

## Uso de la dapagliflozina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

### Use of dapagliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus

José Hernández Rodríguez, Manuel Emiliano Licea Puig

Centro de Atención al Diabético (CAD) del Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** la dapagliflozina es un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, un nuevo grupo de fármacos que disminuyen la glucemia, con bajo riesgo de hipoglucemia y con discreta pérdida de peso.

**Objetivo:** describir algunos aspectos de interés sobre el uso de la dapagliflozina en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, para lo cual, se realizó una revisión de varios artículos publicados sobre el tema, a través de algunas bases de datos y de los buscadores habituales (PubMed, Cochrane, Google, y otros), teniendo en cuenta su calidad y actualidad, según criterio de los autores.

**Desarrollo:** la dapagliflozina es administrada por vía oral, e inhibe la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal renal y aumenta la excreción urinaria de glucosa (efecto glucosúrico). Se utiliza a una dosis de 10 mg diarios, sola o asociada a otros medicamentos normo o hipoglucemiantes. En ambos casos es capaz de disminuir los niveles de la hemoglobina glucosilada. Su efectividad es similar a las sulfonilureas. Los efectos adversos más frecuentes se relacionan con un incremento de las infecciones genitourinarias, cetoacidosis con glucemias no tan elevadas, y cáncer.

**Conclusiones:** la dapagliflozina es efectiva en reducir los niveles de la hemoglobina glucosilada, el peso corporal y de la presión arterial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, sobre todo, cuando se adiciona a otros medicamentos como la metformina. Su uso debe ser considerado como un tratamiento coadyuvante, aunque su indicación se debe individualizar, debido a su costo y sus posibles efectos adversos.

**Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 2; inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; dapagliflozina; infección urinaria; hipotensión arterial; terapia combinada.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Dapagliflozin is a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, a new group of pharmaceuticals that reduce glycemia, with low risk of hypoglycemia and modest loss of weight.

**Objective:** To describe some aspects of interest on the use of dapagliflozin in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus for which several articles published on this topic were reviewed through some databases and the regular searchers (PubMed, Cochrane, Google and others), taking into account their quality and topicality, according to the authors' criteria.

**Development:** Dapagliflozin is orally administered and inhibits the re-absorption of glucose in the renal proximal tubule and increases the urinary glucose excretion (glycosuric effect). The dose is 10 mg daily, single or combined with other normoglycemic and hypoglycemic drugs. In both cases, it is able to diminish the levels of glycosylate hemoglobin. The effectiveness of this new drug is similar to that of the sulfonylureas. The most frequent effects are related to increase in genitourinary infections, ketoacidosis with not so high glycemia values and cancer.

**Conclusions:** Dapagliflozin is effective for the reduction of levels of glycosylate hemoglobin, body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus, mainly when added to other drugs like metformin. It should be considered as a coadjuvant treatment, although it should be prescribed on an individual footing due to its cost and possible adverse effects.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; dapagliflozin; urinary infection; blood hypotension; combined therapy.

---

## INTRODUCCIÓN

De los 371 millones de adultos que viven con diabetes mellitus (DM) en el mundo, 26 millones (7 %) residen en nuestra región,<sup>1</sup> realidad dentro de la cual está inmerso nuestro país.<sup>2,3</sup> La DM 2 representa uno de los mayores problemas para los sistemas de salud de Latinoamérica.<sup>1-5</sup>

El mal control metabólico de la DM, incrementa el riesgo de desarrollar complicaciones micro y/o macrovasculares.<sup>6</sup> Cuando se logran reducir los niveles de glucemia a los objetivos propuestos, disminuye el riesgo de complicaciones micro vasculares.<sup>7,8</sup>

Para el tratamiento de la DM, se dispone de agentes antihiper glucemiantes (o normogluce miantes) y otros hipogluce miantes. Ambos reducen la glucemia, pero los segundos pueden, además, aumentar el riesgo de hipogluce mia, de no usarse de manera adecuada. En este sentido, resulta importante que los nuevos agentes

hipoglucemiantes no comprometan los mecanismos de contrarregulación endógenos y así poder reducir la frecuencia de este negativo evento.

La repercusión del efecto de los medicamentos para el tratamiento de la DM 2 sobre las complicaciones macrovasculares y la muerte cardiovascular, es motivo de preocupación. Inclusive, algunos de ellos, de uso frecuente en esta entidad nosológica, podrían ser hasta perjudiciales desde el punto de vista de seguridad cardiovascular,<sup>9</sup> sin olvidar que las estrategias de tratamiento terapéutico multifactorial han demostrado importantes beneficios.<sup>6</sup>

La creciente prevalencia de la obesidad (OB) y de DM 2 comporta un interés ascendente en la investigación de nuevos procedimientos, ya que hasta ahora el tratamiento de esta afección se ha centrado en compensar la insulinopenia y la resistencia a la insulina. Sin embargo, en los últimos 10 años, se han abierto nuevas líneas de investigación en el tratamiento de la DM 2, cuyos estudios en fase preclínica parecen prometedores.<sup>10</sup> La posibilidad de usar estos fármacos de forma combinada con los disponibles hasta ahora (sensibilizadores a la insulina o insulintropos), permitirá potenciar el efecto hipoglucemiante, y favorecer la reducción ponderal con menos efectos secundarios,<sup>10</sup> y de esta forma, garantizar mejores resultados de los que se obtienen hoy en día con los tratamientos convencionales.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (*inhibiting sodium glucose cotransporter*, también conocidos como SGLT2, por sus siglas en inglés), son un nuevo grupo de fármacos que disminuyen la glucemia con bajo riesgo de hipoglucemia, comparado con las sulfonilureas (SU), así como la presión arterial, con discreta pérdida de peso, aunque los efectos benéficos a largo plazo no están demostrados.<sup>11-13</sup> Su administración por vía oral inhibe la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal renal, realza la excreción urinaria de glucosa (efecto glucosúrico) y facilita la disminución de la glucemia plasmática.<sup>6,13</sup>

La dapagliflozina (forxiga), inhibidor de SGLT2, es el primer medicamento de este grupo aprobado (noviembre de 2012) por la *European Medicines Agency* (Agencia Europea del Medicamento, EMA) para el tratamiento de la DM 2, y ha sido comercializado en Europa y Australia. Su mecanismo de acción es independiente de la función de la célula  $\beta$  o de la modulación de la sensibilidad a la insulina, y se plantea que tiene efectos de utilidad en las principales enfermedades asociadas a este proceso nosológico.<sup>6,12,13</sup>

La dapagliflozina aporta un control sostenido de los parámetros glucémicos, con reducciones de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) similares a otros antidiabéticos orales (ADO), y no aumenta el riesgo de presentar episodios cardiovasculares.<sup>6,13</sup> Se señala también que su uso asociado a otros medicamentos como la metformina (MET) representa una alternativa eficiente, en comparación con los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4), como con el resto de los principales ADO,<sup>14</sup> e incluso, asociado al tratamiento insulínico de considerarse necesario, cuando estos medicamentos —conjuntamente con el ejercicio y la dieta— no proveen control adecuado de la diabetes.<sup>13</sup> Como posible desventaja de su uso se ha señalado que las infecciones urinarias y genitales han sido más frecuentes al compararlo con placebo.<sup>12</sup>

Aunque no se tiene gran experiencia en su empleo, la dapagliflozina, su utilidad, su costo, así como sus posibles reacciones adversas, han sido observados de cerca por la comunidad científica, así que cuenta con admiradores y detractores, como ocurre con casi todos los productos de nueva aparición, en los que su mecanismo de acción difiere de los utilizados habitualmente.

Con la siguiente revisión se pretende describir algunos aspectos de interés sobre el uso de la dapagliflozina en el tratamiento de los pacientes con DM 2. Para ello, se realizó una revisión de varios artículos publicados sobre el tema, a través de algunas bases de datos y de los buscadores habituales (PubMed, Cochrane, Google y otros), teniendo en cuenta su calidad y actualidad, según criterio de los autores.

## DESARROLLO

La glucosa de la sangre se filtra a través de la membrana glomerular de las nefronas y llega al sistema colector renal, el cual, para evitar su pérdida, la reabsorbe a la circulación por el túbulo renal proximal de forma fisiológica, por la acción de los SGLT2, presente en el borde en cepillo de las células tubulares. Existen moléculas que inhiben la acción de este transportador, entre las que se encuentra la dapagliflozina, la cual permite la libre excreción de glucosa en la orina en el contexto de hiperglucemia en pacientes con DM 2, por lo que se considera como un grupo farmacológico coadyuvante en el control de pacientes con DM, que reciben tratamiento farmacológico con otros ADO, y que no hayan alcanzado las metas de control.<sup>15-19</sup>

Otro de los efectos observados con el uso de la dapagliflozina, es que induce la pérdida calórica neta, al facilitar la disminución del peso corporal, como resultado del aumento de la glucosuria y la pérdida de fluidos, causado por la diuresis osmótica, o por la combinación de ambos.<sup>20</sup> Estas acciones podrían proveer una alternativa para lograr un mejor control glucémico, sin riesgo de aumentar peso o provocar hipoglucemia, como sucede con otros ADO usados en el tratamiento farmacológico de la DM 2.<sup>19</sup>

También, la dapagliflozina es capaz de reducir la presión sanguínea. El mecanismo para lograr este efecto es poco claro, pero se postula que puede ser inducido por la diuresis osmótica, o la pérdida de sodio que puede producir este medicamento. Debe señalarse que se ha observado un modesto aumento en el hematocrito y la urea sanguínea, pero sin cambios significativos en los electrolitos, la creatinina sanguínea, el ritmo cardíaco o causar hipotensión ortostática. Lo señalado anteriormente pudiera indicar deshidratación clínicamente evidente, o deterioro en la función renal.<sup>19</sup>

En cuanto a reacciones adversas de la dapagliflozina, se ha reportado que los pacientes con DM 2 tratados con este medicamento, presentan un riesgo superior de infecciones genitales de tipo micóticas y del tracto urinario, cuando se comparan con la población general.<sup>21</sup> También, se han expresado temores de que exista una mayor relación del uso regular de este fármaco y el aumento de la incidencia de tumores de vejiga, próstata y mama, lo que no está bien definido. Por tanto, estas observaciones hacen que las agencias reguladoras sigan de cerca su empleo. En la actualidad, la evidencia parece indicar que las prestaciones de dapagliflozina, pesan más que sus posibles riesgos.<sup>13</sup>

Recientemente la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) advirtió que los medicamentos para el tratamiento de la DM 2 basados en canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina pueden provocar cetoacidosis. Una búsqueda de la base de datos del Sistema para Reportar Reacciones Adversas de la FDA (FAERS, por sus siglas en inglés) encontró 20 casos de acidosis que se habían reportado como cetoacidosis diabética (CAD), cetoacidosis o cetosis en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, entre marzo de 2013 y el 6 de junio de 2014. Desde junio de 2014 se han reportado informes adicionales, a través de FAERS, sobre casos de

CAD en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2.<sup>22</sup> No obstante, los casos recogidos en FAERS no eran característicos, ya que la mayoría de los pacientes padecían DM 2, y sus niveles de glucemia, eran solo ligeramente elevados, en comparación con los casos típicos de CAD,<sup>22</sup> situación ésta, también reportada por la EMA.<sup>23</sup>

Los factores que se identificaron en algunos de los informes como posibles desencadenantes de la cetoacidosis fueron ciertas enfermedades graves, un aporte reducido de comida y líquidos, y una dosis de insulina reducida.<sup>22</sup> En un interesante artículo, *Rosenstock* y *Ferrannin*<sup>24</sup> explican cómo desde el punto de vista fisiopatológico, el uso de los SGLT2 pueden inducir el desarrollo de CAD.

La dosis recomendada de dapagliflozina es de 10 mg una vez al día. Si es usada en combinación con insulina o medicamentos que faciliten la secreción de insulina, pueden utilizarse dosis menores, para disminuir el riesgo de hipoglucemia.<sup>13</sup>

Considerando que los efectos de la dapagliflozina dependen de la función renal, es comprensible que su efectividad disminuye en pacientes con función renal reducida; por consiguiente, no debe indicarse en pacientes con función renal moderada, o gravemente reducida. En aquellos con función hepática gravemente disminuida, se recomienda una dosis inicial de 5 mg.<sup>13</sup>

#### Algunos resultados del uso de la dapagliflozina en pacientes con DM

*González* y otros<sup>12</sup> hicieron un análisis de estudios fase III, realizados con dapagliflozina a dosis de 5 o 10 mg/día, en monoterapia, en pacientes no tratados previamente, o añadida a otros ADO, como MET, glimepirida, pioglitazona o insulina; y observaron que la dapagliflozina redujo significativamente los valores de HbA<sub>1c</sub> y la glucemia en ayunas, frente a placebo a las 24 semanas. En el estudio comparativo frente a glipizida, la dapagliflozina no fue inferior en el control de la glucosa a las 52 semanas, cuando se utiliza como terapia añadida en pacientes diabéticos no controlados con MET. En la mayoría de los ensayos clínicos, se informa que la dapagliflozina redujo el peso corporal. La mayor respuesta en relación con la pérdida de peso y la mejoría del control glucémico, se confirmó cuando se utiliza en la terapia combinada.

*Goring* y otros<sup>25</sup> realizaron un metaanálisis en el que evaluaron el efecto de la dapagliflozina, y compararon los resultados con los obtenidos con el uso de iDPP-4, las SU o las tiazolidinedionas (TZD), y observaron que la dapagliflozina proporcionó un control similar de la HbA<sub>1c</sub>, pero con el beneficio adicional de una pérdida significativa de peso, lo que se traduce en una mejoría de la calidad de vida y un descenso de los costos totales.

*Escudero* y otros<sup>26</sup> analizaron los resultados de 7 ensayos clínicos aleatorizados: 2 en monoterapia (840 pacientes) y 5 en terapia combinada con otros ADO (3 184 pacientes). En los 7 ensayos, la dapagliflozina redujo la concentración de HbA<sub>1c</sub>; en todos se comparó con placebo, salvo en un estudio con terapia combinada, que se comparó frente a fármaco activo (glipizida). Entre los efectos adversos más frecuentes, se detectaron infecciones genitourinarias e hipotensión, y ellos refieren que se debe prestar especial atención al incremento del cáncer de vejiga. Estos resultados los hace postular que la dapagliflozina no aporta ventajas en la farmacoterapia de la DM 2, tomando en consideración la falta de suficiente experiencia con su uso, la ausencia de importantes beneficios clínicos y su elevado coste, lo que hacen necesario restringir su utilización.

*Abad* y otros<sup>14</sup> efectuaron una investigación en la que compararon el uso de la dapagliflozina con los iDPP-4, resultando que la primera opción (dapagliflozina), aportó una ligera mayor efectividad equivalente a 0,019 años de vida ajustados por calidad (AVAC), con menores costos totales asociados (-42 euros). En los análisis adicionales, la dapagliflozina fue una buena opción costo-efectiva, en comparación con SU y TZD (razones de costo por AVAC ganado de 3,560 euros y 2,007 euros, respectivamente), a pesar del mayor costo farmacológico de la dapagliflozina + MET, frente a SU + MET, compensado con la mayor ganancia en AVAC que proporciona el uso de la dapagliflozina.

En un metaanálisis realizado por *Bailey* y otros,<sup>17</sup> con pacientes tratados con MET (que estaban inadecuadamente controlados), a los que se les adicionó dapagliflozina (2,5 a 5, o 10 mg), señalan que los eventos de hipoglucemia fueron raros y no severos, y que los síntomas sugestivos de infección genital fue reportada en 11,7 a 14,6 % en los pacientes que usaban dapagliflozina, mientras que esto sucedía en el 5,1 % de los que usaban placebo, con discontinuación del tratamiento en un caso por esta causa (dapagliflozina 5 mg). La evidencia sugestiva de infección del tracto urinario se reportó entre el 8,0 y el 13,3 % en pacientes que usaban dapagliflozina, y en 8,0 % de los que usaban placebo, con discontinuación de un caso (dapagliflozina 2,5 mg). Esos autores reportan que se observó una disminución de la HbA<sub>1c</sub> y del peso corporal en los pacientes tratados con este producto.

En estudios analizados por EMA<sup>13</sup> sobre el efecto de dapagliflozina se constató, que cuando es usado en una dosis de 10 mg diarios, disminuyen los niveles HbA<sub>1c</sub> en 0,66 % más que el placebo después de 24 semanas. Cuando a la dapagliflozina se agregó a un ADO, en una dosis similar, la HbA<sub>1c</sub> disminuye 0,54-0,68 % más que el placebo después de 24 semanas. Cuando es comparada, en particular, con una SU, la efectividad fue similar y ambos medicamentos disminuyeron los niveles HbA<sub>1c</sub> en 0,52 % después de 52 semanas.

*Nauck* y otros,<sup>19</sup> en un estudio donde comparan los efectos adversos en pacientes tratados con dapagliflozina *versus* otro grupo que utilizaron glipizide, observaron un incremento en los acontecimientos sugestivos de infecciones genitales, y una menor incidencia de infecciones del tracto urinario en los tratados con dapagliflozina, en comparación a los tratados con glipizide, especialmente en mujeres.

Lo antes expuesto nos induce a pensar que el manejo de la hiperglucemia en el tratamiento de la DM 2 exige decisiones que dependen, entre otros, de aspectos individuales del paciente. En algunas situaciones resulta particularmente difícil recomendar el uso de una determinada clase de ADO frente a otro, debido la falta de evidencia procedente de ensayos clínicos controlados, aleatorios, comparando directamente las diferentes clases de medicamentos.<sup>27</sup>

En los últimos años al tratamiento habitual con MET y SU —que entonces formaban parte del vademécum habitual del médico de familia— se le unían las insulinas regulares y de acción intermedia o lenta, cuyo manejo quedaba en las expertas manos del endocrinólogo y en las de algunos adelantados generalistas. A este arsenal terapéutico, se fueron añadiendo progresivamente los inhibidores de las disacaridasas, las glinidas, las TZD, los iDPP-4, los agonistas del receptor del péptido 1 semejante al glucagón (GLP-1) y las nuevas opciones glucosúricas que llaman a la puerta (dapagliflozina y canagliflozina), que, junto con la insulina y los análogos, podrían utilizarse en el tratamiento de la DM 2, tanto en monoterapia como en asociación.<sup>28</sup>

La eficacia y la seguridad de la dapagliflozina han sido demostradas en diversos ensayos clínicos.<sup>19</sup> El hecho de que la dapagliflozina actúe de forma independiente de la función de la célula  $\beta$  o de la modulación de la sensibilidad a la insulina, así como poseer efectos benéficos en las principales enfermedades asociadas a este,<sup>6,12</sup> hacen que este medicamento pueda ser de utilidad como tratamiento coadyuvante en el paciente con DM 2 de larga duración, en los que otros fármacos como las SU son menos efectivos, dada la pérdida, con el tiempo, de la capacidad de las células  $\beta$  de producir insulina.<sup>19</sup>

En la mayoría de los ensayos clínicos, la dapagliflozina redujo el peso corporal, algo muy conveniente en gran parte de los pacientes con DM 2. En los estudios de extensión, se observó que el efecto sobre el control glucémico y sobre la reducción ponderal se mantiene por años,<sup>12</sup> sin el inconveniente de efectos adversos de marcada importancia.<sup>19</sup>

Se concluye que la dapagliflozina se muestra efectiva en la reducción de la HbA<sub>1c</sub>, del peso corporal y la presión arterial, en personas con DM 2, sobre todo, cuando se adiciona a otros medicamentos como la MET. Debe vigilarse la presencia de infecciones genitourinarias, de CAD —con cifras atípicas de glucemia— en pacientes con DM 2, así como mantener pesquisa sistemática de cáncer. Su uso debe ser considerado como un tratamiento coadyuvante en la DM 2, aunque su indicación se debe individualizar, debido a su costo y sus posibles efectos adversos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Guías Alad sobre diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en la evidencia [homepage en Internet]; edición 2013 [citado 15 de abril de 2015]. Disponible en: [http://www.bvs.hn/Honduras/UICFCM/Diabetes/GUIAS\\_ALAD\\_2013.pdf](http://www.bvs.hn/Honduras/UICFCM/Diabetes/GUIAS_ALAD_2013.pdf)
2. Minsap. Anuario estadístico 2014. Dirección nacional de servicios médicos y estadísticas de salud [homepage en Internet]; La Habana, 2015 [citado 15 de abril de 2015]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2015/04/anuario-estadistico-de-salud-2014.pdf>
3. Arnold Y, Licea M, Aldana D. Algunos aspectos relevantes de la epidemiología de la diabetes mellitus en Cuba. Rev Peruana Epidemiol. 2011;15:1-7.
4. Whiting D, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Res Clin Pract. 2011;94:311-21.
5. Menéndez E, Lafita J, Artola S, Millán J, Alonso Á, Puig M, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Rev Clin Esp. 2011;211:147-55.
6. Sanz P, Botet JP, Flores JA, Benaiges D, Chillarón JJ. Dapagliflozina: más allá del control glucémico en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis [serie en Internet]. 2015 [citado 15 de abril de 2015];27(4). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0214916814001697>



7. Díaz O, Orlandis N. Manual para el diagnóstico y tratamiento del paciente diabético a nivel primario de salud. La Habana: OPS/OMS; 2011.
8. Orlandis N, Álvarez E, Castello L, Hernández J, Rodríguez B, Gonzáles TM, et al. Guías cubanas de práctica clínica basadas en la evidencia sobre el pesquiasaje, diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 [homepage en Internet]; Cuba, 2011 [citado 15 de abril de 2015]. Disponible en: <http://files.sld.cu/pdvedado/files/2010/05/gpc-dm2-final.pdf>
9. Prieto MÁ, Samper JM, Escobar C, Gasull V. Seguridad cardiovascular de los antidiabéticos no insulínico. Posicionamiento científico SEMERGEN. SEMERGEN-Medicina de Familia. 2014;40(5):261-73.
10. Puig M, Pellitero S. Nuevos agentes terapéuticos para la diabetes tipo 2: una perspectiva para el siglo XXI. Medicina Clínica [serie en Internet]. 2013 [citado 15 de abril de 2015];144(12). Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775314002644?via=sd>
11. Ascaso JF. Diabetes mellitus tipo 2: nuevos tratamientos. Med Clín. 2014;143:117-23.
12. González O, Ampudia FJ. Dapagliflozina, el primer inhibidor SGLT 2 en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Med Clín. 2013;141:36-43.
13. Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica dapagliflozina (Forxiga ®) [homepage en Internet]; 2012 [citado 12 de enero de 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002322/WC500136025](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002322/WC500136025)
14. Abad EJ, Casado P, Fernández JM, Morales FJ, Betegón L, Sánchez J. Análisis de coste-efectividad de dapagliflozina en comparación con los inhibidores de la DPP4 y otros antidiabéticos orales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en España. Aten Primaria [serie en Internet]. 2015 [citado 12 de enero de 2013];47(8). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista--27-linkresolver-analisis-coste-efectividad-dapagliflozina-comparacion-con-S02126567%2814%29003904>
15. Pérez G, González O, Cano M. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): de la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Nefrología. 2010;30:618-25.
16. Wilding JP, Norwood P, T'joen 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. Diabetes Care. 2009;32:1656-62.
17. Bailey C, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2010;375:2223-33.
18. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, a sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, on hemoglobin A1c, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. Diabetes Care. 2012;35:1473-8.
19. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin *versus* glipizide as add on therapy in patients with type 2 diabetes



who have inadequate Glycemic control with metformin. A randomized, 52-week, double blind, active controlled non-inferiority trial. *Diabetes Care*. 2011;34:2015-22.

20. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:510-3.

21. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int*. 2009;75:1272-7.

22. U.S. Food and Drug Administration. FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. Drug Safety Communications. [homepage en internet]; 2015 [citado 2 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm>

23. European Medicines Agency. Review of diabetes medicines called SGLT2 inhibitors started: risk of diabetic ketoacidosis to be examined [homepage en Internet]; 2015 [citado 2 de diciembre de 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/SGLT2\\_inhibitors\\_20/Procedure\\_started/WC500187926](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_20/Procedure_started/WC500187926)

24. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern with SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care*. 2015;38:1638-42.

25. Goring SM, 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*. 2014;16:433-42.

26. Escudero B, Almodóvar MJ, Herrero S. Dapagliflozina, novedoso antidiabético oral de futuro incierto. *Farm Hospitalaria*. 2014;38:468-74.

27. Artola S. Panorama de los tratamientos actuales disponibles para los pacientes con diabetes tipo 2. Algoritmo terapéutico de la ADA/EASD. Seguridad y tolerabilidad. *Aten Primaria*. 2010;42(supl 1):24-32.

28. González E, Fagundo EM. A propósito del tratamiento actual de la Diabetes Mellitus en Atención Primaria. *Rev Clin Med Farm*. 2013;6:120-2.

Recibido: 3 de septiembre de 2015.

Aprobado: 9 de diciembre de 2015.

*José Hernández Rodríguez*. Centro de Atención al Diabético del Instituto Nacional de Endocrinología. Calle 17, esquina a D, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba.  
Correo electrónico: [pepehdez@infomed.sld.cu](mailto:pepehdez@infomed.sld.cu)