

Dra. Blanca Moreno Vargas.
Médico Interno Residente de Anestesiología y Reanimación.
Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.



Dra. Paula García Casas.
Facultativo Especialista de Anestesiología y Reanimación.
Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.



Fármacos iSGLT-2 y el desafío de la cetoacidosis diabética euglucémica

La introducción de los fármacos iSGLT-2 ha revolucionado el tratamiento de enfermedades cardiorenales, pero ha introducido el desafío de la cetoacidosis diabética euglucémica (CADE) en el entorno quirúrgico. Es una complicación rara, pero potencialmente grave que se caracteriza por una acidosis metabólica severa con niveles de glucemia normales o solo levemente elevados (<200-250 mg/dL), lo que genera una brecha diagnóstica peligrosa al no presentar la hiperglucemia clásica de la cetoacidosis convencional. El reconocimiento precoz y la suspensión protocolizada antes de intervenciones quirúrgicas son pilares esenciales para mitigar riesgos vitales (1).

EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (ISGLT-2) Y LA FISIOPATOLOGÍA DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA EUGLUCÉMICA (CADE) INVOLUCRAN UNACOMPLEJA INTERACCIÓN ENTRE EL RIÑÓN, EL PÁNCREAS Y EL METABOLISMO LIPÍDICO

DEFINICIONES

- **iSGLT-2 (Gliflozinas):** fármacos como la empagliflozina, dapagliflozina, y canagliflozina que bloquean la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal de la nefrona, induciendo glucosuria.
- **Cetoacidosis Diabética Euglucémica (CADE):** emergencia metabólica definida por la tríada de acidosis metabólica con anión gap elevado (pH <7.3, bicarbonato <18 mmol/L), cetosis (presencia de cuerpos cetónicos) y niveles de glucosa plasmática generalmente inferiores a **250 mg/dL** (6, 7).

INDICACIONES ISGLT-2

Más allá del control glucémico en la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), los iSGLT-2 son ahora terapias fundamentales para:

- Insuficiencia cardíaca: reducción de hospitalizaciones y mortalidad cardiovascular en pacientes con o sin diabetes.
- Enfermedad Renal Crónica (ERC): protección contra la progresión de la enfermedad y reducción de la albuminuria (1, 2).

MECANISMO DE ACCIÓN Y FISIOPATOLOGÍA DE LA CADE

El mecanismo de acción de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) y la fisiopatología de la cetoacidosis diabética euglucémica (CADE) involucran una compleja interacción entre el riñón, el páncreas y el metabolismo lipídico.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ISGLT-2

Los iSGLT-2 (como la empagliflozina, dapagliflozina y canagliflozina) actúan principalmente en el túbulo contorneado proximal del riñón.

- Bloqueo de la reabsorción: estos fármacos inhiben la proteína SGLT2, responsable de la reabsorción de la mayor parte de la glucosa y el sodio filtrados.
- Efecto glucosúrico y natriurético: al bloquear este transportador, se promueve la excreción urinaria de glucosa (glucosuria) y sodio (natriuresis), lo que reduce los niveles de glucosa en sangre, el peso corporal y la presión arterial de forma independiente de la secreción de insulina (2).
- Beneficios pleiotrópicos: además del control glucémico, proporcionan protección cardiorrenal, reduciendo hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y frenando la progresión de la enfermedad renal crónica.

MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA (CADE)

La transición hacia un estado de cetosis bajo el uso de iSGLT-2 se describe como una "tormenta metabólica " que desacopla los niveles de glucosa de la producción de cetonas. Los mecanismos clave incluyen (1, 6, 7):

1. **Alteración de la relación Insulina/ Glucagón:**
   - La pérdida de glucosa por la orina reduce los niveles de glucosa plasmática, lo que disminuye la secreción de insulina por las células beta.
   - Simultáneamente, se produce un aumento en la secreción de glucagón. Estudios sugieren que la presencia de transportadores SGLT1 en las células alfa pancreáticas humanas actúa como un sensor que, al verse afectado por el entorno metabólico del fármaco, desregula la secreción de glucagón (3).
2. **Activación del eje Arginina Vasopresina (AVP):**
   - La diuresis osmótica inducida por los iSGLT-2 causa deshidratación e hipovolemia.
   - Esto estimula la liberación de AVP (hormona antidiurética) desde la hipófisis. La AVP se une a los receptores V1b en las células alfa del páncreas, forzando activamente la liberación de más glucagón (1).

»

LOS PACIENTES QUE UTILIZAN INHIBIDORES DE SGLT2 (ISGLT2) PRESENTAN MÁS RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CETOSIS Y CETOACIDOSIS DIABÉTICA EUGLUCÉMICA EN SU VIDA NORMAL, ASÍ COMO ESTA SITUACIÓN PUEDE PRECIPITARSE POR FACTORES EN EL PERIODO PERIOPERATORIO

3. **Estimulación de la Cetogénesis Hepática:**
    - La baja relación insulina/glucagón señaliza al tejido adiposo para aumentar la lipólisis (liberación de ácidos grasos).
    - En el hígado, este entorno hormonal estimula la oxidación de grasas y la producción de cuerpos cetónicos (beta-hidroxibutirato y acetoacetato) como fuente alternativa de energía (2).
4. **Reabsorción Renal de Cetonas (Hipótesis del "Sustrato Ahorrador"):**
    - Los iSGLT-2 inducen una regulación al alza de los transportadores de monocarboxilatos (SMCT1 y SMCT2) en el riñón.
    - Estos transportadores reabsorben activamente las cetonas de la orina de vuelta a la sangre para conservar energía, lo que mantiene niveles altos de cetonas en plasma y explica por qué las pruebas de orina pueden ser falsamente negativas o poco confiables (1, 2).

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLO DE CADE

Los pacientes que utilizan inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) presentan más riesgo para el desarrollo de cetosis y cetoacidosis diabética euglucémica en su vida normal, así como esta situación puede precipitarse por factores en el periodo perioperatorio (1, 4, 6, 7):

1. **Factores dietéticos y metabólicos**
    - Ayuno prolongado.
    - Dietas restrictivas: las dietas muy bajas en calorías o dietas cetogénicas (bajas en carbohidratos) predisponen al cuerpo a utilizar grasas como fuente de energía, disparando la producción de cetonas (1, 4).
    - Pérdida rápida de peso (especialmente relevante en pacientes sometidos a cirugía bariátrica) (5).
2. **Estados clínicos y patológicos**
    - Deshidratación e hipovolemia.
    - Enfermedades agudas e infecciones.
    - Ejercicio excesivo: el esfuerzo físico extremo puede aumentar la demanda metabólica y favorecer la cetosis en estos pacientes (1, 4).
3. **Factores quirúrgicos**
    - Respuesta al estrés quirúrgico: la cirugía induce una oleada de hormonas contrarreguladoras (cortisol, catecolaminas) que antagonizan la insulina.
    - Tipo de cirugía: los procedimientos de alto riesgo incluyen: cirugía cardíaca (debido a la inflamación sistémica), cirugía bariátrica (por la restricción calórica extrema) y cirugía colorrectal (por la preparación intestinal y el íleo prolongado) (1, 4, 5).
    - Preparación intestinal: el uso de laxantes para colonoscopias o cirugías puede causar una deshidratación significativa que actúe como detonante.
4. **Características Específicas del Paciente**
    - Deficiencia de insulina: pacientes con baja reserva de insulina.
    - Uso concomitante de fármacos GLP-1. Estos fármacos pueden retrasar el vaciamiento gástrico, prolongando el estado de ayuno y potenciando el impulso cetogénico (2).

COMPLICACIONES Y DIAGNÓSTICO

Complicaciones

La CADE no diagnosticada puede derivar en inestabilidad hemodinámica grave, necesidad de ventilación mecánica invasiva y estancias prolongadas en cuidados intensivos.

Diagnóstico

El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha ante síntomas como dolor abdominal, taquipnea o malestar general (3, 6, 7).

- Beta-hidroxibutirato (Cetonas en sangre): es la prueba de oro. Valores >1.5 mmol/L son indicativos de CADE, mientras que el rango de 0.6-1.5 mmol/L se considera una "zona gris" que requiere intervención inmediata con fluidos y carbohidratos.

- Inutilidad del análisis de orina: la prueba de cetonas en orina puede ser falsamente negativa debido a la reabsorción renal aumentada por el fármaco (1, 3).
- Gases en sangre: imprescindibles para confirmar la acidosis metabólica y medir la brecha aniónica (*Anion Gap*) (3, 6).

TRATAMIENTO Y RECOMENDACIONES

Tratamiento

El manejo debe ser agresivo y protocolizado (1, 3, 4):

- Interrupción inmediata del iSGLT-2.
- Reposición hídrica: fluidoterapia con cristaloides para corregir la deshidratación y suprimir la liberación de AVP.
- Insulinoterapia e Infusión de Glucosa: se debe administrar insulina intravenosa junto con suero glucosado (dextrosa) para detener la cetogénesis sin causar hipoglucemia.
- Vigilancia electrolítica: monitoreo estricto del potasio y fosfato.

Recomendaciones perioperatorias

- Suspensión prequirúrgica: las guías principales (FDA, AHA, ADA) recomiendan suspender el fármaco 3 a 4 días antes de una cirugía mayor (3 días para empagliflozina, dapagliflozina y canagliflozina; 4 días para ertugliflozina) (2).
- Procedimientos menores: se puede optar por omitir solo la dosis el día de la intervención si el ayuno es mínimo (<10 horas).
- Protocolo **SSTOP**: ***S****top* (parar), ***S****GLT2 inhibitor* (fármaco iSGLT-2), ***T****hree days bef-****O****-re* ***P****rocedure* (tres días antes del procedimiento). Reiniciar sólo al comer normalmente (8).
- Reinicio: solo cuando el paciente tenga una ingesta oral estable, función renal normal y ausencia de síntomas de enfermedad aguda (1, 2, 4). **D**

CONCLUSIONES

Los fármacos iSGLT-2, a pesar de sus vastos beneficios cardiorrenales, ocultan el diagnóstico de cetoacidosis al mantener la glucemia en rangos normales; por ello, la seguridad quirúrgica depende de una suspensión obligatoria de 3 a 4 días antes de cirugías mayores y de priorizar la medición de cetonas en sangre sobre la orina ante cualquier signo de malestar postoperatorio (1, 2, 3, 4, 8).

BIBLIOGRAFÍA

1. Deng B, Liu W, Chu Q. The SGLT2 inhibitor checklist: a comprehensive review of perioperative and acute phase safety management. Front Endocrinol (Lausanne). 2026;17:1777334. doi:10.3389/fendo.2026.1777334.
2. El-Boghdadly K, Dhesi J, Fabb P, Levy N, Lobo DN, McKechnie A, et al. Elective peri-operative management of adults taking glucagon-like peptide-1 receptor agonists, glucose-dependent insulinotropic peptide agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a multidisciplinary consensus statement. Anaesthesia. 2025;80(4):412-424. doi:10.1111/anae.16541.
3. Devkota B, Maxwell T, Schaedel J, Wagener BM, Song W, Nooli NP. Intraoperative diagnosis of sodium-glucose transporter-2 inhibitor-associated euglycemic diabetic ketoacidosis. Cureus. 2024;16(10). doi:10.7759/cureus.71931.
4. Australian Diabetes Society. Periprocedural diabetic ketoacidosis (DKA) with SGLT2 inhibitor use: alert update January 2020. Sydney: Australian Diabetes Society; 2020.
5. Johnson KR, Kuhn JE, Daouadi M. Euglycemic diabetic ketoacidosis after robotic-assisted RYGB in a patient taking an SGLT-2 inhibitor: a re-examination of guidelines. ACS Case Rev Surg. 2023;4(2):41-44.
6. Gómez Martin C. Cetoacidosis euglucémica por ISGLT-2. Desafío diagnóstico y terapéutico. Rev Soc Argent Diabetes. 2025;59(2 Suppl):25-26.
7. Márquez García A, Sanmartino González C, Berenguer Rodríguez M, Jerez Sánchez R. Complicación grave del uso de ISGLT-2: cetoacidosis diabética euglucémica. Nuevo Hosp. 2025 Feb;21(1):32-35.
8. Bagley B, Tan CL, Plante D. When taking an SGLT2 inhibitor, remember to SSTOP (Stop SGLT2 inhibitor three days bef-O-re procedures)! [Internet]. PSNet. 2023 Nov 30 [citado 2026 Ago 19]. Disponible en: https://psnet.ahrq.gov/web-mm/when-taking-sglt2-inhibitor-remember-sstop-stop-sglt2-inhibitor-three-days-bef-o-re-procedures.