



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Medicina**

**ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA  
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR**

**TÍTULO:**

***“CETOACIDOSIS DIABÉTICA EUGLUCÉMICA COMO COMPLICACIÓN DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DEL CO- TRANSPORTADOR SGLT2”***

**TITULACIÓN POR TESIS**

**QUÉ PARA OPTAR EL GRADO DE:**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**DIANA HERNÁNDEZ JUÁREZ**

**TUTOR:**

**KARLA WALKIRIA ZAMUDIO CORONADO  
MEDICINA INTERNA Y ENDOCRINOLOGÍA  
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR**

**CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ÍNDICE

MARCO TEÓRICO .....	3
JUSTIFICACIÓN .....	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	9
OBJETIVOS .....	9
MATERIAL Y MÉTODOS .....	9
-Tipo de estudio.....	9
-Diseño del estudio y población.....	10
-Análisis estadístico.....	10
RESULTADOS .....	11
DISCUSIÓN .....	17
CONCLUSIONES.....	20
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21

## **1. MARCO TEÓRICO.**

### **Introducción**

El estilo de vida moderno, caracterizado por el consumo de una dieta rica en nutrientes y poca actividad física, ha conducido a un incremento dramático de la obesidad y, por consiguiente, de las condiciones asociadas a ésta, incluyendo a la diabetes tipo 2. (1)

En el 2015, la Federación Internacional de Diabetes estimó que 1 de cada 11 adultos entre 20 y 79 años (415 millones) padece de diabetes tipo 2. (2) En México, según datos de la ENSANUT MC 2016, la prevalencia es de 9.4%. (3)

La etiología de la diabetes mellitus tipo 2 es complicada y multifactorial, pero virtualmente todos los pacientes tienen dos componentes clave: resistencia a la insulina y deficiencia relativa de la hormona. La hiperglucemia resultante facilita la falla de las células beta del páncreas y empeora la resistencia a la insulina. (2)

El tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 se basa en hipoglucemiantes que incluyen a la metformina, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinedionas, y últimamente los análogos de incretinas e inhibidores de DPP-4. El control glucémico es una meta difícil de alcanzar, incluso con la combinación de varios agentes, por lo tanto, se han buscado nuevas opciones terapéuticas con mecanismos de acción distintos. (4)

Los inhibidores de SGLT2 son un nuevo grupo de fármacos que intervienen en la absorción de la glucosa a nivel renal y han demostrado que, en monoterapia y combinados con otros fármacos, disminuyen los niveles de hemoglobina glucosilada con un bajo riesgo de hipoglucemia, favorecen la pérdida de peso y disminuyen niveles de tensión arterial sin incremento en la frecuencia cardíaca. (4)

### **Homeostasis de glucosa**

A grandes rasgos, la regulación de los niveles de glucosa depende de la utilización de la molécula mediante la acción hormonal de la insulina y producción hepática de glucosa, así como la filtración y reabsorción de glucosa por el riñón.

El riñón tiene un papel clave en la homeostasis de la glucosa mediante la reabsorción de la molécula al plasma después de su filtración. (10)

## Transporte de glucosa en el riñón

Las membranas celulares se componen de lípidos, impermeables a la glucosa, por lo tanto, es necesario de un transportador a través de ellas. Una vez que la glucosa se ha filtrado en el riñón por el glomérulo, se reabsorbe aunada a iones de sodio, por los transportadores SGLT a través de las membranas lumbinales de las células epiteliales en el túbulo contorneado proximal (TCP). (10,11)

Los transportadores SGLT son una familia de proteínas de membrana cuya función es reabsorber la glucosa desde el lumen de los túbulos renales hacia el interior de las células peritubulares, o desde el lumen del intestino delgado a las células de la mucosa intestinal. Existen 6 tipos de transportadores, el co-transportador SGLT2, sólo se expresa en el TCP (segmento S1), posee una baja afinidad por glucosa y una capacidad de transporte elevada. Se encarga del 90% de la reabsorción de glucosa. El transportador SGLT1 se encuentra en el TCP (segmento S3), posee una elevada afinidad por la glucosa y una capacidad baja de transporte, es responsable del 10% de la absorción de glucosa. Así mismo el SGLT1 se expresa principalmente en el intestino delgado donde se encarga de la absorción de glucosa y galactosa. (11)

Los roles de los otros miembros de la familia SGLT en el control glucémico no están bien definidos. El SGLT3 se expresa en el intestino delgado y las uniones neuromusculares del músculo esquelético. Los tipos SGLT4, 5 y 6 se expresan tanto a nivel renal como en el intestino delgado y se encargan de transportar monosacáridos y sodio. (5,11)

El riñón normal filtra aproximadamente 180g de glucosa y reabsorbe casi el 100% para mantener el balance, la carga de glucosa filtrada es el producto de la concentración de glucosa en sangre y la tasa de filtración glomerular; por lo tanto, si la concentración de glucosa plasmática aumenta, la carga de glucosa filtrada se incrementa de forma lineal. Cuando la concentración de glucosa es mayor de 200-250mg por 100ml, alcanza el tope, se saturan los receptores y comienza a excretar glucosa. (5,10)

Por otro lado, las curvas de absorción y excreción de glucosa no muestran formas lineares, una vez alcanzado el T max (concentración máxima de absorción), las curvas se separan, lo que representa una brecha entre la concentración de glucosa plasmática y el T max. Existen 2 mecanismos que explican la forma de estas curvas: primero, las nefronas no tienen el mismo T max, aquellas con el T max bajo, excretan glucosa antes que las nefronas que tienen un T max más alto y segundo, la afinidad del SGLT2 es baja, si una molécula de glucosa no se une al receptor, se excretará en la orina. (10,11)

## **Inhibidores de SGLT2**

El desarrollo de los inhibidores de SGLT proviene de experimentos con florizina, fue aislada por primera vez en 1835 en Francia a partir de la corteza de la raíz de un manzano. Posteriormente se realizaron estudios en donde se describió que es un inhibidor potente de los transportadores SGLT1 Y SGLT2. (6) Ha sido útil para describir el mecanismo de reabsorción de glucosa y el rol de la hiperglucemia en diabetes. La administración del fármaco tuvo como resultado la disminución de los niveles de glucosa en plasma a expensas de glucosuria y reversión de resistencia a la insulina en ratones. (7)

Debido a que la florizina no es un inhibidor selectivo de SGLT2 y fue asociado a varios efectos adversos que afectan al tracto gastrointestinal como diarrea y deshidratación. Se estudiaron otros fármacos con el mismo mecanismo de acción, entre ellos se encuentran la serglifozina y remoglifozina, sin embargo, su perfil farmacocinético y eficacia no fueron favorables por lo que se detuvo su desarrollo. (7,8)

En 2013 y 2014 se aprobaron 3 tipos de inhibidores de SGLT2 en EUA y Europa para su uso como tratamiento de diabetes tipo 2: canaglifozina, dapaglifozina y empaglifozina. (5)

En 2015 la Food and Drug Administration (FDA) lanzó una alerta sobre el uso de iSGLT2 que advierte sobre el riesgo de cetoacidosis con el uso de estos fármacos, con elevaciones leves o moderadas de glucosa. Se detectaron 73 casos de cetoacidosis en pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2, que requirieron hospitalización, captados entre marzo del 2013 y junio del 2014. Se identificaron 19 donde la causa precipitante fue infección (pielonefritis) de los cuales, cuatro requirió ingreso a la terapia intensiva. Se han identificado como posibles desencadenantes; enfermedades intercurrentes, disminución de ingesta de líquidos, reducción en la dosis de insulina, historia de ingesta de alcohol. (12)

La Agencia de Medicinas Europeas (EMA) anunció que hasta mayo del 2015 se documentaron 101 casos de CAD asociados al uso de iSGLT2 sin dar detalles clínicos. (13)

Erondu y colaboradores reportaron los eventos adversos asociados a CAD o cetosis en 17,596 pacientes que participaron en 15 ensayos controlados con canaglifozina. Observaron una incidencia de 0.07% (12 casos), donde el factor precipitante más frecuente fueron las infecciones. (14)

Peters y colaboradores describieron una serie 13 casos de CAD euglucémica o cetosis en 9 pacientes, siete con diabetes tipo 1 y dos con diabetes tipo 2 en tratamiento con iSGLT2, de los cuales, tres de ellos presentaron más de un episodio. Los casos de CAD en pacientes con diabetes tipo 2 se presentaron en el postoperatorio. (15)

Fralick publicó en 2017 una carta al editor, estudio de una base de datos de seguros de EUA evalúa la tasa de CAD después del inicio del tratamiento con un iSGLT2 o un inhibidor de DPP4. En los primeros 180 días de tratamiento, los pacientes que recibieron i SGLT2 tuvieron 4.9 eventos de DKA por cada 1000 personas-año mientras que los pacientes tratados con i DDP tuvieron 2.3 eventos de CAD por cada 1000 personas.

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación aguda de la diabetes caracterizada por hiperglucemia, cetosis y acidosis lo cual es consecuencia de una deficiencia absoluta o relativa de insulina asociada a un exceso de hormonas contra reguladoras (glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona de crecimiento). Entre los principales factores clásicos descritos destacan: infección, omisión o tratamiento inadecuado, pancreatitis, transgresiones alimentarias, ingesta excesiva de alcohol, infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular, hipercortisolismo, hipertiroidismo y fármacos. (16,17)

La incidencia reportada anual en los estudios epidemiológicos es de 4.6 a 8 por 1,000 personas, representando 5,000 a 10,000 hospitalizaciones por año y se estima una mortalidad de 4 a 10%. 3,4. En México, se estima que representa el 8.2% de las causas de ingreso de los casos hospitalizados con diabetes mellitus. (17)

Los factores precipitantes de la cetoacidosis diabética más comunes en orden de frecuencia son: la infección (30% a 39%) siendo neumonías e infecciones de vías urinarias las más frecuentes; la omisión o la administración de una dosis inadecuada de insulina (21% a 49%); y la diabetes de Novo (20% a 30%). Otros factores incluyen: el infarto agudo del miocardio, la enfermedad cerebrovascular, pancreatitis aguda, uso de fármacos (glucocorticoides, tiazidas, simpaticomiméticos y  $\beta$ -bloqueadores), ingesta de alcohol, trauma, cirugía y embarazo. En el 2% y el 10% de los casos no es posible identificar un evento precipitante. La cetosis resulta de la deficiencia absoluta de insulina que lleva a una reducción en la utilización de glucosa y aumento en la lipólisis, incrementando la liberación de ácidos grasos libres (AGL) al hígado, esto aunado a niveles elevados de glucagón que promueven la oxidación de AGL y la producción de cuerpos cetónicos. Se presenta con niveles elevados de glucosa >250 mg/dl, glucosuria, y cetonemia. La hiperglucemia de CAD se asocia a resistencia a la insulina extrema, manifestada por reducción de la disposición de glucosa en los tejidos y producción endógena de glucosa. (18,19, 20)

La CAD euglucémica (CADeu) se define como CAD con niveles de glucosa menores a 250 mg/dL, generalmente ocurre en pacientes con diabetes tipo 1 y es más frecuente en mujeres. La causa primaria es la reducción de carbohidratos en conjunto con disminución de la dosis

de insulina. La CADeu reportada en pacientes con diabetes tipo 2 que usan iSGLT2, tienen un origen diferente. (21)

La inhibición de SGLT2 induce un incremento rápido de la excreción de glucosa en orina, entre 50 a 100 g/día, con una duración de 24 horas. Con el uso de iSGLT2 los niveles de glucosa disminuyen entre un 20 a 25 mg/dL, debido a que la glucosa es el principal estímulo de la liberación de insulina, también disminuyen los niveles de ésta. Así mismo existe un incremento de los niveles de glucagón, en parte por falta de inhibición de la insulina y por disminución del transporte a las células alfa por parte de los SGLT2. Por lo tanto, disminuye la relación insulina/glucagón, este cambio libera la inhibición de la gluconeogénesis hepática, aumentando la producción endógena de glucosa. La deficiencia y la resistencia a la insulina son leves, por lo tanto, la sobreproducción de glucosa y la poca utilización son menores que en CAD. (9)

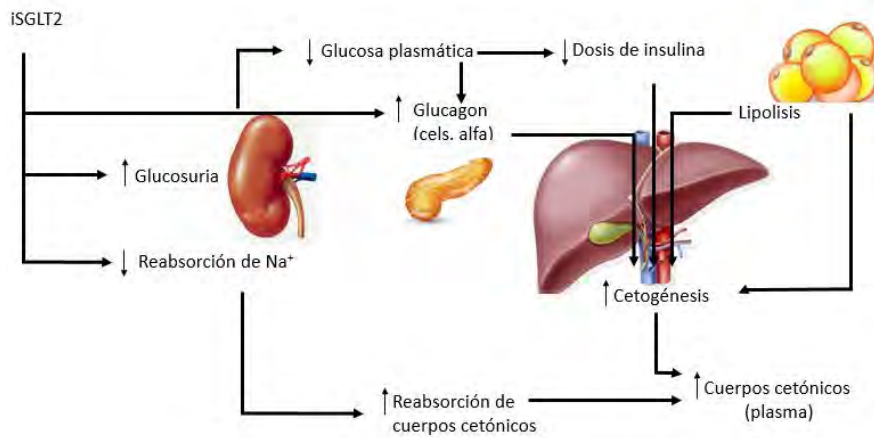
En los pacientes con diabetes tipo 2 con uso de iSGLT2, la relación insulina/glucagón estimula la lipólisis y estimulan la oxidación lipídica a expensas de la oxidación de carbohidratos. Debido a que existe baja concentración de sustrato (glucosa), la disposición de glucosa no oxidativa (síntesis de glucógeno y liberación de lactato) disminuyen en un 15%. La liberación incrementada de AGL al hígado resulta en una estimulación leve de la cetogénesis. (18,21)

Existen otros efectos de los iSGLT2 que contribuyen a la cetonemia. Se ha descrito, en perros, que la florizina promueve la reabsorción renal de acetoacetato; lo cual podría deberse a un aumento en el gradiente electroquímico derivado de una mayor concentración de sodio en la luz de los túbulos renales que induce la reabsorción de cuerpos cetónicos con carga negativa. (9) La reducción de insulina debe ser más profunda como sucede en la diabetes tipo 1 o debe existir una disponibilidad muy reducida de carbohidratos. La combinación de un aumento en la producción de cuerpos cetónicos más la disminución del aclaramiento podría ejercer un efecto aditivo a la circulación de cuerpos cetónicos. (Figura 1)

La CADeu es fisiológicamente similar a la CAD excepto porque los iSGLT2 disminuyen la glucosa “artificialmente” y predisponen a un incremento en la cetogénesis. (18)

Figura 1. Mecanismos que predisponen a cetoacidosis en pacientes con diabetes tipo 1 y tratamiento con iSGLT2.





Tomado de: Taylor SI. et al. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Aug;100(8):2849-52.

Los inhibidores de SGLT2 han demostrado un beneficio en el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. La cetoacidosis diabética es una complicación aguda de la diabetes. Existen factores predisponentes para el desarrollo de CAD. Es relevante estudiar las características de los pacientes con CAD asociada al tratamiento con inhibidores de SGLT2 con finalidad de identificar factores de riesgo que puedan impactar en la prevención de esta complicación.

## **2. JUSTIFICACIÓN.**

En México, sólo existe un reporte de 3 casos de cetoacidosis asociados al uso de inhibidores de SGLT2. (22) Por lo tanto, no existe información suficiente para establecer si hay diferencias clínicas o variables asociadas entre los casos de CAD en los pacientes que reciben iSGLT2 y los que no usan estos medicamentos.

Es necesario describir y comparar las características de los pacientes que usan iSGLT2 que presentan esta complicación para identificar posibles factores asociados que puedan impactar en la seguridad de los pacientes en el consumo de estos medicamentos.

## **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Existen diferencias entre las características bioquímicas y clínicas de los pacientes con CAD que usan iSGLT2 y los que no?

## **4. OBJETIVOS.**

### 4.1 Principal:

Comparar las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con CAD con y sin uso de iSGLT2.

### 4.2 Secundarios:

- Identificar factores de riesgo asociados a CAD en pacientes con uso de iSGLT2.
- Comparar las características clínicas de los pacientes con CAD uso de dos tipos de iSGLT2 (empaglifozina y canaglifozina).

## **5. MATERIALES Y MÉTODO**

### 5.1. Tipo de estudio.

Manipulación por el investigador

- a) Observacional

Grupo de comparación

- a) Comparativo

Seguimiento

a) Transversal

Recolección de datos

a) Retrospectivo

5.2. Universo de estudio.

Población de estudio: Pacientes mayores de 16 años con diagnóstico previo de Diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, que ingresaron al Hospital Médica Sur con el diagnóstico de Cetoacidosis Diabética, en el periodo de enero de 2013 a enero de 2018.

5.3. Tamaño de la muestra.

Se realizó la búsqueda de los casos de CAD en el archivo clínico utilizando los siguientes códigos CIE-10 (cetoacidosis, crisis hiperglucémica, estado hiperosmolar, diabetes descontrolada) tanto al ingreso como al egreso, de acuerdo con la información disponible en el área de Archivo clínico de la Institución.

5.4. Criterios de inclusión.

- Pacientes mayores de 16 años con diagnóstico previo de Diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, que hayan ingresado al Hospital Médica Sur en el periodo de enero del 2013 a enero del 2018.

5.5. Criterios de exclusión.

- Pacientes con embarazo.

5.6. Criterios de eliminación.

- Pacientes que no cumplieron con criterios diagnósticos para CAD.
- Pacientes sin datos suficientes para realizar el análisis estadístico.

## **6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Las variables continuas se expresaron como promedio y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RI), según su distribución. Las variables categóricas se describieron con frecuencias y porcentajes. Para mostrar diferencias entre los dos grupos de pacientes con CAD (con y sin iSGLT2) se utilizó  $\chi^2$  de Pearson para variables categóricas, U de Mann-

Whitney y t de student para muestras independientes para variables cuantitativas no paramétricas y con distribución normal, respectivamente. Se consideró como estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ . El análisis estadístico se realizó en el programa IBM SPSS statistic 20.

## 7. RESULTADOS

Las características basales se muestran en la Tabla 1. Se incluyeron un total de 50 pacientes que presentaron CAD en el periodo de enero del 2013 a enero del 2018.

La población se dividió en dos grupos de acuerdo con su consumo de iSGLT2, 8 pacientes eran usuarios de iSGLT2, mientras que los 42 restantes, utilizaban otros hipoglucemiantes.

Las características basales se muestran en la Tabla 1.

El promedio de edad en usuarios de iSGLT2 fue de 56.5 años y de 39 años en aquellos pacientes que utilizaron otros hipoglucemiantes.

En el grupo de usuarios de iSGLT2, predominó el sexo femenino (62.5%), mientras que el grupo de otros hipoglucemiantes, el 50% fueron hombres y 50%, mujeres. El índice de masa corporal (IMC), fue muy similar en ambos grupos, en el primero, el promedio fue de 25.1 kg/m<sup>2</sup> y en el segundo, de 24.85kg/m<sup>2</sup>.

Los usuarios de iSGLT2 tenían en promedio 10 años de haber recibido el diagnóstico, siete pacientes (87.5%) con diabetes tipo 2 y 1 individuo (12.5%) con diabetes tipo 1. En este grupo de pacientes, seis (75%) estaban en tratamiento con otros hipoglucemiantes: Metformina (6), sulfonilureas (1), inhibidores de DPP4 (2) y análogos de GLP-1 (1) y seis individuos (75%) se aplicaban insulina.

El segundo grupo, tiene un promedio de 5 años de diagnóstico, 23 de ellos (54.8%) con diagnóstico de diabetes tipo 2 y 19 (42.5%) con diabetes tipo 1. En este grupo, 18 pacientes (42.9%) tomaban metformina, 8 pacientes (9%), sulfonilureas, 6 pacientes (14.3%), inhibidores de DPP4 y 16 (38%) se aplicaban insulina.

<b>Tabla 1. Características basales.</b>			
	<b>Uso de ISGLT2</b>		
	<b>Si (N=8)</b>	<b>No (N=42)</b>	<b>P</b>
<b>Género</b>			
Hombre	3 (37.5%)	21 (50%)	0.704
Mujer	5 (62.5%)	21 (50%)	
<b>Edad (años)</b>	56.5 (23-61)	39 (27.7-51.5)	0.328
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.12 (23.4-27.4)	24.85 (22.7-27.35)	0.687
<b>Tiempo de diagnóstico de DM (años)</b>	10 (6-26)	5 (0.37-10.5)	0.110
<b>Tipo de DM</b>			0.123
1	1 (12.5%)	19 (42.5%)	
2	7 (87.5%)	23 (54.8%)	
<b>Uso de otros hipoglucemiantes</b>	6 (75%)	17 (40.5%)	0.121
Metformina			
Sulfonilureas	6 (75%)	18 (42.9%)	0.132
I-DPP4	1 (12.5%)	8 (9%)	1
A GLP-1	2 (25%)	6 (14.3%)	0.598
	1 (12.5%)	-	0.160
<b>Uso de Insulina</b>	6 (75%)	24 (57.1%)	0.450
<b>Uso de otros fármacos</b>	3 (37.5%)	16 (38%)	1
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	198 (139.5-258)	429.5 (365-515.5)	0.000
<b>pH</b>	7.11 +/- 0.15	7.20 +/- 0.15	0.120
<b>HCO<sub>3</sub> (mmol/L)</b>	2.8 (2.25-8.3)	8.85 (3.35-13)	0.458
<b>Anion Gap (mmol/L)</b>	21.95 (18.2-25.2)	19.04 (16-23.17)	0.302

A continuación, se presentan las características de los dos grupos a su ingreso en la Tabla 2.

<b>Tabla 2. Características al ingreso.</b>			
	Uso de ISGLT2		
	Si (8)	No (42)	<i>P</i>
Servicio			
Piso normal	1 (12.5%)	6 (14.3%)	
UTIM	1 (12.5%)	15 (35.7%)	
UTI	6 (75%)	21 (50%)	
Glucosa	198 (139.5-258)	429.5 (365-515.5)	0.000
pH	7.11 +/- 0.15	7.20 +/- 0.15	0.120
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	2.8 (2.25-8.3)	8.85 (3.35-13)	0.458
A Gap (mmol/L)	21.95 (18.2-25.2)	19.04 (16-23.17)	0.302

La mayoría de los pacientes del primer grupo (usuarios de iSGLT2) ingresaron a la unidad de terapia intensiva (6 pacientes 75%), un paciente ingresó a terapia intermedia y un paciente a piso regular de hospitalización. Por otro lado, el 50% (21 pacientes) del segundo grupo ingresaron a la unidad de terapia intensiva, 15 pacientes (35.7%) se internaron en la unidad de terapia intermedia y 6 pacientes (14.3%) en piso regular.

Con respecto a los resultados de laboratorio, se observaron mayores niveles de glucosa de forma significativa en el grupo de los pacientes sin iSGLT2 (198mg/dl vs 429.5mg/dl  $P=0.000$ ). En cuanto a los valores gasométricos, los valores de pH (7.11 vs 7.20  $P=0.120$ ), bicarbonato (2.8 vs 8.85 mmol/L  $P=0.458$ ) y anión gap (21.95 vs 19.04 mmol/L  $P=0.302$ ) no mostraron diferencia entre los grupos.

La severidad de los cuadros de cetoacidosis se clasificó de acuerdo con los criterios de las guías de la ADA 2009. Como se mencionó previamente, no se observaron diferencias significativas en valores de pH, bicarbonato y anión gap. Se observó en el grupo de pacientes con iSGLT2 una tendencia a presentar cuadros de CAD más graves que los pacientes sin este tratamiento; sin embargo, no fue significativo ( $P=0.064$ ). Tabla 3.

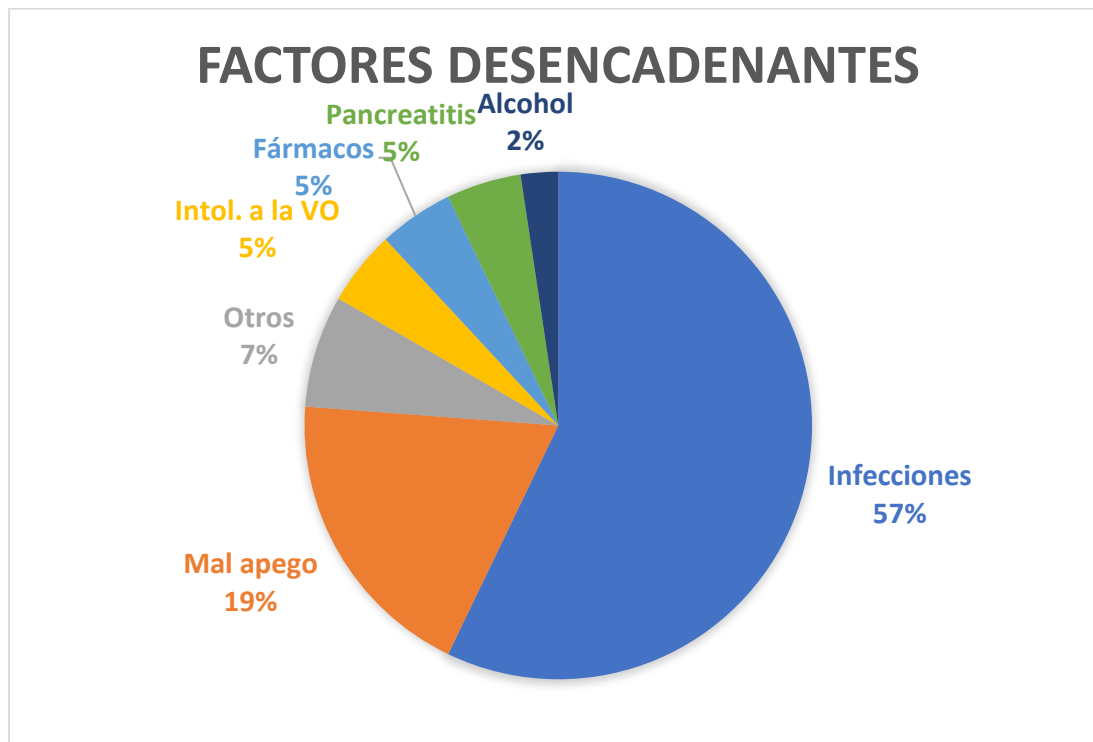
<b>Tabla 3. Severidad de CAD.</b>			
	Uso de ISGLT2		
	Si (8)	No (42)	<i>P</i>
pH	7.11 +/- 0.15	7.20 +/- 0.15	0.120
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	2.8 (2.25-8.3)	8.85 (3.35-13)	0.458

Anión Gap (mmol/L)	21.95 (18.2-25.2)	19.04 (16-23.17)	0.302
Estado mental Somnoliento	2 (25%)	11 (26%)	1
Clasificación de Gravedad (ADA 2009)			0.064
Leve-Moderada	1 (12.5%)	21 (50%)	
Severa	7 (87.5%)	21 (50%)	

Se documentaron los factores predisponentes de cetoacidosis en los 2 grupos. En ambos, la causa más frecuente fueron las infecciones, seguido de mal apego al tratamiento. Tabla 4 y Gráfica 1.

<b>Tabla 4. Factores desencadenantes.</b>		
	Uso de iSGLT2	
	Si (8)	No (42)
Infecciones	2 (25%)	24 (57.1%)
Mal apego al tratamiento	4 (50%)	8 (19%)
Alcohol	0 (0%)	1 (2.4%)
Intolerancia a la vía oral	0 (0%)	2 (4.8%)
Fármacos	0 (0%)	2 (4.8%)
Pancreatitis	0 (0%)	2 (4.8%)
Otros	2 (25%)	3 (7.1%)

Gráfica 1. Factores desencadenantes.



En la evolución de la CAD, se observó que los pacientes que consumen iSGLT2 obtuvieron un puntaje mayor de APACHE II ( $P= 0.050$ ). El tratamiento fue basado en las guías ADA 2009 en la mayoría de los casos por lo que, se administró insulina en infusión, no se observó diferencia significativa en las dosis de insulina por hora (3.54 vs 3.77 UI/hr  $P= 1$ ). Tampoco se observaron diferencias en otros parámetros como tiempo en horas de resolución del cuadro (17hrs vs 16hrs  $P=0.839$ ), días de estancia en la unidad de terapia intensiva (2 vs 2 días  $P= 0.952$ ) y días de estancia intrahospitalaria (4 vs 3 días  $P= 0.586$ ). Tabla 5.

En el grupo de usuarios de otros hipoglucemiantes, no fue posible obtener la información sobre tiempo de resolución y dosis de insulina utilizada en 2 pacientes, ya que uno de ellos decidió su alta voluntaria y el otro paciente falleció.

	Uso de ISGLT2		
	Si (8)	No (42)	<i>P</i>
APACHE II	13(11-16)	12 (9.75-16.25)	0.050
Dosis de insulina por hora (UI/hr)	3.54(2.7-7.21)	3.77(3.09-5.95)	1
	Si (8)	No (40)	
Resolución de CAD (horas)	17 (7.75-32.75)	16 (12-20)	0.839



Días de estancia en UTI	2 (1.8-2)	2 (1-3)	0.952
Días de estancia intrahospitalaria	4(2.5-4)	3(2.25-5)	0.586

Se realizó un análisis del grupo de usuarios de inhibidores deSGLT2 por fármaco. De los 8 casos, 4 utilizaron canaglifozina y los otros 4, utilizaron empaglifozina. En la Tabla 6 se describen las características basales.

<b>Tabla 6. Características basales de los pacientes que usan ISGLT2.</b>			
	Canaglifozina	Empaglifozina	P
Género	0 (0%)	1 (25%)	0.143
Hombre	4 (100%)	3 (75%)	
Mujer			
Edad (años)	56.4 (42.5-57.75)	40 (17.25-71)	1
IMC (kg/m2)	24.8 (23.45-26.84)	26.38 (22.59-30.76)	0.686
Tipo de DM	0 (0%)	1 (25%)	
1	4 (100%)	3 (75%)	
2			
Uso de otros hipoglucemiantes	3 (75%)	3 (75%)	1
Metformina	3 (75%)	2 (50%)	1
Sulfonilureas	1 (25%)	0 (0%)	1
I-DPP4	1 (25%)	1 (25%)	1
AGLP-1	0 (0%)	1 (25%)	1
Uso de Insulina	3 (75%)	3 (75%)	1
Uso de otros fármacos	2 (50%)	1 (25%)	1

En cuanto a los cuadros de CAD, los valores de glucosa (199 vs 192 mg/dl P=0.886) y gasométricos: pH 7.14 vs 7.09 P=0.886, bicarbonato 4.05 vs 2.8 mmol/L P=0.686 y anión gap 22.8 vs 19.9 mmol/L, no muestran diferencias. La severidad reportada en 7 casos de 8 pacientes fue clasificada como grave (P= 1). Tabla 7.

<b>Tabla 7. Características de los pacientes que usan ISGLT2</b>			
	Canaglifozina	Empaglifozina	P
Servicio			
Piso normal	0 (0%)	1 (25%)	
UTIM	1 (25%)	0 (0%)	

UTI	3 (75%)	3 (75%)	
Glucosa (mg/dl)	199(142.5-258)	192 (132-264.75)	0.886
pH	7.14 (6.88-7.23)	7.09 (7.06-7.25)	0.886
HCO <sub>3</sub>	4.05 (1.67-8.3)	2.8 (2.4-8.2)	0.686
Anion Gap (mmol/L)	22.8 (20.4-25.2)	19.95 (14.9-25.67)	0.686
Estado mental	2 (50%)	0 (0%)	0.429
Somnoliento			
Severidad	0 (0%)	1(25%)	1
Leve-moderada	4 (100%)	3 (75%)	
Grave			
Factores desencadenantes	1 (25%)	1 (25%)	1
Infecciones	2 (50%)	2 (50%)	
Mal apego al tratamiento	1 (25%)	1 (25%)	
Otras			

## 8. DISCUSIÓN

A pesar de los efectos benéficos en desenlaces cardiovasculares que se han reportado recientemente en estudios clínicos, la evidencia sobre la seguridad de los iSGLT2 continua en evaluación.

Este grupo de fármacos fue el último en aprobarse por la FDA y EMA para el tratamiento de diabetes tipo 2. En el 2015, la FDA emitió un comunicado en el que advierte del posible riesgo de desarrollar CAD en pacientes con diabetes, aspecto que podría limitar su prescripción en algunos pacientes.

Los iSGLT2 no sólo inducen glucosuria, estimulan la producción de glucagón, lo que promueve la producción de beta hidroxibutirato por el hígado, además disminuye la capacidad del riñón de eliminar cetonas.

Cuando estas alteraciones en el metabolismo se enfrentan a estrés metabólico por enfermedad o cirugía, los pacientes se encuentran en un estado que predispone a cetosis, fenómeno que se ha documentado en pacientes con diabetes tipo 2. (14)

En el presente estudio, se analizaron 50 eventos de CAD, 8 en pacientes con tratamiento iSGLT2 y 42 en usuarios de otros hipoglucemiantes. Dentro de las características basales de los pacientes, se puede resaltar que, en el primer grupo, siete pacientes tenían diabetes tipo 2 de larga evolución (10 años) y seis, se aplicaban insulina, en contraste con 5 años de diagnóstico de diabetes que tenían en promedio los pacientes sin iSGLT2, lo que por una parte explica porque la mayoría de los pacientes del primer grupo se encontraban ya en tratamiento con insulina y hablaría de pacientes con mayor deficiencia de insulina por el tiempo de evolución.

Fralick y colaboradores analizaron 40, 000 pacientes, documentaron un riesgo 2 veces mayor de CAD en los pacientes usuarios de iSGLT2 comparado con los usuarios de iDPP4 (iDPP4 4.9 eventos por 1000 personas-año vs. 2.3 eventos por 1000 personas-año) (HR, 2.1; 95% [IC], 1.5-2.9), observaron que uno de los factores asociados es el tratamiento con insulina, ya que aquellos que la utilizan tienden a tener un tiempo de evolución de la enfermedad más largo y deficiencia de la hormona; por lo tanto, mayor riesgo de CAD, como se observó en nuestros resultados. (24)

Kim y colaboradores realizaron un estudio de cohorte retrospectivo de 56,325 usuarios de iSGLT2 pacientes a 180 días de seguimiento, no se encontró evidencia de riesgo significativo para CAD. Sin embargo, en el análisis por subgrupos, observaron un riesgo elevado en pacientes con complicaciones microvasculares (HR 2.04, 95% IC 0.90-4.64) y en aquellos que tomaban diuréticos (HR 3.65, 95% IC 0.72-18.48). (25)

En cuanto a las características del episodio de CAD al ingreso, la mayoría de los pacientes del grupo de usuarios de iSGLT2 (6/8) requirió manejo en la unidad de terapia intensiva; por otro lado, la mitad del grupo sin iSGLT2 ingresaron a un área crítica. En el primer grupo se reportaron niveles de glucosa menores en comparación con el grupo sin iSGLT2 (198mg/dl vs 429.5mg/dl P= 0.000). En la evolución de la CAD, se observó que los pacientes que consumen iSGLT2 obtuvieron un puntaje mayor de APACHE II (P= 0.050). Se registró en el grupo de pacientes con iSGLT2 una tendencia a presentar cuadros de CAD más graves que los pacientes sin este tratamiento; sin embargo, no fue significativo (P=0.064).

Esto puede ser explicado por las observaciones reportadas por Peters y colaboradores describieron una serie de 9 pacientes en tratamiento con iSGLT2 que presentaron CAD, donde más de la mitad de los pacientes recibieron tratamiento en UCI, una de las posibles causas por las que estos pacientes se presentan con un estado de mayor gravedad es porque los niveles de glucosa en la mayoría de los casos están moderadamente elevados o normales por lo que no son detectados de forma inmediata por los pacientes y por el personal de salud, hecho que causa un retraso en el diagnóstico y el inicio del tratamiento. (14)

Los factores predisponentes de cetoacidosis en los 2 grupos fueron infecciones, seguidas de mal apego al tratamiento. En la serie previamente mencionada, las causas más frecuentes fueron el consumo de alcohol, ejercicio y antecedente de procedimiento quirúrgico. (14)

Se compararon episodios en usuarios de iSGLT2 por fármaco, 4 utilizaron canaglifozina y los otros 4, empaglifozina. La severidad reportada en 7 casos de 8 pacientes fue clasificada como grave ( $P= 1$ ). La muestra de pacientes con iSGLT2 es muy pequeña para poder hacer alguna observación sobre el tipo de iSGLT2 más asociado con CAD.

En cuanto a las fortalezas del estudio podemos resaltar que se trata de la primera comparación entre episodios de CAD asociada a iSGLT2 y pacientes sin iSGLT2. Debido a la infrecuencia de los eventos, no se han reportado estudios que comparen la severidad de los casos con un grupo control. Únicamente contamos con estudios observacionales. Además, se realizó una comparación entre eventos relacionados a 2 tipos de iSGLT2 (canaglifozina y empaglifozina), sin embargo, no se observaron diferencias entre las características clínicas ni bioquímicas.

Por otro lado, las debilidades consisten en que se trata de un estudio retrospectivo y con una muestra pequeña de pacientes usuarios de iSGLT2. No se mencionan características importantes que se han considerado en otros estudios como factores de riesgo para CAD como tiempo de tratamiento con iSGLT2, control glucémico previo, niveles de hemoglobina glucosilada, prevalencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares.

Con base en estos hallazgos, se requieren ensayos controlados aleatorios a gran escala para determinar el riesgo de CAD en pacientes tratados con iSGLT2 e identificar a los pacientes en quienes se deben indicar con precaución.

## **9. CONCLUSIONES**

La evidencia disponible sobre la seguridad de los iSGLT2 con respecto a CAD parece apuntar hacia 2 aspectos principales: el riesgo absoluto de CAD en pacientes con diabetes tipo 2 es bajo, y puede aumentar en pacientes con diabetes mellitus 1 y deficiencia marcada de insulina. El reconocer los factores de riesgo para CAD en pacientes usuarios de iSGLT2 nos ayudará a seleccionar mejor a los pacientes que se benefician más de esta terapia y los que podrían estar en riesgo de desarrollar esta complicación para así estar alertas y educar a los pacientes en el reconocimiento de esta entidad.

Este análisis sugiere que aquellos pacientes en tratamiento con iSGLT2 con deficiencia de insulina, presentan cuadros más severos de CAD comparados con los pacientes que no los consumen, por lo tanto, la pronta identificación de estos casos es crucial para instaurar un tratamiento adecuado inmediato y así evitar la progresión del cuadro.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Prentki M, Nolan CJ. Islet b cell failure in type 2 diabetes, *J. Clin. Invest.* 2006 Jul; 116 (7):1802-1812.
2. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018 Feb;14(2):88–98.
3. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015 Nov 26; 373 (22):2117-28.
5. Chao EC, Henry RR, SGLT2 inhibition a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2010 Jul; 9 (7):551-9.
6. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab. Res. Revs.* 2005 Jan-Feb; 21 (1): 31–8.
7. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissues sensitivity to insulin in diabetic rats. *J. Clin. Invest.* 1987 May; 79 (5): 1510–1515.
8. Fujimori Y, Katsuno K, Nakashima I, Ishikawa-Takemura Y, Fujikura H, Isaji M. Remogliflozin etabonate, in a novel category of selective low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors, exhibits antidiabetic efficacy in rodent models. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008 Oct; 327 (1): 268–276.
9. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Aug;100(8):2849-52.
10. Wright EM. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am. J. Renal Physiol.* 2001; 280(1): F10–F18.
11. Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of Na (+)/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney Int. Suppl.* 2007 Aug; (106): S27–S35.
12. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm> (downloaded May 25, 2017).
13. European Medicines Agency. Review of diabetes medicines called SGLT2 inhibitors started: risk of diabetic ketoacidosis to be examined [Internet], 12 June 2015. Available from [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referralsdocument/SGLT2\\_inhibitors\\_20/procedure\\_started/WC500187926.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referralsdocument/SGLT2_inhibitors_20/procedure_started/WC500187926.pdf). Accessed 22 June 2015.
14. Erondur N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic ketoacidosis and related events in the canagliflozin type 2 diabetes clinical program. *Diabetes Care* 2015 Sep;38(9):1680–1686.
15. 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 Sep;38(9):1687–1693.
16. McGill JB. Diabetes mellitus type 1. *The Washington Manual, Endocrinology.* 2d ed. 2009: 238-49.

17. Boletín epidemiológico. Diabetes Mellitus tipo 2 primer trimestre-2013.
18. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015 Sep; 38(9):1638–1642.
19. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles MJ, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009 Jul;32 (7): 1335-1343.
20. Charfen MA, Fernández-Frackelton M. Diabetic ketoacidosis. *Emerg Med Clin N Am* 2005 Aug; 23(3):609– 28.
21. Modi A, Agrawal A, Morgan F. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Review. *Curr Diabetes Rev.* 2017;13(3):315-321.
22. 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 Oct-Dic;4(4):192-195.
23. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug;377(7):644-657.
24. Fralick M, Schneeweiss S, Paterno E. Risk of diabetic ketoacidosis after initiation of an SGLT2 inhibitor. *N Engl J Med.* 2017Jun;376(23):2300-2302.
25. Kim YG, Jeon JY, Han SJ, et al; Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of ketoacidosis in patients with type 2 diabetes mellitus: A nationwide population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Aug;20(8):1852-1858.