

24/08/2015

SIM EXPRESS

Información dirigida a los profesionales de la salud

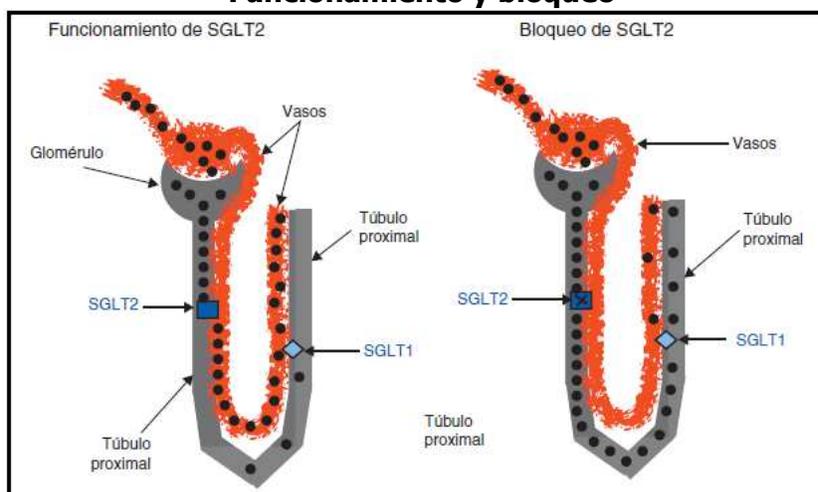
Dapagliflozina

Antidiabético. Código ATC: A10BX09

Mecanismo de acción

Dapagliflozina inhibe el cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2, siglas en inglés)¹, de este modo, reduce la reabsorción de la glucosa filtrada, disminuye el umbral renal de la glucosa y aumenta su excreción urinaria. (Gráfico N° 1)

**Gráfico N° 1. Cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.
Funcionamiento y bloqueo**



El esquema de la izquierda representa la filtración glomerular de glucosa (círculos negros) y su reabsorción en el túbulo proximal por el cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) y una pequeña cantidad por los SGLT1, por lo que no hay glucosa en la orina. El esquema de la derecha representa lo que ocurre cuando se inhibe el SGLT2, con lo que la glucosa no es reabsorbida por el SGLT2, sólo una pequeña cantidad por SGLT1 y se elimina por la orina.

Fuente: Ascaso JF. Diabetes mellitus tipo 2: nuevos tratamientos. Med Clin (Barc). 2013.

La evidencia muestra que la *dapagliflozina* proporciona mejoras significativas en la HbA1c, la glucemia en ayunas, y reducciones estadísticamente significativas en el peso cuando se usa sólo o en combinación con otros agentes hipoglucemiantes, incluyendo metformina,

¹ El cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) se encuentra principalmente en el riñón y es el transportador predominante responsable de la reabsorción de la glucosa tras la filtración glomerular para devolverla a la circulación.

pioglitazona, glimepirida, sitagliptina (con o sin metformina), o insulina (con o sin otro tratamiento antidiabético oral). Sin embargo, hay un mayor riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con insulina o secretagogos de insulina.

En monoterapia, la *dapagliflozina* produjo reducciones en la glucemia en ayunas a la semana luego de iniciar el tratamiento y una mejoría continua hasta la semana 24.

Dosificación

Adultos

Dosis inicial: 5 mg vía oral (VO), una vez al día, administrada por la mañana con o sin alimentos.

Ajuste de dosis: puede aumentarse a 10 mg VO, una vez al día, dependiendo del control glucémico y si la dosis previa fue bien tolerada.

Antes de iniciar el tratamiento, valorar la función renal. Si fuera necesario, corregir la depleción de volumen antes de iniciar el tratamiento.

Niños

La seguridad y eficacia no ha sido determinada en pacientes pediátricos.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis. No obstante, una mayor proporción de pacientes de más de 65 años experimentaron reacciones adversas relacionadas con depleción de volumen y daño renal durante los ensayos clínicos.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal leve (Velocidad de Filtración Glomerular (VFG) estimada de 60 mL/min/1,73 m² o mayor).

No debería iniciarse el tratamiento en pacientes con VFG menor a 60 mL/min/1,73 m². Si la VFG disminuye persistentemente por debajo de 60 mL/min/1,73 m² durante el tratamiento, la *dapagliflozina* debería ser discontinuada.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa. No obstante, la seguridad y eficacia de *dapagliflozina* no se ha establecido en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Farmacocinética

Absorción: la biodisponibilidad oral es de 78%, luego de la administración de una dosis de 10 mg.

Distribución: la unión a proteínas es de 91%, aproximadamente, y no se afecta por insuficiencia renal ni hepática.

Metabolismo: es extensamente metabolizada en el hígado, principalmente por la enzima UGT1A9. El metabolito es dapagliflozina-3-O-glucurónido (inactivo). El metabolismo mediado por el Cit. P450 es una vía metabólica minoritaria.

Excreción: renal; 75%, menos del 2% como droga sin cambios. Heces; 21%, el 15% como droga sin cambio.

Tiempo de vida media: 12,9 hs.

Efectos adversos

Efectos cardiovasculares: hipotensión, hipovolemia.

Efectos endócrinos/metabólicos: dislipemia (2,1-2,5%), hiperfosfatemia (1,7%).

Se notificaron casos de hipoglucemia, aumento de LDL colesterol. Se han reportado casos graves de cetoacidosis diabética en pacientes que se encontraban en tratamiento con estos medicamentos, la mayoría de los cuales requirieron hospitalización del paciente. Un tercio de los casos notificados hasta la fecha ocurrieron en pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1, indicación no autorizada. En muchos de los pacientes la presentación del cuadro clínico fue inusual, con ascensos moderados de los niveles de glucosa en sangre (niveles por debajo de los 250 mg/dl), sin hiperglucemia concomitante como es habitual en la cetoacidosis diabética, incluso en algún paciente llegó a producirse hipoglucemia. Esta presentación atípica puede retrasar el diagnóstico.

Efectos gastrointestinales: constipación (1,9-2,2%), náuseas (2,5-2,8%).

Efectos hematológicos: aumento del hematocrito (1,3%).

Efectos inmunológicos: reacciones de hipersensibilidad severa (0,3%), incluyendo reacciones cutáneas severas, anafilaxia, angioedema.

Efectos musculoesqueléticos: dolor de espalda (3,1- 4,2%). Dolor en las extremidades (1,7-2%).

Se notificaron fracturas óseas en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada.

Efectos renales: disuria (1,6-2,1%), aumento de la frecuencia de la micción (2,9-3,8%), tumor maligno de vejiga (0,17%). Enfermedades infecciosas del tracto urinario, incluyendo cistitis, pielonefritis, infecciones del tracto urinario por *Escherichia coli*, trigonitis, uretritis, infecciones del riñón, prostatitis (4,3-5,7%).

Se notificaron casos de insuficiencia renal, aumento de la creatinina sérica, y disminución de la filtración glomerular. Se reportaron reacciones adversas relacionadas a la depleción de volumen, deshidratación, hipovolemia, hipotensión e hipotensión ortostática. Los pacientes con insuficiencia renal, de edad avanzada y los que se administran diuréticos del asa tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones adversas.

Efectos reproductivos: infecciones genitales micóticas (4,8-5,7%), los pacientes que tiene antecedentes de enfermedad micótica genital tienen mayor riesgo.

Infección micótica genital femenina, incluyendo infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, candidiasis vaginal, vulvovaginitis, infección genital, candidiasis genital, infección genital por hongos, vulvitis, infección del tracto genitourinario, absceso vulvar, vaginitis bacteriana (6,9-8,4%).

Infección genital masculina, incluyendo balanitis, infección genital por hongos, balanitis por *Candida* spp., candidiasis genital, infección del pene, balanopostitis, balanopostitis infecciosa, infección genital, postitis (2,7-2,8%).

Efectos respiratorios: nasofaringitis (6,3-6,6%)

Otros efectos: influenza (2,3-2,7%). Se presentó deshidratación relacionada a la depleción de volumen.

Embarazo

Se desconoce si *dapagliflozina* atraviesa la placenta.

Dapagliflozina ha sido clasificada, **según la FDA**, como **Categoría C en el embarazo en todos los trimestres** (estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no existen estudios adecuados en la mujer embarazada).

En base a estudios en animales, la *dapagliflozina* puede afectar el desarrollo y la maduración renal. Esos resultados se correlacionaron con la exposición al fármaco durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Los fabricantes recomiendan el uso del fármaco durante el embarazo, sólo si el potencial beneficio de la madre es mayor a los riesgos potenciales del feto.

Lactancia

La evidencia disponible y/o el consenso de expertos no son concluyentes para determinar el riesgo para el niño cuando se utiliza durante la lactancia.

No se han realizado estudios con *dapagliflozina* en la lactancia, y se desconoce si pasa a la leche materna humana. Sin embargo, este fármaco se excreta en la leche de ratas a niveles 0,49 veces mayor que el determinado en el plasma materno, lo que resultó en riesgo para los riñones en desarrollo (dilataciones tubulares y pélvicas renales). Debido a la falta de información sobre la seguridad en humanos y el potencial de efectos adversos en el lactante, se recomienda que, se suspenda la lactancia materna o la administración de *dapagliflozina*, considerando la importancia del medicamento para la madre.

Precauciones

- Su uso no está recomendado en pacientes con cáncer de vejiga, ni con antecedente de esta enfermedad. Se desconoce el riesgo de recurrencia; previo al tratamiento, deben contraponerse los beneficios del control glucémico con el riesgo de recurrencia de la neoplasia.
- Puede desarrollarse cáncer de vejiga, de nuevo inicio.
- Puede predisponer a infección micótica genital, existe mayor riesgo en pacientes con antecedentes, por ello se recomienda el control.
- En el uso concomitante con insulina o secretagogos de insulina, puede ocurrir hipoglucemia, y ser necesario ajustar la dosis.
- Puede producirse aumento de LDL colesterol, se recomienda monitorear los parámetros lipídicos.
- Su uso no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada (VFG estimada entre 30 y menos de 60 mL/min/1,73 m²).
- En la insuficiencia renal se recomienda el seguimiento del paciente ya que puede ocurrir aumento de la creatinina sérica, disminución de la VFG estimada, y eventos adversos relacionados con la función renal. El riesgo es mayor en pacientes con disfunción renal preexistente y en ancianos.
- Evaluar la volemia antes del tratamiento, dado que puede producir hipotensión sintomática; el riesgo es mayor en pacientes con función renal deficiente (VFG estimada < a 60 mL/min/1,73 m²), de edad avanzada o que consumen diuréticos del asa. Se recomienda el seguimiento y control del paciente.
- Realizar la determinación de cuerpos cetónicos en pacientes en tratamiento con *dapagliflozina* que desarrollen síntomas sugestivos de cetoacidosis diabética (por ejemplo: náuseas, vómitos, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, marcado cansancio, somnolencia), incluso cuando los niveles de glucemia no sugieran el diagnóstico.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a *dapagliflozina* o a alguno de los componentes del producto.
- Pacientes en diálisis.
- Enfermedad renal en estado terminal.

- Insuficiencia renal severa (VFG estimada menor a 30 mL/min/1,73 m²).

Indicaciones Terapéuticas

Usos aprobados por la ANMAT

Para mejorar el control glucémico en adultos de 18 años o más con diabetes tipo 2.

Como monoterapia: en pacientes en los que se considera inadecuado el uso de metformina debido a problemas de intolerancia, cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no son suficientes para conseguir un control glucémico adecuado.

Tratamiento adicional: en combinación con otros hipoglucemiantes (incluida la insulina) cuando éstos, junto a una dieta y ejercicio, no son suficientes para conseguir un control glucémico adecuado.

Usos aprobados por la FDA

Para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2, en combinación con dieta y ejercicio. No está recomendada para el tratamiento de la cetoacidosis diabética ni para el uso en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Nombre comercial: Forxiga[®] **Laboratorio:** Bristol Myers Squibb

Bibliografía

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. 19/06/2015. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.htm

- ANMAT. Disposición N° 5602/13. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2013/Dispo_5602-13.pdf

- Ascaso JF. Diabetes mellitus tipo 2: nuevos tratamientos. Med Clin (Barc). 2013. Disponible en: [http://www.elsevier.es/eop/S0025-7753\(13\)00460-0.pdf](http://www.elsevier.es/eop/S0025-7753(13)00460-0.pdf)

- Micromedex Inc-2014