



CARTAS CIENTÍFICAS

Cetoacidosis diabética asociada a tratamiento con canagliflozina



Canagliflozin induced diabetic ketoacidosis

Presentamos el caso de un varón de 60 años de nacionalidad española, pero con residencia habitual fuera de España, diagnosticado de DM tipo 1 en 1992, sin complicaciones vasculares asociadas y con control metabólico con HbA1c, media de los últimos años de 7,5-8%. Recibe tratamiento con pauta de insulina basal-bolo: insulina glargina 30 UI al día + insulina glulisina 8 UI antes del desayuno, 18 UI antes de la comida y 18 UI antes de la cena (dosis total 74 U, 0,9 UI/kg de peso). Además presenta HTA en tratamiento con enalapril 20 mg e hipercolesterolemia en tratamiento con simvastatina 10 mg. Por indicación de su endocrinólogo asocia a su tratamiento habitual con insulina, canagliflozina 100 mg/día, que inicia durante su estancia vacacional en España. El paciente, al observar un rápido descenso de las glucemias, reduce de forma progresiva la dosis de insulina hasta glargina 24 U y glulisina 5 U antes del desayuno, 8 U antes de la comida y 10 U antes de la cena (dosis total 47 U, 0,6 U/kg de peso). A los 13 días del inicio del tratamiento y tras realizar una importante ingesta de alcohol, la noche previa, por la mañana comienza con vómitos profusos y dolor epigástrico, presentando una glucemia de 130 mg/dl y una cetonemia superior a 3 mmol/l. Pese a interpretar de forma correcta la cetonemia como de riesgo, al mantener cifras normales de glucosa no realiza corrección con insulina. Ante la persistencia de la intolerancia digestiva, no realiza ingesta y no administra insulina por espacio de 24 h, acudiendo entonces a urgencias. En la exploración física destaca: frecuencia cardíaca de 114 lpm, frecuencia respiratoria 25 rpm, tensión arterial 140/78 mmHg, sin signos de deshidratación y manteniendo buen nivel de conciencia. En la analítica urgente se observa glucemia 499 mg/dl, urea 77 mg/dl, creatinina 1,58 mg/dl, Na 140 mEq/l, K 5,5 mEq/l, cetonuria 3+, β -hidroxibutirato capilar 9 mmol/l, pH 7, bicarbonato 11 mmol/l, anión gap 30, siendo las pruebas de función hepática y los niveles de lipasa normales. Con el diagnóstico de cetoacidosis diabética (CAD) moderada se inició sueroterapia intensiva y aporte de insulina endovenosa, logrando normalización glucémica, negativización de la cetonemia y corrección de la acidosis metabólica en 12 h, desapareciendo los síntomas digestivos, lo que permitió reiniciar la

insulina subcutánea. El paciente permaneció asintomático, siendo alta en 72 h con su pauta habitual de insulina, suspendiendo la canagliflozina.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (i-SGLT2) son antidiabéticos orales (ADOS) cuyo mecanismo de acción es disminuir la reabsorción renal de glucosa aumentando su excreción urinaria, lo que reduce sus niveles plasmáticos. Están indicados en el tratamiento de la DM tipo 2, en monoterapia o asociados a otros ADOS o a insulina. En los distintos estudios de desarrollo clínico han demostrado mejorar el control glucémico, consiguiendo además pérdida ponderal y descenso de la tensión arterial. La eficacia y seguridad de los i-SGLT2 en la DM tipo 1 está siendo estudiada en ensayos clínicos fase 3, existiendo datos preliminares¹ que muestran un efecto beneficioso, mejorando el control glucémico y disminuyendo las necesidades de insulina. Existen 3 principios activos comercializados: dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina, estando el primero disponible en España desde diciembre de 2013 y los otros 2 desde 2015.

En mayo de 2015 la Agencia Americana del Medicamento (FDA, por sus siglas en inglés) y posteriormente la europea (EMA) alertaron sobre la asociación entre estos fármacos y la aparición de CAD, con 101 casos notificados en todo el mundo (0,5 casos por millón de habitantes/año). La CAD inducida por i-SGLT2 se caracteriza por presentarse con glucemias inferiores a 250 mg/dl, siendo el resto del perfil analítico (acidosis metabólica con elevación del anión GAP, elevación de cetonemia y cetonuria) común a la CAD típica. El tiempo medio para la aparición de CAD desde el inicio del tratamiento con i-SGLT2 es de 15 días, oscilando entre uno y 175 días. En un tercio de los casos descritos, se trataba de paciente con DM tipo 1 (indicación no autorizada). En la mitad de los casos se identificaron factores predisponentes como infecciones, disminución de ingesta calórica e hídrica o reducción de la dosis de insulina y consumo de alcohol.

La CAD se genera cuando existe un déficit de glucosa como sustrato energético en relación al déficit de insulina, recurriendo el organismo a la beta-oxidación de ácidos grasos como fuente alternativa de energía, lo que generan la producción de cetonas (β -hidroxibutirato) y consecuentemente acidosis metabólica. La fisiopatología de la CAD producida por i-SGLT2 difiere de la CAD clásica en varios aspectos^{2,3}:

- Ocurre con niveles de glucosa más bajos (glucemia < 250 mg/dl), debido al aumento de las pérdidas renales

de glucosa que inducen los i-SGLT2, siendo la disminución de la glucosa disponible como sustrato energético, el principal mecanismo causal. Asimismo, la disminución de la eliminación renal de cuerpos cetónicos por estímulo de su reabsorción tubular, participa en la génesis.

- Se desarrolla con niveles de insulina discretamente bajos (insulinopenia leve), situación que se produce de forma compensadora al descender los niveles de glucemia (insulinopenia relativa), no siendo este un elemento fisiopatológico fundamental.
- Presenta niveles elevados de glucagón, al estimular su secreción por la célula α -pancreática que expresa receptores de SGLT2, habiéndose demostrado recientemente la participación de los i-SGLT2 en la regulación de la expresión génica de glucagón y en la gluconeogénesis⁴. Existe también un mecanismo indirecto al aumentar el cociente insulina/glucagón tras descender la insulinemia.

En resumen, en el caso expuesto se presenta una CAD moderada asociada al uso de canagliflozina tras 13 días de tratamiento y precipitada por alcohol, en un paciente con DM tipo 1; inicialmente cursó con normoglicemia, pero la omisión de insulina sumada a la disminución de la ingesta favorecieron la posterior evolución a CAD con hiperglicemia manifiesta.

La CAD es una complicación grave. Han sido reportados pocos casos de CAD en pacientes tratados con i-SGLT2, destacando la presentación atípica ya expuesta. Los profesionales sanitarios deben informar a los pacientes en tratamiento con i-SGLT2 sobre la sintomatología de la CAD y de la necesidad de consultar con su médico si esta aparece, teniendo entonces que realizar una determinación de cetonemia independientemente del nivel de glucemia. En el último comunicado emitido por la EMA⁵, se recomienda a los pacientes tratados con i-SGLT2, suspender temporalmente el tratamiento en caso de cirugía o

enfermedades graves intercurrentes. También se aconseja informar a los pacientes de aquellas situaciones de riesgo que puedan predisponer a presentar una cetoacidosis como restricción de la ingesta, deshidratación severa, abuso de alcohol o aumento de los requerimientos de insulina ante procesos infecciosos.

Bibliografía

1. Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, Mudaliar S, Chalamandaris AG, Kasichayanula S, et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Diabetes Care*. 2015;38:412–9.
2. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2849–52.
3. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care*. 2015;38:1638–42.
4. Bonner C, Kerr-Conte C, Gmyr V, Queniat G, Moerman E, Thévenet J, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med*. 2015;21:512–7.
5. European Medicines Agency - Human medicines - SGLT2 inhibitors [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/SGLT2_inhibitors/human_referral_prac_000052.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

Marta Diéguez-Felechosa* y Lorena Suárez-Gutiérrez

Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marta.dieguez@sespa.princast.es (M. Diéguez-Felechosa).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2016.05.008>

Falso hipertiroidismo franco por interferencia en inmunoanálisis



False overt hyperthyroidism by interference in immunoassay

A pesar del gran avance en la sensibilidad y la especificidad de las técnicas de laboratorio, aún se presentan casos de discrepancia clínico-bioquímica relevante en algunos pacientes. A continuación se describe un caso de interferencia técnica en el laboratorio.

Se trata de un paciente varón de 38 años que como antecedentes patológicos presentaba una adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (XLAD), confirmada mediante estudio genético y de ácidos grasos. Asimismo, los análisis y la clínica eran compatibles con insuficiencia suprarrenal. Desde entonces realizaba tratamiento con hidrocortisona a dosis bajas, 15 mg al día, repartido en 2 tomas, persistiendo asintomático. Era seguido clínicamente por endocrinología de nuestro centro desde 2010. El paciente había participado

en diferentes ensayos clínicos para pacientes con XLAD, recibiendo diferentes fármacos antioxidantes. En enero de 2016, se practicó una exploración bioquímica de función tiroidea que objetivaba los siguientes resultados: tirotrópina 0,07 mcU/ml (valores de referencia: 0,30-5 mcU/ml), y tiroxina libre 3,89 ng/dl (valores de referencia: 0,93-1,7 ng/dl). El paciente negaba toda clínica de hipertiroidismo, siendo la exploración física normal.

Ante la discordancia clínico-bioquímica se preguntó al paciente sobre el tratamiento que recibía, informando de que estaba participando en un ensayo clínico con biotina (300 mg/día). La bibliografía consultada confirmó que la biotina puede provocar interferencias en los ensayos de laboratorio que utilicen anticuerpos (Ac) o antígenos (Ag) conjugados con biotina en sus reacciones. Ese era el caso en los primeros resultados de TSH y T4L obtenidos con reactivos TSH y FT4 II (Roche diagnostics®, Modular E170). Por este motivo, se decidió repetir el estudio de la función tiroidea por otro inmunoanálisis quimioluminiscente alternativo para TSH y FT4 (Siemens, ADVIA Centaur®), en el que se utiliza éster de acridinio para el marcaje de la reacción.