

CETOACIDOSIS DIABÉTICA EUGLUCÉMICA SECUNDARIA AL USO DE DAPAGLIFLOZINA

MARÍA DE LAS NIEVES LAURENTI^{1*}, NADIA PIRES², LUISINA FRUCI¹, CARLOS LOVESIO¹

1. Servicio de Clínica Médica, Sanatorio Parque, Rosario. 2. Departamento de Farmacia, Sanatorio Parque, Rosario.

Resumen: Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 son un grupo de fármacos que se utilizan en tratamiento de la diabetes tipo 2. Un efecto adverso que pueden producir es la cetoacidosis diabética euglucémica, una entidad clínica que se debe conocer para realizar el adecuado diagnóstico y tratamiento, suspendiendo la administración de dichos fármacos.

Palabras Clave: cetoacidosis diabética euglucémica, dapagliflozina, efecto adverso.

Abstract: Inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2 are a group of drugs used in treatment of type 2 diabetes. Euglycemic diabetic ketoacidosis is an adverse effect that may occur and a clinical entity that should be known for proper diagnosis and treatment, suspending the administration of this medication.

Key words: euglycemic diabetic ketoacidosis, dapagliflozin, adverse effect.

La cetoacidosis diabética (CAD) es un estado de acidosis metabólica determinado primariamente por una deficiencia de insulina. La condición, que puede afectar a los pacientes con diabetes, está precipitada frecuentemente por una patología o infección aguda, la no adherencia al régimen de insulina o a una falla no detectada del infusor de insulina.

Dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina son algunos de los fármacos que pertenecen a la familia de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) que se utilizan en el tratamiento de diabetes tipo 2.

Recientemente, el informe de posibles tasas aumentadas de CAD con el uso de SGLT-2 para tratar diabetes tipo 2 mal controlada ha causado preocupación entre pacientes y médicos con respecto a su uso.¹ Además, dicho diagnóstico de CAD se retrasa a menudo o se confunde debido a las presentaciones atípicas que involucran niveles de glucosa inferiores a los esperados

o al desconocimiento de la probable situación por parte del paciente o del médico.

A continuación, se presentan dos casos clínicos en los cuales se desarrolló cetoacidosis diabética euglucémica en contexto de la utilización de dapagliflozina como tratamiento complementario de diabetes tipo 2.

Caso clínico 1: Paciente de sexo femenino de 40 años de edad que consultó al servicio de Emergencias Médicas por cuadro de disnea asociado a epigastralgia y náuseas de 24 horas de evolución. Sus antecedentes personales eran sobrepeso, diabetes tipo 2 (de 2 años de evolución), hipotiroidismo y microprolactinoma. Su medicación habitual era: metformina 1000 mg cada 12 horas, dapagliflozina 10 mg cada 24 horas (había comenzado con dicho fármaco 60 días antes), levotiroxina 100 mcg cada 24 hs y cabergolina 0,5 mg dos veces por semana.

Al ingreso de su internación, se solicitaron estu-

* nieveslaurenti@gmail.com

Tabla 1: Registros de laboratorios al ingreso de la internación de caso clínico 1 y 2.

	Caso clínico 1	Caso clínico 2
Hematocrito (%)	42	38.6
Hemoglobina (g/dl)	13.7	12.4
Leucocitos (/mm ³)	11090	13710
Creatinina (VN 0,5-1,1 mg/dl)	0.89	0.95
Glicemia (VN 70-110 mg/dl)	172	195
Uremia (VN 20-45 mg/dl)	26	63
Cloruro plasmático (VN 95-110 mEq/l)	96	113
Sodio (VN 135-145 mEq/l)	133	141
Potasio (VN 3.2-5.5 mEq/l)	3.32	3.34
Ácido base arterial		
pH	7.21	7.21
Saturación O ₂ (%)	98	98
Presión parcial de O ₂ (mmHg)	140	140
Presión parcial de CO ₂ (mmHg)	12.4	14.8
Bicarbonato plasmático (mEq/l)	4.8	5.8
Exceso de base	-20.5	-19.8
Cetonemia	+++	++++
Orina Completa		
Densidad (g/cm ³)	1.022	1.020
Glucosa	++++	++++
Cuerpos cetónicos	++++	+++
Ácido láctico plasmático (VN 5.7-22 mg/dl)	14.45	

dios complementarios. Los resultados de su laboratorio se encuentran en la tabla 1.

Dichos resultados se interpretaron como cetoacidosis diabética euglucémica, por lo cual se comienza tratamiento con hidratación parenteral y con infusión de insulina, suspendiendo medicación realizada vía oral. Durante su internación, presentó registros de glicemias capilares menores a 200 mg/dl y mejoría de resultados de ácido base (ver tabla 2).

Por buena evolución, se decidió el alta sanatorial y se indicó continuar tratamiento con insulina glargina y metformina, discontinuando el uso de dapagliflozina.

Caso clínico 2: Paciente de sexo femenino de 53 años de edad que consultó al Servicio de Emergencias Médicas por cuadro de vómitos y dolor abdominal difuso de 24 horas de evolución. Sus antecedentes personales eran diabetes tipo 2, hipertensión, dislipemia y sobrepeso. Su

medicación habitual era insulina glargina 22 unidades cada 24 horas, insulina aspártica 6 unidades prealmuerzo y precena, dapagliflozina 10 mg cada 24hs y valsartán 80 mg cada 12 horas.

Al ingreso, se solicitó un laboratorio (ver tabla 1).

El cuadro clínico se interpretó cetoacidosis diabética euglucémica; se realizó tratamiento con hidratación parenteral e insulina corriente endovenosa a ritmo de bomba de infusión. Se indicó suspender la toma de dapagliflozina. Presentó mejoría clínica y metabólica (ver tabla 2).

Se indicó al alta continuar tratamiento con insulina glargina y aspártica, suspendiendo definitivamente la dapagliflozina.

Discusión:

La cetoacidosis diabética es una situación clínica producida por un déficit absoluto o relativo de insuli-

Tabla 2: Resultados de ácido base al alta sanatorial de caso clínico 1 y 2.

Ácido Base	Caso clínico 1	Caso clínico 2
Muestra	Venosa	Arterial
pH	7.33	7.30
Presión parcial de O ₂ (mmHg)	26	80
Presión parcial de CO ₂ (mmHg)	52.5	24
Bicarbonato plasmático (mEq/l)	26.7	14
Exceso de base	0.2	-10

na, caracterizada por un trastorno metabólico que habitualmente combina los siguientes datos: hiperglicemia (>250 mg/dl), bicarbonato bajo (<15 mEq/l), pH bajo (<7,3), cetonemia positiva. Las manifestaciones clínicas se instalan insidiosamente. En una primera etapa, es llamativa la polidipsia, poliuria y sensación de malestar, seguidas por anorexia, náuseas y astenia marcada. El paciente puede referir dolor abdominal y comenzar con náuseas y vómitos. Debido a la severa acidosis metabólica, se produce una hiperventilación compensatoria (respiración de Kussmaul) referida como disnea por el paciente.²

En marzo del 2012, la Food and Drugs Administration (FDA) autorizó el ingreso al mercado de un grupo de fármacos hipoglucemiantes orales, los inhibidores (selectivos y reversibles) del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) que se expresa a nivel renal. En dicho grupo se encuentran: dapagliflozina (código ATC A10BX09), canagliflozina y empagliflozina, entre otros. Estos fármacos actúan inhibiendo la reabsorción de la glucosa en los túbulos renales proximales y distales, de esta manera aumenta la glucosuria y disminuye la concentración de la glicemia plasmática, mejorando los niveles de la misma en ayunas y posprandial. Este efecto glucosúrico se observa después de la primera dosis, es continua durante el intervalo de administración de 24 horas y se mantiene durante el tratamiento. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón mediante este mecanismo depende de la concentración de glucosa en sangre y de la tasa de filtración glomerular.

Los inhibidores del SGLT-2 son una clase de medicamentos de prescripción médica cuyo uso está aprobado por la FDA, en conjunción con medidas higiénico-dietéticas y otros hipoglicemiantes, para reducir la glicemia en los adultos con diabetes tipo 2. La seguridad

y eficacia de dichos fármacos no ha quedado establecida en los pacientes con diabetes tipo 1, y la FDA no ha aprobado su uso en ellos.³ Si los pacientes con diabetes tipo 1 deciden recibir esta medicación deberían firmar un consentimiento informado con los posibles riesgos.⁴

Además de su efecto hipoglicemiantes, los inhibidores de SGLT-2 presentan otros efectos beneficiosos como descenso de peso y de presión arterial. Dichos efectos pudieron haber intervenido en la disminución de la tasa mortalidad e internaciones por insuficiencia cardiaca en el estudio EMPA-REG outcome. En el mismo se trataron 4687 pacientes diabéticos con empagliflozina, de los cuales se informaron 4 casos de cetoacidosis diabética.⁵

Los acontecimientos adversos producidos por éstos son: insuficiencia renal, infecciones urinarias, hipotensión, mareos, hemoconcentración e hipoglicemia. En mayo de 2015, se publicó un comunicado por la FDA advirtiendo del riesgo de cetoacidosis como efecto adverso.

La cetoacidosis diabética euglucémica se caracteriza por la presencia de acidosis metabólica, cetonemia positiva y glicemias plasmáticas menores a 200 mg/dl.⁶ Esta situación clínica se puede explicar de la siguiente manera. Los inhibidores de SGLT-2 inducen glucosuria, disminuyendo los valores plasmáticos de glicemia e insulina y aumentando a su vez los valores en ayunas y postprandiales de glucagón. Como consecuencia, se produce una restricción de la utilización de glucosa en un 25% y concomitantemente un aumento de la movilización lipídica para su utilización para producir energía. El incremento de liberación de ácidos grasos libres, bajo la condición de disminución de la relación insulina: glucagón a nivel portal, estimula la producción de cuerpos cetónicos. Con lo cual, puede desencadenar un estado de cetoacidosis.⁷

El tratamiento de la CAD incluye aporte de líquidos, el reemplazo de electrolitos y la terapia con insulina; suspendiendo el aporte de los inhibidores de SGLT-2.

Se realizó una búsqueda en la base de datos del Sistema de Denuncia de Efectos Adversos (FAERS) de la FDA, del periodo que va de marzo de 2013 a mayo de 2015, se identificaron 73 casos de cetoacidosis en pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 tratados con inhibidores de SGLT-2. El FAERS únicamente incluye las denuncias presentadas ante la FDA, por lo cual es probable que haya más casos desconocidos. Todos los pacientes tuvieron que ser hospitalizados o tratados en un servicio de urgencias. En muchos casos, la CAD no se reconoció de inmediato porque los niveles de glicemia plasmática estaban por debajo de los normalmente esperados para esta situación; y en consecuencia, su tratamiento se retrasó en algunos casos.³ Existe cierta evidencia que el riesgo de desarrollar CAD en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con los inhibidores de SGLT-2 puede estar asociado a una marcada insuficiencia de las células beta pancreáticas, diabetes autoinmune latente (LADA)

o bajo ciertas condiciones médicas severas.⁸ Muchos de los casos de CAD han ocurrido en los primeros meses de tratamiento, y coincidiendo con otros factores de riesgo conocidos de cetoacidosis. Se aconseja informar a los pacientes en tratamiento de los síntomas sugestivos, y recomendarles que busquen atención médica si éstos aparecen.

A partir de lo discutido previamente, se concluye que el riesgo de CAD en pacientes tratados con inhibidores de SGLT-2 puede ser una complicación detectable y prevenible.⁴ Debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, polidipsia, disnea, confusión, o astenia incluso con niveles de glucemia menores a 200 mg/dl. Si se sospecha el diagnóstico de CAD se debe suspender la toma de dichos inhibidores, realizar la determinación de cuerpos cetónicos⁹ y comenzar con el tratamiento correspondiente.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía:

1. Garber AJ, Buse J, Handelsman, Henry R. *Experts address misconceptions surrounding DKA, SGLT2*. Endocrine today.. Vol 5, 2016.
2. *Medicina Intensiva Carlos Lovesio 6° edición..* Editorial Corpus, Rosario, 2008.
3. *La FDA actualiza las etiquetas de los inhibidores del SGLT-2 para la diabetes a fin de incluir advertencias sobre concentración de ácido demasiado altas en la sangre e infecciones graves del tracto urinario.* <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM447222.pdf>, 2015.
4. Rosenstock J, Ferrannini E. *Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: a predictable, detectable and preventable safety concern with SGLT-2 inhibitors.* Diabetes Care. Vol 38, 1638-1642, 2015.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin J M y col. *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and mortality in Type 2 Diabetes.* NEJM 373, 2117-2128, 2015
6. Candelario N, Wykretowicz J, Oxford Case Reports. I 7,144-146, 2016.
7. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. *CV Protection in EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis.* Diabetes Care, Vol 39: 1108-1114, 2016.
8. Tang H, Li D, Wang T, Zhai S, Song Y. *Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on diabetes ketoacidosis among patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials* Diabetes Care. Vol 39; e123-e124, 2016.
9. *Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina.* Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). <https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2016/4/22/97928.pdf>, 2016.