

## CARTAS CLÍNICAS

### Diabetes mellitus tipo LADA y cetoacidosis: reflexiones a partir de un caso clínico



#### Latent autoimmune diabetes in adults and ketoacidosis: A clinical case

Presentamos el caso de un varón de 44 años con antecedentes de hipercolesterolemia familiar, exfumador de 20 paquetes/año y obesidad grado I (IMC 32,84 kg/m<sup>2</sup>). Entre los antecedentes familiares destaca que su hermana y su tía materna padecen diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Fue diagnosticado de DM2 a los 29 años y durante 6 recibió tratamiento exclusivamente con antidiabéticos orales, con buen control. En los 4 años siguientes, el control no fue adecuado, y desde el décimo año se han pautado diferentes regímenes combinados con insulina, manteniendo una hemoglobina glucosilada entre 8,2 y 9%. En los últimos 4 meses se añadió empaglifozina (10 mg/día) al tratamiento previo: insulina glargina, 48 UI; insulina lispro, 10 UI antes de las comidas; metformina, 1.000 mg/12 h y sitagliptina, 50 mg/12 h. Esto permitió reducir la dosis de insulina y mejorar los perfiles glucémicos y la hemoglobina glucosilada.

Tras una cena copiosa con alcohol y un breve cuadro viral, el paciente redujo la ingesta de líquidos y alimentos y dejó de administrarse insulina. A las 48 h comenzó con una intensa sed, poliuria, vómitos, dolor abdominal y tiritona, siendo diagnosticado de cetoacidosis diabética (CAD), que precisó ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Al alta, la analítica mostró valores de insulina basal de 19,6 mcU/mL (3-16,7 mcU/mL), un índice HOMA (índice indirecto de insulinoresistencia) de 7,4 (<3,8) y anticuerpos antiglutamato decarboxilasa 65 de 412,69 UI/mL (<10 UI/mL), valores compatibles con diabetes mellitus tipo latent autoimmune diabetes in adults (LADA), con resistencia a la insulina asociada.

La LADA es conocida desde 1994, en que Zimmet y Tuomi propusieron el término<sup>1</sup>, al tratarse de un tipo de diabetes mellitus con características intermedias entre la tipo 1 y la DM2 y presencia de autoinmunidad contra las células pancreáticas productoras de insulina. Años más tarde se indicaron 3 criterios diagnósticos: aparición en mayores de 35 años, presencia de anticuerpos contra la decarboxilasa del ácido glutámico y no precisar insulina durante los primeros 6 meses tras la aparición.

La LADA podría afectar al 3-14% de las personas inicialmente diagnosticadas de DM2, según los estudios<sup>2,3</sup>, y podría ser el segundo tipo de diabetes mellitus más frecuente tras

la DM2. Existen pocos trabajos al respecto realizados en nuestro país<sup>4</sup>, con prevalencias que oscilan entre el 2,9-3,7% de los pacientes con DM2.

Se trata, en general, de adultos que comienzan en edades más jóvenes, tienen menor IMC, síndrome metabólico, hipertensión arterial y resistencia a la insulina que los DM2, y que precisan tratamiento insulínico más precozmente en la evolución de la enfermedad.

Identificar a los pacientes con LADA parece importante, ya que el uso precoz de insulina podría ser necesario para su control<sup>1-3</sup>. Además, algunos antidiabéticos orales de reciente aparición, como los inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (ISGLT2), se han visto involucrados ocasionalmente en cuadros de CAD que se producen más frecuentemente en pacientes con LADA y diabetes mellitus tipo 1<sup>5,6</sup>. El mecanismo de producción de esta grave complicación no ha sido establecido, aunque se presupone que estos fármacos podrían promover la ceto-genésis en pacientes con déficit absoluto o relativo de insulina.

En la actualidad, es posible que una proporción relevante de pacientes diagnosticados en las consultas de Atención Primaria como DM2 sean realmente LADA<sup>7</sup>, por lo que convendría reevaluar el diagnóstico y solicitar anticuerpos antidecarboxilasa del ácido glutámico, al menos en pacientes con varias de las siguientes características: diabetes en adultos jóvenes, sin obesidad ni hipertensión arterial, que comenzaron con síntomas de hiperglucemia, con presencia de otras enfermedades autoinmunes y que en su evolución precisaron precozmente insulina. Esto sería de especial importancia si se piensa prescribir un fármaco ISGLT2 (fig. 1).

Existe también un LADA Clinical Score, elaborado por Fourlanos et al. en 2006<sup>8</sup> (tabla 1), que mostró una

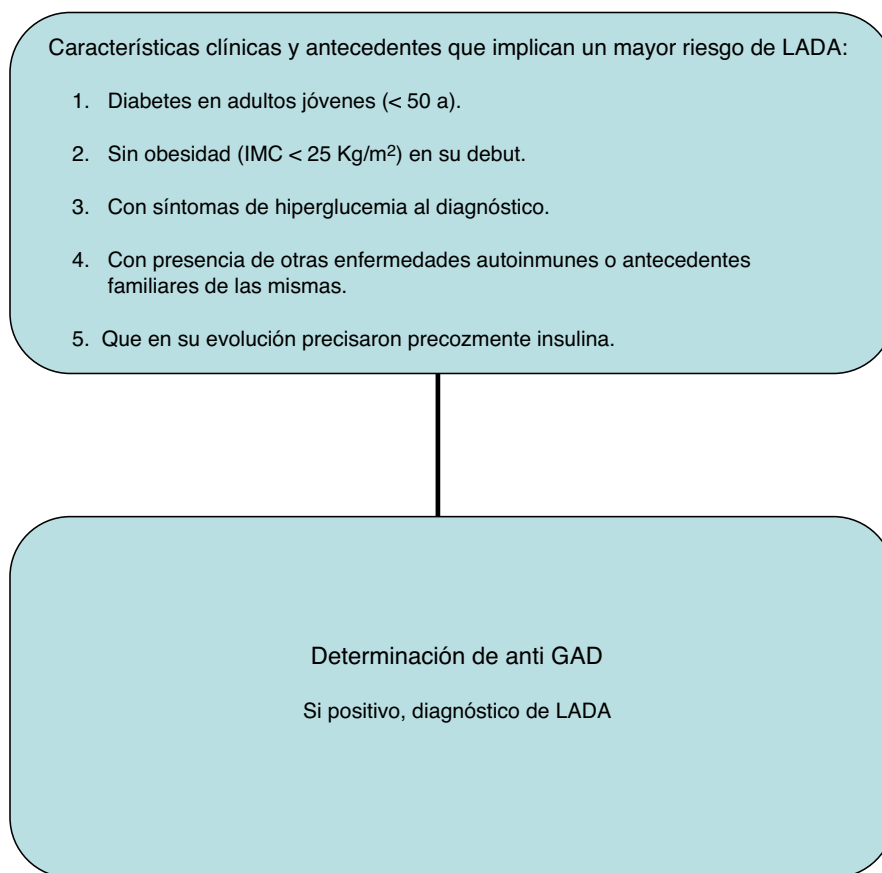
**Tabla 1** LADA Clinical Score

Edad < 50 años al diagnóstico de DM
Índice de masa corporal al diagnóstico < 25 kg/m <sup>2</sup>
Síntomas de hiperglucemia al diagnóstico <sup>a</sup>
Antecedentes personales de enfermedad autoinmune <sup>b</sup>
Antecedentes familiares de enfermedad autoinmune <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Poliuria, polidipsia y pérdida de peso no atribuibles a otra condición.

<sup>b</sup> Trastornos autoinmunes ligados a los HLA DR3/DQ2 o DR4/DQ8: enfermedad tiroidea, anemia perniciosa, enfermedad celiaca, enfermedad de Addison, vitiligo, artritis reumatoide, hepatitis autoinmune, DM1.

Fuente: elaboración propia, basada en Fourlanos et al.<sup>8</sup>



**Figura 1** Recomendaciones para el diagnóstico de LADA.

Fuente: elaboración propia, inspirado en: Mata M, López-Guzmán A. Manejo de hiperglucemia aguda sin cetosis en el adulto joven con sobrepeso. *Av Diabetol.* 2008;24:64-72.

sensibilidad del 90% para puntuaciones  $\geq 2$  (pacientes que cumplieran 2 o más de los 5 ítems) y una especificidad del 71% para valores  $\leq 1$ , en la detección de LADA, aunque no ha sido validado en nuestro país, donde la prevalencia de LADA podría ser menor.

El correcto diagnóstico es importante porque tiene implicaciones terapéuticas (fármacos que preserven la función de la célula beta y necesidad precoz de insulina) y podría evitar los efectos adversos de algunos fármacos<sup>7,9</sup>.

Precisamente, el caso que se presenta es el de un paciente con LADA diagnosticado erróneamente de DM2, al que se le pautó un ISGLT2. Aunque en este caso se dieron varias circunstancias que favorecieron la aparición de cetoadicidosis (proceso intercurrente, diarrea, disminución de la ingesta hídrica y de alimentos, ingesta de alcohol, discontinuación de la pauta insulínica y mantenimiento de ISGLT2), el tratamiento con empaglifozina también pudo contribuir.

La AACE/ACE recomienda suspender los ISGLT2 24 h antes de una cirugía programada, procedimientos invasivos y actividad física intensa. Algunos expertos recomiendan que se haga 48 h antes. También se aconseja no reintroducir estos fármacos en pacientes que han presentado CAD<sup>10</sup>.

En conclusión, el diagnóstico precoz de LADA es importante por las implicaciones clínicas y terapéuticas, pero actualmente también por la seguridad del paciente, dado que existen antidiabéticos orales muy útiles en la DM2, como

los ISGL2, que conllevan un mayor riesgo de CAD en las personas con LADA.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. Pozzilli P, di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): Definition, characterization and potential prevention. *Diabetes Care.* 2001;24:1460-7.

2. Laugesen E, Ostergaard JA, Leslie RDG. Latent autoimmune diabetes of the adult: Current knowledge and uncertainty. *Diabet Med.* 2015;32:843–52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4676295/>.
3. Kumar A, de Leiva A. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in Asian and European population. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017. Doi:10.1002/dmrr.2890.
4. Soriguer-Escofet F, Esteva I, Rojo-Martinez G, Ruiz de Adana S, Catalá M, Merelo MJ, et al., Diabetes Group of the Andalusian Society of Endocrinology and Nutrition. Prevalence of latent autoimmune diabetes of adults (LADA) in Southern Spain. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;56:213–20.
5. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, et al. SGLT2 inhibitor-associated diabetic ketoacidosis: Clinical review and recommendations for prevention and diagnosis. *Clin Ther.* 2016;38, 2654.e1-2664.e1.
6. Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 Inhibitors: a Systematic Review of Diabetic Ketoacidosis and Related Risk Factors in the Primary Literature. *Pharmacotherapy.* 2017;37: 187–94.
7. Hernández M, Mauricio D. Latent autoimmune diabetes in adults: Are we paying sufficient attention? *Endocrinol Nutr.* 2015;62:1–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2014.12.001>.
8. Furlanos S, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care.* 2006;29:970–5.
9. Hernandez M, Mollo A, Marsal JR, Esquerda A, Capel I, Puig-Domingo M, et al., Action LADA Consortium. Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): Half way between type 1 and type 2 diabetes: Action LADA 9. *BMC Endocr Disord.* 2015;15, <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6823-15-1>.
10. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. *Endocr Pract.* 2016;22:753–62, <http://dx.doi.org/10.4158/EP161292.PS>.

P. Vich Pérez\*, G. Mora Navarro, A. Espejo Gonzalez y M. López Fernandez de Santos

*Centro de Salud Los Alpes, Madrid, España*

\* Autor para correspondencia.

*Correos electrónicos:* [mpvich27@gmail.com](mailto:mpvich27@gmail.com), [pilar.vich@salud.madrid.org](mailto:pilar.vich@salud.madrid.org) (P. Vich Pérez).

<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2017.05.005>  
1138-3593/

© 2017 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Síndrome de QT largo secundario a fluoxetina



### Long QT syndrome due to Fluoxetine

El síndrome de QT largo (SQTL) se caracteriza por una grave alteración en la repolarización ventricular traducida en el electrocardiograma por un alargamiento del intervalo QT que predispone a arritmias ventriculares malignas (*torsade de pointes* [TdP]) y muerte súbita.

El intervalo QT representa la actividad eléctrica ventricular, tanto la despolarización como la repolarización. La frecuencia cardíaca es un determinante de la duración del mismo, acortándose con el incremento de esta, de ahí que existan numerosas fórmulas que corrigen, según la frecuencia cardíaca, la duración del intervalo QT, siendo la más utilizada la fórmula de Bazett:  $QT \text{ corregido} = QT / \sqrt{RR}$ .

Definimos el intervalo QT como un QT corregido > 450 ms en varones y > 470 ms en mujeres. Se diferencian 2 grandes grupos: el QT largo congénito, asociado con mutaciones en determinados genes, y la variante adquirida, asociada con factores ambientales<sup>1</sup>.

El SQTL adquirido está relacionado con diversas causas<sup>2</sup> que incluyen alteraciones iónicas (sobre todo hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia), fármacos, cardiopatía isquémica, organofosforados y anomalías metabólicas y cerebrovasculares. La causa más frecuente de SQTL adquirido es la asociada a fármacos<sup>3,4</sup>, siendo los psicótrópos, los antiarrítmicos y los antimicrobianos son los grupos más frecuentemente implicados.

La prolongación del intervalo QT es capaz de provocar arritmias en un porcentaje variable de los pacientes con dependencia de la causa o el fármaco asociado<sup>5</sup>, aunque en numerosas ocasiones el paciente permanece asintomático y no precisa tratamiento. La TdP tiende espontáneamente a revertir, aunque también puede recurrir o degenerar en fibrilación ventricular, por lo que los tratamientos empleados varían en función de su evolución. Cuando existe inestabilidad hemodinámica o la TdP no cede, la terapia indicada es la cardioversión, pero para prevenir la recurrencia de esta arritmia deberíamos retirar los fármacos que pueden producirla, corregir las alteraciones electrolíticas si existen y administrar magnesio. El siguiente paso sería la sobreestimulación con marcapasos o más raramente con isoproterenol<sup>6</sup>.

El caso que presentamos trata de una mujer de 86 años con antecedentes de DM2, ángor, episodios de amnesia global transitoria-epilepsia vascular e hipoacusia. En tratamiento con varios fármacos (vitamina B<sub>12</sub>, metformina 850 mg, bisoprolol 2,5 mg, AAS 300 mg, Somazina<sup>®</sup> y fluoxetina 20 mg). Acude a urgencias tras síncope de 2-3 min de duración, mientras realizaba tareas en el domicilio estando en bipedestación, con golpe en zona costal izquierda y sin traumatismo craneoencefálico (TCE). Recuperación completa posterior.

A su llegada se realiza ECG objetivándose bradicardia sinusal a 48 lpm, alternando con disfunción sinusal y QT largo (720 ms) QTc 640 ms (fig. 1). Se ingresa a la paciente, diagnosticándose de QTc largo multifactorial: hipomagnesemia y toma de fluoxetina iniciada meses previos al ingreso. En la analítica realizada a la paciente, destaca: Hb 9,9; HCT 28,8%; urea 1,34 g/l; creatinina 0,57 mg/dl; calcio