



Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 y diabetes mellitus tipo I. Revisión de uso en esta indicación *off label*.

Dra. Maite Inthamoussu, Florencia Galarraga

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es un trastorno metabólico crónico caracterizado por la ausencia de funcionalidad de células β pancreáticas, encargadas de la secreción de insulina. [1]

Los objetivos del tratamiento incluyen alcanzar un adecuado control metabólico, prevenir complicaciones y mantener o mejorar la calidad de vida de los pacientes. [2]

Dada la fisiopatología de la enfermedad, para el tratamiento farmacológico de la DM1 la guía de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en su última edición correspondiente al año 2020, recomienda insulina como tratamiento de primera línea. Clásicamente, el régimen de insulinoterapia se caracteriza por múltiples inyecciones de insulina prandial y basal, o infusión continua subcutánea con el fin de lograr un control estricto de la glicemia (evidencia A). [2]

A pesar de este régimen intensivo, existen pacientes que no alcanzan un buen control metabólico, por lo que se ha estudiado la eficacia de la adición de diferentes antidiabéticos orales y parenterales a la insulinoterapia, dentro de ellos metformina, agonistas de receptor de GLP-1, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), entre otros.

Centrándose en estos últimos, los inhibidores de SGLT-2 son inhibidores selectivos y reversibles dicho transportador, localizado casi exclusivamente en la porción proximal del túbulo renal. En condiciones fisiológicas, este cotransportador se encarga de la reabsorción de glucosa plasmática filtrada. Producto de su inhibición, disminuye la reabsorción de glucosa con el consiguiente aumento de su eliminación y reducción de concentraciones plasmáticas. [1]

Se encuentran indicados según ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 en casos de mal control metabólico en monoterapia cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o añadido a otros fármacos. [3, 4, 5]



La última edición de la guía de práctica clínica de la ADA los propone como fármacos a tener en cuenta en pacientes que no logran un adecuado control metabólico con dosis óptimas de insulina, puntualizando que los riesgos y beneficios de estos fármacos deben seguir siendo evaluados en estos pacientes. [2]

Cabe destacar que en las fichas técnicas de la Food and Drug Administration (FDA) de estos fármacos no se recomienda su uso en DM1. [6, 7, 8]

En Uruguay, se cuenta con empagliflozina (Jardiance®, Boehringer Ingelheim) en presentaciones de 10 o 25 mg, combinación a dosis fijas de empagliflozina 10 mg con metformina 850 mg (Jardiance Duo®, Boehringer Ingelheim) y dapagliflozina 10 mg (Forxiga®, Astrazeneca). Se destaca que estos medicamentos no pertenecen al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM). [9]

Eficacia de inhibidores de SGLT2 en DM1

La evidencia acerca de la eficacia de estos fármacos en el tratamiento de la DM1 surge de dos ensayos clínicos *Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1)* y *Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes (EASE)*.

DEPICT-1 es un ensayo clínico fase 3, doble-ciego, multicéntrico (143 ciudades, 17 países) publicado en 2017, que comparó la eficacia y seguridad de dapagliflozina 5 mg vs dapagliflozina 10 mg o placebo en conjunto con insulinoterapia. Se incluyeron 833 adultos (edad media 42,5 años) con DM1 (tiempo de evolución media 20,3 años), con mal control metabólico definido como HbA1c en el screening de 7,7-11% y en la randomización 7,5-10,5% (HbA1c media de 8,53%), con una prescripción de insulina de 12 meses o más previo al enrolamiento (insulina total diaria > 0,3 UI/kg por más de 3 meses antes del screening), péptido C menor a 0,7 ng/mL e IMC mayor o igual a 18,5 kg/m² (IMC medio 28,3 kg/m²). La variable primaria de eficacia constituyó el cambio de la HbA1c a las 24 semanas. Un total de 758 participantes (91%) completaron el estudio, siendo la principal causa de abandono del estudio la aparición de efectos adversos, 492 (63%) participantes recibían múltiples inyecciones subcutáneas de insulina y el resto infusión continua subcutánea. Se observó una reducción en la HbA1c a la semana 24 de -0,42% en el grupo dapagliflozina 5 mg versus placebo (IC -0,56 a 0,28; p<0,0001), y de -0,45% en el grupo dapagliflozina 10 mg versus placebo (IC -0,58 a -0,31; p<0,0001). A su vez, se destaca una reducción del peso corporal a la semana 24 de -2,96% en el grupo dapagliflozina 5 mg versus placebo (IC -3,63 a -2,28; p<0,0001) y de -3,72% en el grupo dapagliflozina 10 mg versus placebo (IC -4,38 a -3,05; p<0,0001). [10]



En cuanto al segundo ensayo, EASE, incluyó dos ensayos clínicos internacionales multicéntricos, fase 3, randomizados, doble-ciego, controlados con placebo: EASE-2 y EASE-3. El primero (n=730), comparó por 52 semanas empagliflozina 10 mg (n=243) versus 25 mg (n=244) versus placebo (n=243), mientras que el segundo (n=977) comparó por 26 semanas empagliflozina 2,5 mg (n=241), empagliflozina 10 mg (n=248), empagliflozina 25 mg (n=245), versus placebo (n=241). Ambos ensayos fueron financiados por la industria farmacéutica, y contaban con una metodología similar. Se incluyeron adultos (edad media 42 años aproximadamente) con DM1 con un tiempo de evolución mayor a 1 año, en tratamiento con insulina entre 0,3-1,5 UI/kg (media 0,7 UI/kg) bajo múltiples inyecciones diarias o infusión subcutánea continua con una HbA1c entre 7,5-10,0% (media 8,1-8,2%) luego de un periodo de pre-randomización donde recibían tratamiento intensificado con insulina, filtrado glomerular mayor a 30 mL/min/1,73 m², IMC mayor o igual a 18.5 kg/m², péptido-C rápido menor a 0,7 ng/mL. La variable primaria fue el cambio en HbA1c a la semana 26 con respecto a la basal, donde más del 90% de los pacientes completaron el estudio. Se observó una reducción de HbA1c estadísticamente significativa para todos los grupos (en EASE-2 de -0,53% para ambas dosis de empagliflozina; EASE-3 empagliflozina 2,5 mg -0,28%, 10 mg -0,45% y 25 mg -0,52%), la cual fue dependiente de dosis siendo mayor para empagliflozina 10 mg y 25 mg (hasta -0,54%, p<0,0001). En cuanto a la reducción del peso corporal, empagliflozina 10 mg y 25 mg lo reducen en aproximadamente -3,0 kg, diferencia estadísticamente significativa comparada con placebo (p<-0,0001). [11]

Seguridad

Cabe destacar que en estos ensayos analizados, los registros de las variables de seguridad consideradas eran realizados por el participante de forma electrónica.

En el ensayo DEPICT-1, aproximadamente 79% en cada grupo analizado presentó uno o más eventos de hipoglicemia, siendo un 1% severas. La mayoría de los efectos adversos reportados fueron de leve o moderada intensidad, siendo los más frecuentes nasofaringitis, infección del tracto urinario o respiratorio y cefalea. Se observó una mayor incidencia de infección genital baja en los grupos de dapagliflozina, siendo más frecuente en mujeres. Además se produjo un mayor número de eventos de cetoacidosis diabética (CAD) posibles o "cuestionables" en los grupos de tratamiento de dapagliflozina en comparación con placebo (6% vs 2%). [10]

En los estudios EASE, no se observó un riesgo aumentado de hipoglicemia sintomática o severa en dosis de empagliflozina de 2,5 mg, 10 mg y 25 mg. Se reportó una frecuencia mayor de infecciones genitales en los grupos de empagliflozina (EASE-2: 12,8% con 10 mg, 14,3% con 25 mg; EASE-3: 5,4% con 2,5 mg) comparados con placebo (EASE-2



4,3%, EASE-3 2,5%). También se observó una frecuencia mayor de eventos de depleción de volumen en los grupos de empagliflozina (EASE-2: 2,4% con 10 mg, 3,3% con 25 mg; EASE-3: 0,4% con 2,5 mg) versus placebo (EASE-2: 1,7%; EASE-3: 1,2%). Para el resto de las variables de seguridad no se observaron diferencias estadísticamente significativas versus placebo. En relación al riesgo de CAD, se observó una incidencia dependiente de dosis, siendo mayor para el caso de empagliflozina 10 mg y 25 mg comparado con placebo (4,3%, 3,3% y 1,2% respectivamente en EASE-2). La severidad del episodio muestra una tendencia a dosis de empagliflozina 25 mg. Sin embargo, según un subanálisis de las causas de CAD, se encontró que generalmente tenían un factor de riesgo precipitante como enfermedad o infección concomitante, o reducción de la dosis de insulina. [11]

¿Más evidencia?

Recientemente, en el año 2019 Lu J. et al publicaron un metaanálisis cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de los inhibidores de SGLT2 en combinación con insulinoterapia en pacientes con DM1. Se incluyeron 10 ECA (5961 participantes, rango 71-1464 participantes: 2700 placebo versus 3261 inhibidores SGLT2) publicados entre los años 2015 y 2018. El rango de duración del ensayo varió de 12 a 52 semanas. Los fármacos analizados constituyeron canagliflozina, sotagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Los valores medios de HbA1c al inicio de los ensayos eran de 7,54 a 9,9%. En cuanto a la eficacia, los inhibidores del SGLT2 redujeron la HbA1c en un -0,39% (IC 95% -0,43 a -0,36). Asimismo, se observaron reducciones en la dosis de insulina diaria, glucosa plasmática preprandial y peso corporal. La heterogeneidad reportada entre los estudios fue de baja a alta (I² range: 0% a 79.9%).

En relación a la seguridad del tratamiento, se observó un riesgo aumentado estadísticamente significativo de CAD (RR 3.11: IC 95% 2,11-4,58) e infección genital (RR 3.57; IC 95% 2,97-4,29) en los pacientes con inhibidores del SGLT2 comparado con placebo. Este riesgo fue dependiente de dosis. Sin embargo, no se halló un riesgo aumentado de presentar otros efectos adversos en el grupo inhibidores del SGLT2. [12]

Conclusiones

En primer lugar, cabe recordar que la utilización de los inhibidores del SGLT2 en pacientes con DM1 constituye un uso *off label*, es decir, por fuera de la indicación y la FDA no recomienda su uso en estos pacientes.

En relación a la evidencia analizada, los ensayos clínicos mencionados presentan algunas limitaciones:



- Se utilizan dos formas diferentes de administrar la insulina por vía subcutánea, como por ejemplo infusión subcutánea continua, la cual podría presentar menor riesgo de hipoglicemia con un mejor control metabólico ya que no depende de la administración del paciente por su comportamiento similar a la liberación fisiológica de insulina, aunque estos hallazgos han sido contradictorios en varios estudios. [13, 14]
- No se informa significancia estadística en las tablas de características generales de la población (tabla 1), por lo que no podemos conocer si existen diferencias previas al tratamiento entre los grupos
- Un aspecto llamativo de ambos estudios es el registro por parte de los pacientes, de algunas de las variables estudiadas, como por ejemplo glicemia, es importante conocer si esto agregaría sesgo a los estudios.
- Se halló una reducción modesta de los valores de HbA1c. No se informa la proporción de pacientes que alcanzan los valores objetivos del tratamiento de DM1.
- El estudio DEPICT-1 fue financiado y realizado por los investigadores, mientras que los estudios EASE fueron financiados por laboratorio.

En los estudios analizados, se observaron efectos adversos graves y más frecuentes como CAD. Se debe recordar las alertas previas emitidas por las agencias internacionales, sobre el riesgo de cetoacidosis diabética de presentación no habitual, lo cual puede conllevar un riesgo aumentado en estos pacientes. [15]

Por el mecanismo de acción del fármaco, existe un riesgo aumentado de efectos adversos infecciosos en pacientes con una susceptibilidad aumentada.

Es importante recordar, no solo en esta patología, el riesgo de agregar un tratamiento nuevo, con un fármaco nuevo en una patología que viene siendo tratada hace años, y de manera segura aún utilizando fármacos por vía subcutánea. *¿Es válido enfrentar un medicamento nuevo a una patología que ya tiene tratamiento? ¿Es tan notorio el cambio en la adherencia terapéutica al pasar o agregar un tratamiento vía oral?*

Se debe individualizar la terapéutica, realizando un balance riesgo-beneficio riguroso a la hora de decidir prescribir este fármaco en pacientes con DM1 y mal control metabólico a dosis óptimas de insulina. Es necesario continuar investigando este riesgo-beneficio, por ejemplo mediante estudios observacionales que determinen la efectividad y seguridad del tratamiento y exigir que se presente la evidencia de ECA a las agencias reguladoras a nivel internacional para que se evalúe rigurosamente su inclusión en las fichas técnicas.



Bibliografía

- 1) Flórez J. Farmacología Humana. 6ª ed. Barcelona: Elsevier, 2014.
- 2) American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2020;43(Suppl. 1):S98–S110
- 3) Ficha técnica Jardiance.® Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en:https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/114930014/FichaTecnica_114930014.html.pdf 3.
- 4) Ficha técnica Invokana.® Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/113884002/FT_113884002.pdf 4.
- 5) Ficha técnica Forxiga.® Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/112795007/FT_112795007.pdf 5.
- 6) Ficha técnica FDA. Empagliflozina. Disponible en:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/204629s018lbl.pdf
- 7) Ficha técnica FDA. Canagliflozina. Disponible en:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/204042s027lbl.pdf
- 8) Ficha técnica FDA. Dapagliflozina. Disponible en:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202293s003lbl.pdf
- 9) MSP. Formulario Terapéutico de Medicamentos. Disponible en:
<https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/ListadoMedicamentos/servlet/com.listadomedicamentos.listadomedicamentos>
- 10) Dandona P., et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Nov;5(11):864-876.
- 11) Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: the EASE trials. Diabetes Care 2018;41:2560–2569
- 12) Lu J., et al. Effects of sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors in addition to insulin therapy on glucose control and safety outcomes in adults with type 1 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Metab Res Rev. 2019 Oct;35(7):e3169.



- 13) Yeh C., et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012 Sep 4;157(5):336-47.
- 14) Pala L., Dicembrini I., Mannucci L. Continuous subcutaneous insulin infusion vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetologica* volume 56, pages973–980(2019)
- 15) De Santis A., Galarraga F., Dominguez V. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2: alertas de seguridad emitidas desde su comercialización. Unidad de Farmacovigilancia. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Disponible en:
http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/alerta_GLIFLOZINAS_FV.pdf