



Revista Latinoamericana de Hipertensión
ISSN: 1856-4550
latinoamericanadehipertension@gmail.com
Sociedad Latinoamericana de Hipertensión
Venezuela

Dapagliflozin – derribando barreras en el tratamiento actual de la diabetes mellitus

Shiguango Shiguango, Nadia; Gutiérrez Yépez, María Belén; Albán Intriago, José; Betancourt Bohórquez, Freddy; Gaibor Ortiz, Carlos; Andrea, Paucar Gavilanes; Pilataxi, Norma Elizabeth; Cristina Soria, Dávila
Dapagliflozin – derribando barreras en el tratamiento actual de la diabetes mellitus

Revista Latinoamericana de Hipertensión, vol. 15, núm. 2, 2020

Sociedad Latinoamericana de Hipertensión, Venezuela

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170265474009>

DOI: <https://doi.org/zenodo.4074379>

Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito jefe



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-SinDerivar 4.0 Internacional.

Dapagliflozin – derribando barreras en el tratamiento actual de la diabetes mellitus

Dapagliflozin – Knocking down barriers in the current treatment of diabetes mellitus

Nadia Shiguango Shiguango

Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos

y Salud Social. Departamento de Investigaciones

“Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Proyecto de investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe”, Ecuador

 <https://orcid.org/0000-0003-3905-763X>

DOI: <https://doi.org/zenodo.4074379>

Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170265474009>

María Belén Gutiérrez Yépez

Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos

y Salud Social. Departamento de Investigaciones

“Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Proyecto de investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe”, Ecuador

 <https://orcid.org/0000-0002-3958-3093>

José Albán Intriago

Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos

y Salud Social. Departamento de Investigaciones

“Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Proyecto de investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe”, Ecuador

 <https://orcid.org/0000-0003-0346-2406>

Freddy Betancourt Bohórquez

Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos

y Salud Social. Departamento de Investigaciones

“Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Proyecto de investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe”, Ecuador

 <https://orcid.org/0000-0001-6327-6440>

Carlos Gaibor Ortiz

Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos

y Salud Social. Departamento de Investigaciones

“Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Proyecto de investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe”, Ecuador

 <https://orcid.org/0000-0003-0664-9444>

Paucar Gavilanes Andrea

*Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos
y Salud Social. Departamento de Investigaciones*

*“Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Proyecto de
investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico,
monitorización y tratamiento de la diabetes en América
Latina y el Caribe”, Ecuador*

 <https://orcid.org/0000-0002-2049-4373>

Norma Elizabeth Pilataxi

*Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos
y Salud Social. Departamento de Investigaciones*

*“Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Proyecto de
investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico,
monitorización y tratamiento de la diabetes en América
Latina y el Caribe”, Ecuador*

 <https://orcid.org/0000-0001-5464-1936>

Dávila Cristina Soria

*Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos
y Salud Social. Departamento de Investigaciones*

*“Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Proyecto de
investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico,
monitorización y tratamiento de la diabetes en América
Latina y el Caribe”, Ecuador*

 <https://orcid.org/0000-0001-8337-1859>

Recepción: 02 Marzo 2020

Aprobación: 03 Abril 2020

Publicación: 15 Mayo 2020

RESUMEN:

La diabetes mellitus (DM) se asocia con un alto grado de morbilidad y mortalidad prematura, un acortamiento sustancioso de la esperanza de vida, un deterioro marcado de la calidad de vida y costos financieros exorbitantes. Gran parte de estos problemas pueden atribuirse a fallas importantes en los tratamientos antidiabéticos vigentes, considerando que en general el control metabólico tiende a ser pobre en los pacientes con DM. Estas deficiencias han sido el motor de una revigorización en el estudio molecular y clínico de esta enfermedad. En este escenario, los inhibidores del SGLT2 (SGLT2i) han alcanzado un gran nivel de aceptación en la práctica clínica en virtud de su eficacia robusta, su perfil de tolerabilidad benigno, su versatilidad para la implementación y una multitud de efectos pleiotrópicos beneficiosos en varios sistemas orgánicos. Entre los distintos SGLT2i, el DAP se destaca en este aspecto, en tanto parece ofrecer efectos nefroprotectores y cardioprotectores especialmente poderosos, con un riesgo marcadamente bajo de hipoglicemia. En la DM tipo 2, se ha documentado la utilidad del DAP tanto en monoterapia como en combinación con insulino terapia y otros fármacos antidiabéticos orales. Por otro lado, en la DM tipo 1, aunque se dispone de menos datos clínicos, la evidencia preliminar sugiere buena eficacia. En esta revisión se discuten las características farmacológicas básicas y clínicas diferenciales del DAP.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus, dapagliflozin, inhibidores de SGLT2, eficacia, tolerabilidad..

ABSTRACT:

Diabetes mellitus (DM) is associated with a high degree of morbidity and premature mortality, a substantial shortening of life expectancy, a marked decrease in quality of life, and exorbitant financial costs. A large part of these problems may be attributed to important limitations for current antidiabetic treatment, considering that in general, metabolic control tends to be poor in patients with DM. These deficiencies have been the motivation for a revitalization of the molecular and clinical study of this diseases. In this scenario, SGLT2 inhibitors (SGLT2i) have achieved a great level of acceptance in clinical practice, by virtue of

their robust efficacy, their benign tolerability profile, their versatility for implementation, and a plethora of pleiotropic effects in various organ systems. Among the different SGLT2i, dapagliflozin (DAP) stands out in this regard, as it appears to offer especially powerful nephroprotective and cardioprotective effects, with a markedly low risk of hypoglycemia. In type 2 DM, the utility of DAP has been documented, both in monotherapy and in combination with insulin therapy and other oral antidiabetic drugs. On the other hand, in type 1 DM, although fewer clinical data is available, preliminary evidence suggests good efficacy. In this review, we discuss the differential characteristics of DAP in basic and clinical pharmacology.

KEYWORDS: Diabetes mellitus, dapagliflozin, SGLT2 inhibitors, efficacy, tolerability..

INTRODUCCIÓN

En décadas recientes, se ha detectado un crecimiento de la prevalencia de la diabetes mellitus DM a nivel mundial, excediendo el 10% en cada una de las regiones internacionales de la Organización Mundial de la Salud, correspondiendo a un total de 415 millones de casos, que se proyectan hacia alrededor de 642 millones para el año 2040¹. La DM se asocia con un alto grado de morbilidad y mortalidad prematura, un acortamiento sustancioso de la esperanza de vida, un deterioro marcado de la calidad de vida y costos financieros exorbitantes². Gran parte de estos problemas pueden atribuirse al efecto devastador de las complicaciones microvasculares y macrovasculares de esta enfermedad, entre las cuales la enfermedad cardiovascular (ECV) y la enfermedad renal crónica (ERC) acarrear gran peso³: lo cual refleja una falla importante en los tratamientos antidiabéticos vigentes. En general, el control metabólico tiende a ser pobre en los pacientes con DM y sólo 53% alcanza sus metas terapéuticas con cualquier esquema terapéutico dado⁴.

Estas deficiencias han sido el motor de una revigorización en el estudio molecular y clínico de la DM. Clásicamente, se ha señalado al déficit absoluto o relativo de insulina como el fenómeno fisiopatológico central en la DM, manifestado como alteraciones en el funcionamiento de las células β pancreáticas (CBP) y el desarrollo de resistencia a la insulina (RI)⁵. A la vez, estos han constituido las dianas fundamentales de las estrategias farmacológicas actualmente disponibles, lo cual se ha traducido en el desarrollo de la insulino terapia y agentes destinados a potenciar la secreción y la magnitud de los efectos de la insulina endógena, al igual que la sensibilidad de los tejidos periféricos a la misma⁶. No obstante, avances noveles en este campo han identificado otros componentes patogénicos, como el rol de otros mediadores endocrinos como el glucagón, y la mayor reabsorción renal de glucosa. Este último representa el blanco terapéutico de la clase farmacológica aprobada más recientemente para el tratamiento de la DM, los inhibidores del Transportador de Sodio Glucosa 2 (SGLT2i)⁷.

Estos fármacos han alcanzado un gran nivel de aceptación en la práctica clínica en virtud de su eficacia robusta, su perfil de tolerabilidad benigno, su versatilidad para la implementación y una multitud de efectos pleiotrópicos beneficiosos en varios sistemas orgánicos⁸. Entre los distintos SGLT2i, el dapagliflozin (DAP) se destaca en este aspecto en tanto parece ofrecer efectos nefroprotectores y cardioprotectores especialmente poderosos⁹. En esta revisión se discuten las características farmacológicas básicas y clínicas diferenciales del DAP.

EL DAPAGLIFLOZIN EN EL RIÑÓN: FARMACOLOGÍA BÁSICA

Los riñones juegan un rol clave en la homeostasis de la glucosa, puesto que, en condiciones normales casi la totalidad de la glucosa filtrada en los glomérulos renales es reabsorbida en los túbulos proximales (TP), de modo que la glucosa en urinaria es virtualmente nula¹⁰. Esto es mediado por SGLT2 y SGLT1, proteínas que transportan de manera facilitada la glucosa a través de la membrana apical de las células epiteliales del TP, para luego difundir de manera pasiva hacia el espacio intercelular y finalmente el torrente sanguíneo a través

de los transportadores GLUT2 en la membrana basal de estas células ¹⁰. En los individuos no diabéticos, el SGLT2 se encarga de hasta 80-90% del total de esta función; mientras que el resto depende de la actividad de SGLT1, cuando las concentraciones plasmáticas de glucosa exceden la capacidad transportadora de estas proteínas, aparece la glucosuria ¹¹.

Se ha observado que la expresión de SGLT2 está marcadamente elevada en la DM, lo cual resulta en mayor reabsorción de glucosa y por ende favorece el desarrollo de hiperglicemia; esto subraya la potencial utilidad de SGLT2 como blanco farmacológico en esta enfermedad ¹². La inhibición de esta proteína reduce el umbral de glicemia necesario para el incremento de la excreción renal de glucosa, por lo cual incrementa la glucosuria y como consecuencia, desciende la glicemia ¹³. Es importante remarcar que estos efectos dependen de las concentraciones circulantes de glucosa en cualquier momento dado, por lo cual su efecto desaparece cuando la glicemia desciende por debajo de 90 mg/dL ¹⁴. La reducción de la glicemia asociada al uso de SGLT2i se ha asociado con la mejoría de la RI y la funcionalidad de las CBP ¹⁵.

Por otro lado, los SGLT2i han demostrado reducciones importantes de la presión arterial sistólica (PAS). Esto se ha atribuido a un efecto diurético osmótico, además de la reducción del peso corporal (PC) y el incremento del hematocrito. En este sentido, también podría intervenir la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona como resultado de las modificaciones en el tráfico de sodio al aparato yuxtaglomerular ¹⁶. La pérdida de PC asociada con los SGLT2i ocurre en un patrón bifásico, con una reducción inicial vinculada con la contracción de la volemia; y un segundo período más prolongado relacionado con la pérdida calórica mediada por la glucosuria. Esto se traduce en reducciones importantes en el tejido adiposo subcutáneo y visceral ¹⁷. Finalmente, la suma de estos efectos se traduce además en una influencia beneficiosa sobre el riesgo cardiovascular. No obstante, se ha sugerido que otros mecanismos ulteriores también participen en este escenario, esto constituye un foco de intensa investigación en la actualidad ¹⁸.

El DAP comparte varias características comunes con el resto de los SGLT2i, como su mecanismo de acción y la escasa penetración de la barrera hematoencefálica ¹⁹. No obstante, esta molécula también exhibe varios rasgos diferenciales; mostrando una vida media terminal relativamente prolongada en comparación con el tofogliflozin, luseogliflozin, canagliflozin y empagliflozin; así como un tiempo para la concentración máxima de 1 hora, lo cual es superior al del ipragliflozin y el luseogliflozin. El DAP también es uno de los SGLT2i que alcanza mayores concentraciones en el riñón en su fase de distribución, siendo superado en este sentido sólo por el ipragliflozin ²⁰. Finalmente, debe resaltarse que otros SGLT2i muestran mayor selectividad para el SGLT2 en relación al SGLT1 en comparación con el DAP, incluyendo el empagliflozin y el tofogliflozin ²¹.

EL DAPAGLIFLOZIN EN LA PRÁCTICA: EVIDENCIA CLÍNICA

Los datos clínicos actualmente disponibles para el DAP en la DM tipo 2 describen una utilidad versátil con buena tolerabilidad. En relación a la evaluación como monoterapia, en un meta-análisis de Zhang y cols. ²² este fármaco se asoció con una reducción significativa de la HbA1C, la glicemia en ayuno y el PC, sin incrementos en el riesgo de hipoglicemia, pero con un mayor riesgo de infecciones genitourinarias (IGU). Además, la magnitud de los efectos beneficiosos parece ser mayor para el DAP en comparación con los inhibidores de la DPP-4, las tiazolidinedionas y las sulfonilureas ²³. Por otro lado, en comparación con la metformina, el DAP parece ofrecer un impacto mayor sobre la GA y el PC tanto en pacientes sin tratamientos previos como en aquellos que no han logrado cubrir sus metas terapéuticas con otros tratamientos ²⁴. Los efectos de la DAP además han mostrado un notorio patrón proporcional dosis-dependiente, documentado con dosis de hasta 50 mg/día ²⁵.

Por otro lado, el DAP también ha demostrado ser útil en combinación con otros fármacos. En comparación con el placebo, el DAP se ha vinculado con reducciones de hasta 0,84% en la HbA1C junto con metformina²⁶ o 0,96% en combinación con insulina²⁷. De manera similar, la pérdida de PC se ha estimado en hasta 4,54 kg en combinación con metformina²⁸, y alrededor de 1,5 kg en conjunto con insulino terapia²⁹. La combinación de DAP con sitagliptina se ha relacionado con mayores beneficios clínicos, sin mayor riesgo de hipoglicemia³⁰. Esto sólo parece ser un problema para el uso conjunto con sulfonilureas. El riesgo de hipoglicemia parece incrementar hasta 7,9% en comparación con el riesgo con placebo de 4,8%, según los hallazgos en un ensayo clínico sobre la combinación de DAP y glimepiride³¹.

La terapia con DAP ha mostrado relevar además varios efectos pleiotrópicos. Por ejemplo, el DAP se ha vinculado con reducción de la RI y mejoría de la función de las CBP, como demostrado según estimaciones con el modelo HOMA; aunque el fundamento fisiopatológico subyacente a estos cambios es aún poco claro³². En el riñón, el DAP ha mostrado disminuir la albuminuria, al igual que inducir decrementos en los niveles circulantes de ácido úrico³³. Asimismo, es interesante remarcar que en el estudio DECLARE-TIMI 58, aunque el tratamiento con DAP no modificó la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, se encontró una asociación con una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular y la incidencia de hospitalización por falla cardíaca en pacientes con DM tipo 2³⁴.

A pesar de que hasta la fecha el DAP sólo ha sido aprobado para su uso en la DM tipo 2, numerosos estudios en desarrollo se han dedicado a su análisis en el contexto de la DM tipo 1. En un estudio piloto de 2 semanas de duración, el tratamiento con DAP se vinculó con decrementos en los requerimientos de insulina y menor variabilidad de la glicemia en 24 horas; con un perfil de tolerabilidad similar al observado en los pacientes con DM tipo 2³⁵. Más allá de esto, en el estudio DEPICT-1, el tratamiento con DAP añadido a la insulino terapia durante 52 semanas se asoció con mejoría significativa en el control glicémico y el PC en comparación con el placebo; aunque con un mayor riesgo de cetoacidosis diabética (CAD)³⁶. No obstante, la evidencia relacionada con el DAP en la DM tipo 1 es aún limitada, si bien es promisoría.

El perfil de seguridad ha constituido uno de los puntos críticos en la evaluación del DAP. En general, se ha observado que más del 90% de los efectos adversos directamente relacionados con el tratamiento con DAP son de severidad leve a moderada, con una incidencia de alrededor de 17,3%, en comparación con la frecuencia de 13,3% en los grupos de placebo³⁷. Los efectos adversos más frecuentemente descritos son las IGU, en particular infecciones urinarias, vulvovaginitis y balanitis, además de poliuria, disuria y dislipidemia. Notoriamente, la hipoglicemia no ha mostrado prominencia en este sentido, y sólo se torna significativa cuando se usa en combinación con insulina o sulfonilureas³⁸. Aunque la administración de DAP tiende a inducir una reducción inmediata en la tasa de filtración glomerular estimada, no se ha reportado en asociación con lesión renal aguda o nefrotoxicidad crónica, ni alteraciones electrolíticas³⁹.

Otro punto focal en el análisis de los efectos adversos del DAP es el de los eventos relacionados con la volemia como episodios de hipotensión, deshidratación e hipovolemia. Estos parecen ser más frecuentes en los pacientes con DAP en comparación con aquellos con placebo y aquellos en tratamiento con diuréticos de asa; aunque la incidencia general es, sin embargo, muy baja³⁹. El DAP también podría inducir cambios en el perfil lipídico, con incremento del colesterol total, al igual que el LDL y el HDL, y disminución de los triglicéridos⁴⁰. Asimismo, el riesgo incrementado es una preocupación mayor al evaluar el uso del DAP, aunque se ha remarcado que esto suele ocurrir en los pacientes con enfermedad avanzada con cantidades insuficientes de insulina endógena o exógena, que además suele ser enmascarada por su tendencia a ocurrir en concomitancia con euglicemia⁴¹. Por último, en reportes aislados se ha conseguido mayor incidencia de cáncer de mama y vejiga en los pacientes con DAP, aunque hasta ahora no ha sido posible establecer una relación causal entre estos elementos y no se han observado efectos mutagénicos en las investigaciones *in vitro*⁴².

CONCLUSIONES

El DAP ha acumulado un conjunto de estudios que apoya su uso clínico en la actualidad, en los cuales resalta su alta eficacia y buen perfil de efectos adversos. No obstante, debe reconocerse que los datos disponibles se basan en estudios relativamente cortos, de no más de unos pocos años de seguimiento. Como consecuencia, las implicaciones que el DAP pueda tener a largo plazo, tanto en términos de eficacia como de seguridad, permanecen desconocidas. Hasta la fecha, el DAP constituye una alternativa versátil para una población particular de pacientes en necesidad de nuevos enfoques terapéuticos para asegurar el cumplimiento de sus metas terapéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al-Lawati JA. Diabetes Mellitus: A Local and Global Public Health Emergency! *Oman Med J*. 15 de mayo de 2017;32(3):177-9.
2. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Med Abingdon*. diciembre de 2014;42(12):698-702.
3. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. enero de 2019;62(1):3-16.
4. Stark Casagrande S, Fradkin JE, Saydah SH, Rust KF, Cowie CC. The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010. *Diabetes Care*. agosto de 2013;36(8):2271-9.
5. Tsalamandris S, First Cardiology Clinic, Hippokration General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece, Antonopoulos AS, First Cardiology Clinic, Hippokration General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece, Oikonomou E, First Cardiology Clinic, Hippokration General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece, et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol Rev*. 2019;14(1):50.
6. Stubbs DJ, Levy N, Dhatariya K. Diabetes medication pharmacology. *BJA Educ*. junio de 2017;17(6):198-207.
7. Ghosh RK, Ghosh SM, Chawla S, Jasdanwala SA. SGLT2 Inhibitors: A New Emerging Therapeutic Class in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Pharmacol*. abril de 2012;52(4):457-63.
8. Tat V, Forest CP. The role of SGLT2 inhibitors in managing type 2 diabetes: *J Am Acad Physician Assist*. junio de 2018;31(6):35-40.
9. Patel DK, Strong J. The Pleiotropic Effects of Sodium–Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Beyond the Glycemic Benefit. *Diabetes Ther*. octubre de 2019;10(5):1771-92.
10. Lu Y, Griffen SC, Boulton DW, Leil TA. Use of systems pharmacology modeling to elucidate the operating characteristics of SGLT1 and SGLT2 in renal glucose reabsorption in humans. *Front Pharmacol*. 2014;5:274.
11. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. febrero de 2017;60(2):215-25.
12. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition — a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov*. julio de 2010;9(7):551-9.
13. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab*. enero de 2012;14(1):5-14.
14. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. enero de 2015;75(1):33-59.
15. Merovci A, Mari A, Solis C, Xiong J, Daniele G, Chavez-Velazquez A, et al. Dapagliflozin Lowers Plasma Glucose Concentration and Improves β -Cell Function. *J Clin Endocrinol Metab*. mayo de 2015;100(5):1927-32.
16. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. septiembre de 2013;15(9):853-62.

17. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* marzo de 2012;97(3):1020-31.
18. Hinnen D. Glucuretic effects and renal safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab.* junio de 2015;6(3):92-102.
19. Erdogan MA, Yusuf D, Christy J, Solmaz V, Erdogan A, Taskiran E, et al. Highly selective SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces seizure activity in pentylenetetrazol-induced murine model of epilepsy. *BMC Neurol.* diciembre de 2018;18(1):81.
20. Tahara A, Takasu T, Yokono M, Imamura M, Kurosaki E. Characterization and comparison of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacologic effects. *J Pharmacol Sci.* marzo de 2016;130(3):159-69.
21. Scheen AJ. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Empagliflozin, a Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* marzo de 2014;53(3):213-25.
22. Zhang M, Zhang L, Wu B, Song H, An Z, Li S. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev.* marzo de 2014;30(3):204-21.
23. Goring S, Hawkins N, Wygant G, Roudaut M, Townsend R, Wood I, et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* mayo de 2014;16(5):433-42.
24. Kaku K, Kiyosue A, Inoue S, Ueda N, Tokudome T, Yang J, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by diet and exercise. *Diabetes Obes Metab.* noviembre de 2014;16(11):1102-10.
25. 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.* octubre de 2010;33(10):2217-24.
26. 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.
27. Wilding JPH, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S, Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab.* febrero de 2014;16(2):124-36.
28. 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.
29. Wilding JPH, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, 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.* 20 de marzo de 2012;156(6):405-15.
30. 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.
31. Strojek K, Yoon KH, Hruba 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.
32. Plosker GL. Dapagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes. *Drugs.* diciembre de 2014;74(18):2191-209.
33. Bailey CJ. Uric acid and the cardio - renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* junio de 2019;21(6):1291-8.
34. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 24 de enero de 2019;380(4):347-57.

35. Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, Mudaliar S, Chalamandaris A-G, Kasichayanula S, et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Diabetes Care*. marzo de 2015;38(3):412-9.
36. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Tschöpe D, Thorén F, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients with Inadequately Controlled Type 1 Diabetes: The DEPICT-1 52-Week Study. *Diabetes Care*. diciembre de 2018;41(12):2552-9.
37. Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. diciembre de 2015;14(1):142.
38. Anderson SL. Dapagliflozin efficacy and safety: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf*. diciembre de 2014;5(6):242-54.
39. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TWA, Apanovitch AM, List JF. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events. *Drug Saf*. octubre de 2014;37(10):815-29.
40. Fadini GP, Bonora BM, Zatti G, Vitturi N, Iori E, Marescotti MC, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on HDL cholesterol, particle size, and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. diciembre de 2017;16(1):42.
41. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. septiembre de 2015;38(9):1687-93.
42. Liakos A, Karagiannis T, Bekiari E, Boura P, Tsapas A. Update on long-term efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab*. abril de 2015;6(2):61-7.