

CETOACIDOSIS EUGLUCÉMICA: INTOXICACIÓN POR INHIBIDORES DE SGLT-2

DRA. REDONDO DÍEZ, EIDER. SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA CHN

Los inhibidores del cotrasportador sodio-glucosa (SGLT-2) a nivel renal son fármacos hipoglucemiantes orales utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2 que mejoran el control glucémico produciendo la inhibición renal de la reabsorción de glucosa a nivel del túbulo proximal. Estos fármacos, canagliflozin, dapagliflozin y empagliflozin, son de administración oral y entre sus otros beneficios destaca la pérdida de peso, disminución del riesgo de hipoglucemia y reducción de la presión arterial. Además, se han asociado a múltiples beneficios metabólicos y cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. El uso de estos fármacos y su tasa de prescripción se espera que vaya en progresivo aumento, es por eso que su perfil de seguridad toma especial importancia. En mayo de 2015, basados en la identificación de 20 casos de cetoacidosis diabética declarados en pacientes tratados con inhibidores de SGLT -2, la FDA alertó de las posibles complicaciones de su uso.

EPIDEMIOLOGÍA

Un estudio reciente de la FDA muestra que, entre los años 2014-2016, se comunicaron 680 casos de cetoacidosis diabética (CAD) entre 5694 pacientes tomadores de dapagliflozin (11.9%), 1362 CAD entre 14117 pacientes tomadores de canagliflozin (9.6%) y 355 casos entre 2719 pacientes tomadores de empagliflozin (13.1%).

No obstante, la incidencia de CAD en estudios observacionales y estudios aleatorizados controlados es muy baja y por lo general, no significativo comparado con placebo. Por ejemplo, en un meta-análisis, que incluye 10 estudios aleatorizados controlados con 13134 participantes, solo se registraron 14 eventos, que no mostraron aumento significativo del riesgo en el grupo de inhibidores de SGLT-2 comparado con el grupo de control (OR 1.71, 95% IC 0.56-5.20). Otra revisión sistemática y meta-análisis de 81 estudios comparando inhibidores de SGLT-2 con placebo u otro agente hipoglucemiante, no demostró incremento del riesgo de CAD ni como clase de fármaco ni como molécula (N: 10157 para el grupo del fármaco y n 5396 en grupo de control. (Mantel-Haenszel Or 1.14 IC 95% 0.45-2.88, p= 0.78)).

FISIOPATOLOGÍA

La cetoacidosis diabética (CAD) se identifica habitualmente en pacientes con diabetes tipo 1. Los factores precipitantes conocidos incluyen el cese de la toma de insulina, infecciones, disminución de la ingesta de líquidos o alimentos, infarto agudo de miocardio, trauma o abuso del alcohol. La CAD es el resultado de la deficiencia parcial o absoluta de insulina en relación a incrementos concomitantes en hormonas contrarreguladoras (cortisol, epinefrina, glucagón, hormona del crecimiento).

Tal y como ocurre en la CAD clásica, en la CAD producida por los inhibidores de la SGLT2 se observa acidosis metabólica con anión gap elevado con cetonemia/cetonuria. Sin embargo, en estos pacientes, no se asocia importante hiperglucemia, sino que, en la mayoría de los casos, los niveles de glucosa son inferiores a 200 mg/dL.

La mayor alteración metabólica que contribuye a este hecho, es el desequilibrio entre la concentración sérica de insulina y glucagón. En este contexto, la reducción de las dosis de insulina administrada al paciente o la reducción de la insulina circulante mediada por la glucosuria en pacientes tratados con inhibidores de la SGLT-2, derivan en el incremento de la lipólisis en el tejido adiposo, el cual, junto con la reducción de la glucosa sérica, induce a un incremento de la

oxidación de ácidos grasos libres, los cuales se metabolizan a cuerpos cetónicos (acetoacetato y beta hidroxibutirato) por el aumento de producción de acetil-CoA.

Estos fármacos, aumentan los niveles de glucagon por disminución de la glucosa sérica por inhibición directa de SGLT-2 en las células alfa pancreáticas conllevando así a un incremento de la secreción de glucagón debido a la activación de los canales de potasio-ATP. Así mismo, los cambios a nivel renal como el incremento de la concentración de sodio en los túbulos renales induce a la reabsorción de cuerpos cetónicos en el túbulo colector.

DIAGNÓSTICO

La clínica más frecuente suele ser inespecífica; náuseas, vómitos, sed y dolor abdominal son los síntomas más frecuentes.

Las claves para el diagnóstico de CAD incluyen la presencia de cuerpos cetónicos, sobre todo en sangre (y preferentemente elevación de ácido beta hidroxibutírico) o en orina, aun que la cetonuria no es un hallazgo constante. Otros datos son pH <7.3, Bicarbonato sérico < 15mmol/L y anión gap > 12mmol/L.

Como dato característico, la CAD producida por los inhibidores de la SGLT-2 no suele acompañarse de hiperglucemia importante, es más, en la mayoría de los casos, se acompaña de niveles de glucosa en sangre < 200mg/dL (CETOACIDOSIS EUGLUCÉMICA).

Cuando un paciente produce cetoacidosis diabética por otra causa en presencia de inhibidores de la SGLT-2, puede no ser inmediatamente evidente dado que dichos fármacos enmascaran esta alteración manteniéndolos euglucémicos. El uso concomitante de otros fármacos como la metformina sin embargo, no suponen un riesgo conocido para el desarrollo de cetoacidosis diabética.

TRATAMIENTO

Suspender tratamiento con inhibidores del SGLT-2.

Estabilizar vía aérea y respiración. Monitorización cardiaca con pulsioximetría. Canalizar vía periférica.

Monitorización horaria de glucemia, electrolitos, pH y bicarbonato e ir espaciando el intervalo a 2 o 4 horas según estabilidad del paciente.

Conocer y tratar desencadenante

Reponer volumen:

- En situación de shock administrar suero isotónico rápidamente.
- En situación de estabilidad hemodinámica, administrar suero salino fisiológico al 0.9% de 15 a 20 ml/kg (aproximadamente 1.5L de suero por hora en paciente estándar en ausencia de compromiso cardiaco durante las primeras horas).
Tras la restauración del volumen intravascular valorar natremia
- Si sodio normal o alto: administrar suero fisiológico al 0.45% de 5 a 15ml/kg/h
- Si sodio bajo: Mantener fluidoterapia con fisiológico al 0.9%.

Reponer déficit de potasio:

Independientemente de los valores de K iniciales, los pacientes con CAD presentan un importante déficit de potasio corporal:

- Si K⁺ inicial < 3.3mEq/L: Administrar 20-40mEq/h de ClK hasta elevar la concentración > 3.3mEq/L. (puede ser necesaria la administración suplementaria de K⁺ (bolos) para evitar riesgo de debilidad muscular o arritmias cardiacas).
- Si K⁺ inicial entre 3.3-5.3 mEq/L: Administrar 20-30mEq por litro de suero administrado. Mantener potasio entre 4 y 5 mEq/L.
- Si K⁺ inicial > 5.3 mEq/L no administrar potasio. Monitorizar niveles de potasio cada 2h. Retrasar la administración de ClK hasta que no descienda por debajo de 5-5.2 mEq/L.

Insulina

- No administrar insulina si el K⁺ inicial es inferior a 3.3 mEq/L. Reponer potasio y volumen primero.
- Iniciar perfusión a 0.1 UI/kg/h. Si la glucemia no desciende 50-70mg/dL doblar ritmo de infusión.
- Cuando la glucosa alcance niveles de 200 mg/dL, puede ser necesario disminuir el ritmo de infusión a 0.02-0.05UI/Kg/h.
- Mantener infusión de insulina hasta que la cetoacidosis esté resuelta, la glucosa se mantenga en rango de 200 mg/dL y se haya iniciado insulina subcutánea.

Glucosa

- Mantener glucemias en torno a 200mg/dL
- Si es preciso administrar suero glucosado al 10%.

Bicarbonato

Administrar 100 mEq de bicarbonato con 20mEq de ClK en 400ml de suero fisiológico cada 2h a pacientes con pH < 6.9.
Si el pH persiste por debajo de 7, repetir dosis.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- [Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS](#). SGLT2 inhibitors: are they safe?. [Postgrad Med](#). 2018; 130(1):72-82.
- 2.- [Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE](#). SGLT2 inhibitors: A systematic review of diabetic ketoacidosis and related risk factors in the primary literature. [Pharmacotherapy](#). 2017; 37(2):187-194.
- 3.- Ahmed M, McKenna MJ, Crowley RK. Diabetic Ketoacidosis in patients with type 2 diabetes recently commenced on sglT-2 inhibitors: an ongoing concern. [Endocr pract](#). 2017; 23(4):506-508.
- 4.- [Blau JE, Tella SH, Taylor SI, Rother KI](#). Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: Analysis of FAERS data. [Diabetes Metab Res Rev](#). 2017; 33(8).
- 5.- Fillipatos 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.
- 6.- [Irl B Hirsch MD, Michael Emmett MD](#). Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Treatment. <http://www.uptodate.com> (Accesed on January 15, 2018).