

Cetoacidosis diabética asociada al uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2: reporte de tres casos

ELÍAS GARCÍA-CANTÚ¹, DANIEL ARANDA-GARCÍA¹, MAYRA IVONNE HERNÁNDEZ CORIA² Y HÉCTOR ELOY TAMEZ-PÉREZ^{3*}

¹Práctica Privada en Medicina Interna y Cardiología. Centro Médico San Francisco; ²Departamento de Investigación Clínica. Universidad de Monterrey; ³Subdirección de Investigación, Facultad de Medicina UANL. Clínica Nova de Monterrey, Monterrey, N.L., México

RESUMEN

La cetoacidosis diabética (CD) es una complicación aguda que se presenta en pacientes diabéticos con déficits parciales o totales de insulina, y se manifiesta como deterioro del estado general acompañado de poliuria, polidipsia, polifagia, así como dolor abdominal, náuseas, anorexia, debilidad y letargo. Se reportan la evolución y el tratamiento de una serie de casos de pacientes diabéticos de más de cinco años de evolución, en buen control glucémico bajo un tratamiento de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) (dapaglifozina, empaglifozina), que presentan cuadros clínicos de 2-7 días de evolución caracterizados por ataque al estado general, deshidratación de moderada a severa, dolor abdominal, náuseas, vómitos, polidipsia, polifagia y poliuria, así como la presencia de cifras de hiperglucemia, un pH acidótico y la presencia de cuerpos cetónicos en orina (++++).

Palabras clave: Cetoacidosis diabética. Inhibidores de SGLT2. Insulina.

ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis is one of the acute metabolic complications of diabetes mellitus caused by an inappropriate reduction on insulin doses or absolute/relative deficiency, it manifests as deterioration of general condition accompanied by polyuria, polydipsia, polyphagia, abdominal pain, nausea, anorexia weakness and lethargy. We report an evolution series of cases of diabetic patients with more than 5 years of evolution, glycemic control under a regimen of sodium-glucose 2 cotransporter inhibitors (dapaglifozina, empaglifozin), this patients have clinical symptoms between 2 to 7 days of evolution, characterized by malaise, moderate to severe dehydration, abdominal pain, nausea, vomiting, polydipsia, polyphagia and polyuria, with altered glycemia levels, acidotic PH, as well as the presence of ketone bodies in urine (++++). (REV MEX ENDOCRINOL METAB NUTR. 2017;4:192-5)

Corresponding author: Hector Eloy Tamez Pérez, hectoreloytp@gmail.com

Key words: Diabetic Ketoacidosis. SGLT2. Insuline.

Dirección para correspondencia:

*Hector Eloy Tamez-Pérez
Facultad de Medicina U.A.N.L.
E-mail: hectoreloytp@gmail.com

Fecha de recepción: 21-04-2017
Fecha de aceptación: 26-08-2017

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores del SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina) fueron autorizados en 2013 por la *Food and Drug Administration* (FDA) como medicamentos útiles para el control glucémico de los pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2 (DM2)¹⁻⁵.

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición del SGLT2, modificando así la reabsorción renal de glucosa en un 30-50% y ocasionando una glucosuria inducida que disminuye los niveles de glucosa plasmática y la hemoglobina glucosilada tanto en monoterapia como en terapia combinada⁶⁻¹².

Por sus beneficios en el control de la glucemia, pérdida de peso, disminución de la presión arterial y un bajo riesgo de hipoglucemia, estos medicamentos fueron rápidamente aceptados como una terapéutica efectiva y segura. Sin embargo, recientemente esta familia de fármacos ha sido asociada a CD en estudios *post-marketing*, entidad de urgencia con una elevada morbimortalidad¹⁻³. Presentamos tres casos de pacientes con DM2 y CD.

CASO CLÍNICO 1

Varón de 55 años de edad, con antecedente de cardiopatía isquémica, diagnóstico de DM2 con ocho años de evolución, en tratamiento actualmente con empagliflozina 25 mg, metformina 850 mg 2/día, atorvastatina 80 mg/día y ácido acetilsalicílico (ASA) 100 mg/día. El paciente acude a consulta con cuadro de inicio insidioso de cinco días de evolución caracterizado por polidipsia, polifagia y poliuria; además, presenta dolor abdominal con localización en epigastrio, náuseas y un episodio de vómito de contenido alimentario, malestar general y fatiga. En la exploración física, presenta: temperatura, 36.9 °C; peso, 127 kg; presión arterial, 132/88 mmHg; frecuencia cardíaca (FC), 98 lpm, frecuencia respiratoria (FR), 27 rpm, sin alteraciones neurológicas, mucosas secas, palidez generalizada, ruidos cardíacos rítmicos y regulares, sin soplo, abdomen con distensión leve y dolor a la palpación profunda en

epigastrio, peristalsis aumentada y pulsos distales presentes.

La glucosa se reporta en 261 mg/dl. Se realiza examen general de orina con cuerpos cetónicos (++++), glucosa (++++), y un pH de 7.25, por lo que se llega a un diagnóstico clínico probable de CD.

Se decide iniciar tratamiento con solución fisiológica 1,000 cc intravenosos, así como 10 UI de insulina rápida para mejorar las cifras de glucemia y restaurar el déficit hídrico.

Evolución

En el segundo día postratamiento, el paciente refiere disminución de la polidipsia y la polifagia, así como una disminución de la fatiga y el malestar general. El dolor abdominal, las náuseas y los vómitos desaparecieron por completo, sin documentarse proceso infeccioso desencadenado.

CASO CLÍNICO 2

Varón de 46 años, con antecedente de DM2 de seis años de evolución, actualmente en tratamiento con dapagliflozina 10 mg y metformina 500 mg 3/día. El paciente acude a su consulta de rutina refiriendo debilidad generalizada de cuatro días de evolución, así como polidipsia y poliuria; además, refiere dolor abdominal en epigastrio de moderada intensidad sin irradiaciones. En la exploración física presenta: temperatura corporal, 36.6 °C; peso, 114 kg; presión arterial, 116/70 mmHg; FC, 92 lpm, y FR, 19 rpm. El paciente está orientado en sus tres esferas, presenta deshidratación moderada, palidez generalizada, en la auscultación cardiopulmonar presenta ruidos cardíacos rítmicos, regulares, sin soplos agregados, campos pulmonares con ventilación adecuada saturando al 97% al ambiente, abdomen sin distensión, dolor leve a la palpación profunda en epigastrio, peristalsis normal y pulsos distales normales.

Los exámenes de laboratorio mostraron una glucosa de 276 mg/dl, un pH de 7.22, así como un examen general de orina que reporta cuerpos cetónicos (++++), y glucosa (++++). Se realiza el diagnóstico de CD.

El tratamiento consistió en reposición de déficit hídrico administrando solución fisiológica e insulina regular en infusión por dos días. El paciente reportó mejoría en el ataque al estado general, la polidipsia y la poliuria en decremento, y desaparición del dolor abdominal, por lo que se decide su egreso.

CASO CLÍNICO 3

Varón de 56 años de edad con antecedentes de DM2 de ocho años de evolución en tratamiento reciente con insulina basal y empagliflozina 25 mg/día. Acude a consulta presentando dolor abdominal de moderada intensidad, náuseas, episodios de vómito de contenido alimentario, polidipsia, polifagia y deshidratación moderada-severa.

El paciente es referido a medio hospitalario presentando cifras moderadamente elevadas de glucemia (253 mg/dl), glucocetonurias fuertemente positivas y un pH de 7.20. Con el diagnóstico de CD, se inicia tratamiento a base de soluciones parenterales e infusión de insulina, con lo cual a los dos días cede completamente el cuadro clínico y es egresado para su control en consulta externa.

DISCUSIÓN

En los últimos años, la FDA ha aprobado una nueva clase de fármacos para el tratamiento de la DM2: los inhibidores del SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina), cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la reabsorción renal de glucosa de un 30-50%, promoviendo un impacto directo en la disminución de las cifras de glucemia y de la hemoglobina glucosilada, además de modificaciones favorables en peso, tensión arterial, lípidos y un bajo riesgo de hipoglucemia⁴⁻⁷.

Con el advenimiento de esta terapéutica se han observado nuevas formas de CD asociadas a los inhibidores del SGLT2, lo cual se dio a conocer mediante un comunicado por parte de la FDA donde se hace referencia a cuadros de CD. Este comunicado se basó en 20 casos

clínicos, que requirieron hospitalización entre marzo de 2013 y junio de 2014, caracterizados por un inicio insidioso con náuseas, vómito, dolor abdominal, fatiga, disnea y pérdida de peso^{10,13}. Posteriormente, por petición de las autoridades europeas, se realizó una revisión de esta nueva terapéutica para evaluar el riesgo de CD en pacientes con diabetes *mellitus*, teniendo como resultados, en distintos estudios realizados, como el DECLARE y EMPA-REG, una frecuencia reportada < 0.1%³. Posteriormente, la Agencia Europea de Medicamentos anunció en junio de 2015 que el comité de farmacovigilancia comenzó una revisión de los inhibidores del SGLT2 para evaluar el riesgo de CD en pacientes con DM2, reportándose un total de 101 casos en mayo de 2015 sin dar detalles clínicos⁸⁻¹².

Nuestros casos presentados tienen en común ser pacientes que padecen DM2, la administración de inhibidores del SGLT2, la elevación moderada de las cifras de glucosa, así como el ataque al estado general, deshidratación moderada, dolor abdominal de leve a moderada intensidad y fatiga, y todos con un inicio insidioso, un cuadro vago que se fue instaurando a lo largo de la ingesta del medicamento.

El aumento en la depuración renal de glucosa mediada por el inhibidor SGLT2 puede conllevar a niveles disminuidos de glucosa en el cuadro de una enfermedad, y la reducción de la actividad de insulina por la resistencia a la misma promueve la cetosis, dando como resultado una CD euglicémica. Adicionalmente, el efecto diurético de los inhibidores del SGLT2 empeora la depleción de volumen en estos pacientes, llevando a una hipovolemia que condiciona elevación en el glucagón, cortisol y adrenalina, que incrementan aún más la resistencia a la insulina, lipólisis y cetogénesis, como ha sido ya reportado⁶⁻¹⁴.

La identificación de estos casos es crucial para instaurar un tratamiento inmediato y evitar la severidad del cuadro, descartando otras causas secundarias para la CD.

El tratamiento de la CD debe ser instituido en un medio hospitalario que cuente con la experiencia y los recursos necesarios.

La identificación de estos casos es un ejemplo de una medicina precisa, que todavía en nuestro medio no es factible, ya que las decisiones las tomamos

según bases fenotípicas y clínicas¹⁵. La identificación de CD es crucial para la interrupción del medicamento e instaurar un manejo inmediato, y recomendar a los médicos tratantes una reestructuración del tratamiento del paciente.

CONCLUSIÓN

El uso de los inhibidores de SGLT2 se ha asociado al aumento de la CD con cifras de glucosa moderadamente elevadas en pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 1 y 2. La importancia de esta asociación radica en identificar un posible cuadro de CD e instaurar un tratamiento óptimo, y debe ser contemplada en todos los programas de educación médica continua.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lupsa B, Inzucchi S. Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic Syndrome. En: Endocrine Emergencies. 2013. p. 15-31.
2. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1638-42.
3. Kitabchi A, Umpierrez G, Miles J, Fisher J. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335-43.
4. Savage M, Dhatariya K, Kilvert A, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabetic Med*. 2011;28(5):508-15.
5. Chiasson JL, Aris-Jilwan A, Bélanger E, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ*. 2003;168(7):859-66.
6. Isaji M. SGLT2 inhibitors: molecular design and potential differences in effect. *Kidney Int*. 2011;79(Suppl 120):S14-S9.
7. Wong EY. A Review of Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors for Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharm Pharmacol Int J*. 2016;4(2):00070.
8. Ghazal NM, Souk KM, Hajj Boutros RA, Azar ST. Euglycemic diabetic ketoacidosis in a patient with type II diabetes mellitus, ascites and poor nutrition on SGLT2 inhibitor. *iMedPub Journals*. 2015;7(6.3).
9. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:1335-80.
10. Gopinath JMD, Jagesh R. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with insulin in type 2 diabetes: Clinical perspectives. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(1):22-31.
11. Erondy N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic Ketoacidosis and Related Events in the Canagliflozin Type 2 Diabetes Clinical Program. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1680-6.
12. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
13. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(1):131-53.
14. Pfützner A, Klonoff D, Heinemann L, Ejskjaer N, Pickup J. Euglycemic ketosis in patients with type 2 diabetes on SGLT2-inhibitor therapy—an emerging problem and solutions offered by diabetes technology. *Endocrine*. 2017;56(1):212-6.
15. Tamez-Pérez HE, De la Cruz GG, Garza LA, Tamez Peña AL, Cedillo Huerta HE. Could Initial Glucosuria Suggest Sodium Glucose Co-Transporters Type 2 Inhibitors Failure? *J Diab Rel Dis*. 2015;1(1):103.