

Cetoacidosis euglucémica por iSGLT2 en el postoperatorio cardiovascular: serie de casos

Postoperative Euglycemic Ketoacidosis Associated with Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Following Cardiovascular Surgery: A Case Series

NOEL CERGNEUX¹

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han revolucionado el tratamiento de la diabetes mellitus y la insuficiencia cardíaca en todo el espectro de función ventricular. Sin embargo, su uso se ha vinculado a una complicación infrecuente pero potencialmente grave: la cetoacidosis euglucémica (CAE). Esta entidad se caracteriza por acidosis metabólica y cetosis con niveles de glucemia normales. (1) El estrés metabólico extremo de la cirugía cardiovascular actúa como un desencadenante de esta condición. (2)

El objetivo de esta comunicación es describir una serie de cuatro casos de CAE asociada al uso de dapagliflozina en el postoperatorio de cirugía cardiovascular y analizar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. (Tabla 1)

Caso 1. Revascularización y reemplazo valvular en paciente con diabetes insulino requirente

Paciente masculino de 55 años, hipertenso, dislipidémico, obeso (índice de masa corporal, IMC, 37,2 kg/m²) y sedentario. Presentaba diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2, insulino requirente de larga data, con un control glucémico deficiente. Sometido a cirugía combinada de reemplazo de válvula aórtica con prótesis biológica N° 23 más cirugía de revascularización miocárdica con puente de arteria mamaria interna (LIMA) a arteria descendente anterior (DA) y vena safena a una rama lateral de la circunfleja. Ingresó a quirófano con HbA1c 9,5 %. Su medicación habitual incluía dapagliflozina 10 mg/día, metformina e insulina (humana y glulisina). El procedimiento se realizó con circulación extracorpórea (CEC) con tiempos de bomba de 101 min y clampeo de 80 min. En el primer día postoperatorio, presentó cetoacidosis euglucémica (glucemia 179 mg/dL, pH 7,30, bicarbonato 8,6 meq/L) que requirió tratamiento con bomba de infusión de insulina.

Caso 2. Reemplazo valvular aórtico en paciente con diabetes no insulino requirente

Paciente masculino de 60 años extabaquista y con sobrepeso. Como antecedente cardiovascular central presentaba una estenosis aórtica grave sintomática. Tenía diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 no insulino requirente, tratado crónicamente con dapagliflozina y metformina 850 mg cada 12 horas. Se le realizó un reemplazo de válvula aórtica con prótesis biológica N° 25, con un tiempo de bomba de 64 min y clampeo aórtico de 54 min. Evolucionó en el postoperatorio inmediato con acidosis metabólica con glucemia de 189 mg/dL. El cuadro fue interpretado como cetoacidosis asociada a iSGLT2, logrando la resolución tras el inicio de infusión de insulina.

Caso 3. Revascularización miocárdica en paciente con insuficiencia cardíaca y diabetes no insulino requirente.

Paciente femenina de 77 años con antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM) y deterioro grave de la función ventricular, con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) de 25 %. Presentaba diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 no insulino requirente (HbA1c 6,2 %). Su esquema terapéutico incluía dapagliflozina 10 mg, sacubitrilo/valsartán y sitagliptina. Se procedió a realizar una cirugía de revascularización miocárdica con puente de LIMA a DA y vena safena a coronaria derecha, sin bomba de circulación extracorpórea. La paciente desarrolló una cetoacidosis euglucémica postoperatoria (glucemia 197 mg/dL, pH 7,28, bicarbonato 16,1 meq/L) atribuida al estrés quirúrgico y el uso previo del iSGLT2.

Caso 4. Reemplazo valvular en paciente con insuficiencia cardíaca sin diabetes

Paciente masculino de 78 años con antecedentes de estenosis aórtica grave e insuficiencia cardíaca con FEVI preservada, 65 %. Es importante destacar que el paciente no era diabético; recibía dapagliflozina 10 mg/

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:357-359. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21034>

Dirección para correspondencia: Noel Cergneux. Correo electrónico: mnoelcergneux@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Sanatorio Colegiales, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tabla 1. Parámetros clínicos y de laboratorio de los 4 casos

Parámetro	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad / Sexo	55, M	60, M	77, F	78, M
Indicación iSGLT2	Diabetes IR	Diabetes no IR	Diabetes + IC	IC
HbA1c (%)	9,5	7,3	6,2	No disponible
Creatinina (mg/dL) / ClCr	1,37 / 57	1,0 / 81,4	2,29 / 57	1,65 / 40,7
FEVI (%)	62	41-49	25	60-69
Glucemia inicial	179 mg/dL	189 mg/dL	197 mg/dL	102 mg/dL
pH	7,30	7,28	7,28	7,25
Bicarbonato (mEq/L)	8,61	16,3	16,15	16,97
EB / Anion Gap	-14,4 / Elevado	-6,9 / Elevado	-8,2 / Elevado	-10,3 / Elevado
Lactato (mEq/L)	1,7	2,8	2,57	6,42
Cetonemia	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva

ClCr: Clearance de creatinina; EB: exceso de base; F: femenino; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IC: insuficiencia cardíaca; IR: insulino resistente; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; M: masculino

día como tratamiento para su insuficiencia cardíaca. Fue sometido a un reemplazo de válvula aórtica con prótesis biológica N° 23, con tiempos de bomba de 69 min y clampeo aórtico de 53 min. En el postoperatorio, presentó un cuadro de shock con hipotensión refractaria y acidosis metabólica grave (pH 7,25, bicarbonato 16,9 meq/L) con glucemia normal (102 mg/dL). La presencia de cetonemia positiva confirmó el diagnóstico de cetoacidosis euglucémica.

La cetoacidosis diabética se define por cuadro de acidosis metabólica (pH $\leq$ 7,3, bicarbonato $\leq$ 18 mEq/L) con *anión gap* elevado asociado a hiperglucemia (mayor a 250 mg/dL) y cetonemia positiva (beta-hidroxibutirato $\geq$ 3 mmol/L) según el Colegio Americano de Endocrinología. (1,2)

En la cetoacidosis diabética asociada a inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) se cumplen los criterios antes descritos con la diferencia característica de ser euglucémica (generalmente $<$ 250 mg/dL). (2)

Fisiopatológicamente, las gliflozinas generan glucosuria persistente al bloquear la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal, que se mantiene incluso en estados de ayuno o estrés. Además, se genera reducción de la glucemia plasmática lo que disminuye la secreción de insulina endógena; en forma paralela, los iSGLT2 estimulan directamente las células alfa pancreáticas, aumentando el glucagón. Este estado hipoinsulinémico e hiperglucagonémico promueve la lipólisis y la cetogénesis hepática masiva. Por otra parte, también pueden reducir el aclaramiento renal de cuerpos cetónicos, exacerbando la acumulación de cetonas en sangre. (3)

El postoperatorio de cirugía cardíaca actúa como factor precipitante ya que por el estrés aumentan el cortisol, la adrenalina y la noradrenalina, que incrementan la resistencia a la insulina. Aparte la circulación extra-

corpórea por la respuesta inflamatoria sistémica puede perpetuar y magnificar este efecto. A esto se suma que el ayuno preoperatorio reduce aún más los niveles de insulina circulante.

Como recomendación para evitar esta complicación se sugiere la suspensión preoperatoria de los iSGLT2 al menos 3 a 4 días antes de una cirugía mayor programada. En pacientes que venían recibiendo estas drogas, se debe medir pH y cetonas (en sangre u orina) ante la presencia de náuseas, vómitos, malestar general o acidosis metabólica persistente, independientemente de que la glucemia sea normal. El tratamiento requiere la administración de insulina junto con soluciones glucosadas para detener la producción de cetonas, además de una reposición hídrica agresiva. (1, 4)

Los cuatro pacientes analizados compartían el uso habitual de dapagliflozina 10 mg/día. En todos los casos, tras el estrés de la cirugía cardiovascular desarrollaron cuadros de acidosis con brecha aniónica elevada y requerimiento de infusión de insulina a pesar de no presentar hiperglucemias (registrándose valores cercanos a 180-200 mg/dL). Este reporte subraya la importancia de la vigilancia metabólica estrecha en pacientes usuarios de gliflozinas que se someten a bypass coronario o cirugías valvulares, siguiendo los protocolos de seguridad de American Association of Clinical Endocrinology/American College of Endocrinology (AACE/ACE).

Es importante destacar que el paciente número 4 recibía dapagliflozina por Insuficiencia Cardíaca (IC) y no era diabético. Este dato obliga a replantear si la CAE en el postoperatorio de cirugía cardíaca debe atribuirse al estrés perioperatorio, o si corresponde a un efecto farmacológico de las gliflozinas.

Clásicamente se asoció la CAE casi exclusivamente a la deficiencia absoluta o relativa de insulina en

pacientes diabéticos. Sin embargo, parece paradójico que en pacientes no diabéticos puede presentarse esta entidad, tal como ocurrió en el caso del paciente 4. Como ya se mencionó, al forzar la glucosuria, el fármaco reduce la relación insulina/glucagón incluso en individuos euglucémicos. (5) En el contexto de una cirugía cardíaca, donde las hormonas de contrarregulación (cortisol y catecolaminas) están en su pico máximo, esta alteración se amplifica, disparando la lipólisis y la cetogénesis hepática independientemente de la reserva insulínica previa del paciente. (5)

Podría argumentarse que el estrés de la cirugía cardíaca (especialmente con el uso de circulación extracorpórea) es un factor que propicia la acidosis. Mientras que un paciente quirúrgico estándar puede desarrollar hiperglucemia por estrés o acidosis láctica por baja perfusión, la derivación del metabolismo hacia la producción de cuerpos cetónicos en niveles de CAE es una firma bioquímica específica de los iSGLT2, lo que lo convierte en un evento adverso farmacológico gatillado por el trauma quirúrgico. (6)

Como última aclaración, los 4 pacientes mencionados fueron derivados directamente para cirugía cardíaca sin contar con previo control cardiológico, por lo que llegaron a la intervención sin previa suspensión del tratamiento.

Consideraciones éticas

No aplica

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web)

BIBLIOGRAFÍA

1. 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. <https://doi.org/10.4158/EP161292.PS>
2. El Sayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S19-S40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
3. Nahar S, Chahal J, Alzamora J, Agrawal S. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT-2 inhibitors. *Cureus* 2023;15e45858. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2023-003666>
4. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther* 2016;38:2654-64.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.002>
5. Peters AL, Busch Busch JR, Frias JP, Polidori D, Desai M, Danne T, et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38:1687-93. <https://doi.org/10.2337/dc15-0843>
6. Bhatt DL, Verma S, Braunwald E. SGLT2 Inhibitors in Cardiovascular Medicine: Comprehensive Review of Mechanisms, Clinical Trials, and Unanswered Questions. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2311-28. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1021>