

Formas de insulinopenia, un mismo desenlace Cetoacidosis euglucémica asociada a inhibidores de SGLT2

Types of insulinopenia, same outcome Euglycemic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors

MAYRA ALEJANDRA GONZÁLEZ-GUZMÁN, JOSÉ JOVANY PUENTES-CASTRILLÓN,
IRINA ISABEL SOLANO-VEGA, MARÍA ELCY PUENTES-CASTRILLÓN, ALEJANDRO PINZÓN-TOVAR
• NEIVA (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2026.4862>

Rsumen

Introducción: la cetoacidosis euglucémica (CAE) es una complicación metabólica poco frecuente pero potencialmente grave, caracterizada por acidosis metabólica con anión gap elevado y cetonemia en ausencia de hiperglucemia significativa. Su asociación con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) ha sido ampliamente reconocida, especialmente en contextos de déficit de insulina.

Objetivo: presentar dos casos de cetoacidosis euglucémica asociada al uso de iSGLT2.

Presentación de los casos: se describen dos casos clínicos de CAE asociada al uso de iSGLT2. El primero corresponde a una mujer de 42 años con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) en tratamiento con insulina y empagliflozina, quien desarrolló acidosis metabólica severa tras un episodio de ayuno y deshidratación severa. El segundo caso se trata de un hombre de 51 años con diabetes tipo 2 de larga evolución y reserva pancreática agotada, en tratamiento combinado con insulina e iSGLT2, quien presentó CAE en el contexto de un síndrome emético persistente. En ambos casos se confirmó insulinopenia mediante niveles de péptido C bajos o indetectables.

Discusión y conclusión: los inhibidores de SGLT2 pueden inducir CAE en pacientes con deficiencia de insulina, incluso en aquellos que reciben tratamiento con insulina exógena. Su prescripción debe individualizarse, considerando la reserva funcional de la célula beta y la educación del paciente sobre medidas preventivas. En un escenario terapéutico en expansión, el enfoque basado en la fisiopatología individual es fundamental para optimizar los beneficios y prevenir desenlaces potencialmente letales. (*Acta Med Colomb* 2026; 51. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2026.4862>).

Palabras clave: *cetoacidosis diabética, insulina, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, péptido C, célula beta pancreática.*

Abstract

Introduction: Euglycemic ketoacidosis (EKA) is a rare but potentially serious metabolic complication characterized by metabolic acidosis with a high anion gap and ketonemia, without significant hyperglycemia. Its association with sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors has been widely recognized, especially in insulin-deficient contexts.

Objective: to present two cases of euglycemic ketoacidosis associated with the use of SGLT2 inhibitors.

Case presentations: we describe two clinical cases of EKA associated with the use of SGLT2 inhibitors. The first was a 42-year-old woman with latent autoimmune diabetes in adults (LADA) being treated with insulin and empagliflozin, who developed severe metabolic acidosis after an episode of fasting and severe dehydration. The second case was a 51-year-old man with long-term type 2 diabetes and an exhausted pancreatic reserve being treated with a combination of insulin and SGLT2 inhibitors, who developed EKA in the context of a persistent emetic syndrome. In both cases, insulinopenia was confirmed through low or undetectable C-peptide levels.

Discussion and conclusion: SGLT2 inhibitors may induce EKA in patients with insulin deficiency, even in those being treated with exogenous insulin. Prescription of these medications should be personalized, considering the patients' beta cell functional reserve and educating them

Dra. Mayra Alejandra González-Guzmán: Residente de Tercer Año de Medicina Interna; Dr. José Jovany Puentes-Castrillón, Dra. Irina Isabel Solano-Vega, Dra. María Elcy Puentes-Castrillón: Especialistas en Medicina Interna. **Universidad Surcolombiana, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo;** Dr. Alejandro Pinzón-Tovar: Especialista en Medicina Interna Universidad Surcolombiana, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Especialista en Endocrinología Universidad Militar Nueva Granada. Director científico ENDHO Colombia. Neiva (Colombia). Correspondencia: Dra. Mayra Alejandra González-Guzmán. Neiva (Colombia). E-Mail: Gmagonzalezg@gmail.com Recibido: 17/IX/2025 Aceptado: 11/II/2026

on preventive measures. In an expanding therapeutic setting, the approach must be based on the individual's pathophysiology to optimize the benefits and prevent potentially fatal outcomes. (*Acta Med Colomb* 2026; 51. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2026.4862>).

Keywords: *diabetic ketoacidosis, insulin, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, C-peptide, pancreatic beta cell.*

Introducción

La cetoacidosis euglucémica (CAE) es una complicación infrecuente pero potencialmente grave, caracterizada por acidosis metabólica y cetosis en ausencia de hiperglucemia marcada. Su reconocimiento clínico puede retrasarse debido a que los niveles de glucosa se mantienen dentro de rangos normales o solo ligeramente elevados, lo que puede incrementar la morbimortalidad si no se instaura un tratamiento oportuno.

En la última década, el uso de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) se ha expandido ampliamente en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica (1). Sin embargo, estos fármacos se han asociado a un mayor riesgo de CAE, especialmente en pacientes con factores predisponentes como ayuno, infecciones, cirugía o disminución de la reserva pancreática (2, 3).

En este contexto, es relevante reportar casos clínicos que permitan sensibilizar sobre esta entidad, así como resaltar la importancia de una evaluación individualizada al indicar iSGLT2 y de una vigilancia estrecha para prevenir complicaciones.

Caso clínico 1

Mujer de 42 años con antecedente de hipotiroidismo autoinmune y diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), en tratamiento con esquema de insulina basal-bolo. Consultó por cuadro de una semana de vómito persistente, intolerancia a la vía oral y malestar general, sin fiebre.

Al ingreso presentaba deshidratación severa, polipnea y acidosis metabólica con anión gap elevado, con glucemia de 200 mg/dL, glucosuria y cetonuria. Inicialmente, interpretándose como acidosis metabólica de etiología incierta. Evolucionó con deterioro respiratorio que requirió ventilación mecánica invasiva. Durante la evaluación, se documentó el uso regular de empagliflozina 25 mg/día desde hacía seis meses, así como la administración reciente de liraglutida sin prescripción médica. El cuadro se interpretó como cetoacidosis euglucémica asociada a iSGLT2 en el contexto de reserva pancreática disminuida.

Se inició manejo con hidratación intensiva e infusión de insulina, con resolución del trastorno metabólico y evolución favorable. Fue dada de alta con suspensión definitiva del iSGLT2.

Caso clínico 2

Hombre de 51 años con diabetes mellitus tipo 2 de 13 años de evolución, en tratamiento con esquema de insulina

basal-bolo, metformina/sitagliptina y dapagliflozina 10 mg/día. Ingresó por cuadro de tres semanas de vómito recurrente, malestar general y somnolencia progresiva.

Al examen físico presentaba deshidratación severa, taquipnea e índice de masa corporal (IMC) de 20.8 kg/m². Los paraclínicos evidenciaron acidosis metabólica severa con anión gap elevado y glucemia de 192 mg/dL. El cuadro fue compatible con cetoacidosis euglucémica asociada a iSGLT2 en el contexto de falla de la célula beta. Estudios posteriores confirmaron niveles bajos de péptido C y autoinmunidad negativa.

Tras la estabilización metabólica, se suspendieron de forma definitiva los iSGLT2 y los antidiabéticos orales, continuando únicamente con esquema de insulina basal-bolo.

En las Tablas 1 y 2 se resumen las características clínicas y paraclínicas más relevantes de ambos casos.

Discusión

Los casos presentados muestran que la CAE asociada al uso de inhibidores de SGLT2 es una complicación poco frecuente (4), pero clínicamente significativa, especialmente en pacientes con reserva pancreática reducida. En ambos casos se observó vómito persistente y deshidratación, con acidosis metabólica y glucemias normales o discretamente elevadas, lo que retrasó el diagnóstico inicial. Esto resalta

Tabla 1. Resultado de paraclínicos al ingreso.

Variables	Caso 1	Caso 2
Glucosa al ingreso	200 mg/dL	170 mg/dL
Gases arteriales	pH 7.00 HCO ₃ ⁻ 3 mmol/L pCO ₂ 11 mmHg anión gap 38 mmol/L	pH 7.01 HCO ₃ ⁻ 2.1 mmol/L pCO ₂ 8.2 mmHg anión gap 34.7 mmol/L
Hemograma	Leucocitos 19 500/mm ³ con fórmula normal, hemoglobina 15 g/dL, hematocrito 44%, plaquetas 320 000/mm ³	Leucocitos 19 590/ mm ³ , neutrófilos 86%, linfocitos 6.5%, hemoglobina 15.8 g/dL, hematocrito 44%, plaquetas 295 000/mm ³
Función renal y electrolitos	Creatinina: 0.9 mg/dL BUN: 21 mg/dL Na ⁺ 145 mEq/L K ⁺ 5.2 mEq/L Cl ⁻ 105 mEq/L	Creatinina: 1.09mg/dL BUN: 17.3mg/dL Na ⁺ 139 mEq/L, K ⁺ 5.05 mEq/L, Cl ⁻ 106 mEq/L
Uroanálisis	Glucosuria, cetonuria (10 mg/dL) y proteinuria	Glucosuria, cetonuria (20 mg/dL)

pH: potencial de hidrogeniones; HCO₃⁻: bicarbonato de sodio; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; BUN: nitrógeno ureico; Na⁺: sodio; K⁺: potasio; Cl⁻: cloro.

Tabla 2. Características clínicas y de laboratorio de los casos.

Características	Caso 1	Caso 2
Edad (años)	42	51
Sexo	Femenino	Masculino
Peso del paciente (kg) e IMC (kg/m ²)	60 kg 22 kg/m ²	63 kg 20.8 kg/m ²
Tipo de diabetes	LADA	Diabetes tipo 2
Tiempo de evolución de diabetes	4 años	13 años
Tiempo de uso de iSGLT2 hasta desarrollo de síntomas	6 meses	5 meses
Autoinmunidad pancreática	Anti-GAD positivo; anti-insulina: negativo; ICA negativo	Anti-GAD negativo; anti-insulina negativos; ICA negativo
Niveles de péptido C (ng/mL)	0.01 ng/mL (VR: 1.1-4.4)	0.02 ng/mL (VR: 1.1-4.4)
Hemoglobina glicosilada (%)	7.8%	8.7%

IMC: índice de masa corporal; LADA: diabetes autoinmune latente en adultos; anti-GAD: anticuerpos anti descarboxilasa del ácido glutámico; ICA: anticuerpos anti islotes; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; VR: valor de referencia

la importancia de considerar la CAE como diagnóstico diferencial en pacientes en tratamiento con iSGLT2 que presenten síntomas inespecíficos como náuseas, vómito o malestar general, incluso en ausencia de hiperglucemia marcada.

Nuestros hallazgos concuerdan con la literatura, que describe una incidencia baja, aunque probablemente subestimada, de CAE en usuarios de iSGLT2, generalmente precipitada por factores como ayuno, infecciones, procedimientos quirúrgicos o descompensación metabólica. En el primer caso, la coexistencia de deshidratación severa y un contexto de autoinmunidad, evidenciado por hipotiroidismo autoinmune y autoanticuerpos clásicamente asociados a diabetes tipo LADA, sugiere una reserva pancreática limitada, lo que incrementa la susceptibilidad al desarrollo de CAE tras la exposición a iSGLT2. En el segundo caso, los niveles indetectables de péptido C reflejan un agotamiento casi completo de la masa funcional de células β , fenómeno que puede explicarse por mecanismos progresivos de apoptosis pancreática descritos en la diabetes mellitus tipo 2 mal controlada, incluyendo glucotoxicidad y lipotoxicidad crónicas, depósito y agregación anómala del polipéptido amiloide de los islotes, activación de estrés del retículo endoplasmático, disfunción mitocondrial y respuesta inflamatoria persistente, con interrupción de las vías de depuración proteica, lo que condiciona una mayor vulnerabilidad a la deficiencia insulínica y al desarrollo de CAE(5).

En este contexto, los iSGLT2 favorecen la cetogénesis mediante la reducción de la secreción de insulina y el aumento de hormonas contrarreguladoras, promoviendo la lipólisis, la gluconeogénesis y la cetogénesis, incluso en ausencia de hiperglucemia significativa (6–10). Estos procesos se resumen esquemáticamente en la Figura 1.

A diferencia de otros casos publicados, ambos pacientes se encontraban en seguimiento médico y recibían insulino-terapia basal-bolo, lo que en teoría debería reducir el riesgo de cetosis. Sin embargo, la exposición sostenida a iSGLT2 en el contexto de estrés metabólico parece haber sido sufi-

ciente para desencadenar el evento (11,12). Esto resalta la necesidad de identificar con mayor precisión los perfiles de pacientes que pueden beneficiarse de estos fármacos sin incrementar el riesgo de complicaciones (13).

En la CAE asociada a iSGLT2, el tratamiento se basa en la reanimación con líquidos intravenosos y la administración de insulina, con particularidades frente a la cetoacidosis diabética “clásica”. Se recomienda el uso precoz de soluciones con dextrosa para mantener glucemias entre 140 y 180 mg/dL minimizando el riesgo de hipoglucemia, junto con infusión de insulina a dosis bajas (≈ 0.05 U/kg/h), con el objetivo principal de suprimir la cetogénesis (14,15). Dado que los iSGLT2 presentan una vida media aproximada de 12 horas y sus efectos pueden persistir durante 48–72 horas tras su suspensión, es fundamental mantener la monitorización estrecha y continuar el tratamiento hasta la resolución completa de la acidosis y la normalización de la brecha aniónica (16).

En ambos casos se aplicó este enfoque, con hidratación intensiva, insulino-terapia intravenosa y suspensión definitiva del iSGLT2, logrando resolución del cuadro. Dada la insulinopenia demostrada y el alto riesgo de recurrencia, se decidió no reintroducir estos fármacos y continuar con esquema de insulino-terapia intensiva y educación estructurada sobre normas de autocuidado en días de enfermedad.

Entre las limitaciones, se destaca la dificultad inicial en reconocer la CAE debido a la ausencia de hiperglucemia significativa, lo que retrasó el inicio del tratamiento. Asimismo, la disponibilidad limitada de estudios inmunológicos y mediciones de péptido C puede dificultar la estratificación del riesgo previo a la prescripción de iSGLT2. Persisten interrogantes sobre la incidencia real de CAE en pacientes con reserva pancreática reducida y sobre las estrategias más costo-efectivas para su identificación temprana. En este contexto, la medición del péptido C, marcador indirecto de la secreción endógena de insulina y, por tanto, de la reserva funcional de las células β pancreáticas, se perfila como una herramienta sencilla y útil para la estratificación del riesgo

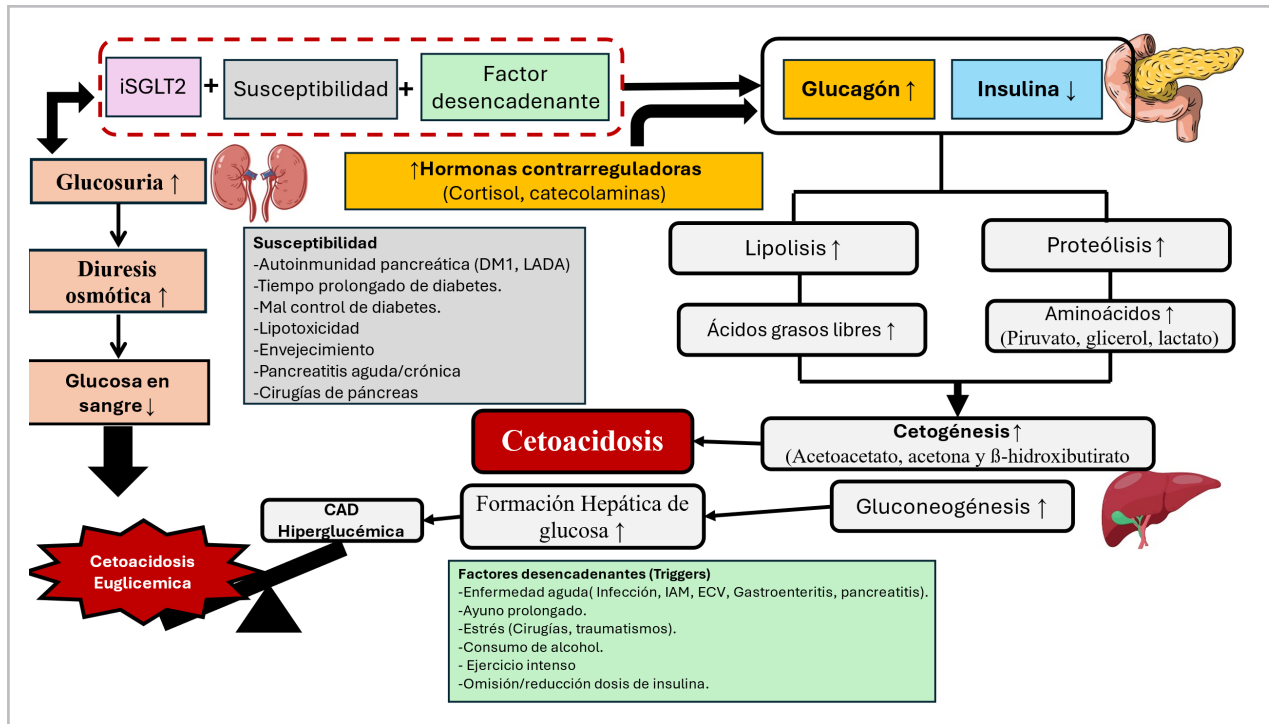


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos de la cetoacidosis euglicémica asociada al uso de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2). iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; IAM: infarto agudo de miocardio; ECV: enfermedad cerebrovascular; CAD: cetoacidosis diabética.

y la selección de candidatas a terapia con iSGLT2. Niveles bajos o indetectables permiten identificar pacientes con deficiencia insulínica significativa, en quienes el uso de estos fármacos se asocia a un mayor riesgo de CAE. Este enfoque es particularmente relevante en pacientes con IMC normal o bajo, diabetes de larga evolución, curso clínico atípico o respuesta subóptima a antidiabéticos orales.(17).

En conjunto, estos casos subrayan la necesidad de una prescripción cuidadosamente individualizada de iSGLT2, basada en la evaluación de la reserva pancreática (péptido C y autoanticuerpos), la vigilancia clínica estrecha y la educación del paciente sobre normas de autocuidado y signos de alarma(18). Un enfoque personalizado permite maximizar los beneficios cardiovasculares y renales de estos fármacos, minimizando el riesgo de complicaciones potencialmente graves como la CAE.

Conclusiones

La cetoacidosis euglicémica asociada a inhibidores de SGLT2, aunque infrecuente, es una complicación potencialmente grave, especialmente en pacientes con reserva pancreática reducida. Estos casos muestran que la deficiencia de insulina, independientemente de su causa, es un determinante clave en su desarrollo y resaltan la importancia de individualizar la indicación de iSGLT2, evaluar la reserva pancreática (péptido C, autoanticuerpos) y educar al paciente sobre signos de alarma. Un enfoque personalizado permite maximizar los beneficios cardiovas-

culares y renales de estos fármacos, reduciendo el riesgo de cetoacidosis euglicémica.

Referencias

1. Adhikari R, Jha K, Dardari Z, Heyward J, Blumenthal RS, Eckel RH, et al. National Trends in Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists by Cardiologists and Other Specialists, 2015 to 2020. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(9):e023811.
2. Rawla P, Vellipuram AR, Bandaru SS, Pradeep Raj J. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2017;2017:17-0081
3. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Euglycemic Ketoacidosis. *Curr Diab Rep.* 2020;20(7):25.
4. Nasa P, Chaudhary S, Shrivastava PK, Singh A. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A missed diagnosis. *World J Diabetes.* 2021;12(5):514–23.
5. Costes S, Bertrand G, Ravier MA. Mechanisms of beta-cell apoptosis in type 2 diabetes-prone situations and potential protection by glp-1-based therapies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10):5303.
6. Chow E, Clement S, Garg R. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT-2 inhibitors. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2023;11(5):e003666.
7. Garnica-Cuéllar JC, Lavallo-González FJ, Magaña-Serrano JA, Almeda-Valdés P, Cetina-Canto JA, Iñiguez JSC, et al. Consensus on the use of iSGLT2 in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Gac Med Mex.* 2022;158(Monografía 1):1–14.
8. Garg R, Sood N, Bansal O, Hoskote A. Euglycemic Ketoacidosis Associated with SGLT-2 Inhibitors in Non-diabetic Patients—A Narrative Review. *J Gen Intern Med.* 2025;40(2):437–42.
9. G-132 Euglycemic Diabetic Ketoacidosis in a Patient on SGLT2 Inhibitor Therapy: A Case Report and Pathophysiological Insights. *Am J Kidney Dis.* 2025;85(4):S42–3.
10. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: From pathophysiology to prevention and management. *Lancet.* 2011;378(9786):169–81.
11. Henry RR, Thakkar P, Tong C, Polidori D, Alba M. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(12):2258–65.

12. **Peters AL, Henry RR, Thakkar P, Tong C, Alba M.** Diabetic ketoacidosis with canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(4):532–8.
13. **Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama H.** The Safety of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Elderly Diabetic Patients. *J Endocrinol Metab*. 2023;13(4):170–3.
14. **Cardona Z, Friedman JG, Kamal N, Oakes DJ, Wallia A, Aleppo G, et al.** Developing a Protocol for Management of Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. *Curr Diab Rep*. 2025;25(1):48.
15. **Jarvis PRE.** Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential pitfall for the emergency physician. *Clin Exp Emerg Med*. 2023;10(1):110–3.
16. **Hoque S, Longo R, Teague P, Kim E.** A case of perioperative euglycemic ketoacidosis in a patient without diabetes: are current guidelines enough? *Perioper Med (Lond)*. 2025;14(1):68.
17. **Maddaloni E, Bolli GB, Frier BM, Little RR, Leslie RD, Pozzilli P, et al.** C-peptide determination in the diagnosis of type of diabetes and its management: A clinical perspective. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(10):1912–26.
18. **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(12):2654–2664.

