



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA

EFFECTO DE LA DAPAGLIFLOZINA SOBRE LA HBA1C Y EL PESO CORPORAL
EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 DEL CMN LA RAZA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

DR. MANUEL EDUARDO SOTO GUEVARA

ASESORES:

DR. PEDRO MENDOZA MARTÍNEZ

DR. ANDRÉS MUÑOZ SOLÍS



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la división de educación en salud

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

Dr. Andrés Muñoz Solís

Profesor titular del curso de especialización en Endocrinología

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

Dr. Pedro Mendoza Martínez

Asesor de Tesis

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

Dr. Manuel Eduardo Soto Guevara

Médico Residente de la Especialidad en Endocrinología

No. Protocolo

R-2022-3501-112

Índice

Resumen	4
Abstract	5
Introducción	6
Material y Métodos	10
Resultados	12
Discusión	14
Conclusión	18
Bibliografía	19
Anexos	25

Resumen

Título: EFECTO DE LA DAPAGLIFLOZINA SOBRE LA HBA1C Y EL PESO CORPORAL EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 DEL CMN LA RAZA

Objetivo: Evaluar el efecto de la dapagliflozina sobre la HbA1c y el peso corporal en pacientes con diabetes tipo 2 del CMN La Raza.

Material y Métodos: Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico; se incluyeron 128 pacientes con diabetes tipo 2 descontrolada. Se evaluaron las cifras de HbA1c y peso corporal previo y posterior al tratamiento con dapagliflozina. Se realizó estudio comparativo mediante prueba de rangos *Wilcoxon* y modelos de regresión lineal a partir de prueba ANOVA para la evaluación basales y a las 12 semanas. En todas las pruebas estadísticas se definió la significancia mediante un valor $p < 0.05$.

Resultados: Se evaluaron 128 sujetos, el 77.35 % (n= 99) de sexo femenino y 22.65% (n= 29) de sexo masculino. La población presentó una media para edad de 54.29 años. El uso de dapagliflozina presentó una reducción de HbA1c y una reducción de peso a los tres meses de tratamiento, reducción de HbA1c del 1.08 % y reducción de peso del 3.2 %. El 12.4 % de los sujetos presentaron eventos adversos relacionados con el uso de dapagliflozina.

Conclusiones: El estudio demostró una mejoría en el control glucémico y pérdida de peso.

Palabras Clave: Dapagliflozina, inhibidores de cotransportador sodio-glucosa2, diabetes tipo 2.

Abstract

Title: EFFECT OF DAPAGLIFLOZIN ON HBA1C AND BODY WEIGHT IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES OF CMN LA RAZA

Objective: To evaluate the effect of dapagliflozin on HbA1c and body weight in patients with type 2 diabetes from CMN La Raza.

Material and Methods: An observational, retrospective, longitudinal and analytical study; 128 patients with uncontrolled type 2 diabetes were included. HbA1c levels and body weight were assessed before and after dapagliflozin treatment. A comparative study was carried out using the *Wilcoxon* rank test and linear regression models from the ANOVA test for the baseline evaluation and at 12 weeks. In all statistical tests, significance was defined by a p value < 0.05.

Results: 128 subjects were evaluated, 77.35% (n= 99) female and 22.65% (n= 29) male. The population presented a mean age of 54.29 years. The use of dapagliflozin presented a reduction in HbA1c and a reduction in weight at three months of treatment, HbA1c reduction of 1.08% and weight reduction of 3.2%. Dapagliflozin-related adverse events occurred in 12.4% of subjects.

Conclusions: The study demonstrated improvement in glycemic control and weight loss.

Keywords: Dapagliflozin, sodium-glucose cotransporter2 inhibitors, type 2 diabetes.

Introducción

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) la diabetes (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas. La hiperglucemia crónica de la DM se asocia con daño, disfunción e insuficiencia a largo plazo de varios órganos, especialmente los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos(1).

La DM posee muchas subclasificaciones, que incluyen tipo 1, tipo 2, de inicio en la madurez de los jóvenes, gestacional, neonatal e inducida por esteroides. La DM tipo 1 y 2 son los principales subtipos, cada uno con diferente fisiopatología, presentación y manejo, pero ambos tienen un potencial de hiperglucemia(2). La DM tipo 2 (DMT2), se caracteriza por una pérdida progresiva de la secreción adecuada de insulina de células β , con frecuencia en el contexto de la resistencia a la insulina.(3)

De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) 1 de cada 11 adultos (20-79 años) padece DM (463 millones de personas). Mientras que 1 de cada 2 adultos con DM no están diagnosticados (232 millones). Cerca del 10% del presupuesto mundial de salud se gasta en DM (760 billones de dólares). El 79% de las personas con DM viven en países de bajo o medio ingreso; 2 de cada 3 personas con DM viven en áreas urbanas (310.3 millones)(4).

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018, encontró que el 10.3% (8.6 millones) de los adultos mexicanos entrevistados (11.4% de las mujeres y 9.1% de los hombres) confirmaron haber recibido el diagnóstico médico previo de DM. Se observó un ligero aumento en la prevalencia de DM por diagnóstico médico previo con respecto a la ENSANUT 2012 (9.2%) y un mayor aumento con respecto a la ENSANUT 2006 (7.2%)(5,6).

De acuerdo a la ADA, la DM se puede diagnosticar según los criterios de glucosa plasmática, ya sea el valor de glucosa plasmática en ayunas (FPG) o el valor de glucosa plasmática de 2 h (PG 2 h) durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 75 g (OGTT), o los criterios de A1C (tabla 1)(7).

El control metabólico hace referencia a las revisiones periódicas de los parámetros metabólicos como glucemia, hemoglobina glicosilada (HbA1c), colesterol, triglicéridos, presión arterial; y criterios sobre la forma de vida del paciente. Los criterios de control metabólico adecuado en pacientes diabéticos, según la ADA son: glucemia basal <110 mg/dl, glucemia postprandial 130-180 mg/dl, HbA1c menor de 7%, presión arterial sistólica/diastólica <130/<80, colesterol total <185 mg/dl, HDL-colesterol >40 mg/dl, LDL-colesterol <100 mg/dl, triglicéridos <150 mg/dl, no fumar y realizar ejercicio físico de tipo aeróbico al menos 150 minutos/semana(8,9,10).

El control de la glucosa en sangre es una parte esencial del manejo de la DM. El análisis de los niveles de glicemia y de HbA1c permite evaluar el estado del control metabólico de los pacientes con DM. Sin embargo, es la HbA1c la que se considera el índice integrado a la glicemia a largo plazo (2-3 meses). Por ello es tan imperiosa en el paciente que vive con diabetes y en el nivel internacional se le considera la prueba “oro” por excelencia para el control metabólico de los pacientes.(11,12,13).

El sobrepeso y la obesidad son los factores de riesgo modificables más importantes para la DMT2 y las enfermedades cardiovasculares (ECV). De hecho, es bien sabido que la adiposidad abdominal induce resistencia a la insulina y, en consecuencia, un aumento constante de la necesidad de secreción de insulina. Esta condición representa un estado estresante que puede conducir, con el tiempo, a la disminución de la función de las células β con el deterioro del control de la glucosa en sangre. Además, el peso corporal excesivo se asocia con un aumento de muchos de los factores de riesgo cardiovascular (CV) más importantes(14).

La ADA recomienda terapia de nutrición médica individualizada, preferiblemente proporcionada por un dietista registrado, para todas las personas con DMT2(15).

La fisiología y el tratamiento de la DM son complejos y requieren una multitud de intervenciones para el manejo exitoso de la enfermedad. La educación diabética y la participación del paciente son fundamentales en el manejo. Los pacientes

obtienen mejores resultados si pueden controlar su dieta (carbohidratos y restricción calórica general), hacer ejercicio con regularidad (más de 150 minutos a la semana) y controlar la glucosa de forma independiente(16). A menudo es necesario un tratamiento de por vida para prevenir complicaciones no deseadas. Idealmente, los niveles de glucosa deben mantenerse entre 90 y 130 mg / dL y HbA1c en menos del 7%(17).

En la DMT2, la dieta y el ejercicio pueden ser tratamientos adecuados, especialmente al principio. Otras terapias pueden apuntar a la sensibilidad a la insulina o aumentar la secreción de insulina por el páncreas. Las subclases específicas de fármacos incluyen biguanidas (metformina), sulfonilureas, meglitinidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, tiazolidindionas, agonista del péptido similar al glucagón-1, inhibidores selectivos de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-4), amilnomiméticos e inhibidores del transportador de sodio-glucosa-2 (SGLT-2) (canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina)(18).

Los inhibidores del SGLT2 son una nueva clase terapéutica de agentes orales para el tratamiento de la DMT2. Esta clase terapéutica actualmente incluye tres agentes: canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina(19).

La dapagliflozina es un inhibidor de SGLT2 muy potente y reversible que es > 1,400 veces más selectivo para SGLT2 que para SGLT1, el principal transportador responsable de la absorción de glucosa en el intestino(20). La dapagliflozina aumenta la cantidad de glucosa excretada en la orina y mejora los niveles de FPG como posprandiales en pacientes con DMT2. La excreción urinaria de glucosa (glucuresis) se observa después de la primera dosis de dapagliflozina y continua durante el intervalo de dosificación de 24h y se mantiene durante el curso de la terapia. La glucuresis inducida por dapagliflozina en pacientes con DMT2 se asocia con pérdida calórica y una reducción modesta del peso corporal, así como con diuresis osmótica leve y natriuresis transitoria(21).

La dosis recomendada de dapagliflozina es de 10 mg una vez al día administrados por vía oral, con o sin alimentos. No se debe iniciar dapagliflozina en pacientes con TFG < 60 mL/min y se debe suspender su uso en pacientes con TFG

persistentemente < 45 mL/min. No es necesario ajustar la dosis en función de la función renal o en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, se debe iniciar dapagliflozina a una dosis de 5 mg/día y, si se tolera bien, se debe aumentar la dosis a 10 mg/día(22).

Algunos estudios previos han evaluado el efecto de la dapagliflozina sobre la HbA1c y el peso corporal, en 2012 Rosenstock y cols. examinaron la seguridad y la eficacia de la dapagliflozina agregado a la pioglitazona en la DMT2 que no se controla adecuadamente sólo con la pioglitazona (23). En otro estudio en 2016. Scheerer y cols. investigaron los cambios en la HbA1c, el peso corporal (BW) y la presión arterial sistólica (SBP) en pacientes de atención primaria con DMT2 que inician el tratamiento con dapagliflozina. Después de 3 meses, el 53% de los pacientes lograron una reducción tanto en HbA1c como en el peso corporal; lo mismo es cierto para el 45% de los pacientes a los 6 meses (24).

Asimismo, en 2018, Fadini y cols. en el estudio retrospectivo multicéntrico DARWIN-T2D (DApagliflozin Real World evldeNce in Type 2 Diabetes) evaluaron las características basales de los pacientes que recibieron dapagliflozina frente a los que recibieron comparadores seleccionados (inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, gliclazida o agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón) y la eficacia de los fármacos en la práctica clínica habitual. Este estudio del mundo real muestra una canalización inicial de dapagliflozina a pacientes difíciles de tratar. No obstante, la dapagliflozina proporcionó beneficios significativos con respecto al control de la glucosa, el peso corporal y la presión arterial (25).

Finalmente, Henry y cols. en 2012, realizaron dos ensayos aleatorizados, doble ciego, de tres brazos, de 24 semanas en pacientes sin tratamiento previo para comparar el resultado de la dapagliflozina más metformina, dapagliflozina sola y metformina sola, en farmacoterapia inicial en pacientes con DMT2 y HbA1c inicial alta. En pacientes con DMT 2 sin tratamiento previo, dapagliflozina más metformina fue generalmente bien tolerada y efectiva para reducir la HbA1c y el peso (26).

Material y Métodos

Se llevo cabo un estudio observacional, longitudinal, analítico, retrospectivo; con el objetivo de evaluar el efecto de dapagliflozina sobre la HBA1c y el peso corporal en pacientes con diabetes tipo 2 del CMN La Raza. Se incluyeron 128 pacientes, hombres y mujeres adultos, mayores de 18 años que acudieron a consulta externa del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza con diagnóstico de diabetes tipo 2 que cumplan los criterios del protocolo y que recibieron tratamiento con dapagliflozina a partir de junio 2020 (fecha de implementación de nuevos fármacos en el IMSS) a enero de 2022.

Metodología

Se realizó un muestreo no probabilístico, intencional de los expedientes de pacientes que acudieron a consulta externa de Endocrinología, y que cumplieron con los siguientes criterios de selección: expedientes de pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de DM2 descontrolada ($HbA1c \geq 7\%$) manejados con dapagliflozina 10 mg vía oral cada 24 horas durante mínimo 12 semanas en el CMN La Raza, atendidos en el periodo de Junio de 2020 a Enero de 2022.

Se llevó a cabo un análisis de estadística descriptiva, obteniendo los resultados en frecuencias ponderadas al 100 % de acuerdo con las categorías de cada variable cualitativa del estudio; para las variables cuantitativas se evaluó su distribución mediante prueba *Kolmogorov-Smirnov* obteniendo medidas de tendencia central (media-desviación estándar [DE]) determinando una distribución no paramétrica a partir de un valor $p < 0.05$.

Se compararon los resultados a los 3 meses postratamiento para peso, índice de masa corporal, glucosa sérica y hemoglobina glucosilada mediante prueba de

rangos *Wilcoxon*; se realizaron modelos de regresión lineal a partir de prueba ANOVA para obtener valor R y R^2 referente a los niveles de peso, índice de masa corporal, glucosa sérica y hemoglobina glucosilada por duración de tratamiento. En todas las pruebas estadísticas se definió la significancia mediante un valor $p < 0.05$.

Se utilizó Microsoft® Excel® para la elaboración de base de datos inicial, posteriormente se procesaron los datos a través del paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)® v.26.

Resultados

Se evaluaron 128 sujetos, el 77.35 % (n= 99) de sexo femenino y 22.65% (n= 29) de sexo masculino; la población presentó una media para edad de 54.29 años (DE: 12.267, $p= 0.063$), mientras que el tiempo de evolución para diabetes tipo 2 presentó una media de 13.33 años (DE: 8.849, $p < 0.001$). La población presentó una media de tratamiento con dapagliflozina de 3.45 meses (DE: 1.745, $p < 0.001$).

La evaluación basal de HbA1c presentó una media de 9.1 % mientras que los 3 meses, la media fue de 8.0 %. El uso de dapagliflozina presentó una reducción de HbA1c del 1.08 % a los tres meses de tratamiento. El peso presentó una evaluación basal de 77.6 kg y a los 3 meses de 75.0 kg. El uso de dapagliflozina presentó una reducción de peso de 2.56 kg de peso a los tres meses de uso. El índice de masa corporal presentó una evaluación basal de 30.8 kg/m² mientras que los 3 meses se presentó una media de 29.8 kg/m². En la tabla 2 se presentan los resultados para peso, índice de masa corporal, glucosa y hemoglobina glucosilada en la evaluación basal y a los 3 meses.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa para un menor peso ($p < 0.001$, figura 1), menor índice de masa corporal ($p < 0.001$, figura 2), glucosa ($p < 0.001$, figura 3) y hemoglobina glucosilada ($p < 0.001$, figura 4).

El 76.00 % (n= 98) de los sujetos presentaron algún antecedente de relevancia clínica; el 58.10 % (n= 75) presentó antecedente de hipertensión, el 44.20 % (n= 57) antecedente de hiperlipidemia y el 10.90 % (n= 14) antecedente de tabaquismo.

En la tabla 2 se describen los medicamentos previos para diabetes tipo 2. A partir de los resultados detallados, se categorizaron los tratamientos en 7 grupos, la distribución se describe en la figura 5.

Se realizaron modelos de regresión lineal para glucosa y hemoglobina glucosilada (figura 6 y 7); se encontró un decremento en glucosa ($p= 0.039$, figura 6) y

hemoglobina glucosilada ($p= 0.044$, figura 7) conforme mayor duración de tratamiento.

Con el uso de dapagliflozina un total del 29.6% de los pacientes lograron un objetivo de control glucémico de un nivel de HbA1c de al menos 7 % al final de la duración del estudio

El 12.40 % ($n= 16$) de los sujetos presentaron eventos adversos relacionados con el uso de dapagliflozina; en el 3.10 % ($n= 4$) se reportaron náuseas o infección genital, el 6.20 % ($n= 8$) de los sujetos presentaron infección de vías urinarias y el 0.77 % ($n= 1$) petequias.

Discusión

En nuestro estudio, el objetivo principal fue evaluar el cambio en los niveles de HbA1c y el peso corporal en pacientes adultos con diabetes tipo 2 que recibieron dapagliflozina durante un período mínimo de 12 semanas. Además, observamos la frecuencia de eventos adversos asociado durante el período del estudio.

Es bien sabido el incremento del riesgo cardiovascular que conlleva la diabetes, y que la principal causa de morbimortalidad en pacientes con diabetes tipo 2 son las enfermedades cardiovasculares. Diversos estudios como DAPA HF, DECLARE-TIMI 58, DAPA-CKD, entre otros, demuestran que los iSGLT2 producen beneficios cardiovasculares y renales independientemente del control glucémico, evidenciando el pleiotropismo renal y cardiovascular de la dapagliflozina(27,28).

Hablando del beneficio en el control glucémico, la dapagliflozina puede ser usada como monoterapia o en combinación con otros hipoglucemiantes orales e insulinas en pacientes con diabetes tipo 2. Ensayos clínicos demuestran que el uso de dapagliflozina como monoterapia ofrece una reducción significativa de la HbA1c del 0,66 %. (29,30). En el presente estudio, la reducción de HbA1c del 1,08 % lograda con dapagliflozina después de 3 meses fue acorde con la mayoría de las reducciones de HbA1c encontradas en el brazo de dapagliflozina de diversos ensayos clínicos. Múltiples ensayos clínicos han demostrado reducción en HbA1c cuando se utiliza dapagliflozina como terapia e incluso como terapia aditiva al uso de insulina, como en el ensayo clínico de Wilding y colaboradores (31), donde evaluaron el efecto de aditivo en el control glucémico con el uso de dapagliflozina en pacientes con uso de insulina y hasta otros dos agentes antidiabéticos. En este se vió que se logró reducción de HbA1c en un 0,57 % en comparación con el placebo después de 24 semanas. En nuestro estudio, se evidenció reducción de 0,78% de Hba1c en pacientes con uso de insulina y hasta 2 antidiabéticos orales, en los que se adicionó dapagliflozina a su terapéutica. Si bien, el ensayo de

Wildingy fue a 24 semanas, en nuestro estudio a las 12 semanas se evidenció un efecto de reducción en la HbA1c, similar.

Este resultado de disminución en la HbA1c puede deberse a un efecto sinérgico causado por la combinación de dapagliflozina y otros hipoglucemiantes que actúan sobre diferentes dianas. El mecanismo hipoglucemiante de la dapagliflozina es independiente de la secreción de insulina, lo que puede prevenir la disminución de la función de los islotes causada por la secreción sobreestimulada de las células β pancreáticas y puede proteger potencialmente la función de las células β (32).

El control glucémico es la piedra angular del manejo de la diabetes tipo 2. Los pacientes de nuestro estudio no estaban controlados con sus regímenes anteriores. El valor medio de HbA1c al comienzo del estudio era del 9.1 %. Los pacientes incluidos tenían una gama amplia de niveles de HbA1c, lo que afectaba el valor medio al principio y al final del estudio. Nuestro estudio mostró que un total del 29.6% de los pacientes lograron un objetivo de control glucémico de un nivel de HbA1c de al menos del 7 % al final de la duración del estudio. Los resultados del control glucémico podrían deberse a varios factores que incluyen el impacto de agregar dapagliflozina a otros regímenes hipoglucemiantes, la adherencia del paciente a los regímenes de tratamiento y la tolerabilidad del fármaco (33).

El otro objetivo evaluado en este estudio, fue la reducción del peso corporal. La obesidad se considera una enfermedad crónica, compleja y multifactorial. México es uno de los países con mayor prevalencia de obesidad y sobrepeso a nivel mundial. En México, de acuerdo a los resultados de Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Continua 2021(34), la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población de 20 años o más fue del 72.4%. En este estudio se evidenció una prevalencia de sobrepeso y obesidad del 81%.

La pérdida de peso observada en el presente estudio fue consistente con la pérdida de peso observada en ensayos clínicos. El uso de dapagliflozina presentó una reducción de peso de 2.56 kg de peso a los tres meses de uso, similar a los resultados del estudio de Sun y colaboradores (35) y el estudio DARWIN-T2D(25),

donde se evidenció una reducción promedio de peso de -2.10 kg y -2.7 kg respectivamente. Se evidencia el descenso ponderal con el uso de dapagliflozina, que contribuye a disminuir el riesgo cardiovascular.

La dapagliflozina generalmente se tolera bien, pero se sugiere que tiene un mayor riesgo de infecciones del tracto urinario. El riesgo de hipoglucemia y riesgo de complicaciones más graves, como la cetoacidosis diabética (CAD), es raro. Según el estudio de Ji y colaboradores (36), la hipoglucemia es un evento poco común (0.8%). En nuestro estudio ningún paciente presentó eventos de hipoglucemia o CAD.

Según la mayoría de diversas guías se recomienda iniciar la terapia dual oral en aquellos pacientes que tras 3 meses de manejo no alcancen la meta de HbA1c, siendo aun la base de la terapia dual la metformina. La guía de la AACE (American Association of Clinical Endocrinology)(37) sugiere que, independientemente del control glucémico, en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida o alto riesgo cardiovascular, se debe iniciar manejo con iSGLT2 o Agonistas del Receptor del GLP-1 (GLP-1 RA). La elección del tratamiento antidiabético debe ser individualizada y, además de, al control glucémico, debe estar enfocado a aquellos fármacos con beneficio cardiovascular. Los iSGLT2, gracias a sus beneficios pleiotrópicos, se posicionaron como uno de los grupos farmacológicos ideales para cumplir con este objetivo de beneficio cardiovascular. Si bien actualmente algunas guías priorizan el uso de iSGLT2 como primera opción en pacientes con alto riesgo cardiovascular, a futuro se podría esperar que los iSGLT2 desplacen a la metformina como terapia de primera línea, por el efecto pleiotrópico que brindan, principalmente renal y cardiovascular, y por su potencial efecto benéfico en otras complicaciones macro y microvasculares asociadas a diabetes tipo 2.

En conclusión, en este estudio, el uso de dapagliflozina reflejó favorablemente que la reducción de HbA1c y el peso corporal es similar a las que se evidenciaron en ensayos clínicos de dapagliflozina.

Si bien este estudio evaluó el efecto en el control glucémico con dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2, mejorar el control glucémico sin aumentar el riesgo de hipoglucemia es un objetivo angular en el manejo de la diabetes tipo 1. Estudios clínicos han evaluado el efecto en el control glucémico con el uso de dapagliflozina adicionado a terapia con insulinas en pacientes con diabetes tipo 1(38), si bien aún no está aprobado el uso de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1, los efectos pleiotrópicos aunados al control glucémico, los ponen como una potencial opción terapéutica en estos pacientes, con vigilancia de las complicaciones asociadas al uso de iSGLT2.

A pesar de que el presente estudio fue realizado en un centro médico nacional, reconocemos que tiene algunas limitaciones. Las mediciones de peso y talla para el cálculo de IMC no fueron estandarizadas, las medidas terapéuticas no farmacológicas como la calidad y cantidad de dieta y ejercicio no fueron valoradas. La adherencia a la administración de dapagliflozina no fue valorada. La duración de nuestro estudio fue de 12 semanas, estudios a largo plazo pueden proveer información mayor sobre el impacto de la dapagliflozina en el control glucémico y pérdida de peso sostenidos. El uso de variables que evalúen la función cardíaca y renal, otorgaría información sobre los beneficios pleiotrópicos de la dapagliflozina.

Conclusión

- El uso de dapagliflozina presentó una reducción de HbA1c del 1.08 % a los tres meses de tratamiento.
- El uso de dapagliflozina presentó una reducción de peso de 2.56 kg de peso a los tres meses de uso.
 - El uso de dapagliflozina presentó una reducción del 3.2 % de peso a los tres meses de uso.
- Con el uso de dapagliflozina un total del 29.6% de los pacientes lograron un objetivo de control glucémico de un nivel de HbA1c de al menos 7 % al final de la duración del estudio
- Se utilizó insulina en el 42.6 % de los sujetos, metformina en el 38.6 %, sitagliptina en el 11.7 %, glibenclamida en el 2.2 %, linagliptina en el 4.0 % y glimepirida o pioglitazona en el 0.4 % como terapéutica previa de los sujetos.
- El 12.4 % de los sujetos presentaron eventos adversos relacionados con el uso de dapagliflozina.
 - 3.1 % reportó náuseas o infección genital, el 6.2 % infección de vías urinarias y el 0.7 % petequias.

Bibliografía

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011 Jan; 34(Suppl 1):S62-9. DOI: 10.2337/dc11-S062.
2. Sapra A, Bhandari P. Diabetes Mellitus. 2022 Jun 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan [cited 2022 Dec 05]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1; 45(Suppl 1):S17-38. DOI: 10.2337/dc22-S002.
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas: Diabetes around the world in 2021 [Internet]. 9th. Brussels, Belgium: 2019 [cited 2022 Dec 05]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>.
5. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). 2018 [Internet]. 2018 [citado 2022 Dic 05]; México. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf
6. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 [Internet]. 2006 Oct [2022 Dic 05]. Disponible en: https://www.insp.mx/resources/images/stories/Produccion/pdf/100722_cp3.pdf
7. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul; 32(7):1327-34. DOI: 10.2337/dc09-9033.
8. Domínguez Sánchez- Migallón P. Control metabólico en pacientes diabéticos tipo 2: grado de control y nivel de conocimientos (Estudio AZUER). *Rev Clín Med Fam*. 2011 Feb; 4(1):32-41.

9. Santes Bastián M del C, Mar Cervantes AP, Martínez Díaz N, Meléndez Chávez S. Estado nutricional y control metabólico en pacientes diabéticos. *Rev Méd Univ Verac.* 2016 Ene-Jun;16(1):7-17.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes.* 2015 Apr; 33(2):97-111. DOI: 10.2337/diaclin.33.2.97.
11. Orchard TJ, Forrest KY, Ellis D, Becker DJ. Cumulative glycemic exposure and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The glycemic threshold revisited. *Arch Intern Med.* 1997 Sep 8; 157(16):1851-6.
12. Reyes A, Urquizo G. Hemoglobina glucosilada A1C como parámetro de control metabólico en pacientes con diabetes mellitus. *Cuad Hosp Clín.* 2008;53(2):54–8.
13. Campuzano-Maya G, Latorre-Sierra G. La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes [Internet]. *Medicina & Laboratorio.* 2010 Jun 22[citado 2022 Dic 05]; 16(05–06):211–41. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/388>
14. Giacco R, Vetrani C, Griffo E, Rivellese AA. Role of Diet and Diet Interventions in Diabetic Patients: Physiological and Metabolic Changes and Reduction in Morbidity and Mortality. *Curr Nutr Rep.* 2013 Oct 13; 2:174-80. DOI 10.1007/s13668-013-0063-1.
15. American Diabetes Association. 4. Lifestyle Management. *Diabetes Care.* 2016 Dec 12; 40(Suppl 1):S33–43.
16. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011 May 4; 305(17):1790-9. DOI: 10.1001/jama.2011.576.
17. Sapro A, Bhandari P. Diabetes Mellitus. [Updated 2021 Jun 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan [cited 2022 Dec 06]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>.

18. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002 Feb 7;346(6):393-403. DOI: 10.1056/NEJMoa012512.
19. Anderson SL. Dapagliflozin efficacy and safety: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf*. 2014 Dec; 5(6):242-54. DOI: 10.1177/2042098614551938.
20. Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA, et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem*. 2008 Mar 13; 51(5):1145-9. DOI: 10.1021/jm701272q.
21. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, et al. apagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 May; 85(5):513-19. DOI: 10.1038/clpt.2008.250.
22. Dhillon S. Dapagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs*. 2019 Dec;79(18):1135-46. DOI: 10.1007/s40265-019-01148-3.
23. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care*. 2012 Jul; 35(7):1473-8. DOI: 10.2337/dc11-1693.
24. Scheerer MF, Rist R, Proske O, Meng A, Kostev K. Changes in HbA1c, body weight, and systolic blood pressure in type 2 diabetes patients initiating dapagliflozin therapy: a primary care database study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016 Oct 31;9: 337-45. DOI: 10.2147/DMSO.S116243.
25. Fadini GP, Zatti G, Baldi I, et al. Use and effectiveness of dapagliflozin in routine clinical practice: An Italian multicentre retrospective study. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jul; 20(7):1781-6. DOI: 10.1111/dom.13280.
26. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial.

- Int J Clin Pract. 2012 May; 66(5):446-56. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2012.02911.x.
27. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24; 380(4):347-57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
 28. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21; 381(21):1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
 29. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010 Oct; 33(10):2217-24. DOI: 10.2337/dc10-0612.
 30. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care*. 2012 Jul; 35(7):1473-8. DOI: 10.2337/dc11-1693.
 31. Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012 Mar 20; 156(6):405-15. DOI: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00003.
 32. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, et al. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 May; 85(5):513-9. DOI: 10.1038/clpt.2008.250.
 33. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010 Jun 26; 375(9733):2223-33. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60407-2.

34. Campos Nonato I, Hernández L, Oviedo C, Barquera S. Nutrición: Sobrepeso y obesidad e hipertensión arterial en adultos. En: Secretaría de Salud; Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre Covid-19. Resultados nacionales [Internet]. 2022 [citado 2022 Dic 12]. Disponible en: https://www.insp.mx/resources/images/stories/2022/docs/220804_Ensa21_digital_4ago.pdf
35. Sun YN, Zhou Y, Chen X, Che WS, Leung SW. The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2014 Apr 7; 4(4):1-11. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004619.
36. Ji L, Ma J, Li H, et al. apagliflozin as monotherapy in drug-naive Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, blinded, prospective phase III study. *Clin Ther*. 2014 Jan 1; 36(1):84-100.e9. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.11.002.
37. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. *Endocr Pract*. 2022 Oct; 28(10):923-1049. DOI: 10.1016/j.eprac.2022.08.002.
38. Paik J, Blair HA. Dapagliflozin: A Review in Type 1 Diabetes. *Drugs*. 2019 Dec; 79(18): 1877-84. DOI: 10.1007/s40265-019-01213-x.
39. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Nuevo reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014 [Internet]. [México]; [Citado 2022 Nov 17] Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf
40. Ley General de Salud. Nueva ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07 de febrero de 1984. Última reforma publicada DOF 16-05-2022 [Internet]. [México]; Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. [Citado 2022

Nov 17]. Disponible en:
http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf_mov/Ley_General_de_Salud.pdf

41. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos [Internet]. México; 2009 Nov 05 [Citado 2022 Nov 17]. Disponible en:
http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos.

Anexos

1. Hoja de Recolección de datos.

“Hospital de Especialidades Antonio Fraga Mouret CMN La Raza”

“EFECTO DE LA DAPAGLIFLOZINA SOBRE LA HBA1C Y EL PESO CORPORAL EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 DEL CMN LA RAZA”

Iniciales: _____ **No. Expediente:** _____

Edad: _____ años **Sexo:** () Femenino () Masculino

<p>Escolaridad</p> <p>() Ninguno</p> <p>() Primaria</p> <p>() Secundaria</p> <p>() Superior</p> <p>() Postgrado</p> <p>Tiempo de evolución de la diabetes _____ meses</p> <p>Esquema farmacológico actual</p> <p>() Biguanidas (B)</p> <p>() Sulfonilureas(S)</p> <p>() Insulina (I)</p> <p>() Metformina(M)</p> <p>() S+B</p> <p>() I+M</p> <p>() Otro</p> <p>HbA1c pretratamiento con dapagliflozina _____ %</p> <p>HbA1c pos-tratamiento con dapagliflozina _____ %</p>	<p>Peso pretratamiento con dapagliflozina _____ Kg</p> <p>Peso post-tratamiento con dapagliflozina _____ Kg</p> <p>IMC pretratamiento con dapagliflozina _____ Kg/m²</p> <p>IMC post-tratamiento con dapagliflozina _____ Kg/m²</p> <p>Causa de interrupcion del tratamiento con dapagliflozina</p> <p>() Náuseas (N)</p> <p>() Infección de vías urinarias (U)</p> <p>() Infección genital (G)</p> <p>() Trastornos de la piel (P)</p> <p>() Otra (O)</p>

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de diabetes(3).
FPG \geq 126 mg / dL (7.0 mmol / L). El ayuno se define como no ingesta calórica durante al menos 8 h.
PG 2 h \geq 200 mg / dL (11.1 mmol / L) durante OGTT. La prueba debe realizarse como describe la OMS, utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.
A1C \geq 6.5% (48 mmol / mol). La prueba debe realizarse en un laboratorio utilizando un método certificado por NGSP y estandarizado para el ensayo de control y complicaciones de la DM.
En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, una glucosa plasmática aleatoria \geq 200 mg / dL (11.1 mmol / L).

	BASAL	3 MESES	p*
	\bar{X} - (DE)	\bar{X} - (DE)	
PESO (kg)	77.62 (19.41)	75.06 (17.426)	< 0.001
ÍNDICE DE MASA CORPORAL (kg/m ²)	30.88 (7.678)	29.81 (7.535)	< 0.001
GLUCOSA (mg/dl)	159.25 (71.854)	133.34 (52.47)	< 0.001
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (%)	9.16 (1.951)	8.08 (1.695)	< 0.001

Tabla 2. Detalles para resultados de peso, índice de masa corporal, glucosa y hemoglobina glucosilada en evaluación basal y a los 3 meses. Resultados descritos como media (desviación estándar). *Prueba de rangos de *Wilcoxon*. Fuente: Investigación propia.

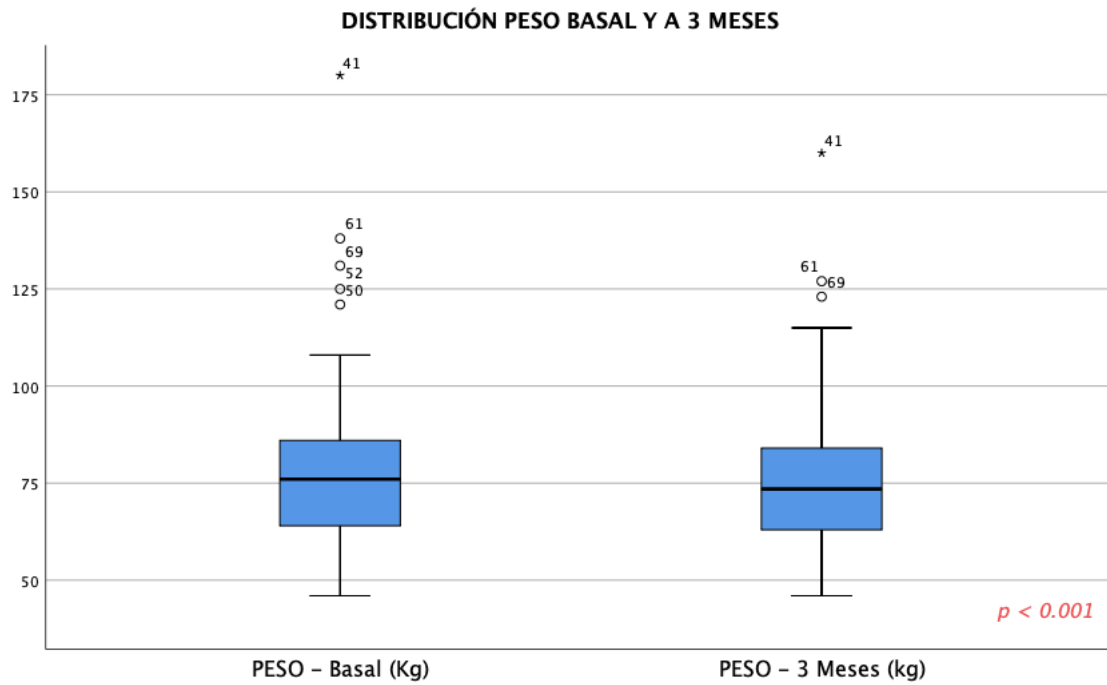


Figura 1. Distribución peso basal y a 3 meses. *Prueba de rangos de *Wilcoxon*.

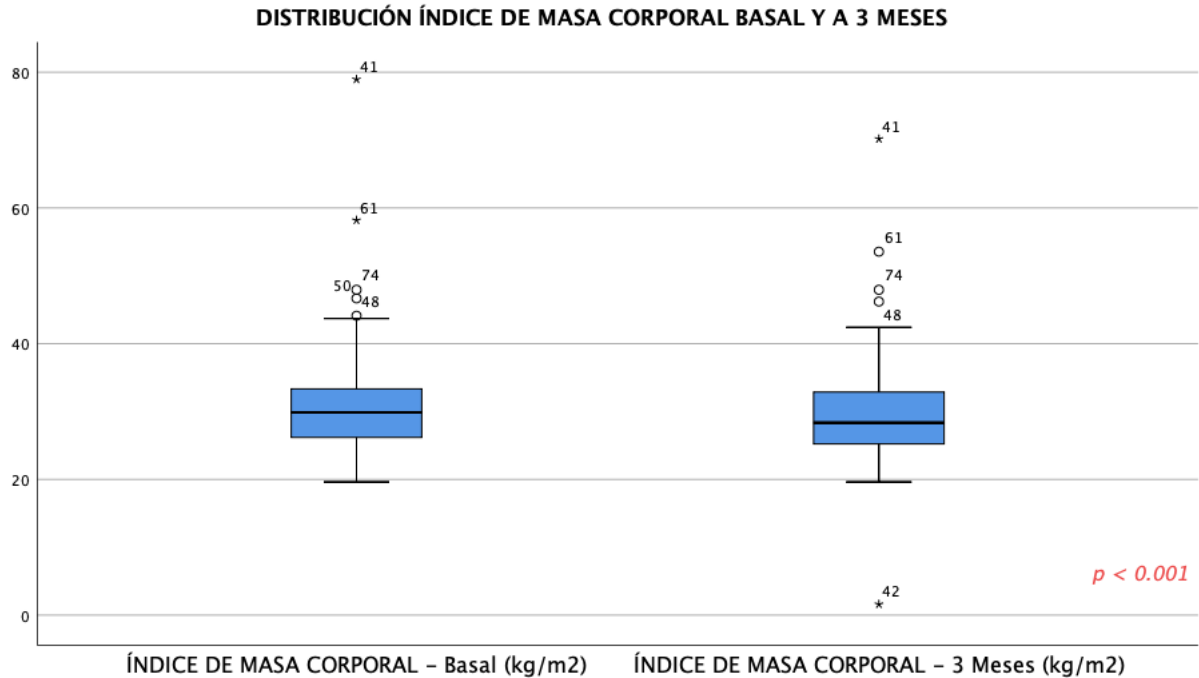


Figura 2. Distribución índice de masa corporal basal y a 3 meses. *Prueba de rangos de *Wilcoxon*.

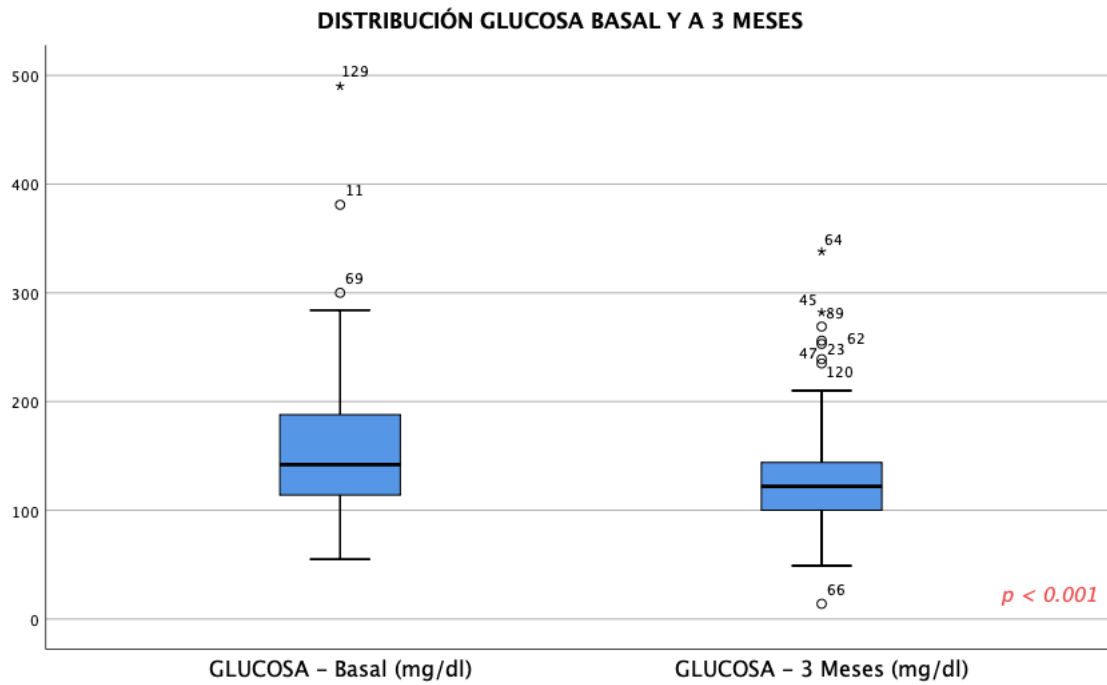


Figura 3. Distribución glucosa basal y a 3 meses. *Prueba de rangos de *Wilcoxon*.

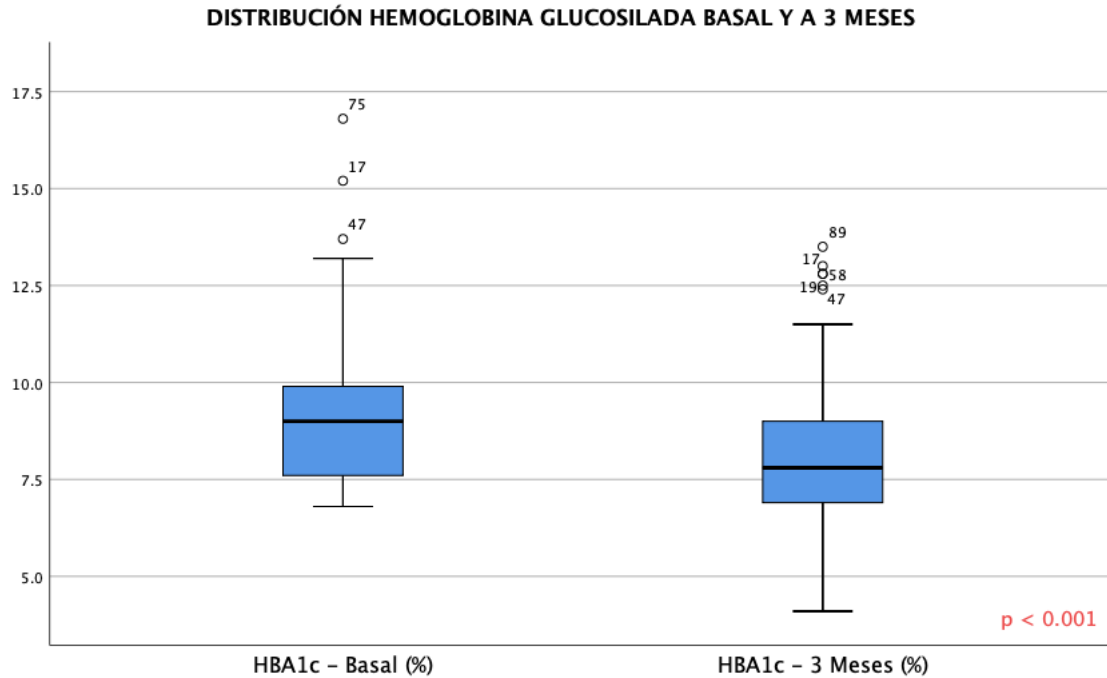


Figura 4. Distribución hemoglobina glucosilada basal y a 3 meses. HbA1c: Hemoglobina glucosilada. *Prueba de rangos de *Wilcoxon*.

MEDICAMENTOS PREVIOS	%	n	MEDICAMENTOS PREVIOS	%	n
Insulina glargina	14.0 %	18	Linagliptina y metformina	1.6 %	2
Metformina	11.6 %	15	Insulina Humalog Mix y metformina	1.6 %	2
Insulina glargina y metformina	10.9 %	14	Insulina NPH.	1.6 %	2
Insulina glargina y lispro	9.3 %	12	Insulina glargina, linagliptina y metformina	1.6 %	2
Insulina glargina, metformina y sitagliptina	9.3 %	12	Insulina NPH., metformina y sitagliptina	0.8 %	1
Insulina glargina, lispro y metformina	8.5 %	11	Insulina NPH., rápida y metformina	0.8 %	1
Metformina y sitagliptina	7.8 %	10	Glimepirida y metformina	0.8 %	1
Glibenclamida y metformina	3.9 %	5	Linagliptina	0.8 %	1
Insulina NPH. y metformina	3.9 %	5	Insulina degludec, lispro y metformina	0.8 %	1
Insulina Humalog mix	3.9 %	5	Insulina degludec y metformina	0.8 %	1
Insulina glargina y linagliptina	3.1 %	4	Insulina glargina, lispro y pioglitazona	0.8 %	1
Insulina glargina, lispro, metformina y sitagliptina	2.3 %	3			

Tabla 3. Descripción de medicamentos previos para diabetes mellitus tipo 2. Resultados descritos como porcentaje ponderado al 100.00 % y conteo absoluto. Fuente: Investigación previa.

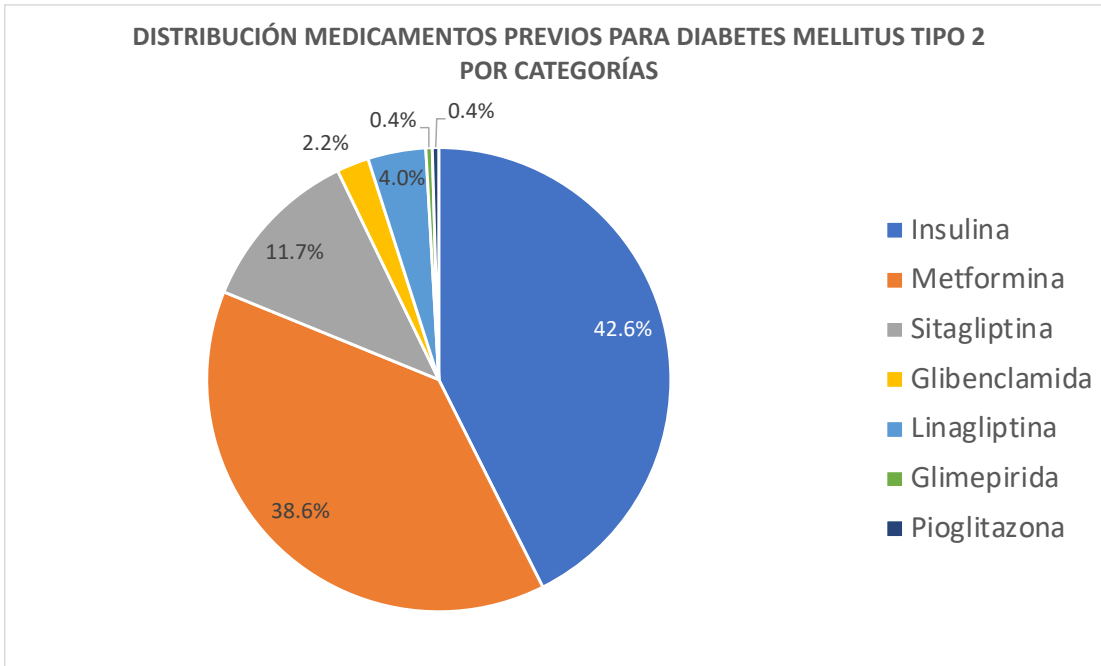


Figura 5. Distribución de tratamientos previos para diabetes mellitus tipo 2 categorizados.

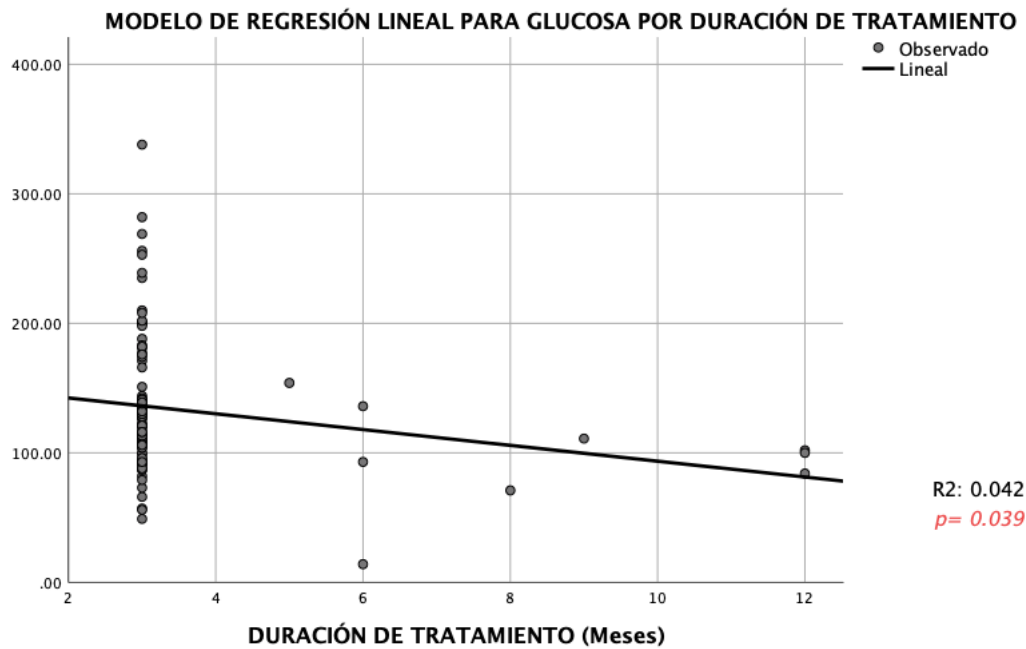


Figura 6. Modelo de regresión lineal para glucosa por duración de tratamiento. *Prueba ANOVA.

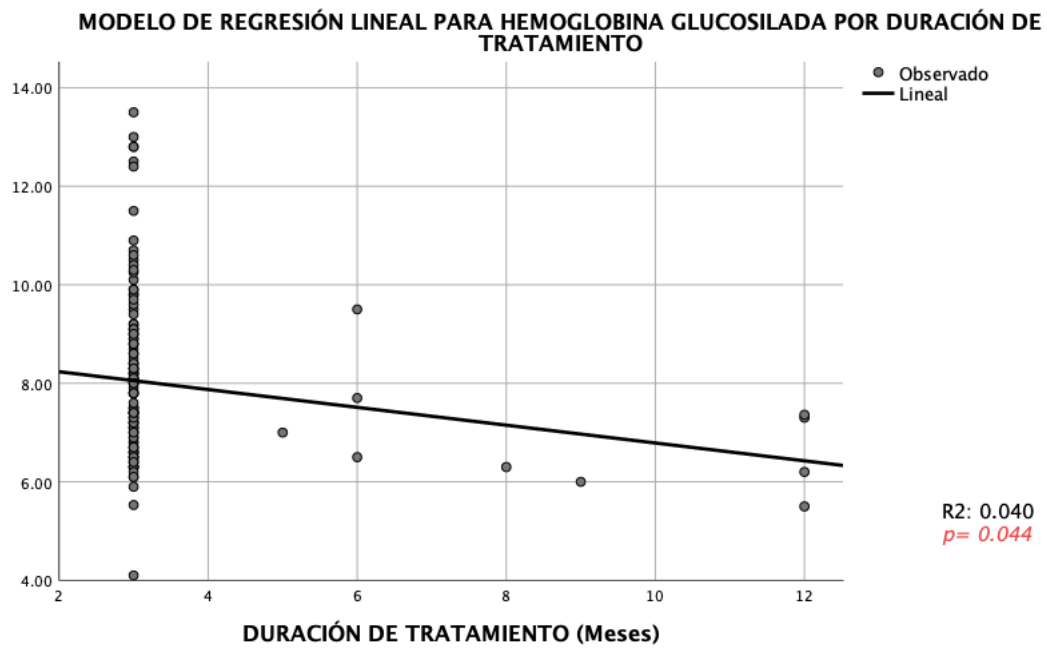


Figura 7. Modelo de regresión lineal para hemoglobina glucosilada por duración de tratamiento. *Prueba ANOVA.