

# Papel actual de empagliflozina en el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2: de la investigación preclínica a los estudios fase III

## RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad con fisiopatología compleja. A pesar de las opciones terapéuticas disponibles, frecuentemente no se logra el control adecuado de las cifras de glucosa. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT<sub>2</sub>) constituyen el primer grupo farmacológico de hipoglucemiantes con acción renal. A diferencia de los hipoglucemiantes orales tradicionalmente administrados, los iSGLT<sub>2</sub> ofrecen un mecanismo de acción independiente de la célula β. Su mecanismo de acción es mediante la inhibición de la reabsorción renal de glucosa y la excreción urinaria de la misma. En este artículo se comunican los resultados de los estudios que evalúan la eficacia y seguridad de empagliflozina en el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Los estudios fases II y III han demostrado la eficacia de este fármaco en el tratamiento de diabetes con mejoría del control glucémico, acompañada de reducción del peso corporal y de mejoría en las cifras de presión arterial, sin aumentar el riesgo de hipoglucemia. Hasta ahora, los resultados confirman que el tratamiento con empagliflozina es seguro; sin embargo, se asocia con leve incremento de la frecuencia de infecciones genitales no graves. Empagliflozina representa una opción adicional para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.

**Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 2, empagliflozina, hemoglobina glucosilada (HbA1c), inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT<sub>2</sub>).

## Current role of empagliflozin in the glycemic control of patients with type 2 diabetes: from preclinical investigation to phase III studies

## ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is a disease with a complex pathophysiology, in which glucose often remains elevated despite the use of currently available glucose lowering drugs. The inhibitors of the type 2 sodium glucose cotransporter (iSGLT<sub>2</sub>) constitute the first pharmacologic group of antihyperglycemic agents that target the kidneys; the objective be-

Roopa Mehta<sup>1</sup>  
Paloma Almeda-Valdés<sup>1</sup>  
Sonia Citlali Juárez-Comboni<sup>2</sup>  
Jorge Yamamoto-Cuevas<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas. Investigadora del Sistema Nacional de Investigadores nivel I. Endocrinóloga adscrita al Departamento de Endocrinología y Metabolismo.

<sup>2</sup> Médico internista y endocrinóloga egresada. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

<sup>3</sup> Médico endocrinólogo egresado del Hospital General de México.

Recibido: 26 de noviembre 2014

Aceptado: 10 de marzo 2015

**Correspondencia:** Dra. Roopa Mehta  
Camino a Santa Teresa 1055, consultorio 650  
10700 México, DF  
roopamehta@yahoo.com

## Este artículo debe citarse como

Mehta R, Almeda-Valdés P, Juárez-Comboni SC, Yamamoto-Cuevas J. Papel actual de empagliflozina en el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2: de la investigación preclínica a los estudios fase III. Med Int Méx 2015;31:301-309.

ing the elimination of excess glucose in urine. In comparison with the traditional oral anti-diabetic drugs, the  $iSGLT_2$  offer a mechanism of action independent of the  $\beta$  cells and insulin, inhibiting renal glucose reabsorption and promoting its urinary excretion. In this article the role of empagliflozin in the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus is reviewed. In the preclinical analyses, empagliflozin has demonstrated a potent and selective inhibition of the  $SGLT_2$ . The phase II and III studies confirm adequate efficacy in regulating glucose homeostasis without an increased risk of hypoglycemia, accompanied with significant weight reduction and a blood pressure lowering effect. No significant drug interactions have been noted with this medication. In conjunction, the afore mentioned characteristics make empagliflozin an attractive anti-diabetic drugs for the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus that do not respond adequately to conventional agents.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, empagliflozin, glycated hemoglobin (HbA1c), type 2 sodium glucose cotransporter inhibitors ( $iSGLT_2$ ).

## ANTECEDENTES

### Fisiopatología de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2

En la diabetes mellitus 2 las alteraciones fisiopatológicas fundamentales son la resistencia a la insulina y la disfunción de la célula  $\beta$  pancreática.<sup>1-3</sup>

Durante las etapas iniciales de la historia natural de la diabetes mellitus 2, la resistencia a la insulina se distingue por hiperestimulación de la célula  $\beta$  produciendo hiperinsulinemia como mecanismo fisiológico compensador para mantener las cifras de glucosa en concentración normal. Sin embargo, con el tiempo ocurre agotamiento de la célula  $\beta$  y disminución de la secreción de insulina, de manera que se pierde la capacidad para mantener la euglucemia. La disfunción progresiva de las célula  $\beta$  conduce a la hiperglucemia.<sup>4</sup> A medida que avanza la diabetes mellitus 2 las manifestaciones clínicas son más prominentes debido al desequilibrio

cada vez mayor en la homeostasia de la insulina y la glucosa.<sup>4</sup>

### Cotransportadores de sodio-glucosa y mecanismo de acción de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 ( $iSGLT_2$ )

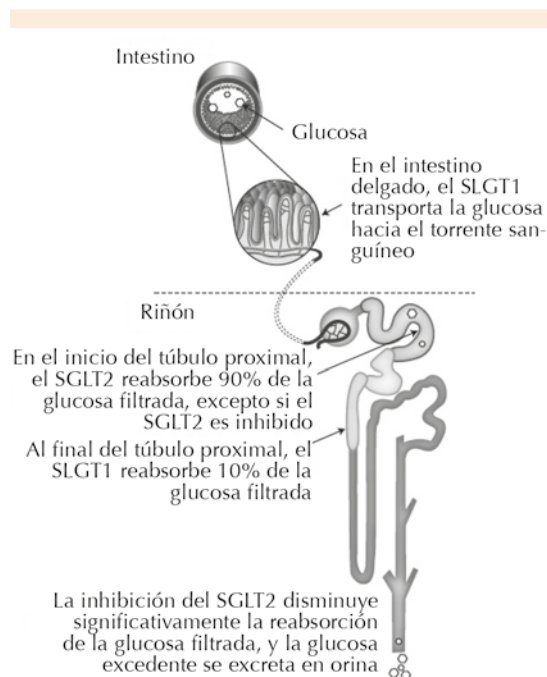
El papel de los riñones es importante para preservar la homeostasia de la glucosa. Participan en la filtración de glucosa, su reabsorción desde el filtrado glomerular hacia la circulación y su producción (gluconeogénesis).<sup>5</sup>

En un día, el riñón filtra más de 50 veces el volumen sanguíneo del organismo; durante este proceso, los glomérulos filtran 160 a 180 g de glucosa. En personas sin diabetes, la glucosa filtrada es reabsorbida casi por completo en los túbulos proximales del riñón produciendo una orina sin glucosa.<sup>5</sup>

La reabsorción de la glucosa filtrada se realiza mediante los cotransportadores de sodio-glucosa ( $SGLT$ , del inglés *sodium-glucose co-transporter*).

ters), un grupo de proteínas transmembranales dependientes de sodio. De este grupo destacan dos tipos (Figura 1):<sup>5</sup>

- El SGLT<sub>2</sub>, que es un transportador de alta capacidad y baja afinidad que se expresa en la porción proximal del segmento contorneado del túbulo proximal; es responsable de aproximadamente 90% de la reabsorción renal activa de glucosa.
- El SGLT<sub>1</sub>, que es un transportador de alta afinidad y baja capacidad que se expresa en la porción distal del túbulo proximal; es responsable del 10% restante de la reabsorción renal de glucosa. Este transportador se encuentra también en el aparato gastrointestinal, en donde facilita la absorción de glucosa y galactosa.



**Figura 1.** Papel de los cotransportadores de sodio-glucosa tipos 1 y 2 en la reabsorción de glucosa.<sup>5</sup>

La glucosa reabsorbida en los túbulos proximales a través de los SGLT 1 y 2 entra a la circulación mediante transferencia pasiva a través de los transportadores de glucosa (GLUT) localizados en la membrana basolateral.

En individuos con diabetes mellitus 2 la hiperglucemia (alrededor de 200 mg/dL) excede la capacidad de los transportadores SGLT<sub>2</sub> y no toda la glucosa es reabsorbida, ocasionando la aparición de glucosuria. La hiperglucemia persistente provoca la regulación a la alta de los genes de los transportadores de glucosa y aumento de su expresión. Como consecuencia, se incrementa la reabsorción de glucosa con la finalidad de evitar la glucosuria; sin embargo, cuando se sobrepasa este nuevo umbral aparece glucosa en la orina.<sup>5</sup>

La glucosuria familiar renal se distingue por ausencia de los transportadores SGLT<sub>2</sub>. En estos individuos hay glucosuria persistente; sin embargo, las concentraciones de glucosa en sangre se mantienen normales.<sup>5</sup>

La inhibición de los transportadores SGLT<sub>2</sub> produce una reabsorción máxima de glucosa de alrededor de 50% de la glucosa filtrada, es decir, 90 g de glucosa al día en lugar de 180 g. Esto sugiere que la capacidad de reabsorción de glucosa de los transportadores SGLT<sub>1</sub> puede estar incrementada de manera compensatoria.

La inhibición de los transportadores SGLT<sub>2</sub> se asocia con disminución de la glucosa, sin hipoglucemia y con pérdida de peso asociada con la pérdida de calorías debida a la excreción de glucosa en la orina.

### Empagliflozina

#### Farmacocinética y farmacodinamia en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes mellitus 2

Empagliflozina es un inhibidor potente y selectivo del SGLT<sub>2</sub> (iSGLT<sub>2</sub>), Cuadro 1,<sup>6</sup> con

**Cuadro 1.** Selectividad de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT)<sup>7-9</sup>

| a agente       | Selectividad para el Sgl t <sub>1</sub> * | Selectividad para el Sgl t <sub>2</sub> * |
|----------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Empagliflozina | 8,300                                     | 3.1                                       |
| Canagliflozina | 710                                       | 2.7                                       |
| Dapagliflozina | 1,400                                     | 1.2                                       |

\*Concentración inhibitoria máxima media nM (IC50).<sup>6</sup>

selectividad 2,500 veces mayor (8,300/3.1) para éste que para el SGLT<sub>1</sub>. Inhibe la reabsorción renal de glucosa e incrementa la cantidad de glucosa excretada en la orina.<sup>7-9</sup>

En voluntarios sanos, la absorción de empagliflozina es rápida y se alcanzan concentraciones máximas (C<sub>máx</sub>) en 1.5 a 2.1 h posteriores a su administración oral. Las concentraciones plasmáticas de empagliflozina declinan con un patrón bifásico (una fase lenta de distribución y una fase más rápida de eliminación) y tiene una vida media de hasta 13.1 h. Su depuración durante 72 horas es de 32.1 a 51.3 mL/min y la fracción acumulativa eliminada por la orina es de 11 a 19%. Con la dosis de 10 mg empagliflozina inhibe la reabsorción de 40% de la glucosa filtrada y con dosis más altas se puede inhibir, incluso, 60% (excreción máxima de 90 g de glucosa al día). En el transcurso de las 72 h posteriores a la administración de empagliflozina, la cantidad de glucosa excretada en la orina total llega a una meseta con dosis de 100 mg.<sup>7</sup>

En pacientes con diabetes mellitus 2, después de múltiples dosis de empagliflozina (2.5 a 100 mg al día durante 8 días o 10 a 100 mg al día durante 28 días) la C<sub>máx</sub> de empagliflozina se alcanza en el transcurso de 1.33 a 3 h posteriores a su administración. La vida media es de 10.3 a 18.8 h.<sup>10</sup> La exposición al fármaco aumenta de manera dosis-dependiente hasta alcanzar un estado de equilibrio al quinto o sexto día de tratamiento.<sup>6,10</sup> Después de la administración de una dosis única de empagliflozina, la cantidad

de glucosa excretada en la orina es de 43.6 a 89.8 g y es similar con las diferentes dosis.<sup>6,10</sup> Después del tratamiento durante cuatro semanas, la cantidad de glucosa excretada en la orina fue de 64.37 a 78.37 g.<sup>6</sup>

Los estudios muestran que las características de farmacocinética de empagliflozina no están alteradas significativamente en presencia de alteración de la función renal, por lo que no hay necesidad de ajustar la dosis. En sujetos con alteración de la función renal la vida media fue de 2.0 a 2.5 h y la concentración plasmática de empagliflozina fue similar a la de personas sin insuficiencia renal. Sin embargo, en presencia de alteración de la función renal leve (depuración de creatinina 60 a 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), moderada (30 a 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), severa (<30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) o insuficiencia renal terminal, la cantidad de glucosa excretada en la orina disminuye de manera progresiva (61.6, 55.7, 18.2 y 0.8 g, respectivamente).

En presencia de alteración de la función hepática (leve, moderada y grave), la exposición a empagliflozina no fue más de dos veces mayor, lo que indica que en estos casos no hay necesidad de ajustar la dosis. Además, no se demostraron diferencias en la cantidad de glucosa excretada en la orina.

Por último, no se han identificado interacciones medicamentosas de importancia con empagliflozina.<sup>6</sup>

#### **Efectos hipoglucemiantes en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes mellitus 2**

Las tasas de excreción urinaria de glucosa son mayores con empagliflozina que con placebo y aumentan de manera dosis-dependiente. La elevación de la tasa de excreción urinaria de glucosa inducida por empagliflozina se asocia con disminución de la glucosa plasmática de

ayuno y de la concentración promedio diaria de glucosa.<sup>6</sup>

En voluntarios sanos, empagliflozina aumenta la cantidad de glucosa excretada en la orina de manera dosis-dependiente y esto se relaciona con la excreción urinaria de alrededor de 90 g de glucosa al día. En estos individuos, todas las dosis de empagliflozina evaluadas en los estudios inhibieron la reabsorción de glucosa filtrada: 40% con las dosis  $\geq 10$  mg y 40 a 60% con dosis mayores. En el transcurso de 72 h, la cantidad de glucosa excretada en la orina aumenta proporcionalmente a la dosis administrada y alcanza una meseta con la dosis de 100 mg de empagliflozina.<sup>5</sup>

En pacientes con diabetes mellitus 2 las dosis de empagliflozina de 2.5 a 100 mg incrementan la cantidad de glucosa excretada en la orina, disminuyen la concentración de glucosa plasmática y son bien toleradas.<sup>10</sup> En pacientes con diabetes mellitus 2 los estudios controlados con placebo demostraron que la administración de empagliflozina durante 27 días a dosis de 1, 5, 10 y 25 mg se relacionan con cantidad de glucosa excretada en la orina de 40.8, 77.1, 80.9 y 93.0 g, respectivamente (vs -2.1 g con placebo;  $p < 0.0001$ ). El tratamiento con empagliflozina reduce la glucemia diaria promedio de manera dosis-dependiente entre -35.28 y -45.72 mg/dL ( $p < 0.01$  vs placebo), al mismo tiempo que disminuye la glucosa plasmática de ayuno entre -28.08 y -42.66 mg/dL ( $p < 0.01$  vs placebo).<sup>11</sup>

#### *Capacidad de preservación de la función de la célula $\beta$*

En experimentos preclínicos realizados en ratas Zucker diabéticas y obesas se compararon los efectos de empagliflozina (10 mg/kg), glibenclamida (3 mg/kg) y liraglutida (0.2 mg/kg)

durante cuatro a ocho semanas de tratamiento en relación con la durabilidad de su efecto hipoglucemiante y la preservación de la función de la célula  $\beta$ .<sup>12</sup> Empagliflozina y liraglutida indujeron mejoría en los valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y glucosa posprandial, con disminución menor de las concentraciones de insulina en comparación con glibenclamida. A diferencia de liraglutida, empagliflozina preservó la secreción de insulina durante las ocho semanas del estudio. Además, las ratas tratadas con empagliflozina tuvieron una masa de células  $\beta$  mayor al final del estudio.<sup>12</sup>

#### *Efectos fisiológicos de la glucosuria aguda y crónica*

En pacientes con diabetes mellitus 2 después de una dosis única de 25 mg o con la administración crónica de empagliflozina, ocurre glucosuria, mejoría en la función de la célula  $\beta$  y aumento de la sensibilidad a la insulina. Como consecuencia, existe reducción en la glucosa de ayuno y posprandial sin producir hipoglucemia. Estos resultados significan que en pacientes con diabetes mellitus 2, al disminuir las concentraciones de glucosa con empagliflozina, un fármaco que no afecta directamente la función de la célula  $\beta$  o la utilización periférica de la glucosa, se reduce la glucotoxicidad. El bloqueo de la reabsorción renal de glucosa después de una dosis de 25 mg de empagliflozina produce glucosuria de 8 g en 3 h. Al mismo tiempo que se reduce la glucemia, se produce un incremento probablemente compensatorio de la producción endógena de glucosa (de 7 g en 3 h) y reducción en la utilización periférica de glucosa. Estos cambios ocurren por la reducción de las concentraciones de glucosa, insulina e incremento del glucagón. A largo plazo la disminución en la oxidación de glucosa y la eliminación no oxidativa de ésta aumentan la oxidación de lípidos para mantener el equilibrio energético.<sup>13</sup>

### **Estudios de eficacia y seguridad de empagliflozina para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus 2**

En los estudios de fase II realizados en pacientes con diabetes mellitus 2, empagliflozina mejoró significativamente la HbA1c y otros parámetros relacionados con el control glucémico en monoterapia y en combinación con metformina. Además, se ha demostrado un efecto favorable con disminución del peso corporal y las cifras de presión arterial sistólica. En combinación con insulina basal, empagliflozina redujo la HbA1c y la dosis de insulina. Empagliflozina ha sido bien tolerada con una frecuencia de episodios de hipoglucemia semejante a la del placebo. Sin embargo, se ha observado mayor frecuencia de infecciones genitales asociada con el tratamiento.<sup>5</sup>

En los estudios de fase III se ha confirmado el efecto benéfico significativo de empagliflozina en la disminución de HbA1c, el peso corporal y las cifras de presión arterial sistémica, sin incremento en la incidencia de episodios de hipoglucemia.<sup>5</sup>

#### **Estudios de fase II<sup>5</sup>**

Se evaluó el tratamiento con empagliflozina a dosis de 5, 10 y 25 mg al día en pacientes con diabetes mellitus 2 durante 12 semanas. La HbA1c basal fue de 7.8 a 8%. Se logró reducción promedio en HbA1c de -0.4 a -0.6% en comparación con placebo. La reducción de peso promedio con las tres dosis de empagliflozina fue de 1.8 a 2.3 kg, sin casos de hipoglucemia.

En otro estudio se evaluó empagliflozina a dosis de 1, 5, 10, 25 y 50 mg al día durante 12 semanas en pacientes con diabetes mellitus inadecuadamente controlados con metformina. La combinación de metformina con todas las dosis de empagliflozina (excepto la de 1 mg) produjo

disminución dosis-dependiente de la HbA1c (-0.1, -0.2, -0.6, -0.6 y -0.5%, respectivamente) así como del peso corporal (-1.6, -2.3, -2.7, -2.6 y -2.9 kg, respectivamente). Se observó incremento en las infecciones genitales al compararse con el placebo.

El análisis combinado de estos estudios demostró una disminución de 4 a 5 mmHg en la presión arterial sistólica. Este cambio fue mayor en pacientes con presión arterial sistólica basal mayor a 140 mmHg. El cambio en la presión diastólica no fue significativo.

Los estudios discutidos previamente tuvieron una fase de extensión de 78 semanas. Durante este periodo se mantuvo la disminución en la HbA1c, glucosa en ayuno y peso. La tasa de eventos de hipoglucemia fue de 0.9 a 2.4%, la de infecciones de vías urinarias fue de 4 a 13% y la de infecciones genitales de 3 a 5.5% en tratamiento con empagliflozina.

Por último, se comparó el efecto de empagliflozina (10 o 25 mg al día) contra placebo en sujetos con tratamiento basado en insulina de larga acción. Después de 18 semanas, en ambos grupos de tratamiento con empagliflozina hubo una mejoría significativa de la HbA1c (-0.6 y -0.7%, respectivamente). A las 78 semanas se observó una reducción significativa en la dosis de insulina y del peso corporal (-2.2, -2, respectivamente vs +0.7 kg con placebo).

#### **Estudios de fase III<sup>5</sup>**

##### **Monoterapia con empagliflozina vs sitagliptina en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus 2 sin tratamiento farmacológico previo con HbA1c basal entre 7 y 10%**

- Las dosis de empagliflozina de 10 o 25 mg produjeron una reducción similar en la HbA1c comparadas con sitagliptina



(100 mg al día): -0.74, -0.85, -0.73%, respectivamente.

- En análisis de pacientes con HbA1c basal >8.5%, ambas dosis de empagliflozina se asociaron con una reducción mayor de la HbA1c en comparación con sitagliptina: -1.44, -1.43 y -1.04, respectivamente.
- Además, se observó una reducción mayor del peso, circunferencia de la cintura y presión arterial con empagliflozina en comparación con sitagliptina o placebo.
- La tasa de infecciones de vías urinarias fue semejante entre los grupos; sin embargo, las infecciones genitales fueron más frecuentes con empagliflozina.

#### **Empagliflozina como agente agregado a un tratamiento farmacológico combinado:**

- *Agregada a metformina:* el tratamiento con empagliflozina a dosis de 10 mg al día redujo la HbA1c  $-0.70 \pm 0.05\%$ , mientras que con empagliflozina 25 mg al día la reducción fue de  $-0.77 \pm 0.05\%$ .
- *Agregada a pioglitazona más metformina:* empagliflozina a dosis de 10 mg redujo la HbA1c  $-0.59 \pm 0.07\%$  mientras que con empagliflozina 25 mg la disminución fue de  $-0.72 \pm 0.07\%$ .
- *Agregada a metformina más sulfonilurea:* empagliflozina a dosis de 10 mg redujo la HbA1c  $-0.82 \pm 0.05\%$  mientras que con empagliflozina 25 mg la reducción fue  $-0.77 \pm 0.05\%$ . Hubo mayor incidencia de hipoglucemia en el tratamiento combinado con empagliflozina.

#### **Poblaciones especiales**

- *Adultos con diabetes mellitus 2 e insuficiencia renal grado 2 (depuración de creatinina  $\geq 60$  a  $< 90$  mL/min):* el tratamiento con empagliflozina 10 mg al día

redujo la HbA1c  $-0.46\%$  ( $IC_{95}$ :  $-0.60$  a  $-0.32$ ) a las 24 semanas mientras que con empagliflozina 25 mg al día, la reducción en la HbA1c fue de  $-0.63\%$  ( $IC_{95}$ :  $-0.77$  a  $-0.49$ ). Se observó una disminución de la depuración de creatinina que fue transitoria regresando a valores basales a las tres semanas después de terminar el tratamiento.

- *Adultos con diabetes mellitus 2 e insuficiencia renal grado 3 (depuración de creatinina  $\geq 30$  a  $< 60$  mL/min):* el tratamiento con empagliflozina 25 mg al día redujo la HbA1c  $-0.37\%$  ( $IC_{95}$ :  $-0.47$  a  $-0.27$ ).
- *Adultos con diabetes mellitus 2 e hipertensión arterial (presión arterial sistólica promedio 130 a 159 mmHg y diastólica 80 a 99 mmHg):* el tratamiento con empagliflozina 10 mg al día redujo la HbA1c  $-0.59 \pm 0.04$  mientras que con empagliflozina 25 mg al día la disminución fue  $-0.62 \pm 0.04$ .

#### **Seguridad cardiovascular<sup>5,14,15</sup>**

Actualmente está en curso el estudio EMPAREG OUTCOME con la participación de 7,000 pacientes durante cinco años para investigar la seguridad cardiovascular de empagliflozina evaluando los desenlaces de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio fatal y no fatal y evento vascular cerebral en pacientes diabéticos con riesgo cardiovascular alto.

Se han publicado estudios realizados en pacientes con diabetes tipo 1 en los que empagliflozina se asoció con disminución de la rigidez arterial; se cree que esto se debe a los efectos pleiotrópicos de la inhibición del transportador SGLT<sub>2</sub>, incluida la reducción de la glucemia, de las cifras de presión arterial sistólica y del peso corporal.

En estudios efectuados con voluntarios sanos, el tratamiento con dosis de empagliflozina de

25 y 200 mg no se relacionó con prolongación del intervalo QT.

#### Control de los factores de riesgo cardiovascular en estudios de fase III<sup>5,16,17</sup>

En las Guías de Consenso de 2013 de las Sociedades Europeas de Hipertensión (ESH) y de Cardiología (ESC), se especifica que el cálculo del riesgo cardiovascular total se realiza en función de las cifras de presión arterial –desde los valores óptimos equivalentes a <120/<80 mmHg hasta la hipertensión arterial de grado 3 ( $\geq 180$ ,  $\geq 110$  mmHg o ambas de presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente)– y la concurrencia de factores de riesgo, como dislipidemia y obesidad.

El estudio EMPA-REG OUTCOME está diseñado para investigar la seguridad cardiovascular de empagliflozina en pacientes con alto riesgo cardiovascular; sin embargo, en estudios previos de fase III el tratamiento con empagliflozina demostró eficacia para disminuir las cifras de presión arterial y el peso corporal; es decir, las variables estipuladas por las Sociedades Europeas de Hipertensión (ESH) y de Cardiología (ESC) para la reducción del riesgo cardiovascular total.

También se comentó en párrafos precedentes la eficacia del tratamiento con empagliflozina para reducir el peso corporal entre -1.6 y -2.9 kg; es decir, este tratamiento contribuye con la disminución del riesgo cardiovascular total al influir positivamente en uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes.

Las dosis de 10 mg de empagliflozina disminuyen en -9.7 mg/dL las concentraciones de triglicéridos y en -4.2 mg/dL las de colesterol.

El efecto de empagliflozina en la disminución de las cifras de presión arterial –la variable principal para el cálculo del riesgo cardiovascular total– es ampliamente favorable.

El tratamiento de 24 semanas con empagliflozina (10 mg) permite que 33% de los pacientes logre el control adecuado de sus cifras de presión arterial; en tratamientos de igual duración, con la dosis de 25 mg de empagliflozina, las reducciones en este parámetro favorecen a 32% de los pacientes.

Estas reducciones en los valores de la presión arterial no se acompañan de cambios en la frecuencia de pulso.

#### CONCLUSIONES

El desarrollo de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT<sub>2</sub>) es un avance relevante en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus 2. Su mecanismo de acción es independiente de la célula  $\beta$  y de la insulina, porque se enfoca en los riñones al eliminar el exceso de glucosa del organismo.

Empagliflozina tiene una potente capacidad inhibidora del SGLT<sub>2</sub> e incrementa el volumen de glucosa excretada en la orina.

Como resultado de estos efectos, empagliflozina mejora las cifras de HbA1c y otros parámetros relacionados con el control glucémico. Además, se asocia con disminución del peso corporal y de las cifras de presión arterial sistólica.

El índice de episodios de hipoglucemia relacionados con la administración de empagliflozina es semejante al del placebo. Sólo se ha observado incremento en la frecuencia de infecciones genitales asociadas con el tratamiento con empagliflozina.

En un estudio preclínico, el tratamiento con empagliflozina se asoció con mayor preservación de la masa y de la función de las células  $\beta$  en comparación con liraglutida y glimepirida.



En pacientes con alteración de la función renal o hepática no es necesario ajustar la dosis de empagliflozina; sin embargo, con alteración de la función renal avanzada disminuye la efectividad de este fármaco.

El tratamiento con empagliflozina es eficaz para el control de las variables aceptadas por consenso para la disminución del riesgo cardiovascular; es decir, la reducción de las cifras de presión arterial y del peso corporal, efectos acompañados por elevación del colesterol HDL y disminución en las concentraciones de triglicéridos.

Hay estudios en curso para evaluar la seguridad cardiovascular de empagliflozina, por lo que este fármaco es el primer iSGLT<sub>2</sub> que mostrará datos acerca del riesgo cardiovascular total.

## REFERENCIAS

1. Triplitt C, Cersosimo E, DeFronzo RA. Pioglitazone and alogliptin combination therapy in type 2 diabetes: a pathophysiologically sound treatment. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:671-690.
2. Plaisance V, Waeber G, Regazzi R, Abderrahmani A. Role of microRNAs in islet beta-cell compensation and failure during diabetes. *J Diab Res* 2014; article ID: 618652; 12 pages.
3. Matveyenko AV, Butler PC. Relationship between  $\beta$ -cell mass and diabetes onset. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:23-31.
4. Ampudia-Blasco FJ. Fallo celular beta y progresión de la diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr* 2003;50:274-279.
5. Neumiller JJ. Empagliflozin: a new sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Context* 2014;3:212262; doi: 10.7573/dic.212262.
6. Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:213-225.
7. Sarashina A, Koiwai K, Seman LJ, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in healthy Japanese subjects. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013;28:213-219.
8. Hummel CS, Lu C, Liu J, et al. Structural selectivity of human SGLT inhibitors. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012;302:C373-C382.
9. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. FDA Briefing Document NDA 204042, Invokana® (canagliflozin), tablets. FDA, January 10, 2013.
10. Heise T, Seman L, Macha S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of multiple rising doses of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2013;4:331-345.
11. Kanada S, Koiwai K, Taniguchi A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of 4 weeks' treatment with empagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Invest* 2013;4:613-617.
12. Hansen HH, Jelsing J, Hansen F, et al. The SGLT-2 inhibitor empagliflozin preserves beta cell mass and restores glucose homeostasis in the male diabetic ZDF rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; pii: jpet.114.213454.
13. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014;124:499-508.
14. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:28; doi: 10.1186/1475-2840-13-28.
15. Ring A, Brand T, Macha S, et al. The sodium glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin does not prolong QT interval in a thorough QT (TQT) study. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:70 (epub ahead of print).
16. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al; The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2013;31:1281-1357.
17. Hach T, Gerich J, Salsali A, et al. Empagliflozin improves glycaemic parameters and several cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes (T2DM): pooled data from four pivotal phase III trials. European Association for the Study of Diabetes (ESDD) 49<sup>th</sup> Annual Meeting 2013 (September 23-27, Barcelona, Spain), poster 943.