

Casos Clínicos

Cetoacidosis normoglicémica en paciente embarazada con neumonía por COVID-19. Reporte de un caso clínico

Euglycaemic ketoacidosis in a pregnant woman with COVID-19 pneumonia. A case report

María Espinosa S.¹, Marcia López A.¹, María Rivas M.², Pilar Durruty A.³, Fernanda Valdés P.¹.

¹ Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile.

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

³ Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Correspondencia: María Florencia Espinosa Serrano

Email del autor: florencia.espinosa.serrano@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La cetoacidosis en el embarazo es una emergencia médica que requiere tratamiento en Unidad de Cuidados Intensivos debido a su asociación con morbilidad materno-fetal. Las gestantes pueden presentar una forma atípica del cuadro llamada cetoacidosis normoglicémica, siendo muy infrecuente en pacientes sin antecedente de diabetes.

Caso Clínico: Se presenta una gestante cursando tercer trimestre de embarazo, sin antecedente de diabetes, ingresada en Unidad de Paciente Crítico debido a neumonía por COVID-19 y acidosis metabólica con anión gap aumentado. Se realizó diagnóstico de cetoacidosis normoglicémica posterior al ingreso, iniciándose tratamiento intensivo de trastorno ácido-base con buena evolución.

Conclusión: La infección por SARS-CoV-2 puede causar cetoacidosis normoglicémicas en embarazadas no diabéticas; se requiere una alta sospecha clínica para realizar el diagnóstico y tratamiento oportuno.

Palabras claves: cetoacidosis normoglicémica, embarazo, COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: Ketoacidosis in pregnancy is a medical emergency that requires treatment in an intensive care unit due to its association with maternal-fetal morbimortality. Pregnant women may present an atypical form of the condition called normoglycemic ketoacidosis, being very rare in patients with no history of diabetes.

Clinical Case: We present a pregnant woman in the third trimester of pregnancy, without history of diabetes, admitted to a critical patient unit due to COVID-19 pneumonia and metabolic acidosis with an increased anion gap. A diagnosis of normoglycemic ketoacidosis was made after admission, and intensive treatment of acid-base disorder was initiated, with good evolution.

Conclusion: SARS-CoV-2 infection can cause normoglycemic ketoacidosis in non-diabetic pregnant women; is required a high clinical suspicion to make the diagnosis and appropriate treatment.

Keywords: normoglycemic ketoacidosis, pregnancy, COVID-19.

INTRODUCCIÓN

La cetoacidosis (CA) en el embarazo se asocia a mayores tasas de morbimortalidad materno-fetal.

Es por esto, que es considerada una emergencia médica, que requiere tratamiento oportuno en Unidad de Paciente Crítico (UPC)¹. Es poco frecuente, con una incidencia descrita entre el 0,5 a 3% de las gestaciones diabéticas². Respecto a la CA en embarazadas no diabéticas, existen escasos reportes, siendo la principal causa la inanición^{3, 4}.

La CA normoglicémica, fue descrita por primera vez en 1973 por Munro⁵. Esta patología se define con la tríada bioquímica de: glicemia menor a 200 mg/dl, acidosis metabólica con anión gap aumentado y cetonemia⁶. Las posibles etiologías incluyen el embarazo, disminución de la ingesta calórica, consumo excesivo de alcohol, uso de inhibidores del cotransportador de sodio glucosa 2, entre otras⁷. Constituyen solo el 0,8 a 1,1% de las CA⁸, requiriendo un alto grado de sospecha para realizar el diagnóstico.

Se expone el caso clínico de una paciente embarazada, con neumonía por COVID-19, sin otras patologías, que requirió tratamiento en UPC por presentar una CA normoglicémica. Se realiza una revisión bibliográfica de la cetoacidosis normoglicémica en pacientes embarazadas sin antecedentes de diabetes, cursando cuadro infeccioso.

CASO CLÍNICO

Mujer de 36 años, chilena, obesa (IMC 31,5 kg/m²), antecedente de cesárea, sin otros antecedentes mórbidos ni quirúrgicos. Múltipara de 3, cursando embarazo de 35 semanas, en control en Atención

Primaria, sin hospitalizaciones durante el embarazo.

Consultó en Servicio de Urgencia Obstétrica del Hospital San Juan de Dios por cuadro de 10 días de evolución de sensación febril, tos, mialgias, anosmia, odinofagia, vómitos, diarrea y disnea progresiva. En contexto de cuadro gastrointestinal, paciente refiere

disminución de ingesta alimentaria una semana previo al ingreso. Antecedente de contacto con paciente COVID-19 positivo.

Al ingreso, paciente taquicárdica (128 lpm), normotensa (106/59 mmHg), afebril (37,1 °C), taquipneica (40 rpm), con saturación de oxígeno de 97% ambiental, Glasgow 15. Destaca mucosa bucal y piel seca, no refiere disminución de diuresis. Sin uso de musculatura accesoria, examen cardiopulmonar y abdominal normal, útero grávido con tono normal. Sin edema en extremidades inferiores ni signos de trombosis venosa profunda. Evaluación de unidad feto placentaria, latidos cardíofetales normales y perfil biofísico 8/8.

Hospitalizada en Servicio de Ginecología y Obstetricia; se indica maduración pulmonar con betametasona. En los exámenes de laboratorio (Tabla 1) destaca acidosis metabólica con anión gap aumentado y normoglicemia; la radiografía de tórax muestra atelectasia y pequeño infiltrado en base pulmonar derecha. Por neumonía con sospecha de COVID-19 y compromiso

hemodinámico, es trasladada a UPC. La paciente requirió apoyo ventilatorio transitorio con cánula de alto flujo.

Al ingreso se solicitan hemocultivos y antígenos urinarios de legionella y neumococo, iniciándose tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona y azitromicina endovenosa (ambos suspendidos con resultados de exámenes mencionados negativos).

Debido a trastorno ácido – base y normoglicemia, a las 6 horas del ingreso se solicitó cetonemia y nuevos exámenes de laboratorio; en la Tabla 2 se presentan los resultados durante la hospitalización. Se confirma cetoacidosis normoglicémica iniciándose tratamiento con suero fisiológico a 120 ml/hora, suero glucosado 5% a 60 ml/hora, infusión de insulina y aporte de bicarbonato. Se informa PCR COVID-19 positiva 12 horas posterior al ingreso, confirmándose neumonía por coronavirus, manteniéndose el aislamiento.

Al tercer día del ingreso hospitalario, paciente sin compromiso ventilatorio, con criterios de resolución de cetoacidosis. Se inició insulina NPH y se trasladó a Servicio de Medicina Interna sin necesidad de oxígeno, con adecuado control metabólico y sin requerimientos de insulina. Evaluación unidad feto placentaria sin alteraciones. Posterior a 5 días de hospitalización, se realiza alta a domicilio con control en Alto Riesgo Obstétrico en una semana y seguimiento telefónico periódico.

La paciente se mantuvo asintomática, ingresando a las 38 + 2 semanas de gestación con trabajo de parto en fase activa. PCR COVID-19 ingreso negativa. Se atendió parto vaginal el mismo día. Recién nacido pequeño para la edad gestacional (2750 gramos), APGAR 8-9. Evolucionó con puerperio fisiológico, dándose de alta con recién nacido dos días después.

DISCUSIÓN

COVID-19 es la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, que pertenece a la familia de los Coronavirus. Han existido otros dos brotes por Coronavirus, SARS-CoV y MERS-CoV, en los años 2002 y 2012 respectivamente⁹. COVID-19 se informó por primera vez en Wuhan, China, y posteriormente se propagó por todo el mundo¹⁰. El 11 de marzo 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró estado de pandemia por dicho virus. Latinoamérica presenta más del 50% de los casos totales¹¹. En Chile, a esta fecha, se registra un total de 309.274 casos confirmados. Actualmente el 8,14% de los casos confirmados activos están en tratamiento intensivo¹².

Se presenta el caso de paciente cursando tercer trimestre de embarazo, sin antecedente de diabetes previa, que requirió tratamiento en UPC por neumonía por COVID-19 con CA normoglicémica.

Está descrito que el embarazo es un estado propenso a la CA debido a cambios fisiológicos intrínsecos¹³. Esto ocurre especialmente en el segundo y tercer trimestre del embarazo, en el que se desarrolla resistencia a la insulina (por aumento de lactógeno placentario humano, cortisol, prolactina, progesterona y estrógeno) y existe mayor lipólisis, produciéndose cetogénesis al utilizar ácidos grasos como fuente de energía¹⁴. Para compensar la alcalosis respiratoria causada por la hiperventilación característica del embarazo, se produce mayor

excreción renal de bicarbonato, lo que favorece la acidosis metabólica¹⁵. Otros factores que pueden influir en la CA son la disminución de la ingesta calórica, náuseas, hiperemesis, deshidratación secundaria, estrés y la omisión de insulino terapia en pacientes diabéticas¹⁶.

El estudio caso-control de Guo et al. constató que las glicemias (mg/dl) en pacientes embarazadas con CA fueron significativamente más bajas que en las no embarazadas con la misma patología (293.6 ± 82.9 vs 495.4 ± 86.5 , $p < 0.001$)¹⁷. La hemodilución fisiológica durante la gestación contribuye a la mantención de niveles normales de glicemia¹⁸, aún así es poco frecuente que la CA en pacientes embarazada se desarrolle con normoglicemia¹³.

En el caso expuesto, el diagnóstico de acidosis metabólica con anión gap aumentado se evidenció con los exámenes de laboratorio de ingreso, no así el diagnóstico de cetoacidosis, el cual se realizó posteriormente en la UPC. La ausencia de diabetes e hiperglicemias retrasaron la solicitud de cetonemia y con ello, el diagnóstico.

El desarrollo de cetoacidosis en embarazadas no diabéticas, como el caso que se presenta, es muy poco frecuente, pero hay que tener en cuenta que existe y que requiere un diagnóstico y tratamiento temprano para reducir el riesgo de resultados adversos materno-fetales¹⁸. En pacientes diabéticas con CA, se describe muerte fetal intrauterina hasta en un 35%, lo que también se ha informado en reportes de casos clínicos de pacientes sin antecedente de diabetes^{19, 20, 21}.

La neumonía por COVID-19 que afecta a la paciente mencionada, es un evento de estrés que pudiese haber desencadenado la CA. Se ha descrito una alta incidencia de infección por SARS-CoV-2 en pacientes embarazadas, con reportes de hasta un 15,4%²². Parto por cesárea y parto prematuro son complicaciones que se asocian al COVID-19²³. En la revisión sistemática de Gajbhiye, R. et al, se describen las comorbilidades más comunes en mujeres embarazadas con COVID-19 las que fueron: diabetes (11%), trastornos hipertensivos (9%), trastornos placentarios (5%), coinfecciones (6%), hipotiroidismo (5%) y anemia (4%)²⁴.

Hasta la fecha sólo un estudio ha descrito la prevalencia de acidosis y cetoacidosis en pacientes

con COVID-19. De una cohorte de 658 hospitalizados, 42 (6,4%) presentaron cetosis, de éstos, 5 (11,9%) tenían acidosis metabólica. Del total de casos de cetoacidosis, sólo 2 casos fueron en pacientes no diabéticos (0,3% del total de la cohorte). Se observó que los pacientes con cetosis eran más jóvenes, presentaron mayor prevalencia de fatiga, trastornos digestivos, estadía hospitalaria más larga y una mayor tasa de mortalidad, comparado a las sin cetosis²⁵.

Se ha evidenciado que los pacientes que desarrollan COVID-19 grave (necesidad de atención en UPC) tienen altos niveles de marcadores inflamatorios que también están elevados en CA independiente de la enfermedad subyacente²⁶, pudiendo ser otra causa que relaciona COVID-19 con la CA.

Una vez diagnosticada la CA normoglicémica, la paciente recibió el tratamiento adecuado para el cuadro clínico descrito, logrando una rápida resolución de la CA. Se postergó la interrupción del embarazo, atendándose un parto vaginal tres semanas después de la hospitalización en UPC, a pesar del antecedente de cesárea.

Los pilares del tratamiento de la CA normoglicémica incluye la restitución de volúmen con solución salina isotónica. Previo descarte de hipocalcemia severa se debe administrar insulina endovenosa en infusión continua a 0,02 – 0,05 UI/kg/hora y dextrosa endovenosa para evitar hipoglicemias⁷. El rango de glicemias objetivos para pacientes embarazadas es <105 mg/dl preprandial y <140 mg/dl una hora postprandial²⁷.

Los criterios de resolución de la CA son un pH > 7,3; bicarbonato sódico > 15 mEq/L y anión gap < 12, no requiere cetonemia negativa²⁸.

La vigilancia fetal estricta es esencial por la alta tasa de morbimortalidad perinatal²⁹. Si la clínica y gravedad de la paciente lo permiten, se debe diferir la interrupción del embarazo y evitar que esta sea por cesárea ya que es un evento de estrés que puede entorpecer la evolución de la CA³⁰.

Al disponer de escasa literatura de CA en contexto de infección por SARS-CoV-2, es difícil relacionar causalmente el desarrollo de CA normoglicémica en pacientes sin antecedentes de diabetes con COVID-19, pero al parecer si pudiese existir una relación de causalidad.

CONCLUSIÓN

La CA normoglicémica del embarazo es una patología que requiere alta sospecha, más aún si la paciente no tiene antecedente de diabetes previa, para así no retrasar el tratamiento oportuno. Una de las causas probables es la infección por COVID-19. Debido a la falta de reportes sobre la patología es necesaria la publicación de series de casos, para tener mayor evidencia de CA normoglicémica en pacientes embarazadas sin diabetes y así, definir manejos clínicos, prevenir complicaciones materno-fetales y clarificar como debe ser el seguimiento clínico.

REFERENCIAS

1. Carroll, M., & Yeomans, E. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Critical Care Medicine*. 2005; 33(Supplement): S347-S353.
2. Rivas M., Belmar Z., Durruty A., Sanhueza M., López S. Cetoacidosis diabética normoglicémica en el embarazo: Caso clínico. *Rev Med Chile*. 2016; 144(10): 1360-1364.
3. Karpate, S., Morsi, H., Shehmar, M., Dale, J., Patel, C. Euglycemic ketoacidosis in pregnancy and its management: case report and review of literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013; 171(2), 386–387.
4. Skalley G, Rodríguez-Villar S. Cetoacidosis no diabética en una mujer embarazada, debido a inanición aguda con gripe A (H1N1) concomitante e insuficiencia respiratoria. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2018.
5. Munro JF, Campbell IW, McCuish AC, Duncan LJ. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Br Med J*. 1973; (2), 578 –580.
6. Jaber, J., Standley, M., Reddy, R. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis in Pregnancy: A Case Report and Review of Current Literature. *Case Reports in Critical Care*. 2019; 2019: 1–5.
7. Modi, A., Agrawal, A., & Morgan, F. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Review. *Current Diabetes Reviews*. 2017; 13(3): 315-321.
8. Jenkins D, Close CF, Krentz AJ, Natrass M, Wright AD. Euglycemic diabetic ketoacidosis: does it exist? *Acta Diabetol*. 1993; 30: 251-3.
9. Arora P, Jafferany M, Lotti T, Sadoughifar R, Goldust M. Learning from history: Coronavirus

- outbreaks in the past. *Dermatologic Therapy*. 2020.
10. Liu Y, Kuo R, Shih S. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical Journal*. 2020.
 11. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Covid19.who.int. 2020 [Consultado el 11-07-2020]. Disponible en: <https://covid19.who.int>.
 12. MINSAL 2020 [Consultado el 11-07-2020]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wpcontent/uploads/2020/07/InformeEpiDeis100720.pdf>.
 13. Veciana M. Diabetes ketoacidosis in pregnancy. *Seminars in Perinatology*. 2013; 37(4): 267-273.
 14. Rodgers BD, Rodgers DE. Clinical variables associated with diabetic ketoacidosis during pregnancy. *J Reprod Med*. 1991; 36: 797-800.
 15. Parker JA, Conway DL. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2007; 34(3): 533-43.
 16. Davies, R., De, P., Child, D., Gemmell, L., Rincon, C. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Hospital Medicine*. 2003; 64(9): 557-558.
 17. Guo R, Yang L, Li L, Zhao X. 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 Re*. 2008; 34(3): 324-330.
 18. Bonora B, Avogaro A, Fadini G. Euglycemic Ketoacidosis. *Current Diabetes Reports*. 2020; 20(7).
 19. Frise C, Mackillop L, Joash K, Williamson C. Starvation ketoacidosis in pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2013; 167(1): 1-7.
 20. Cullen MT, Reece EA, Homko CJ, Sivan E. The changing presentations of diabetic ketoacidosis during pregnancy. *Am J. Perinatol*. 1996; 13: 449-51.
 21. Land J, A'Court C., Gillmer M., Ledingham J. Severe non-diabetic keto-acidosis causing intrauterine death. *BJOG*. 1992; 99(1): 77-79.
 22. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Eng J Med*. 2020; 382(22): 2163-2164.
 23. Parazzini F, Bortolus R, Mauri P, Favilli A, Gerli S, Ferrazzi E. Delivery in pregnant women infected with SARS -CoV-2: A fast review. *nt. J. Gynecol. Obstet*. 2020; 150(1): 41-46.
 24. Gajbhiye R, Modi D, Mahale S. Pregnancy outcomes, Newborn complications and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2 in women with COVID-19: A systematic review of 441 cases. 2020.
 25. Li J, Wang X, Chen J, et al. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 20: 1-7.
 26. Palermo N, Sadhu A, McDonnell M. Diabetic Ketoacidosis in COVID-19: Unique Concerns and Considerations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(8): 1-11.
 27. Minsal.cl. 2020 [Consultado el 01-Julio-2020]. Disponible en: https://www.minsal.cl/wpcontent/uploads/2015/11/GUIA-DIABETES-Y-EMBARAZO_web-14-11-2014.pdf.
 28. Davies RG, De P, Child DF, et al. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Hosp Med*. 2003; 64: 557-58.
 29. Sibai B, Viteri O. Diabetic Ketoacidosis in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2014; 123(1): 167-178.
 30. Chauhan SP, Perry KG. Management of diabetic ketoacidosis in the obstetric patient. *Obstet Gynecol North Am*. 1995; 22: 143-55.

TABLAS**Tabla 1.** Exámenes de laboratorio al ingreso al Servicio de Obsetricia y Ginecología

Examen (Unidades)	Valor
Glicemia Capilar (mg/dl)	66
pH	7,31
PCO ₂ (mmHg)	16,4
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	8,2
Anión Gap	25,4
PAFi	414
Electrolitos Plasmáticos (mEq/lit) Na/K/Cl	134/3,6/104
Ácido láctico	14,6
Proteína C Reactiva (mg/dl)	62,7
Creatinina (mg/dl)	0,54
CK total	27
LDH (U/l)	228
Fibrinógeno (mg/dl)	534
Dimero D (ug/ml)	1,39
Troponinas (pg/ml)	6,12
Leucocitos	8300
Hemoglobina (g/dl)	11,3
Plaquetas	276.000
Orina Completa	No inflamatoria
Cetonuria	+++

Tabla 2. Exámenes de laboratorio durante la hospitalización

Examen (Unidades)	UPC 6 horas	UPC 30 horas	Medicina Interna 54 horas
Glicemia capilar (mg/dl)	90	82	101
Gases en sangre arterial			
PO ₂ (mmHg)	93	96	137
PCO ₂ (mmHg)	23,2	35,6	30,8
pH	7,41	7,35	7,39
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	14,6	19,3	18,6
Cetonemia	+++	-	-
Anión Gap (mg/dl)	23,6	14	18
Electrolitos Plasmáticos (mEq/l) Na/K/Cl	139/3,3/102	137/4,6/108	139/4,1/107
Proteína C Reactiva (mg/dl)	-	57,3	-
Creatinina (mg/dl)	-	0,47	0,38
Leucocitos (/ul)	6830	-	4360
Hemoglobina (g/dl)	10,1	-	10,5
Plaquetas (/ul)	268000	-	247000