

DAPAGLIFLOZINA

Enfermedad renal crónica

2023; (5)
<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2023-05>



<http://www.cadime.es>

NUEVA INDICACIÓN	GRUPO TERAPÉUTICO
Dapagliflozina (DCI).	A10BK inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2).
MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)	PRESENTACIONES
▼ Edistride® / Forxiga® (AstraZeneca)	Comprimidos recubiertos con película: 10 mg.
FECHA DE EVALUACIÓN	CONDICIONES DE DISPENSACIÓN
Junio, 2023.	Con receta médica

PUNTOS CLAVE

- Dapagliflozina (DA) es un antidiabético oral inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), autorizado para la enfermedad renal crónica (ERC) y financiado para pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) entre 25 y 75 mL/min/1,73m², con o sin diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y con cociente albúmina/creatinina en orina (ACR) entre 200 y 5.000 mg/g y evidencia de aumento del ACR durante ≥3 meses, y que no estén controlados con dosis estables optimizadas de terapias de primera línea (IECA o ARA-II). Además, DA también está autorizada para la insuficiencia cardíaca crónica y la DM2.
- DA añadida al tratamiento estándar optimizado (IECA o ARA-II) se ha mostrado eficaz (ensayo DAPA-CKD) en el tratamiento de la ERC. La variable principal fue el tiempo hasta la aparición de una disminución sostenida ≥50% de TFG, enfermedad renal avanzada (definida como: TFG sostenida <15 mL/min/1,73 m², tratamiento crónico de diálisis o trasplante renal), muerte cardiovascular o muerte renal. La variable principal ocurrió en un 9,2% del grupo DA frente al 14,5% en placebo (HR 0,61; p<0,0001). Todos los componentes de la variable compuesta contribuyeron a la reducción observada. Este efecto también fue uniforme para las variables secundarias.
- En cuanto a la seguridad, los tres eventos adversos más frecuentes fueron: insuficiencia cardíaca, fracaso renal agudo y neumonía. La hipotensión e hipovolemia fue significativamente superior con la DA.
- A la vista de la información disponible, parece que DA **aporta en situaciones concretas**, en pacientes con ERC añadida al tratamiento estándar. No se dispone de estudios de comparación directa con otros iSGLT-2.



APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS

QUÉ ES

Dapagliflozina (DA) es un antidiabético oral inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), que reduce la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal renal con una reducción concomitante de la reabsorción de sodio que conlleva la excreción urinaria de glucosa y la diuresis osmótica.

DA ha sido autorizado para la enfermedad renal crónica (ERC) y está financiado para pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) entre 25 y 75 mL/min/1,73m², con o sin diabetes mellitus tipo 2 (DM2), con cociente albúmina/creatinina en orina (ACR) entre 200 y 5.000 mg/g y evidencia de aumento del ACR durante ≥3 meses, y no estén controlados a dosis estables optimizadas de terapias de primera línea (IECA o ARA-II). DA está también autorizada para el tratamiento de la DM2 y para la insuficiencia cardíaca crónica (1,2).

Se administra a dosis de 10 mg/día, con o sin alimentos. No requiere titular la dosis, ni es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con edad avanzada o insuficiencia renal. En caso de insuficiencia hepática grave, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg al día, aunque actualmente esa presentación no está comercializada en España y los comprimidos de 10 mg no deben partirse (1-3).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia durante al menos 3 meses de: TFG<60 mL/min/1,73m² o presencia de lesión renal (detectada por biopsia renal, albuminuria, proteinuria, etc.). El tratamiento de la ERC se fundamenta en el control de los factores de riesgo, siendo los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) la base del tratamiento farmacológico por su optimización de la presión arterial, y se asocian a una reducción del avance de la enfermedad renal (4). La adición de iSGLT-2 (como DA) también ha mostrado importantes beneficios cardiovasculares y renales (1).

Menos deterioro renal y mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica



Importante mejora terapéutica



Modesta mejora terapéutica



Aporta en situaciones concretas



No supone un avance terapéutico



No valorable: información insuficiente

Dapagliflozina (DA) frente a sus comparadores

Comparadores de referencia	Placebo*
Eficacia	DA superior
Seguridad	Perfil de seguridad diferente
Pauta	No procede
Coste	No procede

(*) Se considera que no hay comparadores de referencia, ya que en la situación en que está indicado DA (asociado a la terapia estándar), no hay alternativas terapéuticas

EFICACIA

El DAPA-CKD es el primer ensayo clínico en fase III que evalúa el efecto de la adición de DA (10 mg/día) al tratamiento estándar para la prevención de la progresión de la ERC y la muerte renal o cardiovascular. La variable principal compuesta fue el tiempo hasta la aparición de una disminución sostenida de $\geq 50\%$ de la TFG, enfermedad renal avanzada ERCA (definida como: TFG sostenida < 15 mL/min/1,73 m², tratamiento crónico de diálisis o trasplante renal), muerte cardiovascular o renal (1-3).

Se incluyeron 4.304 pacientes, con TFG entre 25 y 75 mL/min/1,73m² y cociente albúmina/creatinina en orina (ACR) entre 200 y 5.000 mg/g. Los participantes debían estar en tratamiento con IECA o ARA-II a la dosis máxima tolerada, al menos en las 4 semanas previas al cribado (1). Se excluyeron aquellos con DM1, enfermedad poliquística renal, nefropatía lúpica, vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos y pacientes que recibieron inmunoterapia en los 6 meses previos a la inclusión.

En cuanto a las características de la muestra, la edad media fue 62 años, el 33% eran mujeres, un 67,5% tenían DM2, el 37% presentaba enfermedad cardiovascular y el 11% presentaba insuficiencia cardiaca. La media del índice de masa corporal fue de 29 Kg/m², el valor medio de TFG fue 43,1 mL/min/1,73m² y la mediana de ACR fue de 949 mg/g. Al comienzo del tratamiento, el 99% de pacientes se encontraban en tratamiento con inhibidores del sistema renina angiotensina (1).

Tras una mediana de 2,4 años de seguimiento, un comité independiente recomendó interrumpir el ensayo debido a su clara eficacia. La variable principal compuesta ocurrió en el grupo con DA un 9,2% frente al 14,5% en el grupo placebo (HR 0,61; IC95%; 0,51-0,72). Así, el número de pacientes a tratar (NNT), durante 2,4 años, para prevenir un evento fue de 19 (IC95% 15-27). Todos los componentes de la variable compuesta contribuyeron a la reducción observada, excepto la mortalidad renal, ya que el número de eventos fue muy pequeño, y en la muerte cardiovascular no se alcanzó la significación estadística. La mortalidad por cualquier causa fue menor en el grupo intervención (4,7%) que en el placebo (6,8%) (HR 0,69; IC95% 0,53-0,88) (1).

El análisis por subgrupos mostró que el beneficio de DA en las variables principal y secundarias fue mayor en los participantes sin DM2 que en aquellos con diabetes, pero los test de interacción no sugirieron modificación del efecto. Igualmente, el efecto de DA fue consistente para todos los grupos de edad, TFG y rango de albuminuria (1).

Los resultados no deben extrapolarse a aquellos pacientes > 75 años, ni pacientes con enfermedad renal y ACR < 200 mg/g, ni aquellos con valores de TFG < 25 mL/min/1,73m² (1).

SEGURIDAD

El perfil de seguridad de DA en pacientes con ERC es concordante con la literatura disponible. Los eventos adversos graves fueron del 27,6% en el grupo DA y del 31,4% en el grupo placebo, siendo los tres eventos más frecuentes: insuficiencia cardiaca (DA 1,6% y 2,2% placebo), fracaso renal agudo (1,7% y 2%, respectivamente) y neumonía (1,7% y 2,7%, respectivamente) (1-3).

La deshidratación, hipovolemia o hipotensión en el grupo DA fue del 5,9% y del 4,2% en el grupo de placebo (p= 0,01). No se observó ningún caso de cetoacidosis. Deben tenerse en cuenta otros riesgos ya conocidos como gangrena de Fournier y la amputación de miembros inferiores (1,2), efectos adversos graves inducidos por los iSGLT-2.

COSTE

No se ha incluido una gráfica comparativa del coste, ya que no existe una alternativa.

El coste anual de añadir DA a la terapia base es de 607,36€.

El medicamento tiene aportación reducida y no requiere visado.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La base del tratamiento de la ERC es retrasar la progresión de la enfermedad y reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular; para ello es necesario realizar un control estricto de los factores de riesgo de la progresión renal mediante cambios de estilos de vida (1).

Los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (IECA o ARA-II) son la base del tratamiento de la ERC, ya que se han asociado con una reducción en la evolución de la enfermedad renal (1).

No hay estudios que comparen la efectividad de los distintos iSGLT-2 (1).

La evidencia disponible para la indicación del tratamiento de la ERC proviene de la población incluida en el ensayo DAPA-CKD y no es extrapolable a todos los pacientes con ERC. Por este motivo, se restringe su financiación al tratamiento de los pacientes con ERC, con o sin DM2, que no estén controlados pese al tratamiento con dosis estables optimizadas de terapias de primera línea (IECA o ARA-II) que tengan TFG entre 25 y 75 mL/min/1,73m² y cociente albúmina/creatinina en orina entre 200 y 5.000 mg/g y con evidencia de aumento del ACR durante ≥ 3 meses. Así, existe incertidumbre sobre los resultados en situaciones poco representadas en el ensayo, como son: población mayor de 75 años (población con mayor incidencia de ERC), pacientes con valores de TFG extremos, pacientes con ACR < 200 mg/g, así como en pacientes sin tratamiento optimizado con IECA o ARA-II.

Según la información disponible, DA se posiciona como terapia de segunda línea, considerándose que su utilización en ERC **aporta en situaciones concretas**, cuando es añadido a dosis estables optimizadas de terapias de primera línea (IECA o ARA-II).

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Informe de Posicionamiento Terapéutico de Dapagliflozina (Forxiga®/Edistride®) en el enfermedad renal crónica. [AEMPS. 2023.](#)
- 2- Ficha Técnica de Forxiga®. [CIMA 2023.](#)
- 3- Extension of indication variation assessment report. Forxiga®. [EMA/431093/2021.](#) 2021.
- 4- García-Maset R et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. [Nefrología. 2023; 42\(3\): 233-64.](#)