



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim



Euglycemic diabetic ketoacidosis

Leonid Barski^{a,*}, Tamar Eshkoli^b, Evgenia Brandstaetter^a, Alan Jotkowitz^a

^a *Department of Internal Medicine F, Soroka University Medical Center, Beer-Sheva, Israel*

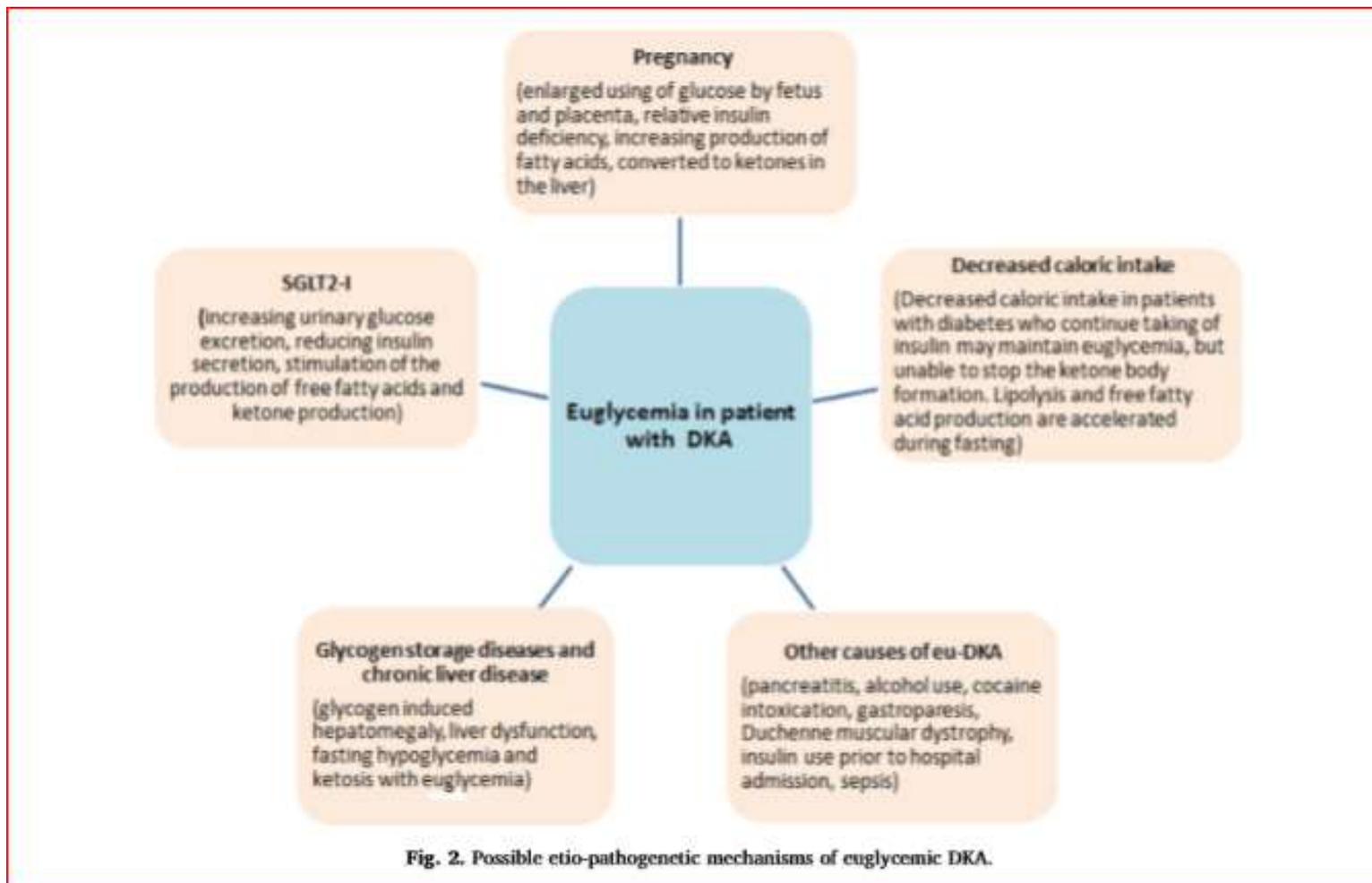
^b *Endocrinology Unit, Soroka University Medical Center, Beer-Sheva, Israel*



- La cetoacidosis diabética : Emergencia potencialmente mortal . DM tipo 1 y tipo 2. **Tríada: hiperglucemia, acidosis metabólica y cetonemia por brecha aniónica.**
- Clasificaciones más aceptadas : Sociedades Británicas de Diabetes para el tratamiento de la cetoacidosis diabética y los criterios de diagnóstico propuestos por la ADA, el nivel de glucosa en sangre para el diagnóstico de CAD es **superior a 200 mg** o **más de 250 mg / d** respectivamente .
- En 1973 Munro et al. describió una nueva entidad llamada **DKA euglucémica.**
 - Serie de 211 episodios de descompensación metabólica diabética, 37 tenían cetoacidosis euglucémica severa (glu <300 mg / 100 ml y HCO₃ en plasma < 10 mEq).
 - Jóvenes diabéticos insulino dependientes, (1 no dgco previo) .
- Grados leves de glucemia (**<200 mg / dl**), lo que puede generar retraso en dgco y tto con imptes consecuencias metabólicas adversas .
- **No** necesariamente asociado con **manifestaciones típicas** como la deshidratación, 2ª a hiperglucemia marcada.
- **Acidosis metabólica** severa: potencialmente mortal.

CAUSAS

- SGLT2
- Embarazo
- Disminución de ingesta calórica
- OH, cocaína.
- Insulinodependencia
- Pancreatitis, sepsis
- Enfermedad hepática y cirrosis



Patogenia de Eu-DKA

- El control glucémico : equilibrio entre los niveles de insulina y los niveles de hormonas contrarreguladoras como el glucagón, la HG, los glucocorticoides y CA, (> producción de glucosa hepática, una disminución de la sensibilidad periférica a la insulina y la hiperglucemia).
- La CAD: deficiencia de insulina absoluta o relativa en asociación con niveles aumentados de hormonas contrarreguladoras.
- Exposición a un **factor desencadenante** de DKA , en **ayunas** y con **tto con insulina**: agotamiento hepático de glucógeno, produciendo menor de glucosa
- **Lipólisis y producción de ácidos grasos, y en exceso de cuerpos cetónicos** .
 - ✓ La cetosis: restricción de carbohidratos con oxidación de grasas para la producción de energía.
 - ✓ La deficiencia absoluta de insulina se correlaciona con un incremento de lipólisis
 - ✓ Descomposición de los TG: glicerol y niveles circulantes altos de ácidos grasos libres.
 - ✓ Oxidación de los ácidos grasos libres en el hígado y la producción de cuerpos cetónicos.
- El aumento de **glucagón reduce** los niveles hepáticos de **malonil coenzima A** , 1^a enzima limitante de la velocidad en la síntesis de novo de ácidos grasos.
 - **Carnitina O-palmitoiltransferasa** 1, promoviendo transesterificación de acil carnitina grasa y la oxidación de ácidos grasos libres a cuerpos cetónicos (acetoacetato y β -hidroxibutirato).

- El metabolismo y el aclaramiento de los cuerpos cetónicos está disminuido en estados de DKA.
- Acidos fuertes - acidosis metabólica .
- Deficiencia de insulina y la resistencia a la insulina son más leves.
- El **aclaramiento de glucosa renal es dos veces mayor** con eu-DKA que con DKA .
- El mecanismo subyacente:
 - Disminución de la producción hepática de glucosa en ayuno
 - Mayor excreción urinaria de glucosa (hormonas contrarreguladoras) razón más común.

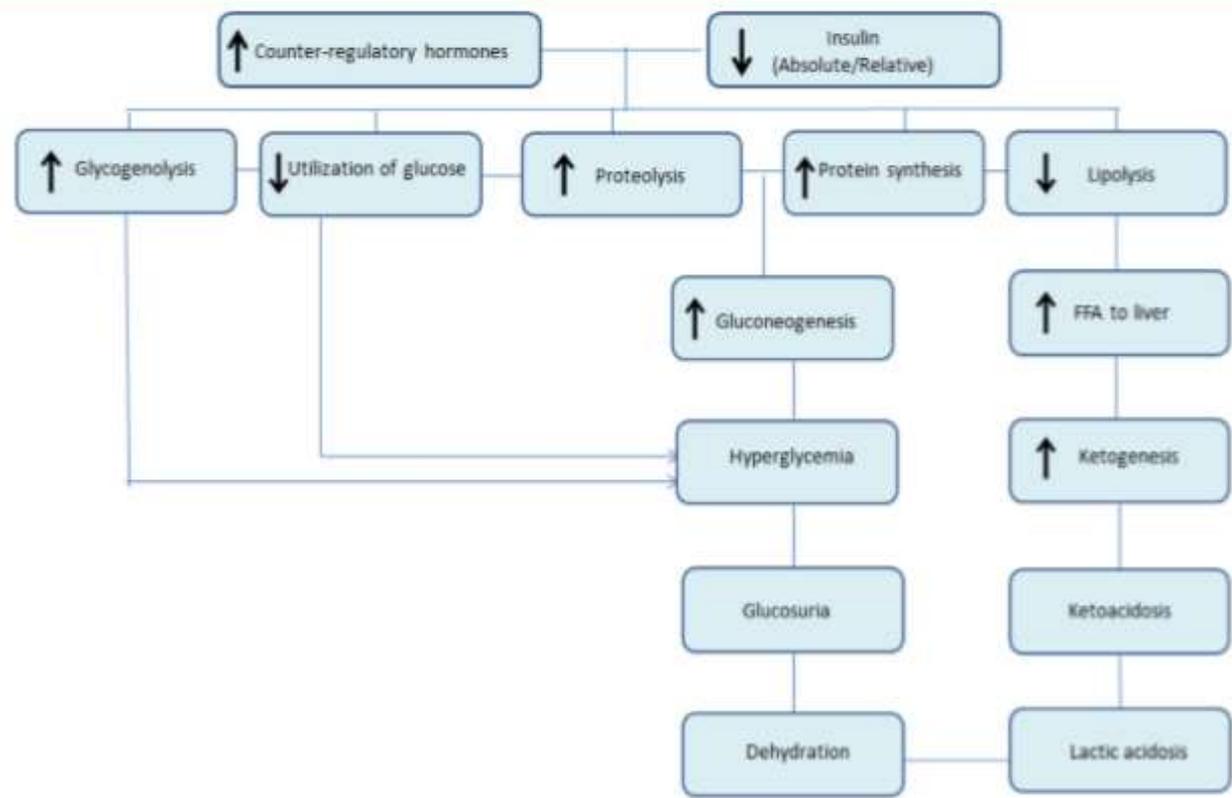


Fig. 1. Pathogenesis of DKA.

Causas comunes de eu-DKA

Embarazo

- Complicación grave madre y feto. Embarazo tardío en mujeres con **DM tipo 1** , menos tipo 2, DM gestacional.
 - **1 al 3%** de las mujeres embarazadas con **intolerancia a la glucosa** .
 - **Niveles de glucosa en sangre más bajos** que mujeres diabéticas no embarazadas .
 - Estado propenso a la cetosis . Estado relativo de hambre acelerada, 2º Y 3º trimestre.
-
- ❑ El feto y la placenta usan grandes cantidades de glucosa como fuente de energía, y provoca disminución de glu materna en ayunas. Deficiencia relativa de insulina: aumento en la producción de ácidos grasos libres.
 - ❑ Mecanismos que inducen **resistencia a la insulina e hiperglucemia en el embarazo**: hormonas contrarreguladoras habituales (progesterona, estrógeno, lactógeno placentario humano y secreción de TNF- α) .
 - ❑ **2º Y 3º trimestre aumenta metabolismo del feto** a base de glucosa y acentúa su proceso anabólico mediante el crecimiento. El metabolismo materno entra en un proceso catabólico (glucosa al feto a través de la placenta), utilizando la grasa como combustible principal.
 - ❑ La **alcalosis respiratoria** aumenta la excreción urinaria de bicarbonato, reduciendo la capacidad de modificar pH . Esto conduce a cetoadicosis diabética euglucémica en el embarazo.
 - Estudio: glucosa en plasma de <200 mg / dL en 4 de las 11 pacientes diabéticas embarazadas (36%), 10 (90%) de las cuales presentaron náuseas, vómitos y disminución de la ingesta calórica. Los niveles de glu casi normales no son suficientes para evitar la cetoadicosis diabética.

Eu-DKA inducida por inhibidores de SGLT2

- Fármacos hipoglucemiantes orales recientes para DM tipo 2 que evitan la reabsorción de glucosa de la orina en el riñón proximal.
 - Perfil clínico favorable- amplio uso.
 - DM tipo 2, las tasas de incidencia estimadas de DKA: 0,52 y 0,76 por 1000 pacientes-año para 100 y 300 mg de **canagliflozina**.
- < 0.1% en pacientes tratados con **empagliflozina** .

- SGLT2i provoca glucosuria, lo que a su vez reduce la secreción de insulina de las células β pancreáticas.
- La disminución de los niveles de insulina en circulación : estimulación de la producción de ácidos grasos libres.
- La insulina estimula la actividad de la acetil-CoA carboxilasa, que produce malonil-CoA, un potente inhibidor de la carnitina palmitoil-transferasa-I (CPTeI).
- Evidencia reciente presencia de SGLT2 en las células α pancreáticas. Estimulación de secreción de glucagón de las células α , y también cetogénesis, la gluconeogénesis y la glucogenólisis y mayor reducción de la relación insulina-glucagón.
- La presentación hiperglucémica o euglucémica de DKA en la DM tipo 2 depende del equilibrio entre la producción endógena de glucosa y el aclaramiento renal .

▪ **Factores de riesgo para eu-DKA con SGLT2i :**

- DM autoinmune latente de la edad adulta (LADA)
- Cirugía
- Dietas bajas en carbohidratos
- Retirada de insulina o reducción de la dosis
- Enfermedad médica aguda.

En una revisión, se analizaron 46 informes de casos de pacientes con CAD asociada a SGLT2i .

- ❖ 24 tenían DM 2
- ❖ 2 pacientes tenían diabetes pancreática (tipo 3c)
- ❖ 15 tenían DM tipo 1
- ❖ 5 tenían diabetes autoinmune latente en la edad adulta. (LADA).
- ❖ 32 (70%) de los 46 pacientes tenían CAD euglucémica
- ❖ 13 de los 24 pacientes con DM 2 estaban tomando insulina y / o una sulfonilurea

Los precipitantes comunes de DKA:

- Reducción u omisión inadecuada de insulina
- Cirugía bariátrica
- OH
- Ejercicio físico
- Restricción dietética (bajo consumo de carbohidratos)

Eu-DKA en pacientes con ingesta calórica disminuida y después de cirugía bariátrica

- Generalmente debido a náuseas o vómitos causados por una enfermedad precipitante o por el empeoramiento de la cetoacidosis.
- Cantidades suficientes de insulina para mantener la euglucemia, pero no para detener la formación de cuerpos cetónicos .
- Pacientes:
 - Hº de bomba de insulina fallida 2 días antes de la admisión y la disminución de la ingesta de alimentos
 - ITU: náuseas debido a la infección.
 - Depresión severa: inanición .
- La **cirugía bariátrica** está aumentando en pacientes con DM. **1/4** pacientes con DM tipo 1 después de la cirugía.
 - Pacientes especialmente en riesgo de CAD, ya que experimentan ayuno prolongado perioperatorio.
 - Mujer DM 1 de 43 años desarrolló eu-DKA en postoperatorio
 - Mujer que interrumpió Canagliflozina 24 h antes de la cirugía.

Eu-DKA en pacientes con enfermedades de almacenamiento de glucógeno y enfermedad hepática crónica

- Tnos almacenamiento de glucógeno, así como enf. hepática crónica que resulta en una disminución de las reservas de glucógeno.
- La enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo VI (enfermedad de Hers) causada por la **deficiencia de la fosforilasa de glucógeno hepático**, herencia AR y tenía las mutaciones del gen PYGL.
- Hepatomegalia inducida por glucógeno, disfunción hepática, hipoglucemia en ayunas y cetosis con euglucemia .

Otras causas de eu-DKA

- **Pancreatitis aguda**
- **Consumo excesivo de alcohol**
- **Intoxicación por cocaína**
- **Gastroparesia**
- **DM tipo 1 y tipo 2 y distrofia muscular de Duchenne .**

Diagnóstico diferencial

- Los DM pueden estar en riesgo de desarrollar acidosis por afecciones que también se observan en pacientes sin DM, y es esencial distinguir entre eu-DKA no diabético y eu-DKA.
 - 1º Hambre prolongada, consumo excesivo de alcohol, sobredosis de salicilatos, ADT, acidosis láctica, y acidosis tubular renal
 - 2º Proceso fisiopatológico complejo específico para individuos con deficiencia severa de insulina
- **La cetoacidosis por inanición**
 - Evaluación clínica (enfermedad intercurrente actúe como un precipitante para eu-DKA, y la inanición resultado de la enfermedad intercurrente)
 - Bicarbonato sérico en la cetosis de inanición no suele ser inferior a 18 mEq / l.
 - Ambas comparten normogluceemia relativa como resultado de un ayuno prolongado .
- **La cetoacidosis alcohólica** pacientes que dependen del alcohol para suministro de carbohidratos y no se puede consumir debido a síntomas como náuseas, vómitos o dolor abdominal.
 - Acidosis metabólica con un aumento de la producción de anión gap .
 - AKA se caracteriza por el sesgo significativo hacia **β -hidroxibutirato** en comparación con acetoacetato, (aumento rx NADH / NAD).

Recomendaciones para el manejo de pacientes con eu-DKA

- Retrasos en el reconocimiento o diagnóstico y un tratamiento
- ❖ **Diagnóstico difícil**, de exclusión.
- ❑ **Descartar otras formas** de cetoacidosis causas acidosis metabólica con aumento de anión gap como la acidosis láctica, alcoholes séricos tóxicos (metanol, etilenglicol, etc.), toxicidad a fármacos, ingestión de paraldehído y fracaso renal.

- ❖ **Manejo de eu-DKA es simple y similar** al manejo de DKA. El pilar principal del tto:
 - ❑ Corrección rápida de la deshidratación y anomalías electrolíticas.
 - ❑ Goteo de insulina solución dextrosa hasta que niveles de bicarbonato se normalizan . Se requiere una mayor administración de glucosa (10 o 20%) para facilitar la admon concomitante de cantidades grandes de insulina.

- ❖ **Prevenir** la ocurrencia de la DKA en situaciones relevantes.
 - Manejo cuidadoso de la DM en **mujeres embarazadas**, último trimestre.

 - **SGLT2i** se prescriba adecuadamente y evitar en cualquier situación precipitante DKA (enfermedad aguda, cirugía, deshidratación, consumo excesivo de OH).
 - ❑ Suspenderse 3 días antes de P. quirúrgicos mayores o durante los Pº de enfermedad aguda .
 - ❑ Hidratación suficiente y la ingesta adecuada de carbohidratos mientras usan SGLT2i.
 - ❑ Evitar su uso en pacientes que no pueden tolerar la ingesta de alimentos por vía oral, perioperatoriamente.



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim



Original Article

Tramadol- and codeine-induced severe hyponatremia: A Swedish population-based case-control study



Henrik Falhammar^{a,b,*}, Jan Calissendorff^{a,b}, Jakob Skov^a, David Nathanson^{b,c,d},
Jonatan D. Lindh^c, Buster Mannheimer^d

^a Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

^b Department of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

^c Department of Medicine, Karolinska University Hospital Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

^d Department of Clinical Science and Education, Södersjukhuset AB, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

* Department of Laboratory Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Karolinska University Hospital Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

- Hasta un **30%** de todos los pacientes ingresados afectados por hiponatremia
- La hiponatremia puede causar **síntomas leves**, no específicos, como letargo, agitación y confusión, pero también *síntomas graves* , como convulsiones, coma y muerte debido a edema cerebral .
- Hiponatremia leve entre 130 y 135 mmol / L, moderada entre 125 y 129 mmol / L y severa (profunda) <125 mmol / L . Hiponatremia sintomática moderada o grave,
- Diuréticos **tiazídicos, antidepresivos, antiepilépticos y antipsicóticos**
 - ❑ El tramadol : opioide sintético débil de acción central ampliamente utilizado con acciones monoaminérgicas similares IRSN
 - ❑ La codeína, (dolor leve a moderado), es un profármaco para el cual el efecto farmacológico depende de la O-desmetilación de la morfina.
- Informes ocasionales de casos han indicado que tramadol como la codeína puede causar hiponatremia.
- El mecanismo para el tramadol como codeína bien se cree en el SIADH.
- Un mecanismo adicional puede ser la inhibición de la recaptación de Na y Serotonina, aumentando el riesgo de SIADH en analogía con el riesgo asociado al tto con ISRS e IRSN.

- Estudio reciente poblacional: **Tramadol** se asoció con > riesgo de hospitalización por hipoNa en comparación con la codeína en los 1º 30 días de uso. La codeína puede ser preferible en pacientes propensos. Evidencia sigue siendo insuficiente.
- ***El objetivo de este estudio fue investigar la asociación entre el tratamiento con tramadol o codeína y la hospitalización por hiponatremia. Diferencias entre recién iniciado o crónico y asociación temporal.***

Métodos

- Estudio retrospectivo de casos y controles utilizó la población general sueca.
- Todas las hospitalizaciones y visitas ambulatorias están codificadas por los médicos asistentes en Suecia utilizando los códigos de Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión (ICD10).
- **Casos:** ≥ 18 años hospitalizados con dgco hiponatremia, o SIADH entre el **1 de octubre de 2005 y el 31 de diciembre de 2014.**
- Cada caso identificaron al azar 4 controles emparejados por edad, sexo y municipio sin diagnóstico previo de hiponatremia (desde el 1 de enero de 1997)

Table 1
Variables included in the multiple logistic regression analysis and their definition.

Variables	Codes
	ATC codes beginning with
Drugs of primary interest	
Tramadol	N02AX02
Cocaine	R05DA04, N02AA59, N02AJ06, N02AJ07, N02AJ08, N02AJ09, N02BE51
Antiepileptic drugs	
Carbamazepine	N03AF01
Oxcarbazepine	N03AF02
Phenytoin	N03AB02
Valproate	N03AG01
Lamotrigine	N03AX09
Levetiracetam	N03AX14
Gabapentin	N03AX12
Diuretics and drugs on the renin-angiotensin system	
Furosemide	C03C
Thiazides	C03A, C09BA, C09DA, C03EA
Agents acting on the renin-angiotensin system	C09
Antibiotics	
Fluoroquinolones	J01MA
Macrolides	J01FA
Trimethoprim sulfamethoxazole	J01EE
Antidepressants	
SSRIs	N06AB
Tricyclic antidepressants	N06AA
Other antidepressants	N06AX
Other drugs	
Amiodarone	C01BD01
Desmopressin	H01BA02
Proton pump inhibitors	A02BC, A02BD06
Antipsychotics (including lithium)	N05A
NSAIDs	M01AA, M01AB, M01AC, M01AE, M01AG, M01AH, M01AX01, N02AJ08, N02AJ19
	ICD10 codes beginning with

Renal diseases	
Renal insufficiency	N17-19, procedure codes DR016, DR024, KAS00, KAS10, KAS20
Infections	
Sepsis	A41
Pneumonia	J18
Meningitis	G00-G07
Heart and vascular diseases	
Ischemic heart disease	I20-25
Congestive heart failure	I50
Cerebrovascular diseases	I60-64, I69
Gastrointestinal diseases	
Pancreatic disease	K85, K860-1
Inflammatory bowel disease	K50-51
Liver diseases	K70-77 Procedure codes JJB, JJC
Other diseases	
Hypothyroidism	E03, E06.3
Malnutrition	E43.9, E41.9
COPD	J44
Pulmonary embolism	I26
Malignancy	C
	Combination of ATC- and ICD10 codes, each beginning with
Alcoholism	ATC: N07BB03, N07BB04, N07BB01, N07BB05, N07BB ICD10: E244, F10, G312, G621, G721, I426, K292, K70, K860, O354, P043, Q860, T51, Y90-91, Z502, Z714
Adrenal insufficiency	ATC: H02AA, H01BA ICD10: E27.1, E27.2, E27.3, E27.4, E25
Diabetes mellitus	ATC: A10 ICD10: E10-E14
Socioeconomic factors	
Education	Increasing levels of education from 1 to 6, continuous variable

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Variables	Codes
Income	Income in Swedish crowns during 1 year, continuous variable
Unemployment	Number of days, continuous variable
Proxy for frailty	
Drug use	Number of dispensed drugs 90 days prior to index date, categorised into < 4, 4-7, 8-12 and > 12 drugs
Duration of hospitalization	≥ 3 days

SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors. NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs. COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

- Posibles factores de confusión: se utilizaron códigos ICD10, códigos de Química Terapéutica Anatómica (ATC) y parámetros de la base de datos de integración longitudinal para el seguro de salud y el registro de estudios de mercado laboral (LISA)
- La **exposición al tramadol o la codeína** : se definió como dispensación dentro de los **90 días anteriores a la fecha índice** .
- En los controles: la fecha índice era la fecha de hospitalización de su caso.
- Usaron **tramadol tabletas de 50 mg** (81,6%) y **codeína de 60 mg** (96,8%).
- Los tnos concurrentes se controlaron desde el 1 de enero de 1997 hasta la fecha índice.
- Enfermedades infecciosas durante los 90 días previos al ingreso.
- **Tto recientemente iniciado**: 90 días anteriores a la fecha índice y al menos 12 meses sin exposición antes de eso.
- **Tto crónico de tramadol o codeína** : una o más dispensaciones en el período de 91 a 454 días previos.

Análisis estadístico

- Las asociaciones entre hospitalización por HipoNa y tramadol o codeína se analizaron mediante **regresión logística univariable y multivariable**.
- Las asociaciones entre tramadol o codeína e hiponatremia que requiere hospitalización en casos y controles se informaron como odds ratios (OR) no ajustados y ajustados (para posibles factores de confusión), con IC del 95% $P < 0,05$ estadísticamente significativos.

Asociación entre la exposición al tramadol o la codeína y la hospitalización por hipoNa .

- **OR no ajustado (IC 95%)** para la hospitalización debido a la hiponatremia fue **2,45 para Tramadol y 3,19 para Codeína.**
- Después del ajuste por factores de confusión, el riesgo disminuyó (**OR ajustado: 1,17 y 1,14 respectivamente**).
- **Inicio de tto con Tramadol y Codeína mostró una asociación significativa con la hospitalización por hipoNa** (OR ajustada: 2,34 y 2,20).
- Pacientes **tratados > 90 días**, el OR ajustado reveló un menor riesgo de hipoNa con Tramadol y > riesgo no significativo para Codeína (OR ajustado 0.70 y 1.14 respectivamente).

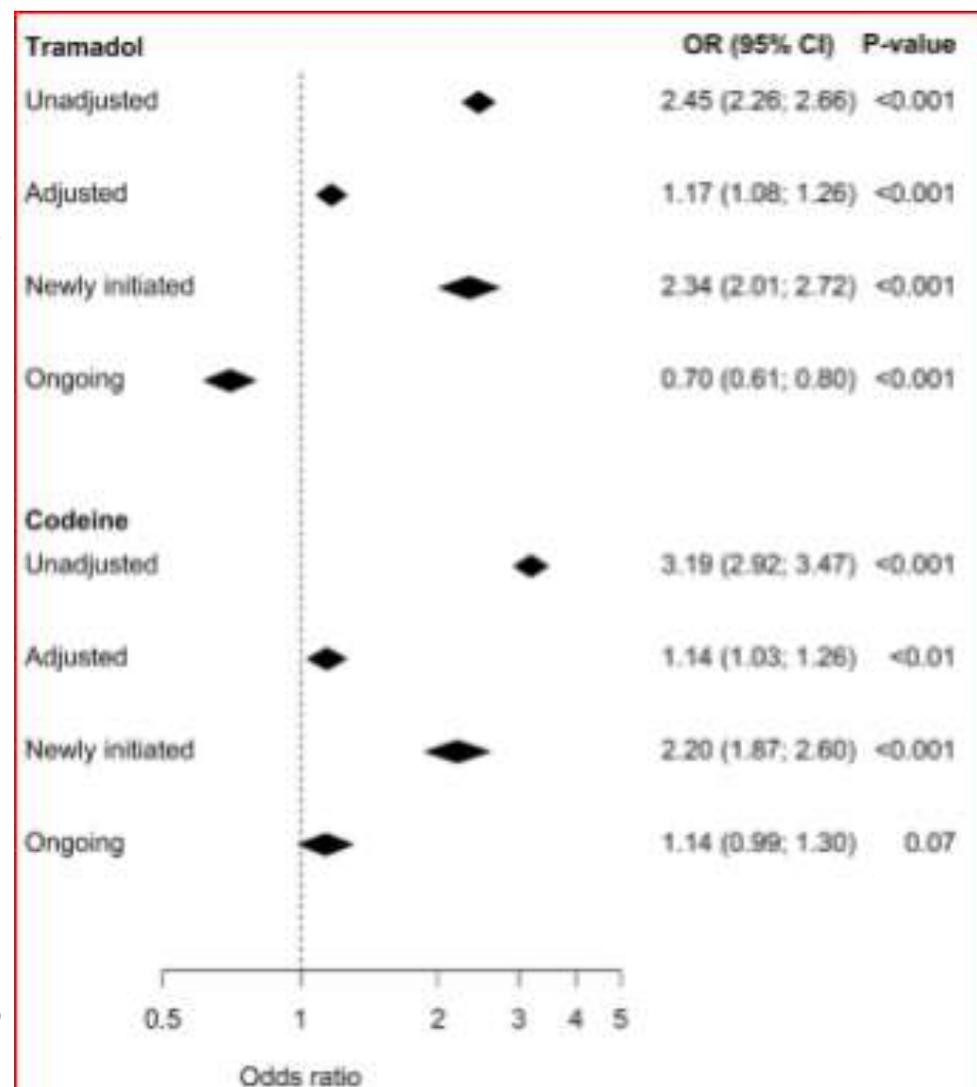


Fig. 1. The unadjusted and adjusted (adjusted for all the confounding factors in Table 1) odds ratios (ORs), including 95% confidence intervals (95% CI) for hospitalization due to hyponatremia in patients on tramadol and codeine. The newly initiated (< 90 days) and ongoing treatment are all adjusted ORs (95% CI).

Table 2

Medical characteristics (selection of items from Table 1), age stratified, in addition to tramadol and codeine use among cases (hospitalized with a principal diagnosis of hyponatremia) and controls at index date.

	Cases (n = 14,359)			Controls (n = 57,382)		
	18-64 years (n = 3421)	65-79 years (n = 4979)	80+ years (n = 5959)	18-64 years (n = 13,684)	65-79 years (n = 19,916)	80+ years (n = 23,782)
Diagnosis						
Hypertension	1308 (38.2%)	3195 (64.2%)	4315 (72.4%)	1163 (8.5%)	5028 (25.2%)	9145 (38.5%)
Malignancy	595 (17.4%)	1401 (28.1%)	1830 (30.7%)	1144 (8.4%)	3919 (19.7%)	6188 (26%)
Ischemic heart disease	272 (8.0%)	1007 (20.2%)	1529 (25.7%)	469 (3.4%)	2399 (12%)	5012 (21.1%)
Diabetes mellitus	592 (17.3%)	1016 (20.4%)	815 (13.7%)	767 (5.6%)	2539 (12.7%)	3275 (13.8%)
Alcoholism	1301 (38%)	880 (17.7%)	104 (1.7%)	462 (3.4%)	443 (2.2%)	123 (0.5%)
Congestive heart failure	226 (6.6%)	620 (12.5%)	1054 (17.7%)	105 (0.8%)	889 (4.5%)	3499 (14.7%)
Cerebrovascular diseases	319 (9.3%)	659 (13.2%)	906 (15.2%)	202 (1.5%)	1190 (6.0%)	3148 (13.2%)
COPD	345 (10.1%)	714 (14.3%)	418 (7.0%)	132 (1.0%)	773 (3.9%)	1053 (4.4%)
Adrenal insufficiency	162 (4.7%)	189 (3.8%)	235 (3.9%)	37 (0.3%)	105 (0.5%)	198 (0.8%)
Renal diseases	185 (5.4%)	252 (5.1%)	194 (3.3%)	73 (0.5%)	287 (1.4%)	738 (3.1%)
Liver diseases	254 (7.4%)	237 (4.8%)	62 (1.0%)	113 (0.8%)	167 (0.8%)	137 (0.6%)
Pancreatic diseases	136 (4.0%)	113 (2.3%)	78 (1.3%)	74 (0.5%)	158 (0.8%)	281 (1.2%)
Drugs of interest, total						
Tramadol	239 (7.0%)	387 (7.8%)	362 (6.1%)	292 (2.1%)	577 (2.9%)	811 (3.4%)
Codeine	266 (7.8%)	353 (7.1%)	325 (5.5%)	227 (1.7%)	430 (2.2%)	583 (2.5%)
Drug of interest, newly initiated treatment						
Tramadol	95 (2.8%)	186 (3.7%)	214 (3.6%)	77 (0.6%)	173 (0.9%)	230 (1.0%)
Codeine	80 (2.3%)	145 (2.9%)	177 (3.0%)	78 (0.6%)	136 (0.7%)	208 (0.9%)

COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

- ❑ **Diagnóstico principal** al alta 14.359 individuos.
- ❑ Del Registro de Población Total se identificaron 57.382 **controles** coincidentes.
- ❑ **72% mujeres** y la **mediana de edad 76 años**
- ❑ Los trastornos médicos más frecuentes: HTA, malignidad, cardiopatía isquémica, DM y alcoholismo.
- ❑ Recibieron **tramadol**: 6,9% de los casos en comparación con 2,9% de los controles.
- ❑ Para **codeína**, 6.5% frente 2.2%, de controles

Discusión

- 1º estudio de casos y controles sobre el riesgo de hipoNa con Tramadol y Codeína en pacientes hospitalizados.
- Las hospitalización por este motivo similares para ambos (OR ajustado 1.17 y 1.14, respectivamente), con un riesgo notablemente aumentado en inicio de tto (OR 2.34 y 2.20 ajustado, respectivamente). No se asoció mayor riesgo en tto crónico.
- Mecanismo de hiponatremia : SIADH , (causa más común en fármacos) .
 - La morfina produce altos niveles de ADH por estimulación de receptores centrales de las fibras de ADH. .
 - Otros estudios, tanto animales como humanos, han encontrado que los opioides pueden estimular e inhibir la ADH
 - Tramadol: inhibición de la recaptación de Na y Serotonina.
- La hiponatremia es cada vez más frecuente con la edad avanzada , puede explicarse por las **comorbilidades y la polifarmacia**. A pesar del ajuste por factores de confusión hubo un mayor riesgo st tto recién iniciado.
- La supuesta inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina en el uso de tramadol, probablemente no jugó un papel importante en nuestra cohorte, (riesgos muy similares entre tramadol y codeína).

- Otras posibles explicaciones a los resultados actuales:
 1. El **dolor** puede inducir SIADH , no se puede descartar que un bloqueo incompleto de las vías nociceptivas cause SIADH en tto con opioides.
 2. La **hipotensión y las náuseas** pueden causar SIADH
 3. El riesgo de **confusión residual**, relacionado con el dolor, no puede excluirse.

- El riesgo de hospitalización por hiponatremia fue claramente mayor en los recién iniciados con tramadol o codeína. Información previa se basa en informes de casos o series de casos
 - **Fournier et al.**: estudio de cohortes que incluyó 332.880 pacientes durante 14 años tras iniciar tto Tramadol y Codeína. Tramadol mostró un riesgo doble de hospitalización por hipoNa.

- Por el contrario, encontramos riesgos similares tanto para tramadol como para codeína.
 - Diferencias en el diseño del estudio: 12 pacientes con tramadol y 56 con codeína hospitalizadas con hipoNa en el estudio de Fournier et al. en comparación con nuestro 988 en tramadol y 944 en codeína.
 - Definición de nuevo tto: 30 días .

- Este estudio tiene algunas **fortalezas y limitaciones** adicionales no discutidas previamente.

- La **mayor fortaleza** : inclusión de todos los pacientes ingresados con el diagnóstico principal de hiponatremia en el país durante la década

- No tuvimos acceso a los niveles de sodio en plasma, lo cual es **una limitación**.
- Diagnóstico principal de hiponatremia y hemos demostrado que el 89% había sido hospitalizado principalmente debido a síntomas de hiponatremia con un nivel de sodio plasmático medio de 121 mmol / L.
- 77% de la población Na <125 mmol / L /(severa): relevancia clínica del resultado utilizado.

Implicaciones:

- Vigilancia en paciente que requiere un opioide débil como el tramadol o la codeína y con antecedentes de hiponatremia .
- La hospitalización por hiponatremia generalmente ocurre poco después del inicio. Si tto crónico > 3 meses, son más probables otras causas.
- Considerar riesgo/beneficio de retirar o cambiar el opioide débil , ya que esto puede empeorar el dolor, lo que a su vez puede empeorar la hiponatremia.
- Importancia de la vigilancia posterior a la comercialización para evaluar la efectividad y seguridad en el mundo real .



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim



Original Article

Occurrence of atrial fibrillation in pacemaker patients and its association with sleep apnea and heart rate variability



Andrea Mazza^a, Maria Grazia Bendini^a, Sergio Valsecchi^b, Mariolina Lovecchio^b,
Massimo Leggio^c, Raffaele De Cristofaro^a, Giuseppe Boriani^{d,*}

^a Cardiology Division, S. Maria della Stella Hospital, Orvieto, Italy

^b Boston Scientific, Milan, Italy

^c Cardiology Operative Unit, S. Filippo Neri Hospital, Rome, Italy

^d Cardiology Division, Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Policlinico di Modena, Modena, Italy

- Arritmias cardíacas : mas frecuentes en tnos respiratorios del sueño, y en SAOS, (aumentan con el nº de apneas)
- Mayor proporción de pacientes con antecedentes de FA tienen SAOS .
- **La hipoxemia , la inflamación sistémica y la activación simpática** están involucradas en la fisiopatología de la FA. La disfunción autonómica y el desequilibrio simpaticovagal están asociados con la muerte cardiovascular.
- Los marcapasos también pueden medir continuamente el *HRV* para proporcionar índices de desequilibrio simpaticovagal.
 - ❑ La **variabilidad de la frecuencia cardíaca** (VFC) se refiere a la variación en el intervalo de tiempo entre latidos cardíacos consecutivos, debido al equilibrio entre las influencias parasimpáticas /simpáticas en el nodo sinoauricular .
 - ❑ Algunos marcapasos ahora pueden monitorizar la **impedancia intratorácica** para la detección automática de eventos SAOS .
- **El objetivo** de este estudio:
 - Evaluar la asociación entre la aparición de FA y la SAOS detectada por el dispositivo
 - Posible asociación adicional con la VFC en pacientes con marcapasos según las indicaciones estándar para tto de bradiarritmias.

Selección de pacientes, implantación de marcapasos y seguimiento

- Pacientes adultos consecutivos con marcapasos implantado desde **Octubre de 2015 hasta Agosto de 2017** en nuestro centro. Indicaciones estándar de estimulación bicameral .
- Aprobado por el Comité de Ética Local y consentimiento informado de todos los pacientes.
- La evaluación inicial: datos demográficos y antecedentes médicos, examen clínico, ECG y Ecocardiograma.
- La optimización de los parámetros de estimulación y los ttos farmacológicos se basaron en la evaluación clínica realizada por los médicos asistentes.
- Revisones clínicas cada 3 meses y del marcapasos y se recuperaban los datos almacenados.

Características del dispositivo, detección de SA, medición de HRV y puntos finales

- Los marcapasos estaban equipados con la función de diagnóstico Apnea Scan (Boston Scientific Inc., Natick, MA, EE. UU.). Mide continuamente la impedancia torácica enviando una señal de bajo voltaje desde el cable y la lata del marcapasos. La impedancia torácica varía con los movimientos respiratorios, los cambios en la impedancia se usan para crear una forma de onda que se usa para contar los actos respiratorios.
- El algoritmo detecta automáticamente los eventos de apnea / hipopnea (más de 10 segundos) midiendo las reducciones en el volumen corriente.
- Índice de alteración respiratoria es el nº promedio de eventos por hora durante la noche .

- SAOS **grave**: índice de apneas ≥ 30 episodios / h al menos una noche durante la 1ª s tras implantación
- El valor **índice apneas** calculado por Apnea Scan durante un pº de 1 semana fué previamente validado con un estudio poligráfico demostrando con precisión su rx con pacientes con tnos respiratorios severos (**87% de sensibilidad y 56% de especificidad**).
- **Mediciones continuas de HRV**: Desviación estándar en 5 min de los intervalos auricular-auricular (SDANN).
 - Los *latidos auriculares estimulados, los latidos prematuros SV y V y los episodios arrítmicos se excluyen automáticamente del análisis por parte del dispositivo.*
 - Valores almacenados cada 24 horas. Excluidos si cantidad de latidos auriculares detectados válidos $< 67\%$.
 - **El promedio de la 1ª semana después de la implantación** se usó como el **valor de referencia** de SDANN
- Incidencia y la duración de la FA comprenden el tº total que el paciente pasó en FA cada día del seguimiento.
- **Episodios de FA** si el dispositivo detectaba una duración acumulativa de FA *mayor de 6 h en un día*

- Se evaluó posible asociación entre la aparición de FA durante todo el pº de seguimiento y SA grave al inicio del estudio.

Análisis estadístico

- Los datos continuos se expresaron como medias \pm desviación estándar.
- Los datos categóricos se expresaron como %. Las tasas de eventos fueron resumidos por curvas de Kaplan-Meier, y las distribuciones de los grupos se compararon mediante una prueba de log-rank.
- Modelos de riesgos proporcionales de Cox para determinar la asociación entre la ocurrencia de FA durante el período de seguimiento y las características basales, y para estimar las razones de riesgo (FC) y los intervalos de confianza (IC) del 95% de un evento de FA..
- Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo para todas las pruebas.

Estudio de población y evaluación basal

- **Desde octubre de 2015 hasta agosto de 2017: 150 pacientes** consecutivos con indicación estándar de estimulación permanente se sometieron a la implantación de un marcapasos de doble cámara en nuestro centro.
- El marcapasos se implantó en respuesta:
 - I. **BAV** en 57 casos (38%)
 - II. **Enf. nódulo sinusal** en 29 (19%)
 - III. **Sdme bradi-taqui** en 51 (34%)
 - IV. **Sdme del seno carotídeo** en 13 (9%).

Table 1

Demographics, baseline clinical parameters and Pharmacological Treatment of the overall population and of the groups in analysis with and without severe SA detected during the first week after implantation.

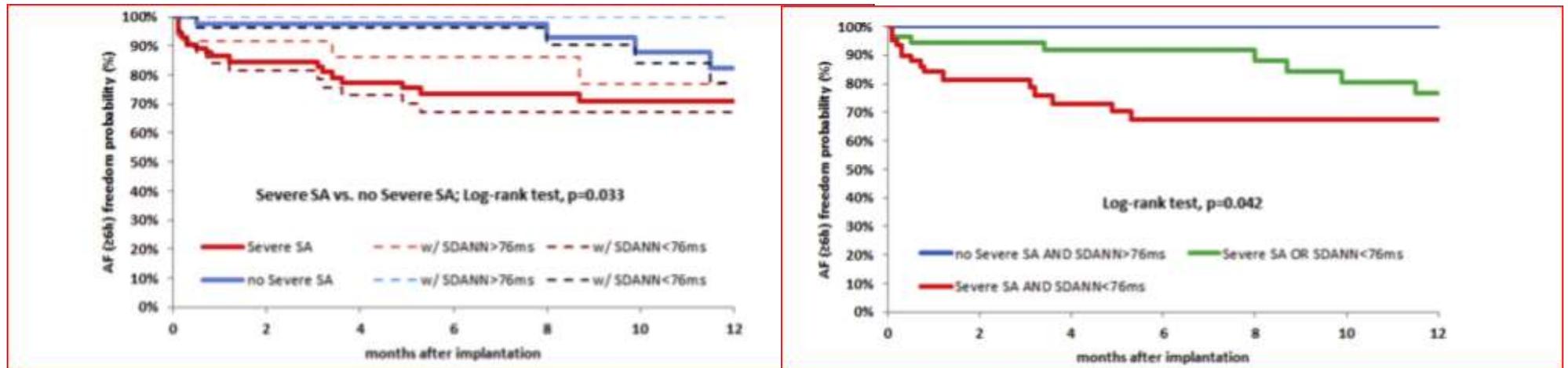
Parameter	N = 150	Severe SA (N = 84)	No severe SA (N = 50)
Male gender, n (%)	88 (59)	50 (60)	26 (52)
Age, years	81 ± 7	80 ± 7	82 ± 7
Ejection fraction, %	58 ± 6	58 ± 7	58 ± 6
Left atrial diameter, mm	42 ± 5	41 ± 5	42 ± 5
NYHA class			
NYHA I, n (%)	91 (61)	52 (62)	29 (58)
NYHA II, n (%)	56 (37)	21 (25)	21 (42)
NYHA III, n (%)	3 (2)	0 (0)	0 (0)
Coronary artery disease, n (%)	17 (11)	9 (11)	6 (12)
Hypertrophic cardiomyopathy, n (%)	2 (1)	2 (2)	0 (0)
Hypertension, n (%)	116 (77)	64 (76)	40 (80)
Diabetes, n (%)	31 (21)	20 (24)	8 (16)
Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	13 (9)	6 (7)	5 (10)
Chronic kidney disease, n (%)	26 (17)	18 (21)	5 (10)
Peripheral arterial disease, n (%)	18 (12)	12 (14)	5 (10)
CHA ₂ DS ₂ score	1.8 ± 0.8	1.9 ± 0.8	1.8 ± 0.7
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	3.4 ± 0.9	3.4 ± 1.0	3.4 ± 0.8
Atrial fibrillation on implantation, n (%)	16 (11)	0 (0)	0 (0)
History of atrial fibrillation, n (%)	55 (37)	28 (33)	11 (22)
Clinical indication for pacing:			
Atrioventricular block	57 (38)	34 (40)	21 (42)
Sinus node disease	29 (19)	16 (19)	12 (24)
Brady-tachy syndrome	51 (34)	27 (32)	11 (22)
Carotid sinus syndrome	13 (9)	7 (8)	6 (12)
Ventricular pacing percentage (first week), %	42 ± 42	42 ± 42	39 ± 43
Atrial pacing percentage (first week), %	38 ± 34	36 ± 33	50 ± 34
Angiotensin-converting-enzyme-inhibitor use, n (%)	63 (42)	35 (42)	24 (48)
Angiotensin receptor blockers use, n (%)	30 (20)	16 (19)	13 (26)
Beta-blockers use, n (%)	45 (30)	30 (36)	13 (26)
Amiodarone use, n (%)	23 (15)	13 (15)	8 (16)
Other antiarrhythmics use, n (%)	16 (11)	13 (15)	3 (6)

NYHA: New York Heart Association.

- En el momento de la implantación, 16 (11%) pacientes estaban en FA y fueron excluidos.
- Al alta hospitalaria, 45 (30%) pacientes recibieron betabloqueantes, 23 (15%) con amiodarona y 16 (11%) con otros medicamentos antiarrítmicos.
- De los 134 pacientes en ritmo sinusal al momento de la implantación e incluidos en el análisis, se detectó SA grave en **84 (63%)** durante la 1ª semana después de la implantación.
- En la primera semana del implante, los valores de SDANN se pudieron medir en 74 (55%) pacientes, con un valor medio de 76 ms .

Seguimiento

- **Seguimiento medio 7 ± 5 meses**, se detectó FA de al menos 6 h en 24 (18%) pacientes. El riesgo de FA fue mayor en pacientes con SA grave al inicio del estudio.
- Curvas de Kaplan-Meier con respecto a la FA , estratificada por la presencia o ausencia de SA grave.



- La presencia de SA grave o SDANN < 76 ms, o ambas condiciones se asoció con **un tiempo más corto hasta el evento de FA**

Table 2

Univariate and multivariate analysis of baseline factors associated with AF occurrence.

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Male gender	1.07	0.47-2.44	0.868	-	-	-
Age > 75 years	1.11	0.38-3.25	0.847	-	-	-
Ejection fraction	0.98	0.92-1.05	0.594	-	-	-
Left atrial diameter	1.04	0.97-1.13	0.255	-	-	-
NYHA Class	1.29	0.62-2.72	0.499	-	-	-
Body mass index	0.99	0.89-1.10	0.845	-	-	-
History of AF	3.51	1.52-8.07	0.003	3.20	1.39-7.38	0.007
Coronary artery disease	0.86	0.20-3.66	0.843	-	-	-
Hypertension	5.72	0.78-42.00	0.088	-	-	-
Diabetes	0.86	0.29-2.51	0.784	-	-	-
COPD	1.21	0.29-5.14	0.794	-	-	-
Chronic kidney disease	1.43	0.49-4.19	0.518	-	-	-
Peripheral arterial disease	1.29	0.39-4.34	0.679	-	-	-
High sensitivity C-reactive protein on implantation	1.09	0.91-1.31	0.349	-	-	-
CHA ₂ DS ₂ score	1.59	0.88-2.88	0.130	-	-	-
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	1.26	0.80-1.98	0.317	-	-	-
Antiarrhythmic medications	1.50	0.56-4.03	0.420	-	-	-
(a) Severe sleep apnea	2.76	1.04-8.06	0.043	-	-	-
(b) SDANN < 76 ms or no value available	2.13	1.01-6.22	0.047	-	-	-
Combined conditions: No conditions [0], severe SA or SDANN < 76 ms [1], severe SA and SDANN < 76 ms [2]	2.53	1.17-5.48	0.019	2.37	1.08-5.21	0.003

NYHA: New York Heart Association; AF: Atrial fibrillation; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease.

En el **análisis multivariado**, antecedentes de FA previa y la variable categórica SA / SDANN se confirmaron como **predictores independientes** de aparición de FA.

Discusión

- La asociación entre AF y SAOS ha sido investigada previamente .
- **SAOS Obstructivo** es más frecuente en pacientes con FA . **Gami et al.** . SA obstructiva como un factor de riesgo independiente para la aparición de FA a largo plazo .
 - Algoritmo automatizado para la detección de SAOS. SAOS grave al inicio del estudio se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de FA ..
- El ***marcado desequilibrio autonómico*** podría facilitar la FA y modular la arritmogénesis auricular relacionada con la respiración alterada en el sueño .
- **Cuando el índice de apneas era ≥ 30 episodios/h y / o cuando los valores de SDANN eran <76 ms durante la 1ª semana después de la implantación, los pacientes tenían un mayor riesgo de FA durante el seguimiento.**

Otros mecanismos para explicar el vínculo entre SA y FA.

- **La hipoxemia inducida por apnea.** Se demostró que la tasa de FA recurrente en pacientes con SA está relacionada con la sat O2 nocturno .
- Durante el sueño obstructivo apneico, los intentos de inspiración generan **cambios en las presiones transmurales cardíacas y aumentan el estrés de la pared cardíaca .**



- **La consiguiente disfunción diastólica puede conducir a aumentos en el tamaño de la aurícula izquierda, que se ha demostrado que predice poderosamente la aparición de FA .**
- *Sin embargo, en el presente estudio no vimos ninguna asociación entre el diámetro AI y la aparición de FA.*
- *Otro mecanismo potencial es la asociación entre SAOS y la **inflamación sistémica** . No encontramos una asociación entre el nivel de PCR de alta sensibilidad y la aparición de FA.*

- **La capacidad de los marcapasos modernos para monitorizar los trastornos del sueño, y los índices de desequilibrio simpaticovagal** oportunidad para cuantificación y estratificación riesgo.
- Marcador de la eficacia y el cumplimiento tto

- **El tratamiento apropiado con CPAP** en las vías respiratorias en pacientes con SAOS obstructivo se ha asociado con una **menor recurrencia de la FA** .
- **Los tratamientos de obesidad**, podrían tener un papel en la prevención o el tratamiento de la FA.

- Oportunidad para **estratificar a los pacientes por el riesgo de ACVA isquémico** y garantizar un tratamiento antitrombótico correcto, (episodios silenciosos de FA) .
 - Una carga diaria de 6 h implica un aumento del 17% en el riesgo de ACVA.
 - Se necesitan estudios futuros para determinar el posible vínculo entre la FA, los índices medidos por marcapasos y el mayor riesgo de ACVA.

Limitaciones

- **Diseño observacional** del análisis. Cierta variabilidad en la elección o el manejo de los pacientes durante el período de inclusión.
- **Un solo centro.** La selección de pacientes consecutivos, la implantación del dispositivo y el manejo clínico no cambiaron
- Se consideró **FA si carga de FA diaria acumulada de ≥ 6 h.** No se diagnosticaron pacientes con duración más corta.
- ApneaScan : un índice de trastornos respiratorios gravemente alterado no es equivalente a SAOS grave.
- El algoritmo **no distingue entre SA obstructiva y SA central.** SA central +f en ICC con disfunción sistólica, (no se incluyeron en el presente análisis).
- Medida del dominio del tiempo de la actividad autónoma, utilizamos la **SDANN: existe un desacuerdo sobre la interpretación fisiológica.**
- La **HRV se puede medir en pacientes cuando la frecuencia auricular es relativamente baja**, excluyendo así a las formas más graves de enf del nódulo sinusal.