

Cetoacidosis diabética asociada con el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2: ¿cuál es la verdadera magnitud epidemiológica y clínica de esta asociación?

JORGE A. ALDRETE-VELASCO*

Médico internista. Investigador clínico Paracelsus, S.A. de C.V. Ciudad de México, México

Apreciable señor editor:

La introducción, a partir de 2012, de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (iSGLT₂) ha representado un verdadero hito para el tratamiento eficaz y seguro de los pacientes diabéticos, puesto que (tal y como lo apuntan García Cantú, et al.¹) estos agentes no solo han demostrado eficacia para el control glucémico en esta población de pacientes, sino que disponen adicionalmente de beneficios terapéuticos para la regularización de la presión arterial y la pérdida de peso ponderal, sin por ello incrementar el riesgo de episodios de hipoglucemia¹.

El Dr. García Cantú y sus colaboradores especifican también que, en estudios poscomercialización se ha identificado una asociación entre el uso de los diferentes iSGLT₂ existentes y el desarrollo de cetoacidosis diabética (CD) en pacientes que han logrado un control glucémico adecuado con el tratamiento

basado en iSGLT₂¹. Si bien la CD es una complicación metabólica aguda poco frecuente (~5%), más común en pacientes con hiperglucemia marcada (>250 mg/dL), constituye una emergencia médica que puede poner en riesgo la vida²⁻⁴, y puede asimismo desarrollarse en panoramas clínicos euglucémicos (CD euglucémica)³, por lo que (tal y como atinadamente expone el Dr. García Cantú) resulta crucial identificarla oportunamente, descartando otras causas de CD, con el propósito de instituir un tratamiento inmediato que prevenga el desarrollo de cuadros más severos¹.

¿Cuál es el riesgo para CD con cada uno de los iSGLT₂ actualmente en uso?

Para explicar la asociación entre el uso de los iSGLT₂ y la CD se ha formulado la hipótesis según la cual estos compuestos incrementan el riesgo de cetosis

Dirección para correspondencia:

*Jorge A. Aldrete-Velasco

E-mail: doctoralldrete@hotmail.com

Fecha de recepción: 24-04-2018

Fecha de aceptación: 26-04-2018

debido a que aumentan la secreción pancreática de glucagón y disminuyen la excreción renal de 3-hidroxibutirato y acetoacetato⁴, además de que su efecto diurético puede producir depleción de volumen e hipovolemia, procesos que a su vez favorecen la lipólisis y la cetogénesis¹. Los iSGLT₂ actualmente disponibles son la canagliflozina, la dapagliflozina y la empagliflozina y, tal y como indica la evidencia disponible, el efecto cetogénico no es privativo de alguno de estos compuestos en particular, dado que se presenta como efecto común a todos los iSGLT₂ como clase farmacológica^{2,4-6}.

¿Cuál es el riesgo epidemiológico objetivo para CD en pacientes tratados con iSGLT₂ u otros antidiabéticos?

Los reportes publicados por la *Food and Drug Administration* de EE.UU., la *European Medicines Agency*, la *American Association of Clinical Endocrinologists* y el *American College of Endocrinology* coinciden en señalar que son bastante bajas la incidencia y la prevalencia de CD identificadas en los estudios clínicos controlados y aleatorizados (ECA) que se han llevado a cabo entre pacientes tratados con iSGLT₂^{2,5,7}.

En tanto que se han registrado prevalencias de CD del 12 al 56% entre los pacientes con diabetes *mel litus* de tipo 2 (DM2) manejados con cualquier antidiabético², esta complicación ha afectado a <0.1% de ~18,000 pacientes tratados específicamente con iSGLT₂ con pautas regulares^{1,5}. En dos ECA independientes, que incluyeron en conjunto una muestra de 24,614 pacientes con DM2, se documentaron incidencias de CD y eventos relacionados (acidosis o acidosis metabólica) fluctuantes entre 0.52 y 1.41 por cada 1,000 pacientes-año al utilizar iSGLT₂, en comparación con incidencias que van de 0.24 a 0.84 por cada 1,000 pacientes-año al emplear placebo, sitagliptina o glimepirida².

Más aún, el análisis observacional y retrospectivo de la base de datos de reclamaciones de seguros correspondiente a 161,145 pacientes estadounidenses con DM2 (34,442 tratados con iSGLT₂, y 126,703 con antihiper glucemiantes distintos de los iSGLT₂) reveló incidencias crudas de CD menores entre los

pacientes que recibieron tratamiento con iSGLT₂ (1.69 vs. 1.83 por cada 1,000 pacientes-año, con intervalos de confianza del 95% respectivos de 1.22 a 2.30 vs. 1.58 a 2.10)².

¿Qué poblaciones de pacientes cuentan con un riesgo mayor para CD?^{2-5,8-10}

La mayor parte de los pacientes con DM1 se encuentra en una situación de riesgo para CD producida por mecanismos autoinmunitarios. En cuanto a los pacientes con DM2, el principal factor desencadenante de CD es la presencia de una enfermedad aguda intercurrente, principalmente un proceso infeccioso.

Además de ello, el paciente con DM2 es más vulnerable al desarrollo de CD cuando enfrenta situaciones estresantes tales como traumatismo o cirugía, o bien si es portador de factores de riesgo que incluyen diabetes de larga duración, hiperglucemia marcada asociada con estrés catabólico secundario a infección u otra enfermedad intercurrente (infarto miocárdico, evento vascular cerebral, embarazo, ascitis, anorexia), desnutrición o ayuno prolongado, suspensión de la insulino terapia o uso de fármacos que pueden alterar el metabolismo de los hidratos de carbono (corticosteroides, diuréticos tiazídicos, simpaticomiméticos, pentamidina). El riesgo para CD es igualmente alto en pacientes con DM2 que cuentan con autoanticuerpos para diferentes antígenos de la célula β-pancreática (hasta 11.6% de pacientes, según los datos del *United Kingdom Prospective Diabetes Study*), los cuales requieren de insulino terapia antes que aquellos con negatividad para anticuerpos.

¿Es posible prevenir la CD o disminuir su severidad en estas poblaciones?

La CD euglucémica es un aspecto de seguridad predecible, detectable y prevenible (o mitigable) en pacientes que reciben tratamiento con iSGLT₂⁵:

- Es predecible porque la glucosuria persistente inducida por la inhibición del SGLT₂ desencadena una secuencia de cambios metabólicos que son

una consecuencia cuantitativa necesaria de la sustracción continua de glucosa; la cetogénesis se observa incluso en voluntarios sanos que reciben iSGLT₂, y en pacientes diabéticos se manifiesta mediante un modesto incremento en las concentraciones plasmáticas de 3-hidroxi butirato, el cual es asintomático y clínicamente irrelevante en la gran mayoría de los pacientes con DM2, aunque constituye un motivo de preocupación entre los pacientes con DM1, los cuales son más propensos al desarrollo de cetosis.

- Es fácilmente detectable porque en la actualidad existen instrumentos fiables para el monitoreo de la cetonuria y la cetonemia; el monitoreo continuo de estos dos fenómenos debería incorporarse como una medida elemental de la educación del paciente tratado con iSGLT₂ y, desde la perspectiva de actuación del médico, dicho monitoreo debería instituirse como una práctica sistemática.
- Es prevenible porque la detección de cetonuria y/o cetonemia en el transcurso de un monitoreo sistemático constante, acompañada por sintomatología de náuseas/vómito (sobre todo ante la aparición de enfermedad intercurrente, o después del consumo de alcohol o de una suspensión reciente de la dosis de insulina), es una advertencia clara para mantener un consumo suficiente de líquidos y de hidratos de carbono, mientras la cetosis se resuelve o en tanto se regulariza la dosificación de insulina.
- Es mitigable porque un paciente diabético que recibe una educación adecuada acerca de su

enfermedad puede reducir (incluso si se le dificulta ajustar su dosis de insulina) la sintomatología asociada con CD euglucémica bebiendo líquidos y consumiendo hidratos de carbono, en la medida en que los tolere y sin temor a una eventual hiperglucemia, mientras consigue apoyo médico para el reemplazo parenteral de líquidos y el restablecimiento del esquema usual de insulino terapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. García-Cantú E, Aranda-García D, Hernández-Coria MI, Tamez-Pérez HE. Cetoacidosis diabética asociada al uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2: reporte de tres casos. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr.* 2017;4:192-5.
2. Wang Y, Desai M, Ryan PB, DeFalco FJ, Schuemie MJ, Stang PE, et al. Incidence of diabetic ketoacidosis among patients with type 2 diabetes mellitus treated with SGLT₂ inhibitors and other antihyperglycemic agents. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:83-90.
3. 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. *Arch Med.* 2015;7(6:3):1-4.
4. 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):212-6.
5. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT₂ inhibitors. *Diabetes Care.* 2015;38:1638-42.
6. Erond N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic ketoacidosis and related events in the Canagliflozin Type 2 Diabetes Clinical Program. *Diabetes Care.* 2015;38:1680-6.
7. Wong EY. A review of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT₂) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Pharm Pharmacol Int J.* 2016;4(2):1-6.
8. Lupsa BC, Inzucchi SE. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome. En: Loriaux L (ed.). *Endocrine emergencies: recognition and treatment.* New York: Springer Science+Business Media; 2014. pp. 15-31.
9. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1335-43.
10. John M, Gopinath D, Jagesh R. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with insulin in type 2 diabetes: clinical perspectives. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(1):22-31.