

JESÚS CASADO CERRADA, JEFE DE SECCIÓN DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE Y COORDINADOR DEL GRUPO DE INSUFICIENCIA CARDIACA Y FIBRILACIÓN AURICULAR DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA (MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA, COM MADRID, N° COLEGIADO: 2852575)

“LA DETECCIÓN PRECOZ DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DEBE DE SER UNA PRIORIDAD SANITARIA”



La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un problema de Salud pública a nivel mundial que se ha visto agravado en las últimas décadas. **Jesús Casado Cerrada**, jefe de Sección de Medicina Interna del Hospital Universitario de Getafe y coordinador del Grupo de Insuficiencia Cardiaca y Fibrilación Auricular de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), al que entrevistamos con motivo de que Dapagliflozina ya está disponible en España para el tratamiento de la ERC en pacientes con y sin diabetes tipo 2, señala que esta patología consiste en un deterioro progresivo de la función renal por debajo de unos límites preestablecidos.

La ERC ocasiona un aumento muy significativo del riesgo de morbimortalidad cardiovascular y de mortalidad total, tanto en la población general como en los grupos de riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular. Este riesgo se ve incrementado en etapas muy iniciales de la enfermedad. En los últimos tiempos, han irrumpido en el arsenal farmacológico moléculas que poseen un efecto nefroprotector, como son los iSGLT2.

Explica que las causas de dicho deterioro pueden ser múltiples. “A lo largo de los años, de manera fisiológica, la función renal va reduciéndose discretamente incluso en pacientes sanos. Sin embargo, patologías tan habituales como la hipertensión arterial o la diabetes tienen una influencia deletérea en nuestro sistema cardiovascular de manera global y con especial impacto en la función renal, condicionando que este deterioro se acelere y sea más significativo si no se controlan adecuadamente todos esos factores”, aclara.

Contra su infradiagnóstico

La ERC es una afección silenciosa y desconocida para la gran mayoría de la población. Una estrategia sencilla para luchar contra su infradiagnóstico “puede ser incrementar los controles analíticos preventivos, incluyendo determinaciones analíticas no solo de sangre, sino también de orina”.

El Dr. Casado Cerrada afirma que una determinación del cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina, preferentemente de la primera orina de la mañana, es suficiente para este objetivo. *“La eliminación de albumina en orina es, en muchas ocasiones, uno de los primeros marcadores de daño renal que puede alertarnos de que algo no va bien en este sentido”,* apunta. Por otro lado, *“la eliminación de albumina por la orina también se considera como un signo no sólo de lesión renal, sino de ‘daño sistémico’ más allá del riñón”.* Le cuestionamos por los screening que debemos fomentar desde Atención Primaria. *“La detección precoz de la ERC debe de ser una prioridad sanitaria que permita establecer estrategias para evitar que la enfermedad progrese hacia estadios más avanzados, reduciendo las complicaciones cardiovasculares derivadas de la misma”,* subraya. Insiste en que la información que aporta la determinación de albumina en orina es, en muchas ocasiones, fundamental para adelantarse a un diagnóstico de insuficiencia renal ya establecida.

“La familia de los iSGLT2 ofrece un beneficio cardiovascular indiscutible que es extensible a todos los pacientes con deterioro de la función renal”

Expone que los pacientes en los que se debería centrar el foco para una búsqueda más activa de la presencia de ERC en la población serían las personas mayores, particularmente los varones, y aquellos con hipertensión arterial, diabetes, sedentarismo o enfermedad cardiovascular establecida. Con especial atención en aquellos en los que dichas enfermedades no están óptimamente controladas con una terapia farmacológica adecuada.

Los que están en los estadios 2 y 3 son los peligrosos, porque son los que más desconocen que tienen ERC. Respecto a cuántas personas en España podrían estar en esta situación de desconocer que la padecen; admite que es un dato difícil de evaluar, *“teniendo en cuenta que muchos de estos pacientes no están realmente diagnosticados, dada la ausencia de sintomatología en estadios precoces”.* Declara que lo que sí se sabe *“es que probablemente es muy elevada, dada la elevada prevalencia de patología cardiovascular que existen en el mundo occidental, y que es la precursora del deterioro progresivo de la función renal”.* En nuestro país, *“el estudio EPIRCE puso de manifiesto que en 2010 la ERC afectaba aproximadamente al 10% de la población adulta española y a más del 20% de los mayores de 60 años”.* De acuerdo con sus palabras, estudios más recientes han situado su prevalencia aquí en torno al 15%. En cualquier caso, *“hay que tener en cuenta que la ERC es un gran problema sanitario no sólo por su elevada prevalencia sino también por la significativa disminución en la calidad de vida de los pacientes que la padecen, además de una elevada morbimortalidad y un tremendo coste sanitario y social”.*

¿Qué supone la nueva indicación de Forxiga (Dapagliflozina), inhibidor del cotransportador-2 de sodio-glucosa (iSGLT2), para el tratamiento de la ERC en pacientes con y sin diabetes tipo 2?

El riesgo de deteriorar más la función renal, significativamente inferior

El ensayo de fase III DAPA-CKD evaluó la eficacia y seguridad a largo plazo de la Dapagliflozina en más de 4.000 pacientes de 21 países con enfermedad renal crónica (ERC) con o sin diabetes. *“Hay que recordar que se incluyeron pacientes incluso con grandes deterioros de la función renal, como son aquellos que se encuentran en estadio 4”,* puntualiza el Dr. Jesús Casado Cerrada. De los resultados de este estudio, se puede concluir que, *“en pacientes con ERC, independientemente del grado de deterioro de función renal, el riesgo de deteriorar más todavía la función renal hasta alcanzar la enfermedad renal terminal que precise terapia renal sustitutiva fue significativamente inferior en aquellos pacientes que fueron tratados con Dapagliflozina cuando se añadía al tratamiento estándar con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueador de los receptores de angiotensina”.* Estos pacientes también vieron reducida su probabilidad de fallecer por causas cardiovasculares.

Contesta que es *“importante enfatizar en el concepto de que esta familia de fármacos ofrece un beneficio cardiovascular indiscutible y que es extensible a todos los pacientes con deterioro de la función renal, incluso en estadios iniciales, independientemente de que sean diabéticos o no”.* Precisamente, hacer un diagnóstico precoz permitirá iniciar estos fármacos en un momento en el que la enfermedad renal todavía no ha tenido repercusiones deletéreas en otros órganos.

Estos fármacos tienen un reconocido efecto nefroprotector, reduciendo las posibilidades de que la enfermedad progrese a estadios más avanzados. *“El deterioro progresivo de la función renal, dejado a su evolución natural, puede llevar al paciente a necesitar terapia renal sustitutiva con diálisis o incluso el trasplante renal”,* avisa el Dr. Casado Cerrada. Remarca que, en los últimos diez años, el número de nuevos pacientes que necesitan terapia renal sustitutiva ha subido un 11,6%, pasando de 121,1 personas por millón de población en 2010 a 141,4 en 2020. Asimismo, *“estos fármacos ofrecen un beneficio cardiovascular global, reduciendo que los pacientes empeoren otras patologías cardiovasculares como es el caso de la insuficiencia cardíaca”.*

Actualmente, Forxiga está indicado para pacientes con insuficiencia renal independientemente de la presencia o no de diabetes. Concluye que, *“teniendo en cuenta el efecto nefroprotector descrito, enlenteciendo el deterioro de función renal, un inicio precoz del fármaco es deseable, aunque también se puede utilizar en deterioros más graves de función renal, con filtrados glomerulares de hasta 25 ml/min”.* +

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos controlados con placebo^a y experiencia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes*	Poco frecuentes**	Raros	Muy raros
Infecciones e infestaciones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^{b,c} Infección del tracto urinario ^{a,b,d}	Infección por hongos**		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) ^{bi}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) ^b		Depleción del volumen ^{b,c} Sed**	Cetoacidosis diabética (cuando se emplea en diabetes mellitus tipo 2) ^{b,ik}	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos			
Trastornos gastrointestinales			Estreñimiento** Sequedad de boca**		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción ⁱ			Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda ^d			
Trastornos renales y urinarios		Disuria Poliuria ^f	Nicturia**		Nefritis tubulointersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal** Prurito genital**		
Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito ^g Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial ^h Dislipidemia ^h	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial** ^b Aumento de la urea sanguínea** Disminución de peso**		

^aLa tabla muestra los datos de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico. ^bVer información adicional a continuación en la subsección correspondiente. ^cVulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por *Candida*, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar. ^dInfección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis. ^eLa depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión. ^fLa poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis. ^gLa variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30% con dapagliflozina 10 mg frente a -0,33% con placebo. Los valores de hematocrito >55% fueron notificados en el 1,3% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo. ^hEl porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5% frente a -0,0%; colesterol HDL 6,0% frente a 2,7%; colesterol LDL 2,9% frente a -1,0%; triglicéridos -2,7% frente a -0,7%. ⁱVer sección 4.4. ^jLa reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los estudios clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En estudios clínicos controlados con activo o con placebo (dapagliflozina, N=5936, Control total, N=3403), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagliflozina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente. ^kNotificada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 (DECLARE). La frecuencia se basa en el promedio anual. ^lNotificadas en $\geq 2\%$ de los sujetos y $\geq 1\%$ más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo. ^mNotificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en $\geq 0,2\%$ de los sujetos y un $\geq 0,1\%$ más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo. Descripción de reacciones adversas seleccionadas *vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas*. En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% para dapagliflozina y placebo, respectivamente) y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente. En el estudio DECLARE, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones genitales fue bajo y equilibrado: 2 pacientes en cada uno de los grupos de dapagliflozina y placebo. En el estudio DAPA-HF, ningún paciente informó de acontecimientos adversos graves por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y uno en el grupo de placebo. Hubo 7 (0,3%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. En el estudio DELIVER, 1 paciente (< 0,1%) en cada grupo de tratamiento notificó un acontecimiento adverso grave de infecciones genitales. Hubo 3 pacientes (0,1%) con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. En el estudio DAPA-CKD, hubo 3 (0,1%) pacientes con acontecimientos adversos graves por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. Hubo 3 (0,1%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción debido a infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. Los acontecimientos adversos graves

de infecciones genitales o acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción debido a infecciones genitales no se notificaron para ningún paciente sin diabetes. *Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)*. Se han notificado casos poscomercialización de gangrena de Fournier en pacientes tratados con inhibidores SGLT2, incluyendo dapagliflozina (ver sección 4.4). En el estudio DECLARE de 17.160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, se reportaron un total de 6 casos de gangrena de Fournier, uno en el grupo tratado con dapagliflozina y 5 en el grupo con placebo. *Hipoglucemia*. La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los estudios clínicos en la diabetes mellitus. Para estudios de dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. Los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia (ver sección 4.5). En un estudio de adición a glimepirida, en las semanas 24 y 48, se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más glimepirida (6,0% y 7,9%, respectivamente) que en el grupo de placebo más glimepirida (2,1% y 2,1%, respectivamente). En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las semanas 24 y 104. En las semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina. En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea, de hasta 24 semanas, no se notificaron episodios de hipoglucemia grave. Se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea. En el estudio DECLARE, no se observó un aumento del riesgo de hipoglucemia grave con la terapia de dapagliflozina en comparación con placebo. Se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 58 (0,7%) pacientes tratados con dapagliflozina y en 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo. En el estudio DAPA-HF se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 4 (0,2%) pacientes de ambos grupos de tratamiento, dapagliflozina y placebo. En el estudio DELIVER, se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 6 (0,2%) pacientes en el grupo de dapagliflozina y 7 (0,2%) en el grupo de placebo. Los acontecimientos graves de hipoglucemia solo se observaron en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En el estudio DAPA-CKD, los acontecimientos graves de hipoglucemia fueron notificados en 14 (0,7%) pacientes en el grupo de dapagliflozina y 28 (1,3%) pacientes en el grupo de placebo, y observados solo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Depleción del volumen*. En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificaron reacciones indicativas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo (ver sección 4.4). En el estudio DECLARE, el número de pacientes con acontecimientos indicativos de depleción del volumen fue equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se notificaron acontecimientos adversos graves en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Los acontecimientos fueron generalmente equilibrados entre los grupos de tratamiento a través de los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores tipo 1 de angiotensina II (ARAI). En pacientes con valores iniciales de TFGe < 60 ml/min/1,73 m², hubo 19 casos de reacciones adversas graves compatibles con depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina y 13 casos en el grupo placebo. En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con acontecimientos sugestivos de una depleción del volumen fue de 170 (7,2%) en el grupo de dapagliflozina y de 153 (6,5%) en el grupo placebo. Hubo menos pacientes con acontecimientos graves de síntomas sugestivos de una depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina (23 [1,0%]) en comparación con el grupo placebo (38 [1,6%]). Los resultados fueron similares independientemente de la presencia basal de diabetes y de la TFGe inicial. En el estudio DELIVER, el número de pacientes con acontecimientos graves de síntomas sugestivos de una depleción de volumen fue de 35 (1,1%) en el grupo de dapagliflozina y 31 (1,0%) en el grupo de placebo. En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con acontecimientos sugestivos de depleción de volumen fue de 120 (5,6%) en el grupo de dapagliflozina y 84 (3,9%) en el grupo placebo. Hubo 16 (0,7%) pacientes con acontecimientos graves de síntomas sugestivos de depleción de volumen en el grupo de dapagliflozina y 15 (0,7%) pacientes en el grupo de placebo. *Cetoacidosis diabética en diabetes mellitus tipo 2*. En el estudio DECLARE, con una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, los acontecimientos de CAD se notificaron en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los acontecimientos ocurrieron distribuidos de forma uniforme durante el periodo del estudio. De los 27 pacientes con acontecimientos de CAD en el grupo de dapagliflozina, 22 tomaban insulina como tratamiento concomitante al mismo tiempo que el acontecimiento. Los factores desencadenantes de CAD fueron los esperados en una población de diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.4). En el estudio DAPA-HF, se notificaron acontecimientos de CAD en 3 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo placebo. En el estudio DELIVER, se notificaron acontecimientos de CAD en 2 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. En el estudio DAPA-CKD, no se notificaron acontecimientos de CAD en ningún paciente en el grupo de dapagliflozina y en 2 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de placebo. *Infecciones del tracto urinario*. En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,7% frente a 3,5%, respectivamente; ver sección 4.4). La mayoría de las infecciones fueron de leve a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente. En el estudio DECLARE, los acontecimientos graves de infecciones del tracto urinario se notificaron de forma menos frecuente para dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo, 79 (0,9%) acontecimientos frente a 109 (1,3%) acontecimientos, respectivamente. En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 14 (0,6%) en el grupo de dapagliflozina y 17 (0,7%) en el grupo placebo. Hubo 5 (0,2%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en cada uno de los grupos, dapagliflozina y placebo. En el estudio DELIVER, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 41 (1,3%) en el grupo de dapagliflozina y 37 (1,2%) en el grupo de placebo. Hubo 13 (0,4%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones debido a infecciones del tracto urinario en el grupo de dapagliflozina y 9 (0,3%) en el grupo de placebo. En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 29 (1,3%) en el grupo de dapagliflozina y 18 (0,8%) en el grupo placebo. Hubo 8 (0,4%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en el grupo de dapagliflozina y 3 (0,1%) en el grupo placebo. El número de pacientes sin diabetes que notificó acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario o acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario fue similar entre los grupos de tratamiento (6 [0,9%] frente a 4 [0,6%] para los acontecimientos adversos graves y 1 [0,1%] frente a 0 para acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente). *Aumento de creatinina*. Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, esta agrupación de reacciones se notificó en el 3,2% y el 1,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de TFGe ≥ 60 ml/min/1,73m²) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial

¹ Metformina $\geq 1,500$ mg/día; ² sitagliptina 100 mg/día ³ LOCF: Última observación (antes del rescate en los sujetos rescatados) considerada ⁴ Todos los sujetos aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio doble ciego durante el periodo doble ciego a corto plazo ⁵ Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal ⁶ Valor $p < 0,0001$ frente a placebo + hipoglucemiante oral ⁷ Valor $p < 0,05$ frente a placebo + hipoglucemiante oral

Tabla 5. Resultados de los estudios controlados con placebo de 24 semanas de dapagliflozina en tratamiento de adición en combinación con sulfonilurea (glimpirida) o metformina y una sulfonilurea

	Adición en combinación			
	Sulfonilurea (glimpirida) ¹		Sulfonilurea + metformina ²	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b Valor inicial (media) Cambio con respecto al valor inicial ^c Diferencia con respecto a placebo ^d (IC del 95%)	8,07 -0,82 -0,68* (-0,86; -0,51)	8,15 -0,13	8,08 -0,86 -0,69* (-0,89; -0,49)	8,24 -0,17
Sujetos (%) que lograron: HbA1c < 7% (LOFC) ^e Ajustado respecto al valor inicial	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Peso corporal (kg) Valor inicial (media) Cambio con respecto al valor inicial ^f Diferencia con respecto a placebo ^g (IC del 95%)	80,56 -2,26 -1,54* (-2,17; -0,92)	80,94 -0,72	88,57 -2,65 -2,07* (-2,79; -1,35)	90,07 -0,58

¹ glimepirida 4 mg/día; ² Metformina (formulaciones de liberación inmediata o prolongada) ≥ 1.500 mg/día más la dosis máxima tolerada, que debe ser al menos la mitad de la dosis máxima tolerada, de una sulfonilurea durante al menos 8 semanas antes del reclutamiento. ^a Pacientes aleatorizados y tratados con valor inicial y al menos 1 medida de eficacia post-valor inicial. ^b Columnas 1 y 2, HbA1c analizada usando la LOCF (ver nota d); Columnas 3 y 4, HbA1c analizada usando el LRM (ver nota e) ^c Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor basal ^d LOCF: Última observación (antes del rescate en los sujetos rescatados) considerada ^e LRM: análisis longitudinal de medidas repetidas ^f Valor $p < 0,0001$ frente a placebo + hipoglucemiante(s) oral(es)

Tabla 6. Resultados en la semana 24 (LOCF^a) en un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en combinación con insulina (sola o con hipoglucemiantes orales)

Parámetro	Dapagliflozina 10 mg + insulina ± hipoglucemiantes orales ²	Placebo + insulina ± hipoglucemiantes orales ²
N^b	194	193
HbA1c (%) Valor inicial (media) Cambio con respecto al valor inicial ^c Diferencia con respecto a placebo ^d (IC del 95%)	8,58 -0,90 -0,60* (-0,74; -0,45)	8,46 -0,30
Peso corporal (kg) Valor inicial (media) Cambio con respecto al valor inicial ^e Diferencia con respecto a placebo ^f (IC del 95%)	94,63 -1,67 -1,68* (-2,19; -1,18)	94,21 0,02
Dosis media de insulina diaria (UI) ¹ Valor inicial (media) Cambio con respecto al valor inicial ^g Diferencia con respecto a placebo ^h (IC del 95%) Sujetos con reducción de la dosis diaria media de insulina de al menos 10% (%)	77,96 -1,16 -6,23* (-8,84; -3,63) 19,7**	73,96 5,08 11,0

^a LOCF: Última observación (antes o en la fecha del primer aumento de la dosis de insulina, a demanda) considerada ^b Todos los sujetos aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio doble ciego durante el periodo doble ciego a corto plazo ^c Media de mínimos cuadrados ajustada respecto al valor inicial y a la presencia de hipoglucemiante oral ^d Valor $p < 0,0001$ frente a placebo + insulina ± hipoglucemiante oral ^e Valor $p < 0,05$ frente a placebo + insulina ± hipoglucemiante oral ^f El aumento de las pautas de insulina (incluyendo la insulina de acción corta, intermedia y basal) solo se permitía si los sujetos cumplían los criterios predeterminados de GPA. ^g El cincuenta por ciento de los sujetos recibía monoterapia con insulina en el momento inicial; el 50% recibía 1 o 2 hipoglucemiantes(s) oral(es) añadido(s) a la insulina: En este último grupo, el 80% tomaba metformina sola, el 12% recibían un tratamiento de metformina más una sulfonilurea y el resto, tomaban otros hipoglucemiantes orales. ^h En combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo Un total de 1.236 pacientes, sin tratamiento previo, con diabetes tipo 2 no controlada adecuadamente (HbA1c $\geq 7,5\%$ y $\leq 12\%$) participaron en dos estudios controlados con activo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de dapagliflozina (5 mg o 10 mg) en combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo frente a terapia con los monocomponentes. El tratamiento de dapagliflozina 10 mg en combinación con metformina (hasta 2.000 mg por día) proporcionó mejoras significativas en la HbA1c en comparación con los componentes individuales (Tabla 7), y condujo a reducciones mayores en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) (en comparación con los componentes individuales) y en el peso corporal (en comparación con metformina).

Tabla 7. Resultados en la semana 24 (LOCF^a) en un estudio controlado con activo de una terapia con la combinación de dapagliflozina y metformina en pacientes sin tratamiento previo

Parámetro	Dapagliflozina 10 mg + metformina	Dapagliflozina 10 mg	Metformina
N^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%) Valor inicial (media) Cambio con respecto al valor inicial ^c Diferencia con respecto a dapagliflozina ^d (IC del 95%) Diferencia con respecto a metformina ^e (IC del 95%)	9,10 -1,98 -0,53* (-0,74; -0,32) -0,54* (-0,75; -0,33)	9,03 -1,45 -0,01 (-0,22; 0,20)	9,03 -1,44

^a LOCF: Última observación (antes del rescate en pacientes rescatados) considerada. ^b Todos los sujetos aleatorizados que

tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio doble ciego durante el periodo doble ciego a corto plazo. ^c Media de mínimos cuadrados ajustada respecto al valor inicial. ^d Valor $p < 0,0001$. ^e Terapia de combinación con exenatida de liberación prolongada En un estudio doble ciego, controlado con comparador activo de 28 semanas de duración, se comparó la combinación de dapagliflozina y exenatida de liberación prolongada (un agonista del receptor GLP-1) con dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola en sujetos con un control glucémico inadecuado con metformina sola (HbA1c $\geq 8\%$ y $\leq 12\%$). Todos los grupos de tratamiento presentaron una reducción en la HbA1c en comparación con el valor inicial. El grupo con tratamiento de combinación con dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada mostró reducciones mayores en la HbA1c desde el valor inicial en comparación con dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola (Tabla 8)

Tabla 8. Resultados de un estudio de 28 semanas con dapagliflozina y exenatida de liberación prolongada frente a dapagliflozina sola y exenatida de liberación prolongada sola, en combinación con metformina (análisis por intención de tratar)

Parámetro	Dapagliflozina 10 mg QD + exenatida de liberación prolongada 2 mg QW	Dapagliflozina 10 mg QD + placebo QW	Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW + placebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Valor inicial (media)	9,29	9,25	9,26
Cambio con respecto al valor inicial ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial entre la combinación y el medicamento solo (95% IC)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Sujetos (%) que lograron: HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Peso corporal (kg)			
Valor inicial (media)	92,13	90,87	89,12
Cambio con respecto al valor inicial ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial entre la combinación y el medicamento solo (95% IC)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QD=una vez al día, QW=una vez por semana, N=número de pacientes, IC= intervalo de confianza. ^aMedia de los mínimos cuadrados ajustados (LS Means) y la(s) diferencia(s) en los valores del cambio con respecto al valor inicial en el grupo de tratamiento en la semana 28 se modelan utilizando un modelo mixto con medidas repetidas (MMRM) incluyendo tratamiento, región, estrato de HbA1c inicial ($< 9,0\%$ o $\geq 9,0\%$), semana e interacción del tratamiento por semana como factores fijos y el valor inicial como covariante. ^b $p < 0,001$, ^c $p < 0,01$. Valor-P son todos valores ajustados de valor-p para multiplicidad. Los análisis excluyen medidas de terapia post-rescate y post-discontinuidad prematura del medicamento de ensayo. Glucemia en ayunas El tratamiento con dapagliflozina 10 mg en monoterapia o como adición a metformina, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina produjo reducciones estadísticamente significativas de la GPA (-1,90 a -1,20 mmol/l [-34,2 a -21,7 mg/dl]) en comparación con placebo (-0,33 a 0,21 mmol/l [-6,0 a 3,8 mg/dl]). Este efecto se observó en la semana 1 de tratamiento y se mantuvo en los estudios ampliados hasta la semana 104. El tratamiento de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada produjo reducciones significativamente mayores en la GPA en la semana 28: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), en comparación con -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) para dapagliflozina sola ($p < 0,001$) y -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) para exenatida sola ($p < 0,001$). En un estudio definido para pacientes diabéticos con una TFG ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m², el tratamiento con dapagliflozina demostró reducciones en la GPA en la semana 24: -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) en comparación con -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) para placebo ($p=0,001$). Glucosa posprandial El tratamiento con dapagliflozina 10 mg en adición a glimepirida produjo reducciones estadísticamente significativas de la glucosa posprandial a las 2 horas al cabo de 24 semanas, que se mantuvieron hasta la semana 48. El tratamiento con dapagliflozina 10 mg en adición a sitagliptina (con o sin metformina) produjo reducciones en la glucosa postprandial a las 2 horas al cabo de 24 semanas que se mantuvieron hasta la semana 48. El tratamiento de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada produjo reducciones significativamente mayores en la glucosa postprandial a las 2 horas en la semana 28, en comparación con cualquiera de los medicamentos solos. Peso corporal Dapagliflozina 10 mg como tratamiento adicional a metformina, glimepirida, metformina y una sulfonilurea, sitagliptina (con o sin metformina) o insulina produjo una reducción estadísticamente significativa del peso corporal al cabo de 24 semanas ($p < 0,0001$, Tablas 4 y 5). Estos efectos se mantuvieron en los estudios a más largo plazo. A las 48 semanas, la diferencia para dapagliflozina en adición a sitagliptina (con o sin metformina) en comparación con placebo fue de -2,22 kg. A las 102 semanas, la diferencia para dapagliflozina en adición a metformina en comparación con placebo, o en adición a insulina en comparación con placebo fue de -2,14 y -2,88 kg, respectivamente. Como tratamiento de adición a metformina, en un estudio de no-inferioridad con control activo, dapagliflozina tuvo como resultado una reducción estadísticamente significativa del peso corporal en comparación con glimepirida de -4,65 kg a las 52 semanas ($p < 0,0001$, Tabla 3) que se mantuvo a las 104 y 208 semanas (-5,06 kg y -4,38 kg, respectivamente). El tratamiento de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada demostró reducciones significativamente mayores del peso corporal en comparación con cualquiera de los medicamentos solos (Tabla 8). Un estudio de 24 semanas en 182 sujetos diabéticos empleando absorciometría radiológica de doble energía (DEXA) para evaluar la composición corporal, demostró reducciones con dapagliflozina 10 mg más metformina en comparación con placebo más metformina, respectivamente, en el peso corporal y la grasa corporal determinada por DEXA, más que pérdida de tejido magro o líquidos. El tratamiento con Forxiga más metformina produjo una disminución numérica del tejido adiposo visceral en comparación con el tratamiento con placebo y metformina en un subestudio con resonancia magnética. Presión arterial En un análisis conjunto, pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, el tratamiento con dapagliflozina 10 mg produjo un cambio en la presión arterial sistólica con respecto al valor inicial de -3,7 mm Hg y en la presión arterial diastólica de -1,8 mm Hg, frente a -0,5 mm Hg en la presión arterial sistólica y -0,5 mm Hg en la diastólica en el grupo placebo en la semana 24. Se observaron reducciones similares hasta las 104 semanas. El tratamiento de combinación de dapagliflozina 10 mg y exenatida de liberación prolongada produjo una reducción significativamente mayor en la presión arterial sistólica en la semana 28 (-4,3 mmHg) en comparación con dapagliflozina sola (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) y exenatida de

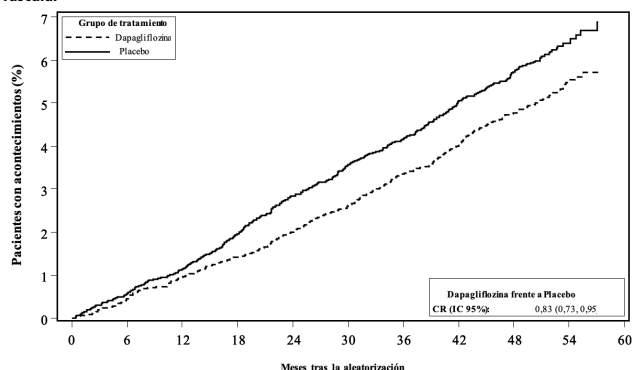
liberación prolongada sola (-1,2 mmHg, p < 0,01). En dos estudios controlados con placebo de 12 semanas, un total de 1.062 pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión no controlada adecuadamente (a pesar de un tratamiento estable pre-existente con un IECA o un ARA en un estudio y un IECA o un ARA más un tratamiento antihipertensivo adicional en otro estudio) fueron tratados con dapagliflozina 10 mg o placebo. En la semana 12 para ambos estudios, dapagliflozina 10 mg más el tratamiento antihipertensivo habitual proporcionó una mejora en la HbA1c y disminuyó la presión arterial sistólica corregida con placebo una media de 3,1 y 4,3 mmHg, respectivamente. En un estudio definido para pacientes diabéticos con una TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m², el tratamiento con dapagliflozina demostró reducciones en la presión arterial en sedestación en la semana 24: -4,8 mmHg en comparación con -1,7 mmHg para placebo (p < 0,05). *Control glucémico en pacientes con insuficiencia renal moderada CKD 3A (TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m²)* La eficacia de dapagliflozina se evaluó en un estudio definido para pacientes diabéticos con una TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m² que presentaban un control inadecuado con los cuidados habituales. El tratamiento con dapagliflozina resultó en reducciones en la HbA1c y el peso corporal en comparación con placebo (Tabla 9).

Tabla 9. Resultados en la semana 24 de un estudio controlado con placebo de dapagliflozina en pacientes diabéticos con una TFGe ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozina ^a 10 mg	Placebo ^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8,35	8,03
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-0,37	-0,03
Diferencia media con placebo ^b (95% IC)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	92,51	88,30
Porcentaje de cambio desde el valor inicial ^c	-3,42	-2,02
Diferencia en el porcentaje de cambio con placebo ^c (95% IC)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metformina o metformina hidrocloreto fueron parte del tratamiento habitual en 69,4% y 64,0% de los pacientes de los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. ^b Media de los mínimos cuadrados ajustada al valor inicial ^c Derivado de la media de los mínimos cuadrados ajustados al valor inicial * p < 0,001 *Pacientes con un valor inicial de HbA1c $\geq 9\%$* En un análisis pre-especificado de sujetos con un valor inicial de HbA1c $\geq 9,0\%$, el tratamiento con dapagliflozina 10 mg originó reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c en la semana 24 en monoterapia (cambio medio ajustado respecto al valor inicial: -2,04% y 0,19% con dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente) y como tratamiento de adición a metformina (cambio medio ajustado respecto al valor inicial: -1,32% y -0,53% con dapagliflozina y placebo, respectivamente). *Resultados cardiovasculares y renales* El estudio clínico sobre el efecto de dapagliflozina en acontecimientos cardiovasculares (DECLARE) fue internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, y realizado para determinar el efecto de dapagliflozina en comparación con placebo en resultados cardiovasculares cuando se añade a la terapia de base actual. Todos los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2 y al menos dos factores de riesgo cardiovascular adicionales (edad ≥ 55 años en hombres o ≥ 60 años en mujeres y uno o más de dislipemia, hipertensión o consumo actual de tabaco) o enfermedad cardiovascular establecida. De los 17.160 pacientes aleatorizados, 6.974 (40,6%) tenían enfermedad cardiovascular establecida y 10.186 (59,4%) no tenían enfermedad cardiovascular establecida. 8.582 pacientes fueron aleatorizados a dapagliflozina 10 mg y 8.578 a placebo, y se les hizo un seguimiento durante una mediana de 4,2 años. La media de edad de la población del estudio fue 63,9 años, el 37,4% eran mujeres. En total, un 22,4% había tenido diabetes durante ≤ 5 años, la duración media de diabetes fue 11,9 años. La HbA1c media fue del 8,3% y el IMC medio fue de 32,1 kg/m². Al inicio, el 10,0% de los pacientes tenía antecedentes de insuficiencia cardíaca. La media de la TFGe fue de 85,2 ml/min/1,73 m², el 7,4% de los pacientes tuvo una TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m², y el 30,3% de los pacientes tuvo micro o macroalbuminuria (CACo ≥ 30 a ≤ 300 mg/g o > 300 mg/g, respectivamente). La mayoría de los pacientes (98%) tomaba uno o más medicamentos antihipertensivos al inicio, incluyendo metformina (82%), insulina (41%) y sulfonilurea (43%). Las variables primarias fueron el tiempo hasta el primer acontecimiento de la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus isquémico (MACE) y el tiempo hasta el primer acontecimiento de la combinación de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular. Las variables secundarias fueron una variable renal combinada y mortalidad por cualquier causa. *Acontecimientos adversos cardiovasculares graves* Dapagliflozina 10 mg demostró no-inferioridad frente a placebo para la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus isquémico (p < 0,001 unilateral). *Insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular* Dapagliflozina 10 mg demostró superioridad frente a placebo en la prevención de la variable primaria combinada de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular (Figura 1). La diferencia en el efecto del tratamiento se debió a la hospitalización por insuficiencia cardíaca, sin diferencia en la muerte cardiovascular (Figura 2). El beneficio del tratamiento con dapagliflozina frente a placebo se observó tanto en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular establecida, como con y sin insuficiencia cardíaca al inicio, y fue consistente a través de los subgrupos clave, incluyendo edad, género, función renal (TFGe) y región.

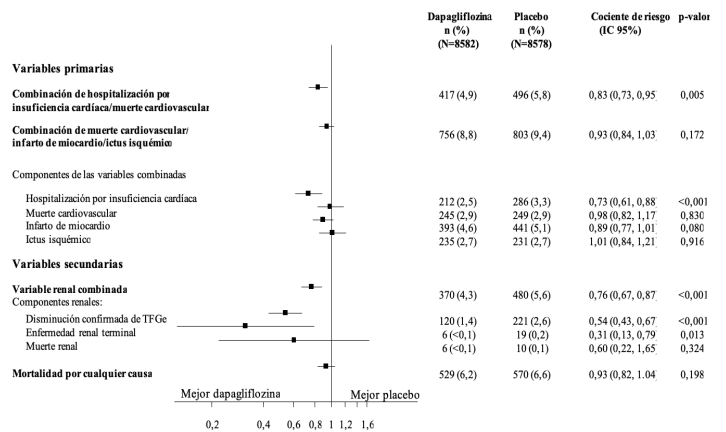
Figura 1: Tiempo de aparición de la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular



Pacientes en riesgo										
Dapagliflozina:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

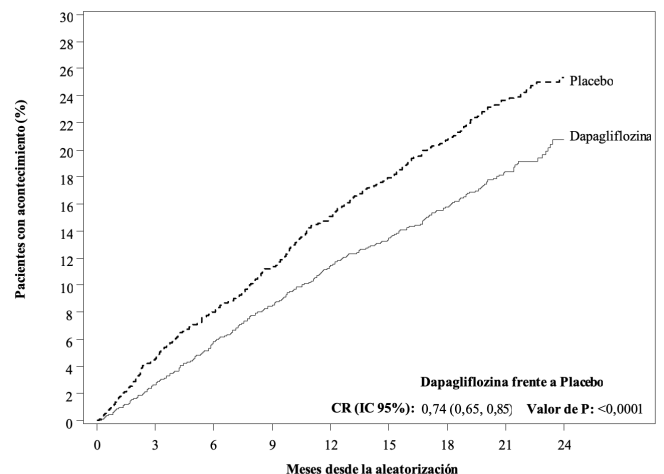
Pacientes en riesgo es el número de pacientes en riesgo al inicio del periodo. CR=cociente de riesgo IC=intervalo de confianza. Los resultados de las variables primaria y secundaria se muestran en la Figura 2. No se demostró superioridad de dapagliflozina frente a placebo para MACE (p=0,172). La variable renal combinada y la mortalidad por cualquier causa, por tanto, no fueron analizadas como parte del procedimiento de análisis estadístico jerarquizado.

Figura 2: Efecto del tratamiento de variables primarias combinadas y sus componentes, y las variables secundarias y componentes



Variable renal combinada definida como: disminución confirmada de TFGe $\geq 40\%$ a TFGe < 60 ml/min/1,73 m² y/o enfermedad renal terminal (diálisis ≥ 90 días o trasplante de riñón, TFGe confirmada < 15 ml/min/1,73 m²) y/o muerte renal o cardiovascular. Valores p de dos colas. Los valores p para las variables secundarias y para los componentes por separado son nominales. El tiempo hasta el primer acontecimiento se analizó en un modelo Cox de riesgos proporcionales. El número de primeros acontecimientos para los componentes por separado es el número real de primeros acontecimientos para cada componente y no equivale al número de acontecimientos en la variable compuesta. IC=intervalo de confianza. *Nefropatía* Dapagliflozina redujo la incidencia de acontecimientos de la combinación de disminución confirmada de TFGe, enfermedad renal terminal, muerte renal o cardiovascular. La diferencia entre los grupos estuvo dirigida por la disminución en los acontecimientos de los componentes renales; disminución mantenida de TFGe, enfermedad renal terminal y muerte renal (Figura 2). El cociente de riesgo (CR) para el tiempo hasta nefropatía (disminución confirmada de TFGe, enfermedad renal terminal y muerte renal) fue de 0,53 (IC 95% 0,43, 0,66) para dapagliflozina frente a placebo. Además, dapagliflozina redujo la aparición de nueva albuminuria confirmada (CR 0,79 [IC 95% 0,72, 0,87]) y llevó a una mayor regresión de la macroalbuminuria (CR 1,82 [IC 95% 1,51, 2,20]) en comparación con placebo. *Insuficiencia cardíaca Estudio DAPA-HF: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (FEVI $\leq 40\%$)* El estudio de Dapagliflozina y Prevención de eventos adversos de Insuficiencia Cardíaca (Dapagliflozin And Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure [DAPA-HF, por sus siglas en inglés]) fue un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca (clase funcional II-IV de la New York Heart Association [NYHA]) con fracción de eyección reducida (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] $\leq 40\%$) para determinar el efecto de dapagliflozina comparado con el de placebo, cuando se añade a la terapia de tratamiento estándar, en la incidencia de muerte cardiovascular y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. De 4.744 pacientes, 2.373 fueron aleatorizados a dapagliflozina 10 mg y 2.371 a placebo y seguidos durante una mediana de 18 meses. La edad media de la población del estudio fue de 66 años, el 77% eran hombres. En condiciones basales, el 67,5% de los pacientes se clasificaron como clase II de la NYHA, el 31,6% como clase III y el 0,9% como clase IV, la mediana de la FEVI fue del 32%, el 56% de las insuficiencias cardíacas fueron isquémicas, el 36% fueron no isquémicas y el 8%, de etiología desconocida. En cada grupo de tratamiento, el 42% de los pacientes tenía antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, y un 3% adicional de los pacientes de cada grupo se clasificaron como diabéticos tipo 2 de acuerdo con una HbA1c $\geq 6,5\%$ en el reclutamiento y en la aleatorización. Los pacientes recibieron su tratamiento estándar; el 94% de los pacientes fueron tratados con IECA, ARA o inhibidor de la neprilisina y del receptor de angiotensina (INRA, 11%), el 96% con betabloqueante, el 71% con antagonista del receptor mineralocorticoide (ARM), el 93% con diurético y el 26% tenía un desfibrilador implantable (con función desfibriladora). En el reclutamiento del estudio se incluyeron pacientes con TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m². La media de la TFGe fue de 66 ml/min/1,73 m², el 41% de los pacientes tenían una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m² y el 15% tenía una TFGe < 45 ml/min/1,73 m². *Muerte cardiovascular y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca* Dapagliflozina fue superior a placebo en la prevención de la variable primaria compuesta por muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca o visita urgente por insuficiencia cardíaca (CR 0,74 [IC del 95%: 0,65, 0,85], p < 0,0001). El efecto se observó de forma temprana y se mantuvo durante toda la duración del estudio (Figura 3).

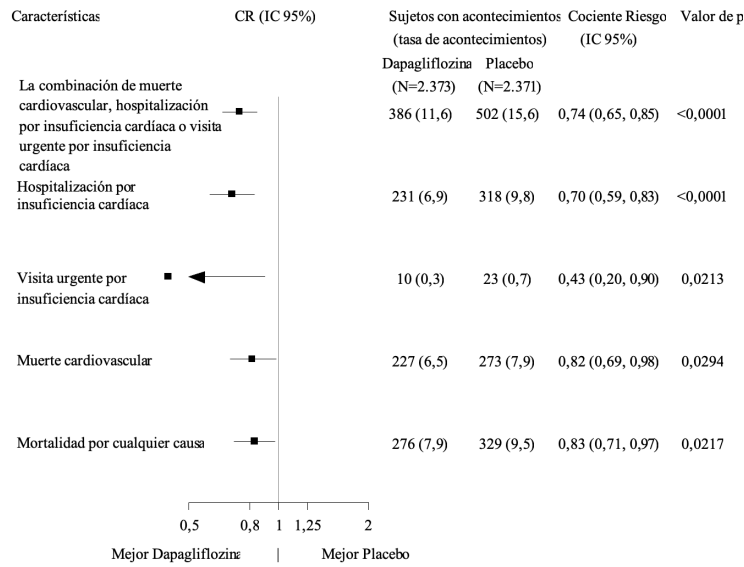
Figura 3: Tiempo hasta la primera aparición de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca o visita urgente por insuficiencia cardíaca



Pacientes en riesgo										
Dapagliflozina:	2.373	2.305	2.221	2.147	2.002	1.560	1.146	612	210	
Placebo:	2.371	2.258	2.163	2.075	1.917	1.478	1.096	593	210	

Se definió una visita urgente por insuficiencia cardíaca como una evaluación urgente y no planificada por parte de un médico, por ejemplo en un servicio de urgencias, y que requiera un tratamiento para el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (aparte de un simple aumento de los diuréticos orales). Pacientes en riesgo es el número de pacientes en riesgo al comienzo del período. Los tres componentes de la variable compuesta primaria contribuyeron individualmente al efecto del tratamiento (Figura 4). Hubo pocas visitas urgentes de insuficiencia cardíaca.

Figura 4: Efectos del tratamiento para la variable compuesta primaria, sus componentes mortalidad por cualquier causa



Se definió una visita urgente por insuficiencia cardíaca como una evaluación urgente y no planificada por parte de un médico, por ejemplo en un servicio de urgencias, y que requiera un tratamiento para el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (aparte de un simple aumento de los diuréticos orales). El número de primeros acontecimientos para los componentes individuales es el número real de primeros acontecimientos para cada componente y no equivale al número de acontecimientos en la variable compuesta. Las tasas de acontecimientos se presentan como el número de sujetos con acontecimientos por cada 100 pacientes año de seguimiento. Los valores p de los componentes individuales y la mortalidad cualquier causa son nominales. Dapagliflozina también redujo el número total acontecimientos de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (primera y recurrente) y muerte cardiovascular; hubo 567 acontecimientos en el grupo de dapagliflozina frente a 742 acontecimientos en el grupo placebo (CR 0,75 [IC del 95%: 0,65; 0,88]; p=0,0002). El beneficio del tratamiento con dapagliflozina se observó en pacientes con insuficiencia cardíaca, tanto con diabetes mellitus tipo 2 como sin diabetes. Dapagliflozina redujo la variable primaria compuesta de la incidencia de muerte cardiovascular y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca con un CR de 0,75 (IC del 95%: 0,63 a 0,90) en pacientes con diabetes y 0,73 (IC del 95%: 0,60 a 0,88) en pacientes sin diabetes. El beneficio del tratamiento de dapagliflozina sobre placebo en la variable primaria también fue consistente en otros subgrupos clave, incluyendo la terapia para la insuficiencia cardíaca concomitante, la función renal (TFGe), la edad, el género y la región. *Resultados comunicados por el paciente - síntomas de insuficiencia cardíaca* El efecto del tratamiento de dapagliflozina en los síntomas de insuficiencia cardíaca se evaluó mediante la puntuación del Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-TSS), que cuantifica la frecuencia y la gravedad de los síntomas de la insuficiencia cardíaca, incluidos fatiga, edema periférico, disnea y ortopnea. La puntuación fluctúa entre 0 y 100, y las puntuaciones más altas representan un mejor estado de salud. El tratamiento con dapagliflozina resultó en un beneficio estadístico y clínicamente significativo sobre placebo en los síntomas de insuficiencia cardíaca, medido por el cambio en el estado inicial al mes 8 en la KCCQ-TSS, (CR 1,18 [95% IC 1,11, 1,26]; p < 0,0001). Tanto la frecuencia como la carga de los síntomas contribuyeron a los resultados. Se observó un beneficio tanto en la mejora de los síntomas de la insuficiencia cardíaca como en la prevención del deterioro de los síntomas de la insuficiencia cardíaca. En los análisis de las respuestas, la proporción de pacientes con una mejora clínicamente significativa en la KCCQ-TSS a los 8 meses desde el estado inicial, definida como 5 puntos o más, fue mayor para el grupo de tratamiento con dapagliflozina en comparación con el grupo placebo. La proporción de pacientes con un deterioro clínicamente significativo, definido como 5 puntos o más, fue inferior para el grupo de tratamiento con dapagliflozina en comparación con el grupo placebo. Los beneficios observados con dapagliflozina se mantuvieron cuando se aplicaron límites más restrictivos para lograr un cambio clínicamente significativo más grande (Tabla 10).

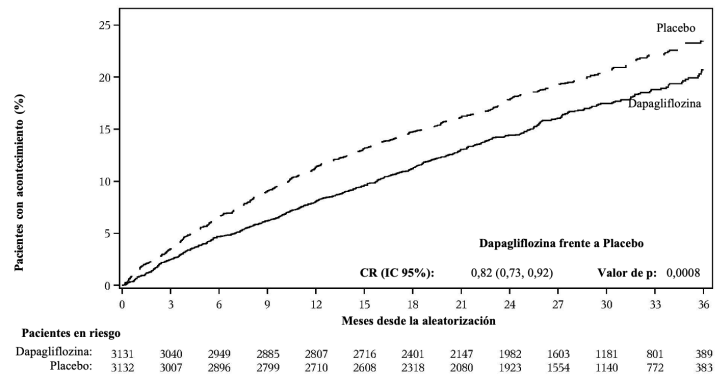
Tabla 10. Número y porcentaje de pacientes con mejoras y deterioros clínicamente significativos en la KCCQ-TSS a los 8 meses

Cambio desde el estado inicial a los 8 meses:	Dapagliflozina 10 mg n ^o =2086		Placebo n ^o =2062	
	Mejora	n (%) mejora ^b	n (%) mejora ^b	Valor p ⁱ
≥ 5 puntos	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 puntos	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 puntos	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
Deterioro	n (%) deterioro^d	n (%) deterioro^d	Ratio de probabilidad^e (95% IC)	Valor pⁱ

≥ 5 puntos	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	<0,0001
≥ 10 puntos	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	<0,0001

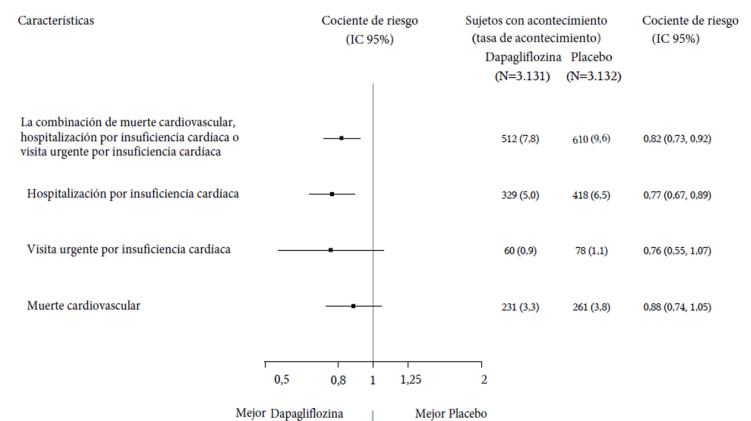
^a Número de pacientes con un KCCQ-TSS observado o que fallecieron antes de 8 meses. ^b Número de pacientes que habían observado una mejora de al menos 5, 10 o 15 puntos desde el estado inicial. Los pacientes que fallecieron antes del periodo de tiempo establecido se cuentan como no mejora. ^c Para mejora, un ratio de probabilidad > 1 favorece a dapagliflozina 10 mg. ^d Número de pacientes que tuvieron un deterioro observado de al menos 5 o 10 puntos desde el estado inicial. Los pacientes que fallecieron antes del periodo de tiempo establecido se cuentan como deterioros. ^e Para obtener deterioro, un ratio de probabilidad < 1 favorece a dapagliflozina 10 mg. ^f Los valores p son nominales. *Nefropatía* Hubo pocos acontecimientos de la variable compuesta renal (una disminución sostenida confirmada ≥ 50% de la TFGe, ERT, o muerte renal); la incidencia fue del 1,2% en el grupo de dapagliflozina y del 1,6% en el grupo placebo. *Estudio DELIVER: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo > 40%* El estudio de Evaluación de Dapagliflozina para Mejorar las VIDAS de los Pacientes con Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Preservada (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure) (DELIVER, por sus siglas en inglés) fue un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes de ≥ 40 años de edad con insuficiencia cardíaca (clase II-IV de la NYHA) con FEVI > 40% y evidencia de cardiopatía estructural, para determinar el efecto de dapagliflozina comparado con el de placebo sobre la incidencia de muerte cardiovascular y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. De 6.263 pacientes, 3.131 fueron aleatorizados a dapagliflozina 10 mg y 3.132 a placebo y seguidos durante una mediana de 28 meses. El estudio incluyó a 654 (10%) pacientes con insuficiencia cardíaca subaguda (definidos como aleatorizados durante la hospitalización por insuficiencia cardíaca o dentro de los 30 días posteriores al alta). La edad media de la población del estudio fue de 72 años y el 56% eran hombres. En condiciones basales, el 75% de los pacientes se clasificaron como clase II de la NYHA, el 24% como clase III y el 0,3% como clase IV. La mediana de FEVI fue del 54%, el 34% de los pacientes tenían FEVI ≤ 49%, el 36% tenían FEVI 50-59% y el 30% tenían FEVI ≥ 60%. En cada grupo de tratamiento, el 45% tenía antecedentes de diabetes mellitus tipo 2. La terapia inicial incluía IECA/ARA/INRA (77%), betabloqueantes (83%), diuréticos (98%) y ARM (43%). La TFGe media fue de 61 ml/min/1,73 m², el 49% de los pacientes tenían TFGe < 60 ml/min/1,73 m², el 23% tenían TFGe < 45 ml/min/1,73 m² y el 3% tenían TFGe < 30 ml/min/1,73 m². Dapagliflozina fue superior a placebo en la reducción de la incidencia la variable primaria compuesta de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca o visita urgente por insuficiencia cardíaca (CR 0,82 [IC del 95%: 0,73; 0,92]; p=0,0008) (Figura 5).

Figura 5: Tiempo hasta la primera aparición del compuesto de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca o visita urgente por insuficiencia cardíaca



Se definió una visita urgente por insuficiencia cardíaca como una evaluación urgente y no planificada por parte de un médico, por ejemplo en un servicio de urgencias, y que requiera un tratamiento para el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (aparte de un simple aumento de los diuréticos orales). Pacientes en riesgo es el número de pacientes en riesgo al comienzo del período. La Figura 6 presenta la contribución de los tres componentes de la variable primaria compuesta al efecto del tratamiento.

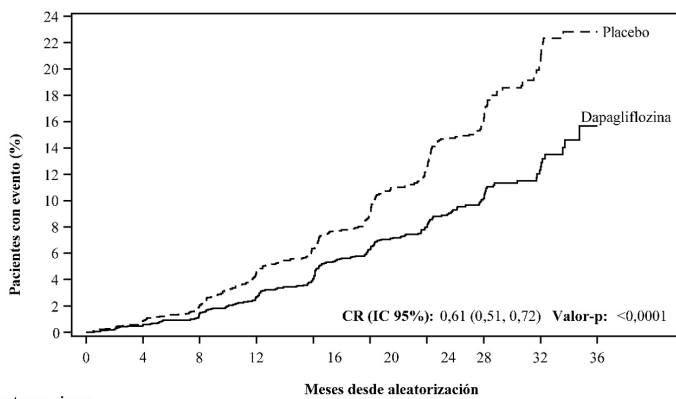
Figura 6: Efectos del tratamiento para la variable primaria compuesta y sus componentes



Se definió una visita urgente por insuficiencia cardíaca como una evaluación urgente y no planificada por parte de un médico, por ejemplo en un servicio de urgencias, y que requiera un tratamiento para el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (aparte de un simple aumento de los diuréticos orales). El número de primeros acontecimientos para los componentes individuales es el número real de primeros acontecimientos para cada componente y no equivale al número de acontecimientos en la variable primaria compuesta. Las tasas de

acontecimientos se presentan como el número de sujetos con acontecimiento por 100 paciente-año de seguimiento. La muerte cardiovascular, que aquí se presenta como un componente de la variable primaria, también se probó bajo el control de error Tipo 1 formal como variable secundaria. Dapagliflozina fue superior a placebo en la reducción del número total de acontecimientos de insuficiencia cardíaca (definidos como primera hospitalización y hospitalizaciones recurrentes por insuficiencia cardíaca o visitas urgentes por insuficiencia cardíaca) y muerte cardiovascular; hubo 815 acontecimientos en el grupo de dapagliflozina frente a 1.057 acontecimientos en el grupo de placebo (Cociente de tasas 0,77 [IC del 95%: 0,67; 0,89]; $p=0,0003$). El beneficio del tratamiento con dapagliflozina sobre el placebo en la variable primaria se observó en subgrupos de pacientes con FEVI $\leq 49\%$, 50–59% y $\geq 60\%$. Los efectos también fueron consistentes en otros subgrupos clave categorizados por, por ej., edad, sexo, clase NYHA, nivel de NT-proBNP, estado subagudo y estado de diabetes mellitus tipo 2. **Resultados comunicados por el paciente - síntomas de insuficiencia cardíaca** El tratamiento con dapagliflozina resultó en un beneficio estadísticamente significativo sobre placebo en los síntomas de insuficiencia cardíaca, medido por el cambio en el mes 8 desde el estado inicial en el KCCQ-TSS (Win Ratio 1,11 [IC del 95%: 1,03, 1,21]; $p=0,0086$). Tanto la frecuencia de los síntomas como la carga de los síntomas contribuyeron a los resultados. En el análisis de las respuestas, la proporción de pacientes que experimentaron un deterioro moderado (≥ 5 puntos) o grande (≥ 14 puntos) en el KCCQ-TSS a los 8 meses desde el estado inicial en fue menor en el grupo de tratamiento con dapagliflozina; el 24,1% de los pacientes con dapagliflozina frente al 29,1% con placebo experimentaron un deterioro moderado (ratio de probabilidad 0,78 [IC del 95% 0,64, 0,95]) y el 13,5% de los pacientes con dapagliflozina frente al 18,4% con placebo experimentaron un gran deterioro (ratio de probabilidad 0,70 [95% IC 0,55, 0,88]). La proporción de pacientes con una mejoría pequeña a moderada (≥ 13 puntos) o una gran mejoría (≥ 17 puntos) no difirió entre los grupos de tratamiento. Insuficiencia cardíaca en los estudios DAPA-HF y DELIVER En un análisis combinado de DAPA-HF y DELIVER, el CR para dapagliflozina frente a placebo en la variable primaria compuesta de muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca o visita urgente por insuficiencia cardíaca fue de 0,78 (IC del 95%: 0,72 a 0,85), $p < 0,0001$. El efecto del tratamiento fue constante en todo el rango de la FEVI, sin atenuación del efecto por la FEVI. En un análisis agrupado a nivel de sujetos prespecificados de los estudios DAPA-HF y DELIVER, dapagliflozina en comparación con el placebo redujo el riesgo de muerte cardiovascular (CR 0,85 [IC del 95%: 0,75, 0,96], $p=0,0115$). Ambos estudios contribuyeron al efecto. **Enfermedad renal crónica** El Estudio para Evaluar el Efecto de Dapagliflozina sobre los Resultados Renales y Mortalidad Cardiovascular en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica (DAPA-CKD) fue un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) con TFGe ≥ 25 a ≤ 75 ml/min/1,73 m² y albuminuria (CACo ≥ 200 y ≤ 5.000 mg/g) para determinar el efecto de dapagliflozina en comparación con placebo, cuando se añade a un tratamiento convencional previo establecido, sobre la incidencia en la variable compuesta de una disminución sostenida $\geq 50\%$ de la TFGe, alcanzar la enfermedad renal terminal (ERT) (definida como una TFGe sostenida < 15 ml/min/1,73 m², tratamiento crónico de diálisis o recepción de un trasplante renal), muerte cardiovascular o renal. De 4.304 pacientes, 2.152 fueron aleatorizados a dapagliflozina 10 mg y 2.152 a placebo, y se les realizó un seguimiento durante una mediana de 28,5 meses. El tratamiento se mantuvo si la TFGe disminuía a niveles por debajo de 25 ml/min/1,73 m² durante el estudio y podía ser continuado en casos en los que se necesitó diálisis. La edad media de la población de estudio fue de 61,8 años, 66,9% eran hombres. En el momento inicial, la TFGe media fue de 43,1 ml/min/1,73 m² y la mediana del CACo fue 949,3 mg/g, el 44,1% de los pacientes presentaba una TFGe de 30 a < 45 ml/min/1,73 m² y el 14,5% presentaba una TFGe < 30 ml/min/1,73 m². El 67,5% de los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2. Los pacientes estaban con tratamiento convencional (SOC); el 97% de los pacientes fueron tratados con un inhibidor de la enzima convertora de angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de angiotensina (ARA). El estudio se interrumpió de forma temprana por la eficacia demostrada antes del análisis programado de acuerdo con una recomendación del Comité de Monitorización de Datos independiente. Dapagliflozina fue superior a placebo en la prevención de la variable primaria compuesta de una disminución sostenida $\geq 50\%$ de la TFGe, alcanzar la enfermedad renal terminal, muerte cardiovascular o renal. De acuerdo a la gráfica Kaplan-Meier para el tiempo hasta la primera aparición de la variable primaria compuesta, el efecto del tratamiento fue evidente, comenzando a los 4 meses y manteniéndose hasta el final del estudio (Figura 7).

Figura 7: Tiempo hasta la primera aparición de la variable primaria compuesta de una disminución sostenida $\geq 50\%$ de la TFGe, alcanzar la enfermedad renal terminal, muerte cardiovascular o renal



Pacientes en riesgo		Meses desde aleatorización										
		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	
Dapagliflozina:	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31		
Placebo:	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24		

Pacientes en riesgo es el número de pacientes en riesgo al inicio del periodo. Cada uno de los cuatro componentes de la variable primaria compuesta contribuyó de forma individual al efecto del tratamiento. Dapagliflozina también redujo la incidencia de la variable compuesta por una disminución sostenida $\geq 50\%$ de la TFGe, enfermedad renal terminal o muerte renal, así como la variable compuesta por muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca. El tratamiento con dapagliflozina mejoró la supervivencia global en pacientes con enfermedad renal crónica con una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa (Figura 8).

Figura 8: Efectos del tratamiento para las variables compuestas principal y secundarias, sus componentes individuales y la mortalidad por cualquier causa

Características	CR (IC 95%)	Sujetos con evento (frecuencia de evento)	CR (IC 95%)	Valor-P
Variante principal				
Variante compuesta por una disminución sostenida de la TFGe $\geq 50\%$, enfermedad renal terminal, muerte cardiovascular o renal	0,61 (0,51, 0,72)	Dapagliflozina (N=2152): 197 (4,6)	Placebo (N=2152): 312 (7,5)	<0,0001
Variante secundarias				
Variante compuesta por una disminución sostenida de la TFGe $\geq 50\%$, enfermedad renal terminal o muerte renal	0,56 (0,45, 0,68)	142 (3,3)	243 (5,8)	<0,0001
Variante compuesta de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca	0,71 (0,55, 0,92)	100 (2,2)	138 (3,0)	
Mortalidad por cualquier causa	0,69 (0,53, 0,88)	101 (2,2)	146 (3,1)	
Componentes de las variables compuestas				
Disminución sostenida de la TFGe $\geq 50\%$	0,53 (0,42, 0,67)	112 (2,6)	201 (4,8)	
Enfermedad renal terminal	0,64 (0,50, 0,82)	109 (2,5)	161 (3,8)	
TFGe sostenida < 15 ml/min/1,73 m ²	0,67 (0,51, 0,88)	84 (1,9)	120 (2,8)	
Tratamiento crónico de diálisis	0,66 (0,48, 0,90)	68 (1,5)	99 (2,2)	
Receptor de trasplante renal	0,81 (0,58, 1,12)	3 (0,1)	8 (0,2)	
Muerte cardiovascular	0,81 (0,58, 1,12)	65 (1,4)	80 (1,7)	
Muerte renal	0,51 (0,34, 0,76)	2 (0,0)	6 (0,1)	
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	0,51 (0,34, 0,76)	37 (0,8)	71 (1,6)	

El número de primeros eventos para los componentes individuales corresponde al número concreto de primeros eventos para cada componente y no equivale al número de eventos de la variable compuesta. La tasa de eventos se presenta como el número de sujetos con evento por 100 pacientes año de seguimiento. Las estimaciones del coeficiente de riesgo no se presentan para subgrupos con menos de 15 eventos en total, combinando ambos brazos. El beneficio del tratamiento con dapagliflozina fue consistente en pacientes con enfermedad renal crónica con o sin diabetes mellitus tipo 2. Dapagliflozina redujo la variable primaria compuesta de una disminución mantenida $\geq 50\%$ de la TFGe, alcanzar la enfermedad renal terminal, muerte cardiovascular o renal con un CR de 0,64 (IC 95% 0,52, 0,79) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y 0,50 (IC 95% 0,35, 0,72) en pacientes sin diabetes. El beneficio del tratamiento de dapagliflozina con respecto a placebo en la variable primaria también fue consistente en todos los principales subgrupos, incluyendo la TFGe, la edad, el sexo y la región geográfica. **Población pediátrica Diabetes mellitus tipo 2** En un estudio clínico en niños y adolescentes de 10-24 años de edad con diabetes mellitus tipo 2, 39 pacientes fueron aleatorizados a dapagliflozina 10 mg y 33 a placebo, como tratamiento adicional a metformina, insulina o una combinación de metformina e insulina. En la aleatorización, el 74% de los pacientes eran < 18 años de edad. El cambio medio ajustado en HbA1c para dapagliflozina en relación con placebo desde el valor inicial hasta la semana 24 fue de -0,75% (95% IC -1,65, 0,15). En el grupo de edad < 18 años, el cambio medio ajustado en HbA1c para dapagliflozina en relación con placebo fue -0,59% (95% IC -1,66, 0,48). En el grupo de edad ≥ 18 años, el cambio medio desde el valor inicial en HbA1c fue de -1,52% en el grupo tratado con dapagliflozina (n=9) y 0,17% en el grupo tratado con placebo (n=6). La eficacia y seguridad fueron similares a las observadas en la población adulta tratada con dapagliflozina. La seguridad y tolerabilidad fueron confirmadas también en una extensión de seguridad del estudio de 28 semanas. **Insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica** La Agencia Europea de Medicamentos ha emitido la obligación de presentar los resultados de los estudios con dapagliflozina en todos los subconjuntos de la población pediátrica en la prevención de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y en el tratamiento de la enfermedad renal crónica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica). **5.2. Propiedades farmacocinéticas Absorción** Dapagliflozina se absorbió bien y con rapidez tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de dapagliflozina, se alcanzaron normalmente en las 2 horas siguientes a la administración en ayunas. La media geométrica en estado estacionario de los valores de la C_{max} y el AUC₀₋₂₄ de dapagliflozina tras la administración de dosis de 10 mg de dapagliflozina una vez al día, fueron de 158 ng/ml y 628 ng h/ml, respectivamente. La biodisponibilidad oral absoluta de dapagliflozina tras la administración de una dosis de 10 mg es del 78%. La administración con una comida rica en grasas redujo la C_{max} de dapagliflozina hasta un 50% y prolongó el t_{max} en 1 hora aproximadamente, pero no influyó en el AUC en comparación con la administración en ayunas. Se consideró que estos cambios no fueron clínicamente significativos. Por lo tanto, Forxiga puede administrarse con o sin alimentos. **Distribución** Dapagliflozina se une a las proteínas en un 91% aproximadamente. La unión a las proteínas no se modificó en presencia de diversas enfermedades (por ejemplo, insuficiencia renal o hepática). El volumen de distribución en estado estacionario de dapagliflozina fue de 118 l. **Biotransformación** Dapagliflozina es extensamente metabolizada y produce principalmente dapagliflozina 3-O-glucuronido, un metabolito inactivo. Ni dapagliflozina 3-O-glucuronido ni otros metabolitos contribuyen a los efectos hipoglucemiantes. La formación de dapagliflozina 3-O-glucuronido está mediada por la UGT1A9, una enzima presente en el hígado y el riñón, y el metabolismo mediado por el CYP es una vía de aclaramiento menor en humanos. **Eliminación** Después de la administración de una dosis oral única de dapagliflozina 10 mg a sujetos sanos, la semivida terminal plasmática media (t_{1/2}) de dapagliflozina fue de 12,9 horas. El aclaramiento sistémico total medio de dapagliflozina administrada vía intravenosa fue de 207 ml/min. Dapagliflozina y los metabolitos relacionados se eliminan fundamentalmente mediante excreción urinaria y menos del 2% como dapagliflozina intacta. Tras la administración de una dosis de 50 mg de [¹⁴C]-dapagliflozina, se recuperó el 96%, el 75% en orina y el 21% en heces. En heces, aproximadamente el 15% de la dosis se excretó como fármaco original. **Linealidad** La exposición a dapagliflozina se incrementó de forma proporcional al aumento de la dosis de dapagliflozina en el intervalo de 0,1 a 500 mg, y su farmacocinética no cambió con el tiempo con la administración diaria repetida durante hasta 24 semanas. **Poblaciones**

especiales **Insuficiencia renal** En el estado estacionario (20 mg de dapagliflozina una vez al día durante 7 días), los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (determinada por el aclaramiento plasmático de iohexol) tuvieron exposiciones sistémicas medias a dapagliflozina que fueron un 32%, 60% y 87% superiores, respectivamente, a las observadas en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal. La excreción urinaria de glucosa en 24 horas en estado estacionario dependió en gran medida de la función renal y 85, 52, 18 y 11 g de glucosa/día fueron excretados por sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal o insuficiencia leve, moderada o grave, respectivamente. No se conoce el efecto de la hemodiálisis sobre la exposición a dapagliflozina. El efecto de una función renal reducida sobre la exposición sistémica fue evaluado en un modelo farmacocinético de población. De forma consistente con resultados previos, el modelo predijo que el AUC era mayor en pacientes con enfermedad renal crónica en comparación con pacientes con función renal normal, y que no era significativamente diferente en pacientes con enfermedad renal crónica con o sin diabetes mellitus tipo 2. **Insuficiencia hepática** En los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh), los valores medios de C_{max} y AUC de dapagliflozina fueron hasta un 12% y un 36% mayores, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos equiparados. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. En los sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) la C_{max} y el AUC medios de dapagliflozina fueron un 40% y un 67% mayores que en los controles sanos equiparados, respectivamente. **Edad avanzada (≥ 65 años)** No hay un aumento clínicamente significativo en la exposición únicamente en función de la edad en sujetos de hasta 70 años de edad. Sin embargo, cabe esperar un aumento en la exposición debido a la disminución en la función renal relacionada con la edad. No hay suficientes datos para sacar conclusiones sobre la exposición en pacientes > 70 años de edad. **Población pediátrica** La farmacocinética y farmacodinámica (glucosuria) en niños con diabetes mellitus tipo 2 con edad 10-17 años fue similar a las observadas en adultos con diabetes mellitus tipo 2. **Sexo** Se ha calculado que el AUC₀₋₂₄ medio de dapagliflozina en mujeres es aproximadamente un 22% mayor que en los hombres. **Raza** No hay diferencias clínicamente significativas en las exposiciones sistémicas entre las razas blanca, negra o asiática. **Peso corporal** Se ha observado que la exposición a dapagliflozina disminuye con el aumento de peso. En consecuencia, los pacientes con bajo peso corporal pueden presentar una exposición ligeramente aumentada y pacientes con pesos elevados una exposición ligeramente disminuida. Sin embargo, las diferencias en la exposición no se consideraron clínicamente significativas. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad** Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y fertilidad. Dapagliflozina no indujo tumores ni en ratones ni en ratas a ninguna de las dosis evaluadas durante los dos años de estudios de carcinogenicidad. **Toxicidad para la reproducción y el desarrollo** La administración directa de dapagliflozina en ratas jóvenes recién destetadas y la exposición indirecta durante el final de la gestación (periodos correspondientes al segundo y tercer trimestres del embarazo humano en relación a la maduración renal) y la lactancia, se asociaron a una mayor incidencia y/o gravedad de las dilataciones de la pelvis y los túbulos renales en la progenie. En un estudio de toxicidad en animales jóvenes, cuando se administró dapagliflozina directamente a ratas jóvenes desde el día 21 después del nacimiento hasta el día 90 después del nacimiento, se notificaron dilataciones pélvicas y tubulares renales con todas las dosis; la exposición de las crías tratadas con la dosis más baja fue ≥ 15 veces superior a la exposición observada con la dosis máxima recomendada en humanos. Estos resultados se asociaron a un aumento del peso renal relacionado con la dosis, así como a un aumento macroscópico del volumen renal que se observó con todas las dosis. Las dilataciones de la pelvis y los túbulos renales observadas en los animales jóvenes no revirtieron totalmente durante el período de recuperación de aproximadamente 1 mes. En otro estudio independiente de desarrollo pre y posnatal, se trató a ratas gestantes desde el día 6 de la gestación hasta el día 21 después del parto, y las crías estuvieron expuestas indirectamente dentro del útero y durante la lactancia. (Se realizó un estudio satélite para evaluar la exposición a dapagliflozina en la leche y las crías). Se observó un aumento de la incidencia o la gravedad de la dilatación pélvica renal en la progenie adulta de madres tratadas, aunque solo con la dosis máxima evaluada (la exposición a dapagliflozina en madres y crías fue 1.415 y 137 veces mayor, respectivamente, que la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos). Los efectos tóxicos para el desarrollo adicionales se limitaron a reducciones del peso corporal de las crías relacionadas con la dosis, y se observaron solo con dosis ≥ 15 mg/kg/día (correspondientes a una exposición de las crías ≥ 29 veces mayor que el valor observado con la dosis máxima recomendada en humanos). La toxicidad materna solo fue evidente con la máxima dosis evaluada y se limitó a una reducción transitoria del peso corporal y del consumo de alimento en la administración. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) de toxicidad para el desarrollo, que fue la dosis mínima analizada, se asocia a una exposición sistémica materna aproximadamente 19 veces mayor que la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos. En otros estudios sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos, se administró dapagliflozina durante intervalos correspondientes a los períodos principales de organogénesis en cada especie. No se observó toxicidad materna ni para el desarrollo en conejos con ninguna de las dosis analizadas; la dosis máxima evaluada se asocia a una exposición sistémica múltiple aproximadamente 1.191 veces la dosis máxima recomendada en humanos. En ratas, dapagliflozina no tuvo efectos embriofetales ni teratógenos con exposiciones hasta 1.441 veces la dosis máxima recomendada en humanos. **6. 6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1. 6.1. Lista de excipientes Núcleo del comprimido** Celulosa microcristalina (E460i) Lactosa Crospovidona (E1202) Dióxido de silicio (E551) Estearato de magnesio (E470b) **Película de recubrimiento** Alcohol polivinílico (E1203) Dióxido de titanio (E171) Macrogol 3350 (E1521) Talco (E553b) Óxido de hierro amarillo (E172) **6.2. Incompatibilidades** No procede. **6.3. Período de validez** 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase** Blister de Alu/Alu Envases de 14, 28 y 98 comprimidos recubiertos con película en blísters con calendario no precortados. Envases de 10x1, 30x1 y 90x1 comprimidos recubiertos con película en blísters precortados unidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación** La eliminación del medicamento no utilizado o de material de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Suecia **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/12/795/006 14 comprimidos recubiertos con película EU/1/12/795/007 28 comprimidos recubiertos con película EU/1/12/795/008 98 comprimidos recubiertos con película EU/1/12/795/009 30 x 1 (unidos) comprimidos recubiertos con película EU/1/12/795/010 90 x 1 (unidos) comprimidos recubiertos con película EU/1/12/795/011 10 x 1 (unidos) comprimidos recubiertos con película **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 12/noviembre/2012 Fecha de la última renovación: 28/agosto/2017 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Febrero 2023 **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Medicamento sujeto a prescripción médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD** Aportación reducida (cíbero).

(*) La ampliación de la indicación de insuficiencia cardiaca en todo el espectro de la FEVI se encuentra actualmente en fase de obtención de precio y reembolso por el Sistema Nacional de Salud.

PRESENTACIONES Y PRECIOS Forxiga 10 mg comprimidos recubiertos con película en envase de 28 comprimidos: PVL: 29,93 €; PVP: 44,93 €; PVP IVA: 46,72 €. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. Para mayor información, dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444 03 febrero 2023 (Tipo II DELIVER)