

CUERPO EDITORIAL

DIRECTORA

- Dra. Margarita Karol Malpartida Ampudia, Consultorio Médico grupo del Sol, Limón, Costa Rica.

EDITOR

- Dr. Esteban Sánchez Gaitán, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anaís López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlin, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad Maria Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>





Uso de inhibidores del cotransportador sodio glucosa - 2 como tratamiento adyuvante a la insulina en pacientes diabéticos tipo 1

Use of sodium glucose cotransporter- 2 inhibitors as an adjuvant insulin treatment in type 1 diabetic patients



¹**Dr. Luis Fernando Monge Morales**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-3492-4327>

²**Dr. José Pablo Muñoz Leal**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-2343-0375>

RECIBIDO

10/09/2019

CORREGIDO

18/09/2019

ACEPTADO

26/09/2019

RESUMEN

En la Diabetes Mellitus tipo 1, la terapia intensiva con insulina es la primera línea de tratamiento. Los inhibidores del cotransportador sodio glucosa – 2 son fármacos con un mecanismo de acción no insulínico que se han estudiado en estos pacientes como primer medicamento vía oral para la enfermedad. Se realizó una revisión de estudios originales que analizaran el papel de éstos fármacos en coadyuvancia con insulina para el manejo de la diabetes mellitus tipo 1 en adultos, con el propósito de determinar su eficacia y seguridad. Los resultados de esta revisión incluyeron una disminución estable de la hemoglobina A glucada, pérdida de peso y disminución en la dosis diaria de insulina, con un aumento en la incidencia de cetoacidosis diabética.

PALABRAS CLAVE: diabetes mellitus tipo 1; inhibidores de transportador sodio glucosa – 2; insulina, hemoglobina A glucada.

ABSTRACT

In Type 1 Diabetes Mellitus, intensive insulin therapy is the first line of treatment. Sodium glucose-2 cotransporter inhibitors are drugs with a non-insulin mechanism of action that have been studied in these patients as the first oral medication for the disease. A review of original studies that analyzed the role of these drugs plus insulin was performed for the management of type 1 diabetes mellitus in adults, with the purpose of

¹ Médico investigador independiente, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE), San José, Costa Rica. Cod. [MED15980](#).
luisfernando.monge@gmail.com

² Médico investigador independiente, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE), San José, Costa Rica. Cod. [MED15935](#).
Josemnoz.md@gmail.com



determining their efficacy and safety. The results of this review included a stable decrease in glycated hemoglobin A, weight loss and a decrease in the daily dose of insulin, with an increase in the incidence of diabetic ketoacidosis.

KEYWORDS: diabetes mellitus type 1, sodium-glucose transporter 2 inhibitors, insulin, glycated hemoglobin A.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades que más prevalecen en los niños. El diagnóstico temprano y el tratamiento de los pacientes con diabetes es esencial para evitar las complicaciones de ésta.

Según las últimas guías de tratamiento de esta enfermedad en la edad pediátrica para el 2019 (1), los regímenes insulínicos continúan siendo el pilar farmacológico debido a sus mecanismos fisiopatológicos (1–3). El único tratamiento no insulínico es el pramlintide, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la secreción de glucagón, lo que resulta en hipoglicemia como un efecto adverso importante (4).

Los inhibidores del cotransportador sodio glucosa -2 (SGLT2), han sido aprobados para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con excelentes resultados en el control glucémico, con una disminución estable de la hemoglobina A glucada (HbA1c) y pérdida de peso.

A diferencia de otros tratamientos orales disponibles para pacientes con DM2, los inhibidores de SGLT2 actúan sobre un mecanismo no insulino dependiente y por tanto es importante estudiar su potencial para funcionar como tratamiento en combinación con insulina.

El presente artículo pretende discutir la evidencia presente en adultos diabéticos tipo 1, siendo un tratamiento adyuvante a la insulina.

MÉTODOS

Se realizó una revisión de artículos originales en PubMed, ClinicalKey, Medline, Cochrane, Scielo y Google académico de las palabras claves: “SGLT2” + “insulin” + diabetes type 1” en inglés y de “diabetes tipo 1” + inhibidores SGLT2” + “insulina” del año 2014 al 2019.

Se seleccionaron solamente estudios clínicos aleatorizados controlados, revisiones sistemáticas o metanálisis de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1, sin comorbilidades cuyo objetivo fuera establecer la efectividad de tratamiento con inhibidores de SGLT2 asociado a insulina. Se obtuvieron 46 estudios, de los cuales 12 fueron excluidos por duplicidad, 20 por tipo de estudio y 6 por presentar alguna comorbilidad como enfermedad renal o cardíaca. Esto lleva a la utilización en el presente artículo de 8 estudios donde 6 son estudios aleatorizados controlados doble ciego y 2 son revisiones sistemáticas o metanálisis.

ANTECEDENTES

La incidencia de la DM1 en las últimas dos décadas se ha duplicado. Su mecanismo fisiopatológico con la pérdida progresiva de islotes pancreáticos de células beta a través de un mecanismo autoinmune resulta en hiperglicemia, y por tanto como se dijo anteriormente, el uso de insulina continúa como terapia principal (2,3). El uso de la insulina como terapia estricta ha demostrado ser eficaz en la disminución de las complicaciones micro y macrovasculares en estos pacientes, pero con el riesgo de hipoglicemia y aumento de peso (2). Por otra parte, 75% de los pacientes, a pesar de su tratamiento con insulina no consiguen llegar a las cifras meta de control glicémico(4).

La sustitución hormonal de la insulina se puede realizar de varias maneras con esquemas intensivos donde los análogos lentos o de acción intermedia se utilizan para cumplir con el régimen basal, y los bolos de insulina de más rápida acción para los momentos de comida.

Durante los últimos años se han desarrollado nuevas tecnologías con respecto a la insulina, con análogos de vidas medias más largas han logrado que se reduzca el hiperinsulinismo y además disminuyen los riesgos de hipoglicemia que tienen las insulinas de acción intermedia, por ejemplo (3).

En el mercado no existen opciones no insulínicas para los pacientes que padecen DM1, por lo que en los últimos años se han estudiado los inhibidores de SGLT2 como potenciales fármacos que permitan disminuir las dosis diarias de insulina y llegar a mejores controles glicémicos.

En Marzo del 2019, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) rechazó la aprobación de sotaglifozina, solicitada en enero 2019 (5) por parte de las farmacéuticas Sanofi y Lexicon como tratamiento adyuvante a la insulina para pacientes con diabetes mellitus 1 (6).

El panel asesor de la FDA no llegó a un consenso entre los riesgos y los beneficios del medicamento, principalmente la cetoacidosis diabética. La compañías farmacéuticas habían solicitado la aprobación bajo un régimen conocido como REMS (Estrategia de evaluación y mitigación de riesgo) con mediciones de cetonas en sangre para los pacientes que utilizaran el medicamento (6).

Por otra parte, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó la dapaglifozina (Forxiga – Edistride como nombres comerciales) en una conferencia de prensa en febrero del presente año.

La recomendación es la extensión de la indicación para pacientes con DM1 donde la insulina no pueda cumplir un adecuado control (7).

Además, los pacientes no deben tener un índice de masa corporal de menos de 27kg/m². De igual manera, se considera el aumento de riesgo de cetoacidosis diabética (CAD), y por tanto se limita a los paciente ya mencionados. Además, se considera de importancia la educación sobre los posibles síntomas de cetoacidosis y las demás medidas que se deben tomar (7).

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO GLUCOSA – 2

En personas sin diabetes, la filtración diaria a nivel renal de la glucosa es de aproximadamente 180g, donde luego es reabsorbida en el túbulo contorneado proximal por medio de transportadores pasivos (GLUT) y activos, llamados co transportadores de sodio glucosa (SGLT). De los seis transportadores activos conocidos, los de tipo 1 y 2 son los más importantes (8).

El primer inhibidor de SGLT2 fue la florizina, un derivado del manzano. Al ser no selectivo, poseía efectos gastrointestinales severos, y pésima biodisponibilidad. Los inhibidores de SGLT2 actuales carecen de estos efectos secundarios debido a su especificidad por receptores a nivel renal, y su mecanismo de acción consiste en la prevención de la reabsorción del túbulo contorneado proximal discutida anteriormente (8). De esta manera, con una mayor excreción de glucosa en orina, el nivel sérico de ésta disminuye. Es importante mencionar que estos transportadores, a diferencia de los GLUT, son independientes de insulina por lo que su potencial para hipoglicemia es mínimo.

Existen 4 aprobados para la diabetes mellitus tipo 2, donde la dapaglifozina tiene un pico de acción a las 2 horas después de la administración oral con una biodisponibilidad de un 78% y metabolizada a nivel renal. De manera similar, la canaglifozina alcanza una biodisponibilidad de un 65% aproximadamente y un pico de acción a las 1 – 2 horas. Sus vidas medias han sido calculadas entre 10.3 y 18.8 horas

en múltiples estudios (8). No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con enfermedad hepática o renal, pero en los pacientes con alguna disfunción renal puede haber disminución de la efectividad del fármaco y por tanto no se recomiendan ni están aprobados para pacientes comórbidos con enfermedad renal.

EFFECTIVIDAD DE INHIBIDORES SGLT2 EN DIABETES MELLITUS TIPO 2

En diabéticos tipo 2, en el estudio EMPA-REG OUTCOME la empaglifozina fue el primero en demostrar una reducción de riesgo cardiovascular y muerte (9). El estudio CANVAS también mostró que la canaglifozina tuvo resultados positivos sobre disminución de riesgo cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, e IAM, pero con un aumento de riesgo de amputación. Por otra parte, el DECLARE – TIMI58, VERTIS y SCORED también han investigado los efectos de estos medicamentos en los diabéticos tipo 2, con buenos resultados (2).

Usualmente los efectos secundarios de los inhibidores SGLT2 pueden incluir náuseas, vómitos, diarrea, infecciones genitales y urinarias, además de CAD. Entre los estudios y reportes de caso se han demostrado en más de 300 pacientes que la incidencia de CAD con canaglifozina en 100 y 300 mg, es de 5.1 a 9.4% (2). Por esta razón, se mantiene las alertas de la FDA para estos fármacos como causantes de CAD euglicémica.

INHIBIDORES DE SGLT2 EN DIABETES MELLITUS TIPO 1

Es por esto que alrededor del 2014 se empiezan a realizar estudios que evalúen la eficacia de la SGLT2 para diabetes mellitus tipo 1, posterior a los buenos resultados obtenidos con pacientes tipo 2. Un estudio controlado aleatorizado como prueba de concepto evaluó la efectividad en la HbA1c en un grupo con empaglifozina para 40 pacientes durante 8 semanas. La HbA1c disminuyó en un promedio de 0.4 mmol/L, con disminución en las glicemias posprandiales, el peso y la dosis diaria de insulina. Esto sin aumentar el riesgo de hipoglicemia (10).

Estudios de este tipo son los que iniciaron la discusión sobre la efectividad de estos medicamentos y la necesidad de realizar estudios RCT o con mayor nivel de evidencia.

En un estudio clínico aleatorizado controlado doble ciego del año 2015, se incluyeron a 33 pacientes diabéticos tipo 1 a un tratamiento de sotaglifozina durante 29 días. En este se demostró que la disminución de insulina en cada dosis disminuyó un 32.1% con una reducción de 0.55% de la HbA1c en este corto plazo (11). Hubo mejoría con diferencias significativas en las glicemias tanto en ayunas como posprandiales y una disminución promedio de 1.7kg comparado a un aumento de peso en el grupo placebo, sin aumentar el riesgo de hipoglicemia (11).

Además, en ese mismo año se realiza un estudio clínico aleatorizado controlado de 18 semanas, en fase 2, con 351 adultos el cual analizó la eficacia y seguridad de la canaglifozina como tratamiento para pacientes con insulina en DM1 (12).

Se utilizó una dosis aleatorizada de insulina para los pacientes con 100 o 300 mg de canaglifozina vs. el grupo placebo. Los pacientes con el medicamento tuvieron una reducción de más de >0.4% en su HbA1c sin incremento de peso, comparado con el grupo placebo (12). La incidencia de hipoglicemia fue similar para los dos grupos, pero sí hubo un aumento en los efectos adversos asociados a cetonas como la cetoacidosis diabética en hasta un 6.0% de los pacientes en tratamiento vs. 0% de los pacientes con placebo (12).

En el 2017, se lleva a cabo el estudio DEPICT-1. Fue un estudio aleatorizado controlado, doble ciego, fase 3, en 17 países con 833 participantes. Se seleccionaron a pacientes entre 18 y 75 años, con HbA1c entre 7.7 y 11%, con un mínimo de 12 meses de tratamiento con insulina (13).

En el reporte a las 24 semanas de este estudio cuyo fármaco fue dapaglifozina 5mg vs. 10 mg vs. placebo asignados de manera aleatoria, se evidencia una media de HbA1c en 8.53%, y con diferencias estadísticamente significativas de disminución con respecto al grupo placebo, las cuales fueron de 0.42% para el grupo con dapaglifozina con 5mg y de 0.45% para el grupo con 10mg de dapaglifozina (13). No hubo diferencias estadísticamente significativas con los efectos adversos entre los 3 grupos para ITU, nasofaringitis, IVRS, y cefalea. Tampoco para hipoglicemia y cetoacidosis diabética. En este último punto, solamente 3 de los pacientes con 5 mg de dapaglifozina presentaron CAD, cuatro con 10 mg y 3 con el grupo placebo (13).

En el 2018 se presentó el estudio norteamericano TANDEM1 cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la sotaglifozina en combinación con insulina, para pacientes mayores de 18 años con HbA1c entre 7 y 11%. Fue un estudio de 52 semanas, donde se catalogó en 3 grupos a los 739 pacientes de manera randomizada (14).

Un grupo con 200 mg de sotaglifozina, uno con 400 mg y otro placebo. Se obtuvo una media ajustada de 7.57% donde hubo una reducción de 0.36% y 0.41% a las 24 semanas y de 0.25% a 0.31% a las 52 semanas. Hubo mayor incidencia de diarrea e infecciones en los grupos con tratamiento, pero sin diferencias estadísticamente significativas en hipoglicemia (14).

Sí se relacionó con un aumento de cetoacidosis diabética, donde 3.4% y 4.2% de los pacientes (200mg de canaglifozina – 400 mg de canaglifozina, respectivamente) se compararon con 0.4% del grupo placebo (14).

Es por esto que siempre se mantiene elevada la preocupación de los efectos adversos de estos medicamentos, especialmente los relacionados a cetonas. En conclusión para las 52 semanas de estudio, la sotaglifozina combinada con insulina logró una disminución estable de la HbA1c, pérdida de peso, menos dosis de insulina y menos episodios de hipoglicemia severa, con un ligero aumento en eventos relacionados con cetonas (14).

Una revisión sistemática y metanálisis del 2017 con 178 pacientes incluyó estudios de pacientes entre los 18 y 65 años, con una HbA1c entre 7 y 12% (15). El grupo con el inhibidor de SGLT2 disminuyó los niveles de glucosa sérica posprandial, excreción de glucosa

urinaria sin aumentar el riesgo de hiperglicemia, infecciones del tracto urinario, infecciones genitales o cetoacidosis diabética (15). Esto es importante ya que todavía no está clara la relación como lo está en los diabéticos tipo 2, pero deja claro que son necesarios mayores estudios para determinar la seguridad de estos fármacos.

Una revisión más amplia del 2018, con un total de 485 pacientes realiza la comparación de 4 estudios aleatorizados controlados de adultos con insulina vs. la adición de un inhibidor de SGLT2 (16). En la comparación con placebo, los grupos que incluyeron inhibidores SGLT2 tuvieron mayor disminución de HbA1c, peso, y la dosis total de insulina. Además de no encontrar una diferencia estadísticamente significativa en los efectos adversos de ambos grupos (16). Muchos estudios en animales han demostrado la efectividad de estos medicamentos para diabetes tipo 1, tales como una mejora en la glucosa plasmática, protección y regeneración de función en células beta. En este metanálisis, se concluye que el tratamiento adjunto de SGLT2 con dosis de insulina estandarizadas disminuye la HbA1c, de 0.31% a 0.66%. Además, sugiere que el peso disminuyó en el grupo con el tratamiento de 4 a 39 kg. Para los pacientes en subgrupos que recibieron tratamientos más prolongados, se demuestra aún mayor pérdida de peso que a los pacientes con 18 semanas (16).

Por otra parte, se disminuyó la dosis total de insulina comparado con el placebo. Al igual que el otro estudio de este tipo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los efectos adversos

como hipoglicemia, infecciones e incidencia de cetoacidosis diabética. A pesar de los resultados, se considera la necesidad de realizar estudios de mayor duración, debido a que los estudios son pequeños y cortos, lo que puede limitar el estudio de beneficios y efectos adversos (16).

DISCUSIÓN

Tomando desde una perspectiva positiva con respecto a estos fármacos, todos los estudios demuestran disminución de HbA1c comparado con los grupos placebo, y la mayoría son consistentes en sus beneficios como la pérdida de peso y la disminución en las dosis de insulina. Esta disminución en la dosis acerca a los paciente a las metas de control glicémico, disminuye el aumento de peso que ésta provoca y disminuye también el riesgo de hipoglicemia.

A pesar de todos estos beneficios que a largo plazo pueden disminuir de manera importante las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes, en la mayoría de estos estudios existe un aumento en la cetoacidosis diabética, que si bien es multifactorial, está claramente relacionada con este grupo de medicamentos en DM1 y DM2.

Además, los reportes de caso y la literatura hasta el momento muestra que estos episodios de cetoacidosis son por lo general euglicémicos y más difíciles de diagnosticar que una cetoaciadosis clásica (17).

En todos estos estudios, el seguimiento clínico y metabólico de los pacientes es más intensivo que en la vida cotidiana de estos, por lo que los eventos relacionados a cetonas en un ambiente

típico del paciente, podrían ser más perjudiciales.

Los efectos como aumento de riesgo de fracturas, cambios en la resorción ósea y demás aspectos hormonales ligados a pacientes diabéticos tipo 2 también generan una preocupación (2), pero no han sido estudiados en los pacientes con diabetes tipo 1, ya que esto no se puede determinar en estudios cortos ni solapados a una patología con un origen fisiopatológico distinto como lo es la diabetes tipo 1. El manejo del calcio y del fósforo a nivel renal podrían verse afectados por la movilización de sustratos provenientes de la gluconeogénesis ante el aumento de la glucosuria, entre otros mecanismos hormonales relacionados (17).

CONCLUSIÓN

Los estudios demuestran un mejor control glicémico para los pacientes, sobre todo con disminución estable de la HbA1c y disminución de peso. También, al disminuir la dosis diaria de insulina, la hipoglicemia es menos frecuente. Entre sus efectos adversos más importantes y destacables, se encuentra la cetoacidosis diabética donde la relación entre estos fármacos y los eventos relacionados a cetonas ya está descrito en diabetes tipo 2, y los estudios presentados para DM1 también se inclinan a esto.

En estos momentos, con la evidencia actual estos medicamentos deben ser prescritos de manera cautelosa, sobretudo en pacientes jóvenes, hasta que no exista mayor experiencia en el campo que brinde la evidencia necesaria. Podría ser útil para aquellos pacientes

que no logren sus metas glicémicas con insulina, siempre y cuando no tengan un índice de masa corporal bajo. En aquellos pacientes que utilicen dosis bajas de insulina o que no ocupen disminuir de peso, el riesgo podría sobrepasar al beneficio.

Si bien la evidencia es clara con los beneficios que presentan estos pacientes

con estos medicamentos y el potencial que presentan para el manejo de la enfermedad, se debe realizar un balance con sus posibles efectos adversos a largo plazo, y así poder poner estos medicamentos en una balanza de riesgo – beneficio para el paciente, con suficiente evidencia que lo respalde.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*. enero de 2019;42(Supplement 1):S46-60. <https://doi.org/10.2337/dc19-S005>
2. Akturk HK, Rewers A, Garg SK. SGLT inhibition. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2018 08;25(4):246-250. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000423>
3. Actualización en diabetes tipo 1. En Madrid: Academia Española de Pediatría [Internet]. 2019 [Consultado 20 Jul 2019] p. 445-451. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/pags_445-452_actualizacion_en_diabetes.pdf
4. Fattah H, Vallon V. The Potential Role of SGLT2 Inhibitors in the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. *Drugs*. 2018;78(7):717-726. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0901-y>
5. Sanofi / Lexicon Pharmaceuticals. Sotagliflozin as an Adjunct to Insulin for Type 1 Diabetes Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee [Internet]. 2019. CO-1 – AA-15 Disponible en: <https://www.fda.gov/media/121288/download>
6. Maddipatla M, Mathias T. FDA rejects Sanofi-Lexicon add-on pill for type 1 diabetes [Internet]. Reuters United States; Disponible en: <https://www.reuters.com/article/us-sanofi-fr-fda/fda-rejects-sanofi-lexicon-add-on-pill-for-type-1-diabetes-idUSKCN1R32DM>
7. European Medicines Agency. First oral add-on treatment to insulin for treatment of certain patients with type 1 diabetes [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-oral-add-treatment-insulin-treatment-certain-patients-type-1-diabetes>
8. Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Ther*. diciembre de 2014;5(2):355-366. <https://doi.org/10.1007/s13300-014-0089-4>
9. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation*. el 12 de marzo de 2019;139(11):1384-1395. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778>
10. Perkins BA, Cherney DZ, Partridge H, Soleymanlou N, Tschirhart H, Zinman B, Fagan NM, Kaspers S, Woerle H, Broedl UC, Johansen O. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition and Glycemic Control in Type 1 Diabetes: Results of an 8-Week Open-Label Proof-of-Concept Trial. *Diabetes Care*. 2014 03 04;37(5):1480-1483. <https://doi.org/10.2337/dc13-2338>

11. Sands AT, Zambrowicz BP, Rosenstock J, Lapuerta P, Bode BW, Garg SK, et al. Sotagliflozin, a Dual SGLT1 and SGLT2 Inhibitor, as Adjunct Therapy to Insulin in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. julio de 2015;38(7):1181-1188. <https://doi.org/10.2337/dc14-2806>
12. Henry RR, Thakkar P, Tong C, Polidori D, Alba M. Efficacy and Safety of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, as Add-on to Insulin in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. diciembre de 2015;38(12):2258-2265. <https://doi.org/10.2337/dc15-1730>
13. 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. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017 Nov;5(11):864-876. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30308-x](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30308-x)
14. Buse JB, Garg SK, Rosenstock J, Bailey TS, Banks P, Bode BW, Danne T, Kushner JA, Lane WS, Lapuerta P, McGuire DK, Peters AL, Reed J, Sawhney S, Strumph P. Sotagliflozin in Combination With Optimized Insulin Therapy in Adults With Type 1 Diabetes: The North American inTandem1 Study. *Diabetes Care*. 2018 06 24;41(9):1970-1980. <https://doi.org/10.2337/dc18-0343>
15. Yang Y, Yang Y, Pan H, Wang B, Chen S, Zhu H, Pan H, Wang B, Chen S, Zhu H. Efficacy and Safety of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 1 Diabetes: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chinese Medical Sciences Journal*. 2017;32(1):22-27. <https://doi.org/10.24920/j1001-9242.2007.003>
16. El Masri D, Ghosh S, Jaber LA. Safety and efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018 03;137:83-92. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.01.004>
17. Riddle MC, Cefalu WT. SGLT Inhibitors for Type 1 Diabetes: An Obvious Choice or Too Good to Be True? *Diabetes Care*. diciembre de 2018;41(12):2444-2447. <https://doi.org/10.2337/dci18-0041>