

Services Task Force diabetes screening guidelines. *Popul Health Metr.* 2014;12:12, doi: 10.1186/1478-7954-12-12.eCollection 2014.

6. Hernández-Ávila M, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Gómez-Acosta LM, Gaona-Pineda EB, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Informe final de resultados. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2016.

Rafael Leyva Jiménez^{a,*}, Mayra Tanivet López-Carrera^b, Elizabeth Rodríguez Guzmán^c y Dulce María Cervantes Navarro^b

^a Jefatura de los Servicios de Prestaciones Médicas, Delegación Estatal del Instituto Mexicano del Seguro Social, León Guanajuato, México

^b Unidad de Medicina Familiar N.º 47, Delegación Estatal del Instituto Mexicano del Seguro Social, León Guanajuato, México

^c Unidad de Medicina Familiar N.º 53, Delegación Estatal del Instituto Mexicano del Seguro Social, León Guanajuato, México

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: leyvajimenez@msn.com

(R. Leyva Jiménez).

<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2019.03.008>
0212-6567/

© 2019 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cetoacidosis diabética grave, fracaso renal agudo y deshidratación por canagliflozina en paciente con diabetes mellitus tipo 2: presentación clínica atípica



Severe diabetic ketoacidosis, acute kidney injury and dehydration due to canagliflozin in type 2 diabetes mellitus patient: Atypical clinical presentation

Sr. Editor:

Se presenta un caso de cetoacidosis diabética (CAD) grave, fracaso renal agudo y deshidratación en una paciente en tratamiento con canagliflozina. Mujer de 71 años con estenosis severa de válvula aórtica, hipertensión arterial, dislipemia y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en tratamiento con linagliptina/metformina 2,5/1.000 mg/12 h e insulina glargina 14 UI/día, que consultó por hipoglucemias frecuentes, retirándose la insulina y añadiéndole canagliflozina 100 mg/24 h.

Al mes comenzó con decaimiento, náuseas, dolor abdominal y disminución de la ingesta y omisión de algunos fármacos objetivando glucemia capilar de 225 mg/dl. Acudió a urgencias por empeoramiento en las últimas 24-48 h sufriendo un síncope con traumatismo craneal. Cursó sin fiebre. *Exploración*: mal estado general, signos de deshidratación, tensión arterial: 80/50 mmHg, frecuencia cardíaca: 110 lpm, soplo mesosistólico grado 3/6 en foco aórtico. *Análítica*: acidosis metabólica con anión gap elevado, cetonuria, glucosuria, leucocitosis con neutrofilia, hiperglucemia, filtrado glomerular disminuido y PCR elevada. Disminución de insulinemia basal 1,9 µUI/ml (2,5-25) y péptido C basal: 0,54 ng/ml (1,1-4,4). Autoinmunidad normal (IA2, GAD, insulina e islotes pancreáticos). Mediante hidratación parenteral e infusión continua de insulina se normalizaron los parámetros alterados (tabla 1).

Ingresó por CAD y síncope secundario a estenosis aórtica sin sospechar hasta más adelante como causa la ingesta de canagliflozina. Al alta, se reintrodujo insulina

glargina 12 UI/24 h y metformina 850 mg/12 h con retirada definitiva de canagliflozina. Asintomática en sucesivas revisiones.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) tienen efectos beneficiosos debido a la glucosuria y natriuresis¹. La CAD en pacientes con DM2² tratados con canagliflozina es un efecto adverso muy raro (<0,1%) y grave³, estimulan la secreción de glucagón a través de las células alfa pancreáticas y producen lipólisis aumentando las cetonas en sangre⁴. Tienen mayor riesgo de CAD los pacientes con baja reserva funcional de células β pancreáticas y/o alteración de la secreción de insulina.

La cetoacidosis diabética euglucémica (CDE) se caracteriza por hiperglucemia leve con niveles plasmáticos de glucosa <300 mg/dl y de bicarbonato ≤10 mEq/l⁵. Los desencadenantes suelen ser: enfermedad séptica grave, deshidratación, dieta baja en hidratos de carbono o consumo enólico. En este caso fueron favorecedores: deshidratación, anorexia, reducción de peso, suspensión de la insulina, escasa reserva pancreática y probable aumento de necesidades de insulina por estrés fisiológico (múltiples caídas). La toma de canagliflozina, el mantenimiento de fármacos deplectivos (diuréticos tiazídicos), antihipertensivos y metformina, que suprime la gluconeogénesis hepática, así como una menor oxidación de ácidos grasos⁶, pudieron originar la CAD, justificar la deshidratación y hemoconcentración con leucocitosis y el deterioro de la función renal.

La glucemia al azar de 485 mg/dl se explica por la liberación de hormonas contrainsulares y la descarga adrenérgica (síncope, caída y traumatismo craneal). Se atribuyeron las caídas a síncope secundario a estenosis aórtica severa, y probablemente, fueron por deplección de volumen. El incremento de la osmolalidad plasmática previo al ingreso es significativo (tabla 1) pues debería hacer sospechar una CDE o una deplección de volumen con deshidratación. La determinación de la osmolaridad en sangre y en orina puede orientar hacia qué paciente tendría más riesgo de CAD antes de llegar a la cetonuria.

La CDE producida por iSGLT2, incluida canagliflozina, es predecible, detectable y prevenible al conocer su mecanismo fisiopatológico⁴, por lo que se debe valorar este efecto adverso ante un paciente en tratamiento con glucosúricos.

Tabla 1 Datos de laboratorio de la paciente durante su evolución

Variables (unidades)	Dos meses antes del ingreso (sin canagliflozina)	Cuatro días antes del ingreso (con canagliflozina)	1.º día del ingreso	2.º-10.º día del ingreso/alta	Rango referencia
<i>Análisis de orina</i>					
Glucosa (mg/dl)	Normal	—	1.000	Normal	Normal
C. cetónicos (mg/dl)	Negativo	—	150	Negativo	Negativo
<i>Hemograma</i>					
Leucocitos (/μl)	6.120	6.780	22.050	13.680/6.630	3,8-11,5
Neutrófilos (%)	64,7	77,2	92,7	85,8/64,9	25-65
Linfocitos (%)	23,7	12,2	2,4	4,5/17,9	20-53
Monocitos (%)	8,8	7,8	4,6	9,6/16	2,5-11,5
Eosinófilos (%)	2,1	2,1	0	0/0,9	0,3-5
Basófilos (%)	0,7	0,7	0,3	0,1/0,3	0,6-1,8
Hematíes (×10 ⁶ /μl)	4,94	4,37	4,32	3,58/3,81	4-5,2
Hemoglobina (g/dl)	13,8	13,4	13,5	11,1/11,6	11,8-15,7
Plaquetas (×10 ⁴ /μl)	253	162	308	232/335	130-450
<i>Gasometría venosa</i>					
pH	7,48	—	6,93	7,48/7,48	7,35-7,45
pCO ₂ (mmHg)	37	—	35	25/42	40-45
Exceso de bases (mmol/l)	4	—	-24,3	-3,4/7,1	-2-2
Bicarbonato (mmol/l)	27	—	6	22/30	22-26
Lactato (mmol/l)	1,1	—	1,9	-/-	0,5-2,2
<i>Bioquímica</i>					
Urea (mg/dl)	36	51	74	57/29	15-50
Creatinina (mg/dl)	0,58	0,61	1,27	0,76/0,39	0,6-1,2
Na (mEq/l)	142	145	139	150/141	133-145
K (mEq/l)	4	5	5,7	3,6/3,2	3,3-5,1
Glucosa (mg/dl)	65	173	485	191/83	75-110
HbA _{1c}	5,9	—	—	-7,7	<7%
Osm. calculada en plasma (mOsm/kg)	293	308	317	320/291	280-295
Osm. efectiva en el plasma (mOsm/kg)	287	299	304	310/286	280-295
PCR (mg/l)	—	—	248,7	240,05/12,8	0-5
CT (mg/dl)	214	179	—	-/169	90-220
TG (mg/dl)	123	202	—	-/130	50-200
HDL-c (mg/dl)	61	53	—	-/53	35-65
LDL-c (mg/dl)	128	85	—	-/90	80-175
FG (ml/min/1,73 m ²)	93	91	42	79/106	—

C. cetónicos: cuerpos cetónicos; Ca correg: calcio corregido; CT: colesterol total; FG: filtrado glomerular; HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada; HDL-c: colesterol vehiculizado por las lipoproteínas de alta densidad; K: potasio; LDL-c: colesterol vehiculizada por las lipoproteínas de baja densidad; Na: sodio; Osm: osmolalidad; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; PCR: proteína C reactiva; TG: triglicéridos.

Se modificó el tratamiento por la gran variabilidad glucémica e hipoglucemias, a pesar del buen control metabólico (hemoglobina glicosilada del 5,9%). Se sustituyó la insulina por un tercer fármaco, canagliflozina 100 mg/24 h manteniendo linagliptina y metformina, creyendo que tenía una reserva pancreática normal dada la dosis baja de insulina que requería. Es importante determinar el péptido C antes de retirar la insulina, para valorar la reserva pancreática. La paciente tenía déficit de secreción de insulina, pero se comprobó después de la complicación. Si no se dispone del péptido C inicial, debe reducirse a la mitad la dosis de insulina, solicitar su determinación y realizar una nueva valoración del paciente en 2 meses, y no añadir un iSGLT2 sin conocer el valor del péptido C.

Financiación

Los autores declaran la no existencia de financiación externa del presente artículo.

Bibliografía

1. León Jiménez D, Castilla Guerra L, López Chozas JM, Miramontes González JP. Actualización del concepto del bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona. ¿Una nueva opción terapéutica? *Med Clin (Barc)*. 2018;150:33-8.
2. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38:1687-93.

3. Erondu 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.
4. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care*. 2015;38:1638–42.
5. Munro JF, Campbell IW, McCuish AC, Duncan LJ. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Br Med J*. 1973;2:578–80.
6. Malin SK, Kashyap SR. Effects of metformin on weight loss. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21:323–9.

Fernando Moreno Obregón^{a,*}, Antonio Espino Montoro^b,
Jorge Marín Martín^c
y David León Jiménez^b

^a *Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Adoratrices, Huelva, España*

^b *Unidad de Gestión Clínica Medicina Interna, UCAMI, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España*

^c *Servicio de Medicina Interna, Hospital La Merced, Osuna, Sevilla, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fmorenobregon@hotmail.com
(F. Moreno Obregón).

<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2019.04.007>
0212-6567/

© 2019 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).