

Cetosis normoglicémica en adolescente con diabetes tipo 1 recibiendo insulina y dapaglifozina. Reporte de un caso

Euglycemic ketosis in an adolescent with type 1 diabetes on insulin and dapaglifozin. Case report

Marcia Pereyra A.^a, Cristhian Ramírez^b, Rossana Román^c

^aMédico Cirujano, Departamento de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antofagasta. Antofagasta, Chile

^bMédico Cirujano, finalizo pasada de residencia de Pediatría, Hospital Regional de Antofagasta. Antofagasta, Chile

^cEndocrinóloga Infantil, departamento de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antofagasta y Hospital Regional Antofagasta. Antofagasta, Chile

Recibido el 20 de agosto de 2016; aceptado el 26 de diciembre de 2016

Resumen

Introducción: Dapaglifozina, un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (I-SGLT2) induce glucosuria y reduce la glicemia en adultos con diabetes tipo 2. **Objetivo:** Presentar una cetosis diabética “normoglicémica” en una adolescente con diabetes tipo 1 (DM1) que recibía dapaglifozina y alertar sobre el riesgo del uso I-SGLT2 que parece promisorio, pero no está aprobado en niños ni en DM1. **Caso clínico:** Paciente de 17 años sin cetosis durante 9 años con DM1, inició dapaglifozina 10 mg/día para reducir la insulina y el peso. Durante 11 meses de tratamiento tuvo cetonas capilares indetectables, redujo el índice de masa corporal 23,9 a 21,1 kg/m², la insulina basal 40 a 17 U, la hemoglobina glicosilada 8,3 a 7,5%, la glicemia capilar 175 a 161 mg/dl y la variabilidad de la glucosa (desvío estándar 85 a 77). Inesperadamente aparecieron náuseas y vómitos. La paciente portaba bomba de insulina con monitorización continua de glucosa, bien calibrada (glucosas intersticiales concordantes con glicemias), que mostraba glucosa estable bajo 200 mg/dl. Recibió insulina pero los vómitos persistieron; en tres horas, aparecieron deshidratación y desmayos, con cetonas 4,6 nmol/l y glicemia 224 mg/dl. Recibió suero fisiológico, ondansetrón, carbohidratos y varias dosis de insulina con pronta recuperación del estado general e hidratación, sin embargo, la cetosis continuó durante 24 horas. Cabe destacar que la bomba estaba funcionando bien y no se cambió la cánula. Al superar la cetosis, continuó con la misma cánula con buen control metabólico. **Conclusión:** Es importante sospechar la cetosis diabética normoglicémica por ser de riesgo vital.

Palabras clave:

Cetosis;
diabetes tipo 1;
dapaglifozina;
I- SGLT2.

Abstract

Introduction: Dapagliflozin, an insulin-independent sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2-I) induces glycosuria and reduces hyperglycemia in adults with type 2 diabetes. **Objective:** To present an “euglycemic” diabetic ketosis in an adolescent with type 1 diabetes (T1D) receiving dapagliflozin, to alert about the risk of a drug not approved in children nor in T1D. **Case report:** A 17 years old adolescent with T1D during 9 years, was started on dapagliflozin 10 mg / day to reduce insulin dose and weight. During 11 months on treatment, capillaries ketones were undetectable and she exhibited a reduction in body mass index 23.9 to 21.1 kg/m², basal insulin 40 to 17 U, glycated hemoglobin 8.3 to 7.5%, capillary glucose 175 to 161 mg/dl and glucose variability (standard deviation) 85 to 77. Suddenly nausea and vomits appeared. The patient was on an insulin pump and well calibrated continuous glucose monitoring, showing stable glucose levels under 200 mg/dl, and an insulin bolus was delivered. Vomiting without hyperglycemia persisted; three hours later, she was severely dehydrated and fainting, with ketones 4.6 nmol/l and glucose 224 mg/dl. She received IV saline fluids, ondansetron, carbohydrates and several insulin boluses. Hydration and general condition improved soon, however despite several insulin doses, ketosis continued for 24 hours. It is remarkable that the pump was working well and the cannula was not changed. After the ketosis was resolved, she continued using the same cannula with good metabolic control. **Conclusion:** Euglycemic ketosis is a life-threatening condition that must be suspected.

Keywords:

Ketosis;
type 1 diabetes;
dapagliflozin;
SGLT2 inhibitor.

Introducción

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), es de difícil manejo en especial en adolescentes¹.

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (I-SGLT2), son fármacos que aumentan la excreción urinaria de glucosa, mejorando el control glicémico y la pérdida de peso² (figura 1). En adultos con Diabetes Tipo 2 (DM2), Dapagliflozina reduce significativamente los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y la glicemia en ayunas, tanto en monoterapia como asociada a otros fármacos³⁻⁶. Estudios han sugerido que algunos I-SGLT2, pueden ser útiles como terapia coadyuvante a la insulina en DM1 para mejorar el control glicémico y el peso⁷⁻⁹. Sin embargo, no se ha aprobado en niños ni en DM1.

Se ha reportado que los I-SGLT2 podrían aumentar el riesgo de cetoacidosis diabética (CAD) con glicemias relativamente bajas, tanto en pacientes con DM1 como DM2^{10,11}. No se conoce el mecanismo por el cual los I-SGLT2 podrían inducir o facilitar la CAD. Taylor et al¹⁰, postula que la CAD por I-SGLT2 puede ser inducida por baja disponibilidad de glucosa en los tejidos, secundaria al aumento de la glucosuria. Las glicemias bajas o normales inducen a disminuir el aporte de insulina exógena, produciendo una insulinopenia relativa para las necesidades del paciente, desencadenando un aumento de la lipólisis y cetogénesis. Además, los I-SGLT2 aumentan la reabsorción tubular de cetonas, favoreciendo su elevación en sangre.

La presencia de CAD en pacientes en tratamiento con I-SGLT2, fue alertada por la Institución regula-

dora de alimentos y medicamentos en Estados Unidos “FDA”, en mayo de 2015¹². Desde entonces se han publicado otros pocos casos con el mismo problema^{13,14}. Sin embargo, grandes series de pacientes reportan una incidencia muy baja de esta complicación¹⁵⁻¹⁷.

La CAD es una complicación de la DM1, definida por la tríada: hiperglicemia (> 250 mg/dl), acidosis metabólica e incremento de cetonas plasmáticas¹⁸. La CAD sin hiperglicemia severa, es poco frecuente, siendo posible que la baja incidencia sea por la falta de reconocimiento y subregistro¹⁹. Esta cetoacidosis llamada “normoglicémica” cursa con glicemias normales o poco elevadas haciendo más difícil el diagnóstico clínico y retrasando la intervención oportuna.

Objetivo

Presentar un cuadro de cetosis diabética “normoglicémica” en una adolescente con DM1 que recibía dapagliflozina, con el fin de alertar sobre el riesgo del uso de un fármaco que parece promisorio, pero que no está aprobado en niños ni en DM1.

Caso clínico

Adolescente, femenino de 17 años, con DM1 desde los 8 años de edad, en tratamiento con insulina aspártica administrada por bomba de infusión continua medtronic 640G y monitoreo continuo de glucosa (MCG). La paciente había tenido su menarquia a los 13 años, nunca presentó cetosis, hipoglicemias severas, ni hospitalizaciones durante los 9 años de evolución

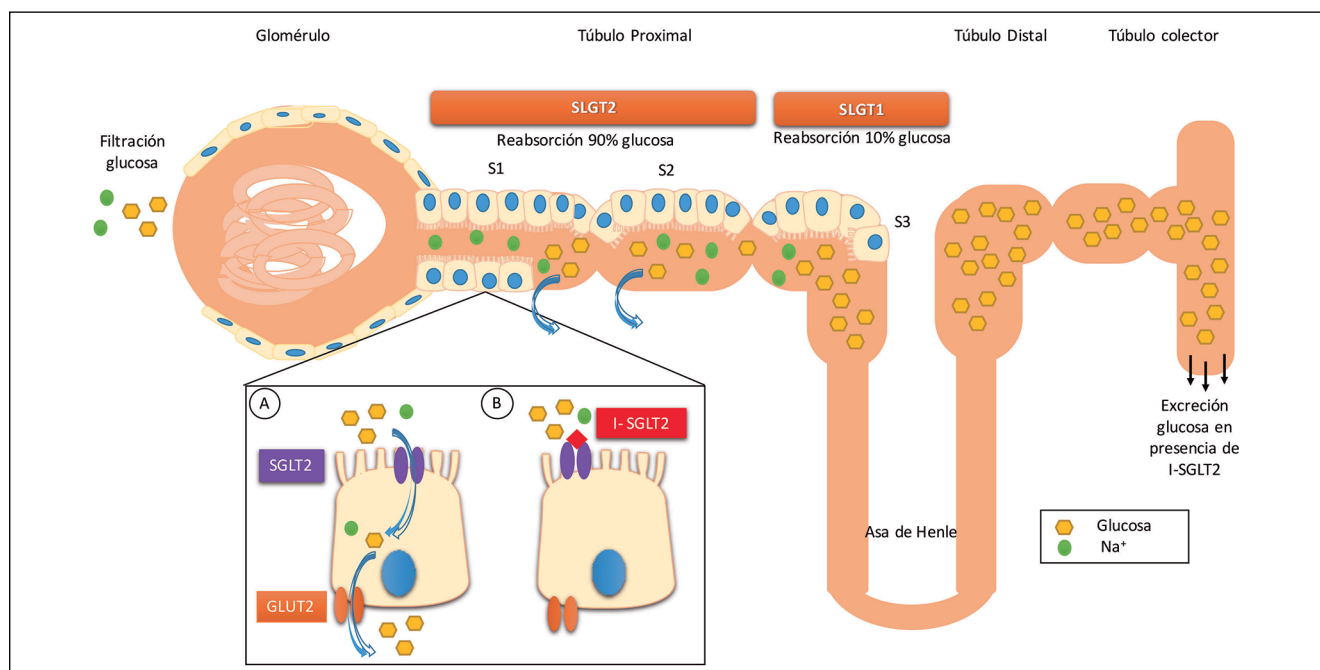


Figura 1. Mecanismo de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (I-SGLT2). Se muestra el nefrón con sus partes (glomérulo, túbulo proximal, túbulo distal y túbulo colector), la filtración de la glucosa (●) y el sodio (●). El túbulo proximal tiene tres segmentos S1, S2 y S3. En condiciones normales la glucosa es reabsorbida en los segmentos S1 y S2 a través de los canales SGLT2 (90%) y en el S3 por el canal SGLT1 (10%) por lo que la excreción de glucosa es cero. **A)** Se muestra como la glucosa y el sodio se reabsorben en el epitelio del conducto proximal a través del canal SGLT2 y posteriormente la glucosa se transporta al vaso a través de las proteínas facilitadoras del transporte de glucosa 2 (GLUT2) impidiendo su excreción por el tubo colector. **B)** El mecanismo de los I-SGLT2 es bloquear el cotransportador sodio glucosa inhibiendo la reabsorción de glucosa y provocando su excreción a través del túbulo colector.

Tabla 1. Características de la paciente y su control antes y después de 11 meses con Dapagliflozina

Variables	Pre-tratamiento	Post-tratamiento (11 meses)
Estatura (cm)	174,4	174,4
Peso (Kg)	72,8	64,5
IMC (Kg/m ²)	23,9	21,1
Edad (años)	17,0	17,9
HbA1c (%)	8,3	7,5
Glicemias al día (n)	3,6	3,6
Consumo de HC por día (g)	120	210
Dosis diaria de insulina (U)	51,1	46,4
Glicemia promedio (mg/dl)	175	161
DS de glicemia (mg/dl)	85	77

IMC: Índice de Masa Corporal; HbA1c: Hemoglobina Glicosilada; n: Número; HC: Hidratos de Carbono; DS: Variabilidad de la glucosa expresada como Desvío Estándar.

con DM1. Ella tenía buena adherencia a su tratamiento; sin embargo, no lograba la meta de HbA1c $\leq 7,5\%$ y tampoco lograba bajar de peso con dieta y ejercicio. Por este motivo, inició Dapagliflozina 10 mg/día asociada a insulino terapia (con consentimiento informa-

do y asentimiento informado para uso de un fármaco no aprobado para esta indicación). El tratamiento con I-SGLT2 se mantuvo sin complicaciones durante 11 meses antes de presentar el episodio de cetosis. Durante dicho período hubo controles semanales de beta hidroxibutirato (cetona) en sangre capilar (con glucómetro Free Style Neo) cuyos resultados eran indetectables la mayor parte del tiempo (rango 0,0 a 0,5 nmol/l). Con la adición de Dapagliflozina, se observó una mejora de su control metabólico y de la variabilidad de la glicemia. En la tabla 1 se muestran las características de la paciente y su control metabólico antes y 11 meses post inicio de Dapagliflozina.

Un día, con glicemias de 118 mg/dl al despertar y 176 mg/dl antes del almuerzo, a las 17:01 h la paciente percibió síntomas, que ella asoció a hiperglicemia (sabor metálico en la boca, saliva espesa y leve malestar indeterminado), sin embargo, su sospecha de hiperglicemia no fue confirmada por la glicemia capilar de 181 mg/dl (figura 2) ni por el registro del sensor (figura 3) y se administró un bolo de insulina de corrección aumentando la ingesta de agua. A las 18:30 h, sintió náuseas, tuvo arcadas y eliminó saliva escasa. Posteriormente presentó 3 vómitos, sintió decaimiento y debilidad. Cabe destacar que tal como se aprecia en la figura 2 el sensor continuo de glucosa mostraba gluco-

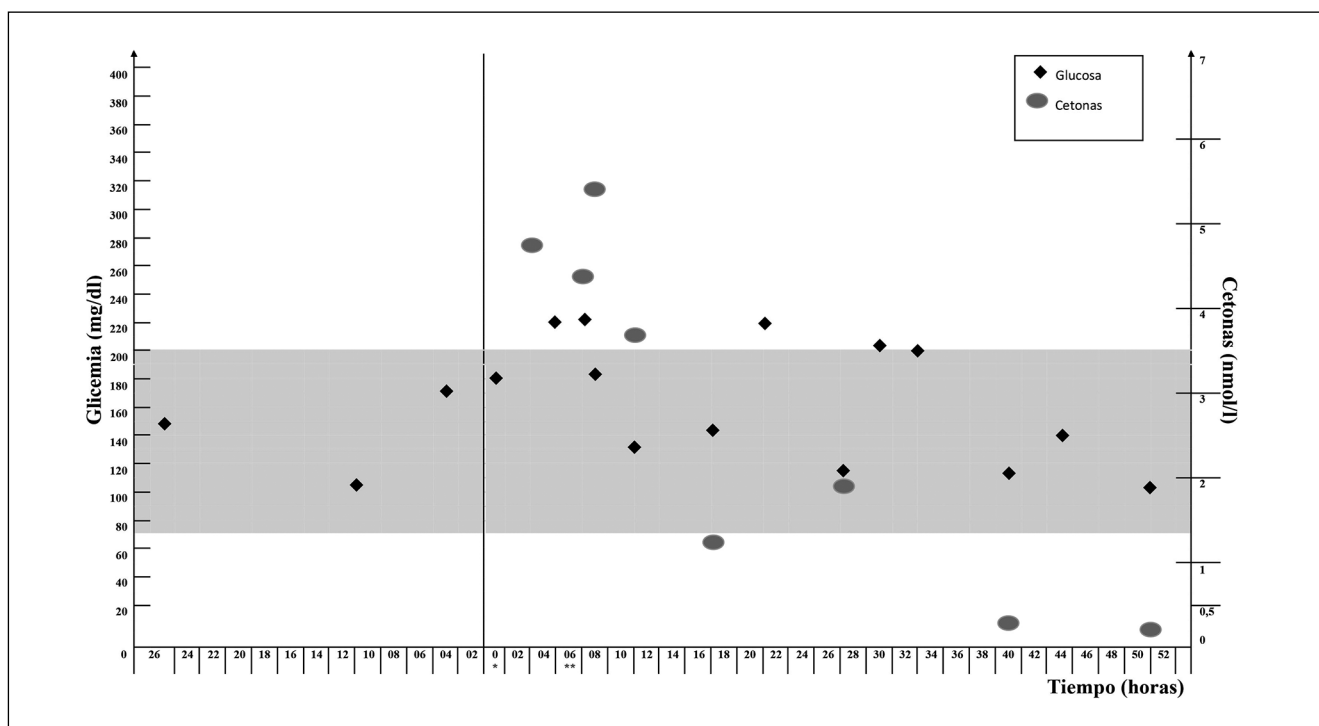


Figura 2. Se muestra la evolución de glicemias y cetonas en sangre capilar (26 horas antes del episodio de cetosis y hasta 51 horas posterior al episodio). *La hora cero (0) indica el momento en el que se inicia la clínica con sabor metálico, saliva espesa, malestar indeterminado. Después de 2 horas aproximadamente se añade al cuadro náuseas, arcadas, vómitos, decaimiento y debilidad. **La hora seis (6) indica el momento en que la paciente ingresa al servicio de urgencia con debilidad generalizada, decaimiento, deshidratación severa y somnolencia. Se evidencia glicemia relativamente baja (223-183 mg/dl) con cetosis marcada (4.9-5.4 nmol/l) y se inicia el tratamiento con hidratación endovenosa. La zona achurada indica el rango de glicemia objetivo para una adolescente con Diabetes Tipo 1 (70 a 200 mg/dl) incluye glicemias en ayunas y post prandiales. Los niveles normales de cetona capilar son indetectables ($< 0,1$ nmol/l). En casos de ayuno puede elevarse a niveles $\leq 0,4$ nmol/l.

sa intersticial en rango razonable menor a 200 mg/dl en todo momento.

A las 22:11 h con glicemia de 223 mg/dl presentó cetonas en sangre capilar de 4,9 nmol/l confirmando la presencia de cetosis con glicemia poco elevada. Se mantuvo la bomba de insulina, sin embargo, considerando la posibilidad de una falla técnica en el equipo de infusión, además se administró insulina de corrección por inyección subcutánea (SC) con jeringa (4 UI) y se intentó rehidratación oral sin éxito por la persistencia de los vómitos.

A las 00:15 h ingresó al servicio de urgencia por gran debilidad general, deshidratación severa, decaimiento y somnolencia, con cetonas 4,6 nmol/l y glicemia 224 mg/dl, recibió 7 UI de insulina aspártica SC con jeringa, suero fisiológico 1.700 ml y ondansetron 4 mg endovenoso, además se aumentó la infusión basal de la bomba de insulina a 130%, ya que no habían signos de disfunción del sistema de infusión.

A la 1:30 h ya no tenía vómitos, glicemia de 183 mg/dl. Se inició aporte oral de jugo con azúcar (25 g de carbohidratos) para prevenir la hipoglicemia ya que tenía bastante insulina activa. A partir de ese momento

mejoró su estado general, mantuvo hidratación y alimentación oral y no volvió a vomitar. Las figuras 2 y 3 muestran la evolución de las glicemias y cetonas en sangre capilar, durante el episodio descrito.

Discusión

Nuestra paciente recibió Dapaglifozina durante 11 meses, mejorando su control metabólico y variabilidad glicémica sin complicaciones. Súbitamente desarrolló una cetosis “normoglicémica” sin que se lograra identificar la causa desencadenante de esta complicación. Este es el primer caso que se presenta en nuestro servicio y no encontramos otro caso similar publicado en nuestro país.

Una limitación en este caso es la falta de gases venosos que confirmen la presencia de acidosis metabólica, ya que fue manejado en un servicio de baja complejidad, por este motivo sólo se presenta como cetosis. Cabe destacar que sin el manejo oportuno la historia natural de la cetosis es llegar a la CAD, que es una situación de riesgo vital.

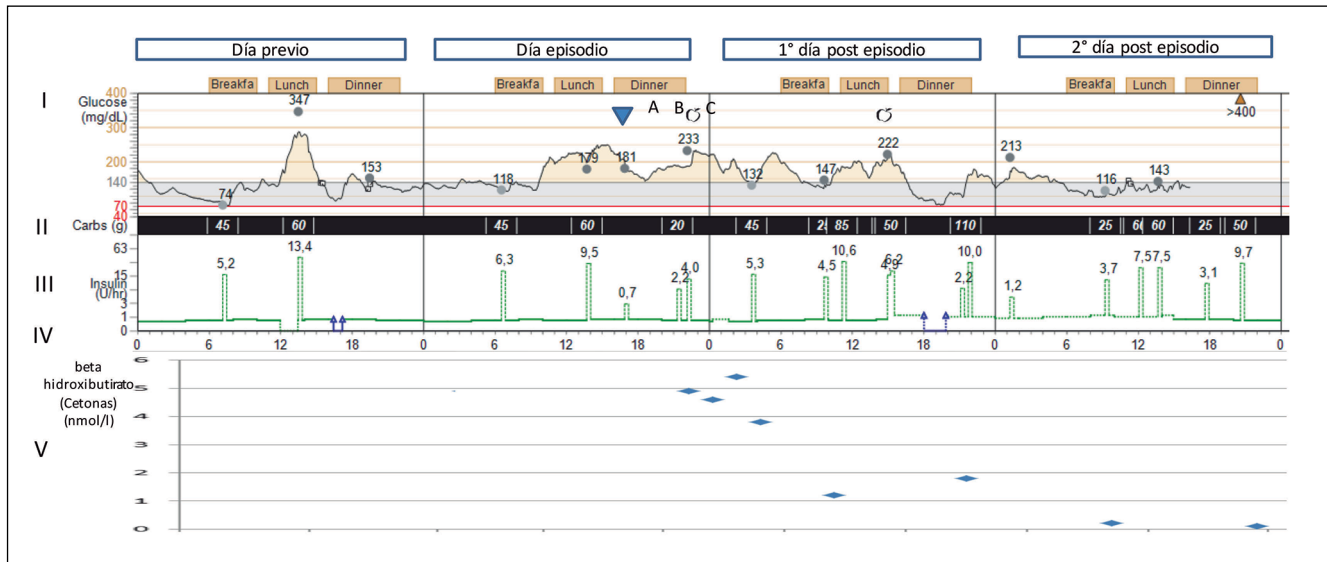


Figura 3. Registro original de descarga de la bomba de insulina Medtronic 640G con sensor enlite en el programa Medtronic Pro. Se muestra el registro del día previo, el día que inicia los síntomas y se diagnostica la cetosis y la evolución de dos días posteriores. El símbolo, triángulo invertido indica el momento en que aparecen los síntomas. Sector I: Monitoreo continuo de glucosa intersticial. Los círculos oscuros son los niveles de glicemia capilar (mg/dl) medida con glucómetro en ese momento. Sector II: Banda oscura bajo el gráfico que muestra la cantidad de hidratos de carbono (HC) y el momento en que fueron ingeridos. Sector III: Insulina administrada como infusión basal y las columnas corresponden a los bolos de insulina administrados a través de la bomba. Los números indican la cantidad de unidades de insulina. Los períodos en que se discontinúa la insulina basal entre dos flechas corresponde a la detención automática del basal por predicción de futura hipoglicemia. Sector IV: Tiempo en horas (formato 24 horas). Sector V: No forma parte del registro de la bomba. Es un gráfico que muestra los niveles de la beta hidroxibutirato en sangre capilar (cetonas) (nmol/L) medidos en los tiempos indicados por la línea del sector IV. Se observa que el día del episodio de cetosis las glicemias se mantuvieron en rango adecuado entre 118 y 233 mg/dl en contraste con las cetonas elevadas de hasta 5,4 nmol/l. Con hidratación más insulina y aporte de glucosa, las cetonas descienden hasta 0,1 nmol/l a las 48 horas post episodio. A B y C indican la administración de bolos extra de insulina subcutánea administrados con jeringa que no aparecen en los registros de la bomba. A=4 UI, B=7UI, C=5,5 UI. Administración de hidratos de carbono de absorción rápida por vía oral (jugos azucarados).

La CAD normoglicémica se ha asociado a períodos de estrés (cirugía) o ayuno¹⁶. Nuestra paciente tenía una ingesta promedio de 210 ± 60 g de hidratos de carbono (HC) durante el mes previo a la cetosis, sin embargo, el día previo a la cetosis cuando aún no tenía síntomas, tuvo una ingesta de 105 g HC y el día del evento ingirió 125 g HC. Es razonable sospechar que la baja ingesta de HC y la consecuente falta de bolos prandiales de insulina y reducción de la dosis total de insulina que llegó a 0,6 UI/Kg/día, favorecieron el inicio del cuadro.

Los pacientes con DM1 deben recibir una dosis mínima suficiente de insulina diaria para suprimir la lipólisis y la cetogénesis²⁰. En la práctica clínica, esta dosis mínima no se calcula ya que las glicemias capilares y el MCG son en teoría suficientes para orientar el ajuste de las dosis de insulina.

Los pacientes que ajustan su insulino terapia al conteo de nutrientes y en especial los que usan bomba de insulina con MCG que detiene la infusión basal, reiteradas veces en el día para prevenir hipoglicemias, presentan un nuevo desafío para el endocrinólogo infantil y para el pediatra de urgencia que eventualmente reciba

a estos pacientes. Algunos de ellos, utilizan muy poca insulina basal y un alto porcentaje de la insulina diaria es aportada por los bolos prandiales. Estos pacientes deben ser alertados de que existe un “umbral” mínimo de insulina necesaria; en especial si además utilizan I-SGLT2 ya que perderían la hiperglicemia como alerta de la falta de insulina. Sería importante poner especial cuidado si el paciente está inapetente, si está en ayunas por algún procedimiento o decide llevar una dieta baja en HC. En estos casos habría que aumentar temporalmente el aporte basal de insulina y además sería recomendable suspender el I-SGLT2²¹⁻²³.

En este caso se postula la hipótesis de que la baja ingesta de HC asociada al uso de Dapaglifozina pudo desencadenar la cetosis. Sin embargo, otra hipótesis razonable es que la baja ingesta de HC fuera consecuencia de las cetonas que quizás ya estaban elevadas el día previo al inicio de los síntomas.

Cabe destacar que una vez que cesaron los vómitos, la paciente fue presionada para recibir HC de acción rápida (jugos azucarados) e insulina, ya que estaba inapetente, esto puede ser explicado por las cetonas. Para suprimir la lipólisis es necesario tener glucosa e insuli-

na disponible en la circulación, por tanto, si la paciente no recibe HC por vía oral sería necesario administrar un aporte endovenoso de glucosa para suprimir la producción de cetonas.

En este caso clínico postulamos la relación entre cetosis e I-SGLT2, ya que se descartó tanto la presencia de alguna infección como la ingesta de alcohol¹⁸, no hubo otra intervención que pudiera enmascarar la hiperglicemia y no se encontraron otros factores conocidos que pudieran favorecer la cetosis.

Las causas más frecuentes de cetosis en usuarios de bomba de insulina son problemas técnicos como desconexión, acodamiento de la cánula u otros¹⁷. En este caso la paciente mantuvo la insulino terapia con bomba de insulina antes, durante y el día posterior al episodio de cetosis, no se cambió el set de infusión y el día posterior siguió usando la misma cánula y reservorio con buen control metabólico, por lo tanto, se descarta una falla técnica del sistema de infusión.

Otra causa frecuente de cetosis en adolescentes es la negligencia del paciente y su familia quienes dejan de tener un control riguroso de la diabetes²⁴⁻²⁶. En este caso también se descarta esta hipótesis. Este es el primer episodio de cetosis en 9 años con DM1. Además, existen registros frecuentes de glicemias capilares los días previos y el día del evento, la paciente tenía un buen control metabólico con HbA1c de 7,5% y hay evidencia de la administración de bolos de insulina con frecuencia adecuada en los registros de la bomba. También contamos con los registros de MCG intersticial concordantes con un adecuado control metabólico las semanas previas y el día previo al evento.

Cabe destacar que el MCG, estuvo bien calibrado y sus registros concordaban con las glicemias capilares, como se ve en la figura 3, donde se observa que la glucosa intersticial estuvo sólo discretamente elevada durante el episodio. La ausencia de hiperglicemia evitó la alerta al paciente y a su tratante.

Este caso nos enseña que el pediatra debería medir las cetonas con mayor frecuencia y no guiarse sólo por las glicemias en niños con diabetes, para ello es importante contar con equipos que midan cetonas capilares tanto en los servicios de urgencia como en los hogares de los pacientes.

Un estudio reciente muestra que entre los 13 y

17 años de edad sólo el 17% logra la meta de HbA1c recomendada, el promedio de HbA1c es de 9% y un 35% de los adolescentes tiene sobrepeso u obesidad¹. Por lo tanto, hay sustento para postular que la insulina es insuficiente como monoterapia y que se requieren nuevas terapias para el tratamiento de la DM1 en adolescentes.

El tratamiento con I-SGLT2 no está aprobado en DM1, ni en adolescentes, sin embargo, parece una alternativa promisorio para jóvenes con DM1. El uso de estos fármacos parece estar aumentando en jóvenes con DM1 a pesar de no estar aprobados^{1,27-30}. Este caso ilustra el riesgo de utilizar estos medicamentos que parecen promisorios, cuando aún faltan estudios de seguridad a largo plazo.

Conclusión

Se presenta caso atípico de adolescente con DM1, en tratamiento con insulina y dapagliflozina con cetosis “sin hiperglicemia” que puede ser grave y difícil de reconocer. Es importante, alertar a pediatras y pacientes para aumentar la sospecha y permitir el manejo oportuno de esta condición.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Miller K, Foster N, Beck R, et al. Current State of Type 1 Diabetes Treatment in the U.S.: Updated Data From the T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Care*. 2015;38:971-8.
2. Luippold G, Klein T, Mark M, Grempler R. Empagliflozin. A novel potent and selective SGLT-2 inhibitor, improves glycaemic control alone and in combination with insulin in streptozotocin-induced diabetic rats, a model of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:601-7.
3. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010;33:2217-24.
4. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, doubleblind, placebo-

- controlled trial. *Lancet*. 2010;375:2223-33.
5. Bailey CJ, Iqbal N, T'Joan C, List JE. Dapagliflozin monotherapy in drug-naive patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:951-9.
6. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:928-38.
7. Tamez HE, Tamez AL, Garza LA, Hernández MI, Polanco AC. Dapagliflozin as an adjunct therapy to insulin in the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;9:14:78.
8. Henry R, Rosenstock J, Edelman 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*. 2014;38(3):412-9.
9. Mudaliar S, Armstrong DA, Mavian AA, et al. Remogliflozin etabonate, a selective inhibitor of the sodium-glucose transporter 2, improves serum glucose profiles in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35: 2198-200.
10. Taylor S, Blau J, Rother K. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2849-52.
11. St Hilaire R, Costello H. Prescriber beware: report of adverse effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use in a patient with contraindication. *Am J Emerg Med*. 2015;33:604.
12. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm> (accedido el 25 de mayo de 2015).
13. Hayami T, Kato Y, Kamiya H, et al. A case of ketoacidosis by a SGLT2 inhibitor in a diabetic patient with low carbohydrate diet. *J Diabetes Investig*. 2015;6(5):587-90.
14. Storgaard H, Bagger J, Knop K, Vilsboll K, Rungby J. Diabetic Ketoacidosis in a Patient with Type 2 Diabetes After Initiation of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;118(2):168-70.
15. Kiyosue A, Noue S, Ueda N, Tokudome T, Yang J, Langkilde AM. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(11):1102-10.
16. Sykes AP, Kemp GL, Dobbins R, et al. Randomized trial showing efficacy and safety of twice-daily remogliflozin etabonate for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(1):94-7.
17. Erond N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic ketoacidosis and related events in the canagliflozin type 2 diabetes clinical program. *Diabetes Care*. 2015;38: 1680-6.
18. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1335-43.
19. Munro JF, Campbell IW, Mc Cuish AC, Duncan LJP. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *BMJ*. 1973;2:578-80.
20. Danne T, Bangstad HJ, Deeb L, et al. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15:115-34.
21. Kum-Nji J, Gosmanov A, Steinberg H, Dagogo-Jack S. Hyperglycemic, high anion-gap metabolic acidosis in patients receiving SGLT-2 inhibitors for diabetes management. *J Diabetes Complications*. 2016.
22. Handelsman Y, Henry R, Bloomgarden Z, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position statement on the association of SGLT-2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis. *Endocr Pract*. 2016;22(6):753-62.
23. Peters A, Buschur E, Buse J, Cohan P, Diner J, Hirsch I. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1687-93.
24. Sayed M, Hegazi M, Abdulwahed K, et al. Risk factors and predictors of uncontrolled hyperglycemia and diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Jeddah, western Saudi Arabia. *J Diabetes*. 2016.
25. Maahs D, Hermann J, Holman N, et al. Rates of diabetic ketoacidosis: international comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the U.S., Austria, and Germany. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1876-2.
26. Karges B, Rosenbauer J, Holterhus PM, et al. Hospital admission for diabetic ketoacidosis or severe hypoglycemia in 31,330 young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):341-50.
27. McKnight J, Wild S, Lamb M, et al. Glycaemic control of Type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: an international comparison. *Diabet Med*. 2015;32(8):1036-50.
28. Tamez H, Tamez A, Garza L, Hernández M, Polanco A. Dapagliflozin as an adjunct therapy to insulin in the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;14:78.
29. Rodbard H, Peters A, Slee A, Cao A, Traina S, Alba M. The Effect of Canagliflozin, a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, on Glycemic End Points Assessed by Continuous Glucose Monitoring and Patient-Reported Outcomes Among People with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016.
30. Argento NB, Nakamura K. Glycemic effects of SGLT-2 Inhibitor Canagliflozin in type 1 diabetes patients using the dexcom G4 platinum CGM. *Endocr Pract*. 2016;22(3):315-22.