

# Inhibición del SGLT-2 en el riñón: bases biológicas y evidencia clínica de los nuevos fármacos antidiabéticos

*Inhibition of the SGLT-2 in the kidney: Biological bases and clinical evidence of the new antidiabetic drugs*

Bagner Vélez, MD<sup>1\*</sup>, Paola Soto, MD<sup>2</sup>, María Augusta Chafla, MD<sup>3</sup>, Karen Venegas, MD<sup>4</sup>, Enrique Bautista, OD<sup>5</sup>, Luis Olivares, MD<sup>6</sup>, Patricia Olivares, MD<sup>6</sup>, Robys González, MD<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Quito. República del Ecuador.

<sup>2</sup>Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Latacunga. República del Ecuador.

<sup>3</sup>Unidad Oncológica SOLCA. Chimborazo. República del Ecuador.

<sup>4</sup>Universidad Central del Ecuador. República del Ecuador.

<sup>5</sup>Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Santo Domingo. República del Ecuador.

<sup>6</sup>Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Centro de Investigaciones Endocrino – Metabólicas “Dr. Félix Gómez”.

\*Autor de correspondencia: Bagner Fabricio Vélez Pizarro. Médico general. Subdirección Provincial de Prestaciones. Seguro de Salud Pichincha. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Quito. República del Ecuador. Teléfono: 0987085024. Correo: bagnerfab@gmail.com

## Resumen

La DM2 es una enfermedad multifactorial caracterizada por múltiples defectos endocrino-metabólicos que conllevan a la hiperglucemia crónica, relacionada directamente con diversas complicaciones micro y macrovasculares. Por esta razón, es necesario llevar un control glucémico adecuado en los pacientes diabéticos, que permita disminuir la incidencia de estas complicaciones y la mortalidad asociada a ellas. En este sentido, existe un repertorio importante de grupos farmacológicos que apoyan los cambios en el estilo de vida y que buscan revertir las alteraciones estructurales y funcionales presentes en los distintos órganos del paciente diabético. Uno de los más estudiados en los últimos años es el riñón, el cual se encarga de la reabsorción de la glucosa ultrafiltrada. La reabsorción de glucosa en el túbulo renal está limitada por el umbral renal o transporte máximo de glucosa, la cual corresponde a una concentración sérica de ~180 mg/dl. Sin embargo, en la DM2 hay aumento paradójico de la reabsorción de glucosa por aumento de la expresión y actividad del co-transportador SGLT-2, el cual se encuentra en el primer segmento del túbulo renal proximal. Gracias al esclarecimiento del rol de este co-transportador renal de glucosa, han surgido los fármacos inhibidores del SGLT-2, actualmente aprobados para su uso como fármacos de segunda y tercera línea en esta enfermedad. La evidencia clínica actual demuestra que poseen un efecto terapéutico en el control glucémico que parece perdurar a largo plazo, pero teniendo en consideración su entrada reciente a la fase de comercialización, son necesarios nuevos estudios que evalúen su eficacia y seguridad a largo plazo. Esta revisión describe los mecanismos biológicos del manejo renal de la glucosa, la evidencia clínica y los efectos adversos de los inhibidores del SGLT-2, fármacos prometedores para el tratamiento de la DM2.

**Palabras claves:** Inhibidores del SGLT-2, dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina.

## Abstract

DM2 is a multifactorial disease characterized by multiple endocrine-metabolic defects that lead to chronic hyperglycemia, and it is directly related to various micro and macrovascular complications. For this reason, it is necessary to have an adequate glycemic control in diabetic patients, which reduces the incidence of these complications and the associated mortality. In this sense, there is an important repertoire of pharmacological groups that support lifestyle changes and that seek to reverse the structural and functional alterations present in the different organs of the diabetic patient. One of the most studied organs in recent years is the kidney, which is responsible for the reabsorption of ultrafiltered glucose. The reabsorption of glucose in the renal tubule is limited by the renal threshold or maximum glucose transport, which corresponds to a serum concentration of ~180 mg/dl. However, in DM2 there is a paradoxical increase in glucose reabsorption due to an increase in the expression and activity of the SGLT-2 transporter, which is found in the first segment of the proximal renal tubule. Thanks to the clarification of the role of this renal glucose transporter, SGLT-2 inhibitor drugs have emerged, and are currently approved for use as second and third line drugs in this disease. The current clinical evidence shows that they have a therapeutic effect on glycemic control that seems to persist in the long term, but taking into account their recent entry into the marketing phase, new studies are needed to assess their efficacy and long-term safety. This review describes the biological mechanisms of renal glucose management, the clinical evidence and the adverse effects of SGLT-2 inhibitors, which are promising drugs for the treatment of DM2.

**Key words:** SGLT-2 inhibitors, dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin.

# Introducción

La gran incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en los indicadores de morbilidad y mortalidad consagra a esta patología como un problema de salud pública a nivel mundial. Su prevalencia ha incrementado considerablemente hasta 422 millones de personas padeciendo esta enfermedad, estimándose que para el año 2015, 1,6 millones de habitantes fallecieron por causas directa de esta patología, mientras que 2,2 millones de individuos fallecieron debido a las complicaciones micro y macrovasculares que dependen de la hiperglucemia crónica<sup>1</sup>.

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA), luego de la instauración de medidas dietéticas y de cambios en el estilo de vida adecuadas, la metformina debe considerarse el fármaco de elección en pacientes con DM2 siempre y cuando no esté contraindicada, pudiéndose utilizar en monoterapia cuando la HbA<sub>1c</sub> es <9% o en combinación con otros fármacos antidiabéticos orales cuando la HbA<sub>1c</sub> es ≥9% o no se logre el control glicémico luego de 3 meses<sup>2</sup>. A pesar de que existe variedad de fármacos antidiabéticos con diferentes mecanismos para combinar con la metformina, el control glicémico en ocasiones no se logra alcanzar, conllevando además a efectos metabólicos adversos causados por los fármacos recomendados, tales como aumento de peso, riesgo de hipoglucemia, efectos cardiovasculares neutrales o adversos e incluso pérdida de su efecto terapéutico en estadios avanzados de la enfermedad, lo que constituye un reto clínico importante para el control de la misma y la mejoría de la calidad de vida de los pacientes<sup>3</sup>.

Por estas razones, ha surgido la necesidad de estudiar nuevas dianas terapéuticas, como la inhibición del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), con un mecanismo de acción independiente de la insulina y diferente a los previamente planteados, con el objetivo de mejorar el control glicémico al emplearse como fármacos complementarios a la metformina. Estos fármacos han entrado en fase comercial, demostrando su efecto terapéutico en el control glicémico y de otros factores de riesgo cardio-metabólicos, aunque es necesario evaluar su seguridad a largo plazo en distintas situaciones clínicas (enfermedad renal, hepática, pacientes ancianos). Esta revisión discutirá las bases biológicas del manejo renal de la glucosa, el desarrollo de estos fármacos y la evidencia clínica, haciendo énfasis en los ensayos clínicos de fase III, así como la necesidad de evaluación de su perfil de seguridad, para esclarecer su implicación como fármacos prometedores en el tratamiento de la DM2.

## EL RIÑÓN COMO ÓRGANO DIANA EN LA DM2

La DM2 es una enfermedad multifactorial caracterizada por la hiperglucemia crónica, causada por múltiples mecanismos y alteraciones endocrino-metabólicas, que conlleva a largo plazo a complicaciones macrovasculares y microvasculares. En el modelo clásico, la diabetes se englobó en una visión centrada en la célula beta pancreática, planteándose que esta hiperglucemia era causada inicialmente por una destrucción de estas células ocasionando disminución de la secreción de la insulina, o por la presencia de insulino-resistencia e hiperinsulinemia compensatoria, que a largo plazo ocasiona disfunción de la célula beta pancreática, siendo incluso esta definición ampliamente utilizada<sup>4</sup>.

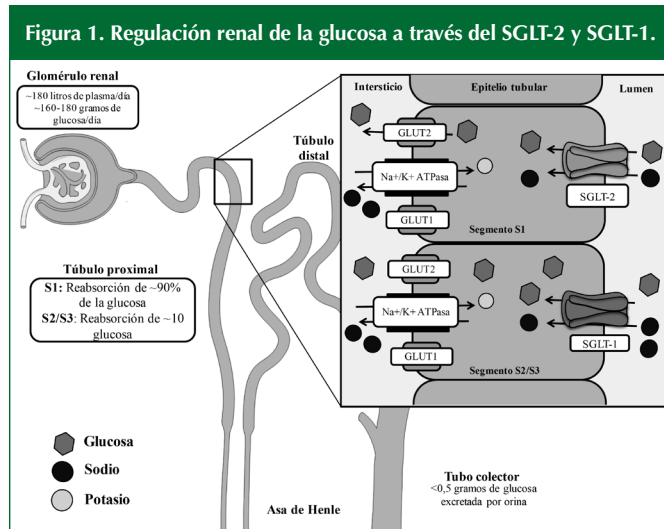
No obstante, nuevos enfoques han surgido sobre la fisiopatología de la diabetes mellitus, recalcando que existen otras anomalías metabólicas que contribuyen en mayor o menor medida en el desarrollo y perpetuación de la hiperglucemia, como lo ha sido la nueva evidencia del rol del glucagón y la célula alfa pancreática en la patogénesis de esta enfermedad y su bloqueo farmacológico como nueva diana terapéutica<sup>5</sup>.

Las concentraciones séricas de glucosa están reguladas de forma fisiológica por el equilibrio entre la absorción, su metabolismo principalmente hepático donde puede almacenarse como glucógeno, su oxidación en los tejidos periféricos como medio de combustible, en especial en tejido adiposo y músculo esquelético y su excreción por parte del túbulo renal. De esta manera, el sistema gastrointestinal, el sistema nervioso, el tejido adiposo, hígado y riñón, son propuestos como tejidos que presentan alteraciones endocrino-metabólicas, que ha dado pie al planteamiento de nuevos objetivos terapéuticos<sup>5</sup>.

El riñón está implicado en el metabolismo de la glucosa a través de mecanismos gluconeogénicos, asimismo se encarga de la filtración y reabsorción de la glucosa. En el riñón, el túbulo renal proximal es el encargado de la mayoría de la reabsorción de solutos, entre estos la glucosa a través de transportadores específicos. En la porción apical del túbulo proximal, se expresan los co-transportadores SGLT, los cuales se encargan de transportar la glucosa por medio de mecanismos activos secundarios (dependientes del gradiente de Na<sup>+</sup>), desde el ultra-filtrado encontrado en el lumen del túbulo hasta el espacio intracelular, en un proceso independiente a la insulina. Desde este lugar, los GLUT (principalmente GLUT2 y en menor cantidad GLUT1) ubicados en la membrana baso-lateral lo transportan al intersticio a través de un mecanismo facilitado<sup>6</sup>.

Los co-transportadores del SGLT constituyen una familia de transportadores de solutos involucrados en múltiples vías que participan en el metabolismo de los carbohidratos, como la absorción intestinal de glucosa. En el riñón, se expresan los dos miembros de esta familia mayormente

descritos, el SGLT-1 y el SGLT-2; el SGLT1 es de alta afinidad ( $k_{0.5} = 0.4 \text{ mM}$ ), baja capacidad de transporte y se ubica entre el segundo-tercer segmento del túbulo renal (S2/S3), mientras que el SGLT2, es de baja afinidad ( $k_{0.5} = 2 \text{ mM}$ ), alta capacidad de transporte y se ubica en el primer segmento (S1) del túbulo renal, siendo este el más importante al ser responsable de ~90% de la reabsorción de glucosa filtrada. Estos transportadores acoplan tanto sodio como glucosa en una relación 1:1 para el SGLT-2 y en una relación 2:1 para el SGLT1 (Figura 1)<sup>7,8</sup>.



### Leyenda de Figura 1:

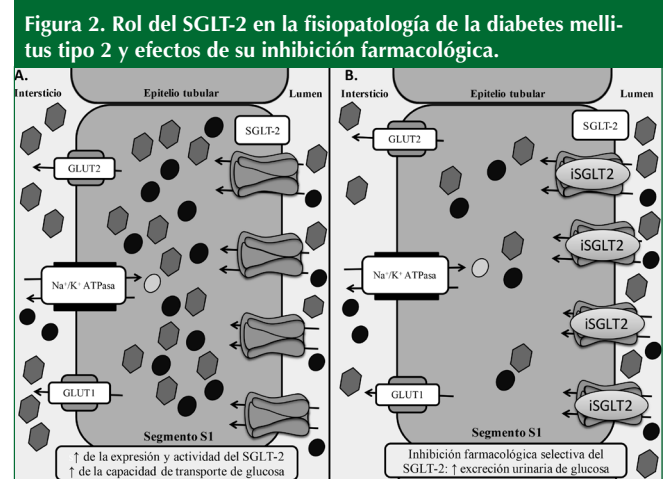
Diariamente se filtran ~180 litros de plasma y ~160-180 gramos de glucosa por el glomérulo renal. El líquido resultante se denomina ultrafiltrado y es similar al plasma pero sin presencia significativa de hemoglobina ni proteínas, siendo rico en otros solutos como iones y glucosa, que deben ser reabsorbidos por el túbulo renal. En el caso de la glucosa, fisiológicamente no debe haber presencia de este carbohidrato en la orina, por lo que es reabsorbida en su totalidad por el túbulo proximal a través de los co-transportadores SGLT. Hay dos co-transportadores implicados en este mecanismo ubicados en la porción apical del túbulo, el SGLT-2, el cual es de baja afinidad pero baja capacidad de transporte y se encarga de la reabsorción de ~90% de la glucosa filtrada en el segmento 1 del túbulo proximal. El restante, es reabsorbido por el SGLT-1, el cual es de alta afinidad pero alta capacidad de transporte. Este transporte usa el gradiente electroquímico del sodio (transporte activo secundario) que es generado por la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa, que se encuentra en la membrana basolateral del túbulo proximal. Luego de reabsorbida la glucosa del ultrafiltrado, es transportada por medio del GLUT1/GLUT2 hacia el intersticio.

Fisiológicamente, el riñón filtra ~180 litros de líquido y ~160-180 gramos de glucosa por día, donde toda esta glucosa ultra-filtrada se reabsorbe en el túbulo proximal, lo que se traduce en la ausencia de este carbohidrato en la orina, sin embargo, este proceso está limitado por el dintel

o umbral renal de la glucosa (que denota el Tm de la glucosa), equivalente a una concentración sérica de ~180 mg/dl. Se plantea que este límite del transporte permite mantener un suplemento de glucosa necesario cuando la disponibilidad de este carbohidrato es baja<sup>9,10</sup>.

Este mecanismo fisiológico se ve afectado en los pacientes diabéticos debido a alteraciones estructurales y funcionales en la nefrona<sup>11,12</sup>. En esta enfermedad, el aumento de la carga de glucosa genera saturación de los transportadores, lo que origina glucosuria en los estadios iniciales de la enfermedad, sin embargo el riñón experimenta un conjunto de cambios mal adaptativos, siendo una de las principales características el incremento en la capacidad de transporte máximo de la glucosa lo que conlleva al aumento de la reabsorción en el túbulo renal en aproximadamente un 20-30%, relacionado a una mayor expresión y actividad del SGLT-2 (Figura 2, Panel A)<sup>12-15</sup>.

Este aumento de la reabsorción de glucosa es paralelo al incremento en la reabsorción de NaCl, lo que genera su disminución del túbulo distal (mácula densa) y por mecanismos de retro-alimentación tubular ocasiona un aumento de la tasa de filtración glomerular. El aumento de la carga de glucosa al riñón y su reabsorción ocasiona un crecimiento de la nefrona, acompañado de un proceso inflamatorio y pro-fibrótico que intervienen en el desarrollo de la nefropatía diabética<sup>16,17</sup>. Todos estos mecanismos contribuyen a la hiperglucemia y la glucotoxicidad, lo que justifica su uso como diana terapéutica<sup>18</sup>.



SGLT-2: co-transportador sodio-glucosa 2; iSGLT2: inhibidores del SGLT-2.

### Leyenda de Figura 2:

A. En la diabetes mellitus, los SGLT-2 contribuyen a la hiperglucemia, ya que se evidencia un aumento de la capacidad máxima de transporte y reabsorción de glucosa debido a un aumento de la expresión y actividad del SGLT-2. A su vez, debido al acoplamiento del transporte de glucosa con el sodio hay un aumento de la reabsorción de NaCl, lo que disminuye su aporte al túbulo distal (mácula densa), ocasionando por mecanismos de retroalimentación un



aumento de la tasa de filtración glomerular. Estos mecanismos pueden incidir en el inicio de la fisiopatología de la nefropatía diabética. B. Mediante los fármacos inhibidores del SGLT-2 (dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina), disminuye el umbral renal de la reabsorción de glucosa, aumentando la excreción urinaria de la misma. Este mecanismo se ve acompañado de diuresis osmótica y pérdida de calorías por orina lo que podría relacionarse con los efectos antihipertensivos y de reducción de peso observado con estos fármacos.

#### **Glucosuria renal familiar: pérdida de la función del SGLT-2**

La descripción de la inhibición del SGLT-2 como posible terapia farmacológica, se ha basado en parte en más de 70 polimorfismos y mutaciones en el gen del co-transportador SGLT-2, que puede equipararse a una inhibición farmacológica de esta proteína<sup>19</sup>. El SGLT2 es codificado por el gen *SLC5A2*, estructuralmente conformado por 14 exones ubicados en el cromosoma 16p11.2 que codifican al co-transportador de 672 aminoácidos con una estructura central de 13 alfa-hélices transmembrana. Su mutación ocasiona glucosuria renal familiar, un defecto tubular de transmisión mendeliana heterogénea (autosómica recesiva y co-dominancia) y penetrancia variable, caracterizada por glucosuria aislada persistente de diversos grados (desde <10 hasta 202 g/1.73 m<sup>2</sup>/día) dependiendo de la afectación alélica, en ausencia de hiperglucemia e intolerancia a la glucosa<sup>20-22</sup>.

La mayoría de estos pacientes no presentan efectos clínicos relevantes (sin alteraciones hidroelectrolíticas o del equilibrio ácido base y una tasa de filtración glomerular normal), aunque se han reportado casos de retardo del crecimiento, de la maduración puberal y aminoaciduria generalizada, lo que constató la posibilidad de su bloqueo farmacológico<sup>23,24</sup>. A su vez, otros modelos genéticos permitieron conocer los posibles efectos adversos y la seguridad de la inhibición farmacológica de los SGLT-2, contribuyendo todos estos reportes con el desarrollo de estos fármacos<sup>25</sup>.

#### **SURGIMIENTO DE LOS INHIBIDORES DEL SGLT-2: CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS**

Los inhibidores del SGLT2 son un grupo de fármacos relativamente nuevos, pero su aparición, protagonismo y entrada en fases clínicas en la DM, se ha rodeado de un amplio camino de investigación sobre las bases biológicas del manejo de la glucosa por el riñón y el rol de estos co-transportadores en condiciones fisiológicas y fisiopatológicas, así como el fallo y discontinuación de moléculas por inconvenientes farmacocinéticos y farmacodinámicos. Los antecedentes de esta diana terapéutica se remontan al año 1835, cuando un químico Francés aisló una molécula denominada posteriormente florizina, el cual es un  $\beta$ -D-glucósido natural encontrado en la corteza de raíces de árboles frutales, el cual inhibía de forma competitiva al SGLT-1, cuya expresión es abundante en el sistema gastrointestinal, y el SGLT-2, cuya

actividad es imprescindible en el riñón; aunque su afinidad era mayor a éste último<sup>26</sup>.

Estudios experimentales en modelos de DM2 permitieron constatar que el uso de florizina mejoraba los niveles de glucosa sérica y la insulinoresistencia con baja frecuencia de hipoglucemia, aunque debido a su baja biodisponibilidad debido a su degradación intestinal por  $\beta$ -glucosidasas y a los efectos adversos observados en ensayos clínicos con limitada población estudiada, se discontinuó su evaluación posteriormente<sup>27,28</sup>.

Una de las interrogantes que surgió al observarse estos efectos adversos gastrointestinales es la necesidad de inhibir de forma paralela el SGLT-1, ya que se ha demostrado el aumento de la reabsorción de glucosa en el intestino en pacientes con DM2, por lo que podría tener efectos beneficiosos adicionales, de tal forma que en la actualidad se están desarrollando y evaluando fármacos con estas características<sup>29,30</sup>.

Teniendo estas consideraciones, nuevas moléculas han surgido con el objetivo de bloquear de forma selectiva y potente al SGLT-2, evitando de esta manera los efectos adversos gastrointestinales que podrían suscitarse al bloquear al SGLT-1. Fármacos como dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y recientemente ertugliflozina, son los más investigados en la actualidad y poseen la aprobación para su uso comercial en Estados Unidos y/o Europa<sup>31-37</sup>.

Estos fármacos tienen la característica de ser C-glucósidos lo que les confiere mejores características farmacocinéticas por su resistencia a las  $\beta$ -glucosidasas intestinales, lo que permite su administración una vez al día manteniendo su efecto terapéutico<sup>38,39</sup>. En líneas generales, estos fármacos comparten características farmacocinéticas que los posicionan como excelente tratamiento para la DM2, con buena absorción vía oral, vida media larga, metabolismo hepático y renal por glucuronidación, sin metabolitos activos, con ausencia de interacciones farmacológicas relevantes y baja eliminación renal como droga madre<sup>38,40</sup>.

Por otro lado, su mecanismo de acción se basa en la disminución del umbral renal de reabsorción de glucosa, que ha demostrado ser dosis-dependiente, de hasta aproximadamente 60 mg/dL (3,3 mmol/L) en sujetos sanos y 70-90 mg/dL (3,9-5,5 mmol/L) en pacientes diabéticos (**Figura 2, Panel B**)<sup>18</sup>. Este efecto glucosúrico a corto plazo ocasiona un cambio energético importante, con una pérdida de ~206 kcal/día, dirigiendo el metabolismo predominante hacia la oxidación de los ácidos grasos y la síntesis de cuerpos cetónicos<sup>41</sup>. De forma subsecuente, disminuye la glucotoxicidad, mejorando la evolución clínica de las complicaciones macro y microvasculares a largo plazo y preservando la función de la célula beta pancreática<sup>42</sup>.

El efecto terapéutico de estos fármacos es dependiente de dos variables, el grado de hiperglucemia y la tasa de fil-

tracción glomerular. En el primer caso, a mayor hiperglucemia mayor filtración de glucosa en el túbulo habrá, lo que conlleva a una mayor reducción de sus concentraciones séricas. Por el contrario, al disminuir la tasa de filtración glomerular, disminuirá el efecto glucosúrico del fármaco al

no poder unirse a su proteína diana<sup>14</sup>. Cabe destacar que todas estas drogas en fase comercial aún están en pruebas clínicas de seguridad a largo plazo. Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas han sido revisadas ampliamente en la literatura (**Tabla 1**).

Tabla 1. Fármacos inhibidores del SGLT2 aprobados comercialmente en USA y Europa				
Fármaco	Dapagliflozina	Canagliflozina	Empagliflozina	Ertugliflozina
Nombre comercial	Farxiga	Invokana	Jardiance	Steglatro
Selectividad	1200 veces más selectivo al SGLT-2	250 veces más selectivo al SGLT-2 Inhibición de baja potencia de SGLT-1	2500 veces más selectivo al SGLT-2	2000 veces más selectivo al SGLT-2
Vida media	12,2 horas	11-13 horas	22,4 horas	16,6 horas
Biodisponibilidad	78%	65%	>60%	100%
Metabolismo	Hepático por glucuronidación	Hepático por glucuronidación	Hepático por glucuronidación	Hepático por glucuronidación
Excreción	Urinaria como metabolitos inactivos	Fecal y urinaria como droga madre	Fecal (41%) y urinaria (54%)	Excreción renal y fecal (1,5% vía renal y 33,8% vía fecal como droga madre)
Interacción farmacológica	Sin relevancia clínica	Sin relevancia clínica	Sin relevancia clínica	Sin relevancia clínica
Ajuste renal	No recomendado en pacientes con TFG <60 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	No recomendado en pacientes con TFG <45 ml/min/1.73m <sup>2</sup> Limitar dosis a 100 mg en pacientes con TFG entre 45-60 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Contraindicado en pacientes con TFG <45 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Contraindicada en pacientes con TFG <30 ml/min/1.73m <sup>2</sup> No se recomienda en pacientes con TFG entre 30-60 ml/min/1.73m <sup>2</sup>
Ajuste hepático	No se requiere ajuste hepático	Child Pugh A y B no requiere ajuste Child Pugh C: Falta de datos	Falta de datos, podría utilizarse	Child Pugh A y B no requiere ajuste Child Pugh C: Falta de datos
Farmacodinamia	Excreción urinaria de glucosa de ~70gramos diarios	Disminuye el umbral renal a 70-90 mg/dl. Ocasiona una excreción urinaria de glucosa media de 100 gramos diarios.	Entre 64-78 gramos diarios de glucosa excretada vía urinaria	Entre 45-68 gramos de glucosa diarios excretados vía renal
Presentación	Tabletas 5 mg y 10 mg	Tabletas 100 mg y 300 mg	Tabletas 10 mg y 25 mg	Tabletas de 5 mg y 15 mg

TFG: tasa de filtración glomerular; SGLT-2: co-transportador sodio-glucosa 2.

Uno de los primeros fármacos desarrollados que entraron a fases clínicas, es la dapagliflozina, recibiendo su aprobación para entrar en fase comercial en Europa en el año 2012<sup>34</sup>. Por otro lado, aunque inicialmente fue rechazado por la FDA por un potencial riesgo carcinogénico, recibió su aprobación en el año 2014 luego de surgir nueva data sobre su perfil de seguridad<sup>34</sup>. La dapagliflozina se caracteriza por una selectividad ~1200 veces mayor al SGLT2 que al SGLT1, siendo resistente a la degradación intestinal y teniendo buena biodisponibilidad (78%) y efectos dosis-dependientes entre 5-20 mg. Este fármaco ha demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir la gluco-toxicidad, aunque se asocia a un incremento de la gluco-neogénesis dependiente del incremento en las concentraciones del glucagón<sup>43</sup>.

La dapagliflozina se excreta por riñón como metabolitos inactivos, con un 2% aproximadamente de excreción como droga madre, disminuyendo su depuración de forma paralela al deterioro renal, atenuando sus efectos hipoglucemiantes<sup>44,45</sup>. Por otro lado, la dosis debe ajustarse ante pacientes con falla hepática, a pesar de no estar bien definido el perfil de seguridad en los mismos<sup>45</sup>. Sus efectos glucosúricos son dosis-dependientes, observándose mayores efectos a dosis mayores del fármaco en los pacientes diabéticos<sup>46</sup>.

La Canagliflozina es otro fármaco inhibidor del SGLT2 aprobado para uso comercial en USA y Europa en el año 2013<sup>35</sup>. Este fármaco posee una afinidad *in vitro* ~250 veces mayor que el SGLT1-1, aunque a altas dosis (300 mg) sus efectos glucosúricos se ven acompañados por una inhibición

de baja potencia pero clínicamente relevante del SGLT-1 que ha demostrado disminuir la glucemia postprandial al potenciar la secreción de insulina<sup>47</sup>. Este fármaco posee biodisponibilidad aproximada del 65%, vida media entre 11-13 horas y un estado de equilibrio alcanzado entre 4-5 días luego de iniciado el tratamiento. Su metabolismo es predominantemente hepático por glucuronil-transferasas y es excretada a través de las heces en un 40% como droga madre y menos del 1 % se elimina como droga madre vía renal<sup>48,49</sup>.

En pacientes con deterioro hepático leve o moderado (Child-Pugh A y B) no se evidencian cambios farmacocinéticos clínicamente relevantes, aunque en pacientes con deterioro grave (Child-Pugh clase C) no se recomienda por falta de datos del perfil de seguridad en estos pacientes<sup>50</sup>, mientras que en pacientes con deterioro renal se debe ajustar la dosis<sup>35</sup>. Sus efectos terapéuticos se observan de forma dosis-dependiente (100-300 mg) disminuyendo el umbral renal para la excreción de glucosa desde ~240 mg/dl hasta ~70-90 mg/dl, que explica también el bajo riesgo de producir hipoglucemia<sup>51,52</sup>.

En el caso de la Empagliflozina, este fármaco fue aprobado en 2014 en USA y Europa, siendo el fármaco de esta familia más selectivo en comparación a los demás (~2500 veces más), con una absorción oral rápida, biodisponibilidad >60% y vida media entre 10-18 horas aproximadamente y un estado de equilibrio alcanzado al sexto día de dosis múltiples<sup>53,54</sup>. Su metabolismo es extenso en tejido hepático a través de glucuronidación y es excretada vía renal y biliar por las heces; con un 28% excretada como droga madre en orina<sup>55</sup>.

Así mismo, no se evidenciaron alteraciones farmacocinéticas de relevancia clínica en pacientes con deterioro renal y hepático, por lo que no se requiere ajuste en estos pacientes y le confiere una ventaja sobre fármacos de la misma familia y de otros grupos de antidiabéticos<sup>56,57</sup>. La excreción urinaria de glucosa aumentó de forma dosis dependiente variando entre 46,3-89,8 gramos en 24 horas, inhibiendo la reabsorción de glucosa filtrada hasta un 60% a dosis de 100 mg en donde se evidencia una meseta<sup>58</sup>.

Por último, la ertugliflozina es uno de los fármacos inhibidores del SGLT-2 más recientes, con una selectividad 2000 veces mayor en comparación al SGLT-1, recibió su aprobación para entrar en fase comercial en diciembre del 2017. Sus características farmacocinéticas son similares a los fármacos de esta familia, con buena absorción oral, biodisponibilidad cercana al 100%, vida media de 17 horas que permite su administración 1 vez al día y alcanzando un estado de equilibrio luego de 4-6 días<sup>59</sup>.

El metabolismo de este fármaco es hepático, a través de la glucuronidación, la cual da lugar a metabolitos inactivos que luego son excretados por las heces en un 33% y por

vía urinaria en 1,5%. Este fármaco no requiere ajuste renal en pacientes con enfermedad leve, mientras que no está recomendado en pacientes con enfermedad moderada y se encuentra contraindicado en aquellos con enfermedad renal severa o aquellos que reciben hemodiálisis. Con respecto a su farmacodinamia, aumenta de manera dosis dependiente la excreción urinaria de glucosa (a una fase de meseta entre 5-15 mg)<sup>60</sup>.

### ¿REALMENTE HAY BENEFICIOS EN EL CONTROL GLICÉMICO?

Se han realizado múltiples estudios en los últimos años tratando de determinar el efecto terapéutico de los inhibidores de SGLT-2 en el control glicémico, tomando como variables objetivo la HbA1c, la glucemia basal y postprandial y otros factores de riesgo que pueden influir en la salud del paciente. En este apartado se discutirán los hallazgos más importantes en relación a los ensayos clínicos de fase III que contribuyeron a la aprobación de estos fármacos para su uso comercial.

#### Dapagliflozina

Dentro de las investigaciones que llevaron a la aprobación de dapagliflozina, Ferrannini y cols.<sup>61</sup>, realizaron un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado de fase III, en 485 pacientes con DM2 inadecuadamente controlados por dieta y ejercicio, administrándolo en forma de monoterapia por un periodo de 24 semanas, donde evidenciaron una reducción significativa de -0,58% y -0,89% en comparación al placebo (-0,23%) con dosis de 5 mg ( $p=0,0005$ ) y 10 mg ( $p=0,001$ ) del fármaco. Asimismo, un mayor porcentaje de individuos alcanzaron el control glicémico (HbA1c <7%) recibiendo dapagliflozina (44% con 5 mg/diarios y 51% con 10 mg diarios). También se evidenció una reducción significativa de la glucemia basal de forma significativa al terminar el estudio.

Posteriormente, este fármaco fue evaluado como terapia complementaria con metformina<sup>62</sup> sitagliptina<sup>63</sup>, pioglitazona<sup>64</sup>, glimepiride<sup>65</sup> e insulina<sup>66</sup> en periodos de 24 semanas de duración, evidenciándose una reducción significativa de la HbA1c al añadir este fármaco al régimen terapéutico previo (rango entre -0,52 a -0,89%). Estos mismos efectos se han observado en ensayos clínicos a largo plazo, como el realizado por Bailey y cols.<sup>67</sup>, en el que evaluó el efecto de la adición de dapagliflozina a pacientes no controlados previamente con metformina en un periodo de 104 semanas de duración, con efectos adversos que fueron tolerados de forma general.

La dapagliflozina no ha demostrado inferioridad en su efecto terapéutico en estudios a largo plazo comparados con sulfonilureas por 2 años<sup>68,69</sup> ni con metformina en un estudio realizado por 24 semanas. En una revisión sistemática y meta-análisis realizado por Goring y cols. que incluyó 6 ensayos clínicos aleatorizados, con el objetivo de comparar la eficacia entre los inhibidores de la DPP-IV, tiazolidinedio-

nas, las sulfonilureas y dapagliflozina al ser añadido como segunda línea terapéutica en sujetos tratados previamente con metformina, evidenciaron una reducción equiparable entre estos grupos farmacológicos pero con los inhibidores del SGLT-2 presentando menor riesgo de hipoglucemia y con otros efectos beneficiosos como la reducción de peso<sup>70</sup>.

### **Canagliflozina**

Al igual que la dapagliflozina, la canagliflozina ha demostrado un efecto terapéutico favorable en el control glicémico, siendo evaluado como monoterapia a través del estudio CANTATA-M (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis-Monotherapy, *en inglés*), un ensayo clínico, doble ciego y aleatorizado de fase III, realizado en dos fases de 26 semanas cada uno. En la primera fase, Stenlöf y cols.<sup>71</sup> obtuvieron los datos de 584 pacientes que fueron asignados a un grupo placebo y a otros donde recibieron 100 mg y 300 mg, respectivamente, de canagliflozina. Al final del estudio, se evidenció una reducción significativa de -0,91% y -1,16% con las dosis correspondientes, en comparación al grupo placebo;  $p < 0,001$ . Esta reducción fue observada desde la semana 12, y fue mayor en aquellos pacientes con HbA1c más elevada al inicio del estudio.

En la segunda fase, 451 pacientes entraron a un periodo de evaluación de 26 semanas donde se le comparó con otros fármacos antidiabéticos (sitagliptina 100 mg/diarios), encontrando un efecto terapéutico estable luego de 52 semanas de tratamiento, con reducciones de -0,81% y -1,11% con dosis de 100 mg y 300 mg de canagliflozina respectivamente. Una reducción de la glucemia basal (-27,4 mg/dl y -39,1 mg/dl, respectivamente) y un porcentaje de control glicémico  $< 7\%$  alcanzado (52,4% y 64,5%, respectivamente) también se observó con este fármaco en dicho estudio<sup>71</sup>.

Los estudios CANTATA-D72 y CANTATA-SU<sup>73</sup> evaluaron la eficacia de canagliflozina en pacientes inadecuadamente controlados con metformina en un periodo de 52 semanas comparado con placebo, sitagliptina o glibenclamide, demostrando que 100 mg de canagliflozina no era inferior a la terapia antidiabética comparada, mientras que las dosis de 300 mg mostraron una superioridad en la reducción de la HbA1c. A partir de estos estudios, este fármaco fue evaluado como tratamiento complementario con sitagliptina, metformina, sulfonilureas<sup>74-76</sup> e insulina<sup>77</sup>, demostrando una mayor eficacia terapéutica al ser utilizado para el control glicémico<sup>74</sup>.

### **Empagliflozina**

Los ensayos clínicos de fase III que iniciaron la aprobación regulatoria de empagliflozina, incluyeron múltiples estudios evaluando a este fármaco como monoterapia o terapia complementaria. Inicialmente, Roden y cols.<sup>78</sup>, realizó un ensayo clínico (EMPA-REG MONO) en pacientes sin tratamiento en las doce semanas previas al inicio del estudio, siendo agrupados en 4 grupos: a) Placebo (n=228); b)

Empagliflozina 10 mg (n=224); c) Empagliflozina 25 mg; y d) sitagliptina (n=223), seguidos por 24 semanas. Al final del estudio, evidenciaron una reducción significativamente mayor en los pacientes que recibieron empagliflozina en comparación al placebo (-0,74%;  $p < 0,0001$ , y -0,85;  $p < 0,0001$ , con 10mg y 25 mg, respectivamente).

En la segunda fase del estudio, 615 pacientes completaron la primera fase y continuaron un ensayo clínico de 76 semanas de duración (EMPA-REG EXTEND MONO), donde se mantuvo el efecto terapéutico al final del estudio, con reducciones significativas de la HbA1c y glucemia basal, siendo bien tolerado el tratamiento. Posteriormente se realizó un ensayo clínico (EMPA-REG MET), en el cual la adición de empagliflozina al tratamiento previo con metformina ( $> 1500$  mg/día) redujo de forma significativa la HbA1c luego de 2 semanas de tratamiento<sup>79</sup> lo que se mantuvo en un estudio de extensión (EMPA-REG EXTEND MET) de 76 semanas de duración, comparados al grupo placebo<sup>80</sup>.

Posteriormente, un ensayo clínico (EMPA-REG H2H-SU) de 104 semanas de duración demostró que empagliflozina fue superior a glibenclamide (-0,11%;  $p < 0,015$ ) en pacientes con tratamiento previo de metformina<sup>81</sup>. A su vez, otros ensayos clínicos han evaluado el uso de este fármaco como tercera línea de tratamiento con metformina y sulfonilureas<sup>79</sup>, metformina y pioglitazona<sup>82,83</sup>, así como en pacientes con DM2 y tratamiento basal de insulina<sup>79</sup>, demostrando que el uso de empagliflozina mejoró el control glicémico, siendo bien tolerada y con riesgo de hipoglucemia similar al grupo placebo.

### **Ertugliflozina**

El ertugliflozina es el inhibidor selectivo del SGLT-2 recientemente aprobado, desarrollado y evaluado en el marco del programa VERTIS (Evaluation of Ertugliflozin efficacy and Safety, *en inglés*), los cuales evaluaron la eficacia del ertugliflozina en monoterapia y de forma combinada. El estudio VERTIS-MONO, comandado por Terra y cols.<sup>84</sup>, fue un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, doble ciego, paralelo y aleatorizado donde se comparó el tratamiento con este fármaco (5 mg y 15 mg diarios) en comparación a un grupo placebo por un periodo de 26 semanas, que incluyó 461 pacientes sin tratamiento previo, en por lo menos 8 semanas, con HbA1c entre 7.0-10.5%.

Al final de la semana 26, se evidenció una reducción significativa de la HbA1c basal con el grupo que recibía el fármaco, con -0,99% (-1,22, -0,76) y -1,16% (-1,39, -0,93) con dosis de 5mg y 15 mg respectivamente;  $p < 0,001$ . La necesidad de añadir metformina al tratamiento fue del 25% en el grupo placebo y  $< 3\%$  en el grupo con ertugliflozina. A su vez, también se observaron reducciones importantes en la glucemia basal, postprandial y en el peso corporal. El tratamiento en monoterapia fue generalmente bien tolerado.



El efecto terapéutico de la ertugliflozina como tratamiento de segunda y tercera línea también se evaluó dentro del programa VERTIS, evidenciándose que en pacientes con DM2 inadecuadamente controlados con metformina, la adición de ertugliflozina redujo la concentración de HbA1c luego de 26 semanas de tratamiento<sup>85</sup>, así como en pacientes previamente tratados con metformina (>1500 mg/día) + sitagliptina (>100 mg/día), siendo bien tolerado y clínicamente efectivo por más de 52 semanas<sup>86</sup> y en pacientes iniciando de forma conjunta ertugliflozina (5mg/día y 15 mg/día) + sitagliptina (100 mg/día)<sup>87</sup>.

De igual forma, múltiples estudios han permitido constatar la reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular, la nefroprotección, la disminución de peso, la reducción de la presión arterial y otros factores de riesgo cardio-metabólicos que mejoran la salud global del paciente<sup>88,89</sup>. La seguridad cardiovascular tanto de canagliflozina como empagliflozina fue evaluada en los estudios emblemáticos CANVAS<sup>90</sup> y EMPA-REG OUTCOME<sup>91</sup>, con un seguimiento entre 2-3 años, donde se evidenció que el uso de estos fármacos se asoció a una menor mortalidad cardiovascular y por todas las causas, lo que hace a estos fármacos equiparables a la metformina y liraglutide como fármacos antidiabéticos con efectos beneficiosos en la salud cardiovascular.

Por todas estas razones, los fármacos que representan esta familia se posicionan como excelente opción para la segunda línea de tratamiento, por su uso vía oral (a diferencia de los análogos del GLP-1), el bajo riesgo de hipoglucemia y la disminución de peso (a diferencia de las sulfonilureas), los efectos adversos gastrointestinales (en comparación a los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasas) y sus efectos beneficiosos en la salud cardiovascular (a diferencia de los inhibidores de la DPP-IV)<sup>92</sup>. Hay que considerar otras opciones cuando la eficacia de los inhibidores del SGLT-2 esté comprometida o sus riesgos puedan ser mayores a los beneficios, especialmente en aquellos pacientes con disfunción renal moderada a severa y en pacientes ancianos<sup>93,94</sup>.

Evidencia observacional y retrospectiva del uso de estos fármacos en la práctica clínica habitual, ha permitido constatar el mantenimiento de este efecto terapéutico a largo plazo, con reducciones de hasta 1% en la HbA1c que se mantuvo por una media de 16 meses, mientras que la disminución del peso (~1,5kg), volvió a sus niveles basales luego de 18 meses<sup>95</sup>. En este momento de la fase post comercial, son necesarios estudios a largo plazo para determinar el efecto terapéutico como monoterapia o en conjunto a otros fármacos desde el ámbito de la práctica clínica habitual, evaluando el perfil de seguridad y el alcance de sus efectos pleiotrópicos para disminuir las complicaciones de la DM2.

## EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DEL SGLT-2

Una de las bondades de esta familia de fármacos es que su acción es independiente a la concentración de insulina y el grado de insulinoresistencia, lo que permite mantener sus efectos terapéuticos incluso en pacientes con estadio avanzado de la enfermedad con reducción significativa de la función de la célula beta pancreática<sup>96</sup>. Además, no interviene en procesos metabólicos que pueden conllevar a la hipoglucemia, siendo este un temido efecto adverso del tratamiento de la DM2, al no influir en la gluconeogénesis o la secreción de insulina<sup>49,97,98</sup>.

Este bajo riesgo de hipoglucemia se debe también a que el grado de excreción urinaria de glucosa es dependiente de su concentración sérica, constituyéndose de esta manera una retroalimentación<sup>99,100</sup>. Varios meta-análisis de ensayos clínicos han constatado que el uso de los inhibidores del SGLT-2 no aumentan el riesgo de hipoglicemia al compararse con placebo e incluso disminuyen la incidencia de este efecto adverso al compararse con otros fármacos antidiabéticos y requiriendo concentraciones más bajas de insulina al usar este régimen terapéutico combinado<sup>101,102</sup>. No obstante, varios efectos adversos se han relacionado con el uso de estos fármacos en los estudios clínicos, lo que ha generado mucha controversia en su perfil de seguridad. Los principales efectos adversos encontrados en estos fármacos han sido:

### *Infecciones genitales y del tracto urinario*

El aumento de la excreción urinaria de glucosa puede estar relacionado con el aumento de infecciones al promover la colonización y crecimiento de agentes infecciosos bacterianos y micóticos comensales<sup>103</sup>. Liu y cols<sup>104</sup>, realizaron una revisión sistemática y meta-análisis reciente para evaluar el riesgo de padecer infecciones genitales y del tracto urinario con el uso de inhibidores del SGLT-2, incluyendo un total de 77 ensayos clínicos aleatorizados y más de 50 mil individuos, donde no evidenciaron aumento del riesgo de padecer infecciones del tracto urinario comparado al placebo u otros fármacos antidiabéticos (RR= 1,05; IC 95%= 0,98-1,12) en un periodo de más de 52 semanas de evaluación.

Por otro lado, observaron un aumento del riesgo de infecciones genitales con el uso de inhibidores del SGLT-2 (RR= 3,30; IC 95%= 2,74-3,99), siendo el riesgo dependiente de la duración del tratamiento (mayor a 52 semanas: RR=4,23; IC 95%= 3,36-5,33;  $p=0,005$ ). Los principales factores clínicos relacionados con la presencia de infecciones genitales son el sexo femenino, antecedentes de estas patologías y la circuncisión, por lo que deben considerarse al momento de prescribir estos fármacos<sup>105,106</sup>. Sin embargo, la severidad de estas infecciones suele ser de leve a moderada y corregible con tratamiento farmacológico estándar, sin la necesidad de discontinuar el tratamiento con inhibidores del SGLT-2<sup>107</sup>.



Se han reportado algunos casos de infecciones severas (pielonefritis y urosepsis) en pacientes recibiendo tratamiento con inhibidores del SGLT-2 por lo que la FDA en el año 2015 advirtió sobre estos efectos adversos, lo que hace necesaria la evaluación constante de sintomatología genito-urinaria en los pacientes que incluyan estos fármacos en su manejo terapéutico<sup>108</sup>.

### **Cetoacidosis diabética euglicémica**

En pacientes con régimen terapéutico que incluya inhibidores del SGLT-2, se han presentado casos de cetoacidosis diabética euglicémica, denominada así por la ausencia significativa de hiperglucemia. El uso de inhibidores del SGLT-2 se ha relacionado con un aumento asintomático de los cuerpos cetónicos en 12-20%, progresando a esta patología un bajo número de pacientes<sup>109</sup>. Aunque su incidencia es infrecuente y se relacione con factores desencadenantes que aumenten el riesgo de padecerla, la FDA advirtió sobre la posibilidad de su presentación<sup>108</sup>.

Los ensayos clínicos llevados hasta ahora han demostrado una baja incidencia de la cetoacidosis diabética euglicémica, aunque el número de casos reportados en la literatura ha aumentado<sup>110,111</sup>. De acuerdo a los resultados presentados por Blau y cols.<sup>112</sup>, utilizando la data del sistema de reporte de efectos adversos de la FDA, se han reportado 259 casos de acidosis en pacientes tratados con inhibidores del SGLT-2 (192 fueron reportes de cetoacidosis), que comparado a los inhibidores de la DPP-IV, confiere un riesgo de ~7 veces más de presentar esta patología. Sin embargo, al evaluar de forma global en los ensayos clínicos realizados, la frecuencia de cetoacidosis diabética en pacientes que utilizan inhibidores del SGLT-2 es menor al 0,1%, en estudios con más de 13000-18000 pacientes que consumían dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina<sup>113,114</sup>.

Asimismo, Monami y cols., realizaron un meta-análisis que incluyó a 72 estudios en los cuales 27455 pacientes tratados con inhibidores del SGLT-2 y 15867 pacientes como grupo control fueron evaluados. En el mismo encontraron que en sólo 9 ensayos clínicos (10157 pacientes con inhibidores del SGLT-2 y 5396 pacientes control) reportaron al menos un caso de cetoacidosis diabética, siendo un total de 16 y 6, respectivamente. En estos, no se evidenció un aumento del riesgo de cetoacidosis con el uso de estos fármacos en general (Mantel-Haenszel OR= 1,33; IC 95%=0,50-3,58;  $p=0,57$ )<sup>115</sup>.

A pesar de la baja frecuencia de esta complicación, no se puede descartar la causalidad con el uso de estos fármacos ya que se han demostrado algunos mecanismos que explican el aumento de los cuerpos cetónicos séricos, como el cambio del metabolismo energético desde los lípidos, que ocasiona un aumento de la cetogénesis, el aumento de la secreción de glucagón por parte de las células alfas pancreáticas por inhibición del SGLT-2 y por un posible aumento

de la reabsorción distal del acetoacetato<sup>116,117</sup>, lo que hace posible la relación entre estas dos variables.

Por estas razones, se recomienda evaluar los factores de riesgo que pueda poseer el paciente previo a la instauración de un régimen terapéutico basado en inhibidores del SGLT-2, como disfunción avanzada de la célula beta pancreática (relacionada a baja secreción de insulina), pacientes hospitalizados o enfermos agudos y pacientes con dietas restrictivas de carbohidratos<sup>110</sup>. Ante alguna de estas situaciones agudas, la presentación de esta complicación puede ser prevenida con la discontinuación del régimen terapéutico, evitando la omisión de la insulino-terapia o la administración de dosis sub-óptimas<sup>118</sup>. De igual manera, debido a la baja prevalencia de esta complicación y un perfil riesgo-beneficio favorable, el cual puede mejorar aún más si se indican de forma apropiada, la Asociación Americana de Endocrinólogos clínicos sigue a favor del uso de los inhibidores del SGLT-2<sup>119</sup>.

### **Riesgo de amputaciones**

Con respecto al riesgo de amputaciones, el uso de diuréticos tiazidas ha presentado casos de amputaciones, relacionados a la disminución de la volemia e incremento del hematocrito y la viscosidad de la sangre, predisponiendo a eventos isquémicos, pudiendo equipararse esto al ámbito de los inhibidores del SGLT-2<sup>120</sup>. En el caso de estos fármacos, se han observado discrepancias en la evidencia clínica con el uso de canagliflozina. En el estudio CANVAS, con una data de 10142 participantes con diabetes mellitus y alto riesgo cardiovascular, se observó un mayor riesgo de amputaciones con canagliflozina 100-300 mg/día (HR= 1,97; IC 95%= 1,41-2,75), mientras que otros ensayos clínicos y meta-análisis con empagliflozina y dapagliflozina no han encontrado una mayor incidencia de amputaciones o síndrome de pie diabético<sup>121,122</sup>, aunque se plantea la posibilidad de no ser listadas las amputaciones de una forma adecuada y como efecto adverso serio en estos estudios<sup>120</sup>.

En un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos por Yuan y cols.<sup>123</sup>, el cual incluyó a 118018 pacientes que iniciaron tratamiento con inhibidores del SGLT-2 comparados con 226623 pacientes que iniciaron tratamiento farmacológico con cualquier otro fármaco, no observaron un mayor riesgo de amputaciones con el uso de canagliflozina al cabo de 3 años (OR=0,98; IC 95%=0,68-1,41;  $p=0,92$ ), lo que permite plantear que las diferencias en estos resultados también podrían deberse a características inherentes a la población del programa CANVAS (mayor porcentaje de discontinuación farmacológica por ejemplo, que podría agravar el inicio de estos efectos adversos)<sup>124</sup>.

### **Diuresis osmótica y depleción de volumen**

Estos fármacos pueden generar una contracción del volumen intravascular debido a un mecanismo de acción diurética. En un estudio realizado por Bode y cols.<sup>125</sup>, en 520

pacientes con DM2 entre 55-80 años, se evaluó el perfil de seguridad de la canagliflozina en un periodo de 104 semanas, reportándose una mayor incidencia de síntomas como sed, polaquiuria y poliuria que fueron tolerados por los pacientes.

Por otro lado, la depleción de volumen fue evaluada por Liakos y cols.<sup>126</sup>, en un meta-análisis que incluyó a 3 ensayos clínicos aleatorizados que reportaban la incidencia de este efecto adverso, evidenciando la ausencia de riesgo con el uso de empagliflozina comparado con el placebo (OR= 0,98; IC 95%= 0,20-4,91 a dosis de 10 mg, y OR= 1,01; IC 95%= 0,42-2,43 a dosis de 25 mg). No obstante, hay que considerar su uso en poblaciones susceptibles, ya que evidencia ha constatado un mayor riesgo de estos efectos adversos relacionados al volumen en pacientes mayores a 75 años (incidencia de 3,2 por 1000 pacientes/año con empagliflozina 10 mg vs incidencia de 2,3 por 1000 pacientes/año en el grupo placebo)<sup>127</sup>.

#### Otros efectos adversos

Los inhibidores del SGLT-2 se relacionan con el aumento de las concentraciones de fósforo, lo que puede estar asociado al incremento de la secreción del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) por parte de los osteocitos y el aumento de la paratohormona, lo que conllevaría a una mayor resorción ósea, mientras que pudiera disminuir la concentración de la vitamina D en su forma activa afectando la absorción intestinal de calcio, lo que puede aumentar el riesgo de osteoporosis y fracturas<sup>128</sup>.

Con respecto a los ensayos clínicos, no hay evidencia inequívoca de esta relación, no observándose mayor incidencia de efectos adversos óseos con la administración de dapagliflozina<sup>129,130</sup> o empagliflozina<sup>91,131</sup>. No obstante, se ha reportado un mayor número de casos con el uso de canagliflozina en comparación al grupo placebo en el estudio CANVAS (N=4327; HR=1,51; IC 95%=1,04-2,19) desde las primeras semanas de tratamiento y extendiéndose hasta 104 semanas posterior al inicio del tratamiento<sup>132</sup>, mientras que en otros estudios no pertenecientes a CANVAS (N=5867) que evaluaron a la canagliflozina, no se observó diferencias en la incidencia de fracturas entre ambos grupos.

Aunque no se sabe con certeza la razón de este comportamiento, se plantea que los pacientes incluidos en el estudio CANVAS eran de una edad más avanzada, por lo que esta mayor incidencia podría deberse a mayor número de caídas o a efectos adversos relacionados a la depleción de volumen<sup>133</sup>, por lo que debe evaluarse en ensayos clínicos posteriores el efecto a largo plazo de la canagliflozina sobre el metabolismo óseo, especialmente en pacientes ancianos.

Por último, no se han encontrado diferencias en la incidencia de elevaciones de transaminasas, alteraciones hidroelectrolíticas en pacientes con función renal normal,

eventos trombo-embólicos, enfermedad cerebrovascular aguda, insuficiencia renal o cáncer con el uso de estos fármacos<sup>91,125,134-137</sup>, aunque la dapagliflozina debe ser utilizada con precaución en pacientes con cáncer activo de vejiga urinaria o mama, debido a una mayor incidencia del mismo, aunque se plantea que no es una relación causal sino que se deba a un sesgo de detección por mayores análisis complementarios y diagnóstico de estos tumores<sup>138</sup>.

## Conclusiones

La DM2 sigue posicionándose como un reto en el ámbito terapéutico, ocasionando que pacientes no consigan el control metabólico y estén expuestos a complicaciones crónicas debido a la hiperglucemia sostenida. El enfoque actual del manejo de la diabetes dista de la clásica visión centrada en la célula beta pancreática y la insulina acercándose cada vez más al tratamiento de las diversas alteraciones endocrino-metabólicas presentes en el sujeto con DM2. El riñón es un órgano crucial en el metabolismo humano, contribuyendo de forma mal-adaptativa en la hiperglucemia sostenida observada en los pacientes con DM2 al aumentar la reabsorción de glucosa por parte de los cotransportadores SGLT-2, constituyendo este una potencial diana farmacológica.

La metformina, sigue siendo recomendada como primera opción farmacológica en pacientes con DM2, debido a sus efectos en la sensibilidad a la insulina, en la gluconeogénesis, en la reducción de la absorción de la glucosa intestinal y la constatación del beneficio cardiovascular que posee. Desde este punto de vista, los inhibidores del SGLT-2 podrían actuar de forma sinérgica con la metformina, ya que comparte estas características beneficiosas y además posee un mecanismo diferente e independiente a la insulina.

Los fármacos inhibidores del SGLT2 aprobados en la actualidad en Estados Unidos y Europa son dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina, con características farmacocinéticas favorables y demostrando a través de diversos ensayos clínicos su efecto terapéutico en el control de la glucemia, asociado a otros efectos pleiotrópicos, y efectos adversos tolerables e infrecuentes. Si bien estos conjuntos de fármacos son prometedores y están en la actualidad en su fase comercial, son fármacos relativamente nuevos y no se tienen estudios a largo plazo sobre su efecto terapéutico en el control glicémico y su perfil de seguridad. En los próximos años, nueva evidencia surgirá y completará el panorama de estos fármacos especialmente en el ámbito clínico (**Tabla 2**). Además, es necesario estudios futuros que permitan esclarecer los mecanismos detrás de los efectos beneficiosos en otras variables de interés cardiometabólicas y su implicación a largo plazo en la mortalidad.

**Tabla 2. Ensayos clínicos de fase III y IV activo o en reclutamiento para la evaluación del efecto y seguridad a mediano-largo plazo de los inhibidores del SGLT2**

Fármaco	NCT	Diseño metodológico	Duración aproximada
Dapagliflozina	NCT02616666	Longitudinal, abierto, multicéntrico, aleatorio y placebo controlado.	104 semanas
Dapagliflozina	NCT02564926	Longitudinal, abierto, multicéntrico, paralelo y aleatorio.	52 semanas
Dapagliflozina	NCT02471404	Longitudinal, triple ciego, multicéntrico, paralelo y aleatorio.	52 semanas
Dapagliflozina	NCT02338921	Longitudinal, triple ciego, paralelo y aleatorio.	104 semanas
Dapagliflozina	NCT03036124	Longitudinal, enmascaramiento cuádruple, paralelo y aleatorio.	3 años
Dapagliflozina	NCT03036150	Longitudinal, enmascaramiento cuádruple, paralelo y aleatorio.	4 años
Canagliflozina	NCT02912455	Longitudinal, triple ciego, paralelo y aleatorio.	24 semanas
Canagliflozina	NCT02653209	Longitudinal, doble ciego, crossover y aleatorio	12 semanas
Canagliflozina	NCT02065791	Longitudinal, doble ciego, multicéntrico, paralelo y aleatorio	5 años
Empagliflozina	NCT03458715	Longitudinal, abierto, paralelo y aleatorio	24 semanas
Empagliflozina	NCT03351478	Longitudinal, doble ciego, paralelo y aleatorio	26 semanas
Empagliflozina	NCT03485092	Longitudinal, enmascaramiento cuádruple, paralelo y aleatorio.	40 semanas
Empagliflozina	NCT02985242	Longitudinal, doble ciego, paralelo y aleatorio	52 semanas
Empagliflozina	NCT03057977	Longitudinal, doble ciego, paralelo y aleatorio	152 semanas
Ertugliflozina	NCT01986881	Longitudinal, doble ciego, paralelo y aleatorio	6 años

Ensayos clínicos en curso sobre los inhibidores de SGLT-2.

## Referencias

- Organización Mundial para la Salud. Diabetes. Nota informativa. [Internet]. WHO. 2017 [citado 23 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
- American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S73-85.
- Carls G, Huynh J, Tuttle E, Yee J, Edelman SV. Achievement of Glycated Hemoglobin Goals in the US Remains Unchanged Through 2014. *Diabetes Ther*. 2017;8(4):863.
- Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 1 de enero de 2018;41(Supplement 1):S13-27.
- DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 1 de abril de 2009;58(4):773-95.
- Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther*. 11 de septiembre de 2014;8:1335-80.
- Lee YJ, Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of Na(+)/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney Int Suppl*. agosto de 2007;(106):S27-35.
- Vallon V, Platt KA, Cunard R, Schroth J, Whaley J, Thomson SC, et al. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. *J Am Soc Nephrol JASN*. Enero de 2011;22(1):104-12.
- Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Renal sodium-glucose cotransporter inhibition in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol*. 1 de diciembre de 2015;309(11):F889-900.
- Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest*. Septiembre de 1971;28(1):101-9.
- Vlotides G, Mertens PR. Sodium-glucose cotransport inhibitors: mechanisms, metabolic effects and implications for the treatment of diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1 de agosto de 2015;30(8):1272-6.
- Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. Diciembre de 2005;54(12):3427-34.
- Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, Masuda T, Satriano J, Mayoux E, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. enero de 2014;306(2):F194-204.
- Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, Mayoux E, Platt K, Powell DR, et al. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. enero de 2014;306(2):F188-193.
- DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. Octubre de 2013;36(10):3169-76.
- Vallon V. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. mayo de 2011;300(5):R1009-1022.
- Koepsell H. The Na+-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 are targets for the treatment of diabetes and cancer. *Pharmacol Ther*. Febrero de 2017;170:148-65.
- Wilding JPH. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism*. Octubre de 2014;63(10):1228-37.
- Zhao X, Cui L, Lang Y, Liu T, Lu J, Wang C, et al. A recurrent deletion in the SLC5A2 gene including the intron 7 branch site responsible for familial renal

- glucosuria. *Sci Rep.* 26 de septiembre de 2016;6:33920.
20. Calado J, Loeffler J, Sakallioğlu O, Gok F, Lhotta K, Barata J, et al. Familial renal glucosuria: SLC5A2 mutation analysis and evidence of salt-wasting. *Kidney Int.* 1 de marzo de 2006;69(5):852-5.
  21. van den Heuvel LP, Assink K, Willemsen M, Monnens L. Autosomal recessive renal glucosuria attributable to a mutation in the sodium glucose co-transporter (SGLT2). *Hum Genet.* Diciembre de 2002;111(6):544-7.
  22. Santer R, Kinner M, Lassen CL, Schneppenheim R, Eggert P, Bald M, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol JASN.* Noviembre de 2003;14(11):2873-82.
  23. Scholl-Bürgi S, Santer R, Ehrlich JHH. Long-term outcome of renal glucosuria type 0: the original patient and his natural history. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* septiembre de 2004;19(9):2394-6.
  24. Magen D, Sprecher ELI, Zelikovic I, Skorecki K. A novel missense mutation in SLC5A2 encoding SGLT2 underlies autosomal-recessive renal glucosuria and aminoaciduria. *Kidney Int.* 1 de enero de 2005;67(1):34-41.
  25. Ly JP, Onay T, Sison K, Sivaskandarajah G, Sabbiseti V, Li L, et al. The Sweet Pee Model for SglT2 Mutation. *J Am Soc Nephrol JASN.* Enero de 2011;22(1):113-23.
  26. Ehrenkranz JRL, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev.* febrero de 2005;21(1):31-8.
  27. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest.* Mayo de 1987;79(5):1510-5.
  28. Rossetti L, Shulman GI, Zawalich W, DeFronzo RA. Effect of chronic hyperglycemia on in vivo insulin secretion in partially pancreatectomized rats. *J Clin Invest.* octubre de 1987;80(4):1037-44.
  29. Sands AT, Zambrowicz BP, Rosenstock J, Lapuerta P, Bode BW, Garg SK, et al. Sotagliflozin, a Dual SGLT1 and SGLT2 Inhibitor, as Adjunct Therapy to Insulin in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 1 de julio de 2015;38(7):1181-8.
  30. Debnam ES, Smith MW, Sharp PA, Srail SK, Turvey A, Keable SJ. The effects of streptozotocin diabetes on sodium-glucose transporter (SGLT1) expression and function in rat jejunal and ileal villus-attached enterocytes. *Pflugers Arch.* junio de 1995;430(2):151-9.
  31. INVOKANA (canagliflozin) tablets. 2016;41.
  32. Highlights of prescribing information. These highlights do not include all the information needed to use FAREXIGA safely and effectively. See full prescribing information for FAREXIGA. [Internet]. 2015 [citado 23 de abril de 2018]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/202293s008lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/202293s008lbl.pdf)
  33. JARDIANCE (empagliflozin) tablets, for oral use. 2014;34.
  34. European Medicines Agency. Forxiga [Internet]. 2012 [citado 23 de abril de 2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002322/WC500136025.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002322/WC500136025.pdf)
  35. European Medicines Agency, 2013. Invokana [Internet]. 2013 [citado 23 de abril de 2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002649/WC500156455.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002649/WC500156455.pdf)
  36. European Medicines Agency, 2017. Jardiance [Internet]. 2017 [citado 23 de abril de 2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002677/WC500168595.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002677/WC500168595.pdf)
  37. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. These highlights do not include all the information needed to use STEGLATRO safely and effectively. See full prescribing information for STEGLATRO. [Internet]. 2017 [citado 23 de abril de 2018]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/209803s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209803s000lbl.pdf)
  38. Scheen AJ. Drug-drug interactions with sodium-glucose cotransporters type 2 (SGLT2) inhibitors, new oral glucose-lowering agents for the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet.* Abril de 2014;53(4):295-304.
  39. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther.* Mayo de 2009;85(5):513-9.
  40. Scheen AJ. Evaluating SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes: pharmacokinetic and toxicological considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* Mayo de 2014;10(5):647-63.
  41. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy Balance After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care.* 1 de septiembre de 2015;38(9):1730-5.
  42. Jurczak MJ, Lee H-Y, Birkenfeld AL, Jornayvaz FR, Frederick DW, Pongratz RL, et al. SGLT2 Deletion Improves Glucose Homeostasis and Preserves Pancreatic  $\beta$ -Cell Function. *Diabetes.* Marzo de 2011;60(3):890-8.
  43. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest.* Febrero de 2014;124(2):509-14.
  44. Kasichayanula S, Liu X, Pe Benito M, Yao M, Pfister M, LaCreta FP, et al. The influence of kidney function on dapagliflozin exposure, metabolism and pharmacodynamics in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol.* Septiembre de 2013;76(3):432-44.
  45. Kasichayanula S, Liu X, Zhang W, Pfister M, LaCreta FP, Boulton DW. Influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics and safety profile of dapagliflozin: an open-label, parallel-group, single-dose study. *Clin Ther.* noviembre de 2011;33(11):1798-808.
  46. Kasichayanula S, Chang M, Hasegawa M, Liu X, Yamahira N, LaCreta FP, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a novel selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2, in Japanese subjects without and with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 1 de abril de 2011;13(4):357-65.
  47. Polidori D, Sha S, Mudaliar S, Ciaraldi TP, Ghosh A, Vaccaro N, et al. Canagliflozin Lowers Postprandial Glucose and Insulin by Delaying Intestinal Glucose Absorption in Addition to Increasing Urinary Glucose Excretion: Results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care.* 1 de agosto de 2013;36(8):2154-61.
  48. Mamidi RNVS, Cuyckens F, Chen J, Scheers E, Kalamaridis D, Lin R, et al. Metabolism and excretion of canagliflozin in mice, rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* Mayo de 2014;42(5):903-16.
  49. Yale J-F, Bakris G, Cariou B, Yue D, David-Neto E, Xi L, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* Mayo de 2013;15(5):463-73.
  50. Elkinson S, Scott LJ. Canagliflozin: first global approval. *Drugs.* Junio de 2013;73(9):979-88.
  51. Sha S, Devineni D, Ghosh A, Polidori D, Chien S, Wexler D, et al. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab.* julio de 2011;13(7):669-72.
  52. Devineni D, Curtin CR, Polidori D, Gutierrez MJ, Murphy J, Rusch S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol.* Junio de 2013;53(6):601-10.
  53. Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* marzo de 2014;53(3):213-25.
  54. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* Enero de 2012;14(1):83-90.



55. Chen L-Z, Jungnik A, Mao Y, Philip E, Sharp D, Unsel A, et al. Biotransformation and mass balance of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in healthy volunteers. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst.* 2015;45(6):520-9.
56. Macha S, Mattheus M, Halabi A, Pinnetti S, Woerle HJ, Broedl UC. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in subjects with renal impairment. *Diabetes Obes Metab.* Marzo de 2014;16(3):215-22.
57. Macha S, Rose P, Mattheus M, Cinca R, Pinnetti S, Broedl UC, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with hepatic impairment. *Diabetes Obes Metab.* Febrero de 2014;16(2):118-23.
58. Seman L, Macha S, Nehmiz G, Simons G, Ren B, Pinnetti S, et al. Empagliflozin (BI 10773), a Potent and Selective SGLT2 Inhibitor, Induces Dose-Dependent Glucosuria in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* abril de 2013;2(2):152-61.
59. Markham A. Ertugliflozin: First Global Approval. *Drugs.* Marzo de 2018;78(4):513-9.
60. Miao Z, Nucci G, Amin N, Sharma R, Mascitti V, Tugnait M, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of the antidiabetic agent ertugliflozin (PF-04971729) in healthy male subjects. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* Febrero de 2013;41(2):445-56.
61. 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;33(10):2217-24.
62. 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 Lond Engl.* 26 de junio de 2010;375(9733):2223-33.
63. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S, Study 10 Group. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care.* 2014;37(3):740-50.
64. 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.* Julio de 2012;35(7):1473-8.
65. Strojek K, Yoon KH, Hruha V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* Octubre de 2011;13(10):928-38.
66. Strojek K, Yoon KH, Hruha V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* Octubre de 2011;13(10):928-38.
67. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med.* 20 de febrero de 2013;11:43.
68. Wilding JPH. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: Clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism.* 1 de octubre de 2014;63(10):1228-37.
69. Nauck MA, Del Prato S, Durán-García S, Rohwedder K, Langkilde AM, Sugg J, et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab.* Noviembre de 2014;16(11):1111-20.
70. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* Mayo de 2012;66(5):446-56.
71. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim K-A, Jodar E, Alba M, Edwards R, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study. *Curr Med Res Opin.* Febrero de 2014;30(2):163-75.
72. Lavalley-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia.* Diciembre de 2013;56(12):2582-92.
73. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl.* 14 de septiembre de 2013;382(9896):941-50.
74. Scherthner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care.* Septiembre de 2013;36(9):2508-15.
75. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab.* mayo de 2014;16(5):467-77.
76. Wilding JPH, Charpentier G, Hollander P, González-Gálvez G, Mathieu C, Vercruyse F, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract.* Diciembre de 2013;67(12):1267-82.
77. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Ways K, et al. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* Marzo de 2015;38(3):403-11.
78. Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Noviembre de 2013;1(3):208-19.
79. Häring H-U, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* Junio de 2014;37(6):1650-9.
80. Merker L, Häring H-U, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* diciembre de 2015;32(12):1555-67.
81. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Septiembre de 2014;2(9):691-700.
82. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* Febrero de 2014;16(2):147-58.
83. Kovacs CS, Seshiah V, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, et al. Empagliflozin as Add-on Therapy to Pioglitazone with or Without Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther.* Agosto de 2015;37(8):1773-1788.e1.
84. Terra SG, Focht K, Davies M, Frias J, Derosa G, Darekar A, et al. Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(5):721-8.
85. Rosenstock J, Frias J, Páll D, Charbonnel B, Pasco R, Saur D, et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin mono-

- therapy (VERTIS MET). *Diabetes Obes Metab.* Marzo de 2018;20(3):520-9.
86. Dagogo-Jack S, Liu J, Eldor R, Amorin G, Johnson J, Hille D, et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab.* Marzo de 2018;20(3):530-40.
  87. Miller S, Krumins T, Zhou H, Huyck S, Johnson J, Golm G, et al. Ertugliflozin and Sitagliptin Co-initiation in Patients with Type 2 Diabetes: The VERTIS SITA Randomized Study. *Diabetes Ther.* Febrero de 2018;9(1):253-68.
  88. Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, Persson F, Gulseth HL, Thureson M, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Septiembre de 2017;5(9):709-17.
  89. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim K-A, Alba M, Usiskin K, Tong C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab.* Abril de 2013;15(4):372-82.
  90. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Stein P, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)--a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J.* agosto de 2013;166(2):217-223.e11.
  91. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 26 de noviembre de 2015;373(22):2117-28.
  92. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JL, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2017 executive summary. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* Febrero de 2017;23(2):207-38.
  93. Goldenberg RM. Choosing Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitors, or Both, as Add-ons to Metformin: Patient Baseline Characteristics Are Crucial. *Clin Ther.* Diciembre de 2017;39(12):2438-47.
  94. Avogaro A, Delgado E, Lingvay I. When metformin is not enough: Pros and cons of SGLT2 and DPP-4 inhibitors as a second line therapy. *Diabetes Metab Res Rev.* 10 de enero de 2018;
  95. Thewjitcharoen Y, Yenseung N, Malidaeng A, Nakasatien S, Chotwanvirat P, Krittiyawong S, et al. Effectiveness of long-term treatment with SGLT2 inhibitors: real-world evidence from a specialized diabetes center. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. Diciembre de 2017 [citado 23 de abril de 2018];9(1). Disponible en: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-017-0297-y>
  96. List JF, Whaley JM. Glucose dynamics and mechanistic implications of SGLT2 inhibitors in animals and humans. *Kidney Int.* marzo de 2011;79:S20-7.
  97. Rosenstock J, Jelaska A, Wang F, Kim G, Broedl U, Woerle HJ, et al. Empagliflozin as Add On to Basal Insulin for 78 Weeks Improves Glycemic Control with Weight Loss in Insulin-Treated Type 2 Diabetes (T2DM). *Can J Diabetes.* 1 de octubre de 2013;37:S32.
  98. Ferrannini E, Seman L, Seewaldt-Becker E, Hantel S, Pinnetti S, Woerle HJ. A Phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* agosto de 2013;15(8):721-8.
  99. Wilding JPH, Norwood P, Tjoen C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care.* Septiembre de 2009;32(9):1656-62.
  100. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-Glucose Cotransport Inhibition With Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 1 de abril de 2009;32(4):650-7.
  101. Zhang X-L, Zhu Q-Q, Chen Y-H, Li X-L, Chen F, Huang J-A, et al. Cardiovascular Safety, Long-Term Noncardiovascular Safety, and Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systemic Review and Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis. *J Am Heart Assoc.* 1 de enero de 2018;7(2):e007165.
  102. Yang Y, Chen S, Pan H, Zou Y, Wang B, Wang G, et al. Safety and efficiency of SGLT2 inhibitor combining with insulin in subjects with diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* Mayo de 2017;96(21):e6944.
  103. Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, List J, Parikh S. Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Res Clin Pract.* Marzo de 2014;103(3):373-81.
  104. Liu J, Li L, Li S, Jia P, Deng K, Chen W, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 6 de junio de 2017;7(1):2824.
  105. Thong KY, Yadagiri M, Barnes DJ, Morris DS, Chowdhury TA, Chuah LL, et al. Clinical risk factors predicting genital fungal infections with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: The ABCD nationwide dapagliflozin audit. *Prim Care Diabetes.* 2018;12(1):45-50.
  106. Carlson CJ, Santamarina ML. Update review of the safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Saf.* Octubre de 2016;15(10):1401-12.
  107. Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, Mayer C, Capuano G, Ways K, et al. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Opin.* Junio de 2014;30(6):1109-19.
  108. FDA. FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections [Internet]. 2015 [citado 23 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM475487.pdf>
  109. Simant Thapa, Nitin Trivedi and Abdulkadir Omer. Elevated Serum Beta-Hydroxybutyrate Levels (B-hb) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Using Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT-2) Inhibitor : Novel Treatment for Diabetes- Focusing on GLP-1 and SGLT2 (posters). ENDO Meet [Internet]. 2016 [citado 23 de abril de 2018]; Disponible en: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-meetings.2016.DGM.23.FRI-715>
  110. Pujara S, Ioachimescu A. Prolonged Ketosis in a Patient With Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Secondary to Dapagliflozin. *J Investig Med High Impact Case Rep* [Internet]. 24 de mayo de 2017 [citado 23 de abril de 2018];5(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5446101/>
  111. Adachi J, Inaba Y, Maki C. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis with Persistent Diuresis Treated with Canagliflozin. *Intern Med.* 15 de enero de 2017;56(2):187-90.
  112. Blau JE, Tella SH, Taylor SI, Rother KI. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: Analysis of FAERS data. *Diabetes Metab Res Rev.* noviembre de 2017;33(8).
  113. Erondu N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic Ketoacidosis and Related Events in the Canagliflozin Type 2 Diabetes Clinical Program. *Diabetes Care.* 1 de septiembre de 2015;38(9):1680-6.
  114. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern with SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care.* Septiembre de 2015;38(9):1638-42.
  115. Monami M, Nreu B, Zannoni S, Lualdi C, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* Agosto de 2017;130:53-60.
  116. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A «Thrifty Substrate» Hypothesis. *Diabetes Care.* 2016;39(7):1108-14.
  117. Campbell JE, Drucker DJ. Islet  $\alpha$  cells and glucagon--critical regulators of energy homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* Junio de 2015;11(6):329-38.
  118. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and

- Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther.* Diciembre de 2016;38(12):2654-2664.e1.
119. AACE/ACE Scientific and Clinical Review: Association of SGLT2 Inhibitors and DKA | resources.aace.com [Internet]. 2015 [citado 23 de abril de 2018]. Disponible en: <http://resources.aace.com/in-the-news/aaceace-scientific-and-clinical-review-association-sgl2-inhibitors-and-dka>
  120. Monami M, Zannoni S, Nreu B, Mannucci E. Toe amputations with SGLT-2 inhibitors: data from randomized clinical trials. *Acta Diabetol.* 1 de abril de 2017;54(4):411-3.
  121. Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E, Zinman B. Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* 1 de enero de 2018;41(1):e4-5.
  122. Li D, Yang JY, Wang T, Shen S, Tang H. Risks of diabetic foot syndrome and amputation associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Metab.* 13 de febrero de 2018;
  123. Yuan Z, DeFalso FJ, Ryan PB, Schuemie MJ, Stang PE, Berlin JA, et al. Risk of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the USA: A retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab.* Marzo de 2018;20(3):582-9.
  124. Tanaka A, Node K. Increased amputation risk with canagliflozin treatment: behind the large cardiovascular benefit? *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 12 de octubre de 2017 [citado 23 de abril de 2018];16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5639481/>
  125. Bode B, Stenlöf K, Harris S, Sullivan D, Fung A, Usiskin K, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55–80 years with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 1 de marzo de 2015;17(3):294-303.
  126. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, Sarigianni M, Mainou M, Papatheodorou K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 1 de octubre de 2014;16(10):984-93.
  127. Kohler S, Zeller C, Iliev H, Kaspers S. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of Phase I-III Clinical Trials. *Adv Ther.* Julio de 2017;34(7):1707-26.
  128. Taylor SJ, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Enero de 2015;3(1):8-10.
  129. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab.* febrero de 2014;16(2):159-69.
  130. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab.* Noviembre de 2012;14(11):990-9.
  131. Kohler S, Salsali A, Hantel S, Kaspers S, Woerle HJ, Kim G, et al. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes. *Clin Ther.* 2016;38(6):1299-313.
  132. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* Enero de 2016;101(1):157-66.
  133. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* Enero de 2016;101(1):157-66.
  134. Kohler S, Zeller C, Iliev H, Kaspers S. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of Phase I-III Clinical Trials. *Adv Ther.* 2017;34(7):1707-26.
  135. Weir MR, Kline I, Xie J, Edwards R, Usiskin K. Effect of canagliflozin on serum electrolytes in patients with type 2 diabetes in relation to estimated glomerular filtration rate (eGFR). *Curr Med Res Opin.* Septiembre de 2014;30(9):1759-68.
  136. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Fitchett D, Kohler S, et al. Empagliflozin and Cerebrovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. *Stroke.* Mayo de 2017;48(5):1218-25.
  137. Guo M, Ding J, Li J, Wang J, Zhang T, Liu C, et al. SGLT2 inhibitors and risk of stroke in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 23 de marzo de 2018;
  138. Lin H-W, Tseng C-H. A Review on the Relationship between SGLT2 Inhibitors and Cancer [Internet]. *International Journal of Endocrinology.* 2014 [citado 23 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2014/719578/>