

CASO CLÍNICO

CASE REPORT

1. Hospital Materno-Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz" (HMPMPS), Instituto de Salud del Estado de México (ISEM), México
2. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMex), México

Conflicto de interés: los autores no tienen conflictos de interés que declarar

Fuente de financiamiento: no se recibió financiamiento para este proyecto

Recibido: 3 julio 2019

Aceptado: 21 agosto 2019

Publicación online: 5 febrero 2020

Correspondencia:

Dr. Hugo Mendieta Zerón

📍 Felipe Villanueva sur 1209. Col. Rancho Dolores. C.P. 50170. Toluca, México

☎ 52-722-5410243

✉ drmendieta@yahoo.com

Citar como: González León C, Macía Ubierna J, Mendieta Zerón H. Cetoacidosis por empagliflozina post histerectomía. Rev Peru Ginecol Obstet. 2020;66(1): DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2235>

Cetoacidosis por empagliflozina post histerectomía

Post hysterectomy ketoacidosis due to empagliflozin

Claudia González León¹, Jorge Macía Ubierna¹, Hugo Mendieta Zerón^{1,2}

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2235>

ABSTRACT

A 42-year-old female patient received a diagnosis of type 2 diabetes mellitus 3 years ago, and was treated with empagliflozin/metformin. She had a surgical intervention for uterine myomatosis, and presented immediately after the surgery neurological deterioration, metabolic acidosis without hyperglycemia, and hydroelectrolytic imbalance. She was admitted to the intensive care unit and required treatment with hemodialysis and peritoneal dialysis due to refractory acidosis. She was discharged in good condition after 17 days of hospitalization.

Key words: Ketoacidosis, Diabetes mellitus type 2, Hemoglobin, glycosylated, Sodium-glucose transporter type 2 inhibitors.

RESUMEN

Paciente de sexo femenino de 42 años, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, de 3 años de evolución, era tratada con empagliflozina/metformina. Intervenido quirúrgicamente por miomatosis uterina, presentó en el postoperatorio inmediato deterioro neurológico y acidosis metabólica, sin hiperglicemia, pero con desequilibrio hidroelectrolítico. Fue ingresada a terapia intensiva, requiriendo manejo invasivo con hemodiálisis y diálisis peritoneal por acidosis refractaria. Egresó luego de 17 días de estancia intrahospitalaria, en buenas condiciones generales.

Palabras clave: Cetoacidosis, Diabetes mellitus tipo 2, Hemoglobina glucosilada, Inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2.



INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de los cotransportadores sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2, por sus siglas en inglés) reducen la hiperglicemia al aumentar la glucosuria. Algunos efectos, además del control metabólico, son la reducción del peso, presión arterial y ácido úrico, así como de la mortalidad cardiovascular⁽¹⁾. Los eventos adversos más comunes son las infecciones micóticas genitales⁽²⁾, y existen advertencias sobre el riesgo de cetoacidosis⁽³⁾ y fracturas óseas^(1,4). En relación a la cetoacidosis, Blau y col.⁽⁵⁾ publicaron en el año 2017, basándose en el FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS), que el uso de este grupo de medicamentos incrementaba el riesgo de cetoacidosis siete veces en comparación con los inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa tipo 4 (DPP4).

El objetivo del presente artículo es compartir la experiencia en la severidad de un cuadro de cetoacidosis posterior a una intervención quirúrgica, en paciente que usaba empaglifozina.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 42 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) de 3 años de evolución, tratada con metformina 850 mg VO c/24 h y empaglifozina 12,5 mg VO c/12 h; presentaba obesidad mórbida y leiomiomatosis uterina. Ingresó a la unidad hospitalaria el día 03-10-16 por sangrado uterino anormal continuo hasta el día 10-10-16, y dismenorrea. El ultrasonido pélvico del 04-10-16 fue informado como útero de 65 x 50 x 60 mm con miomatosis uterina de pequeños elementos tipo intramural, anexos sin alteraciones.

Durante su estancia hospitalaria requirió aporte de hemoderivados y hematínicos para mejorar la perfusión tegumentaria y cardiopulmonar. Se realizó biopsia de endometrio mediante aspiración manual endouterina hemostática, por sangrado uterino anormal. El reporte histopatológico fue de lesión intraepitelial de grado bajo, por lo que se decidió practicar histerectomía total

abdominal. Durante su estancia se mantuvo con dieta de 1 500 kcal y ayuno no mayor a 8 horas y sin fármaco SGLT2 previo a la intervención quirúrgica el día 12-10-16.

A las 6 horas del posquirúrgico presentó taquicardia (140 lpm), presión arterial 90/60 mmHg, sin sangrado ni complicaciones en la herida operatoria o poliuria, con desorientación y mal estado general. Gasométricamente tuvo pH 6,98, pCO₂ 8 mmHg, pO₂ 96 mmHg, HCO₃ 3 mmol. Fue trasladada al Hospital Materno-Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz" (HMPMPS), en la ciudad de Toluca, México, debido a ausencia de ventiladores mecánicos en el hospital de procedencia. En urgencias del HMPMPS fue recibida con estado neurológico deteriorado (Glasgow 7 puntos, O-2, V-1, M-4), iniciándose manejo avanzado de la vía aérea, sedación e ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Los datos del taller hemodinámico (tabla 1) indicaron respuesta inflamatoria sistémica, por lo que se agregó antibioterapia de amplio espectro (carbapenémico, nitroimidazol y antifúngico).

La paciente respondió parcialmente a la reposición hídrica con cristaloides. El estado ácido base fue manejado con aporte de bicarbonato a un tercio de los requerimientos totales (477 mEq). La evolución gasométrica se muestra en la tabla 2.

La paciente continuó con evolución tórpida, necesitando manejo con hemodiálisis por acidosis refractaria (dos sesiones), con buena respuesta inicial. Pero, 48 horas después de la segunda sesión, nuevamente se documentó acidosis metabólica, por lo que se inició manejo con diálisis peritoneal, completando un total de 17 recambios de solución dializante al 1,25%.

La paciente se mantuvo en apoyo mecánico ventilatorio por un total de 440 horas y con amina presora por 36 horas. La tabla 3 muestra la evolución de la química sanguínea. Hematológicamente solamente tuvo leucocitosis los dos primeros días de su atención.

Tabla 1. TALLER HEMODINÁMICO.

Día	GC (L/min)	IC (L/min)	RVS (din/s/cm)	DaVO ₂ (ml/dl)	CcO ₂ (ml/dl)	CaO ₂ (ml/dl)	CvO ₂ (ml/dl)	Qs/Qt (%)
13-10-16	6,7	4,2	963	2,89	215,9	14,88	11,99	27,10
14-10-16	7,5	6,8	792	2,1	13,9	13,3	11,1	21,30

GC: gasto cardíaco, IC: índice cardíaco, RVS: resistencias venosas sistémicas, DaVO₂: diferencias arteriovenosas de oxígeno, CcO₂: contenido capilar de oxígeno, CaO₂: concentración arterial de oxígeno, CvO₂: concentración venosa de oxígeno, Qs/Qt: shunt intrapulmonar



TABLA 2. GASOMETRÍA ARTERIAL.

Parámetro	Día de octubre del 2016											
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
pH	6,94	7,29	7,54	7,52	7,22	7,41	7,36	7,56	7,54	7,55	7,54	7,48
pCO ₂ (mmHg)	26	35,3	31	29	9	12	10	23	21	18	22	25
pO ₂ (mmHg)	74	133	91	99	165	122	132	66	79	90	76	47
HCO ₃ (mmol/L)	4,8	17,4	27,9	23,7	3,7	7,6	5,6	20,6	18	15,7	18,8	18,6
BE (mmol/L)	-25,4	-17,4	3,7	1,6	-21,4	17	-19,8	-1,6	-4,5	-6,7	-3,7	-4,9
SatO ₂ (%)	81	98	98	99	99	99	99	95	97	98	97	86
FiO ₂ (%)	100	40	35	35	40	60	60	60	21	21	21	21

pH: acidez o alcalinidad, pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono, pO₂: presión parcial de oxígeno, HCO₃: bicarbonato, BE: déficit de base, SatO₂: saturación de oxígeno, FiO₂: fracción inspirada de oxígeno.

TABLA 3. QUÍMICA SANGUÍNEA.

Parámetro	13-10-16	14-10-16	15-06-10	16-10-16	17-10-16	18-10-16	19-10-16	20-10-16	21-10-16	22-10-16	23-10-16	24-10-16	25-10-16
Ácido úrico (mg/dL)	5,3	1,1	0,6	0,8	0,9	2,3	2	0,9	0,1	2,6	1,3	1,2	0,5
Albumina (g/dL)	3,4	2,8	3,6	2,6	3,1	3,8	2,7	3,6	2,7	3,7	2,7	3,4	3,5
Amilasa (mg/dL)				58		70		79	95	124		135	S/R
BD (mg/dL)	0,1	0,14	0,12	0,13	0,17	0,13	0,14	0,14	0,13	0,12	0,11	S/R	S/R
BI (mg/dL)	0,34	0,35	0,39	0,41	0,5	0,33	0,51	0,36	0,35	0,34	0,31	S/R	S/R
BT (mg/dL)	0,44	0,49	0,51	0,54	0,67	0,46	0,65	0,5	0,48	0,46	0,42	S/R	S/R
BUN (mg/dL)	9	2	5	11	10	7	7	5	5	8	8	12	9
Calcio (mg/dL)	7,2	7,7	8,3	8,5	8,8	8,3	8,9	8,5	8,2	8,4	8,1	9,4	8,9
Cloro (mmol/L)	114	104	102	109	104	107	111	109	103	103	101	100	101
Colesterol (mg/dL)	177	147	135	137	160	155	162	164	159	159	149	192	187
Creatinina (mg/dL)	0,66	0,66	0,39	0,5	0,49	0,5	0,41	0,5	0,35	0,37	0,35	0,49	0,52
DHL (UI/L)	199	171	S/R	182	225	236	241	249	238	237	S/R	271	271
FA (UI/L)	41	42	46	29	49	32	28	46	42	47	43	53	56
Fósforo (mg/dL)	7,1	1,7	4,2	2,8	3,8	4	5,1	3,4	3,3	3,7	3,6	3,7	4,9
Glucosa (mg/dL)	166	197	136	114	174	131	108	106	127	169	143	220	294
Magnesio (mg/dL)	2,1	2,1	2,4	2,9	2,3	1,8	2	1,8	2,4		2	2,6	2,2
Potasio (mmol/L)	3,8	2,8	4,2	3,9	4,5	3,5	3,6	3,6	4,3	4	3,9	4,2	5,1
Sodio (mmol/L)	149	141	142	145	144	143	143	140	137	138	133	134	134
TGP (UI/L)	23	21	24	25	27	26	24	22	20	21	24	29	28
TGO (UI/L)	32	25	30	28	25	15	15	15	13	S/R	18	21	17
Triglicéridos (mg/dL)	135	391	99	133	206	161	145	148	176	154	148	163	189
Urea (mg/dL)	19,3	4,3	10,7	23,5	21,4	15	15	10,7	10,7	17,1	17,1	25,7	19,3
Proteínas (g/dL)	5,9	5,2	6,5	5	5,9	6,1	5,6	6,9	5,6	6,7	5,7	6,7	6,8
Globulinas (g/dL)	2,5	2,4	2,9	2,4	2,8	2,3	2,9	S/R	2,9	3,3	3	3,3	3,3
R A/G	1,36	1,17	1,24	1,08	1,11	1,65	0,93	S/R	0,93	1,03	0,9	1,03	1,06
Lipasa (UI/L)						273		515	839	1408		1457	S/R

BD: bilirrubina directa, BI: bilirrubina indirecta, BT: bilirrubina total, BUN: nitrógeno ureico, DHL: deshidrogenasa láctica, FA: fosfatasa alcalina, TGP: transaminasa glutámico pirúvica, TGO: transaminasa glutámico-oxalacética, R A/G: relación albúmina/globulina, S/R: sin reactivo.

Una vez que se logró extubar a la paciente y revertir la acidosis, se optó por mantener el control metabólico con insulina NPH, egresando la paciente de la UCI después de 13 días de estancia. Permaneció en hospitalización 4 días más para continuar el ajuste en la dosis de insulina, luego de lo cual fue dada de alta en buena condición general.

DISCUSIÓN

La empagliflozina puede ser usada sola o combinada con metformina⁽⁶⁾. Los resultados mostrados con su uso están en relación a factores dependientes del propio paciente, como la edad, comorbilidades asociadas, grado de control gli-



cémico y la presencia de tratamientos concomitantes^(7,8).

Se ha observado en diversos estudios clínicos la eficacia de empagliflozina mediante la disminución de la HbA1c en monoterapia, con descenso de -0,74% (con dosis de 10 mg) y de -0,85 (con dosis de 25 mg). Asociada a metformina, se ha conseguido descensos más significativos en comparación con placebo, a las 24 semanas, -0,57% y 0,64% para las dosis de 10 mg y 25 mg, respectivamente. Así mismo, se ha notado disminución del peso corporal. No obstante el éxito con su uso, cabe mencionar que la eficacia y duración del efecto depende del grado de conservación de la función renal⁽³⁾.

Por otra parte, además del riesgo incrementado de infecciones genitales fúngicas y urinarias, principalmente en mujeres, y que solo en un pequeño porcentaje son graves, los inhibidores de SGLT2 pueden depletar el volumen intravascular secundario a la diuresis osmótica, llevando incluso a hipotensión y síncope, así como a alteraciones electrolíticas. Sin embargo, este cuadro es de predominio en personas de edad avanzada⁽³⁾.

En cuanto a la cetoacidosis diabética en pacientes tratados con SGLT2, se hace necesario considerar la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómito, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, cansancio, somnolencia, todo esto con niveles de glicemia inclusive menores a 250 mg/dL, sugiriéndose siempre la determinación de cuerpos cetónicos.

Es obligatorio buscar las causas que pueden predisponer la presencia de cuerpos cetónicos, tales como la deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes o ingesta de alcohol^(9,10). Todo esto fue descartado en nuestra paciente, quedando la duda sobre si los bajos niveles de insulina y péptido C fueron ocasionados por un tipo de insulinitis por empagliflozina, o si estos niveles ya venían descendiendo antes del cuadro.

Posterior a la revisión de la información disponible acerca de los efectos secundarios de los inhibidores de SGLT2, concretamente empagli-

flozina en combinación con metformina y en relación al caso clínico referido, con los síntomas presentados consideramos el diagnóstico de cetoacidosis diabética, aún sin hiperglicemias mayores a 250 mg/dL, por el tratamiento interrumpido por ayuno para la histerectomía total abdominal, sin procesos infecciosos agregados. Cabe mencionar que existe un grupo susceptible representado por los pacientes con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA)⁽¹¹⁾ y que son diagnosticados como diabéticos tipo 2, aunque este diagnóstico no pudo ser corroborado en nuestra paciente.

La cetoacidosis en pacientes manejados con SGLT2 se presenta en forma atípica con síntomas inespecíficos y glicemia por debajo de 250 mg/dL^(7,9). Sin embargo, estos casos han ocurrido en los primeros meses de tratamiento y coinciden con otros factores de riesgo que conllevan a cetoacidosis⁽¹²⁾.

La cetoacidosis diabética presentada en la paciente fue considerada en primera instancia por deficiencia de insulina. Sin embargo, los niveles de insulina se encontraban en niveles bajos, pero aún en rango de referencia, sin evidencia de glicemias centrales mayores a 250 mg/dL desde el inicio del cuadro patológico. Por otra parte, fue llamativa la elevada producción de cuerpos cetónicos con la consecuente acidosis metabólica, con un mal pronóstico de inicio, ya que incluía datos de hipotensión, deshidratación, inestabilidad neurológica. Llamó la atención la ausencia de factores ya conocidos como gatillo de inicio para el cuadro de una cetoacidosis, como lo son infecciones, tratamiento insulínico inadecuado, trastorno de conducta alimentaria, pancreatitis, infarto agudo al miocardio, accidente cerebrovascular o fármacos como diuréticos, esteroides, antipsicóticos o simpaticomiméticos.

Es sabido el manejo de la cetoacidosis diabética con solución salina IV al 0,9% para compensar la pérdida de hasta 10% del peso corporal, y de insulina endovenosa a razón de 0,1 UI/kg/h, bicarbonato y electrolitos, de acuerdo al déficit que se muestre. Todos ellos fueron llevados a cabo en la paciente, sin respuesta en las primeras 24 h, por lo que se justificó el uso de hemodiálisis y posteriormente diálisis peritoneal, lo que representa un caso severo y poco usual hasta ahora en la literatura publicada^(7,9,10,13).



Después de hacer una búsqueda exhaustiva, encontramos un caso parecido reportado por Bteich y col.⁽¹⁴⁾ en una paciente de 58 años sometida a neurocirugía y que presentó el cuadro 48 horas después de la intervención, siendo necesario su manejo en terapia intensiva. Coincidimos con su grupo que habría que considerar implementar un esquema de insulina previo a la cirugía para disminuir el riesgo de cetoacidosis.

Concluimos que una cetoacidosis diabética secundaria a inhibidor de SGLT2 puede ser tan severa que requiera hemodiálisis o diálisis peritoneal por las condiciones críticas a las que puede llegar el paciente; por lo que el uso de SGLT2, si bien ha probado tener importantes beneficios^(15,16), no está exento de riesgos⁽¹⁷⁾. Y tal como lo han postulado otros autores, debe advertirse al paciente acerca de los mismos y actuar con cautela en pacientes de riesgo⁽¹⁸⁾ -dificiles de identificar-, pues no a todos se les puede pedir anticuerpos o niveles de insulina antes de iniciar el tratamiento.

Finalmente, es muy importante reforzar la cultura del reporte de efecto adverso de los medicamentos, primero a nivel institucional, siendo el caso para México los Comités de Calidad y Seguridad del Paciente (COCASEP) y, a nivel nacional, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). En nuestro caso hicimos el reporte de este evento ante la *Food and Drug Administration* (FDA). Recordemos que, ante todo, nuestro compromiso es con la seguridad de los pacientes; y, aunque un medicamento sea excelente, si produce un efecto adverso, estamos en la obligación de reportarlo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a todo el personal de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Materno-Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz" (HM-PMPS) por su vocación de servicio con todas las pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scheen AJ. SGLT2 inhibitors: Benefit/risk balance. *Curr Diab Rep.* 2016;16(10):92. doi: 10.1007/s11892-016-0789-4.
2. Xiong W, Xiao MY, Zhang M, Chang F. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(48):e5473. doi: 10.1097/MD.0000000000005473.
3. Registrar Corp. Assistance with U.S. FDA regulations. Register with FDA. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM508422.pdf>.
4. Blevins TC, Farooki A. Bone effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med.* 2017;129(1):159-168. doi: 10.1080/00325481.2017.1256747.
5. Blau JE, Tella SH, Taylor SI, Rother KI. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: Analysis of FAERS data. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(8). doi: 10.1002/dmrr.2924.
6. Anderson JE, Wright EE, Shaefer CF. Empagliflozin: Role in treatment options for patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther.* 2017;8(1):33-53. doi: 10.1007/s13300-016-0211-x.
7. Candelario N, Wykretowicz J. The DKA that wasn't: a case of euglycemic diabetic ketoacidosis due to empagliflozin. *Oxf Med Case Rep.* 2016;2016(7):144-6. doi: 10.1093/omcr/omw061.
8. Devi R, Mali G, Chakraborty I, Unnikrishnan MK, Abdulsalam S. Efficacy and safety of empagliflozin in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Postgrad Med.* 129(3):382-92. doi: 10.1080/00325481.2017.1259544.
9. Farjo PD, Kidd KM, Reece JL. A Case of euglycemic diabetic ketoacidosis following long-term empagliflozin therapy. *Diabetes Care.* 2016;39(10):e165-6. doi: 10.2337/dc16-0728.
10. Roach P, Skierczynski P. Euglycemic diabetic ketoacidosis in a patient with type 2 diabetes after treatment with empagliflozin. *Diabetes Care.* 2016;39(1):e3. doi: 10.2337/dc15-1797.
11. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(11):674-86. doi: 10.1038/nrendo.2017.99.
12. Kalra S, Sahay R, Gupta Y. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition and ketogenesis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(4):524-8. doi: 10.4103/2230-8210.157859.
13. Jazi M, Porfiris G. [L'acidocétose euglycémique dans le diabète de type 2 traité avec un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2]. *Can Fam Physician.* 2016;62(9):e514-7.
14. Bteich F, Daher G, Kapoor A, Charbek E, Kamel G. Post-surgical euglycemic diabetic ketoacidosis in a patient on empagliflozin in the intensive care unit. *Cureus.* 2019;11(4):e4496. doi: 10.7759/cureus.4496.
15. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(1):73-9. doi: 10.1097/MED.0000000000000311.
16. MacIsaac RJ, Jerums G, Ekinci EI. Cardio-renal protection with empagliflozin. *Ann Transl Med.* 2016;4(20):409. doi: 10.21037/atm.2016.10.36.
17. Lindberg MJH, Kristensen FB, Yildiz A. [Life-threatening ketoacidosis in a 25-year-old woman treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor]. *Ugeskr Laeger.* 2016 Nov 21;178(47). pii: V07160477.
18. Tsimihodimos V, Filippatos TD, Elisaf MS. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on metabolism: unanswered questions and controversies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;1-10. doi: 10.1080/17425255.2017.1258055.