

Cetoacidosis diabética euglucémica secundaria a la administración de inhibidor del SGLT2

Euglycemic diabetic ketoacidosis secondary to the administration of SGLT2 inhibitor.

Víctor Hugco Córdova-Pluma,¹ César Augusto Vega-López,² Silvia del Carmen Carrillo-Ramírez,³ Humberto Ochoa-Salmorán,⁴ Ivonne Martínez-Martínez,⁵ Francisco Delgado-Ayala,⁵ María José Ortega-Chavarría⁶

Resumen

ANTECEDENTES: La canagliflozina es un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), responsable de 90% de la reabsorción de la glucosa por los riñones. El bloqueo de la reabsorción de la glucosa hace que ésta se elimine a través de la orina. La cetoacidosis euglucémica se define como acidosis metabólica con anión gap elevado, cetonemia o cetonuria y concentraciones de glucosa menores a 200 mg/dL.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 40 años de edad, tratado con canagliflozina; con hipodinamia, astenia y debilidad generalizada intermitente, ingresó a la unidad de terapia intensiva con los siguientes datos: cetona positivas en orina, GASA: pH 7.10, PaCO₂ 20, HCO₃ 6, Lac 1.4, EB -24, AG 22, glucosa 171 mg/dL, creatinina 1.5 mg/dL, tratado con reposición hídrica con carga de solución salina 0.9% a razón de 3 L durante tres horas, así como reposición de bicarbonato con déficit calculado en 920 mEq, infusión de insulina a razón de 0.05 UI/kg/hora, así como solución mixta a 5%, tras 24 horas de tratamiento mostró: pH 7.44, PaCO₂ 30, HCO₃ 17, SaO₂ 94%, EB -4, AG 9, cetona negativas y glucemia de 132 mg/dL; se inició insulina basal y fue egresado.

CONCLUSIÓN: La cetoacidosis diabética es una de las clásicas complicaciones en el paciente con diabetes, asociada con un estado hiperglucémico; de forma predominante afecta a pacientes con diabetes tipo 1, aunque también se observa en pacientes con diabetes tipo 2.

PALABRAS CLAVE: Cetoacidosis; canagliflozina; inhibidor del SGLT2; diabetes.

Abstract

BACKGROUND: Canagliflozin is an SGLT2 inhibitor, 90% responsible of the kidneys' glucose reabsorption. The glucose reabsorption blockage causes it to be eliminated through urine; it is prescribed in type 2 diabetes; euglycemic ketoacidosis is defined as metabolic acidosis with high gap anion, ketonemia or ketonuria and glucose levels lower than 200 mg/dL.

CLINICAL CASE: A 40-year-old male case treated with canagliflozin, with hypodynamia, asthenia and intermittent generalized weakness; he was admitted with the following data: positive ketones in urine, GAS: pH 7.10, PaCO₂ 20, HCO₃ 6, Lac 1.4, EB -24, AG 22, glucose 171 mg/dL, creatinine 1.5 mg/dL, treated with water restitution using a 0.9% saline solution of 3 L for three hours, as well as the restitution of bicarbonate in an insulin intake of 920 mEq, at 0.05 UI/kg/hour, as well as a mix solution at 5%. After 24 hours of treatment the result was: pH 7.44, PaCO₂ 30, HCO₃ 17, SaO₂ 94%, EB -4, AG 9, negative ketones and blood glucose level of 132 mg/dL. It was started basal insulin and then patient was discharged.

CONCLUSION: Diabetic ketoacidosis is one of the classic complications in the patient with diabetes, associated with a hyperglycemic state and predominantly occurs in patients with type 1 diabetes, although it is also observed in patients with type 2 diabetes.

KEYWORDS: Ketoacidosis, Canagliflozin; SGLT2 inhibitor; Diabetes.

¹ Secretario y consejero titular del Consejo Mexicano de Medicina Interna.

² Internista.

³ Adscrito al servicio de Terapia Intensiva.

⁴ Médico residente de segundo año de Terapia Intensiva.

⁵ Médico residente de primer año de Medicina Interna.

⁶ Médico residente de tercer año de Medicina Interna. Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 29 de octubre 2018

Aceptado: 5 de marzo 2019

Correspondencia

Humberto Ochoa Salmorán
hochoas2528@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Córdova-Pluma VH, Vega-López CA, Carrillo-Ramírez SC, Ochoa-Salmorán H y col. Cetoacidosis diabética euglucémica secundaria a la administración de inhibidor del SGLT2. Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):958-963. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2670>

ANTECEDENTES

La cetoacidosis diabética es definida por la tríada: acidosis metabólica, hiperglucemia y aumento de cuerpos cetónicos en sangre y orina. Los criterios de acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes (ADA) son: glucosa sérica > 250 mg/dL, cetonas positivas en orina o sangre, pH arterial < 7.3, bicarbonato sérico < 18 mEq/L y anión gap elevado.¹ No obstante, existe un subconjunto de pacientes en quienes la glucosa se encuentra normal o en el límite alto.² A esta manifestación se le define como cetoacidosis euglucémica, que se caracteriza por la siguiente tríada: acidosis metabólica con anión gap elevado, cetonas positivas en orina o sangre, concentraciones de glucosa menores de 250 mg/dL.²

Hace poco la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) hizo un llamado del riesgo de cetoacidosis diabética con elevación leve a moderada de la glucosa, mejor denominada euglucémica, relacionada con la administración de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Este comunicado se basa en 20 casos clínicos reportados a la FDA entre marzo de 2013 y junio de 2014. Los escasos datos obtenidos sugirieron que la mayoría de los casos se trató de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en quienes los inhibidores del SGLT2 están indicados, además de estar tratados con insulina; también se reportaron algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 2.³ Los factores desencadenantes fueron: enfermedad intercurrente, reducción de ingesta de alimentos, reducción de toma de líquidos, dosis inadecuada de insulina y antecedente de abuso de alcohol. La incidencia estimada es de 0.5-0.8 y 0.2 por cada 1000 pacientes al año tratados con canagliflozina a dosis de 100 y 300 mg, respectivamente.³

Estos pacientes responden al tratamiento con líquidos intravenosos con solución glucosada

a 5% y solución al medio y administración de insulina regular. Los pacientes que reciben tratamiento con los inhibidores del SGLT2 deben ser educados del riesgo potencial de padecer cetoacidosis diabética euglucémica. Se les recomienda que en caso de tener síntomas como náusea, vómito o malestar general, deben mantener una hidratación vigorosa y consumir carbohidratos, especialmente si hay antecedente reciente de ingesta de alcohol, disminución de dosis de insulina o enfermedad intercurrente.⁴

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 40 años, originario y residente de la Ciudad de México, con antecedente familiar de diabetes tipo 2 (madre), antecedente personal de pancreatitis aguda en 2017, diabetes tipo 2 diagnosticada a los 29 años en tratamiento con metformina 850 mg vía oral cada 24 horas y canagliflozina 100 mg vía oral cada 4 horas desde hacía seis meses.

Inició cinco días previos a su ingreso con hipodinamia, astenia y debilidad generalizada intermitente; 6 horas previas tuvo exacerbación de los síntomas, se agregaron disnea y polidipsia.

Ingresó a urgencias con los siguientes signos vitales y resultados de laboratorio: presión arterial: 130/85 mmHg, frecuencia cardíaca: 88 latidos por minuto, frecuencia respiratoria: 32 respiraciones por minuto, temperatura: 35.4°C, neurológicamente íntegro, piel y mucosas con palidez y deshidratación, resto sin alteraciones.

Se solicitó valoración por terapia intensiva para inicio de tratamiento así como vigilancia; el examen general de orina reportó pH 5, densidad urinaria 1.014, glucosa > 1 g, cetonas positivas, con lo que se estableció el diagnóstico de cetoacidosis diabética euglucémica secundaria a la administración de inhibidor del SGLT2.

El paciente ingresó a terapia intensiva, se programó variabilidad de presión de pulso que mostró un valor de 18, se inició tratamiento con: solución salina 0.9%, 3 L durante las tres primeras horas, reposición de bicarbonato con déficit calculado: 920 mEq, indicándose 650 mEq en 6 horas; con control gasométrico posterior mostrado en el **Cuadro 1**, glucometría capilar 186 mg/dL, glucocetonuria positiva. Con infusión de insulina 0.05 UI/kg/hora y cambio posterior a solución mixta a 5%. Se mantuvo con uresis de 1.2 mL/kg/hora, con 4200 mL de ingresos y 4100 mL de egresos en sus primeras 5 horas de estancia en terapia intensiva y se tomó nueva gasometría arterial (día 3). El pa-

ciente continuó con el tratamiento establecido y pasadas 24 horas se encontraba con aporte de líquidos intravenosos con solución mixta a 500 cc/hora, infusión de insulina rápida entre 0.02 y 0.05 UI/kg/hora, se mantuvo en control glucémico entre 150-200 mg/dL, control con estudios de laboratorio y gasometría arterial (día 4), glucocetonurias positivas, por lo que se manejaron las siguientes soluciones; normosol M5 a 250 cc/hora + solución Hartmann + 20 mEq K₃PO₄ a 250 cc/hora, además de suspender la infusión de bicarbonato.

A las 48 horas de estancia en terapia intensiva, el paciente estaba clínicamente con adecuada

Cuadro 1. Control gasométrico del paciente

Día	1	2	3	4	5
pH arterial	7.10	7.14	7.34	7.44	7.47
PaCO ₂ (mmHg)	20	20.6	13.6	30	30
PaO ₂ (mmHg)	83.4	86.8	114	86	93
HCO ₃ (mmol/L)	6	6.8	7.8	17	24
Lactato (mmol/L)	1.4	1.3	1.4	0.6	0.7
Exceso de base (mmol/L)	-24	-22	-23	-4	-1
Anión gap (mmol/L)	22	23	25	19	7.4
Glucocetonurias	Positivas			Negativas	
Glucosa (mg/dL)	171			196	132
Creatinina (mg/dL)	1.5			1.08	0.88
Urea (mg/dL)	48.1				10.8
BUN (mg/dL)	22.5				4.6
Calcio (mEq/dL)	10				8.2
Magnesio (mg/dL)	2.5			1.9	2.0
Fósforo (mg/dL)	3.9			2.0	2.3
Sodio (mEq/dL)	138			136	138
Potasio (mEq/dL)	4			3.7	4.0
Cloro (mEq/dL)	105				
Hemoglobina (g/dL)	17.1				12.9
Plaquetas x 1000	353				275
Leucocitos	9900				5100
Amilasa	67				
Lipasa	83				

hidratación, sin dificultad respiratoria, con gaseometría arterial y estudios de laboratorio dentro de parámetros normales (día 5).

Se cambió de infusión de insulina a esquema basal con insulina Toujeo a dosis de 10 UI y se suspendió la infusión de insulina; se disminuyó la solución de base a 80 cc/hora, se inició vía oral con dieta para diabético y se retiró la solución glucosada, se tomó control de glucemia con resultado de 156 mg/dL, durante su estancia en terapia intensiva no se evidenció punto de partida infeccioso y se decidió su alta a piso para continuar vigilancia.

DISCUSIÓN

La cetoacidosis diabética es una de las clásicas complicaciones en el paciente con diabetes, asociada con un estado hiperglucémico y de forma predominante en pacientes con diabetes tipo 1, aunque también se observa en pacientes con diabetes tipo 2, pero en menor medida. Además de la cetoacidosis diabética, se ha descrito la cetoacidosis diabética euglucémica como resultado al inicio reciente de insulina, hepatopatías crónicas, alteraciones en el metabolismo del glucógeno, alto consumo de alcohol o a la baja ingesta calórica.

Aún no hay criterios establecidos para el diagnóstico de esta enfermedad; sin embargo, se han considerado: $\text{pH} < 7.3$, bicarbonato sérico $< 15 \text{ mg/dL}$ y un anión gap que exceda 12 mmol/L .^{3,5-7} Estudios recientes demostraron que los inhibidores del SGLT2 (iSGLT2) pueden reducir la tasa de filtrado glomerular (TFG) en pacientes con diabetes tipos 1 y 2, incluyendo los sujetos con función normal hasta estadios 2 a 3 de enfermedad renal crónica. La reducción de la TFG se relaciona de igual manera con disminución en la filtración de cetonas, lo que puede reducir el aclaramiento renal de cetonas.^{3,6,8-12}

La administración reciente de los iSGLT2 desde 2013 (año en que fueron aprobados por la FDA), además del aumento en la manifestación de cetoacidosis diabética euglucémica en pacientes con diabetes mellitus (en quienes no se conoce de forma exacta la incidencia y prevalencia de la relación cetoacidosis diabética euglucémica-iSGLT2-diabetes mellitus) con o sin factores de riesgo asociados, han colocado a la administración de los iSGLT2 como causa común de cetoacidosis diabética euglucémica.^{8,12}

El diagnóstico se establece con el conjunto de signos, síntomas, datos de laboratorio y al descartar las causas comunes de la cetoacidosis. Los pacientes manifiestan comúnmente temblor muscular, disminución en el tono y los reflejos musculares, taquipnea, alteración del estado mental, crisis convulsivas, eritema por vasodilatación, disminución de la presión arterial, deshidratación y refieren cefalea, náusea, vómito, debilidad, disnea y un antecedente detonador (infección, periodo prolongado de ayuno, dieta, fármacos, etcétera). El conjunto de signos y síntomas aunado a la existencia en los estudios de laboratorio de $\text{pH} < 7.3$, bicarbonato sérico $< 15 \text{ mg/dL}$, anión gap $> 13 \text{ mmol/L}$ y de forma característica glucosa sérica $< 200 \text{ mg/dL}$ y cuerpos cetónicos en orina o de forma sérica establecen el diagnóstico.^{2,5,13,14}

El tratamiento consiste en el retiro del iSGLT2 al menos tres a cuatro días debido al tiempo de vida media promedio de los iSGLT2, terapia hídrica agresiva, aplicación de bicarbonato (individualizando y evaluando el contexto general del paciente, las indicaciones o recomendaciones generales son: tener un $\text{pH} < 7.2$ con lesión renal aguda o concentraciones séricas de bicarbonato $\leq 8-6 \text{ mg/dL}$ y como segunda indicación tener acidosis metabólica compensada con insuficiencia respiratoria inminente donde la taquipnea compensatoria no podrá ser sostenida), la corrección de trastornos hidroelectrolíticos, he-

modiálisis, valorar la administración o retiro de insulina, reducción en la ingesta de alimentos y terapia de soporte en general.^{2,11-15}

El personal de salud debe tener presente siempre el diagnóstico de cetoacidosis diabética euglucémica debido a:^{3,6,11-15}

1. El aumento de casos de cetoacidosis diabética euglucémica causada por iSGLT2.
2. El aumento en la administración de iSGLT2.
3. La dificultad del diagnóstico porque habitualmente es por exclusión.
4. La morbilidad y mortalidad altas secundarias a los trastornos electrolíticos.
5. El seguimiento correcto de pacientes con administración de iSGLT2 para así:
 - a. Alertar a los pacientes aptos a recibir ese tratamiento de la posibilidad de padecer esta complicación.
 - a. Recomendarles la medición de la concentración de CC de forma sérica o urinaria como seguimiento en su tratamiento para disminuir el riesgo de cetoacidosis diabética euglucémica.

Además de no recomendar la administración de iSGLT2 en:^{3,6,11-15}

1. Pacientes hospitalizados.
2. Enfermos en periodo prolongado de ayuno.
3. Enfermos con disminución en la ingesta de carbohidratos.
4. Pacientes con trastornos de la motilidad gástrica.

5. Pacientes en estados perioperatorios.
6. Enfermos con estado catabólico aumentado.
7. Cualquier persona con pérdida de peso significativa mientras se encuentra recibiendo iSGLT2.

REFERENCIAS

1. Thawabi M, Studyvin S. Euglycemic diabetic ketoacidosis, a misleading presentation of diabetic ketoacidosis. *N Am J Med Sci* 2015 Jun;7(6):291-4. doi: 10.4103/1947-2714.157490.
2. Rawla P, Vellipuram AR, Bandaru SS, Pradeep Raj J. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017 Sep 4;2017. pii: 17-0081. doi: 10.1530/EDM-17-0081.
3. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015 Sep;38(9):1638-1642. doi: 10.2337/dc15-1380.
4. Jamila AB, Matthew C, Amulya P, Le YK, Lina L, Keith D, Philip O. Euglycemic diabetic ketoacidosis: The clinical concern of SGLT2 inhibitors. *J Clin Transl Endocrinol: Case Reports* 2 (2016) 17-19. <https://doi.org/10.1016/j.jecr.2016.05.002>.
5. Pfützner A, Klonoff D, Heinemann L, Ejksjaer 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):212-216. doi: 10.1007/s12020-017-1264-y.
6. Gallo L, Wright E, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: Basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12(2):78-89. doi: 10.1177/1479164114561992.
7. Nauck M. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther* 2014; 1335-1380. doi: 10.2147/DDDT.S50773.
8. Vadi S Agarwal M. Canagliflozin-associated diabetic ketoacidosis with lower-than-anticipated glucose levels. *Indian J Crit Care Med* 2017;21(11):793-795. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_328_17.
9. Qiu H, Novikov A, Vallon V. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: Basic mechanisms and therapeutic perspectives. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33(5):1-9. doi: 10.1002/dmrr.2886.
10. Benmoussa J, Clarke M, Penmetsa A, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: The clinical concern of SGLT2 inhibitors. *J Clin Transl Endocrinol: Case Reports*. 2016;2:17-19. <https://doi.org/10.1016/j.jecr.2016.05.002>.

11. Singh A. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and euglycemic ketoacidosis: Wisdom of hindsight. *Indian J Endocrinol Metab* 2015;19(6):722-730. Doi: 10.4103/2230-8210.167554.
12. Filippatos T, Tzavella E, Rizos C, Elisaf M, Liamis G. Acid-base and electrolyte disorders associated with the use of antidiabetic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(10):1121-1132. doi: 10.1080/14740338.2017.1361400.
13. Chiasson J, Aris-Jilwan N, Bélanger R, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* 2003;168(7):859-866.
14. Thomas CP. Metabolic acidosis. Medscape. Oct 10, 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/242975-overview>
15. Jaber S, Paugam C, Futier E et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392(10141):31-40. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31080-8.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.