



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **Efectividad y seguridad de la dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Revisión bibliográfica sistemática**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2024

Autor: Inés Sánchez Casanova

Modalidad: Revisión bibliográfica sistemática

Tutor: Dr. José Antonio Picó Monllor

## ÍNDICE

<i>RESUMEN</i> .....	3
<i>ABSTRACT</i> .....	4
1. <i>INTRODUCCIÓN</i> .....	5
2. <i>OBJETIVO</i> .....	8
3. <i>METODOLOGÍA</i> .....	9
4. <i>RESULTADOS</i> .....	12
5. <i>DISCUSIÓN</i> .....	20
6. <i>CONCLUSIÓN</i> .....	27
7. <i>BIBLIOGRAFÍA</i> .....	28

## RESUMEN

### OBJETIVO:

Revisar la literatura científica disponible sobre la efectividad y seguridad de la dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

### MÉTODO:

Revisión bibliográfica sistemática de la literatura científica recogida en las bases de datos The Cochrane Library, Embase, MEDLINE (vía PubMed), Scopus, Web Of Science, hasta marzo de 2024. La ecuación de búsqueda se realizó mediante la utilización de los descriptores "Diabetes Mellitus, Type 1", "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors" y "Diabetic ketoacidosis", junto a la consulta de los campos de título y resumen con términos libres. La calidad de los artículos se evaluó mediante la guía CONSORT.

### RESULTADOS:

De las 177 referencias recuperadas, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron para la revisión 11 artículos. En los estudios se observaron múltiples beneficios como la reducción de la hemoglobina glicosilada y el peso corporal, además de efectos adversos como la cetoacidosis diabética.

### CONCLUSIÓN:

El uso de dapagliflozina en diabetes tipo 1 ofrece beneficios potenciales en control glucémico, pérdida de peso y calidad de vida, a pesar de los riesgos de cetoacidosis diabética asociados. Con una evaluación y monitorización cuidadosos para evitar la cetoacidosis diabética, podría ser una opción terapéutica valiosa para algunos pacientes, especialmente aquellos con glicemia no controlada o como coadyuvante en el mantenimiento de niveles normoglucémicos no satisfechos con los tratamientos convencionales.

No obstante, se requieren estudios adicionales a largo plazo para confirmar su efectividad y seguridad, y más investigaciones sobre la cetoacidosis diabética para establecer un protocolo de prevención óptimo.

### PALABRAS CLAVE:

Diabetes Mellitus tipo 1; Dapagliflozina; Inhibidores de SGLT2; Cetoacidosis diabética.

## **ABSTRACT**

### **OBJECTIVE:**

To review the available scientific literature on the effectiveness and safety of dapagliflozin in patients with type 1 diabetes mellitus.

### **METHOD:**

Systematic review of scientific literature gathered from The Cochrane Library, Embase, MEDLINE (via PubMed), Scopus, and Web of Science databases until March 2024. The search equation was conducted using the descriptors "Diabetes Mellitus, Type 1", "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors" and "Diabetic ketoacidosis" along with a query of the title and abstract fields with free terms. The quality of the articles was evaluated using the CONSORT guidelines.

### **RESULTS:**

Out of 177 references retrieved, after applying inclusion and exclusion criteria, 11 articles were selected for review. The studies observed multiple benefits such as reduction in glycosylated hemoglobin and body weight, along with adverse effects such as diabetic ketoacidosis.

### **CONCLUSION:**

The use of dapagliflozin in type 1 diabetes offers potential benefits in glycemic control, weight loss, and quality of life, despite the associated risks of diabetic ketoacidosis. With careful evaluation and monitoring to avoid DKA, it could be a valuable therapeutic option for some patients, especially those not satisfied with conventional treatments. However, additional long-term studies are needed to confirm its effectiveness and safety, as well as more research on DKA to establish an optimal prevention protocol.

### **KEYWORDS:**

Type 1 Diabetes Mellitus; Dapagliflozin; SGLT2 Inhibitors; Diabetic Ketoacidosis.

## 1. INTRODUCCIÓN:

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es un trastorno autoinmune provocado por el ataque del sistema inmunitario a las células beta productoras de insulina en los islotes pancreáticos, lo que generalmente resulta en una grave deficiencia o nula de insulina endógena <sup>[1,2]</sup>.

A nivel global, la prevalencia de la diabetes tipo 1 es de 9.5 por cada 10,000 personas, y la incidencia ha experimentado un rápido aumento en los últimos 50 años, estimándose actualmente en 15 por cada 100,000 personas por año. Representa aproximadamente el 5-10% de todos los casos de diabetes <sup>[3]</sup>.

En cuanto al tratamiento, la intervención principal es la administración exógena de insulina para reemplazar la endógena y mantener los niveles de glucosa en sangre en el rango fisiológico normal tanto como sea posible, y al mismo tiempo controlar la relación con los horarios de las comidas y los niveles de actividad. Los tratamientos típicos de sustitución de insulina incluyen varios componentes: insulina basal para controlar la gluconeogénesis y la cetogénesis antes de las comidas; insulina a la hora de las comidas para cubrir la ingesta de carbohidratos y otros macronutrientes. Así como insulina correctiva para tratar la hiperglucemia en caso de que ocurra <sup>[2,4]</sup>.

Estos regímenes se llevan a cabo mediante inyecciones múltiples o MDI (*Multiple Dose Injections*) de análogos de insulina basal subcutánea y análogos de insulina rápida o ultra-rápida para las comidas, o mediante la infusión continua de insulina subcutánea a través de una bomba, utilizando un análogo de insulina rápida administrada como insulina basal continua combinada con bolos manuales para las comidas <sup>[1,2]</sup>.

A pesar de que la terapia con insulina es esencial para las personas con DM1, alcanzar objetivos normoglucémicos solo con insulina resulta difícil debido a los riesgos de hipoglucemia. Además, la terapia con insulina a menudo se asocia con un aumento de peso no deseado, que puede empeorar la resistencia a la insulina, y no aborda otras anormalidades fisiopatológicas, como la disfunción de las células alfa. Además, no protege completamente a las personas del mayor riesgo de enfermedad cardiovascular u otras complicaciones <sup>[2,4]</sup>.

Las terapias complementarias buscan mejorar la terapia con insulina al abordar algunas de estas necesidades críticas no cubiertas. Entre ellas, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 o SGLT2i (*Sodium-Glucose Transport Protein 2 Inhibitors*) han despertado un interés considerable <sup>[2]</sup>.

La dapagliflozina, un miembro destacado de esta clase de fármacos ha sido objeto de estudios clínicos para evaluar su eficacia y seguridad en pacientes con diabetes tipo 1. Este medicamento, actúa reduciendo la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular en el túbulo proximal renal al mismo tiempo que reduce la reabsorción de sodio. Este proceso permite la excreción de glucosa a través de la orina produciendo una diuresis osmótica <sup>[5,6]</sup>. Este

mecanismo de acción complementa los efectos de la insulina en el cuerpo, lo que puede ayudar a reducir los niveles de glucosa en sangre de manera más efectiva, especialmente en pacientes con diabetes tipo 1 que tienen resistencia a la insulina o fluctuaciones glucémicas difíciles de controlar [5-7].

El laboratorio AstraZeneca desarrolló y patentó este fármaco, y lo comercializó bajo el nombre de Forxiga<sup>®</sup>. Fue aprobado inicialmente en 2012 para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en adultos, posteriormente, en 2019, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó su uso en la diabetes tipo 1 como complemento al tratamiento de insulina en personas que presenten un índice de masa corporal (IMC) de al menos 27 kg/m<sup>2</sup> y cuya glicemia no esté controlada [7,8].

Los estudios realizados para aprobar esta indicación indicaron que utilizar dapagliflozina junto a la terapia con insulina ofrece mejor control glucémico, así como una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares, pérdida de peso y disminución de la presión arterial. Sin embargo, un posible efecto adverso podría ser la aparición de cetoacidosis diabética o DKA (*Diabetic KetoAcidosis*), por lo que podría requerir una monitorización más frecuente [7-10].

Más tarde se añadieron las indicaciones para insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida y para enfermedad renal crónica, y unos meses después en 2021 tanto la EMA como el gobierno de Reino Unido retiraron la indicación del Forxiga 5 mg para la diabetes tipo 1 por decisión del laboratorio AstraZeneca [7,11,12].

El mismo, en el año 2021 anunció que la retirada de la indicación para pacientes con diabetes mellitus tipo 1 “no estaba relacionada con preocupaciones de seguridad”, aunque destacaba un “aumento en el riesgo de cetoacidosis diabética asociado a los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2)” en personas con esta condición [11,12,15].

La DKA es una complicación grave de la diabetes que sucede cuando el cuerpo no tiene suficiente insulina para permitir que el azúcar en la sangre ingrese a las células para usarlo como energía, lo que lleva a la descomposición de las grasas y la producción de cetonas como fuente de energía alternativa. Se caracteriza por niveles altos de cetonas en la sangre, lo que provoca acidosis y desequilibrio electrolítico [13,14].

La compañía señaló que esta situación podría generar “confusión” entre los médicos que utilizan el medicamento para tratar diversas indicaciones adicionales para las cuales está aprobado. Sin embargo, la organización benéfica “JDRF International” sugirió que las preocupaciones sobre la seguridad no fueron el único motivo para la retirada de dapagliflozina para la diabetes tipo 1 en Europa [15]. Se planteó la posibilidad de que AstraZeneca no deseaba arriesgar ingresos de indicaciones más lucrativas, como la diabetes tipo 2, que cuenta con una población de pacientes mucho mayor, debido a las posibles inquietudes de

los médicos que podrían abstenerse de recetar el medicamento debido a preocupaciones sobre la DKA <sup>[15]</sup>.

Dada la falta de opciones de tratamiento efectivas aparte de las insulinas exógenas para la DM1 y el hecho de que muchos pacientes se estaban beneficiando del tratamiento con dapagliflozina antes de que se retirara la indicación para DM1 de la ficha técnica, resulta de interés examinar tanto los beneficios como los riesgos de su uso <sup>[2]</sup>. Comparar esta opción de la dapagliflozina como terapia complementaria al tratamiento de insulina exógena con el tratamiento exclusivo de insulina exógena permitiría determinar si existen diferencias significativas en las reacciones adversas y si estas son lo suficientemente importantes como para desaconsejar el uso de este medicamento.



## 2. OBJETIVO:

Con todo lo anteriormente expuesto, el objetivo principal de este trabajo es revisar la literatura científica disponible sobre la efectividad y seguridad de la dapagliflozina en pacientes con DM1, teniendo en cuenta la incidencia de efectos adversos como la cetoacidosis diabética, así como evaluar su eficacia en parámetros clínicos relevantes.



### 3. METODOLOGÍA:

#### Diseño y obtención de los datos:

En este artículo se consultaron las siguientes bases de datos para realizar una revisión bibliográfica sistemática de la literatura: MEDLINE (vía PubMed), Embase, Cochrane Library, Scopus y Web of Science (WOS).

#### Tratamiento de la información:

Para definir los términos de la búsqueda, se consultó el Thesaurus desarrollado por la U.S. National Library of Medicine llamado MeSH (*Medical Subject Headings*), considerándose adecuados: "Diabetes Mellitus, Type 1", "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors" y "Diabetic ketoacidosis".

Se manejaron, tanto los descriptores MeSH como en "términos de búsqueda" los campos de título y resumen.

A continuación, se procedió a la búsqueda en las diferentes bases de datos con las siguientes ecuaciones de búsqueda y filtros:

Tabla de ecuaciones y filtros	
Base de datos	Ecuación y filtros
<b>MEDLINE</b>	((diabetes mellitus, type 1[MeSH Terms]) OR (diabetes mellitus, type 1[Title/Abstract]) AND (("Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[Mesh]) OR ("sodium glucose transporter 2 inhibitors"[All Fields]) OR ("diabetic ketoacidosis"[MeSH Terms])) AND ((dapagliflozin[Supplementary Concept]) OR (dapagliflozin[Title/Abstract]) OR (Forxiga[Title/Abstract])))  <b>Filtros:</b> Clinical Trial o Randomized Controlled Trial y en humanos
<b>Embase</b>	'insulin dependent diabetes mellitus'/exp AND ('dapagliflozin'/exp OR dapagliflozin:ti,ab,kw)

	<b>Filtros:</b> AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND 'human'/de
<b>Cochrane Library</b>	MeSH Descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] and (Title-Abs-Key ("dapagliflozin") or Title-Abs-Key ("forxiga") and Title-Abs-Key ("human")) <b>Filtros:</b> Limit to trials
<b>Scopus</b>	TITLE-ABS-KEY ( diabetes AND mellitus AND type 1 ) AND ( TITLE-ABS-KEY ( dapagliflozin ) OR TITLE-ABS-KEY ( forxiga ) ) AND TITLE-ABS-KEY ( humans ) AND TITLE-ABS-KEY ( ketoacidosis ) AND TITLE-ABS-KEY ( dka ) AND NOT TITLE ( diabetes AND mellitus AND type 2 ) AND TITLE-ABS-KEY ( safety )  <b>Filtros:</b> AND ( EXCLUDE ( DOCTYPE , "re" ) )
<b>Web of Science (WOS)</b>	((((((TS=(diabetes mellitus type 1)) AND (TS=(dapagliflozin)) OR TS=(forxiga))) AND TS=(human)) NOT TI=(diabetes mellitus type 2)) AND TS=(ketoacidosis)) AND TS=(safety)) AND TS=(DKA)  <b>Filtros:</b> NOT Document Types: Review Article

Tabla 1: Tabla de ecuaciones de búsqueda y filtros.

### Selección de los artículos:

En la presente revisión sistemática se seleccionaron los artículos de interés siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Como criterios de inclusión, se tuvieron en cuenta los artículos que son ensayos clínicos en los que se estudia el uso de la dapagliflozina en combinación con la terapia de insulina, utilizar sujetos humanos con DM1 sin restricción de edad, y estar redactados en inglés o en español.

Por otro lado, para los criterios de exclusión, se descartaron los artículos que cumplían las siguientes características: estudios observacionales, revisiones, análisis, reportes de casos,

estudios en animales o en sujetos con otras patologías, ensayos clínicos en los que se usen otros medicamentos o la dapagliflozina en combinación con otros medicamentos y artículos cuyo texto completo no estaba disponible.

#### Evaluación de la calidad metodológica:

La calidad metodológica de los artículos seleccionados se evaluó utilizando la guía CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) <sup>[16]</sup>. Esta guía consta de 25 ítems, donde cada artículo recibió una puntuación de "0" si no cumplía con el ítem, "1" si lo cumplía, "X" si el ítem no era pertinente y "0,5" por cada subítem cuando el ítem estaba dividido en dos. Los datos recopilados según la guía CONSORT se registraron en una tabla que incluía todos los artículos seleccionados.

#### Extracción de los datos:

Los datos recopilados de los distintos ensayos clínicos se resumieron en una tabla, recogiendo las variables siguientes: apellido del primer autor, año, diseño, país, participantes, objetivo, periodo, intervención y resultados.



## 4. RESULTADOS:

En la presente revisión sistemática se exploraron las bases de datos Medline (n= 21), Scopus (n= 45), Embase (n= 57), Web Of Science (n= 34) y Cochrane Library (n= 20) obteniéndose un total de 177 artículos.

De todos los artículos se eliminaron 68 duplicados, dejando 109 artículos, de los cuales se descartaron 86 quedando 23 cribados y tras una segunda selección, descartamos otros 12 para quedarnos finalmente con 11 que cumplían los criterios de inclusión y exclusión anteriormente mencionados en nuestra revisión.

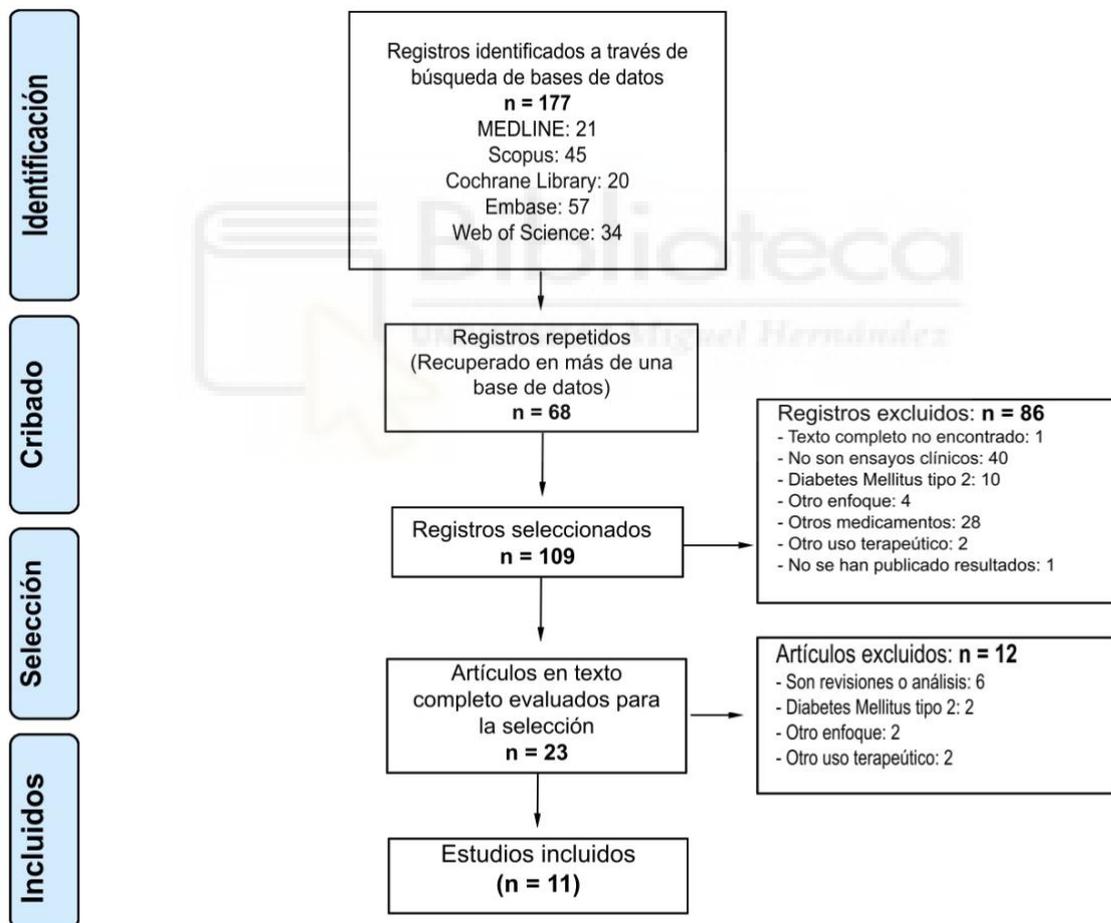


Figura 1. Diagrama de flujo. Modificación de la versión de la Declaración PRISMA <sup>[17]</sup>.

Tabla 2. Resumen de los artículos incluidos.

Autor, año	Diseño	País	Participantes /Edad	Periodo	Intervención realizada	Resultados
<b>Araki, 2020</b> [18]	Ensayo clínico no controlado, aleatorizado, paralelo y abierto.	Japón	n=151 (18-75 años). Gt: 5 mg (n= 76, 56,5% H) ; edad promedio 47.7 ± 12.9 Grupo Gt: 10 mg (n=75, 44% H); edad promedio 48.9 ± 12.9	52 semanas + 4 semanas de seguimiento.	Administración de DA de 5 mg o de 10 mg en combinación con terapia de insulina.	Se redujeron los niveles de HbA1c, los niveles de glicocalbúmina, la DTID y el peso corporal. El 9,2% (5 mg) y el 4% (10 mg) experimentaron un efecto adverso grave. DKA: n=2 (5 mg); n=1 (10 mg)
<b>Blester, 2017</b> [19]	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, cruzado y doble ciego.	Alemania	n=33 (14 H y 19 M); edad promedio 16 años.	2 días	Gt: Una dosis única de 10 mg DA junto a terapia de insulina. Gp: Placebo junto a terapia de insulina.	La DTID se redujo significativamente con la DA. Sin cambios significativos en la necesidad de insulina postprandial con la DA/placebo. La DA incrementó significativamente la excreción de glucosa en orina y el nivel medio de β-hidroxibutirato. Ningún efecto adverso grave
<b>Blester, 2021</b> [20]	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, cruzado y doble ciego.	Alemania	n=30 (11 H y 19 M). Subgrupo adolescentes(n=15); 12-17 años Subgrupo adultos (n=15); 18-20 años	4 semanas	Gt: 10 mg DA 2 veces al día junto a terapia de insulina. Gp: Placebo 2 veces al día junto a terapia de insulina.	La DA incrementó significativamente el tiempo en rango y la excreción urinaria de glucosa. Elevó los niveles de β-hydroxibutirato pero dentro de los valores normales. La DA redujo significativamente la variabilidad glucémica y la DTID. Ningún efecto adverso grave.
<b>Boeder, 2022</b> [21]	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, cruzado y doble ciego.	USA	n=23 (10 H y 13 M);28-52 años.	12 semanas	Gt: 5 mg DA 1 vez al día junto a terapia de insulina. Gp: Placebo 1 vez al día junto a terapia de insulina.	La DA redujo significativamente la DTID. No hubo cambios significativos ni en el % de tiempo de hipoglucemia ni en el peso corporal.
<b>Dandona, 2018</b> [22]	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, paralelo y doble ciego.	17 países	n=833 (18-75 años) Gt: 5 mg (n=277) Gt: 10 mg (n=296) Gp: (n=260)	52 semanas	Gt: 5 mg DA 1 vez al día junto a terapia de insulina. Gt: 10 mg DA 1 vez al día junto a terapia de insulina. Gp: Placebo 1 vez al día junto a terapia de insulina.	Ambas dosis de DA redujeron significativamente la HbA1c, la DTID y el peso corporal y aumentan la estabilidad glucémica. No se incrementó el riesgo de hipoglucemia. Más casos de infecciones genitales y DKA con la DA.

<b>Dandona, 2017</b> [23]	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, paralelo y doble ciego.	17 países	n=778 (18-75 años) Gt 5 mg: (n=259 43% H ;41.9 (14.1)  Gt 10 mg: (n=259 50% H ;42.7 (14.1)  Gp: (n=260 51% H ;42.7 (13.6)	24 semanas	Gt: 5 mg DA 1 vez al día junto a terapia de insulina. Gt: 10 mg DA 1 vez al día junto a terapia de insulina. Gp: Placebo 1 vez al día junto a terapia de insulina.	Ambas dosis de DA en comparación con el placebo reducen significativamente la HbA1c, la DTID y el peso corporal, y aumentan los cambios medios ajustados en la glucosa media diaria y la estabilidad glucémica. Mayor número de casos de infecciones genitales en los grupos de tratamiento con DA. Los casos de DKA fueron similares en los tres grupos.
<b>Henry, 2015</b> [24]	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, paralelo y doble ciego.	USA	n=70 Gt: 1 mg n=13 38.5% H ;33.7 (9.1) Gt: 2.5 mg n=15 73,3% H ;35.7 (13.9) Gt: 5 mg n=14 57,1% H ;34.8 (14.0) Gt: 10 mg n=15 53,3% H ;37.5 (15.2) Gp: n=13 61,5% H ;34.5 (12.2)	2 semanas	Gt: 1 mg DA 1 vez al día junto a terapia de insulina. Gt: 2,5 mg DA 1 vez al día junto a terapia de insulina. Gt: 5 mg DA 1 vez al día junto a terapia de insulina. Gt: 10 mg DA 1 vez al día junto a terapia de insulina. Gp: Placebo 1 vez al día junto a terapia de insulina.	La DA incrementó la excreción urinaria de glucosa. Se redujo la variabilidad glucémica y la DTID, especialmente con las dosis de 5 y 10 mg. No hubo cambios en el peso corporal. No hubo casos de efectos adversos graves ni DKA.
<b>Herring, 2020</b> [25]	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, cruzado y doble ciego.	Reino Unido	n=12 (4 H y 8 M).	7 días	Gt: 10 mg DA una vez al día en ausencia de la terapia de insulina.  Gp: Placebo una vez al día en ausencia de la terapia de insulina.	La DA incrementó la excreción urinaria de glucosa y redujo significativamente la concentración de glucosa en plasma. Los pacientes con IMC<27 kg/m2 tuvieron mayor concentración de insulina en plasma y por tanto niveles menores de cetonas.
<b>Mathieu, 2018</b> [26]	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, paralelo y doble ciego.	USA, Suecia, Bélgica, Canadá, Reino Unido y Japón.	n=813 Gt: 5 mg n=271 43.5% H ;42.7 (13.35) Gt: 10 mg n=270 44,8% H ;42.4 (12.8) Gp: n=272 43,8% H ;43.0 (13.73)	24 semanas	Gt: 5 mg DA 1 vez al día junto a terapia de insulina. Gt: 10 mg DA 1 vez al día junto a terapia de insulina. Gp: Placebo 1 vez al día junto a terapia de insulina.	Ambas dosis de DA redujeron significativamente la HbA1c, la DTID y el peso corporal, y aumentó la glucosa intersticial y el tiempo en el rango glucémico objetivo. Hubo más casos de infecciones genitales, de efectos adversos graves y de DKA con la DA.

<b>Melmer, 2018</b> [27]	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, cruzado y doble ciego.	Austria	n=12 (100% H)	6 días	Gt: 10 mg DA 1 vez al día junto a terapia de insulina.  Gp: Placebo 1 vez al día junto a terapia de insulina.	La DA aumentó la excreción urinaria de glucosa y la concentración de cuerpos cetónicos en plasma.
<b>Van Meijel, 2021</b> [28]	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, cruzado y doble ciego.	Países Bajos	15 pacientes con DM1 e hipoglucemia; 40% H; edad promedio= 49.7 ± 14.6	18 semanas	Gt: 10 mg DA 1 vez al día junto a terapia de insulina.  Gp: Placebo 1 vez al día junto a terapia de insulina.	La DA redujo significativamente la HbA1c y la variabilidad glucémica y no incrementó la hipoglucemia. No hubo casos de DKA.

Tabla 2: Tabla resumen de los artículos incluidos. **H:** Hombres. **M:** Mujeres. **DA:** Dapagliflozina. **DKA:** Cetoacidosis diabética. **Gt:** Grupo tratamiento. **Gp:** Grupo placebo. **HbA1c:** Hemoglobina glicosilada. **DM1:** Diabetes Mellitus tipo 1. **DTID:** Dosis Total de Insulina Diaria.

Según se puede ver en la tabla los estudios seleccionados son muy recientes, ya que el más actual fue publicado en 2022 y el más antiguo en 2015, lo que indica una actualidad en la investigación sobre dapagliflozina en diabetes tipo 1. De los 11 estudios seleccionados el 27% es de 2018 [22,26,27], el 18% de 2017 [18,23], el 18% de 2020 [18,25], el 18% de 2021 [20,28], el 9% de 2015 [24] y el 9% de 2022 [21].

Respecto al idioma, todos los artículos seleccionados estaban publicados en inglés.

La procedencia de los estudios fue diversa ya que 8 de ellos fueron realizados en un solo país, siendo estos Estados Unidos [21,24], Alemania [19,20], Japón [18], Reino Unido [25], Austria [27] y Países Bajos [28]. Los estudios restantes fueron llevados a cabo en múltiples países simultáneamente [22,23,26].

La mayoría de los estudios son ensayos clínicos aleatorizados, controlados y con doble ciego [19-28], siendo 6 de ellos cruzados [19-21,25,27,28] y 5 paralelos [18,22-24,26], excepto uno que es un ensayo clínico aleatorizado no controlado y abierto [18].

Tabla 3. Evaluación de la calidad de los estudios mediante la guía CONSORT [16].

Referencia	Puntuación de cada ítem																									Total	%	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25			
Araki , 2020 [18]	1	1	1	1	1	1	0,5	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1	1	0	1	20	80%	
Biester , 2017 [19]	0,5	1	0,5	1	1	0,5	0	0	0	0	0,5	0	0,5	0	1	1	0,5	0	1	1	1	1	1	0	1	14	56%	
Biester , 2021 [20]	0,5	1	0,5	1	1	0,5	0	0,5	1	1	1	0,5	1	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1	1	0	1	20	80%	
Boeder , 2022 [21]	0,5	1	0,5	1	1	0,5	0	0	0	0	0,5	0,5	1	0	1	1	0,5	1	0	1	1	1	1	0	1	15	60%	
Dandona, 2018 [22]	0,5	1	0,5	1	1	0,5	0,5	1	1	1	1	0,5	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	20,5	82%	
Dandona, 2017 [23]	1	1	0,5	1	1	0,5	0,5	1	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	23	92%	
Henry , 2015 [24]	1	1	0,5	1	1	0,5	0	1	0	0	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	19,5	78%	
Herring , 2020 [25]	0,5	1	0,5	1	1	0,5	0,5	0	0	0	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	17,5	70%
Mathieu , 2018 [26]	1	1	0,5	1	1	0,5	0,5	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	20,5	82%	
Melmer , 2018 [27]	1	0,5	0,5	1	1	0,5	0	0	0	0	0,5	0,5	1	0	1	1	0,5	0	1	1	1	1	1	0	1	15	60%	
Van Meijel , 2021 [28]	0,5	0,5	0,5	1	1	0,5	0	1	1	1	1	0,5	1	0,5	1	1	0,5	0	1	1	1	1	1	1	0	18,5	74%	

La población de estudio de los artículos seleccionados consiste en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en una amplia gama de grupos de edad. La mayoría de los estudios incluyen pacientes adultos de 18 a 75 años, mientras que en los dos estudios de Biester et al. [19,20] incorporan a adolescentes y jóvenes adultos de 12 a 21 años.

En todos los estudios participan tanto hombres como mujeres [18-26,28] a excepción de uno en el que solo participan hombres [27].

El número de participantes por estudio es muy heterogéneo, siendo el estudio más pequeño de 12 pacientes [25,27] y el más grande de 833 pacientes [22].

Los estudios tienen una duración que varía considerablemente, desde tan solo 2 días hasta un máximo de 56 semanas.

En todos los estudios [19-28], excepto el de Araki et al. [18] que no fue controlado, se compararon una o varias dosis de dapagliflozina con placebo para evaluar los efectos del tratamiento.

El 45,4% de los ensayos investigaron una única dosis de 10 mg [19,20,23,27,28], mientras que el 9% estudió una dosis de 5 mg [21]. En el 27,3% de los estudios se evaluaron dos dosis diferentes: una de 5 mg y otra de 10 mg [18,22,23].

Además, en el estudio de Henry et al. [24] se investigaron cuatro dosis diferentes: 1 mg, 2,5 mg, 5 mg y 10 mg. En el estudio de Araki et al. [18], se administraron dosis de 5 mg y 10 mg, pero no se compararon con un placebo.

En todos los ensayos los pacientes continuaron con la terapia de insulina durante el tratamiento, a excepción del estudio de Herring et al. [25] en el que se les evaluó en ausencia de la terapia de insulina.

#### -Parámetros de efectividad.

En cuanto a parámetros de efectividad varios artículos demostraron una disminución significativa de la hemoglobina glicosilada (HbAc1) [18,22,23,26,28], y en tres de ellos la disminución de más del 0,5% de la HbAc1 sin riesgo de hipoglucemia fue estadísticamente significativa [18,22,26].

La dosis total diaria de insulina se vio significativamente reducida en respuesta al tratamiento en múltiples estudios [18-24,26] así como el peso corporal promedio de los participantes en los ensayos clínicos [18,22,23,26].

La glicocalbúmina, otro marcador de control glucémico a largo plazo mostró una reducción significativa en el estudio de Araki et al. [18], lo que sugiere una mejora en el control glucémico con el tratamiento.

Varios estudios [19,20,24,25,27] reportaron un incremento notable en la excreción de glucosa en la orina, lo que provocó una disminución significativa en la concentración de glucosa en plasma. El tiempo en rango [20,26], que se refiere al porcentaje de tiempo que los niveles de glucosa en sangre permanecen dentro de un rango objetivo, y la variabilidad glucémica [20,22-24,28], que se refiere a las fluctuaciones en los niveles de glucosa en sangre a lo largo del tiempo, se redujeron significativamente, lo que sugiere una mejora en la estabilidad glucémica.

Estos parámetros de efectividad se observaron en las cuatro dosis estudiadas en los ensayos clínicos seleccionados, siendo las dosis de 5 mg y 10 mg las que mayor efecto tenían con valores similares entre ellas.

#### -Parámetros de seguridad.

En cuanto a los parámetros de seguridad, se reportaron efectos adversos graves en varios ensayos [18,22,23,26], en dos de ellos estos fueron más frecuentes en pacientes tratados con la dosis de 5 mg que en los tratados con la dosis de 10 mg [18,26]. Estos efectos adversos considerados como graves fueron cetoacidosis diabética e hipoglucemia.

Se detectaron casos de cetoacidosis diabética en algunos de los ensayos clínicos [18,22,23,26], el porcentaje de pacientes afectados fue pequeño y en gran parte de los casos se determinó que la causa principal no estaba relacionada con el tratamiento de dapagliflozina si no con otros sucesos como el fallo en la bomba de insulina, la falta de administración de una dosis de insulina, consumo excesivo de alcohol y estrés.

Tabla resumen de casos de DKA				
causas principales de DKA	Araki, 2020 [18]	Mathieu, 2018 [22]	Dandona, 2018 [23]	Dandona, 2017 [26]
número total de pacientes con DKA	5 mg: 2(2,6%) 10 mg: 1(1,3%)	5 mg: 7(2,6%) 10 mg: 6(2,2%)	5 mg: 11(4%) 10 mg: 10(3,4%)	5 mg: 4(1%) 10 mg: 5(2%)
falta de una dosis de insulina	-	5 mg: 2 10 mg: 1	5 mg: 4 10 mg: 4	5 mg: 1 10 mg: 3
otros*	-	5 mg: 0 10 mg: 3	5 mg: 2 10 mg: 2	5 mg: 0 10 mg: 1
fallo en bomba de insulina	-	5 mg: 1 10 mg: 2	5 mg: 3 10 mg: 2	5 mg: 2 10 mg: 1

Tabla 4: \*estrés y consumo excesivo de alcohol.

Todos los pacientes que experimentaron cetoacidosis diabética se recuperaron con el tratamiento convencional, que incluyó la administración de fluidos e insulina por vía intravenosa, o en algunos casos, sin recibir ningún tratamiento adicional.

En el estudio de Melmer et al. [27] no hubo casos de cetoacidosis diabética, pero si se elevaron los niveles de cuerpos cetónicos, y en los dos estudios de Biester et al. [19,20] se elevaron los niveles de  $\beta$ -hidroxibutirato en sangre, el cual es el principal componente de los cuerpos cetónicos por lo que ambos son indicadores clave de la presencia de cetoacidosis diabética. En el estudio de Herring et al. [25] se estudió un subgrupo de personas con un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> que mostraron necesitar dosis de insulina más altas y presentaron concentraciones plasmáticas de insulina superiores en comparación con aquellas con un IMC  $< 27$  kg/m<sup>2</sup>, lo que resultó en niveles plasmáticos más bajos de cetonas. Esto puede ser clínicamente importante ya que sugiere que el mayor requerimiento de insulina en personas con un IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> podría reducir el riesgo de cetoacidosis inducida por la terapia con inhibidores del SGLT2.

Cabe destacar que en los tres estudios DEPICT (Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes) [22,23,26] hubo más casos de infecciones genitales en los pacientes tratados con dapagliflozina que en los tratados con placebo, especialmente en mujeres.

El resto de efectos adversos detectados en los ensayos tuvieron una frecuencia similar entre los grupos tratados con dapagliflozina y los tratados con placebo.

## 5. DISCUSIÓN:

En el análisis de los estudios seleccionados el uso de la dapagliflozina en pacientes con DM1 revela un panorama actualizado y diversificado en la investigación sobre este fármaco.

La recopilación de estudios recientes, desde 2015 hasta 2022, demuestra un interés creciente en comprender el potencial terapéutico de la dapagliflozina y nos permite obtener una visión actualizada y completa sobre la eficacia y seguridad de este tratamiento en esta población de pacientes.

La diversidad geográfica de los estudios seleccionados refleja una amplia representación internacional en la investigación sobre dapagliflozina en DM1. La realización de los ensayos clínicos en países como Estados Unidos, Alemania, Japón, Reino Unido, Austria y Países Bajos, entre otros, demuestra un interés global en la evaluación de este tratamiento y garantiza una amplia representatividad y la calidad de los resultados, ya que estos países ofrecen una amplia gama de recursos médicos y tecnológicos y una sólida base de datos demográficos y epidemiológicos.

La mayoría de los estudios incluidos son ensayos clínicos aleatorizados, controlados y doble ciego, lo que garantiza un alto nivel de rigurosidad metodológica en la recopilación de datos.

Los porcentajes obtenidos en los estudios seleccionados, siguiendo las directrices de la Guía CONSORT<sup>[16]</sup>, han arrojado valores elevados con una media del 74%, alcanzando un máximo del 92%, a excepción de tres estudios<sup>[19,21,27]</sup> con un porcentaje igual o inferior al 60%. Esta variabilidad sugiere una alta efectividad y confiabilidad en la mayoría de los resultados obtenidos.

La heterogeneidad en la población de estudio, que abarca desde adolescentes hasta adultos mayores, nos proporciona una visión integral de cómo la dapagliflozina puede afectar a diferentes grupos de edad dentro de la población con DM1. Asimismo, la inclusión equitativa de hombres y mujeres en la mayoría de los estudios asegura la representatividad de ambos sexos en los resultados obtenidos.

El análisis de los diferentes regímenes de dosificación de dapagliflozina de 1 mg, 2,5 mg, 5 mg y 10 mg, así como la comparación con placebo en la mayoría de los estudios, nos permite obtener una visión completa de los efectos del tratamiento en comparación con el estándar de atención actual.

La continuidad de la terapia de insulina durante el tratamiento con dapagliflozina en la mayoría de los estudios refleja la práctica clínica habitual y facilita la evaluación del impacto adicional de este fármaco en el control glucémico.

Es importante destacar que la variabilidad de la duración de los estudios puede influir en la interpretación de los resultados, ya que algunos estudios tuvieron una duración muy breve, de sólo unos pocos días, mientras que otros se extendieron hasta 56 semanas.

En cuanto a la eficacia del tratamiento, se observó una mejora significativa en varios parámetros relacionados con el control glucémico.

La reducción de la HbA1c en casi la mitad de los estudios <sup>[18,22,23,26,28]</sup>, incluso en más del 0,5% <sup>[18,22,26]</sup>, sin riesgo de hipoglucemia, sugiere un efecto beneficioso en el control a largo plazo de la glucemia. La disminución en los niveles de glicocalbúmina, otro marcador de control glucémico a largo plazo refuerza la idea de que la dapagliflozina puede contribuir significativamente a mejorar el control glucémico en pacientes con DM1, al igual que la reducción significativa en el tiempo fuera del rango glucémico objetivo y la disminución en la variabilidad glucémica indican una mejora en la estabilidad normoglucémica. Esto podría tener implicaciones positivas en la reducción del riesgo de complicaciones asociadas con fluctuaciones extremas en los niveles de glucosa en sangre. Además, la disminución de la dosis total diaria de insulina observada en los estudios <sup>[18-24,26]</sup> indica un efecto positivo adicional ya que esta reducción en la necesidad de insulina podría ser beneficiosa para los pacientes y su calidad de vida al reducir la carga de administración de insulina y potencialmente mejorar la adherencia al tratamiento <sup>[29]</sup>.

Otro aspecto importante y prometedor es el potencial efecto de la dapagliflozina en la pérdida de peso <sup>[18,22,23,26]</sup>. Muchos pacientes con diabetes tipo 1 luchan contra el control de peso debido a la interacción entre la insulina exógena y el metabolismo del cuerpo. La dapagliflozina puede ayudar a mitigar este problema al actuar como inhibidor del SGLT2, reduciendo la reabsorción de glucosa en los riñones, lo que lleva a una mayor excreción de glucosa en la orina. Esta pérdida de glucosa en forma de orina conduce a una reducción en la cantidad total de calorías absorbidas por el cuerpo, lo que puede resultar en una pérdida de peso gradual pero significativa. Estudios como los de Liakos A et al. <sup>[30]</sup>, Nicholson MK et al. <sup>[31]</sup> y Plosker GL et al. <sup>[32]</sup>, han mostrado la disminución tanto de la HbA1c como del peso corporal en pacientes con diabetes tipo 2.

Sin embargo, estos beneficios se deben sopesar con los riesgos asociados con el tratamiento. Se observaron efectos adversos graves, aunque en un número reducido de pacientes, como

cetoacidosis diabética e hipoglucemia, en varios estudios <sup>[18,22,23,26]</sup>. Además, se observaron otros eventos adversos, como el riesgo de infecciones genitourinarias <sup>[5,6,9]</sup> debido a la eliminación aumentada de glucosa en la orina, por lo que se deben tomar precauciones adicionales en este aspecto.

La retirada de la indicación de la dapagliflozina para pacientes con DM1 por parte de AstraZeneca no se atribuyó a preocupaciones de seguridad, pero se mencionó un aumento del riesgo de DKA asociado con los inhibidores del SGLT2 en este grupo de pacientes. El motivo dado para justificar la retirada fue que “podría generar confusión” entre los médicos que prescriben el medicamento para otras indicaciones aprobadas, como la diabetes tipo 2, la insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida, o la enfermedad renal crónica <sup>[11,12,15]</sup>. Estas indicaciones, las dos últimas aprobadas unos meses antes de la retirada para pacientes con DM1, son potencialmente más lucrativas y tienen un mayor número de pacientes por lo que se cree que esto motivó la retirada de la indicación para pacientes con DM1 <sup>[15,33]</sup>.

Los resultados proporcionados en este análisis revelan que hubo más casos de DKA en pacientes tratados con dapagliflozina en algunos ensayos clínicos, sin embargo, estos casos representan un porcentaje bajo del total de pacientes tratados.

Además, es importante destacar que, en la mayoría de los casos, la dapagliflozina no fue la causa directa de la DKA, sino que se atribuyó a otros factores, como fallos en la bomba de insulina, omisiones de dosis de insulina, estrés o consumo excesivo de alcohol, por lo que se podría reducir considerablemente el número de casos previniendo estos errores. Todos los pacientes afectados por la DKA se recuperaron satisfactoriamente con el tratamiento convencional, y no se registraron fallecimientos como consecuencia de estos episodios.

Es relevante señalar que los ensayos en los que se han detectado efectos adversos graves para determinar la seguridad del fármaco como la DKA han sido los ensayos que mayor duración han tenido de los seleccionados para la revisión. Por lo tanto, se requieren más investigaciones a largo plazo para confirmar los resultados y comprender mejor los posibles riesgos asociados con el uso de este fármaco.

Respecto a los niveles de cetonas, puede resultar clínicamente importante que las personas con un IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> presenten niveles más bajos de cuerpos cetónicos en plasma, ya que podría significar que el mayor requerimiento de insulina en personas con un IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> probablemente minimiza el riesgo de cetoacidosis causada por la terapia con SGLT2. Esta

es la razón por la que el laboratorio AstraZeneca inicialmente aprobó la indicación para pacientes con diabetes tipo 1 que presentaban un IMC de al menos 27 kg/m<sup>2</sup> [7,8].

Del análisis y evaluación de los 11 artículos seleccionados [18-28] se intuye que la dapagliflozina presenta beneficios significativos para los pacientes con DM1 que la terapia de insulina exógena no aporta y además la incidencia de DKA es moderada o baja y en todos los casos se solucionó, por lo que no debería ser motivo de la retirada de la indicación si se vigila adecuadamente. Por lo tanto, podría ser una opción coadyuvante de tratamiento para pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con un IMC  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup> y cuya glicemia no esté controlada.

Se podría recomendar a los prescriptores que evalúen los riesgos y beneficios de la dapagliflozina en cada paciente con DM1, teniendo en cuenta sus características clínicas individuales y necesidades específicas. Esta evaluación individualizada es crucial para determinar si el tratamiento con dapagliflozina puede ser beneficioso y seguro para cada paciente en particular [34].

Para ello es importante una evaluación minuciosa de los factores de riesgo individuales de cada paciente para minimizar el riesgo, como la adherencia al tratamiento, el manejo adecuado de la insulina y la identificación de posibles desencadenantes de la DKA, como el estrés o el consumo de alcohol [7,34-36]. Según la Tabla 5:

Nivel de riesgo de DKA	Factor de riesgo
Moderado/ Alto	Insulina basal reducida más del 10-20%
	Fallo de bomba de insulina o en el sitio de infusión
	Ingesta de carbohidratos reducida o inconsistente
	Consumo excesivo de alcohol
	Consumo de drogas ilícitas

	Deshidratación
	Enfermedad aguda de cualquier tipo (viral o bacteriana)
	Vómitos
Bajo/Moderado	Ejercicio vigoroso o prolongado
	Insulina prandial reducida más del 10-20%
	Viajar con interrupción en el horario/plan de insulina habitual.
	Uso de bomba de insulina
Mínimo/Bajo	IMC bajo (<25 kg/m <sup>2</sup> )
	Ingesta calórica inconsistente
	Consumo de alcohol moderado
	Sexo femenino

Tabla 5: Factores de riesgo de DKA <sup>[35]</sup>.

Una vez se les considere aptos para el tratamiento con dapagliflozina es esencial educar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la DKA para detectarla a tiempo en caso de que ocurra e interrumpir el tratamiento <sup>[34,35,37]</sup>. Los síntomas pueden ser tener mucha sed, orinar mucho más que lo habitual, respiración rápida y profunda, piel y boca secas, aliento que huele a fruta, dolor de cabeza, rigidez muscular, náuseas y vómitos entre otros <sup>[14,34,35]</sup>.

También es necesaria la monitorización de los niveles de cetonas ya que el desarrollo de cetoacidosis diabética euglicémica no se puede detectar monitorizando la glucosa. Los

pacientes pueden monitorizarse los niveles a través de un medidor de cetonas en sangre o pruebas de orina, ya que esto es suficiente para detectar la cetosis [34,35,37].

A pesar de la existencia de protocolos para la prevención de la DKA, se necesitan más investigaciones para estudiar esta complicación y desarrollar estrategias de prevención más eficaces, con el objetivo de establecer un protocolo estandarizado que sea aplicable y beneficioso para toda la comunidad científica.

### Limitaciones de este trabajo

Existen posibles limitaciones en los ensayos revisados, la duración de los ensayos clínicos en algunos casos fue demasiado corta, entre dos días y cuatro semanas [19,20,24,25,27]. Este período es insuficiente para evaluar adecuadamente los resultados a largo plazo, lo que podría afectar la comprensión de la eficacia y seguridad del tratamiento a el largo plazo. Además, en varios estudios [21,25,27,28] el número de pacientes fue inferior a 30, lo que puede afectar a la validez y generalización de los hallazgos.



## 6. CONCLUSIÓN:

Teniendo en cuenta los 11 artículos de esta revisión, se puede concluir que, aunque el uso de dapagliflozina en la DM1 plantea ciertos riesgos, también ofrece beneficios potenciales significativos en términos de control glucémico, pérdida de peso y calidad de vida. Con una cuidadosa evaluación individualizada de riesgos y beneficios, así como una monitorización cercana de los pacientes para evitar DKA, la dapagliflozina podría ser una opción terapéutica valiosa para algunos pacientes con DM1, especialmente aquellos cuyo control de los niveles, dentro del ámbito glucémico objetivo resulte complicado.

No obstante, son necesarios más estudios que valoren los efectos de la dapagliflozina a largo plazo en pacientes con DM1 para constatar su efectividad y seguridad, además de más estudios de la DKA para establecer un protocolo de prevención óptimo.



## 7. BIBLIOGRAFÍA:

1. Lucier J, Weinstock RS. Type 1 Diabetes. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publicado; 2024. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507713/>
2. Holt R.I.G, DeVries J.H, Hess-Fischl A, Hirsch I.B, Kirkman M.S, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2021 Dec 1;64(12):2609–52.
3. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. Health Promot Perspect. 2020;10(2):98–115.
4. Serra E, Guanyabens E, Aguilera E. Diagnóstico y manejo del paciente adulto con diabetes tipo1A al inicio de la enfermedad. Av Diabetol. 2013;29(2):36–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.avdiab.2013.01.001>
5. CIMA: FICHA TECNICA FORXIGA 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112795007/FT\\_112795007.html#5](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112795007/FT_112795007.html#5)
6. Albarrán OG, Ampudia-Blasco FJ. Dapagliflozina, el primer inhibidor SGLT 2 en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Med Clin (Barc). 2013; 141: 36–43. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7753\(13\)70062-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7753(13)70062-9)
7. Forxiga | European Medicines Agency. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga#assessment-history>
8. Forxiga approved in Europe for type-1 diabetes. Astrazeneca.com. 2019. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2019/forxiga-approved-in-europe-for-type-1-diabetes22032019.html>

9. Danne T, Garg S, Peters AL, Buse JB, Mathieu C, Pettus JH, et al. International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Treated With Sodium–Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. *Diabetes Care*. 2019 Jun;42(6):1147–54.
10. Fattah H, Vallon V. The Potential Role of SGLT2 Inhibitors in the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. *Drugs*. 2018 May;78(7):717–26.
11. Forxiga (dapagliflozin) 5 mg should no longer be used for the treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. 25 October 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/forxiga>
12. GOV. UK. Dapagliflozin (Forxiga): no longer authorised for treatment of type 1 diabetes mellitus. Disponible en: [\\_https://www.gov.uk/drug-safety-update/dapagliflozin-forxiga-no-longer-authorised-for-treatment-of-type-1-diabetes-mellitus](https://www.gov.uk/drug-safety-update/dapagliflozin-forxiga-no-longer-authorised-for-treatment-of-type-1-diabetes-mellitus)
13. Céspedes C, Bustos C. Manejo de la cetoacidosis diabética en niños y adolescentes. *Endocrinol Nutr*. 2008;55(7):289–96. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1575-0922\(08\)72183-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1575-0922(08)72183-1)
14. CDC. Cetoacidosis diabética. Centers for Disease Control and Prevention. 2023. Disponible en: <https://www.cdc.gov/diabetes/spanish/basics/diabetic-ketoacidosis.html>
15. Medscape Registration. Outrage Over Dapagliflozin Withdrawal for Type 1 Diabetes in EU. Disponible en: [\\_https://www.medscape.com/viewarticle/964844?form=fpf](https://www.medscape.com/viewarticle/964844?form=fpf)
16. Cobos-Carbó A, Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Med Clin (Barc)* 2011;137(5):213–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2010.09.034>

17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Ítems de referencia para publicar Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis: La Declaración PRISMA. *Rev Esp Nutr Humana Diet.* 2014; 18(3): 172–81. Disponible en: <https://www.renhyd.org/index.php/renhyd/article/view/114>
18. Araki E, Watada H, Uchigata Y, Tomonaga O, Fujii H, Ohashi H, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in Japanese patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-5): 52-week results from a randomized, open-label, phase III clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22(4): 540–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13922>
19. Biester T, Aschemeier B, Fath M, Frey M, Scheerer MF, Kordonouri O, et al. Effects of dapagliflozin on insulin-requirement, glucose excretion and  $\beta$ -hydroxybutyrate levels are not related to baseline HbA1c in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(11):1635–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28417527/>
20. Biester T, Muller I, von dem Berge T, Eran Atlas, Nimri R, Phillip M, et al. Add-on therapy with dapagliflozin under full closed loop control improves time in range in adolescents and young adults with type 1 diabetes: The DAPADream study. *Diabetes Obes Metab.* 2021; 23(2): 599–608. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33217117/>
21. Boeder SC, Gregory JM, Giovannetti ER, Pettus JH. SGLT2 inhibition increases fasting glucagon but does not restore the counterregulatory hormone response to hypoglycemia in participants with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2022;71(3):511–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34857545/>
22. 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.* 2018; 41(12):2552–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30352894/>
23. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Griffen SC, Tschöpe D, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):864–76. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30308-x](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30308-x)

24. 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*. 2015;38(3):412–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25271207/>
25. Herring RA, Shojaee-Moradie F, Garesse R, Stevenage M, Jackson N, Fielding BA, et al. Metabolic effects of an SGLT2 inhibitor (dapagliflozin) during a period of acute insulin withdrawal and development of ketoacidosis in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2020; 43(9): 2128–36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32641376/>
26. Mathieu C, Dandona P, Gillard P, Senior P, Hasslacher C, Araki E, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 study): 24-week results from a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2018;41(9):1938–46. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/care/article/41/9/1938/40750/Efficacy-and-Safety-of-Dapagliflozin-in-Patients>
27. Melmer A, Kempf P, Lunger L, Pieber TR, Mader JK, Stettler C, et al. Short-term effects of dapagliflozin on insulin sensitivity, postprandial glucose excursion and ketogenesis in type 1 diabetes mellitus: A randomized, placebo-controlled, double blind, cross-over pilot study. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(11): 2685–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29923299/>
28. van Meijel LA, Tack CJ, de Galan BE. Effect of short-term use of dapagliflozin on impaired awareness of hypoglycaemia in people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2021; 23(11): 2582–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34338413/>
29. Phillip M, Mathieu C, Lind M, Araki E, di Bartolo P, Bergenstal R, et al. Long-term efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes: pooled 52-week outcomes from the DEPICT-1 and -2 studies. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(2):549–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14248>
30. 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*. 2015;6(2):61–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2042018814560735>

31. Nicholson MK, Ghazal Asswad R, Wilding JPH. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus – an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(17):2303–10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34281456/>
32. Plosker GL. Dapagliflozin: A review of its use in patients with type 2 diabetes. *Drugs*. 2014;74(18):2191–209. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-014-0324-3>
33. JDRF International voices disappointment as drug for type 1 diabetes is withdrawn by AstraZeneca. JDRF. 2021. Disponible en: <https://www.jdrf.org/press-releases/jdrf-international-voices-disappointment-as-drug-for-type-1-diabetes-is-withdrawn-by-astrazeneca/>
34. Danne T, Garg S, Peters AL, Buse JB, Mathieu C, Pettus JH, et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium–glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1147–54. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/care/article/42/6/1147/36001/International-Consensus-on-Risk-Management-of>
35. Dorado H, Pablo J. Cetoacidosis diabética: evaluación y tratamiento. *Rev Soc Boliv Pediatr*. 2015;54(1):18–23. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1024-06752015000100005](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752015000100005)
36. Lizzo JM, Goyal A, Gupta V. *Adult Diabetic Ketoacidosis*. StatPearls Publishing; 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560723/>
37. SGLT2 inhibitors: PRAC makes recommendations to minimise risk of diabetic ketoacidosis. *Europa.eu*. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/sglt2-inhibitors-prac-makes-recommendations-minimise-risk-diabetic-ketoacidosis>