

¹Sección Endocrinología y Diabetes. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Unidad de Diabetes. Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.

^aBecada del Programa de Título de Diabetes en el Adulto. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^bBioquímico.

Sin conflicto de intereses las Dras. M. Rivas, P. Belmar, P. Durruty y G. López.

La Dra. L. Sanhueza declara conflicto de intereses con el Laboratorio Novo-Nordisk.

Recibido el 26 de enero de 2016, aceptado el 22 de agosto de 2016.

Correspondencia a: Margarita Rivas M. San Juan de Luz 4186, Depto. 513, Providencia, Santiago. m.margaritarm@gmail.com

Cetoacidosis diabética normoglicémica en el embarazo. Caso clínico

MARGARITA RIVAS M.^{1,a}, PAMELA BELMAR Z.^{1,a}, PILAR DURRUTY A.^{1,2,b}, LILIAN SANHUEZA M.², GLORIA LÓPEZ S.¹

Normoglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. Report of one case

Normoglycemic diabetic ketoacidosis should be suspected in pregnant women presenting nausea, vomiting, abdominal pain and anorexia. We report a 39 years old woman with a 32 weeks pregnancy who sought emergency care due to hyperemesis. She was hospitalized with the following diagnoses: pregnancy hypertension syndrome, gestational diabetes, morbid obesity and poor prenatal control. The evaluation of the feto-placental unit showed perception of fetal movements, non-reactive non-stress baseline record and a biophysical profile of 6/8. Fetal maturation was initiated. Laboratory tests showed a metabolic acidosis, a low pH, an increased Gap anion, elevated ketonemia and a blood glucose of 172 mg/dl. A diagnosis of normoglycemic diabetic ketoacidosis was formulated and treatment with hydration and regular insulin according to capillary blood glucose levels was started. An emergency caesarean section was performed. The newborn weighed 2.650 kg, had a length of 46 cm, was large for gestational age, had an Apgar score of 2.7, had perinatal asphyxia, convulsive syndrome and a possible congenital cardiopathy. Once the ketoacidosis was resolved during the immediate puerperium, slow acting insulin was initiated.

(Rev Med Chile 2016; 144: 1360-1364).

Key words: Diabetes, Gestational; Diabetic Ketoacidosis; Hyperemesis gravidarum.

La Cetoacidosis Diabética (CD) en el embarazo, es una emergencia médica que requiere tratamiento en Unidad de Cuidado Intensivo debido a su asociación con mortalidad materna (5-15%) y fetal (9-35%)¹. Su frecuencia ha disminuido de 16,0 a 1,2% gracias a la insulino-terapia y su mejor control metabólico².

La CD se presenta principalmente en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), tipo 2 (DM2) y Diabéticas Gestacionales (DG)³.

En el embarazo la CD tiende a ocurrir con niveles bajos de glicemia, cifras ~200 mg/dl definidas como normoglicémicas⁴. Fue descrita por Munro en 1973⁵ y constituyen entre 0,8-1,1% de las cetoacidosis⁶. La causa exacta se desconoce, hay factores predisponentes: ingesta calórica baja,

ayuno prolongado y vómitos excesivos⁷. Algunos autores⁶ ponen en duda la existencia de la Cetoacidosis Diabética Normoglicémica (CDN).

La cetoacidosis afecta a la madre y al feto, la acidosis, la deshidratación, la hiperglicemia, y las arritmias maternas, causan reducción de la perfusión útero placentaria⁸. Los cuerpos cetónicos atraviesan la placenta provocando acidosis, hipoxia⁹ y arritmias fetales que pueden llevarlo a la muerte. A largo plazo la cetoacidosis se asocia a deterioro del desarrollo neurológico¹⁰.

El tratamiento de CDN se realiza con aporte de volumen y glucosa desde el inicio, insulino-terapia, reposición de electrolitos y monitorización de la madre y del hijo¹¹.

Presentamos el caso de una CDN en una

embarazada en donde el diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado puede lograr un resultado exitoso.

Caso clínico

Se relata en la secuencia cronológica en que se presentó. Servicio de Urgencia Obstétrico del Hospital San Juan de Dios.

Embarazada de 39 años, obesa mórbida (Índice de Masa Corporal 44,8 kg/m²), con 32 + 2 semanas de gestación, consulta por presentar hiperémesis de 10 días de evolución; comienzo intermitente, frecuencia e intensidad crecientes hasta 14 episodios/día, escasa ingesta oral, sin dolor abdominal, ni diarrea.

En su primer control obstétrico, a las 14 semanas de gestación, se registra una glicemia de ayunas: 225 mg/dl. En la semana 31 se realizó prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO): glicemia basal 120 mg/dl y a los 60 min 245 mg/dl. Una matrona del extra sistema, le indicó sólo régimen.

Antecedentes familiares: madre DM2, hipertensa. Personales: no fuma, no bebe alcohol, no usa drogas. No ingiere medicamentos. Obstétricos: un parto, hijo no macrosómico, ningún aborto, no ha presentado DG.

Examen físico de ingreso. Presión arterial de 184/115 mmHg, afebril, Glasgow 15, sin edema, buena perfusión distal, deshidratación leve, con signos de acantosis nigricans. Exámenes cardiopulmonar y abdominal normales. Útero grávido de tono normal con altura 35 cm. Evaluación neurológica: reflejos osteotendinosos normales, sin déficit motor. Glicemia al ingreso 120 mg/dl.

Sala de maternidad

Hospitalizada con diagnósticos de Síndrome Hipertensivo del Embarazo (SHE), DG, obesidad mórbida y embarazo con mal control prenatal. Plan de tratamiento: monitoreo y control de presión arterial, estudio del SHE y evaluación de la unidad feto placentaria: percepción de movimientos fetales (+), registro basal no estresante (RBNS) no reactivo, perfil biofísico 6/8 (repetido); se realiza maduración pulmonar fetal con una dosis de betametasona 12 mg im.

Evoluciona con cifras tensionales en rangos normales, por lo que se desestima el diagnóstico SHE; pero continúa con vómitos frecuentes.

Unidad de paciente crítico

El médico internista de turno diagnostica: Diabetes Pregestacional (DPG) con Cetoacidosis Diabética (Tabla 1). Le indica suero fisiológico (100 ml/h), glicemia capilar cada 30 min, correcciones con insulina regular sc según glicemias: 150-199 mg/dl, 2 U de insulina; 200-249 mg/dl, 4 U; 250-299 mg/dl, 8 U. Los niveles de glucosa capilar fluctuaron entre 145 y 180 mg/dl.

El obstetra sugiere resolución del embarazo a la brevedad; se realiza cesárea de urgencia (15 h después del ingreso).

Características del Recién Nacido (RN): peso 2.650 kg, talla 46 cm, grande para la edad gestacional y Apgar 2,7. Se hospitaliza en Unidad de Cuidado Intensivo Neonatológico por asfisia perinatal, síndrome convulsivo y cardiopatía congénita en estudio.

Unidad de paciente crítico quirúrgico

En el puerperio inmediato la paciente se encuentra hemodinámicamente estable, disnea leve, Glasgow 15, acidosis metabólica con anión Gap aumentado, cetonemia+++ (Tabla 2). Glicemia 172 mg/dl; se plantea diagnóstico de CDN.

Tratamiento: solución fisiológica 150 ml/h, glucosada 5%, 40 ml/h, microinfusor de insulina y aporte de bicarbonato. A las 12 h evoluciona con criterios de resolución de CD (Tabla 2).

Tabla 1. Exámenes de laboratorio al ingreso en el Servicio de Urgencia Obstétrico

Glicemia capilar (mg/dl)	213
Gases en sangre	
pH	7,15
HCO ₃ (mEq/l)	5
pCO ₂ (mmHg)	17
Anión Gap	22
Cetonemia	+++
Leucocitos	12000
Proteinuria aislada (g/l)	0,64
Creatinina (mg/dl)	0,8
Electrolitos plasmáticos mEq/l NA/K/Cl	137/4,4/110

Tabla 2. Exámenes de laboratorio en la evolución de la cetoacidosis diabética

	Sala de maternidad	Unidad paciente crítico Ingreso	Unidad paciente crítico 6 h	Unidad paciente crítico 12 h
Hematocrito %	41	40	36	
Hemoglobina (g/dl)	14	14	12	
Leucocitos	12.110	19.850	14.330	
Plaquetas	333.000	293.000	276.000	
Gases en sangre arterial		172	152	
pO ₂ (mmHg)	121	109	111	100
pCO ₂ (mmHg)	13	10	18	19
pH	7,22	7,17	7,27	7,34
HCO ₃ (mEq/l)	5,3	3,6	8,3	10
Base excess	-20	-22	-18	-13
Cetonemia	+++			
Anión Gap	18	20	8	7
Electrolitos plasmáticos Na/K/Cl (mEq/l)	134/43/109	134/4,3/110	133/4/117	135/3,5/118
Creatinina (mg/dl)	0,8	0,85	0,7	
Pruebas hepáticas	normales	normales		
Ácido láctico (mg/dl)	17	20	12	

Sala de maternidad

Evaluada por equipo de diabetes, se inicia insulina NPH. Posterior al alta, se indica control ambulatorio en la Unidad de Diabetes del Hospital San Juan de Dios.

Discusión

El caso que se presenta constituye una secuencia de hechos negativos que dan por resultado que la madre tenga una CD en la 32+2 semanas de embarazo y que el RN presente varios trastornos.

Los organismos internacionales^{12,13} y nuestro país¹⁴, consideran que una diabetes diagnosticada en el primer trimestre del embarazo es una DPG.

La paciente en su control obstétrico (14 semanas) presentó hiperglicemia de ayunas, lo que plantearía una DPG y en la PTGO (mal indicada, tenía 31 semanas) cifras elevadas; es discutible el valor de 245 mg/dl de glicemia realizado a la 1 h (la norma indica a las 2 h), sin embargo, es probable que sería > 140 mg/dl y la basal estaba fuera de la normalidad, lo que confirma una diabetes no tratada.

El diagnóstico de diabetes en el embarazo se realiza: en el primer trimestre con una glicemia de ayunas repetida ≥ 126 mg/dl, se clasifica como DPG; con los valores entre 100 y 125 mg/dl se diagnostica como una DG. En todas las pacientes que se descarta una DPG o DG se les indica una PTGO a las 24-28 semanas; cifras en ayunas ≥ 100 mg/dl y/o 2 h post carga ≥ 140 mg/dl son diagnóstico de DG¹⁴.

A pesar de la franca hiperglicemia en la semana 14 no se envió al Departamento de Alto Riesgo Obstétrico. Su embarazo evoluciona sin manejo de su condición de diabética y sólo consulta en la semana 32, por presentar hiperémesis. Este error diagnóstico y terapéutico, más la negligencia de la paciente que no realizó seguimiento de su embarazo, la llevó a presentar una CD en el tercer trimestre.

Los cambios fisiológicos del embarazo predisponen a desarrollar CD¹⁵; es normal una menor sensibilidad a la insulina, mayor lipólisis y cetogénesis; la concentración de cetonas es dos a cuatro veces superior que en las no embarazadas. Además, la alcalosis respiratoria, disminuye la concentración de bicarbonato sérico, reduciendo

do la capacidad de neutralizar hidrogeniones¹⁶. Otros factores, especialmente en el segundo y tercer trimestre son: disminución de la ingesta calórica, náuseas, hiperémesis, deshidratación, estrés, aumento de hormonas: glucagón, lactógeno placentario, prolactina y cortisol; los más habituales son las infecciones agudas y la omisión de la insulino terapia¹⁵.

La presentación de la CD es similar a la mujer no embarazada: hiperglicemia, cetonemia positiva, alto anión Gap; los niveles de glucosa pueden no ser tan elevados porque la madre y el feto utilizan grandes cantidades de glucosa lo que disminuye en la mujer la glicemia de ayunas¹⁷.

Con el uso de betametasona durante el embarazo se favorece la hiperglicemia, este efecto se presenta 2 a 4 días después de la administración de 2 dosis de 12 mg del fármaco¹⁸. En este caso, se inyectó una sola dosis y la resolución del parto se realizó a las 15 h; por lo que no se alcanza a manifestar la acción hiperglicemiante del corticoide; la CD se manifestó con valores de glicemia cercana a 200 mg/dl.

En esta paciente su embarazo, su diabetes no controlada, los vómitos intermitentes de varios días con baja ingesta calórica, la llevaron a desarrollar una CD: glicemia 213 g/dl, cetonemia+++, pH 7,15, bicarbonato muy bajo (5 mEq/l) y anión Gap elevado, permiten establecer el diagnóstico de CD, la que fue resuelta en forma exitosa en el puerperio inmediato (Tabla 2).

Llama la atención las glicemias moderadas, cercanas a 200 mg/dl; por lo cual esta paciente presentaría una CD normoglicémica. Se ha publicado casos similares en embarazadas, siendo las cifras más bajas de glucosa entre 78-128 mg/dl^{19,20}.

En el tratamiento de la CDN se recomienda infusión de glucosa desde el inicio, en este caso se aportó solución glucosada 5%; además de bicarbonato.

El desencadenamiento de esta complicación aguda va a depender fundamentalmente del mal tratamiento de la diabetes materna. Un factor negativo importante fue la negligencia de la paciente, que sólo consultó varios días después de iniciados los vómitos, ya en plena CD, con el consiguiente efecto deletéreo en el RN.

Los problemas que presentó el hijo, serían por la diabetes no conocida, existiría descompensación desde antes de la concepción. La DPG no tratada de la madre, provocaría daños en el RN y en la

etapa final del embarazo la cetoacidosis sería responsable de los trastornos neurológicos.

Se estima que la CD no es indicación de interrupción inmediata del embarazo existiendo mayor morbilidad si la madre no está estabilizada^{16,21}; sin embargo, no hubo problemas por practicar la cesárea cuando la CD no estaba resuelta.

Así, en las embarazadas diabéticas que presenten vómitos es necesario evaluar el estado ácido base aunque la glicemia sea normal y en las pacientes con DM1 o DM2, el embarazo debe ser programado y con buen control glicémico.

Referencias

1. Carroll MA, Yeomans ER. Diabetes Ketoacidosis in Pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33: S347-S353.
2. Schneider MB, Umpierrez GE, Ramsey RD, Mabie WC, Bennett KA. Pregnancy complicated by diabetes ketoacidosis: maternal and fetal outcomes. *Diabetes Care* 2003; 26: 958-9.
3. Umpierrez GE, Casals MM, Gebhart SP, Mixon PS, Clark WS, Phillips LS. Diabetes Ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes* 1995; 44: 790-5.
4. Cullen MT, Reece EA, Homko CJ, Sivan E. The changing presentations of diabetes ketoacidosis during pregnancy. *Am J Perinatol* 1996; 13: 449-51.
5. Munro JF, Campbell IW, McCuish IW, Duncan LJ. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *BMJ* 1973; 2: 578-80.
6. Jenkins D, Close CF, Krentz AJ, Nattrass M, Wright AD. Euglycemic diabetic ketoacidosis: does it exist? *Acta Diabetol* 1993; 30: 251-3.
7. Burge MR, Hardy KJ, Schade DS. Short term fasting is a mechanism for the development of euglycemic ketoacidosis during periods of insulin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1192-8.
8. Blechner JN, Stenger VG, Prystowsky M. Blood flow to the human uterus during maternal metabolic acidosis. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 121: 789-94.
9. Kamalakannan D, Baskar V, Barton DM, Abdu TAM. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Postgrad Med J* 2003; 79: 454-7.
10. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between ante partum maternal metabolism and child intelligence. *N Engl J Med* 1991; 325: 911-6.
11. Chauhan SP, Perry KG. Management of diabetic ketoacidosis in the obstetric patient. *Obstet Gynecol North Am* 1995; 22: 143-55.
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl 1): S18.

13. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676-82.
14. www. Guía Diabetes y Embarazo Minsal 2014.
15. Rodgers BD, Rodgers DE. Clinical variables associated with diabetic ketoacidosis during pregnancy. *J Reprod Med* 1991; 36: 797-800.
16. de Veciana M. Diabetes ketoacidosis in pregnancy. *Semin Perinatol* 2013; 37: 267-73.
17. Guo RX, Yang LZ, Li LX, Zhao XP. Diabetic ketoacidosis in pregnancy tends to occur at lower blood glucose levels: case-control study and a case report of euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34: 324-30.
18. Ramírez-Torres MA, Pérez-Monter SE, Espino y Soza S, Ibarguengoitia-Ochoa F. Efecto de la betametasona en los niveles de glucosa en sangre en mujeres diabéticas embarazadas con riesgo de parto prematuro. *Ginecol Obstet Mex* 2011; 79: 565-71.
19. Oliver R, Jagadeesan P, Howard RJ, Nikookam K. Euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy: An unusual presentation. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27: 308-21.
20. Chico M, Levine SN, Lewis DF. Normoglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *J Perinatol* 2008; 28: 310-2.
21. Chauhan SP, Perry KG. Management of diabetic ketoacidosis in the obstetric patient. *Obstet Gynecol North Am* 1995; 22: 143-55.