



emantia zabal zazu
MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINNTZA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

50
URTE
AÑOS

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Resultados a largo plazo del tratamiento de pacientes diabéticos tipo 2 con iSGLT2.

Estudio en vida real en consultas de endocrinología

Autor:
Helena Sabina Nisa Martínez
Director/a:
Fernando Goñi Goicoechea

© 2019, Helena Sabina Nisa Martínez

Leioa, 17 de Abril de 2019

INDICE

1.	RESUMEN.....	1
2.	INTRODUCCIÓN	2
2.1.	MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	2
2.2.	FARMACOS EN DM2.....	3
2.2.1.	Cotransportadores de sodio-glucosa y sus inhibidores.	4
3.	OBJETIVOS	6
3.1.	OBJETIVO PRINCIPAL.....	6
3.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS	6
4.	MÉTODOS	6
4.1.	DISEÑO	6
4.2.	POBLACIÓN A ESTUDIO.....	7
4.2.1.	Criterios de inclusión en el estudio	7
4.2.2.	Criterios de exclusión en el estudio	7
4.2.3.	Criterios de salida.....	7
4.3.	ANÁLISIS DE DATOS.....	8
4.4.	FUENTES DE INFORMACIÓN.....	8
5.	RESULTADOS.....	10
5.1.	HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbA1C).....	11
5.2.	PESO CORPORAL.....	12
5.3.	TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA Y DIASTÓLICA	13
5.4.	TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO CONCOMITANTE.....	13
5.4.1.	Resultados en pacientes no tratados con insulina	14
5.4.2.	Resultados en pacientes tratados con insulina	15
5.5.	TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO.....	16

5.6.	INFECCIÓN GENITAL Y DEL TRACTO URINARIO.....	16
5.7.	SUSPENSIÓN DE TRATAMIENTO	18
6.	DISCUSIÓN	18
7.	CONCLUSIONES	23
8.	BIBLIOGRAFÍA	24

1. RESUMEN

La DM2 es un problema grave de salud, de carácter crónico y progresivo. Su tratamiento se fundamenta en prevenir y controlar las complicaciones vasculares mediante el control de los factores de riesgo, tales como los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), el peso corporal y la tensión arterial. Los iSGLT2 son unos fármacos de aparición reciente capaces de mejorar el control metabólico mediante la reducción de estos factores.

Este trabajo tiene como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de este grupo farmacológico en la práctica clínica habitual en una consulta de endocrinología.

Para ello, se recogieron los datos de 168 pacientes tratados con iSGLT2 durante un año y se realizó una revisión bibliográfica para comparar los resultados con los estudios publicados más relevantes. Se evaluaron los efectos beneficiosos a nivel de evolución de HbA1c, peso corporal y tensión arterial utilizando el programa estadístico SPSS y se valoró la incidencia de infecciones genitourinarias y la tasa de abandonos. Además, se analizaron las características de los pacientes y su medicación concomitante y se valoraron por separado los resultados en pacientes con tratamiento con insulina y los no insulinizados.

Este trabajo concluye confirmando los excelentes resultados publicados en los ensayos clínicos controlados y demostrando que los iSGLT2 son una buena herramienta terapéutica en la práctica clínica.

2. INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica progresiva en la que el páncreas no produce insulina suficiente o el organismo no la utiliza de forma eficaz.^{1,2} La diabetes mellitus tipo 2 se asocia a la obesidad y es característica la resistencia a la insulina y un lento y progresivo deterioro de la función de las células beta pancreáticas.^{2,3}

No cabe duda de que la DM2 es un grave problema de salud de este siglo. El incremento de las tasas de obesidad tiene relación con el aumento de la incidencia de diabetes tipo 2 y la aparición de nuevos casos a edades cada vez más tempranas.⁴

Según la organización mundial de la salud (OMS), un total de 422 millones de adultos en todo el mundo tenían diabetes en 2014, frente a los 108 millones de 1980, es decir, la prevalencia mundial ha pasado de un 4.7% al 8.5% en la población adulta¹. Además, más del 80% de las muertes por diabetes ocurren en países con nivel socioeconómico medio y bajo.

2.1. MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

El tratamiento de la DM2 se fundamenta en normalizar los niveles de glucemia y en prevenir y controlar las complicaciones tanto micro como macrovasculares, mediante el control de los factores de riesgo cardiovascular, actuando sobre la tensión arterial, perfil lipídico, hábito tabáquico, sedentarismo y sobrepeso.⁵ Es decir, para el correcto manejo de la enfermedad, es necesario combinar cambios en los hábitos de vida y tratamiento farmacológico con objeto de alcanzar los objetivos previamente establecidos.

Es necesario resaltar que, al tratarse de una enfermedad crónica progresiva, la mayoría de los pacientes necesitarán una intervención médica y farmacológica proactiva a lo largo del tiempo. Para prevenir la progresión de la enfermedad y sus complicaciones, la mayoría de las sociedades médicas recomiendan conseguir un control estricto desde las primeras fases del tratamiento y establecen como objetivo un valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c) menor de 7%. Esto supone conseguir valores de glucemia en ayunas menores de 125 mg/dl y postprandiales menores de 145 mg/dl. En los casos con riesgo elevado de hipoglucemia o de otros posibles

efectos adversos se admite un valor de HbA1c menor de 8%, es decir, glucemia basal inferior a 140 mg/dl y postprandial inferior a 200 mg/dl. ⁶

2.2. FARMACOS EN DM2

En las guías de tratamiento de la diabetes tipo 2 se aconseja que cuando las medidas higiénico-dietéticas no resulten suficientes, se inicie tratamiento farmacológico en monoterapia con Metformina.

La evolución natural de la enfermedad conduce a un fracaso funcional progresivo de la célula beta, y en esta situación, para mantener los objetivos de control glucémico es necesario intensificar el tratamiento añadiendo de manera escalonada más de un fármaco antidiabético y en último término insulina. La mayoría de los tratamientos con antidiabéticos orales (ADOs) clásicos, así como el tratamiento con insulina, producen un incremento de peso, retención de líquidos y aumentan el riesgo de hipoglucemias.⁷

Existen tratamientos de aparición más reciente que no inducen hipoglucemias, como los inhibidores de la alfa-glucosidasa y los inhibidores de la Dipeptidilpeptidasa 4 (iDPP4), pero estos no son útiles para favorecer la pérdida de peso en los pacientes diabéticos que además padecen obesidad.⁸ Los fármacos antidiabéticos que han mostrado una mayor reducción de peso son los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), presentando además un beneficio adicional sobre la presión arterial que con frecuencia se encuentra elevada en estos pacientes.⁹

Por todo esto, es necesario considerar una estrategia terapéutica en la que se controle, no solo la hiperglucemia, si no todos los factores de riesgo cardiovascular implicados en la aparición de complicaciones vasculares y en una mayor tasa de mortalidad. En el caso de los pacientes que se encuentran en tratamiento con insulina la asociación de un iSGLT2 contribuye a mejorar el control metabólico sin necesidad de aumentar las dosis diarias de insulina, mediante un mecanismo de acción independiente de esta, minimizando sus efectos indeseables.⁷

2.2.1. Cotransportadores de sodio-glucosa y sus inhibidores.

En un paciente sano la cantidad de glucosa filtrada diariamente es de 180 g/día, sin embargo, esta glucosa no llega a ser excretada por la orina ya que es reabsorbida en su totalidad por el riñón en el túbulo proximal. Esto es posible gracias a la acción de una familia de proteínas transmembrana llamadas cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT- *sodium glucose cotransporter*).¹⁰

Los SGLT son proteínas que efectúan un transporte acoplado en el que ingresan conjuntamente a la célula sodio y glucosa. Es decir, el sodio aprovecha la entrada de glucosa mediante este transportador, usando un transporte activo dependiente de energía.¹¹

Existen diferentes tipos de SGLT, siendo los más conocidos los SGLT tipo 1 (SGLT1) y los SGLT tipo 2 (SGLT2). Estos transportadores tienen algunas similitudes entre sí, aunque existen diferencias en su localización, afinidad para la glucosa y su capacidad de transporte. Los SGLT2 se localizan de forma casi exclusiva en el riñón, mientras que los SGLT1 se encuentran en el túbulo renal, intestino delgado, corazón y músculo estriado.¹²

El 90% de la reabsorción de la glucosa se produce a través del SGLT2, que posee baja afinidad, pero alta capacidad y reabsorbe una molécula de glucosa por cada molécula de sodio. Los receptores SGLT1, localizados en el túbulo proximal, de alta afinidad y baja capacidad, son responsables de la recuperación del 10% de la glucosa filtrada, reabsorbiendo una molécula de glucosa por cada dos moléculas de sodio.¹⁰

Cuando el nivel de glucemia plasmática supera los 180 mg/ml el sistema de reabsorción de los SGLT1 y SGLT2 se satura y comienza a aparecer glucosuria. Cuando la hiperglucemia se cronifica, el aumento de glucosa transportada hacia el interior celular estimula la producción de mediadores celulares responsables de una respuesta proliferativa renal y vascular. Este hecho es responsable de la fibrogenesis y del engrosamiento de la membrana basal de las estructuras renales. En esta situación se produce una hiperexpresión de receptores SGLT en el túbulo renal, que conduce a una mayor reabsorción de glucosa que a su vez contribuye a mantener la hiperglucemia.¹⁰

El desarrollo de fármacos inhibidores selectivos del SGLT2 (iSGLT2) ha supuesto un avance importante en el tratamiento de la diabetes, ya que actúan sobre una nueva diana terapéutica a nivel renal por un mecanismo no dependiente de la acción de la insulina.

Es por esto, que estos fármacos presentan unas ventajas añadidas para el paciente ya que, a nivel renal, reducen la reacción inflamatoria y restablecen el “*feed-back*” tubuloglomerular, por lo que disminuyen la vasodilatación aferente y la hiperfiltración responsable del daño renal inicial característico de la nefropatía diabética. Además, al bloquear parcialmente la reabsorción tubular de glucosa disminuyen la hiperglucemia e inducen pérdida de peso por la pérdida calórica asociada a la glucosuria. A nivel hepático tienen un efecto beneficioso revirtiendo la esteatosis hepática debido a la disminución en la resistencia a la insulina y por otra parte disminuyen la hipertrofia del tejido adiposo y previenen el agotamiento de la célula beta. Todas estas ventajas, podrían explicar las importantes reducciones en la mortalidad cardiovascular y en la progresión del daño renal observadas en ensayos clínicos controlados.¹⁰

El efecto adverso más frecuente con el uso de iSGLT2, es la aparición de infecciones genitales o urinarias y predomina en mujeres mayores de 65 años, por lo que no se aconseja su utilización en pacientes con antecedentes de infecciones genitales o urinarias de repetición, sin embargo, se dispone de suficiente evidencia para afirmar que los iSGLT2 son seguros y eficaces en todos los estadios evolutivos de la enfermedad.⁷

Existen tres fármacos iSGLT2 en el mercado: Dapaglifozina, Empaglifozina y Canaglifozina, resultado de la investigación con diferentes compuestos en los que se evaluó la capacidad para inhibir SGLT1 y SGLT2, es decir su selectividad y eficacia como glucosúricos.¹² En Europa, Dapaglifozina fue el primero aprobado en el año 2014. Actualmente existen pocos datos de su uso en nuestro país en la práctica clínica real, aspecto importante para evaluar la efectividad y tolerabilidad y confirmar los excelentes resultados publicados en los ensayos clínicos controlados.

3. OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad del uso de los fármacos inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 en la práctica clínica habitual en pacientes tratados en la consulta de endocrinología del Centro de Salud de Deusto, durante un año de seguimiento, y confirmar si estos resultados concuerdan con los publicados en los ensayos clínicos controlados.

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Valorar la eficacia en el control metabólico mediante la evaluación de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) a lo largo del estudio.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Evaluar los efectos beneficiosos a nivel de la evolución de peso corporal y las cifras de tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) y valorar la seguridad del uso de estos fármacos analizando la incidencia de infecciones genitourinarias y la tasa de abandonos.

Analizar las características basales de los pacientes y la medicación concomitante al inicio y al final del estudio.

Valorar por separado los resultados en los pacientes que previamente se encontraban en tratamiento con insulina y en el grupo de pacientes no insulinizados.

4. MÉTODOS

4.1. DISEÑO

Se trata de un estudio retrospectivo, no aleatorizado y realizado en condiciones de práctica clínica habitual, en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 a los que se añade a su tratamiento habitual un fármaco iSGLT2 y se evalúa su evolución durante las visitas semestrales realizadas en la consulta de endocrinología durante el primer año de tratamiento.

4.2. POBLACIÓN A ESTUDIO

Se incluyen un total de 168 pacientes pertenecientes al área asistencial de la consulta de endocrinología del Centro de Salud de Deusto, perteneciente a la OSI Bilbao-Basurto, situado en la calle Luis Power de la ciudad de Bilbao. Esta zona geográfica integra los Centros de Salud de Deusto, Arangoiti, San Ignacio, Zurbaran, Gazteleku y Santutxu que atienden a una población de 68,000 habitantes.

Todos los pacientes incluidos en el estudio son mayores de 18 años, con diagnóstico de DM2 de más de un año de evolución con un control glucémico insuficiente al inicio del tratamiento con iSGLT2.

4.2.1. Criterios de inclusión en el estudio

- Mayores de 18 años con diagnóstico de DM2
- Todos los pacientes tienen que haber iniciado el tratamiento con los iSGLT2 al menos un año antes de la fecha de recogida de datos
- El paciente debe tener al menos dos visitas consecutivas en consultas de endocrinología. La visita inicial basal, en la que se recoge toda la información relevante y una segunda visita a los 6 meses en la que se recogen los mismos datos y se realiza el seguimiento.
- Información disponible
 - o En la visita basal: sexo, edad y fecha de diagnóstico de DM2.
 - o En todas las visitas: peso, talla, TAS y TAD, HbA1c, tratamientos antidiabéticos y antihipertensivo previos y datos de síntomas de infección genitourinarias.

4.2.2. Criterios de exclusión en el estudio

- Pacientes diagnosticados de otro tipo de diabetes diferente a DM2.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con menos de dos visitas consecutivas a consulta.

4.2.3. Criterios de salida

- Retirada de tratamiento con iSGLT2 debido a infecciones genitourinarias, falta de respuesta o por decisión del paciente.

4.3. ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó un análisis estadístico utilizando el programa SPSS versión 20.0. Las variables continuas analizadas se presentan como media \pm desviación estándar y las categóricas como porcentajes (%).

Los resultados analíticos incluyen dos puntos de control de seguimiento, realizados a los 6 meses y a los 12 meses de tratamiento. En el primero se analizan los resultados de pacientes para los que se registraron tanto valores basales como valores a los 6 meses, y en el segundo se comparan pacientes con registro de valores basales y valores a los 12 meses de tratamiento.

Se fijó un intervalo de confianza del 95%, siendo el error *alpha* permitido 0.05 para la significación estadística ($p < 0.05$).

Se utilizó un análisis con *t* de *student* para variables emparejadas, para evaluar los cambios producidos en HbA1c, peso corporal y tensión arterial durante los dos periodos de seguimiento.

4.4. FUENTES DE INFORMACIÓN

Para la obtención de información relevante y datos actuales sobre la diabetes mellitus tipo 2 se utilizó la página oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Se utilizaron artículos obtenidos desde la plataforma de búsqueda *Pubmed*, para el trabajo de revisión y extracción de información de interés. Desde esta plataforma se seleccionaron artículos según su contenido, comprobando el índice de impacto (IP) y cuartiles (Q) de cada uno de ellos.

Entre las revistas utilizadas cabe destacar *Annals of Internal Medicine*, *New England Journal of Medicine*, *BMC Endocrine Disorders* y *Diabetes, Obesity and Metabolism*, todos con un Q1 e índice de impacto elevado. Por otro lado, otra fuente importante de información para este estudio ha sido la revista *Medicina Clínica* que,

a pesar de no tener un cuartil alto, en España cuenta con múltiples artículos de relevancia clínica.

5. RESULTADOS

Al inicio del estudio, se identificaron 200 pacientes con DM2 a los que se les prescribió el tratamiento con un iSGLT2. De estos, 22 no cumplían los criterios de inclusión descritos previamente resultando un tamaño muestral final de 168 pacientes.

En la **Tabla 1** se presentan las características basales de la población estudiada. La media de edad de toda la muestra fue de 63.23 ± 10.41 años y la duración media de la DM2 fue de 12.14 ± 7.94 años. De los 168 pacientes estudiados 95 fueron hombres (56.5%) y 73 mujeres (43.5%). 138 pacientes (82.1%) fueron tratados con dapagliflozina, 21 (12.5%) con canagliflozina y 9 (5.4%) con empagliflozina.

Tabla 1. Características de los 168 pacientes estudiados con DM2 en la visita basal.

Edad (años)	63.23 \pm 10.41
Duración de la diabetes (años)	12.14 \pm 7.94
Sexo (hombres)	95 (56.5)
Peso (Kg)	91.77 \pm 17.89
IMC (Kg/m ²)	33.34 \pm 5.76
Tensión arterial (mmHg)	
Sistólica	145.81 \pm 21.11
Diastólica	83.71 \pm 12.98
Tratamiento antihipertensivo	38 (22.6)
HbA1c (%)	8.56 \pm 1.54
Prescripción de iSGLT2	
Dapagliflozina	138 (82.1)
Canagliflozina	21 (12.5)
Empagliflozina	9 (5.4)
Tratamiento antidiabético	
Insulina	66 (39.3)
Unidades de insulina diarias	47.51 \pm 26.15
Metformina	109 (64.9)
iDPP4	38 (22.6)
arGLP1	23 (13.7)
SU	43 (25.6)
Resto de ADOs	8 (4.8)
Presencia de síntomas de infección	
ITU	4 (2.4)
Genital	6 (3.6)

Datos presentados como media muestral \pm desviación estándar o como *n* (%). IMC, índice de masa corporal. HbA1c, hemoglobina A1c. iSGLT2, inhibidores del transportados sodio-glucosa tipo2. iDPP4, inhibidores de la Dipeptidilpeptidasa 4. arGLP, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. SU, sulfonilureas. ADOs, antidiabéticos orales. ITU, infección del tracto urinario.

Para las variables HbA1c, peso y tensión arterial (sistólica y diastólica), se realizaron comparaciones para dos periodos de seguimiento. La primera, en la que se compararon los valores medios de las variables en la visita basal con los valores medios obtenidos en el seguimiento a los 6 meses (**Tabla 2**), y una segunda en la que se compararon los valores medios de la visita basal con los valores obtenidos a los 12 meses de tratamiento (**Tabla 3**), teniendo en cuenta los pacientes que completaron el periodo en cada caso.

Tabla 2. Cambios producidos en las variables HbA1c, peso, TAS y TAD en pacientes con DM2, durante el primer periodo de seguimiento a los 6 meses desde el inicio de tratamiento con iSGLT2.

	n	Basal	6 meses	Δ	p
HbA1c (%)	159	8.53 \pm 1.54	7.58 \pm 1.37	- 0.95 \pm 1.44	<0.01
Peso (kg)	168	91.77 \pm 17.89	88.35 \pm 17.06	- 3.42 \pm 4.54	<0.01
TAS	132	144.73 \pm 20.45	140.64 \pm 21.90	- 4.09 \pm 21.53	0.03
TAD	133	83.40 \pm 13.17	79.98 \pm 12.37	- 3.41 \pm 13.61	<0.01

Datos presentados como media muestral \pm desviación estándar. HbA1c, hemoglobina A1c. TAS, tensión arterial sistólica. TAD, tensión arterial diastólica.

Tabla 3. Cambios producidos en las variables HbA1c, peso, TAS y TAD en pacientes con DM2, durante el segundo periodo de seguimiento a los 12 meses desde el inicio de tratamiento con iSGLT2.

	n	Basal	12 meses	Δ	p
HbA1c (%)	120	8.57 \pm 1.56	7.49 \pm 1.16	- 1.07 \pm 1.24	<0.01
Peso (kg)	124	91.32 \pm 16.92	87.61 \pm 16.17	- 3.71 \pm 4.53	<0.01
TAS	100	145.92 \pm 21.38	141.73 \pm 20.46	- 4.19 \pm 20.49	0.04
TAD	100	84.57 \pm 12.72	79.77 \pm 10.71	- 4.8 \pm 12.66	<0.01

Datos presentados como media muestral \pm desviación estándar. HbA1c, hemoglobina A1c. TAS, tensión arterial sistólica. TAD, tensión arterial diastólica.

5.1. HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbA1C)

En el primer control de seguimiento (**Tabla 2**), se disponía de datos de 159 pacientes que presentaban en la visita basal un valor medio de HbA1c de 8.53 \pm 1.54%, y a los 6 meses de 7.58 \pm 1.37%, siendo la diferencia de 0.95 \pm 1.44%. Para los pacientes que completaron el estudio a los 12 meses (**Tabla 3**), la HbA1c media en la visita basal fue de 8.57 \pm 1.56% y a los 12 meses de 7.49 \pm 1.16%, obteniéndose una

reducción de la media al final del estudio de $1.07 \pm 1.24\%$. Siendo ambas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$).

La proporción de pacientes que consiguieron diferentes niveles de HbA1c a lo largo del estudio se presenta en la **Figura 1**. Se observa que solamente un 18.6% presentaba unos valores menores o iguales al 7% de HbA1c en la consulta basal (a pesar de su tratamiento habitual con otros ADOs), aumentando hasta un 40% a los 6 meses y a 36.7% a los 12 meses de tratamiento con iSGLT2.

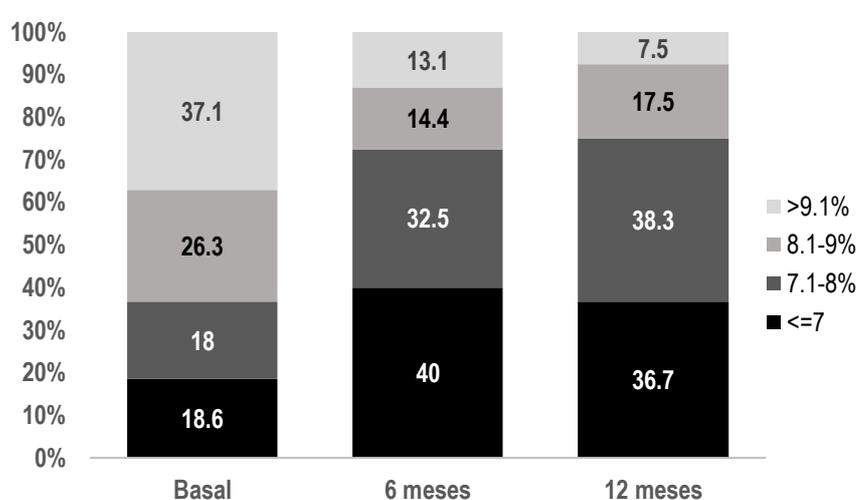


Figura 1. Proporción de pacientes que presentan diferentes niveles de HbA1c al inicio, 6 y 12 meses de tratamiento. HbA1c, hemoglobina A1c.

5.2. PESO CORPORAL

En la **Tabla 2** se muestra la media del peso al inicio del tratamiento en 168 pacientes, siendo de 91.77 ± 17.89 Kg y 88.35 ± 17.06 Kg a los 6 meses, observándose una disminución significativa ($p < 0.01$) de 3.42 ± 4.54 Kg.

124 pacientes completaron 12 meses de tratamiento con un peso medio inicial de 91.32 ± 16.92 Kg y 87.61 ± 16.17 Kg al final del estudio, observándose una diferencia respecto al peso inicial de 3.71 ± 4.53 Kg con significación estadística ($p < 0.01$) (**Tabla 3**).

5.3. TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA Y DIASTÓLICA

En el primer control de seguimiento realizado a los 6 meses (**Tabla 2**), la TAS se obtuvo en 132 pacientes, siendo su valor medio de 144.73 ± 20.45 mmHg al inicio de tratamiento y de 140.64 ± 21.9 mmHg a los 6 meses, con una diferencia de 4.09 ± 21.53 mmHg ($p < 0.03$) estadísticamente significativa. Para el segundo control de seguimiento realizado a los 12 meses (**Tabla 3**), 100 pacientes completaron el estudio y se obtuvo una TAS media de 145.92 ± 21.38 mmHg en la visita basal y de 141.73 ± 20.46 , con una reducción significativa de 4.19 ± 20.49 mmHg ($p < 0.05$).

En el caso de la TAD, el primer control a los 6 meses (**Tabla 2**), mostró un valor medio inicial de 83.40 ± 13.17 mmHg en 133 pacientes y de 79.98 ± 12.37 mmHg a los 6 meses, con una reducción media estadísticamente significativa ($p < 0.01$) de 3.41 ± 13.61 mmHg. Los valores de TAD durante el segundo control (**Tabla 3**) fueron obtenidos en 100 pacientes, mostrando una tensión media inicial de 84.57 ± 12.72 mmHg y de 79.77 ± 10.71 a los 12 meses, con una reducción significativa de 4.8 ± 12.66 mmHg ($p < 0.01$).

5.4. TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO CONCOMITANTE

La distribución del tratamiento con otros antidiabéticos en la visita basal, 6 y 12 meses se muestran en la **Tabla 4**.

En la primera visita 66 pacientes (39.3%) se encontraban en tratamiento con insulina, 109 (64.9%) con Metformina, 43 (25.6%) con SU, 38 (22.6%) con iDPP4, 23 (13.7%) con arGLP1, y 8 (4.8%) con el resto de ADOs. A los 12 meses, 66 (39.3%) mantenían la insulina, 108 (64.3%) seguían el tratamiento con Metformina, 38 (22.6%) los iDDP4, 17 (10.2%) los arGLP1 y 7 (4.2%) mantenían el tratamiento con otros ADOs.

Tabla 4. Distribución de tratamiento con otros antidiabéticos en la visita basal, 6 y 12 meses.

	Visita basal		6 meses		12 meses	
	n	%	n	%	n	%
Insulina	66	39.3	66	39.3	66	39.3
Metformina	109	64.9	108	64.3	108	64.3
SU	43	25.6	38	22.6	38	22.6
iDPP4	38	22.6	26	15.5	26	15.5
arGLP1	23	13.7	17	10.2	17	10.2
Resto ADOs	8	4.8	8	4.8	7	4.2

Datos presentados como porcentaje (%) de pacientes en tratamiento. iDPP4, inhibidores de la Dipeptidilpeptidasa 4. arGLP1, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. SU, sulfonilureas. ADOs, antidiabéticos orales.

5.4.1. Resultados en pacientes no tratados con insulina

102 pacientes no siguieron tratamiento con insulina durante el periodo estudiado. Los cambios producidos en la variable HbA1c en los pacientes no tratados con insulina durante el primer control a los 6 meses se muestran en la **Tabla 4**. 97 pacientes presentaban un nivel medio de HbA1c inicial de 8.05 ± 1.44 % y de 7.18 ± 1.04 % a los 6 meses, con una reducción significativa ($p < 0.01$) de 0.87 ± 1.26 . En el segundo control de tratamiento (**Tabla 5**) se obtuvieron los resultados de 71 pacientes, con un valor inicial medio de 8.03 ± 1.47 % y de 7.21 ± 1.06 % a los 12 meses, con una reducción de 0.81 ± 1.11 % ($p < 0.01$).

El peso corporal, mostró una reducción significativa de 4.22 ± 5.03 Kg ($p < 0.01$) en los 102 pacientes no tratados con insulina analizados durante el primer control a los 6 meses, siendo el peso medio al inicio de 93.72 ± 18.61 kg (**Tabla 4**). De igual manera, se analizaron 74 pacientes no tratados con insulina en el segundo control a los 12 meses de tratamiento (**Tabla 5**) cuyo peso medio inicial fue de 94.31 ± 17.73 Kg con una reducción de 4.11 ± 5.00 Kg al final del estudio, estadísticamente significativa ($p < 0.01$).

Tabla 4. Cambios producidos en las variables HbA1c y peso en pacientes con DM2 no tratados con insulina, durante el primer periodo de seguimiento a los 6 meses desde el inicio de tratamiento con iSGLT2.

	n	basal	6 meses	Δ	<i>p</i>
HbA1c (%)	97	8.05 ± 1.44	7.18 ± 1.04	- 0.87 ± 1.26	<0.01
Peso (kg)	102	93.72 ± 18.61	89.49 ± 17.31	- 4.22 ± 5.03	<0.01

Datos presentados como media muestral ± desviación estándar. HbA1c, hemoglobina A1c.

Tabla 5. Cambios producidos en las variables HbA1c y peso en pacientes con DM2 no tratados con insulina, durante el segundo periodo de seguimiento a los 12 meses desde el inicio de tratamiento con iSGLT2.

	n	basal	12 meses	Δ	<i>p</i>
HbA1c (%)	71	8.03 ± 1.47	7.21 ± 1.06	- 0.81 ± 1.11	<0.01
Peso (kg)	74	94.31 ± 17.73	90.20 ± 16.51	- 4.11 ± 5.00	<0.01

Datos presentados como media muestral ± desviación estándar. HbA1c, hemoglobina A1c.

5.4.2. Resultados en pacientes tratados con insulina

66 pacientes se encontraban en tratamiento con insulina durante el periodo estudiado. En el análisis de la variación de Hb1Ac en este grupo de pacientes a los que se añadió un iSGLT2, se observó una reducción significativa ($p < 0.01$) tanto a los 6 como a los 12 meses del inicio del tratamiento. En 62 pacientes se comprobó una reducción de 1.07 ± 1.68 % (**Tabla 6**), partiendo de un valor medio de 9.26 ± 1.39 %. A los 12 meses de seguimiento (**Tabla 7**), la reducción observada en 49 pacientes fue de 1.45 ± 1.33 % (basal 9.36 ± 1.34 %).

El estudio del peso corporal en este grupo de pacientes muestra una reducción significativa ($p < 0.01$) en ambos controles de seguimiento. En el primer control (**Tabla 6**) se observó una reducción de 2.18 ± 3.33 Kg, siendo el peso medio de 88.76 ± 16.41 Kg al inicio y de 86.58 ± 16.62 Kg a los 6 meses en 66 pacientes. En el segundo control a los 12 meses, la reducción fue de 3.12 ± 3.67 Kg, con un valor medio en la visita basal de 86.90 ± 14.73 Kg, en 50 pacientes.

En cuanto a las unidades totales de insulina administradas a lo largo del estudio, no se observaron diferencias significativas (**Tablas 6 y 7**).

Tabla 6. Cambios producidos en las variables HbA1c, peso y unidades totales de insulina en pacientes con DM2 tratados con insulina, durante el primer periodo de seguimiento a los 6 meses desde el inicio de tratamiento con iSGLT2.

	n	basal	6 meses	Δ	p
HbA1c (%)	62	9.26 \pm 1.39	8.19 \pm 1.59	- 1.07 \pm 1.68	<0.01
Peso (kg)	66	88.76 \pm 16.41	86.58 \pm 16.62	- 2.18 \pm 3.33	<0.01
Unidades de insulina	58	47.48 \pm 26.79	46.28 \pm 25.55	- 1.21 \pm 8.53	0.3

Datos presentados como media muestral \pm desviación estándar. HbA1c, hemoglobina A1c.

Tabla 7. Cambios producidos en las variables peso y unidades totales de insulina en pacientes con DM2 tratados con insulina, durante el segundo periodo de seguimiento a los 12 meses desde el inicio de tratamiento con iSGLT2.

	n	basal	12 meses	Δ	p
HbA1c (%)	49	9.34 \pm 1.34	7.9 \pm 1.19	- 1.45 \pm 1.33	<0.01
Peso (kg)	50	86.90 \pm 14.73	83.78 \pm 15.03	- 3.12 \pm 3.67	<0.01
Unidades de insulina	49	49.31 \pm 28.07	47.67 \pm 24.06	- 1.63 \pm 12.84	0.4

Datos presentados como media muestral \pm desviación estándar. HbA1c, hemoglobina A1c.

5.5. TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

Al inicio del tratamiento, 38 pacientes (22.6%) se encontraban en tratamiento antihipertensivo. A este respecto, no se observaron diferencias en la proporción de pacientes que seguían tratamiento con estos fármacos entre el inicio y el final del periodo del estudio.

5.6. INFECCIÓN GENITAL Y DEL TRACTO URINARIO.

En la **Figura 2**, se muestran los porcentajes de pacientes que mostraron síntomas de infección genital o del tracto urinario (ITU), en los diferentes momentos del estudio.

En la visita basal un 2.4% presentaba síntomas de ITU, un 3.6% habían presentado síntomas de infección genital, y un 94% no habían tenido ningún síntoma previo.

En el primer control realizado a los 6 meses, el porcentaje de pacientes que presentaban síntomas de infección fue del 8.3% en el caso de síntomas genitales y 6% para síntomas de ITU.

En el segundo control realizado a los 12 meses, un 4.2% presentaba síntomas genitales y un 1.8% síntomas de ITU, siendo un 94% de pacientes los que no presentaban ningún síntoma de infección.

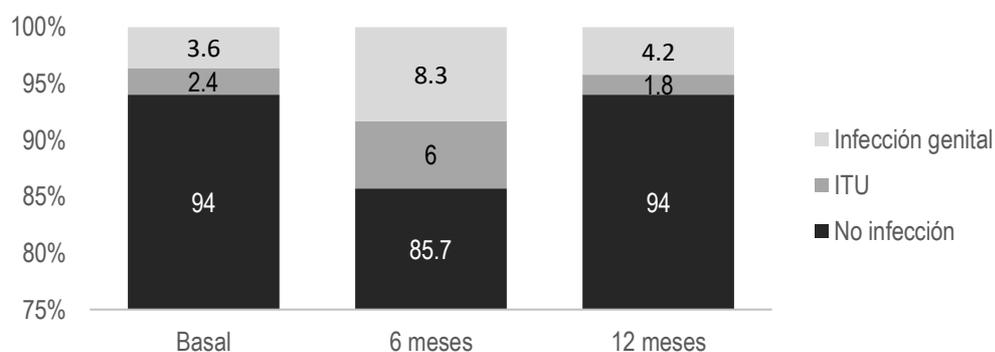


Figura 2. Porcentaje de pacientes que presentan síntomas de infección genital (gris claro), de ITU (gris oscuro) y sin infección (negro) en cada momento del estudio.

En la distribución por sexos se observa una mayor incidencia de ITU (**Figura 3a**) e infecciones genitales (**Figura 3b**) en mujeres que en hombres tanto a los 6 como a los 12 meses.

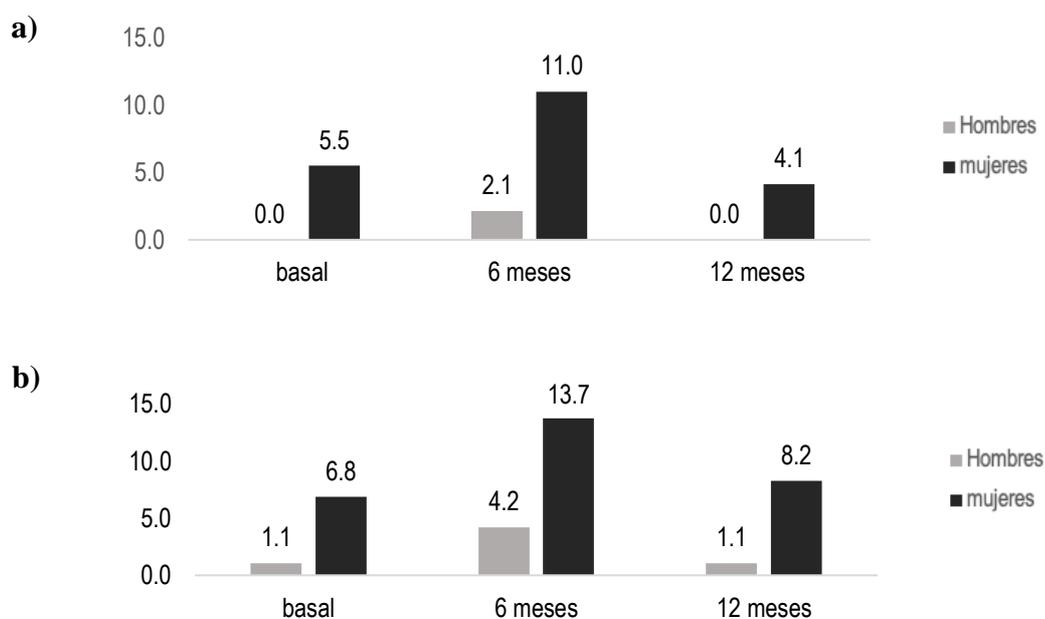


Figura 3. Porcentaje de pacientes que presentan síntomas de infección en cada momento del estudio, distribuido por sexos, hombres (barras grises) y mujeres (barras negras). a) ITU, infecciones del tracto urinario. b) infecciones genitales.

5.7. SUSPENSIÓN DE TRATAMIENTO

De los 168 pacientes que participaron en el estudio, 8 (4.8%) suspendieron el tratamiento. 7 debido a infecciones genitourinarias y 1 paciente decidió abandonar el tratamiento por comenzar con quimioterapia.

6. DISCUSIÓN

Se ha demostrado en ensayos clínicos controlados que los iSGLT2 tienen un beneficio añadido a la mejora en el control metabólico sobre la tensión arterial y el peso corporal.^{6,13,14} Dado que su mecanismo de acción es independiente de la insulina, son eficaces en todos los estadios de la DM2 y no producen hipoglucemia en monoterapia.⁶ Por esta razón la mayoría de las guías de actuación clínica los han posicionado en el segundo o incluso en el primer escalón del tratamiento de la diabetes tipo 2. Los tres iSGLT2 comercializados hasta el momento, disponen de estudios clínicos de riesgo cardiovascular en los que se ha demostrado un beneficio muy importante en la prevención de eventos cardiovasculares e incluso de muerte de origen vascular.^{15,16,17}

Este trabajo describe las características clínicas de los pacientes a los que se les prescribió un fármaco iSGLT2, confirmándose tanto a los 6 como a los 12 meses un importante beneficio en el objetivo principal de mejora del control metabólico y en el resto de los objetivos evaluados, concordante con los observados en ensayos clínicos controlados.

Dado que en este estudio no existía límite de edad superior y se podía incluir cualquier paciente con más de 18 años, a diferencia de otros trabajos la población estudiada incluye pacientes mayores de 75 años. Por este motivo el tipo de combinaciones terapéuticas prescritas a los pacientes antes de iniciar el tratamiento con iSGLT2, el tiempo de evolución de la diabetes y la prevalencia de complicaciones puede ser diferente a las poblaciones de otros estudios.

En otros estudios en vida real realizados hasta ahora no han observado diferencias significativas entre el grupo de pacientes a los que se les pautó Canagliflozina, Dapagliflozina y Empagliflozina, probablemente debido a que pertenecen al mismo grupo farmacológico y comparten un mismo mecanismo de acción.¹³ En el presente estudio, a pesar de que se prescribieron los tres fármacos, el más empleado fue Dapagliflozina en un 82.1% de los pacientes, por lo que no se han analizado las posibles diferencias que pudiera haber en los resultados.

Los iSGLT2 mejoran la sensibilidad a la insulina y reducen el deterioro de función de las células beta y la resistencia a la insulina, sin embargo, la mayoría de los estudios actuales no aportan resultados a largo plazo.¹³ En ensayos clínicos se ha evaluado la eficacia de los glucosúricos en todos los escalones terapéuticos del tratamiento farmacológico de la DM2, en mono, doble y triple terapia y en pacientes tratados con insulina. En este trabajo interesaba únicamente valorar el efecto del iSGLT2 independientemente del escalón terapéutico en el que se encontrara el paciente en el momento de añadir el glucosúrico. Es importante observar que a lo largo del estudio los pacientes no precisaron modificar de manera sustancial su tratamiento antidiabético previo, de tal modo que el efecto beneficioso observado se puede atribuir a la adición del iSGLT2.

El objetivo principal en el tratamiento de la DM2 se centra en la reducción de los niveles de HbA1c. Como se ha mencionado previamente, el efecto de los iSGLT2 en asociación a otros fármacos o en monoterapia mejora los niveles de HbA1c.^{6,13} En el grupo de pacientes estudiado, se observó que al inicio del tratamiento un 36.6% de los pacientes presentaban valores de HbA1c \leq 8% con su tratamiento habitual antidiabético, aumentando este porcentaje hasta 72.5% en el primer control a los 6 meses de tratamiento y hasta 75% en el segundo control a los 12 meses.

Está descrito que no todos los pacientes consiguen alcanzar los objetivos recomendados en las guías (HbA1c $<$ 7%)¹³ y aunque los datos de este estudio son consistentes con este hecho, el 40% de los pacientes alcanzan valores menores del 7% a los 6 meses del comienzo del tratamiento y este beneficio se mantiene al año de estudio en el 36% de los pacientes que completaron 12 meses de tratamiento. Además, se observa una mejoría importante del control metabólico en el conjunto de

la población estudiada, ya que la proporción de pacientes con un control metabólico deficiente ($HbA1c < 9\%$) disminuye desde el 37,1% en la visita basal al 13,1% a los 6 meses y al 7,5% a los 12 meses.

La pérdida de peso es uno de los beneficios añadidos de todos los inhibidores de SGLT2. Los pacientes de este estudio son obesos, con un IMC medio de 33,34 Kg/m^2 . Los resultados obtenidos en este trabajo confirman los de otras publicaciones en las que se observa una pérdida ponderal de unos 3,5 Kg que se mantiene a lo largo de los 12 meses de estudio. Parte de esta reducción ponderal es debida a una disminución de la grasa corporal, especialmente del tejido adiposo visceral.¹⁸

Respecto a las cifras de tensión arterial, nuestros resultados en práctica clínica son consistentes con los obtenidos en otros estudios y se aproximan a los objetivos de las recomendaciones de la SED de 2018 para el tratamiento de la DM2.^{6,13} En estos, no solo se observa un beneficio en la tensión arterial sistólica de aproximadamente 4 mmHg, sino que también se reduce la tensión diastólica.

En ensayos clínicos controlados se ha evaluado el efecto de la adicción de un iSGLT2 a pacientes previamente tratados con insulina constatándose una mejoría evidente en el control metabólico, la evolución del peso corporal y de la tensión arterial, demostrando que el tratamiento con iSGLT2 hace innecesario incrementar la dosis de insulina para lograr estos objetivos.¹⁹

Este trabajo ha pretendido conocer por separado el efecto de la adicción de un iSGLT2 a los pacientes que previamente se encontraban en tratamiento con insulina y a los que únicamente llevaban tratamiento con antidiabéticos orales. Es interesante observar que el grupo de pacientes que se inyectaban insulina tenían un control metabólico inicial más deficiente ($HbA1c$ 9.26%) que el grupo de no insulinizados ($HbA1c$ 8.05%). Este hecho puede explicar la mayor reducción de $HbA1c$ observada en este primer grupo respecto al grupo de pacientes sin insulina (-1.07 vs -0.87 a los 6 meses y -1.45 vs -0.81 a los 12 meses).

La pérdida ponderal fue mayor en el grupo de pacientes no tratados con insulina, si bien es cierto que partían de un peso medio superior. No obstante los pacientes tratados con insulina pierden un promedio de 2 Kg a los 6 meses que llega a 3 Kg en los que completan los 12 meses de seguimiento. La necesidad de aumentar

progresivamente las dosis de insulina para lograr alcanzar el objetivo de control metabólico tiene como consecuencia un aumento progresivo de peso y de eventos hipoglucémicos, aspectos bien documentados en los ensayos de titulación de las terapias con insulina.²⁰ Los resultados aquí presentados demuestran como al añadir un iSGLT2 a los pacientes insulinizados se evita la ganancia ponderal que se habría producido al incrementar las dosis de insulina para mejorar el control metabólico. No se han recogido datos de eventos hipoglucémicos dado que al tratarse de un estudio retrospectivo estos no se encontraban reflejados en la historia de manera fiable. No obstante, sí se ha comprobado que no hubo un aumento de requerimientos de insulina en este grupo de pacientes y que las dosis medias de insulina iniciales fueron discretamente superiores a las finales, sin significación estadística.

El efecto adverso más común de los iSGLT2 es la presencia de síntomas de infecciones genitourinarias, sobre todo en mujeres. Este ocurre debido a su mecanismo de acción, ya que inhiben la reabsorción de glucosa en el túbulo renal proximal mediante el bloqueo del cotransportador SGLT2 induciendo glucosuria.⁶ En este trabajo la mayoría de los pacientes no llegaron a presentar síntomas de infección, sin embargo, los eventos se produjeron con mayor frecuencia en mujeres, sobre todo infecciones micóticas del tracto genital. Durante el seguimiento se observó un aumento en la incidencia de infecciones durante los primeros 6 meses que posteriormente se redujo en el segundo control a los 12 meses de tratamiento. La mayor parte de los episodios relatados no precisaron de la suspensión del tratamiento con iSGLT2 y se resolvieron fácilmente con tratamiento etiológico.

De los 8 abandonos de tratamiento, 7 fueron debidos a la presencia de infecciones genitourinarias recidivantes que no pudieron ser resueltas mediante el tratamiento etiológico, por lo que, a pesar de la baja tasa de abandonos, conviene tener en cuenta estos efectos adversos, especialmente en mujeres predispuestas a esta patología.

Tal y como ocurre con la mayoría de los estudios observacionales, en este trabajo también existen limitaciones que es necesario considerar a la hora de interpretar los resultados. Cabe resaltar que, al tratarse de un estudio en vida real no aleatorizado, los resultados obtenidos no son representativos de la población. En cuanto a la calidad de los datos, éstos se obtuvieron de la historia clínica de los pacientes, y por

tanto no han podido completarse todas las variables del estudio en todos los pacientes. De los pacientes incluidos en el estudio al comienzo de tratamiento, algunos tuvieron que ser descartados por la ausencia de datos para algunas de las variables, quedando un tamaño muestral menor que el esperado.

7. CONCLUSIONES

Este estudio confirma los excelentes resultados publicados en los ensayos clínicos controlados y demuestran que los iSGLT2 son una buena herramienta terapéutica para el clínico que puede utilizarse en el manejo de la diabetes tipo 2 añadidos al tratamiento previo.

En este trabajo se comprueba que el beneficio observado a los 6 meses de seguimiento en el control metabólico, en la evolución ponderal y de la tensión arterial se mantiene al año de tratamiento.

Añadir un fármaco iSGLT2 a los pacientes tratados con insulina es una buena alternativa terapéutica como se demuestra con los excelentes resultados obtenidos en este grupo de pacientes.

Los efectos secundarios en relación con la aparición de infecciones del tracto genitourinario tienen una incidencia similar a la descrita en los ensayos clínicos y son más prevalentes en mujeres. Este estudio muestra que son pocos los pacientes que abandonan el tratamiento por este motivo, tratándose de un grupo farmacológico bien tolerado y con una baja tasa de abandonos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. (2018). Diabetes. [online] Disponible en: https://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/ [Acceso el 15 Nov. 2018].
2. Bennett W, Maruthur N, Singh S, Segal J, Wilson L, Chatterjee R et al. Comparative Effectiveness and Safety of Medications for Type 2 Diabetes: An Update Including New Drugs and 2-Drug Combinations. *Annals of Internal Medicine*. 2011;154(9):602.
3. Bolge S, Flores N, Huang S, Cai J. Health care provider experience with canagliflozin in real-world clinical practice: favorability, treatment patterns, and patient outcomes. *International Journal of General Medicine*. 2017;Volume 10:177-187.
4. Hattersley A, Thorens B. Type 2 Diabetes, SGLT2 Inhibitors, and Glucose Secretion. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(10):974-976.
5. Buysman E, Chow W, Henk H, Rupnow M. Characteristics and outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin: a real-world analysis. *BMC Endocrine Disorders*. 2015;15(1).
6. Gomez-Peralta F, Escalada San Martín F, Menéndez Torre E, Mata Cases M, Ferrer García J, Ezkurra Loiola P et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2018;65(10):611-624.
7. Cuatrecasas G, Goñi-Goicoechea F. Perfil clínico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 y experiencia clínica real en España. *Medicina Clínica*. 2016;147:30-34.
8. Gorgojo Martínez J. Importancia del peso en el control del paciente con diabetes mellitus tipo 2: hacia una visión adipocéntrica del abordaje de la diabetes. *Medicina Clínica*. 2016;147:8-16.
9. Gómez Huelgas R. Peso y diabetes tipo 2: nuevas recomendaciones. *Medicina Clínica*. 2016;147:17-21.
10. Tejedor Jorge A. Implicaciones hemodinámicas y renales de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el contexto de la diabetes mellitus tipo 2. *Medicina Clínica*. 2016;147:35-43.

11. Navale A, Paranjape A. Glucose transporters: physiological and pathological roles. *Biophysical Reviews*. 2016;8(1):5-9.
12. Morales-Olivas F. Relevancia clínica de la selectividad de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. *Medicina Clínica*. 2016;147:26-29.
13. Tamez-Perez H, Delgadillo-Esteban E, Soni-Duque D, Hernández-Coria M, Tamez-Peña A. SGLT2 inhibitors as add on therapy in type 2 diabetes: a real world study. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2017;16(1).
14. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde A, Sjöström C 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, Obesity and Metabolism*. 2013;16(2):159-169.
15. Zinman B, Wanner C, Lachin J, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117-2128.
16. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644-657.
17. Wiviott SD, Raz I, Bonaca M, Mosenzon O, Kato E., Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380:347-357
18. Sugiyama, S., Jinnouchi, H., Kurinami, N., Hieshima, K., Yoshida, A., Jinnouchi, K., Nishimura, H., Suzuki, T., Miyamoto, F., Kajiwara, K. and Jinnouchi, T. (2018). Dapagliflozin Reduces Fat Mass without Affecting Muscle Mass in Type 2 Diabetes. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 25(6), pp.467-476.
19. Wilding J. Long-Term Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving High Doses of Insulin. *Annals of Internal Medicine*. 2012;156(6):405-15.
20. Ampudia-Blasco F, Rosenstock J. Estrategias de insulinización en la diabetes mellitus tipo 2. *Av Diabetol*. 2008;24(1):7-20.

