

CARTA AL EDITOR

Gangrena de Fournier e inhibidores de la SGLT2: a propósito de un caso



Fournier's gangrene and SGLT2 inhibitors: A case study

Sr. Editor:

La gangrena de Fournier (GF) es una entidad rara, descrita inicialmente en 1883, consistente en una fascitis necrosante tipo I con diseminación rápidamente progresiva a la región perineal, genital y perianal que conduce a trombosis de pequeños vasos subcutáneos secundaria a una endoarteritis obliterante y necrosis de la grasa subyacente¹. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de GF son la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), alcoholismo crónico, neoplasias malignas e inmunodeficiencias². Existen, así mismo, factores predisponentes como traumatismos, abscesos perianales, foliculitis o manipulaciones urológicas³.

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (I-SGLT2) son fármacos utilizados actualmente en el tratamiento de la DM2, que mejoran el control glucémico al inhibir la reabsorción de glucosa filtrada en los túbulos proximales del riñón, lo que aumenta la excreción urinaria de glucosa. Las complicaciones más frecuentes asociadas al uso de I-SGLT2 son las infecciones genitales micóticas y del tracto urinario. La urosepsis, pielonefritis, cetoacidosis y fracaso renal agudo también se han identificado como eventos adversos desde su aprobación⁴. Recientemente se postula que pacientes con diabetes en tratamiento con I-SGLT2 parecen tener una incidencia superior de GF, especialmente de fascitis necrosante del periné y de los genitales, lo que supuso la publicación de una alerta por la FDA en agosto de 2018⁵.

Presentamos el caso de un paciente en tratamiento con dapagliflozina que presenta GF y realizamos una revisión de la literatura.

Varón de 68 años con antecedente de DM2 de 13 años de evolución en tratamiento con metformina/sitagliptina 1000/50 mg cada 12 h (desde enero de 2015), dapagliflozina 10 mg diario (desde febrero de 2017) e insulina glargina 20 UI diarias (desde marzo de 2018), a pesar de lo cual presentaba regular control metabólico (HbA1c en mayo de 2019: 7,8%). La función renal al inicio de este fármaco era normal (tasa de filtrado glomerular [TFG] >60 mL/min). Otros antecedentes eran hipertensión arterial, dislipemia, cardiopatía

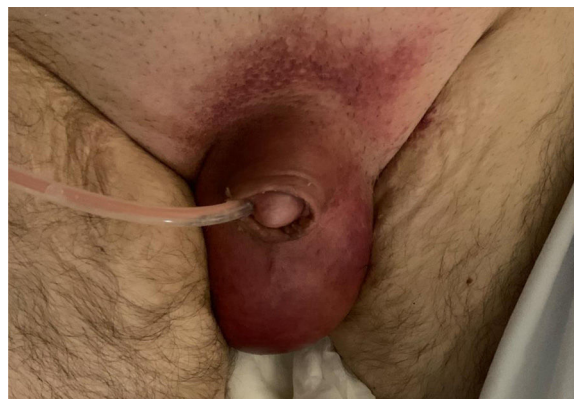


Figura 1 Gangrena de Fournier: escroto eritematoso con importante inflamación y aumento del calor local.

isquémica crónica, ictus vertebrobasilar en 2017, cáncer de próstata en 2002 tratado con radioterapia en remisión completa y nefrectomía derecha por angiomiolipoma renal. El paciente era portador de una talla vesical debido a una estenosis uretral, por la que fue intervenido mediante uretroplastia término-terminal en septiembre de 2019.

Acudió a urgencias 48 h después del alta por síncope, traumatismo craneoencefálico y fiebre de 38 °C. A la exploración física en urgencias destacaba TA 142/84 mmHg, FC 114 lpm, temperatura 38 °C, escroto eritematoso con importante inflamación y aumento del calor local (fig. 1). La analítica de sangre mostró hemoglobina 9,5 g/dl, volumen corpuscular medio 109 fl, plaquetas 251.000/mm³, leucocitos 23.200/mm³, 94% neutrófilos, fibrinógeno >1000 mg/dl, INR 1,26, glucosa 137 mg/dl, proteína C reactiva 29,8 mg/dl, procalcitonina 2,07 µg/l y el resto era normal. Una tomografía computerizada abdómino-pélvica mostró bandas fluidas y múltiples burbujas de gas en territorio perineal con extensión a escroto, periuretral y pubis, hallazgos compatibles con gangrena de Fournier. Se extrajeron hemocultivos y se inició antibioterapia empírica con meropenem 1g/8h, daptomicina 10mg/kg/24h y clindamicina 600mg/8h. En urocultivo creció *Escherichia coli* (*E. coli*) BLEE y *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) productora de carbapenemasa y los hemocultivos fueron estériles. Se realizó una apertura de la incisión perineal, limpieza y desbridamiento de la zona, extrayendo muestra intraoperatoria para cultivo. En la herida quirúrgica, el test rápido de *S. pyogenes* fue negativo y en cultivos crecieron *E. coli*

BLEE, *P. aeruginosa*, *Morganella morganii* y *Enterococcus* sp. El paciente evolucionó de forma tórpida con necesidad de múltiples desbridamientos quirúrgicos y antibioterapia, prolongándose el ingreso durante 9 semanas. Durante el ingreso, el control glucémico del paciente fue regular, con frecuentes picos hiperglucémicos y un rango de glucemias de 80-320 mg/dl. El paciente fue dado de alta a domicilio siendo portador de una talla vesical en una situación clínica aceptable, pudiendo caminar y con tratamiento hipoglucemiante consistente en metformina/sitagliptina e insulina glargina.

La GF es una entidad extremadamente rara afectando a 1,6/100.000 varones y abarca un amplio rango de edades (entre 18-87 años)^{1,6}. Los mecanismos fisiopatológicos no son conocidos por completo, pero parece existir un mayor daño endotelial a nivel de la microvasculatura. Se clasifica según su origen anatómico en intestinal, urinaria, testicular y cutánea. Presenta una alta mortalidad y una estancia en cuidados intensivos prolongada, que depende de comorbilidades, factores demográficos, retraso diagnóstico, tiempo de intervención y la puntuación en escalas pronósticas como la Fournier Gangrene Severity Index^{2,6}. La GF suele ser una infección polimicrobiana, siendo los microorganismos más frecuentemente aislados: *E. coli*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Corynebacterium*, *Klebsiella pneumoniae* y *Candida albicans*. El diagnóstico suele ser clínico aunque en ocasiones se recurre a técnicas de imagen como la tomografía computarizada y el tratamiento se basa en la antibioterapia de amplio espectro y el desbridamiento quirúrgico precoz^{1,3}.

Desde 2013, fecha de aprobación de canagliflozina por la FDA en Estados Unidos para el tratamiento de pacientes con DM2, hasta mayo de 2019 se han notificado 55 casos de GF con ISGLT2 frente a 19 casos en pacientes con otros agentes hipoglucemiantes según el registro de notificación de efectos adversos de la FDA (FAERS). La GF se ha asociado a todos los inhibidores de SGLT2 comercializados, excepto ertugliflozina (probablemente por el breve periodo desde su comercialización). Estos 55 pacientes presentaban una media de tiempo desde el inicio de tratamiento al desarrollo de la GF de 9 meses, el inhibidor de la SGLT2 más utilizado fue canagliflozina, fallecieron 3 pacientes y no se describe si había una relación con manipulaciones urológicas previas⁹.

Hemos realizado una revisión en PubMed hasta octubre de 2019, encontrando 3 casos clínicos que exponen una relación entre I-SGLT2 y el desarrollo de GF. Elshimy et al. presentan a un varón de 57 años en tratamiento con empagliflozina desde hacía 10 días y que requirió 2 intervenciones quirúrgicas como tratamiento de la GF, con evolución favorable⁷. Onder et al. presentan un varón de 64 años en tratamiento con dapagliflozina desde hacía 6 meses, que precisó 3 intervenciones quirúrgicas y una colostomía⁸. Finalmente Kumar et al. muestran un varón de 41 años en tratamiento con empagliflozina desde hace 14 meses que había sido sometido a manipulaciones del tracto urológico, y que requirió 2 intervenciones quirúrgicas⁹. Un estudio objetivó una incidencia de GF de 15 casos/100.000 pacientes en tratamiento con I-SGLT2¹⁰.

De acuerdo a la ficha técnica de dapagliflozina, no debe iniciarse en pacientes con una TFG < 60 ml/min y debe interrumpirse en TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min. Nuestro paciente había mantenido una función renal estable >60 ml/min, pero presentaba un alto riesgo de

deterioro de la función renal, debido a los antecedentes de cáncer de próstata tratado con radioterapia, nefrectomía derecha, portador de una talla vesical debido a estenosis uretral. Es por ello que la frecuencia de monitorización de función renal debía ser más estrecha, similar a la de pacientes con TFG < 60 ml/min (al menos 2 a 4 veces al año). Por otro lado, en caso de riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión se establecen unas recomendaciones: 1) se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión; 2) en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen y de los electrolitos; 3) se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que esta se corrija. La cistostomía suprapúbica no es una cirugía exenta de complicaciones, pero en general el rango de estas es 1,6-2,4% de los procedimientos y entre las principales se encuentran las infecciones de vías urinarias, hematuria, el bloqueo del catéter, infecciones de la piel y litiasis vesical. Es por ello que podría haberse planteado la retirada temporal de dapagliflozina tras la talla vesical.

En conclusión, presentamos un caso de GF en un paciente con DM2 en tratamiento con dapagliflozina y con múltiples factores predisponentes. Aunque es una entidad infrecuente, se deben sopesar los beneficios del tratamiento con ISGLT2 en pacientes con factores de riesgo para desarrollo de GF, especialmente si van a ser sometidos a manipulaciones urológicas de cualquier índole.

El paciente aportó el consentimiento informado para la publicación del caso.

Bibliografía

1. Torremadé Barreda J, Millán Scheiding M, Suárez Fernández C, Cuadrado Campaña JM, Rodríguez Aguilera J, Franco Miranda E, et al. Fournier gangrene. A retrospective study of 41 cases. *Cir Esp*. 2010;87(4):218-23.
2. Wróblewska M, Kuzaka B, Borkowski T, Kuzaka P, Kawecki D, Radziszewski P. Fournier's gangrene-current concepts. *Pol J Microbiol*. 2014;63(3):267-73.
3. Fernández-Alcaraz DA, Guillén-Lozoya AH, Uribe-Montoya J, Romero-Mata R, Gutiérrez-González A. Etiology of Fournier gangrene as a prognostic factor in mortality: Analysis of 121 cases. *Actas Urol Esp*. 2019:6.
4. Morillas C. Posicionamiento en guías nacionales e internacionales de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(1):49-53.
5. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes [consultado 15 Oct 2019]. Disponible en: www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sgl2-inhibitors-diabetes.
6. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Fournier gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: A review of spontaneous postmarketing cases. *Ann Intern Med*. 2019;170(11):764-9.
7. Elshimy G, Correa R, Alsayed M, Jyothinagaram S. Early presentation of a rare complication of sodium-glucose cotransporter

- 2 inhibitors 10 days after initiation: case report and literature review. *Cureus*. 2019;11(7):e5173.
8. Onder CE, Gursoy K, Kusonmaz SM, Kocer U, Culha C. Fournier's gangrene in a patient on dapagliflozin treatment for type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2019;11(5):348–50.
 9. Kumar S, Costello AJ, Colman PG. La gangrena de Fournier en un hombre con empagliflozina para el tratamiento de la diabetes tipo 2. *Diabet Med*. 2017;34(11):1646–8.
 10. Dave CV, Schneeweiss S, Paterno E. Association of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment With Risk of Hospitalization for Fournier Gangrene Among Men. *JAMA Intern Med*. 2019 Sep 3 [Publicación electrónica].

Alejandra García-García^{a,b,*}, Francisco Galeano-Valle^{a,c,d},
Jose Antonio Nuevo-González^b
y Pablo Demelo-Rodríguez^{a,c,d}

^a *Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*

^b *Servicio de Urgencias, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*

^c *Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España*

^d *Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alejandra.garciag90@gmail.com
(A. García-García).