

## Complicación grave del uso de ISGLT-2: Cetoacidosis diabética euglucémica

**Antonia Márquez García\***, **Carolina Sanmartino González\*\***, **Miguel Berenguer Rodríguez\***, **Ricardo Jerez Sánchez\***.

\* *MIR. Servicio de Medicina Intensiva. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora. (España).*

\*\* *LES. Medicina Intensiva. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España)*

**Correspondencia:** Antonia Márquez García. [amarquezg@saludcastillayleon.es](mailto:amarquezg@saludcastillayleon.es)

### RESUMEN

**Introducción:** La cetoacidosis diabética es una complicación metabólica aguda de la diabetes mellitus que produce acidosis metabólica con anión GAP elevado, hiperglucemia y presencia de cuerpos cetónicos en sangre y/u orina.

Sin embargo, hay un tipo de cetoacidosis diabética que cursa con niveles de glucemia en sangre normales o ligeramente elevados, a esta la llamamos cetoacidosis diabética euglucémica. Las principales causas de esta entidad son uso de inhibidores del cotransporte de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), glucogénesis hepática, sepsis o ayuno prolongado.

El objetivo de este artículo es presentar un caso de esta entidad considerada rara, pero que se encuentra en ascenso su incidencia por el aumento de uso de iSGLT-2, para así concienciar y llegar a un diagnóstico más precoz de la misma.

**Exposición del caso:** Varón de 52 años que acude a Urgencias por cuadro de debilidad, náuseas y vómitos de tres días de evolución con antecedente de diabetes mellitus en tratamiento con iSGLT-2. Presenta acidosis metabólica cuya causa se desconoce en un primer momento, con glucemias y lactato normal. Sin respuesta a fluidoterapia y bicarbonato. Ante la clínica y alteración analítica sin mejoría, se decide ingreso en UCI donde tras estudio exhaustivo de las posibles causas se diagnostica de cetoacidosis diabética euglucémica secundaria a tratamiento con iSGLT-2.

**Diagnóstico y discusión.** El diagnóstico es de exclusión, descartando otras causas de acidosis metabólica. Para llegar al mismo debemos tener sospecha clínica y validarlo analíticamente con presencia de acidosis metabólica con anión gap elevado, cuerpos cetónicos elevados y normoglucemia.

### PALABRAS CLAVE

Cetoacidosis diabética, euglucemia, iSGLT-2.

### CASO CLÍNICO

#### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La cetoacidosis diabética es una complicación metabólica aguda de la diabetes mellitus que produce acidosis metabólica con anión GAP elevado, hiperglucemia y presencia de cuerpos cetónicos en sangre y/u orina.

El mecanismo fisiopatológico por el que se produce esta complicación es por un déficit de insulina y el aumento de las hormonas contrarregulares (glucagón, cortisol, catecolaminas). Estas producen un aumento de la producción endógena de glucosa y una disminución de su utilización dando lugar a hiperglucemia y aumento de la osmolaridad en sangre. A su vez, se produce lipólisis para la obtención de energía a través de estos, lo que produce aumento de ácidos grasos libres y por lo tanto, acidosis, y cetogénesis, por lo que aumentan los cuerpos cetónicos. [1]

Sin embargo, hay un tipo de cetoacidosis diabética que cursa con la anteriormente mencionada acidosis metabólica y presencia de cuerpos cetónicos en orina, pero en la cual los niveles de glucemia en sangre son normales o ligeramente elevados (normalmente estos suelen ser <200mg/ml), a esta la llamamos cetoacidosis diabética euglucémica. Las principales causas de esta entidad son uso de inhibidores del cotransporte de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), glucogénesis hepática, sepsis o ayuno prolongado

## EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente varón de 52 años, que acude al Servicio de Urgencias Hospitalarias (SUH) por presentar debilidad generalizada junto con vómitos e intolerancia alimentaria en los tres días previos, no refiere otra clínica asociada. Entre sus antecedentes destacan dislipemia en tratamiento con Atorvastatina-Ezetimiba, diabetes mellitus (DM) tipo II en tratamiento con Metformina-Empaglifozina y Semaglutida, además de presentar abscesos perianales de repetición y hemocromatosis en seguimiento por el Servicio de Medicina Interna.

A su llegada al servicio de urgencias se encuentra consciente, orientado, con regular estado general, con taquicardia, taquipnea, abdomen doloroso en zona de epigastrio pero sin datos de irritación peritoneal. El resto de la exploración es anodina.

Se observan los siguientes resultados analíticos:

- Hemograma: Hb 18.7g/dl, Htco 54.6%, Leucos 14.810/mm<sup>3</sup> (Neutrófilos 86.3%), Plaquetas 183.000.
- Gasometría venosa: pH 7.05, HCO<sub>3</sub> 7.7mmol/l, Pco<sub>2</sub> 28mmHg, lactato 2.2.
- Bioquímica: Glucosa 168mg/dl, Creatinina 0.88mg/dl, Urea 29mg/dl, Bilirrubina total 1mg/dl, Amilasa 429UI/L, Lipasa 1452UI/L, Na 136mEq/l, K 4.4 mEq/L, Cl- de 99 mEq/L, Troponina T 6ng/l, Etanol <0.02g/l, PCR 7.5mg/l.
- Tóxicos en orina: negativos.
- Sistemático de orina: pH 5, Hematías 1+, Leucocitos negativos, Nitritos negativos, Proteínas 100mg/dl, Glucosa 1000mg/dl, Cuerpos cetónicos 80mg/dl.

Se inicia tratamiento con cristaloides (SSF 0.9%) y bicarbonato 1M en el SUH, a pesar de lo cual continua con acidosis metabólica con hiperventilación sin respuesta al tratamiento, por lo que se decide ingreso en UCI. Se continúa tratamiento con fluidoterapia y hasta 200 mEq de bicarbonato 1M, sin mejoría clínica.

Ante esta situación, realizamos el diagnóstico diferencial de la acidosis metabólica (figura 1) [2]:

- Estamos ante una acidosis metabólica con anión GAP elevado (> 12 mEq/L) por lo que descartamos pérdidas renales o extrarrenales.
- En paciente con diabetes mellitus en tratamiento con Metformina, ante normoglucemia y lactato

en rango normal, se descarta intoxicación por la misma.

- La presencia de cuerpos cetónicos elevados en orina, pero lactato normal, descarta intoxicaciones por alcoholes con hiato osmolar < 20 mOsm/Kg, excluyendo también intoxicación por salicilatos y paracetamol.
- Por tanto, ante la presencia de glucosa y cuerpos cetónicos en orina, el antecedente de cuadro gastrointestinal y el consumo de Empaglifozina (iSGLT-2), sospechamos cetoacidosis euglucémica como efecto secundario a dicho fármaco. [2]

Iniciamos por tanto tratamiento con suero glucosado (SG) 5% e insulina 7 UI/hora, con posterior corrección gasométrica del equilibrio ácido-base (pH 7.36, pCO<sub>2</sub> 29.0 mmHg, HCO<sub>3</sub>- 16.4 mmol/L, Lactato 0.8). A las 24 horas de ingreso se observa importante mejoría clínica y analítica. Se retira perfusión de insulina y se inicia dieta oral e insulina con pauta correctora. Tras estabilización a las 48 horas es dado de alta de UCI a planta de Hospitalización.

## DIAGNÓSTICO Y DISCUSIÓN

A pesar de que la cetoacidosis diabética es ampliamente conocida de manera clínica y fisiopatológica, y que es la primera entidad para tener en cuenta ante una acidosis metabólica, la variante cetoacidosis diabética euglucémica es mucho menos conocida, haciendo que no sea una patología en la que se piense en primera instancia, pudiendo llevar al retraso diagnóstico.

Desde la aprobación en el año 2013 de los iSGLT-2 para el tratamiento de la diabetes tipo 2 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y posteriormente por las distintas entidades internacionales, se ha presenciado un número creciente de casos de cetoacidosis. Esto llevó a la FDA a emitir una advertencia en mayo de 2015 sobre el riesgo de cetoacidosis en pacientes con diabetes tipo 2 que están tomando un inhibidor SGLT-2. [3]

Esta presentación clínica como efecto secundario del uso crónico de iSGLT-2, es un evento considerado raro. Según la Agencia Europea de Medicamentos, hasta mayo de 2015, se habían notificado en todo el mundo tan solo 101 casos de CAD en pacientes con DM tipo 2 tratados con iSGLT2, con una exposición aproximada de estos fármacos de más de 0,5 millones de pacientes-año, considerando todos los casos como graves, requiriendo un porcentaje importante hospitalización. [4]

Entre los factores desencadenantes de la cetoacidosis diabética euglucémica se encuentran: el consumo crónico de iSGLT-2, la hipovolemia, la insuficiencia renal aguda (IRA), la hipoxemia, la ingesta oral reducida, la cirugía, el ayuno o el historial de consumo de alcohol. [4]

El mecanismo de esta patología en relación con este grupo de fármaco no está establecido. Se cree que se debe a la disminución de la glucemia por la eliminación de glucosa por orina, disminuyendo así la secreción de insulina por células  $\beta$  pancreáticas y con el consiguiente aumento de la concentración plasmática de glucagón. Además, existen evidencias de que en la célula pancreática se encuentran receptores SGLT2, lo que provocaría la estimulación y secreción de glucagón. Esto explicaría que los iSGLT2 estimulan directamente la secreción de glucagón, y también como pueden provocar y exagerar la cetogénesis, gluconeogénesis y glucogenólisis y reducir la ratio insulina/glucagón. En estudios animales se ha observado que los iSGLT2 producen una mayor reabsorción tubular renal de cuerpos cetónicos. Por último, los iSGLT2 incrementan la oxidación de grasas y la producción de cuerpos cetónicos en pacientes con DM tipo 2. Estos mecanismos podrían explicar como uno de los efectos secundarios de estos fármacos es la acidosis metabólica, sin embargo, aún no hay nada claro. [5]

Se debe sospechar la cetoacidosis diabética euglucémica en pacientes en tratamiento con iSGLT-2 que comienzan con clínica de náuseas, vómitos, anorexia, sed excesiva, dolor abdominal, disnea, confusión, cansancio, debilidad o somnolencia inusual. [6] Además se recomienda la suspensión de estos fármacos 48 horas antes de realizar una cirugía programada, manteniendo una buena hidratación del paciente y evitar el ayuno, ya que son factores predisponentes a presentar esta patología.

En el caso de nuestro paciente las causas que pudieron llevar a desencadenar este cuadro son el consumo crónico de este grupo de antidiabéticos junto con el ayuno prolongado en relación con el cuadro gastrointestinal.

Para el diagnóstico de esta entidad hemos de descartar otras causas de acidosis metabólica con anión gap elevado (cetoacidosis diabética, consumo de alcohol, acidosis láctica, sobredosis de salicilatos o insuficiencia renal). Es fundamental realizar una buena historia clínica y anamnesis detallada, interrogando por el consumo de fármacos del paciente y el consumo de otras sustancias o factores de riesgo que podrían haber desencadenado el cuadro. Para realizar el diagnóstico, además se

necesita la realización de una gasometría arterial y un estudio bioquímico, con ello se detecta la acidosis metabólica con anión gap elevado, la glucemia en rango de normalidad, la presencia de cuerpos cetónicos y las posibles alteraciones electrolíticas asociadas.

El tratamiento requiere un inicio rápido y es similar al de la cetoacidosis diabética. Se basa en monitorización de constantes habituales, de los iones implicados para su corrección y monitorización gasométrica, rehidratación e insulino terapia. Se recomienda utilizar sueros glucosados al 5% hasta que se corrija la brecha aniónica y la acidosis metabólica.

La cetoacidosis diabética euglucémica es un desafío médico. La normalización de la glucemia puede suponer un despistaje y puede llevar a un retraso en el tratamiento. Hay que tener en cuenta esta entidad en la práctica clínica, ya que, se considera una urgencia médica y debe ser tratada de la manera más precoz posible.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Brutsaert EF. Cetoacidosis diabética [Internet]. Manual MSD versión para profesionales [citado el 27 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/diabetes-mellitus-y-trastornos-del-metabolismo-de-los-hidratos-de-carbono/cetoacidosis-diab%C3%A9tica>
- 2 Alcázar Arroyo R, Albalate Ramón M, de Sequera Ortiz P, Trastornos del metabolismo ácido-base. En: Lorenzo V, López Gómez JM, editores. Nefrología al día [citado el 27 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://nefrologiaaldia.org/es-articulo-trastornos-del-metabolismo-acido-base-403-pdf>
- 3 Zhang L, Tamilia M. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with the use of a sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor. CMAJ. 2018 25;190(25):E766-E768.
- 4 Hernández Rodríguez J. Reacciones adversas de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en personas con diabetes mellitus. Rev Cubana Med [Internet]. 2022 [citado el 27 de noviembre de 2024];61(4). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v61n4/1561-302X-med-61-04-e2618.pdf>
- 5 López Medina JA, Hernández García C, Espíldora Hernández J. Cetoacidosis diabética en pacientes en

tratamiento con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2. Med Clin (Barc). 2017;149(7):311-2.

6. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019 [citado el 27 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/>

**TABLAS Y FIGURAS**

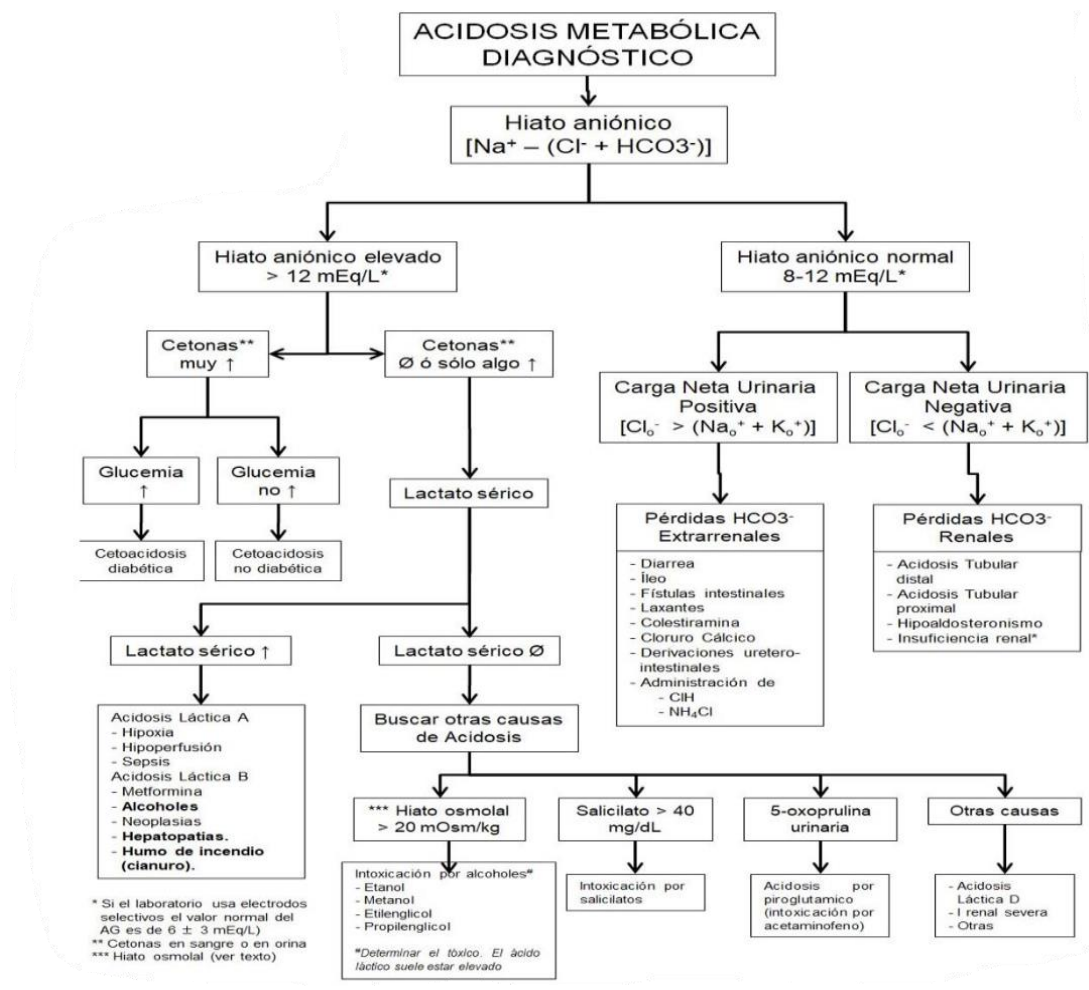


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la acidosis metabólica [2]