

# Avance online de artículo en prensa

## Cetoacidosis diabética e inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2: ¿qué debemos saber?

Esther Álvarez-Rodríguez<sup>1,2</sup>, Pablo Matías Soler<sup>2,3</sup>, Marina Gil Mosquera<sup>2,3</sup>

La cetoacidosis diabética relacionada con los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2) es una complicación muy poco frecuente, pero potencialmente grave. Su diagnóstico no es fácil si no existe una sospecha previa y en su tratamiento es fundamental la administración de insulina a una velocidad de infusión suficiente para inhibir la cetogénesis causante del proceso, junto a la administración concomitante de glucosa en muchos de los casos. Podemos evitar su aparición conociendo qué paciente está en mayor riesgo de desarrollarla antes de prescribir estos fármacos y evitando disminuir las dosis habituales de insulina o la ingesta de hidratos de carbono. Es fundamental además facilitar al paciente la información necesaria sobre posibles factores precipitantes, o cómo detectar y tratar la cetosis en fases tempranas. Una estrategia para su detección precoz en los servicios de urgencias podría ser la realización de cetonemias en el triaje a pacientes en tratamiento con SGLT2.

**Palabras clave:** Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2). Cetoacidosis diabética. Cetoacidosis diabética euglicémica. Acidosis.

### Diabetic ketoacidosis and sodium glucose cotransporter-2 inhibitors: What do we need to know?

Diabetic ketoacidosis related to sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors is a rare but potentially serious complication. Outside of a clinical context that leads to suspicion of diabetic ketoacidosis a priori, the diagnosis is challenging. Treatment requires insulin given at an injection rate able to inhibit the production of ketone bodies, the process causing the problem; glucose must be concomitantly administered in many cases. Diabetic ketoacidosis can be avoided by knowing which patients are at greatest risk for this complication before prescribing SGLT2 inhibitors and by refraining from reducing the patient's usual insulin dose regimen or carbohydrate intake. It is also essential to equip the patient with information, such as possible precipitating factors and how to detect and treat ketosis in its early stages. Emergency departments should test for high ketone body concentrations in blood during the initial evaluation of patients who are on SGLT2 inhibitors.

**Keywords:** Sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors. Diabetic ketoacidosis. Euglycemic ketoacidosis. Acidosis.

### Introducción

En los últimos años estamos asistiendo a un aumento en la prescripción de fármacos inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2). Este aumento probablemente esté en relación con su demostrado beneficio pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) más que con su primigenia indicación como fármacos antidiabéticos<sup>1</sup>. En España están comercializados la dapaglifozina, la empaglifozina, la canaglifozina y la ertuglifozina.

La evidencia publicada los sitúa como los primeros fármacos que disminuyen mortalidad en todo el espectro de IC independientemente de la fracción de eyección, tanto en pacientes diabéticos como en pacientes sin diabetes (DM)<sup>2-5</sup>.

Sin embargo, es fácil esperar que al aumentar las indicaciones y el número de prescripciones de SGLT2, indefec-

tiblemente puedan incrementarse las consultas en urgencias por posibles efectos secundarios o complicaciones, como ocurriría con cualquier otro fármaco. Entre ellas se encuentra la cetoacidosis diabética (CAD), cuya frecuencia es difícil de calcular, aunque se estima entre 0,6 y 2,2 por cada 1.000 pacientes/año en tratamiento con SGLT2<sup>6-8</sup>. Canaglifozina presenta un mayor riesgo con *hazard ratio* (HR) de 3,58, comparado con empaglifozina (HR 2,52) o dapaglifozina (HR 1,86)<sup>9</sup>.

Aun siendo una complicación muy poco frecuente, su potencial gravedad debe generar al urgenciólogo cuestiones como cuáles son los factores que favorecen el desarrollo de esta complicación, si es evitable, cómo diagnosticarla y, sobre todo, si existe alguna singularidad en su tratamiento distinta a la CAD típica del diabético tipo 1.

**Filiación de los autores:** <sup>1</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, España. <sup>2</sup>Grupo de Trabajo SEMES Diabetes, Endocrinología y Metabolismo. <sup>3</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España.

**Correspondencia:** Esther Álvarez-Rodríguez. Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Severo Ochoa. Avenida de Orellana, s/n. 28911 Leganés, Madrid, España.

**E-mail:** diabetes@gruposemes.org

**Información del artículo:** Recibido: 3-7-2023. Aceptado: 17-7-2023. Online: 27-07-2023.

**Editor responsable:** Guillermo Burillo-Putze.

## Fisiopatología de la cetoadicosis

El riesgo de desarrollar una CAD al comenzar un tratamiento con SGLT2 es mayor que al comenzar otros tratamientos antidiabéticos con un HR de 1,91 (IC del 95% entre 1,91 y 4,11) frente a un HR de 1,13 (IC del 95% entre 0,43 y 3)<sup>9</sup>.

El desarrollo de una CAD se precipita cuando existe un déficit absoluto de insulina o de su función, es decir, una disminución de la utilización de hidratos de carbono con un aumento paralelo de las hormonas contrarreguladoras. La hipoinsulinemia favorecerá la lipólisis y la cetogénesis para la obtención de energía buscando, sustratos alternativos a la vía glucosa-insulina deficitaria.

Entre los criterios diagnósticos habituales de CAD se incluyen una glucemia por encima de 250 mg/dl junto con cetónicos por encima de 3 mmol/l, un pH menor de 7,30 y un bicarbonato menor de 15 mEq/l<sup>10</sup>. Sin embargo, una pequeña proporción de las CAD (se estima que entre el 1 y el 7%) cursan con glucemias no tan elevadas<sup>11</sup>. Son situaciones excepcionales en el diabético tipo 1 y se han puesto en relación con otros factores concurrentes como el embarazo, el alcoholismo o un déficit calórico por pérdida urinaria de glucosa favorecida por el aumento de hormonas coninsulares.

Entre los mecanismos de acción de los SGLT2 se encuentra el bloqueo de la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal. En el caso del diabético en tratamiento con SGLT2, excepcionalmente esa glucosuria inducida por el fármaco sumada a una hipoinsulinemia pueden activar la cetogénesis con el desarrollo de CAD, que en un tercio de los casos además cursaría con cifras normales o poco elevadas de glucemia<sup>12</sup>. El tratamiento con SGLT2 aumenta la pérdida urinaria de glucosa, lo que disminuye la disponibilidad de la misma, con lo que existirá un menor estímulo para la secreción de insulina, es decir en conjunto hay menos glucosa y menos insulina. Los diabéticos que tienen mayor riesgo de desarrollar esta complicación serán los que tengan además un déficit de insulina, es decir, el diabético tipo 1 cuando disminuye su dosis de insulina o el diabético tipo 2 con una reserva pancreática pobre y/o una escasa reserva de glucógeno. No obstante, el riesgo es lógicamente mayor en los diabéticos tipo 1 y por esta razón en algunos países se ha limitado la autorización de estos fármacos en este tipo de pacientes.

Señalar que muchos de los casos descritos de diabéticos que desarrollan CAD con SGLT2 se han relacionado con una disminución de la ingesta calórica o de la dosis de insulina, ya que estas situaciones actuarían de mecanismo sinérgico para el desarrollo de la cetogénesis<sup>11,12</sup>.

## Factores precipitantes

El diabético tipo 1 tiene mayor riesgo de desarrollo de CAD con SGLT2 que el diabético tipo 2, pero existen otras condiciones inherentes a estos pacientes diabéticos que les exponen aún más a este riesgo como son el embarazo, la ingesta de alcohol o el uso de drogas, una ingesta baja de hidratos de carbono o las dietas denominadas "cetósicas", la ausencia de educación diabetológica,

el antece lente previo de una CAD, los portadores de bombas de infusión subcutánea continua de insulina, una reducción inadecuada de la dosis de insulina, una dosis alta de SGLT2 o una DM autoinmune latente del adulto (LADA)<sup>11</sup>.

Por otro lado, habitualmente encontraremos un factor precipitante como una enfermedad intercurrente o una infección, vómitos, depleción de volumen, ejercicio intenso, una cirugía, un fallo en la bomba de perfusión subcutánea de insulina o una reducción de la dosis inyectada, así como cambios en las rutinas de ingesta de hidratos de carbono.

El hecho de que en algunos de estos casos la CAD relacionada con los SGLT2 pueda aparecer con cifras prácticamente normales de glucemia, junto con la inespecificidad de los síntomas (náuseas, vómitos, dolor abdominal, sensación disneica con taquipnea), puede dificultar el diagnóstico en un primer momento en Urgencias, lo que nos planteamos si sería necesario protocolizar su búsqueda con una determinación de cetonemia en todos los pacientes en tratamiento con estos fármacos, incluso desde el triaje. Esta acción sería novedosa, ya que de momento no ha sido incluida en ningún protocolo publicado, pero posiblemente adelantaría diagnósticos y por tanto sería beneficiosa para los pacientes.

## Prevención del desarrollo de CAD con SGLT2

A pesar de ser una complicación muy poco frecuente, debemos diseñar estrategias que eviten la aparición de CAD (Tabla 1). En primer lugar, a la hora de la prescripción del SGLT2 es imprescindible identificar a los pacientes que por sus condiciones están en mayor riesgo de desarrollar una CAD, por ejemplo, diabéticos insulino-dependientes o con escasa reserva pancreática y/o escasos almacenes de glucógeno o con alguna de las condiciones precipitantes anteriormente descritas (Tabla 2). Diabéticos tipo 2 que no están en tratamiento con insulina y sin factores precipitantes tienen un riesgo muy bajo de desarrollar CAD<sup>14</sup>.

Los pacientes a los que se les prescriba SGLT2 y que se valoren como "de riesgo", deben recibir una educación diabetológica que incluya la identificación de los síntomas y la detección precoz de cetogénesis por el propio pacien-

**Tabla 1.** Recomendaciones para prevenir el desarrollo de la cetoadicosis diabética relacionada con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2

Selección cuidadosa del paciente al que se le prescriba SGLT2 y valoración de sus factores de riesgo para el desarrollo de una CAD.
Inicio del tratamiento a dosis bajas en pacientes de riesgo.
En pacientes insulino-dependientes, realizar un ajuste apropiado de la dosis de insulina evitando la insulinopenia.
Facilitar una educación diabetológica que incluya:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Búsqueda de síntomas de CAD y detección de cuerpos cetónicos, sobre todo si se modifica la dosis de insulina habitual.</li> <li>• Procedimiento a seguir en caso de aparición de cuerpos cetónicos.</li> <li>• Información completa acerca de las situaciones predisponentes.</li> <li>• Incidir en la importancia de mantener una dieta con una cantidad apropiada de hidratos de carbono, evitando ayunos prolongados.</li> </ul>
CAD: cetoadicosis diabética; SGLT2: Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2.

**Tabla 2.** Condiciones que implican un mayor riesgo de desarrollo de cetoadicidosis

DM tipo 1.
Sospecha de DM tipo LADA (debut en la edad adulta temprana, con IMC < 25 kg/m <sup>2</sup> , que ha requerido insulina también en edad temprana).
DM tipo 2 en tratamiento con insulina.
DM tipo 2 de larga evolución con mal control habitual y escasa adherencia al tratamiento.
DM tipo 2 con algún precipitante como ayunos prolongados, dietas pobres en carbohidratos, abuso de alcohol, reducción de dosis de insulina,...
DM: diabetes; IMC: índice de masa corporal.

te. Se recomienda además que comiencen con dosis menores de SGLT2<sup>11</sup> y que en las primeras semanas se realicen cetonecias incluso aunque no presenten síntomas, ya que se ha observado que en la mayoría de los casos la CAD aparece en los 2 primeros meses desde el inicio del tratamiento<sup>15</sup>.

Se han redactado protocolos de ayuda al paciente diabético tipo 1 que detecte cetosis para evitar el desarrollo de una CAD<sup>16</sup>. Las medidas que se recomiendan en estos protocolos serían también aplicables en este caso a diabéticos tipo 2. En función del nivel de cetonecia, además de suspender el tratamiento con SGLT2 en ese momento hasta nueva valoración, se recomienda ingerir entre 15-30 g de hidratos de carbono de absorción rápida y administrar un bolo de insulina<sup>12</sup>.

Una vez establecido el tratamiento con SGLT2, se recomienda su suspensión antes de cirugías programadas o con enfermedades agudas intercurrentes que precisen hospitalización, aunque aún se necesitan más datos en este aspecto, ya que los SGLT2 tienen potencialmente la capacidad de reducir el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la actividad simpática, lo que podría ser beneficioso en alguna patología aguda<sup>17,18</sup>. De hecho puede valorarse su mantenimiento en algunos casos de hospitalizaciones por IC con unos criterios de estabilidad concretos, por su demostrado beneficio en esta patología<sup>19</sup>. Debe interrumpirse también el tratamiento en situaciones de ayuno o antes de realizar un ejercicio físico intenso<sup>20</sup>.

Apuntar que debemos tener un especial cuidado en evitar que reduzcan su dosis de insulina si no está indicado, así como informarles de la necesidad de realizarse controles para la detección de cuerpos cetónicos cada vez que cambien su tratamiento o durante enfermedades intercurrentes<sup>14</sup>.

La aparición de un episodio de CAD relacionada con SGLT2, no necesariamente contraindica la reintroducción posterior de nuevo del fármaco, sobre todo si ha quedado identificado el factor precipitante de la misma y el paciente puede recibir una formación específica en la prevención y manejo de la cetosis<sup>21</sup>.

### Tratamiento de la CAD relacionada con SGLT2

El manejo de la CAD relacionada con SGLT2 es en esencia similar al de la CAD del diabético tipo 1. Ambas precisarán de la administración de fluidos, insulina y glucosa, además del tratamiento de la causa precipitante. En ambas, además, durante el tratamiento se ha de monitori-

zar estrechamente el estado volémico y las cifras de potasio, entre otros iones.

La particularidad del tratamiento de la CAD relacionada con SGLT2 ocurre cuando en el momento del diagnóstico los niveles de glucemia son normales o no sobrepasan cifras de 250 mg/dl. La administración de insulina es vital para inhibir la cetogénesis y debe hacerse cuanto antes. No obstante, las CAD euglucémicas obligan a realizar un aporte de glucosa temprano que evite el desarrollo de hipoglucemia con la perfusión de insulina intravenosa (iv). Este concepto es fundamental, ya que un aporte insuficiente de insulina, en cualquier CAD, impedirá que se resuelva la cetonecia y la acidosis<sup>11</sup>.

Podemos distinguir 3 fases en el tratamiento de la CAD: fase 1 de estabilización del paciente con corrección de la acidosis y la deshidratación, fase 2 de mantenimiento de las medidas hasta que se resuelva la cetogénesis y la fase 3 de resolución con retirada progresiva de medidas iv e inicio de insulina subcutánea (sc) e ingesta oral de hidratos de carbono. En la primera fase de estabilización, se iniciará una rehidratación intensiva a un ritmo de entre 250 y 500 ml/h, si no existe contraindicación para esta velocidad de infusión de fluidoterapia (por ejemplo, en pacientes cardiopatas en los que debe realizarse con control del estado volémico). Si no hubiese hiperglucemia inicial el grado de deshidratación sería menor que en una CAD que sí la tuviera, ya que es la diuresis osmótica que produce es la que provoca la deshidratación.

Simultáneamente a la fluidoterapia y en ausencia de hipopotasemia, debe comenzarse cuanto antes la perfusión de insulina iv, a un ritmo de 0,1 UI/kg/h (habitualmente 6-8 UI/h). En muchos protocolos para el manejo de la CAD, se recomienda ajustar la velocidad de infusión de la insulina basándose en algo tan accesible y fácil como es la comprobación de una reducción de glucemia entre 50 y 100 mg/dl cada hora<sup>10,22</sup>. Sin embargo, en el caso de las CAD euglucémicas en las que vayamos a necesitar un aporte concomitante iv de glucosa no va a ser el descenso de la glucemia lo que nos guíe, sino que el ajuste de la velocidad de la perfusión de insulina debe hacerse en base a la comprobación del descenso de cuerpos cetónicos con dicho tratamiento insulínico. Esto se debe a que el objetivo del tratamiento es la inhibición de la cetogénesis, más que la normalización de la glucemia. Si los cuerpos cetónicos no descienden, se debe aumentar la velocidad de infusión de insulina<sup>23</sup> y si fuera necesario además se debería aumentar el aporte de glucosa para mantener esa dosis de insulina. Se prefiere que la medición de cuerpos cetónicos sea en sangre donde el β-hidroxiacetato (βOHB) será predominante y no en orina, donde detectamos el acetoacetato proveniente de la conversión de βOHB para su eliminación y que de hecho aumenta cuando se trata la CAD y se eliminan cuerpos cetónicos en orina<sup>9</sup>. En los pacientes con niveles de potasio normales, mientras estemos administrando insulina debemos administrar además potasio para evitar su descenso en sangre.

Es fundamental señalar que en el manejo de la CAD relacionada con SGLT2 se ha de administrar un aporte sufi-

cente de insulina. Si la glucemia es menor de 200 mg/dl, aunque se puede optar por reducir la velocidad de infusión de insulina, ésta debe ser suficiente para que se inhiba la cetogénesis y descendan los valores de cuerpos cetónicos. En estos casos será necesario el aporte concomitante de dextrosa a un ritmo suficiente para mantener la perfusión de insulina al menos a 0,05 UI/kg/h sin provocar hipoglucemia. Es la administración de insulina la que resolverá la CAD, inhibiendo la cetogénesis, y por ello la importancia de mantener esta perfusión a un ritmo suficiente.

La perfusión de insulina (y la administración de glucosa, fluidoterapia y potasio) ha de mantenerse el tiempo necesario para que se inhiba la cetogénesis y se resuelva la acidosis metabólica (fase de mantenimiento). Al igual que en la CAD clásica del diabético tipo 1, aunque se haya resuelto la acidosis y los cuerpos cetónicos sean negativos, además no debe retirarse la insulina iv hasta 2 horas después de haber administrado insulina sc y comenzado la ingesta oral de hidratos de carbono (fase de resolución)<sup>10</sup>.

Un tema controvertido es la necesidad de aporte de bicarbonato. No se recomienda su administración en CAD porque no existe evidencia clara que demuestre beneficios clínicos y de hecho se han comunicado posibles efectos secundarios (interferencia en el aclaramiento renal de cetonas con empeoramiento paradójico de la acidosis, riesgo de hipopotasemia o de edema cerebral)<sup>24</sup>.

La creencia de que las CAD relacionadas con SGLT2 precisan de más tiempo de resolución y del aporte de

grande cantidades de bicarbonato probablemente estén más en relación con un aporte insuficiente de insulina y glucosa que consigan detener la cetogénesis y corrijan la acidosis. En este sentido necesitaríamos más datos que lo corroboraran.

## Conclusiones

La generalización del tratamiento con SGLT2 nos obliga a estar preparados para diagnosticar sus posibles efectos adversos. Aunque podamos tener la impresión de que los episodios de CAD relacionados con SGLT2 estén aumentando, debemos recordar que es una complicación rara y evitable.

La posibilidad de que la cetoacidosis aparezca con glucemia normal nos hace plantearnos la indicación de protocolizar la realización de cetonemia en el triaje a usuarios de estos fármacos que presenten síntomas compatibles o incluso de manera rutinaria. El conocimiento de los precipitantes nos ayudará a su prevención y es necesario implicar al paciente en el manejo de los mismos y en la detección temprana y tratamiento de la cetosis.

El objetivo del tratamiento es la inhibición de la cetogénesis que conseguiremos con la administración de insulina, evitando la hipoglucemia con la administración concomitante de glucosa. Ha de prescribirse además potasio para evitar el desarrollo de hipopotasemia y es fundamental la fluidoterapia intensiva. La administración de bicarbonato no parece tener un papel beneficioso.

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación con el presente artículo.

**Financiación:** Los autores declaran la no existencia de financiación en relación con el presente artículo.

**Responsabilidades éticas:** Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes, acuerdo de publicación y cesión de derechos de los datos a la Revista Española de Urgencias y Emergencias.

**Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.**

## BIBLIOGRAFÍA

- Llorens P. Uso precoz de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en pacientes con insuficiencia cardiaca atendidos en urgencias. *Rev Esp Urg Emerg.* 2023;2:164-9.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-726.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:e263-421.
- Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved

Ejection Fraction. *Circulation.* 2021;144:1284-94.

- Solomon SD, McMurray JVV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022;387:1089-98.
- Colacci M, Fralick J, Odutayo A, Fralick M. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Risk of Diabetic Ketoacidosis Among Adults With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Diabetes.* 2022;46:10-15.e2.
- Liu J, Li L, Li S, Wang Y, Qin X, Deng K, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:1619-27.
- Douros A, Lix LM, Fralick M, Dell'Aniello S, Shah BR, Ronksley PE, et al; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Diabetic Ketoacidosis: A Multicenter Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173:417-25.
- Wang et al. - 2017 - Incidence of diabetic ketoacidosis among patients .pdf [Internet]. (Consultado 16 Julio 2023). Disponible en: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0168822716318629.pdf?locale=es\\_ES&searchIndex=](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0168822716318629.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)
- Álvarez-Rodríguez E, Fernández MA, Sastre ZC, Mínguez IG, Cardona CC, Arribas AJ, et al. Recomendaciones de manejo de la diabetes, de sus complicaciones metabólicas agudas y de la hiperglucemia relacionada con corticoides en los servicios de urgencias. *Emergencias.* 2016;28:400-17.

- Modi A, Agrawal A, Morgan F. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Review. *Curr Diabetes Rev.* 2017;13:315-21.
- Musso G, Saba F, Cassader M, Gambino R. Diabetic ketoacidosis with SGLT2 inhibitors. *BMJ.* 2020;m4147.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Paschetta E. Efficacy and safety of dual SGLT 1/2 inhibitor sotagliflozin in type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2019;1328.
- 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.
- Dizon S, Keely EJ, Malcolm J, Arnaout A. Insights Into the Recognition and Management of SGLT2-Inhibitor-Associated Ketoacidosis: It's Not Just Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. *Can J Diabetes.* 2017;41:499-503.
- Danne T, Garg S, Peters AL, Buse JB, Mathieu C, Pettus JH, et al. International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Treated With Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. *Diabetes Care.* 2019;42:1147-54.
- Dhatariya K. Initiation and Continuation of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Hospital Inpatients: Ready for Prime Time? *Diabetes Care.* 2022;45:2806-7.
- Khunti K, Ruan Y, Davies J, Field BCT, Harris S, Kosiborod M, et al. Association Between SGLT2 Inhibitor Treatment and Diabetic Ketoacidosis and Mortality in People With Type 2 Diabetes Admitted to Hospital With COVID-19. *Diabetes Care.* 2022;45:2838-43.
- Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Co-

- Ins S, Kossovski M, Biagus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med.* 2022;28:568-74.
20. Long B, Lentz S, Koyfman A, Gottlieb M. Euglycemic diabetic ketoacidosis: Etiologies, evaluation, and management. *Am J Emerg Med.* 2021;44:157-60.
21. Handelsman Y, Henry P, Flookerstein Z, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Lishchinsky et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the association of SGLT-2 and diabetic ketoacidosis. *Endocr Pract.* 2016;22:753-62.
22. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1335-43.
23. Long B, Willis GC, Lentz S, Koyfman A, Gottlieb M. Evaluation and Management of the Critically Ill Adult With Diabetic Ketoacidosis. *J Emerg Med.* 2020;59:371-83.
24. Chua HR, Schneider A, Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis - a systematic review. *Ann Intensive Care.* 2011;1:23.

Avance online de artículo en prensa