











# Características diferenciales del empagliflozin en el tratamiento de la diabetes mellitus

*Differential characteristics of empagliflozin in the treatment of diabetes mellitus*

 Vicente David Aguilera Moreira, MD, MgSc<sup>1</sup>  María Dennys Mendieta González, MD<sup>2</sup>  Adriana Victoria López Pino, MD<sup>3</sup>  David Sebastián Tapia Mena, MD<sup>4</sup>  Virginia Zeneida Caisa Villacrés, MD<sup>5</sup>  Karen Michel Revelo Benavides, MD<sup>6</sup>  Carla María Araujo Egas, MD<sup>7</sup>  Estefanía Carolina Santamaría Loza, MD<sup>8,11,12</sup>  Melquisedec Abraham Velásquez Gutiérrez, MD<sup>9</sup>  Luis Marcelo Villalobos Quinchuela, MD<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Médico General/ Magister en Salud y Seguridad Ocupacional, Conversa SA y Centro de Medicina -Integral.

<sup>2</sup>Médico General, Clínica Virgen de Monserrate.

<sup>3</sup>Médico Cirujano Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

<sup>4</sup>Médico General, Hospital General Docente de Calderón.

<sup>5</sup>Médico General Hospital General de Ibarra.

<sup>6</sup>Médico General, Centro de Salud Tufiño.

<sup>7</sup>Médico General, Centro de Salud Fajardo.

<sup>8</sup>Magister en Salud y Seguridad Ocupacional. Especialista en Medicina Estética.

<sup>9</sup>Médico General. Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal del Cantón de Manta.

<sup>10</sup>Centro Médico San José La Ecuatoriana

<sup>11</sup>Médico Residente de la Maternidad Isidro Ayora

<sup>12</sup>Técnico Docente de la Universidad de Las Américas. Quito. Ecuador.

\*Autor de correspondencia: Vicente David Aguilera Moreira. Médico General/ Magister en Salud y Seguridad Ocupacional, Conversa SA y Centro de Medicina Integral. República del Ecuador.

Correo electrónico: [vicentedavid92@hotmail.com](mailto:vicentedavid92@hotmail.com)

Received/Recibido: 02/24/2021 Accepted/Aceptado: 03/15/2021 Published/Publicado: 04/10/2021 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.5514033>

## Abstract

**E**n la actualidad, la diabetes mellitus (DM) es responsable de una proporción importante del total de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, y se vincula con una carga económica muy severa además de pérdidas invaluable de esperanza y calidad de vida, siendo una condición altamente incapacitante, especialmente en estadios tardíos. Ante este panorama alarmante, recientemente se ha introducido una clase farmacológica de antidiabéticos orales, los inhibidores de SGLT2, entre los cuales se halla el empagliflozin (EMP). Debido a sus resultados excepcionales en términos de eficacia y seguridad, estos medicamentos han gozado de una rápida aceptación en los esquemas de tratamiento de la DM. La mayor ventaja de estos fármacos es su mecanismo de acción independiente de la insulina, lo cual permite su implementación versátil en un espectro amplio de pacientes en distintos puntos de la historia natural de la DM. Además, ofrecen beneficios adicionales como reducciones en la presión arterial y el peso corporal, entre otros. Se destacan además por su bajo riesgo de hipoglicemia en comparación con otros tratamientos farmacológicos para la DM. Si bien los resultados clínicos con distintos miembros de esta familia son relativamente homogéneos, los hallazgos de algunas investigaciones han sugerido la existencia de puntos distintivos para algunas de estas moléculas. Por lo tanto, en esta revisión se exploran las características diferenciales del EMP para su uso en el tratamiento de la DM.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus, empagliflozin, inhibidores de SGLT2, presión arterial, peso corporal.

## Resumen

**A**t present, diabetes mellitus (DM) is responsible for a large proportion of the total morbidity and mortality worldwide, and is linked with a very severe economic burden as well as invaluable losses in life expectancy and quality, being a highly incapacitating disease, especially in later stages. Upon this alarming panorama, a new pharmacologic class of oral antidiabetic drug has been recently introduced: SGLT2 inhibitors, among which empagliflozin (EMP) stands. Due to their exceptional results in terms of efficacy and safety, these drugs have attained rapid acceptance in treatment guidelines for DM. The greatest advantage of these agents is their mechanism of action independent of insulin physiology, which allows their versatile implementation in a wide spectrum of patients at various points of the natural history of DM. In addition, they offer benefits such as reductions in blood pressure and body weight, among others. They also stand out due to their low risk of hypoglycemia in comparison with other pharmacological treatments for DM. Although clinical outcomes with various member of this family are relatively homogeneous, findings from key research have suggested the existence of distinctive features for some of these molecules. Therefore, in this review we explore the differential characteristics of EMP for their use in the treatment of DM.

**Keywords:** Diabetes mellitus, empagliflozin, SGLT2 inhibitors, blood pressure, body weight.

Las enfermedades crónicas no transmisibles constituyen un reto abrumador para la salud pública en la actualidad, siendo responsables de una proporción importante del total de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Entre estas se encuentra la diabetes mellitus (DM), cuya prevalencia global se sitúa alrededor de 10%, correspondiendo a aproximadamente 415 millones de casos<sup>1</sup>. Un agravante importante en este sentido es que la DM exacerba y actúa como factor de riesgo para un extenso grupo de enfermedades concomitantes, entre las cuales destaca la enfermedad cardiovascular, que ocupa el primer puesto en morbimortalidad a nivel mundial<sup>2</sup>. Como consecuencia, la DM se vincula con una carga económica muy severa, además de pérdidas invaluable de esperanza y calidad de vida, siendo una condición altamente incapacitante, especialmente en estadios tardíos<sup>3</sup>.

Un dato alarmante en este escenario es que apenas la mitad de los pacientes diabéticos logran alcanzar las metas de control metabólico con los esquemas terapéuticos. Esto resalta las falencias del repertorio farmacológico actualmente disponible para el tratamiento de la DM<sup>4</sup>. No obstante, se ha suscitado un influjo importante de investigación en este campo, entre cuyos logros se halla la introducción de una nueva clase farmacológica, los inhibidores del co-transportador de Na<sup>+</sup>/glucosa 2 (SGLT2i)<sup>5</sup>. Estas drogas —entre las cuales se encuentran el empagliflozin (EMP), canagliflozin, dapagliflozin y otras— representan una bocanada de aire fresco al panorama actual en la terapia antidiabética debido a su mecanismo de acción notablemente diferente al resto de fármacos antidiabéticos orales (FAO), y sus resultados excepcionales en términos de eficacia y seguridad<sup>6</sup>.

Como resultado, los SGLT2i, también denominados “gli-flozinas”, han gozado de una rápida aceptación en los esquemas de recomendaciones formales para el tratamiento de la DM, incluso llegando a sustituir la posición actual de otros FAO de amplia utilización<sup>7</sup>. Si bien los resultados clínicos con distintos miembros de esta familia son relativamente homogéneos, los hallazgos de algunas investigaciones han sugerido la existencia de puntos distintivos en algunas de estas moléculas. Sin embargo, los criterios para la selección de un SGLT2i específico en la práctica no han sido esclarecidos<sup>8</sup>. Por lo tanto, en esta revisión se exploran las características diferenciales del EMP para su uso en el tratamiento de la DM.

### Farmacodinámica y farmacocinética del empagliflozin

Como indica su clasificación, los SGLT2i ejercen sus efectos a través de la inducción de glucosuria causada por el bloqueo del SGLT2. Esta proteína es un co-transportador de alta capacidad y baja afinidad que se localiza principalmente en la membrana apical de las células epiteliales en

los segmentos S1 y S2 del túbulo proximal en la nefrona<sup>9</sup>. Allí, el SGLT2 se encarga de aproximadamente 90% de la reabsorción renal de glucosa. En la DM, se ha detectado una regulación en alza muy prominente de la expresión de SGLT2, lo cual resalta su potencial como diana farmacológica en estas condiciones<sup>10</sup>. En contraste, el SGLT1 es un co-transportador de baja capacidad y alta afinidad, ubicado predominantemente en el segmento S3 del túbulo proximal, que media el resto de la reabsorción renal de glucosa. El SGLT1 también es expresado en cantidades importantes en los enterocitos, donde median la absorción de la glucosa obtenida en la dieta<sup>11</sup>. En presencia de bloqueo de SGLT2, el SGLT1 puede incrementar de manera compensatoria su capacidad de reabsorción para cubrir hasta un 30-50% de la glucosa filtrada en el riñón<sup>12</sup>.

Normalmente, los riñones pueden filtrar y reabsorber eficazmente un estimado de 180 g de glucosa por día. Esta capacidad se ve incrementada patológicamente en la DM, contribuyendo al mantenimiento de la hiperglicemia. Cuando la capacidad de reabsorción de glucosa es superada, aparece la glucosuria como mecanismo adaptativo para reducir la hiperglicemia<sup>13</sup>. Al antagonizar al SGLT2, el EMP y las otras moléculas en esta clase promueven un descenso en el umbral de glicemia requerido para la glucosuria. Este mecanismo independiente de la fisiología de la insulina diferencia a los SGLT2i del resto de los FAO<sup>14</sup>. Sin embargo, se ha observado que el tratamiento con estas drogas se relaciona con reducción de la resistencia a la insulina, con mayor captación periférica de la glucosa. A la vez, esto reduce la glucotoxicidad en numerosos sistemas orgánicos, generando resultados beneficiosos<sup>15</sup>.

De igual manera, los SGLT2i han demostrado otros efectos farmacológicos interesantes en el riñón, estas drogas se asocian con una disminución de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) a corto plazo. Esto se ha atribuido a cambios inmediatos en la modulación del tono de las arteriolas en la nefrona<sup>16</sup>. El resultado neto de este efecto es nefroprotector, puesto que disminuye la albuminuria y el consumo de oxígeno renal, previniendo la muerte celular en distintas estructuras en la nefrona<sup>17</sup>. Si bien existe una tendencia al retorno a la línea de base o un incremento en la TFGe a largo plazo, la nefroprotección parece persistir en tanto estos cambios promueven la expresión de los factores inducidos por hipoxia HIF-1 e HIF-2, que preservan la estructura tubular y promueven la secreción de eritropoyetina<sup>18</sup>. Los SGLT2i también han mostrado capacidad moduladora de la hemodinamia, confirmando una reducción significativa de la presión arterial sistólica (PAS). Esto parece ocurrir como consecuencia del impacto de la diuresis y natriuresis potenciada en el aparato yuxtglomerular, la contracción de la volemia y la pérdida de peso corporal (PC) promovida por estos fármacos<sup>19</sup>.

El EMP es administrado vía oral, y puede bloquear la actividad del SGLT2 de manera competitiva y altamente selectiva en comparación con los otros SGLT2i, exhibiendo una selectividad 2500 veces mayor para SGLT2 en comparación con SGLT1<sup>20</sup>. Tras su consumo, el EMP es absorbido

rápido, de manera proporcional a la dosis, alcanzado las concentraciones pico en alrededor de 1-2,1 horas y con una vida media terminal de hasta 13,1 horas<sup>21</sup>. La absorción de EMP no parece ser modificada por los alimentos, sin cambios significativos en la biodisponibilidad al administrarse con comidas hipercalóricas y con alto contenido graso<sup>22</sup>. En individuos sanos, el EMP muestra una unión a proteínas plasmáticas de 86,2%, con un volumen de distribución estimado de 73,8 L. La biotransformación del EMP en humanos ocurre primariamente a través de glucuronidación hepática, sin producción de metabolitos activos, los cuales corresponden a menos del 10% del total de droga circulante. Alrededor del 54,4% de las dosis de EMP son excretadas en la orina y la mitad de esta proporción corresponde a la droga sin cambios<sup>23</sup>. Se ha sugerido reducir las dosis de EMP en los pacientes con una TFGe entre 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y no se recomienda su uso cuando esta desciende por debajo de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> <sup>24</sup>.

### El empagliflozin en la práctica: eficacia y seguridad

La utilidad del EMP ha sido analizada en numerosos escenarios clínicos. Este fármaco ha demostrado ser altamente eficaz como monoterapia, como los demostrados en el reporte de Ferannini y cols.<sup>25</sup>, donde se comparó el uso de EMP en dosis de 5 mg, 10 mg o 50 mg versus placebo o tratamiento con metformina durante 12 semanas en pacientes sin ningún tratamiento previo, o luego de 4 semanas de haber suspendido su tratamiento. En el grupo tratado con EMP se hallaron decrementos dosis-dependientes de la HbA1C, la glicemia en ayuno (GA) y el ácido úrico sérico. La incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos, situada alrededor del 30%. Entre estos, el principal fue la incidencia de infecciones del tracto urinario (ITU) con un riesgo significativamente mayor observado en los pacientes con EMP. Los efectos beneficiosos del EMP previamente comentados parecen aumentar en magnitud conforme se extiende el tiempo de tratamiento, como ha sido descrito en una población japonesa, tras su uso durante 52 semanas<sup>26</sup>. Además, en este contexto se hacen notorios los efectos pleiotrópicos del EMP como la reducción del PC, la PAS, la circunferencia abdominal, los triglicéridos y LDL-C. En este estudio se reportaron ITU en 1,1-2,6% de los pacientes, y la hipoglicemia sólo se describió en 5 pacientes del total de 532.

El EMP también se ha estudiado en combinación con varios FAO. En un análisis multicéntrico amplio de 52 semanas de duración que examinó la adición de EMP a esquemas terapéuticos pre-existentes con sulfonilureas, metformina, tiazolidinedionas, inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, inhibidores de la DPP-4 y meglitinidas. La inclusión del EMP se asoció con reducciones significativas de la HbA1C y GA, además de disminución de la PAS, el PC, el colesterol total, LDL-C, triglicéridos y ácido úrico sérico. Notoriamente, estos efectos tuvieron mayor magnitud en los grupos con EMP añadido en comparación con los grupos con metformina añadida. Los efectos adversos relacionados con la volemia fueron raros, y la frecuencia de hipoglicemia sólo fue marcadamente superior en los grupos con sulfo-

nilureas, oscilando entre 4,4-6,6%, mientras que la frecuencia de ITU se ubicó en 1,4-7,4%, siendo mayor en las mujeres<sup>27</sup>. En varios estudios clínicos-epidemiológicos, la adición de EMP al tratamiento con metformina ha demostrado ser similar a la adición de glibequiride y superior a la agregación de pioglitazona o linagliptina en términos de eficacia, con resultados de seguridad similares o mejores a estas drogas<sup>28</sup>.

La combinación de EMP con insulino terapia también ha mostrado ser ventajosa, vinculándose con mayor disminución de la HbA1C, la GA y el PC, además de permitir reducciones en las dosis de insulina. Sin embargo, no se detectaron disminuciones importantes de la PAS, los lípidos séricos o el ácido úrico en estos pacientes. Por otro lado, la adición de EMP no se asoció con mayor incidencia de hipoglicemia, pero sí de ITU<sup>29</sup>. Este perfil clínico de beneficios y desventajas parece mantenerse similar en los pacientes con DM más avanzada en tratamiento con insulina y metformina<sup>30</sup>.

El papel central del control glicémico para la reducción del riesgo cardiovascular es bien conocido. Aunque la evidencia en este sentido aún necesita de mayor tiempo para establecer el impacto del EMP en las metas a largo plazo, los datos preliminares son alentadores. El EMP es capaz de reducir la presión arterial, la rigidez arterial y la resistencia vascular<sup>31</sup>, esto se ve reflejado en el estudio EMPA-REG OUTCOME<sup>32</sup>, un ensayo clínico robusto multinacional que examinó los efectos de EMP 10 mg/día y 25 mg/día como monoterapia o añadido a tratamientos pre-existentes versus placebo durante un periodo de seguimiento promedio de 3,1 años. En este reporte se consiguió menor mortalidad cardiovascular, mortalidad por cualquier causa y hospitalización por falla cardíaca en los grupos tratados con EMP.

Otro punto resaltante es el papel del EMP en los pacientes con DM y enfermedad renal crónica (ERC), una complicación compleja y frecuente en esta población. El EMP parece comportarse de manera diferente en función de la severidad de la ERC. En los pacientes con ERC en Estadio 2, se reportan beneficios sobre la HbA1C, la PAS y la PC similares a los observados en la población sin ERC, aunque con menor magnitud. En el Estadio 3, no parece haber impacto sobre la HbA1C aunque se mantienen los otros efectos<sup>33</sup>. En el estudio EMPA-REG OUTCOME, los pacientes tratados con EMP mostraron un riesgo 39% menor de instalación o empeoramiento del deterioro renal, así como reducciones en los niveles de creatinina sérica, la iniciación de terapia de reemplazo renal y la mortalidad asociada a enfermedad renal<sup>34</sup>.

**E**n años recientes se ha acumulado un volumen importante de reportes preclínicos y clínicos en constante crecimiento en relación al EMP, que permiten delinear su utilidad clínica de manera clara. Este aspecto se centra en su eficacia comprobada para el control metabólico, con un excelente perfil de seguridad. No obstante, deben reconocerse las limitaciones del alcance de la información actual sobre este fármaco, concretamente en lo que respecta a sus efectos beneficiosos y adversos luego de varios años, así como el riesgo de ITU, que demanda mayor estudio.

A pesar de estas incertidumbres, son llamativas las virtudes mostradas por el EMP en la práctica clínica. La mayor ventaja que ofrece, junto con los otros SGLT2i, es su mecanismo de acción independiente de la insulina, lo cual permite su implementación en un espectro amplio de pacientes en distintos puntos de la historia natural de la DM, desde pacientes recién diagnosticados a aquellos con fracaso de las células beta pancreáticas que requieren de tratamiento con insulina y politerapia farmacológica. El EMP además brinda beneficios adicionales como la pérdida de peso, la disminución de la PAS, un bajo riesgo de hipoglicemia, y la reducción del riesgo cardiovascular y de complicaciones renovasculares. Por lo tanto, la utilidad práctica del EMP es vasta en el presente, y es posible que la investigación en el futuro revele roles clínicos adicionales más allá del control glicémico.

## Referencias

- Al-Lawati JA. Diabetes Mellitus: A Local and Global Public Health Emergency! *Oman Med J*. 15 de mayo de 2017;32(3):177-9.
- Leon BM, Maddox T. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015;6(13):1246-58.
- Baek RN, Tanenbaum ML, Gonzalez JS. Diabetes Burden and Diabetes Distress: The Buffering Effect of Social Support. *Ann Behav Med*. octubre de 2014;48(2):145-55.
- 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.
- Cuyper J, Mathieu C, Benhalima K. SGLT2-inhibitors: a novel class for the treatment of type 2 diabetes introduction of SGLT2-inhibitors in clinical practice. *Acta Clin Belg*. agosto de 2013;68(4):287-93.
- Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. noviembre de 2016;24(1):73-9.
- Pittampalli S, Upadyayula S, Mekala HM, Lippmann S. Risks vs Benefits for SGLT2 Inhibitor Medications. *Fed Pract Health Care Prof VA DoD PHS*. julio de 2018;35(7):45-8.
- Gomez-Peralta F, Abreu C, Lecube A, Bellido D, Soto A, Morales C, et al. Practical Approach to Initiating SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. octubre de 2017;8(5):953-62.
- 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*. enero de 2011;22(1):104-12.
- Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia*. octubre de 2018;61(10):2087-97.
- Spatola L, Finazzi S, Angelini C, Dauriz M, Badalamenti S. SGLT1 and SGLT1 Inhibitors: A Role to Be Assessed in the Current Clinical Practice. *Diabetes Ther*. febrero de 2018;9(1):427-30.
- Song P, Onishi A, Koepsell H, Vallon V. Sodium glucose cotransporter SGLT1 as a therapeutic target in diabetes mellitus. *Expert Opin Ther Targets*. septiembre de 2016;20(9):1109-25.
- Alsahli M, Gerich JE. Renal glucose metabolism in normal physiological conditions and in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. noviembre de 2017;133:1-9.
- van Bommel EJM, Muskiet MHA, Tonneijck L, Kramer MHH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney—From Mechanisms to Clinical Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 3 de abril de 2017;12(4):700-10.
- Kaneto H, Obata A, Shimoda M, Kimura T, Hirukawa H, Okauchi S, et al. Promising Diabetes Therapy Based on the Molecular Mechanism for Glucose Toxicity: Usefulness of SGLT2 Inhibitors as well as Incretin-Related Drugs. *Curr Med Chem*. 2016;23(27):3044-51.
- Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel S, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res*. marzo de 2015;12(2):90-100.
- Kalra S, Baruah MP, Sahay R. Medication counselling with sodium glucose transporter 2 inhibitor therapy. *Indian J Endocrinol Metab*. septiembre de 2014;18(5):597-9.
- Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. *J Clin Med Res*. diciembre de 2016;8(12):844-7.
- 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.
- 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.
- 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.
- Macha S, Jungnik A, Hohl K, Hobson D, Salsali A, Woerle HJ. Effect of food on the pharmacokinetics of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, and assessment of dose proportionality in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. noviembre de 2013;51(11):873-9.
- Jardiance (empagliflozin) prescribing information. Ridgefield, Connecticut: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals; 2014.
- Ndefo U, Anidiobi N, Basheer E, Eaton A. Empagliflozin (Jardiance):

- A Novel SGLT2 Inhibitor for the Treatment of Type-2 Diabetes. *P T.* 2015;40(6):364–368.
25. 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.
  26. Kadowaki T, Haneda M, Inagaki N, Terauchi Y, Taniguchi A, Koiwai K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin monotherapy for 52 weeks in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Adv Ther.* abril de 2015;32(4):306-18.
  27. Araki E, Tanizawa Y, Tanaka Y, Taniguchi A, Koiwai K, Kim G, et al. Long-term treatment with empagliflozin as add-on to oral antidiabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* julio de 2015;17(7):665-74.
  28. Munir KM, Davis SN. Differential pharmacology and clinical utility of empagliflozin in type 2 diabetes. *Clin Pharmacol Adv Appl.* 2016;8:19-34.
  29. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ, et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* octubre de 2015;17(10):936-48.
  30. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care.* julio de 2014;37(7):1815-23.
  31. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* diciembre de 2015;17(12):1180-93.
  32. 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.
  33. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* mayo de 2014;2(5):369-84.
  34. Mayer GJ, Wanner C, Weir MR, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Hantel S, et al. Analysis from the EMPA-REG OUTCOME® trial indicates empagliflozin may assist in preventing the progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes irrespective of medications that alter intrarenal hemodynamics. *Kidney Int.* agosto de 2019;96(2):489-504.