

Cetoacidosis diabética euglucémica en paciente con angina mesentérica.

Garvayo Fernández F., León Redondo M., Olmedo Montijano A., Sánchez Lopez A., Madrazo Delgado M., Cuesta Cabezas T., Redondo Calvo FJ.

¹Servicio de Anestesiología, Cuidados Críticos y Terapéutica del Dolor, GAI-CR.

Resumen

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación muy grave y ampliamente estudiada que ocurre en pacientes con diabetes mellitus (DM). Se define por la triada de hiperglucemia (glucemia superior a 200 mg/dL), acidosis metabólica con anión GAP elevado y cuerpos cetónicos elevados en sangre y/u orina. Sin embargo, puede ocurrir una cetoacidosis diabética sin hiperglucemia marcada (<200 mg/dl), definiéndose así la cetoacidosis diabética euglucémica (EU-CAD). Los factores de riesgo para desarrollar esta entidad son bien conocidos: embarazo, tratamiento con iSGLT2, (inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2), ayuno prolongado, cirugía bariátrica, aumento de hormonas contrarreguladoras o sepsis. A pesar de la normoglucemia, la cetoacidosis sigue siendo una urgencia médica y debe ser tratada de manera rápida y apropiada. Presentamos el caso de un varón de 74 años que desarrolló, durante su estancia en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos en el postoperatorio de una isquemia mesentérica, una Cetoacidosis Diabética Euglucémica.

Diabetic ketoacidosis (DKA) is a severe and well studied complication that occurs in patients with diabetes mellitus (DM). It is defined by the triad of hyperglycemia (blood glucose higher than 200 mg/dL), metabolic acidosis with elevated anion GAP, and elevated blood and/or urine ketone bodies. However, diabetic ketoacidosis can occur without marked hyperglycemia (<200 mg/dl), thus defining euglycemic diabetic ketoacidosis (EU-DKA). The risk factors for developing this entity are well known: pregnancy, treatment with iSGLT2, prolonged fasting, bariatric surgery, increased counterregulatory hormones or sepsis. Despite normoglycemia, ketoacidosis remains a medical emergency and must be treated promptly and appropriately. We present the case of a 74-year-old man who developed Euglycemic Diabetic Ketoacidosis during his stay in our Intensive Care Unit in the postoperative period of mesenteric ischemia.

Palabras clave: Cetoacidosis Diabética — iSGLT2 — angina mesentérica.

Keywords: Diabetic Ketoacidosis — iSGLT2 — mesenteric ischemia.

Correspondencia: fergarvayo@gmail.com

1. Introducción

La cetoacidosis diabética (CAD) es una urgencia muy grave y estudiada que ocurre típicamente en pacientes diabéticos. Viene definida por la triada de hiperglucemia (glucemia superior a 200 mg/dL), acidosis metabólica con anión GAP elevado y cuerpos cetónicos elevados en sangre y/u orina^{1,2}. Sin embargo, puede ocurrir una cetoacidosis diabética sin hiperglucemia marcada (<200 mg/dl), definiendo entonces cetoacidosis diabética euglucémica (EU-CAD). A día de hoy, la EU-CAD es una entidad poco frecuente. Como principales causas desencadenantes podemos encontrar el uso de iSGLT2, (inhibidores del cotransportador sodio-

glucosa tipo 2), glucogenosis hepáticas, sepsis o ayuno prolongado, entre otras^{2,3}.

La CAD euglucémica es un desafío médico, pudiendo ser estos pacientes infradiagnosticados, lo que provoca un retraso en la estrategia de tratamiento. A pesar de la normoglucemia, la cetoacidosis sigue siendo una urgencia médica y debe ser tratada de manera rápida y apropiada⁴⁻⁶.

2. Caso Clínico

Varón de 74 años que consulta al Servicio de Urgencias por cuadro de epigastralgia asociado a

na?useas, de caracteri?sticas postprandiales y que alivia con el vo?mito. Como antecedentes personales, destaca hipertensio?n arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, cardiopati?a hipertensiva, enfermedad pulmonar obstructiva cro?nica, encefalopati?a vascular con disfasia residual, hiperplasia benigna de pro?stata, carcinoma urotelial de tipo papilar y adenocarcinoma de pulmo?n estadio IV. Antecedente de bypass femoro-popliteo por cli?nica de isquemia en miembros inferiores. En cuanto a la medicacio?n a destacar, encontramos betabloqueantes, antihipertensivos, estatinas, tamsulosina, antidiabe?ticos orales (metformina, vildagliptina, empaglifozina) y antiagregantes plaquetarios.

A su llegada al servicio hospitalario, se encuentra consciente y orientado, afebril y con regular estado general. Es de destacar un abdomen muy distendido, blando y doloroso a la palpaci?n superficial y profunda, especialmente en hemiabdomen superior. Durante su estancia, se realiza una endoscopia digestiva alta, la cual se describe como dentro de la normalidad y una tomografía computerizada, en la que se aprecian intensas placas de ateroma en el tronco celiaco y en la arteria mesentérica superior que generan estenosis crítica de las mismas. Ante la alta sospecha de isquemia mesentérica, se contacta con servicio de Cirugía General para valoraci?n, quienes indican laparotomía exploradora. A pesar de ello, tras la intervenci?n únicamente se describe isquemia parcial, con parches necr?ticos aunque con peristaltismo conservado y sin signos de perforaci?n. Finalmente, el paciente es diagnosticado de un cuadro compatible con angina mesentérica.

Tras la intervenci?n, el paciente ingresa en la Unidad de Cuidados Críticos Postquirúrgicos. En las pruebas complementarias realizadas al ingreso en nuestra unidad, destacaba un estado de acidosis metabólica grave con anión gap elevado (pH de 7.16, pCO₂ 26 mmHg, pO₂ de 90 mmHg, HCO₃ 11 mmol/L, EB-15, glucemia 165 mg/dL, acido láctico 12 mg/dL, osmolaridad sérica 343 mOsm/kg, anión gap 24). Solicitamos cuerpos cetónicos en sangre (6,8mmol/L), por los que el cuadro es compatible con cetoacidosis diabética euglucémica. Iniciamos resucitaci?n, administrando 250 mL de H₃CO₂Na, insulina intravenosa (según protocolo de nuestra unidad) y 500 mL de suero glucosado al 5 % en 24h. Tras estas medidas iniciales, conseguimos normalizar la acidosis metabólica (pH 7.44, pCO₂ 39

mmHg, pO₂ de 71 mmHg, HCO₃ 24 mmol/L glucemia 178 mmol/L) y corregir la cetonemia.

Tras la estabilizaci?n del cuadro emergente, el paciente es dado de alta de nuestra unidad a planta de hospitalizaci?n, donde continuara? cuidados hasta que tras varios días ingresado, fallece.

3. Discusi?n

La cetoacidosis diabética es una complicaci?n ampliamente conocida de la diabetes mellitus caracterizada por la triada hiperglucemia, acidosis metabólica con anión gap elevado y cetonemia². La fisiopatología de la cetoacidosis diabética es de sobra conocida y viene determinada por el déficit (absoluto o relativo) de insulina y un exceso de hormonas contrarreguladoras (glucag?n, glucocorticoides y catecolaminas), desequilibrio que favorece la hiperglucemia, cetonemia, deshidrataci?n grave e hipovolemia¹.

En 1973 Munro et al. describieron una variante de la misma, que nombraron cetoacidosis diabética euglucémica, la cual viene definida desde entonces por cetonemia, acidosis metabólica y niveles de glucosa <200 mg/dl². Entonces, describieron una incidencia de hasta el 3,2%, si bien esto puede ser variable entre los diferentes estudios en funci?n del punto de corte de glucemia sérica.

Hoy en día, se cree que la incidencia ha podido aumentar, especialmente desde la comercializaci?n de los iSGLT³, sin embargo, la incidencia exacta de EU-CAD en pacientes bajo este tratamiento es desconocida, pudiendo variar desde 0.16 hasta 0.76 casos por cada 1000 pacientes. Se han descrito casos en la literatura con fármacos como Dapaglifozina, Canaglifozina y Empaglifozina, siendo Canaglifozina el que presenta mayor riesgo (Hazard Ratio de 3,58)⁴.

El mecanismo patogénico relacionado con este grupo farmacológico se basa en la disminuci?n de la secreci?n de insulina por células β pancreáticas (por disminuci?n de la glucemia por efecto glucosúrico) y con un aumento de la concentraci?n plasmática de glucag?n. Hay evidencia reciente que habla acerca de la presencia de receptores SGLT2 a nivel de la célula α pancreática, lo que provocaría

la estimulación y secreción ulterior de glucagón. Esto explica porque? y como los iSGLT2 estimulan directamente la secreción de glucagón, y también como pueden provocar y exagerar la cetogénesis, gluconeogénesis y glucogenólisis y reducir el ratio insulina/glucagón³.

La vida media de los inhibidores de los canales de sodio-glucosa oscila entre las 11 y 13 horas, pudiendo el efecto persistir durante al menos dos días tras la interrupción de los mismos¹¹. En caso de cirugía programada, nuestra recomendación es la suspensión de este grupo de fármacos al menos 48 horas antes del procedimiento, misma recomendación que plantea la Asociación de Anestesiólogos de Gran Bretaña e Irlanda⁵ y la revisión de Nasa P et al¹². En este caso, no fue posible la suspensión de empaglifozina con la suficiente antelación al tratarse una patología que precisaba de intervención quirúrgica urgente, aunque lo correcto según la bibliografía, hubiera sido la suspensión por parte del paciente al iniciarse sintomatología¹¹.

Además del tratamiento crónico con antidiabéticos orales, otro factor muy descrito en la bibliografía es el ayuno prolongado. Cuando se consume todo el glucógeno hepático en el ayuno, no hay una fuente de liberación de glucosa al torrente sanguíneo, lo que provoca que se busquen fuentes alternativas como son los cuerpos cetónicos⁴. Otros factores relacionados con esta entidad son el ayuno en cirugía bariátrica de pacientes obesos, con una incidencia de hasta 1 de cada 4 pacientes, pacientes diabéticas embarazadas (principalmente debido a la acción contrarreguladora de las hormonas relacionadas con el embarazo), sepsis o glucogenosis hepática^{6,7,9}.

En este caso, el paciente presentaba diferentes factores que pudieran ser desencadenantes de cetoacidosis diabética euglucémica, como son el tratamiento crónico con inhibidores de los cotransportadores de sodio-glucosa y el ayuno. De acuerdo con la bibliografía, para el diagnóstico de esta entidad debemos descartar todas las causas de acidosis metabólica con anión gap elevado (consumo excesivo de alcohol, sobredosis de salicilatos, cetoacidosis diabética, acidosis láctica e insuficiencia renal)¹¹. Se debe comenzar con una historia clínica y anamnesis detallada, en búsqueda de posibles factores de riesgo desencadenantes. En nuestro caso, se reali-

zó un interrogatorio a familiares y se consultó la historia clínica del paciente, donde observamos la medicación habitual consumida. Esto permitió descartar la intoxicación por salicilatos y cetoacidosis alcohólica. Esta última típicamente se observa en pacientes con alcoholismo crónico, con una presentación clínica similar a la EU-CAD y con la presencia de cuerpos cetónicos en sangre. Sin embargo, negativa de consumo habitual de alcohol, el antecedente de diabetes y la presencia de acetacetato como cuerpo cetónico principal (en lugar de β -hidroxibutirato) descartaron la cetoacidosis alcohólica¹².

Además de realizar una historia clínica, según la revisión de Barski et al¹¹ el diagnóstico debe realizarse verificando la presencia de acidosis metabólica con aumento de espacio aniónico y la producción excesiva de cuerpos cetónicos. Esto puede realizarse con una gasometría arterial y un estudio bioquímico. El protocolo de ingreso de nuestra Unidad de Cuidados Intensivos recoge que debemos realizar a todo nuevo paciente una gasometría arterial, así como un hemograma, estudio de coagulación y un estudio bioquímico básico, que incluya glucemia y electrolitos séricos y parámetros básicos de función renal.

En este análisis arterial inicial, se objetiva la presencia de acidosis metabólica grave, con anión gap elevado. Al mismo tiempo, se pudo descartar la acidosis láctica como causante: el diagnóstico inicial de isquemia mesentérica orientaba hacia la acidosis láctica como causa primitiva de acidosis metabólica, sin embargo, la normal lactacidemia iba en contra de este diagnóstico. Este resultado obligó a ampliar el estudio bioquímico, solicitando adicionalmente cuerpos cetónicos en sangre y orina, así como osmolaridad en sangre. Finalmente se objetivó la presencia de cuerpos cetónicos en sangre, una osmolaridad sérica superior a 285 mosm/L y valores glucémicos normales, lo que permitió emitir el diagnóstico de cetoacidosis diabética en condición de euglucemia.

La cetoacidosis diabética puede tener una tasa de mortalidad global de hasta el 5%¹², por tanto, una vez hecho el diagnóstico, el inicio rápido del tratamiento es un hecho clave para la supervivencia. Según la bibliografía, este debe estar basado en los mismos pilares que la cetoacidosis diabética

clásica^{8,11}: 1) aporte de insulina para suprimir la cetogénesis. 2) Rehidratación con líquidos, comenzando con cristaloides balanceados¹¹. Además, se recomienda utilizar glucosa al 5% o 10% al mismo tiempo que la infusión intravenosa de insulina hasta que se corrija la brecha aniónica y la acidosis metabólica¹¹. Según Bonora et al¹³, podríamos hablar de la resolución de la EU-CAD cuando encontremos un pH >7.3, bicarbonato >15.0 mmol/L y niveles de cuerpos cetónicos <0.6 mmol/L.

Nuestro manejo fue acorde a estos principios: se administró una solución balanceada (Isofundin©) de manera agresiva y se inició terapia con insulina de acuerdo con los protocolos de nuestra unidad al mismo tiempo que se administró suero glucosado al 5%. Además, fue necesaria la administración de bicarbonato al encontrarse la situación crítica de un pH inferior a 7.20, medida que se encuentra en discusión en función de la bibliografía consultada^{13,14}.

4. Conclusión

La CAD euglucémica una condición poco frecuente. A pesar de la normo glucemia, la cetoacidosis sigue siendo una urgencia médica y debe ser tratada de manera rápida y apropiada. En el contexto perioperatorio, tenemos que tener en cuenta la vida media prolongada de este grupo farmacológico para poder retirarlos de manera precoz y realizar una monitorización de los cuerpos cetónicos en sangre y/u orina en este tipo de pacientes, ya que la glucemia puede ser normal. Es imperativo tener la alta sospecha en pacientes con diabetes mellitus y factores de riesgo desencadenantes, pues el retraso en el diagnóstico y tratamiento condiciona el aumento de la morbimortalidad.

Bibliografía

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1335-43.
2. Munro JF, Campbell IW, McCuish AC, Duncan LJ. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Br Med J*. 1973; 2: 578.
3. Andrews TJ, Cox RD, Parker C, Kolb J. Euglycemic diabetic ketoacidosis with elevated acetone in

a patient taking a sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor. *Emerg Med J*. 2017;52:2236.

4. Lucero P, Chapela S. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis in the ICU: Case reports and Review of Literature. *Hindawi*. 2018.

5. Barker P, Creasey PE, Dhataria K. Perioperative management of the surgical patient with diabetes 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*. 2015; 70(12):1427-40.

6. Modi A, Agrawal A, Morgan F. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A review. *Curr Diabetes Rev*. 2017;13:315-21.

7. Meyer E, Gabb G, Jesudason D. SGLT2 inhibitor-associated euglycemic diabetic ketoacidosis: A South Australian clinical case series and Australian spontaneous Q4 adverse event notifications. *Diabetes Care*. 2018;41:e47-9.

8. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care*. 2015;38:1638-42.

9. Harman ML, Cuellar EM, Burkhart AR, Burkhart Denora AR, Pokhryal M, Mussarat S. Euglycemic diabetic ketoacidosis in a pregnant woman with severe COVID-19: A case report. *Cureus*. 2022; 14.

10. Islam T, Sherani k, Surani S, Vakil A. Guidelines and controversies in the management of diabetic ketoacidosis- a mini-review. *World J Diabetes*. 2018;9: 226-9.

11. Barski L, Eshkoli T, Brandstaetter E, Jotkowitz A. Euglycemic diabetic ketoacidosis. *Eur J Intern Med*. 2019; 63: 9-14.

12. Nasa P, Chaudhary S, Shirivastava PK, Singh A. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A missed diagnosis. *World J Diabetes*. 2021; 12(5): 514-523.

13. Bonora, B, Avogaro A, Fadini G. Euglycemic Ketoacidosis. *Current Diabetes Reports*. 2020; 20:25.

14. Viallon A, Zeni F, Lafond P, Venet C, Tardy B, Page Y, Bertrand JC. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 1999;27:2690-2693.