

**CETOACIDOSIS DIABÉTICA
EUGLUCÉMICA EN PACIENTES
TRATADOS CON INHIBIDORES DEL
COTRANSPORTADOR SODIO -
GLUCOSA TIPO 2**

CÓDIGO OIR: TFM.MMU.JJAJ.SMC.230126

Facultad de Medicina Universidad Miguel Hernández

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN MEDICINA DE
URGENCIAS Y EMERGENCIAS 2022-2023**

Alumno/a: SARA MARTÍN CAÑO

Tutor/a académico/a: Dr. D. JUAN JOSÉ ARENAS JIMÉNEZ

Presentación: 08-06-2023



ÍNDICE.....	1
LISTA DE ACRÓNIMOS.....	2
RESUMEN	2
PALABRAS CLAVE	3
OBJETIVOS	4
ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL.....	4
MÉTODOS	7
DISCUSIÓN	8
- <i>CAD EUGLUCÉMICA INDUCIDA POR ISGLT2</i>	9
- <i>FACTORES PRECIPITANTES DE LA CAD EUGLUCÉMICA Y CÓMO EVITARLOS ..</i>	12
- <i>TRATAMIENTO DE LA DM TIPO 1 CON ISGLT2</i>	14
- <i>DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA CAD EUGLUCÉMICA INDUCIDA POR ISGLT2</i>	14
CONCLUSIONES	15
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17



LISTA DE ACRÓNIMOS

- AACE: *American Association of Clinical Endocrinology.*
- ACE: *American College of Endocrinology.*
- ADA: *American Diabetes Association.*
- CAD: Cetoacidosis Diabética.
- DM: Diabetes Mellitus.
- ISGLT2: Inhibidores del Cotransportador Sodio - Glucosa tipo 2.
- MCT: Transportadores de Monocarboxilatos.
- SMCT1: Transportador Sodio - Monocarboxilatos tipo 1.
- SMCT2: Transportador Sodio - Monocarboxilatos tipo 2.

RESUMEN

La cetoacidosis diabética euglucémica inducida por inhibidores del transportador sodio-glucosa tipo 2 es una complicación de la diabetes mellitus que se ha descrito recientemente en aquellos pacientes tratados con canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina. El uso cada vez más frecuente de estos fármacos por sus beneficiosos efectos a nivel cardiaco y renal está provocando que este efecto secundario se convierta en una urgencia endocrinológica cada vez más habitual en la práctica clínica diaria. No siempre se diagnostica con la suficiente rapidez y precisión dada su característica de mantener las cifras de glucemia en un rango de normalidad o leve elevación y de no acompañarse de cetonuria. Aunque clásicamente la cetoacidosis diabética ha sido una complicación asociada a la diabetes mellitus tipo 1, la cetoacidosis diabética euglucémica afecta a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, si bien hay mayor experiencia en el segundo grupo dado que su uso para estos pacientes se aprobó de manera más precoz. Se propone por tanto la realización de una revisión bibliográfica para ampliar los conocimientos al respecto, con objeto de conocer sus particularidades clínicas y mecanismos fisiopatológicos para ayudar a su reconocimiento y diagnóstico. Para ello se hace una búsqueda bibliográfica en PubMed de la literatura de los últimos años en español y en inglés.



Euglycaemic diabetic ketoacidosis induced by sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors is a diabetes mellitus complication which has been described recently in those patients treated with canagliflozine, empagliflozine and dapagliflozine. The increasingly frequent use of this medication, given their beneficial effects on heart and kidney, is causing that this secondary effect may become an increasingly common endocrinological emergency in daily clinical practice. Because of their characteristic of keeping blood glucose levels in a range of normality or slight elevation and not being accompanied by ketonuria, it is not always quickly and precisely enough diagnosed. Despite classical diabetic ketoacidosis has been a complication associated to type 1 diabetes mellitus, euglycaemic diabetic ketoacidosis affects patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus, but there is a wider experience with the second group because it was previously accepted for these patients' treatment. Therefore, we proposed the realization of this review in order to extend the knowledge about it, with the object of knowing the clinical particularities and physiopathological mechanism in order to recognise and diagnose it. To that end, we conducted a search in PubMed of literature in the last few years in Spanish and English.

PALABRAS CLAVE

Cetoacidosis diabética, inhibidores de transportador sodio-glucosa tipo 2, Diabetes Mellitus, normoglucemia, ISGLT2.



OBJETIVOS

- Conocer más acerca de los inhibidores del Cotransportador Sodio-Glucosa tipo 2 como tratamiento de la diabetes mellitus.
- Reconocer la cetoacidosis diabética euglucémica como efecto secundario relacionado con la toma de este fármaco, para poder identificarla en la práctica clínica diaria.
- Ampliar los conocimientos sobre su patogenia y desencadenantes, para así reducir su prevalencia.

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

La diabetes mellitus (DM) es una de las principales enfermedades no transmisibles o enfermedades crónicas consideradas por la Organización Mundial de la Salud, y tiene una mortalidad a nivel mundial de aproximadamente 2 millones de personas al año (1). Con una prevalencia en alza en las últimas décadas (2), que ha llegado a cuadruplicarse debido a razones como el envejecimiento de la población, el desarrollo económico, la alimentación y el sedentarismo (3), forma parte de la práctica clínica diaria de una gran mayoría de los profesionales de la salud.

Por este motivo, el arsenal terapéutico está en pleno desarrollo, y en los últimos años hemos visto añadir una nueva familia farmacológica a los antidiabéticos orales: los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2), que primariamente tienen un efecto glucosúrico al impedir la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal a nivel renal con lo que consiguen disminuir las cifras de glucosa sérica y mejorar el control de la DM sin producir hipoglucemias, además de influir facilitando la pérdida peso y mejorando el control de las cifras de tensión arterial (4). Pero, además, los ISGLT2 han logrado demostrar que disminuyen la prevalencia de los eventos cardiovasculares mayores (infarto, ictus, y muerte cardiovascular) y la evolución a enfermedad renal crónica, los ingresos por insuficiencia cardíaca, la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa (4–8) (ver Figura 1), primero en el estudio EMPA-REG (4,5,8), y posteriormente en sucesivos estudios como CANVAS, DECLARE-TIMI 58 (7) y CREDENCE (5), por lo que su uso se ha priorizado para aquellos pacientes con perfil de riesgo cardiovascular elevado o enfermedad cardiorrenal ya establecida.

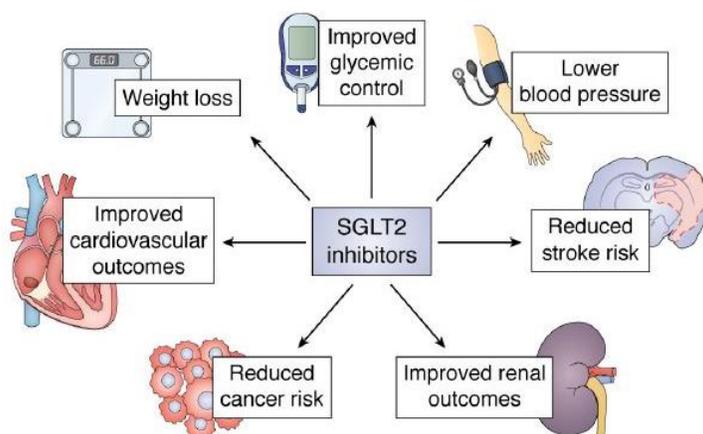


Figura 1: Beneficios de los ISGLT2 demostrados en los estudios clínicos. Fuente: Perry et al. (4).

La *American Diabetes Association* (ADA), la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) y el *American College of Endocrinology* (ACE) recomiendan su uso en estos pacientes como segunda línea de tratamiento después de metformina, haciéndolo de primera línea en los intolerantes a la misma, o asociándolos a ésta si se opta por una combinación de antidiabéticos orales, o a insulina basal (8). En España, la Fundación RedGDPS recoge de forma anual las últimas actualizaciones del “Standards of Care in Diabetes”, la guía de práctica clínica más actualizada e importante a nivel mundial, que en su versión de 2023 aboga por un enfoque holístico de la DM, centrado en el paciente y no en las cifras de glucemia a la hora de escoger la estrategia terapéutica, y recomienda la utilización de los ISGLT2 en pacientes con enfermedad cardiovascular o alto riesgo cardiovascular, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica independientemente de la hemoglobina glicosilada y en consideración con las características del paciente, con un grado de evidencia A (9). La Fundación RedGDPS tiene sus propios algoritmos de tratamiento pensados para facilitar la labor clínica de los médicos de Atención Primaria. Actualmente los ISGLT2 se encuentran en el primer escalón de tratamiento junto con metformina y cambios en el estilo de vida para los pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca (independientemente de la fracción de eyección que tengan) (10) y para los pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica con filtrado glomerular > 30mL/min (11) (ver Figura 2). Su uso se encuentra aprobado en pacientes con DM tipo 1 y tipo 2; aunque en el primer caso su uso se ha visto aprobado de forma más tardía, han demostrado que ayudan a mejorar el control glucémico y el tiempo en rango con necesidades de insulina menores (12,13).



ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA DM2 | redGDPS 2020

1. La elección del fármaco según el condicionante clínico predominante prevalece sobre los valores de HbA1c. En color verde opciones con evidencias en reducción de eventos.
2. ISGLT2 y/o arGLP1 con evidencias en reducción de eventos. En España, los arGLP1 solamente están financiados si IMC > 30 kg/m².
3. No asociar DPP4 con arGLP1, ni SU con repaglinida.
4. Reducir dosis metformina a la mitad si FG < 45 ml/min y suspender si FG < 30 ml/min.
5. Prescribir los ISGLT2 según la ficha técnica: no iniciar si FG < 50 ml/min, suspender si FG < 45 ml/min (abril 2020).
6. Liraglutida, Dulaglutida y Semaglutida se pueden prescribir si FG > 15 ml/min.
7. Reducir la dosis de acuerdo con la ficha técnica, excepto liraglutina que no requiere ajustes.
8. Se recomienda desintensificar o simplificar los regímenes terapéuticos complejos para reducir el riesgo de hipoglucemia, especialmente en pacientes tratados con insulina o sulfonilureas con HbA1c < 6,5%.
9. Si IMC > 35 kg/m² es preferible un arGLP1. Considerar también la cirugía bariátrica.
10. Considerar un objetivo de HbA1c < 6,5% en pacientes jóvenes, de reciente diagnóstico, en monoterapia o tratamiento no farmacológico, evitando fármacos con riesgo de hipoglucemia.
11. Reevaluar HbA1c a los 3 meses tras inicio o cambio terapéutico e intensificar tratamiento en caso de no conseguir el objetivo personalizado. Cuando se ha conseguido el objetivo, control de HbA1c cada 6 meses.
12. Glitazida o glimepirida.
13. Clínica cardinal: poliuria, polidipsia y pérdida de peso.

ABREVIATURAS:
 ADNI: antidiabético no insulínico; arGLP1: análogo de los receptores del péptido similar al glucagón; CAC: cociente albúmina/creatinina; CV: cardiovascular; FG: filtrado glomerular; GME: glucemia media estimada; HbA1c: hemoglobina glucosilada; DPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; ISGLT2: inhibidor del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2; Met: metformina; Pio: pioglitazona; Repa: repaglinida.

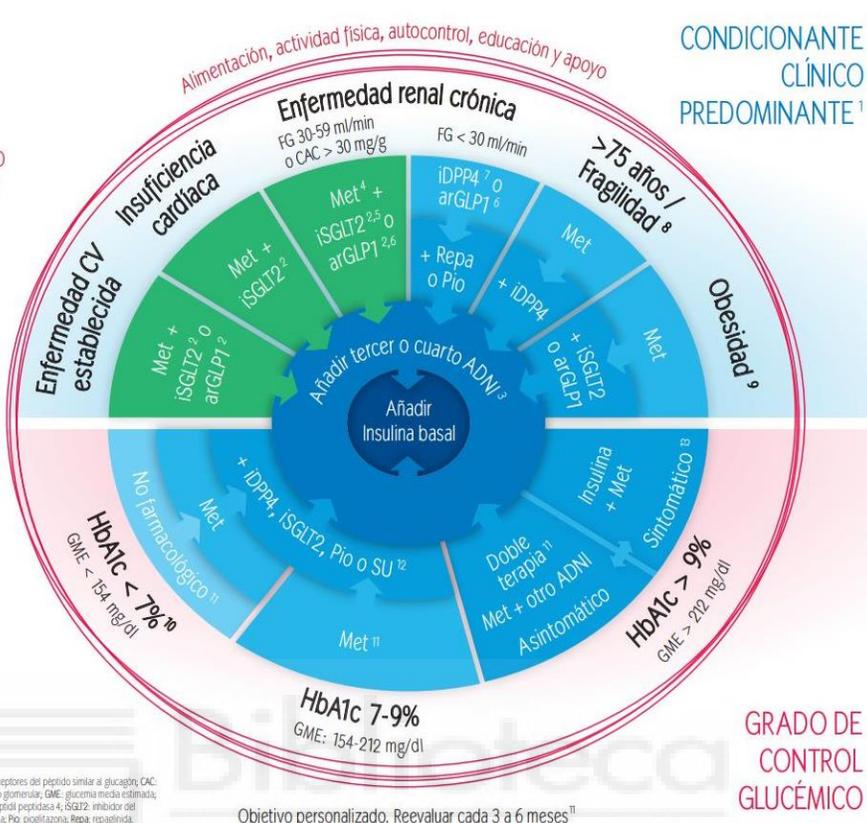


Figura 2: Algoritmo de tratamiento de la DM tipo 2 de la redGDPS 2020. Fuente: Álvarez Hermida et al. (10).

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación de la DM potencialmente mortal que encontramos tanto en DM tipo 1 como 2, aunque clásicamente se ha asociado a la primera (14,15). Al año, su tasa de mortalidad llega hasta un 3.3%; en DM tipo 1 su prevalencia es de entre 4.6 a 8 por cada 1000 pacientes al año (16) y en DM tipo 2 está aumentando por el incremento en el número de pacientes tratados con ISGLT2, por lo que debemos ser capaces de reconocerla. Clínicamente se caracteriza por astenia, poliuria, polidipsia, deshidratación, náuseas y vómitos, dolor abdominal, alteración del nivel de consciencia, taquicardia, taquipnea, hipotensión, y en ocasiones puede aparecer la respiración de Kussmaul y el fetor cetósico (8,17–19). Se asocia a un riesgo de CAD mayor: DM tipo 1, 6 primeros meses de tratamiento con ISGLT2, hemoglobina glicosilada baja, DM de larga evolución, tener entre 15 y 25 años, sexo femenino, minorías étnicas (18,19). Se produce como resultado de una cantidad de insulina insuficiente para conseguir la supresión de la lipólisis, lo que lleva a que se generen cuerpos cetónicos y típicamente, a un aumento de las cifras de glucosa sérica hasta estar >200-300mg/dL (20), acompañándose de acidosis metabólica (14,15). Sin embargo, se ha descrito como efecto secundario a la toma de los



ISGLT2 una CAD con cifras de glucosa sérica <200-300mg/dL, lo que se ha llamado “CAD euglucémica”.

Se propone esta revisión bibliográfica a propósito de este efecto, dado el aumento en el uso de los ISGLT2 en la práctica clínica diaria; dado que la característica de las cifras de glucemia inferiores a lo esperado en un cuadro típico de CAD puede enmascarar este diagnóstico inicialmente; y dado por tanto que ampliar el conocimiento de los profesionales en cuanto a patogenia y mecanismos desencadenantes puede evitar algunos casos, o identificarlos de forma más rápida y efectiva en caso contrario.

MÉTODOS

Realizamos la búsqueda inicial en PubMed con los términos (Diabetic Ketoacidosis) AND (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors), encontrando 488 resultados. Decidimos añadir: ((“SGLT2” OR “sodium-glucose co-transporter-2”) AND (“inhibitor” OR “inhibitors”)) OR (“dapagliflozin” OR “canagliflozin” OR “empagliflozin”) AND (“ketoacidosis” OR “DKA” OR “metabolic acidosis”) ((Diabetic Ketoacidosis) OR (Euglycaemic ketoacidosis)) AND (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors), lo que nos arrojó 490 resultados. El algoritmo quedó como: ((*"SGLT2"* OR *"sodium-glucose co-transporter-2"*) AND (*"inhibitor"* OR *"inhibitors"*)) OR (*"dapagliflozin"* OR *"canagliflozin"* OR *"empagliflozin"*) AND (*"ketoacidosis"* OR *"DKA"* OR *"metabolic acidosis"*) OR (*"Diabetic Ketoacidosis"* OR *"Euglycaemic ketoacidosis"*)) AND (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors), lo que resultó en 152 resultados tras aplicar a los filtros los criterios de inclusión y exclusión.

Se definieron como criterios de inclusión:

- Tratar de estudios, revisiones, metaanálisis o capítulos de libros.
- Que se hayan publicado en español o inglés.
- Que se hayan publicado entre 2018 y el 1 de mayo de 2023, ambos inclusive.

Se definieron como criterios de exclusión:

- Se excluyeron también estudios realizados con muestras no humanas.
- Los publicados en idiomas diferentes a español o inglés.

Con la lectura del título se seleccionaron 49 artículos. De estos, se procedió a leer el resumen y se hizo una nueva selección, con lo que finalmente se seleccionaron 17 artículos para llevar a cabo esta revisión.



DISCUSIÓN

En 1973 Munro y et al. describieron una serie de hasta 211 casos de pacientes con DM tipo 1 que sufrieron una descompensación metabólica diabética, de los cuales 37 presentaron episodios de CAD con cifras de glucosa sérica por debajo de 300 mg/dL y hasta por debajo de 200 mg/dL, con lo que comenzaron a referirse a estos cuadros con el término “cetoacidosis diabética euglucémica” (14,15). Algunos autores consideran que este término es impreciso, dado que esta CAD no tiene glucemias normalizadas, por lo que prefieren definirlo como “con niveles de glucemia menores de lo esperado” (5). Las causas que se describen de esta CAD euglucémica son variadas: embarazo, restricción de la ingesta u omisión de la dosis de insulina, enfermedades metabólicas, defectos de la gluconeogénesis (debido a enfermedades hepáticas crónicas, por ejemplo), sepsis, pancreatitis, tirotoxicosis, cirugías, toma de fármacos como corticoides, diuréticos tiazídicos, antipsicóticos o interferón; ingesta de alcohol y cocaína, y descrito recientemente, la toma de ISGLT2 (14–16,18).

Como explican Ekanaye et al. (7) y Qiu et al. (21) los cuerpos cetónicos son ácidos y durante el ayuno se disocian en su forma base más el hidrogenión, por lo que el aumento de los cuerpos cetónicos puede provocar una disminución del pH sanguíneo. El pH dependerá de la cantidad de cuerpos cetónicos liberada y la capacidad de tamponar que tenga la sangre en ese momento, que durante el ayuno es normalmente suficiente (7,21). En la CAD se produce una descompensación por acumulación de cuerpos cetónicos, lo que sobrepasa este tampón provocando una acidosis metabólica con anión gap aumentado (7,21).

Otra de las consecuencias de la CAD es comentada por Fayfman et al. (18): la hiperglucemia severa provoca una liberación de citoquinas proinflamatorias y de los marcadores de estrés oxidativo (como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleuquina 6, la interleuquina 1 beta y la proteína C reactiva) por parte de los macrófagos, lo que termina consiguiendo en una fase última dos resultados: en primer lugar, una disminución de la secreción de insulina y una disminución de la sensibilidad a la insulina; y en segundo lugar, una afectación microvascular y un daño celular de membranas lipídicas, proteínas y DNA (18).



- *CAD EUGLUCÉMICA INDUCIDA POR ISGLT2*

El cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) es la principal proteína transportadora de glucosa en el túbulo proximal de la nefrona, y llega a reabsorber el 80-97% de la glucosa (4). Los ISGLT2 tienen por ello un efecto directo sobre el metabolismo al provocar un déficit calórico inducido por la glucosuria que provocan, ya que impiden la reabsorción de glucosa a nivel renal, por lo que consiguen que el nivel de glucosa sérica disminuya y que se estimule la gluconeogénesis (4-6,21). Esto provoca que la necesidad de insulina exógena sea menor y a su vez que se inhiba la secreción de insulina endógena, y que se estimule la secreción de hormonas contrarreguladoras (glucagón, pero también cortisol, hormona del crecimiento y catecolaminas) (4-6,8,20,21). Pese a que no se conoce de manera concreta cómo, varios autores teorizan acerca de cómo los ISGLT2 provocan la descompensación cetoacidótica, siendo la teoría más aceptada que una cantidad insuficiente de insulina circulante provoca que no se inhiba la lipólisis por completo; que junto al aumento del cociente glucagón/insulina en las situaciones de depleción de volumen y con el incremento de aclaramiento de glucosa con la orina conlleva que se estimule la cetogénesis (4-6,8,17,20,21), principalmente en forma de acetoacetato y beta-hidroxibutirato (derivados de la acetilcoenzima A) (4-6,21) (ver Figuras 3 y 4).

Fleming et al. (5) y Burke et al. (8) explican que los factores precipitantes de CAD tienen más probabilidad de desencadenarla en el caso de los pacientes que toman ISGLT2, ya que ante una agresión (como puede ser una infección o una cirugía) se desencadena una respuesta al estrés que se asocia con una estimulación de la lipólisis, unas necesidades mayores de insulina y también una mayor secreción de hormonas contrarreguladoras que estimulan la gluconeogénesis, lo que se traduce en un estado hiperglucémico. Como se explicó, en los pacientes que toman ISGLT2 la cantidad de insulina es insuficiente para combatir este estado hiperglucémico, por lo que se desencadena la CAD (5,8). En situaciones de ayuno aumenta la concentración de lactato, lo que estimula la cetogénesis hepática; en situaciones de dieta baja en hidratos de carbono se estimula la secreción de glucagón y se inhibe la de insulina; y en situaciones de deshidratación se inhibe la excreción de glucosa y cetonas, lo que empeora la hiperglucemia y cetosis empeorando la acidosis metabólica; todo esto sucede en situaciones de urgencias diarias y deben ser reconocidos y tratados (5).

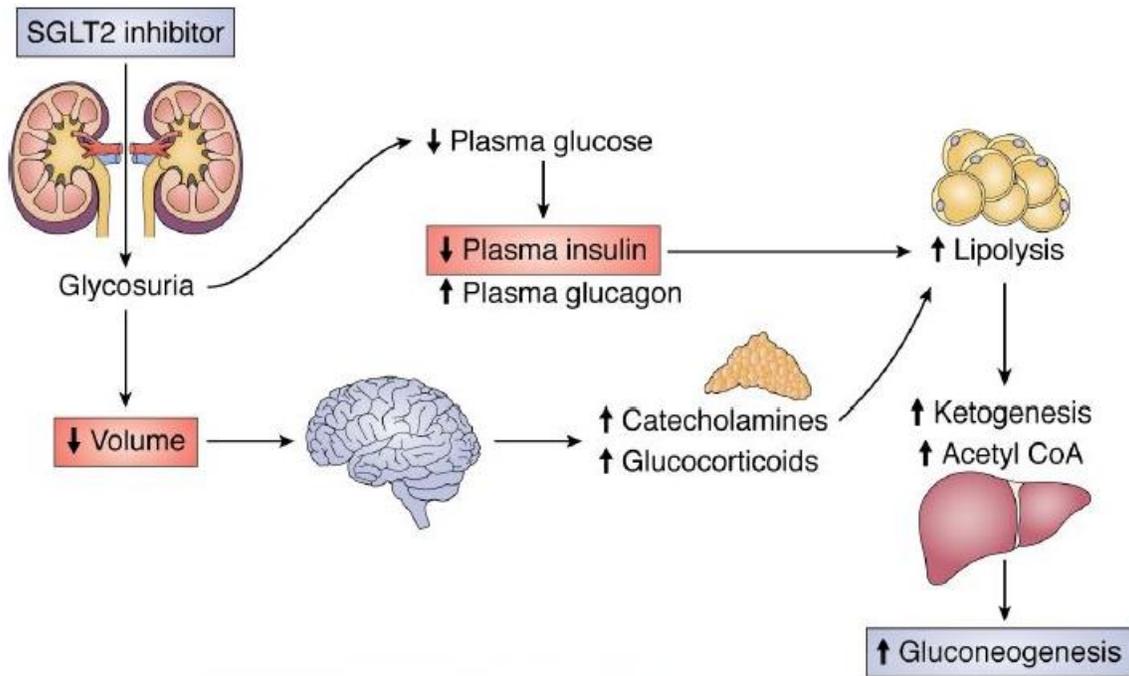


Figura 3: Mecanismo de acción de los ISGLT2. Fuente: Perry et al. (4).

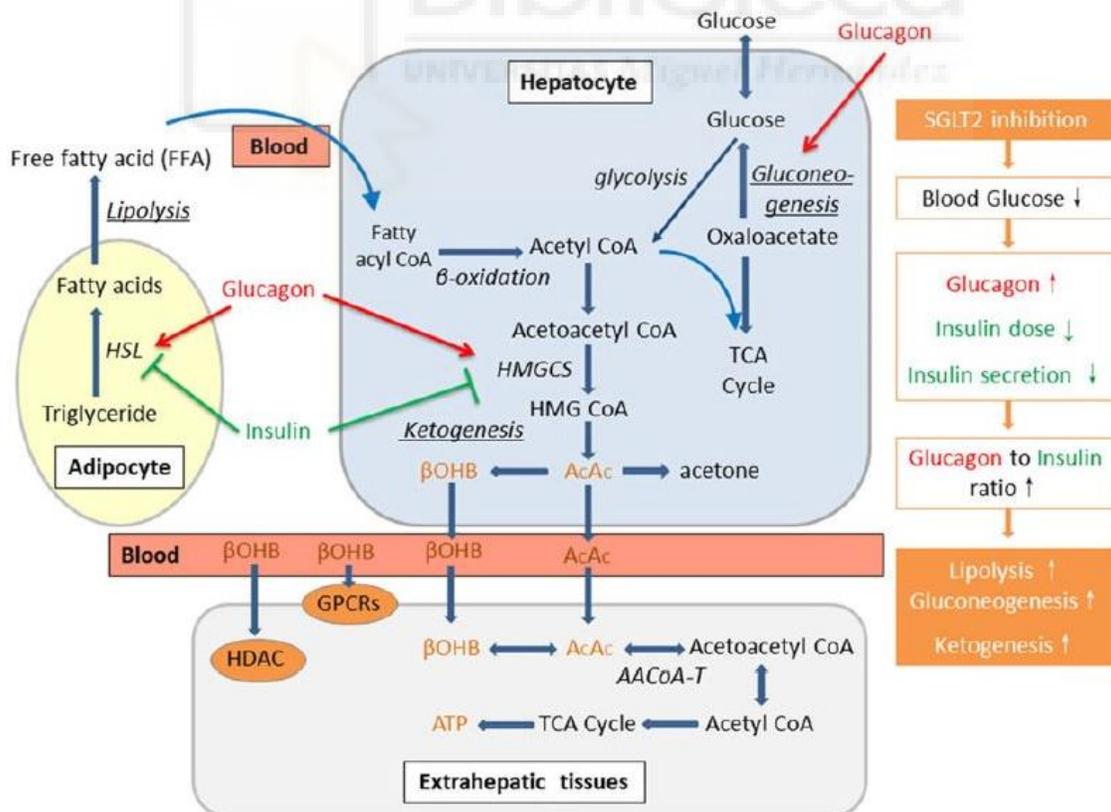


Figura 4: Metabolismo de los cuerpos cetónicos y acción de los ISGLT2. Fuente: Qiu et al. (21).



No obstante, la cetosis inducida por los ISGLT2 puede tener un efecto beneficioso mientras se mantiene en unos rangos leves de forma sostenida: Ekanaye et al. (7), Burke et al. (8) y Qiu et al. (21) hablan de que existen estudios que hipotetizan acerca de que esta sea la causa de sus resultados en reducción del riesgo cardiovascular. La hipoxia tisular a nivel miocárdico y renal resultante de la diferencia entre la demanda y el aporte de oxígeno a estos tejidos parece ser la base del desarrollo de la insuficiencia cardiaca y la enfermedad renal crónica, de forma independiente de la hiperglucemia y el estrés oxidativo (7). En pacientes diabéticos esta hipoxia tisular se ve empeorada por varios factores, como la afectación microvascular o la mayor glicosilación de la hemoglobina, que aumenta su afinidad por el oxígeno y reduce por ello la disponibilidad de oxígeno en los tejidos (7). Con unos niveles moderados y persistentes de cetonemia se produce un viraje en el metabolismo de los glúcidos y los lípidos hacia el uso de los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos para la producción de la energía, lo que podría optimizar la eficiencia energética a nivel mitocondrial cardiaco y renal (de los órganos con consumos más altos de oxígeno) y también de otros órganos (7,8,21) pero es claramente necesario continuar esta línea de investigación.

Taylor et al. (6) y Qiu et al. (21) hablan también sobre un efecto colateral de los ISGLT2: de forma secundaria al actuar sobre este transportador SGLT2 estimularían la actividad de los transportadores sodio-monocarboxilatos tipo 1 (SMCT1, también conocido como SLC5A8) y tipo 2 (SMCT2). Estos transportadores se encuentran en la membrana apical del epitelio de los túbulos renales y se encargan de reabsorber aniones monocarboxilados, como el acetoacetato y el beta-hidroxibutirato, mediante un cotransporte de sodio; a su vez en la membrana basolateral se encuentra una familia de transportadores de monocarboxilatos (MCT) que se encarga de reintroducir estos cuerpos cetónicos en la sangre también junto con sodio (21). Explican que, al inhibir a los SGLT2, aumenta la concentración de sodio libre en la membrana apical; mientras que se mantiene la entrada de sodio a la sangre por la membrana basolateral por lo que el gradiente de sodio aumenta (21). Esto estimularía la actividad de este SMCT1 aumentando la reabsorción de cuerpos cetónicos a nivel renal (21) (ver Figura 5). Además, Qiu et al. (21) aclaran que en pacientes diabéticos estos transportadores SMCT están sobreexpresados con el fin de facilitar la gluconeogénesis a nivel renal, lo que tiene un efecto secundario de facilitar la capacidad de reabsorción de cetonas. Si esta hipótesis fuera cierta (en ambos estudios se aclara que es preciso continuar con una línea de investigación en este sentido para confirmarla), podría explicar la

disminución de la excreción urinaria de cuerpos cetónicos observada en los pacientes con CAD euglucémica que toman ISGLT2 (6,21). La cetonuria clásicamente ha sido uno de los criterios diagnósticos de la cetosis (por encima incluso de los niveles de cetonemia) y por tanto su reducción o incluso normalización pueden suponer un retraso en el tratamiento de la CAD (6).

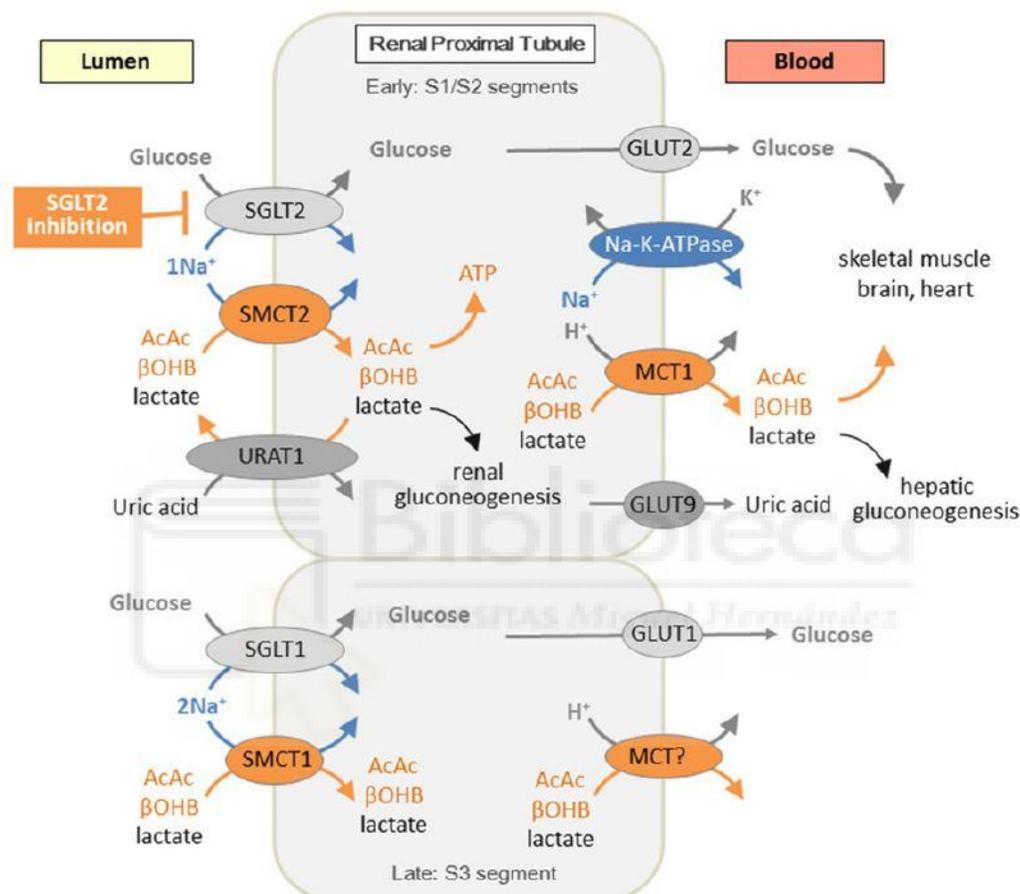


Figura 5: Manejo de los cuerpos cetónicos a nivel del túbulo renal. Fuente: Qiu et al. (21).

- **FACTORES PRECIPITANTES DE LA CAD EUGLUCÉMICA Y CÓMO EVITARLOS**

En la literatura revisada, se han descrito casos de CAD euglucémica con los tres ISGLT2 comercializados en España en la actualidad: canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina; si bien canagliflozina parece tener una tasa de incidencia muy ligeramente superior a empagliflozina y dapagliflozina, no existen diferencias significativas entre los tres (16,17). Bonora et al. (17) afirman en su revisión que para que exista un caso de CAD euglucémica inducida por ISGLT2 es preciso tratar durante un año a 1000 pacientes.



Según Musso et al. (19), se ha observado que la toma de ISGLT2 se asocia de forma dosis dependiente con el riesgo de CAD; pero también que en los pacientes con hemoglobina glicosilada basal elevada la probabilidad de desarrollar CAD es menor.

Bamgboye et al. (3), Fleming et al. (5), Burke et al. (8) y Musso et al. (19) explican cuáles son algunos de los factores precipitantes de la CAD euglucémica, destacando principalmente: el ayuno o las dietas pobres en hidratos de carbono, las enfermedades y los procesos infecciosos, las intervenciones quirúrgicas o la deshidratación, y también la disminución de la dosis habitual de insulina, el uso concomitante de otros fármacos como los corticoides, betabloqueantes, o diuréticos tiazídicos, el consumo de alcohol o de cocaína, el embarazo y la DM tipo LADA. No obstante, Bamgboye et al. (3) aclaran que mientras que los pacientes están bien, prácticamente en ningún caso se desarrolló CAD euglucémica.

Es importante por tanto usar la mínima dosis de ISGLT2 requerida para el beneficio clínico, e informar apropiadamente a los pacientes a los que se trate con ISGLT2 de la importancia de mantener una adecuada hidratación e ingesta de hidratos de carbono a diario y evitar el consumo perjudicial de alcohol para reducir el riesgo de CAD euglucémica, y es preciso alertarlos de que, en caso de que las necesidades de insulina disminuyan drásticamente, presenten pérdida de vía oral, pérdida de peso marcada o dietas muy bajas en hidratos de carbono, es conveniente disminuir o incluso suspender la medicación, sea de forma temporal o definitiva (21). En los ingresos hospitalarios habrá que actuar con precaución y puede ser preciso suspenderlos también mientras dure el proceso agudo (20). En el caso de las intervenciones quirúrgicas, aunque no lo especifica así en sus indicaciones, el ACE y la AACE recomiendan suspender el tratamiento entre 1 y 2 días antes de la intervención y hasta 24 horas posteriores a la intervención (y siempre y cuando se haya retomado la alimentación oral con normalidad) (5,8,16). A propósito de los pacientes tratados con insulina y tratamiento adyuvante con ISGLT2, se recomienda en primer lugar no comenzar con los ISGLT2 hasta que el tratamiento con insulina se encuentre estabilizado (16). El ACE y la AACE también recomiendan no suspender la insulina ni reducir en exceso su dosis diaria para evitar desencadenar la CAD, lo que puede suponer un reto para evitar las hipoglucemias (8), por lo que se debe hacer un seguimiento estrecho e instruir a los pacientes en los síntomas de la CAD. Algunos autores como Danne et al. (12) y Goldenberg et al. (16) recomiendan como medida de control ante la aparición de CAD que los pacientes se realicen a diario una autodeterminación de



cetonas en sangre capilar cuando comienzan el tratamiento con ISGLT2 (especialmente de beta-hidroxi-butarato), o en situaciones de enfermedad, aunque reconocen sus limitaciones; de hecho, no hay evidencia de que esta monitorización disminuya su incidencia.

- *TRATAMIENTO DE LA DM TIPO 1 CON ISGLT2*

Encontramos algunas diferencias en relación con los pacientes con DM tipo 1. Los ISGLT2 han demostrado mejorar el perfil glucémico de estos pacientes, disminuyen las necesidades de insulina y hacen que los pacientes estén durante más tiempo en rango normoglucémico, mejoran el peso y el control de la tensión arterial, además de mantener sus beneficios cardiorrenales (12,13). Para Danne et al. (12) el riesgo de CAD cuando toman ISGLT2 parece ser dosis dependiente; sin embargo, Musso et al. (13) llegan en su metaanálisis a la conclusión contraria de que no existe relación dosis dependiente en el riesgo de CAD en los pacientes con DM tipo 1, por lo que no podríamos asegurar ninguna de estas hipótesis y habría que continuar los estudios al respecto.

Musso et al. (13) afirman que la depleción de volumen y la insulinopenia son factores suficientes para desencadenar la CAD inducida por ISGLT2, por lo que recomiendan que se instruya a estos pacientes al respecto para evitar situaciones de deshidratación.

Se deben evitar los ISGLT2 en los pacientes con DM tipo 1 si se saltan dosis de insulina o se encuentran en hiperglucemia de forma prolongada (sobre todo >350 mg/dL), si no están comprometidos con la dieta o han tenido episodios de CAD recurrentes, ya que tienen un riesgo de CAD euglucémica elevado (12). Aquellos pacientes que llevan una bomba de insulina también presentan un riesgo elevado asociado al riesgo de fallo de la misma (12).

Referente a las pacientes embarazadas, en aquellas con DM tipo 1 actualmente se recomienda evitar el tratamiento con ISGLT2, ya que la CAD se asocia a un riesgo mayor de mortalidad fetal (12); no es así en embarazadas con DM tipo 2, donde su uso está aceptado, aunque debe ser cuidadoso (15).

- *DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA CAD EUGLUCÉMICA INDUCIDA POR ISGLT2*

Ante todo paciente diabético en tratamiento con ISGLT2 con náuseas y vómitos, aunque presente unas cifras de glucemia normales o levemente elevadas, siempre será preciso descartar la



CAD. No se recomienda para ello la determinación de cetonuria, ya que es menos sensible y menos efectivo tanto en la reducción de la hospitalización como en disminución del tiempo de recuperación (21). Se debe recurrir para ello a la confirmación de la acidosis metabólica ($\text{pH} < 7.2$) con anión gap aumentado ($> 10 \text{ mEq/L}$) y bicarbonato disminuido ($< 15 \text{ mmol/L}$) a través de una gasometría arterial, junto con un nivel de cetonemia elevado, a expensas de beta-hidroxibutirato principalmente ($> 3 \text{ mmol/L}$) (5,8,12,19). Ni las cifras de glucemia menores de lo esperado ni la ausencia de cetonuria deben descartar el diagnóstico precozmente. Una vez confirmado el diagnóstico deben descartarse otras causas de CAD euglucémica antes de afirmar que se debe a los ISGLT2, al tratarse este de un diagnóstico de exclusión (19).

Fleming et al. (5) y Musso et al. (19) explican que en aquellos pacientes diagnosticados de CAD euglucémica debe iniciarse el tratamiento sin dilación, que consistirá primordialmente en la administración de insulina y glucosa intravenosas para sacar el cociente glucagón/insulina del estado de cetogénesis; reposición de fluidos para disminuir la diuresis osmótica; y administración de potasio para corregir la entrada de potasio en la célula inducida por administración de insulina. En la CAD euglucémica, los pacientes necesitarán un aporte de dosis mayores de glucosa dado que parten de una glucemia menor, y por tanto la administración de insulina puede provocarles una hipoglucemia, que se asocia a una mayor mortalidad en pacientes diabéticos hospitalizados (5,15). Además, debe suspenderse el tratamiento con ISGLT2; aun si la causa de la CAD resulta ser otra y ésta se resuelve, se prefiere un cambio de tratamiento para evitar recidivas (19).

CONCLUSIONES

La CAD inducida por ISGLT2 es una complicación de la DM que se caracteriza por tener cifras de glucemia menores de lo esperado ($< 200 \text{ mg/dL}$) y por la ausencia de cetonuria. Ante una situación de estrés se produce un estado hiperglucémico que no puede corregirse cuando los SGLT2 se encuentran inhibidos, provocándose una situación de acidosis metabólica con anión gap aumentado y con cetosis, pero sin cetonuria. El ayuno, los procesos infecciosos y las intervenciones quirúrgicas, y la toma de ciertos fármacos o la reducción de la dosis de insulina habitual, son algunos de los factores precipitantes más habituales, por lo que se debe instruir tanto a los facultativos como a los pacientes adecuadamente al respecto, antes de comenzar el tratamiento, para que puedan reconocer estos cuadros clínicos de la forma más eficaz posible. Es



fundamental confirmar el diagnóstico de CAD ante cualquier caso sospechoso, para lo cual se recomienda la realización de una gasometría arterial y una cuantificación de cetonemia. El tratamiento no debe demorarse, consistiendo principalmente en la corrección de la insulinopenia y los fluidos. Una cifra de glucemia menor de lo esperado o la normalidad en la cetonuria no descartan en ningún caso el diagnóstico de CAD. Es preciso continuar con esta línea de investigación para garantizar el conocimiento completo de este mecanismo fisiopatológico y poder de este modo prever qué pacientes son susceptibles de sufrir esta complicación o cuándo lo serán más, para intentar evitarlo de este modo.





REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades no transmisibles [Internet]. 2022 [citado 9 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
2. Organización Mundial de la Salud. Diabetes [Internet]. 2023 [citado 9 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. Bangboye AO, Oni IO, Collier A. Predisposing factors for the development of diabetic ketoacidosis with lower than anticipated glucose levels in type 2 diabetes patients on SGLT2-inhibitors: a review. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 1 de mayo de 2021 [citado 3 de mayo de 2023];77(5):651-7. Disponible en: <https://link-springer-com.bvsspa.idm.oclc.org/article/10.1007/s00228-020-03051-3>
4. Perry RJ, Shulman GI. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks. Vol. 295, *Journal of Biological Chemistry*. American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc.; 2020. p. 14379-90.
5. Fleming N, Hamblin PS, Story D, Ekinci EI. Evolving Evidence of Diabetic Ketoacidosis in Patients Taking Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 [citado 3 de mayo de 2023];105(8):2475-86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302001/>
6. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015 [citado 3 de mayo de 2023];100:2849-52. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/100/8/2849/2836082>
7. Ekanayake P, Hupfeld C, Mudaliar S. Sodium-Glucose Cotransporter Type 2 (SGLT-2) Inhibitors and Ketogenesis: the Good and the Bad. *Current Diabetes Report* [Internet]. 2020;20(12):74. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01359-z>
8. Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 Inhibitors: A Systematic Review of Diabetic Ketoacidosis and Related Risk Factors in the Primary Literature. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2017 [citado 3 de mayo de 2023];37(2):187-94. Disponible en: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/phar.1881>



9. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. En: *Diabetes Care*. American Diabetes Association; 2023. p. S140-57.
10. Ángeles Álvarez Hermida, Jaime Amor Valero, Ana Ariztegui Echenique, Carmen García López, Javier Cornejo Martín, Carlos Gómez Ruiz, et al. Abordaje integral del paciente con DM2 en enfermería y medicina. Fundación redGDPS. Fundación redGDPS; 2021.
11. Francisco Manuel Adán Gil, Joan Barrot de la Puente, Ana María Cebrián Cuenca, Josep Franch Nadal, José Luis Pardo Franco, Manuel Antonio Ruiz Quintero, et al. Algoritmo de tratamiento de la enfermedad renal crónica en personas con DM2 [Internet]. Fundación RedGDPS. 2022 [citado 28 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-enfermedad-renal-cronica-en-personas-con-dm2/>
12. Danne T, Garg S, Peters AL, Buse JB, Mathieu C, Pettus JH, et al. International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Treated With Sodium–Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. *Diabetes Care* [Internet]. 1 de junio de 2019 [citado 2 de mayo de 2023];42(6):1147-54. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/bvsspa.idm.oclc.org/care/article/42/6/1147/36001/International-Consensus-on-Risk-Management-of>
13. Musso Id G, Sircana A, Saba F, Cassader M, Gambino R. Assessing the risk of ketoacidosis due to sodium-glucose cotransporter (SGLT)-2 inhibitors in patients with type 1 diabetes: A meta-analysis and meta-regression. *PLoS Med* [Internet]. 2020 [citado 3 de mayo de 2023];17(12). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003461>
14. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Euglycemic Ketoacidosis. *Curr Diab Rep* [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 2 de mayo de 2023];20(7):1-7. Disponible en: <https://link-springer-com.bvsspa.idm.oclc.org/article/10.1007/s11892-020-01307-x>
15. Barski L, Eshkoli T, Brandstaetter E, Jotkowitz A. Euglycemic diabetic ketoacidosis. Vol. 63, *European Journal of Internal Medicine*. Elsevier B.V.; 2019. p. 9-14.
16. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, Gilbert JD, Subodh Verma ;, Woo VC, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations



- for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther* [Internet]. 2016 [citado 2 de mayo de 2023];38:12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.002>
17. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: An updated review of the literature. Vol. 20, *Diabetes, Obesity and Metabolism*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 25-33.
 18. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Medical Clinics of North America*. 1 de mayo de 2017;101(3):587-606.
 19. Musso G, Saba F, Cassader M, Gambino R. Diabetic ketoacidosis with SGLT2 inhibitors. *The BMJ* [Internet]. 2020 [citado 2 de mayo de 2023];m4147(m4147):371. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4147>
 20. Isaacs M, Tonks KT, Greenfield JR. Euglycaemic diabetic ketoacidosis in patients using sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Intern Med J* [Internet]. 1 de junio de 2017 [citado 2 de mayo de 2023];47(6):701-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28580740/>
 21. Qiu H, Novikov A, Vallon V. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: Basic mechanisms and therapeutic perspectives. Vol. 33, *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.