vez mayor como consecuencia del incremento de la esperanza de vida y del aumento de la obesidad y el sedentarismo. La principal medida para el control de la hiperglucemia crónica asociada a la DM2 es la modificación del estilo de vida. El ejercicio físico, una dieta equilibrada y el abandono del hábito tabáquico son las tres principales estrategias para prevenir y reducir la morbilidad asociada a esta patología². No obstante, si estas medidas higiénico-sanitarias no se pueden llevar a cabo o no consiguen los objetivos terapéuticos deseados, es necesaria la introducción de la farmacoterapia, con el fin de mantener una glucemia apropiada. Actualmente, existen numerosos fármacos, como metformina, sulfonilureas, tiazolidindionas, glinidas, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DDP-4) y agonistas del receptor del péptido 1 semejante al glucagón (GLP-1), que junto con la insulina, pueden usarse solos o en combinación para el tratamiento de la DM2. En noviembre de 2012, la Agencia Europea del Medicamento autorizó la comercialización de un nuevo principio activo que se sumaría a este arsenal terapéutico: la dapagliflozina³. Sin embargo, ha sido en diciembre de 2013 cuando el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España la ha incluido dentro de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. Por otro lado, la FDA (*Food and Drug Administration*) inicialmente se mostró reticente a su aprobación, y solicitó más datos sobre su seguridad, debido a un posible incremento en la incidencia de cáncer de vejiga⁴. Su autorización finalmente tuvo lugar en enero de 2014⁵, un año y medio después de la primera evaluación.

El uso de dapagliflozina ha sido aprobado en monoterapia para pacientes que no logren un control glucémico con dieta y ejercicio y en los que no se considere adecuado el uso de metformina o, bien, en combinación con otros antidiabéticos, cuando éstos por sí solos no consigan el control glucémico deseado³. Su aparición ha suscitado un gran interés para la sociedad científica, ya que ha sido el primer fármaco dentro de una nueva familia de antidiabéticos orales: los inhibidores del co-transportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2). La dapagliflozina actúa como un inhibidor selectivo, reversible y muy potente del co-transportador SGLT2. Este co-transportador está implicado en la reabsorción del 90% de la glucosa a nivel renal⁶. Consecuentemente, la dapagliflozina reduce la reabsorción renal de glucosa, mejorando la glucemia en ayunas y posprandial. Su novedoso mecanismo de acción hace pensar que este fármaco tendrá su lugar dentro de la terapéutica actual. Sin embargo, numerosos

motivos nos obligan a posicionar su uso de una manera prudente, con el fin de garantizar una farmacoterapia eficiente, segura y de calidad. Es importante considerar el principio de eficiencia, puesto que el coste de la diabetes representa el 8,2% de gasto sanitario en España, y los antidiabéticos suponen un gasto anual de 861 millones de euros⁷. De ahí, la importancia de posicionar los más de 15 principios activos comercializados en función de la evidencia científica disponible y de su coste⁸; especialmente cuando muchos de estos nuevos fármacos no aportan ninguna novedad terapéutica y no suponen una mejoría en cuanto a eficacia y seguridad. Por todo ello, el objetivo del presente estudio es realizar una revisión sobre la evidencia científica disponible de la dapagliflozina, con el fin de analizar su eficacia, seguridad y coste y poder estimar su papel en la farmacoterapia actual de la diabetes mellitus tipo 2.

Material y métodos

La eficacia y seguridad de la dapagliflozina se analizó mediante una evaluación de la evidencia científica a través de buscadores de fuentes bibliográficas primarias. El 1 de marzo de 2013, se realizó una búsqueda en la base de datos médica de Medline®, a través de la página web (www.pubmed.org), utilizando el término "dapagliflozin" registrado en el *Medical Subject Headings* (MeSH) de este portal. Posteriormente, se aplicaron los siguientes filtros de búsqueda para seleccionar los ensayos clínicos más adecuados para nuestro fin:

Fecha de publicación: 5 últimos años.

Idioma de publicación: inglés o español.

Especies en las que se realiza el estudio: humanos.

Por otro lado, se analizó el informe EPAR (*European public assessment reports*) del fármaco⁹, con el fin de seleccionar todos los artículos que fueron utilizados por la Agencia Europea del Medicamento para aprobar su autorización de comercialización.

Se evaluó el coste de los diferentes antidiabéticos orales en base a sus dosis diarias definidas (DDD). Se consideró el precio de venta del laboratorio (PVL) disponible en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2013⁸. Para aquellos principios activos que tuvieran diferentes presentaciones, como el caso de los genéricos, se consideró el coste de la presentación más económica.

Resultados

La búsqueda inicial en Pubmed® mostró un total de 86 artículos. El 84,9% habían sido realizados en humanos y publicados en los últimos 5 años, y de ellos, en 66 artículos (86,3%) su redacción era en inglés o español. Se identificaron 7 ensayos clínicos aleatorizados: 2 donde la dapagliflozina se evaluó en monoterapia^{10,11} y 5 en terapia combinada con otros antidiabéticos¹²⁻¹⁶. Los pacientes incluidos en dichos ensayos eran adul-

tos (18-77 años), con inadecuado control de glucemia ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$) y la mayoría con un índice de masa corporal (IMC) $\leq 45 \text{ kg/m}^2$; se excluyeron aquellos con insuficiencia renal grave.

Eficacia

Dapagliflozina se comparó frente a placebo en seis ensayos clínicos: dos en monoterapia en 840 pacientes^{10,11}; y en otros cuatro se comparó como tratamiento combinado con metformina, una sulfonilurea (glimepirida), una tiazolidinediona o insulina, en los que se incluyeron un total de 2.370 pacientes¹²⁻¹⁵. En un séptimo estudio, se comparó frente a un fármaco activo, una sulfonilurea (glipizida), ambos combinados con metformina, en 814 pacientes¹⁶.

En la tabla 1 se describen las características de estos 7 ensayos. En todos ellos, la variable principal de eficacia fue la reducción de la concentración sanguínea de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Como variables secundarias principalmente se analizaron la reducción del peso corporal y los niveles de glucosa plasmática en ayunas. No se realizaron estudios a largo plazo, la mayoría de ellos presentaban una duración de 24 semanas.

Monoterapia

En la tabla 2 se describe la eficacia de los ensayos clínicos que evaluaron dapagliflozina en monoterapia frente a placebo en pacientes que no habían recibido previamente tratamiento para la DM2.

Se observó una reducción del peso corporal respecto a placebo de 1 kg en el primer ensayo, aunque no fue estadísticamente significativa y de 1,73 kg en el segundo (estadísticamente significativa).

Terapia combinada

En la tabla 3 se describe la eficacia de los ensayos clínicos realizados con dapagliflozina en combinación con otros antidiabéticos orales:

- Con metformina: 546 pacientes que estaban recibiendo metformina ($\geq 1.500 \text{ mg/día}$) con inadecuado control de la glucemia (HbA_{1c} 7-10%) fueron asignados a recibir distintas dosis de dapagliflozina (2,5; 5 ó 10 mg) o placebo asociados a metformina¹².
- Con glimepirida (sulfonilurea): 597 pacientes con inadecuado control de la DM2 (HbA_{1c} 7-10%) pasaron a recibir placebo o dapagliflozina (2,5; 5 ó 10 mg) junto con glimepirida 4 mg/día¹³.
- Con pioglitazona (tiazolidindiona): pacientes con DM2 naive o en tratamiento con metformina, sulfonilurea o tiazolidindiona inadecuadamente controlados (HbA_{1c} 7-10%) en una primera fase se les optimizó la dosis de pioglitazona durante 10 semanas: los pacientes que tomaban pioglitazona mantuvieron su dosis, mientras que al resto se les cambió su tratamiento antidiabético previo a pioglitazona 30 ó 45 mg. Posteriormente, todos ellos fueron aleatorizados en los siguientes grupos: dapagliflozina 5mg (n=141), 10mg (n=140) o placebo (n=139) durante 24 semanas, con un periodo de extensión de otras 24. Las variables estudiadas se midieron en la semana 24 y en la 48¹⁴.
- Con insulina: 808 pacientes con DM2 inadecuadamente controlada (HbA_{1c} 7-10,5%) con insulina $\geq 30U$ y hasta 2 antidiabéticos orales más, se aleatorizaron a recibir placebo, dapagliflozina 2,5, 5 ó 10 mg durante 24 semanas, seguido de otro periodo de extensión de 24 semanas¹⁵.

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos en los que se evaluó la eficacia y seguridad de dapagliflozina

Diseño	N	Características de los pacientes	Comparadores	Dosis de dapagliflozina	Variables
R, DC, PC, M, paralelo ¹⁰	558	Inadecuado control con dieta y ejercicio	Dapagliflozina vs placebo	2,5; 5 ó 10 mg	HbA_{1c} , GPA, P
R, DC, PC, M, paralelo ¹¹	282	Naive	Dapagliflozina vs placebo	1; 2,5 ó 5 mg	HbA_{1c} , GPA, P, $HbA_{1c} \leq 7\%$, CC
R, DC, PC, M, paralelo ¹²	546	Inadecuado control con metformina	Dapagliflozina vs placebo	2,5; 5 ó 10 mg	HbA_{1c} , GPA, P, $HbA_{1c} \leq 7\%$, $HbA_{1c} \geq 9\%$
R, DC, PC, M, paralelo ¹³	597	Inadecuado control con glimepirida	Dapagliflozina vs placebo	2,5; 5 ó 10 mg	HbA_{1c} , GPA, P, $HbA_{1c} \leq 7\%$
R, DC, PC, M, paralelo ¹⁴	420	Inadecuado control con pioglitazona	Dapagliflozina vs placebo	5 ó 10 mg	HbA_{1c} , GPA, GPP, P
R, DC, PC, M ¹⁵	808	Altas dosis de insulina	Dapagliflozina vs placebo	2,5; 5 ó 10 mg	HbA_{1c} , GPA, P, dosis insulina
R, DC, AC, M, no inferioridad ¹⁶	814	Inadecuado control con metformina	Dapagliflozina vs Glipizida	2,5; 5 ó 10 mg	HbA_{1c} , P, $\downarrow P \geq 5\%$ hipoglucemias

N= número de pacientes; R= randomizado; DC= doble ciego; PC= placebo vs control; AC= fármaco activo vs control; M= multicéntrico; HbA_{1c} = Hemoglobina A_{1c} ; GPA= glucosa plasmática en ayunas; GPP= glucosa plasmática posprandial; P=peso corporal; $HbA_{1c} \leq 7\%$ = proporción de pacientes que alcanzan $HbA_{1c} \leq 7\%$; CC= cambios en la circunferencia de la cintura.

Tabla 2. Efectividad de dapagliflozina en monoterapia

	N		Duración (Sem)	Hb A _{1c} (%)					
	Total	P		Dapagliflozina 5 mg	10 mg	P	D	Δ (D vs. P)	p
Ferrannini 2010 ¹⁰	558	75	-	185	24	-0,23 (-0,43 a -0,02)	-0,89 (-1,10 a -0,67)	-0,66	<0,0001
Bailey 2012 ¹¹	282	68	68	-	24	-0,02 (-0,22 a 0,25)	-0,82 (-1,06 a -0,58)	-0,80	<0,0001

N= número de pacientes; P= placebo; Sem= semanas; Hb: hemoglobina; D= dapagliflozina.

Tabla 3. Efectividad de dapagliflozina en combinación con otros antidiabéticos

	N			Duración (Sem)	Hb A _{1c} (%)			p
	Tot	P/C	D		P/C	D	Δ (C vs. P)	
Bailey 2010 ¹²	546	137	135	24	-0,3 (-0,16 a -0,44)	-0,84 (-0,70 a -0,98)	-0,54	<0,0001
Strojek 2011 ¹³	597	145	151	24	-0,13	-0,82	-0,69	<0,0001
Rosenstock 2012 ¹⁴	420	139	140	24	-0,42 (-0,34 a -0,5)	-0,97 (-0,89 a -1,05)	-0,55	<0,0001
Wilding 2012 ¹⁵	808	197	196	24	-0,39	-0,96	-0,60	<0,001
Nauck 2011 ¹⁶	814	408	406	52	-0,52 (-0,44 a -0,60)	-0,52 (-0,44 a -0,60)	0	>0,05

Tot: total, P/C: placebo/control, D= dapagliflozina; Sem: semanas; Hb: hemoglobina.

– Con metformina vs glipizida: 814 pacientes en tratamiento con metformina, en monoterapia o combinada con otros antidiabéticos orales, con mal control de la glucemia (Hb A_{1c} >6,5 y ≤10%) fueron aleatorizados a recibir dosis ascendentes de dapagliflozina o glipizida durante 52 semanas, manteniendo únicamente la metformina del tratamiento previo. Las dosis de ambos fueron 2,5, 5 ó 10 para dapagliflozina, y 5, 10 ó 20 mg para glipizida¹⁶.

La reducción del peso observada (dapagliflozina vs. placebo/control) fue: -2,9 kg vs. 0,9¹²; -2,26 vs. -0,72¹³; -0,14 vs. 1,64¹⁴; -1,61 vs 0,43¹⁵ y -3,22 vs 1,44¹⁶.

Seguridad

En la tabla 4 se describen los principales efectos adversos de dapagliflozina descritos en los distintos ensayos clínicos.

En monoterapia, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en hipoglucemia ni hipotensión en los pacientes tratados con dapagliflozina frente a placebo, pero sí en una mayor incidencia de infecciones genitourinarias^{10,11}. En terapia combinada, la incidencia de infecciones genitourinarias e hipotensión fue mayor para dapagliflozina en comparación con placebo¹²⁻¹⁵; y

Tabla 4. Principales efectos adversos de dapagliflozina

		Hipoglucemia (dapagliflozina vs placebo)	Infección del tracto urinario (dapagliflozina vs placebo)	Infección genital (dapagliflozina vs placebo)	Hipotensión (dapagliflozina vs placebo)
M	Ferrannini 2010 ¹⁰	2,9% vs 2,7%	5,7% vs 4,0%	12,9% vs 1,3%	1,4% vs 1,3%
	Bailey 2012 ¹¹	1,5% vs 0,0%	2,9% vs 1,5%	2,9% vs 2,9%	1,5% vs 0,0%
C	Bailey 2010 ¹²	4% vs 3%	8% vs 8%	9% vs 5%	0% vs <1%
	Strojek 2011 ¹³	7,9% vs 4,8%	5,3% vs 6,2%	6,6% vs 0,7%	0,7% vs 0,0%
	Rosenstock 2012 ¹⁴	0,0% vs 0,7%	5,0% vs 7,9%	8,6% vs 2,9%	-
	Wilding 2012 ¹⁵	53,6% vs 51,8%	10,2% vs 5,1%	10,7% vs 2,5%	1,5% vs 1,0%
	Nauck* 2011 ¹⁶	3,4% vs 39,7%	10,8% vs 6,4%	12,3% vs 2,7%	1,5% vs 0,7%

M: monoterapia; C: combinación.

*Nauck et al comparan dapagliflozina vs glipizida, en lugar de placebo.

Tabla 5. Coste de todos los antidiabéticos disponibles en España

Principio activo	DDD (mg)	Coste/unidad (€)	Coste de la DDD (€)	Coste anual DDD (€)
Metformina	2000	0,0388	0,0913	33,3224
Glibenclamida (gliburida)	10	0,0209	0,0418	15,2570
Gliclazida liberación prolongada	60	0,0933	0,1867	68,1333
Glimepirida	2	0,0849	0,0849	30,9946
Glipizida	10	0,0345	0,0690	25,1850
Gliquidona	60	0,0963	0,1927	70,3233
Pioglitazona	30	1,0743	1,0743	392,1143
Repaglinida	4	0,0622	0,2489	90,8444
Nateglinida	360	0,4356	0,8712	317,9845
Saxagliptina	5	1,9982	1,9982	729,3482
Sitagliptina	100	1,9982	1,9982	729,3482
Linagliptina	100	1,9982	1,9982	729,3482
Vildagliptina	100	0,9991	1,9982	729,3482
Dapagliflozina	10	1,9982	1,9982	729,3482

DDD: dosis diaria definida.

significativamente inferior la aparición de hipoglucemias al compararse con glipizida¹⁶. Otros efectos adversos leves fueron: nasofaringitis, dolor de espalda, náuseas, hipertensión y gripe. Se describió un caso de cáncer de vejiga en combinación con pioglitazona¹⁴.

Coste

En la tabla 5 se representa el coste de todos los antidiabéticos orales disponibles en España a 1 de marzo de 2014⁸.

El coste anual de la dapagliflozina fue 729,35 euros.

Discusión

Dapagliflozina es el primer antidiabético que actúa mediante la inhibición del co-transportador SGLT2, lo que permite reducir la reabsorción renal de glucosa. Se ha aprobado su uso en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos. Su asociación con pioglitazona está contraindicada debido a su posible aunque improbable relación, con una mayor incidencia de cáncer de vejiga; su combinación con sulfonilureas o insulina puede motivar ajustes de dosis en estos fármacos y no ha sido estudiado su uso en combinación con agonistas del GLP-1 ni con inhibidores del DDP-4. En los ensayos clínicos publicados, la dapagliflozina utilizada a 10 mg/24 horas consiguió una reducción estadísticamente significativa de la HbA_{1c} al compararla con placebo. Combinada con otros antidiabéticos, dapagliflozina redujo la concentración de HbA_{1c} entre un 0,54 % y un 0,68% más que placebo después de 24 semanas¹²⁻¹⁵; siendo esta diferencia mayor en los estudios en monoterapia (0,66-0,80%)^{10,11}. Estos últimos resultados han sido obtenidos sin utilizar un comparador adecuado (sulfonilureas, pioglitazona,

gliptinas), lo que ha llevado a las agencias reguladoras a que únicamente sea financiada su indicación en terapia combinada¹⁸. En el único ensayo clínico que dapagliflozina no se comparó con placebo, sino con una sulfonilurea (glipizida), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas; ambos fármacos redujeron la concentración de HbA_{1c} un 0,52 % después de 52 semanas¹⁶, con una diferencia entre grupos de 0,00 (IC95%: -0,11 a 0,11). Sin embargo, aunque esta variable de eficacia (HbA_{1c}) se correlaciona con la aparición de complicaciones, no es un resultado clínico de la salud del paciente¹⁹. De ahí que como variable secundaria se registrara la reducción del peso corporal en la mayoría de los ensayos, donde dapagliflozina mostró cierto beneficio (reducción 1,0-2,0 kg vs. placebo y reducción 4,6 vs. glipizida). Aún más interesante hubiera sido que esta eficacia se hubiese medido en términos de morbi-mortalidad; sin embargo, en los ensayos no se registraron resultados directos en salud.

En cuanto a la seguridad, los principales efectos adversos de dapagliflozina fueron hipoglucemias, hipotensión e infecciones genitourinarias. Estas últimas, aunque frecuentes, consiguieron resolverse en la mayoría de los casos con el tratamiento habitual y no supusieron una interrupción del tratamiento con el antidiabético. Cabe destacar la baja aparición de hipoglucemias en comparación con el tratamiento con sulfonilureas¹⁶. Sin embargo, la corta duración de los ensayos clínicos y la escasa experiencia de uso suponen una incertidumbre sobre una posible mayor incidencia de cáncer de vejiga a largo plazo⁴, efecto que deberá ser evaluado en estudios fase IV post-comercialización.

Respecto al posicionamiento de dapagliflozina por las distintas agencias reguladoras, el *National Health System*

concluye que no está claro su lugar en la farmacoterapia de la DM2²⁰. Podría ser una opción para pacientes en los que la insulino-terapia modifica considerablemente su calidad de vida o para aquellos pacientes en los que la pérdida de peso les supusiera un importante beneficio. También podría tener un papel en pacientes que requieren un escalado de dosis de insulina a pesar de utilizar otros antidiabéticos orales. Puesto que la eficacia de dapagliflozina depende de la función renal, no recomiendan su uso con un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73m². Por otro lado, el *Scottish Medicines Consortium* ha limitado el uso de dapagliflozina a su combinación con metformina, cuando la metformina sola, con dieta y ejercicio no proporciona un control glucémico adecuado, y las sulfonilureas no son apropiadas²¹. Debido a la falta de un robusto análisis económico, no aprobaron su uso en combinación con insulina.

La Sociedad Española de Diabetes (SED) aún no ha incluido a la dapagliflozina en sus guías de tratamiento debido a su reciente comercialización²². Las últimas guías publicadas establecen un algoritmo de tratamiento en función de la HbA_{1c}. Así, en pacientes con HbA_{1c} entre 6,5-8,5% se recomienda iniciar con metformina con titulación de dosis para favorecer la tolerancia. En caso de intolerancia o contraindicación se sustituirá por otro antidiabético, pero si no se alcanza el objetivo deseado en 3 meses se recomienda la terapia combinada. La SED propone como primera alternativa el uso de sulfonilureas, al igual que el NHS Scotland¹⁹. Su inconveniente es el riesgo de hipoglucemias, para ello plantean una titulación cuidadosa de dosis con gliclazida de liberación prolongada o glimepirida, benclamida o clorpropamida. Otro efecto no deseable es la asociación de las sulfonilureas con un incremento del peso corporal²³. La dapagliflozina presenta en baja frecuencia estas complicaciones, al igual que ocurre con los fármacos propuestos como segunda alternativa por la SED: los inhibidores de la DPP-4²⁴. La SED destaca como principal limitación de esta familia de hipolipemiantes la falta de experiencia de uso a largo plazo. Las guías sitúan como tercera y cuarta alternativas a las glinidas y las tiazolidindionas, respectivamente.

La Organización Mundial de la Salud estimaba que en 2012 había en el mundo 347 millones de personas con diabetes mellitus, de las cuales un 90% presentaban el tipo 2, y advierte que las muertes por diabetes se multiplicarán por dos en 2030²⁵. De ahí, la importancia de cada avance en su manejo. Sin embargo, según la evidencia disponible parece que la aparición de la nueva familia de antidiabéticos orales que inhiben el co-transportador SGLT2 no aporta ventajas respecto a la farmacoterapia de la DM2 ya existente. Además de no recomendarse su utilización en pacientes con insuficiencia renal ni mayores de 75 años³, su falta de experiencia de uso, la ausencia de importantes beneficios clínicos y su elevado coste hacen necesario restringir su utilización

a su combinación con metformina en pacientes muy seleccionados, posiblemente con un perfil de uso similar al del los DPP-4.

Bibliografía

1. 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.
2. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol*. 2010;26:331-8.
3. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios: Forxiga. Ficha técnica [Acceso en marzo 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf
4. Advisory Committee, 2011. Silver Spring: U. S. Food and Drugs Administration. [Acceso en marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/DOCS/ADVISORYCOMMITTEES/COMMITTEESMEETINGMATERIALS/DRUGS/ENDOCRINOLOGICANDMETABOLICDRUGSADVISORYCOMMITTEE/UCM262994.PDF>
5. FDAnewsrelease(888-INFO-FDA), 2014. Silver Spring: U. S. Food and Drugs Administration. [Acceso en marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm381053.htm>
6. Wright EM, Turk E. The sodium/glucose cotransport family SLC5. *Eur J Physiol*. 2004;447:510-8.
7. Carlos Crespo, Max Brosa, Aitana Soria-Juan, Alfonso Lopez-Alba, Noemí López-Martínez, Bernat Soria. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECAID: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes) *Av Diabetol*. 2013;29:182-9.
8. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2013. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 2013.
9. European Public Assessment Reports: Forxiga (documento en internet). Londres: European Medicines Agency; 1995 [acceso en febrero 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002322/WC500136025.pdf
10. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2217-24.
11. 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.
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(9733):2223-33.
13. Strojek K, Yoon KH, Hruby 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.
14. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1473-8.
15. Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al; Dapagliflozin 006 Study Group. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156(6):405-15.

16. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2015-22.
17. 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.
18. Informes 2014: dapagliflozina. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos.
19. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-12.
20. New Drug Evaluation, N° 121. Dapagliflozin. Regional Drug and Therapeutics Center. London: 2012. National Health System.
21. Dapagliflozin 5 mg and 10 mg film-coated tablets (Forxiga®). Scottish Medicines Consortium. Glasgow: 2012. National Health System Scotland.
22. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al; Sociedad Española de Diabetes. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Rev Clin Esp*. 2011;211(3):147-55.
23. Belcher G, Lambert C, Edwards G, Urquhart R, Matthews DR. Safety and tolerability of pioglitazone, metformin, and gliclazide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;70(1):53-62.
24. Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2007;61(1):171-80.
25. World Health Organization. Diabetes. WHO Technical Report Series #312. Geneva: 2012.