

## Notas clínicas

### DIABETIC KETOACIDOSIS DURING PREGNANCY. AN UNUSUAL FORM OF ONSET OF TYPE 1 DIABETES

Diabetic ketoacidosis in pregnant women is comparatively rare. However, it may occur in pregestational patients with type 1 diabetes mellitus or in cases of gestational diabetes complicated by corticotherapy, infections, etc. It can also coincide with the onset of type 1 diabetes, as in the case presented herein.

We describe the case of a 28-year old woman who, in the 27th week of pregnancy, presented symptoms of diabetic ketoacidosis. However, clinical tests together with the initial low value of anti-islet cell antibodies made us doubt on the type of diabetes underlying ketoacidosis: gestational diabetes vs the onset of type 1 diabetes mellitus. Subsequent monitoring and data confirmed that the patient had type 1 diabetes. The diabetes appeared (as ketoacidosis) in the third trimester of pregnancy and was probably due to the insulin resistance, which is typical at this stage of pregnancy and which was followed in our patient by a honeymoon period in the months following delivery.

**Key words:** Pregnancy. Ketoacidosis. Diabetes mellitus.

## Cetoacidosis diabética durante la gestación. Una forma poco habitual de inicio de la diabetes tipo 1

A. GONZÁLEZ-GONZÁLEZ<sup>a</sup>, J.M. RECIO<sup>a</sup>, A. MUÑOZ<sup>a</sup>, I. LLORENTE<sup>a</sup> Y M.A. RUBIO<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. Tenerife. España. <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid. España.

La cetoacidosis diabética durante la gestación es infrecuente. Puede ocurrir en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 pregestacional, pero también en pacientes con diabetes gestacional complicada con corticoterapia o infecciones, o puede coincidir, como ocurre con el caso que presentamos, con el inicio de una diabetes mellitus tipo 1. Describimos el caso de una mujer de 28 años que, en la semana 27 de gestación, presentó un cuadro de cetoacidosis diabética. Algunos datos clínicos, así como la negatividad inicial en los anticuerpos antiislotos pancreáticos, nos hicieron dudar sobre el tipo de diabetes subyacente tras la cetoacidosis: una diabetes gestacional frente al inicio de una diabetes mellitus tipo 1. Los datos obtenidos en el seguimiento de la paciente confirmaron que presentaba una diabetes mellitus tipo 1, que comenzó en el tercer trimestre de gestación (como cetoacidosis) probablemente debido a la resistencia insulínica típica de este periodo, seguida de un tiempo de luna de miel en los meses siguientes al parto.

**Palabras clave:** Gestación. Cetoacidosis. Diabetes mellitus.

### INTRODUCCIÓN

Los casos cetoacidosis diabética durante la gestación son, en general, muy poco frecuentes, pero aún menos los que ocurren en pacientes que no presentan diabetes mellitus tipo 1 pregestacional. Los descritos en la bibliografía consultada corresponden a pacientes con diabetes gestacional complicada por diferentes episodios, como infecciones concomitantes<sup>1</sup>, tratamiento con corticoides<sup>2</sup> o ayuno<sup>3</sup>. También se describe algún caso de cetoacidosis diabética como forma de inicio de una diabetes mellitus tipo 1 durante la gestación<sup>4</sup>. Esta alteración metabólica está asociada a un aumento de la morbilidad, tanto de la gestante como del feto<sup>4-6</sup>. Nos parece que puede ser interesante el siguiente caso como ejemplo de una enfermedad de muy baja frecuencia, pero cuya trascendencia en la evolución de la gestación es tan importante que exige que los profesionales implicados en el control clínico de estas pacien-

Correspondencia: Dr. A. González González.  
Sección de Endocrinología. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria.  
Ctra. Rosario, s/n. 38010 Santa Cruz de Tenerife. Tenerife. España.

Manuscrito recibido el 17-05-2004; aceptado para su publicación el 4-12-2004.

tes piensen en esta posibilidad diagnóstica, para poder instaurar en un plazo corto de tiempo un tratamiento correcto.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 28 años, gestante de 27 semanas, que acude al servicio de urgencias hospitalarias de ginecología y obstetricia por un cuadro clínico de 48 h de evolución de intolerancia oral a los alimentos y vómitos. La paciente era una primigesta sin antecedentes patológicos de interés. En la semana 24 de gestación, presentó un test de O'Sullivan positivo. El test de sobrecarga oral con 100 g de glucosa, de confirmación, del que desconocemos el resultado porque fue realizado fuera de nuestro hospital, según la paciente no fue diagnóstico de diabetes. Salvo esta incidencia, la evolución de la gestación hasta ese momento había sido normal. De las exploraciones complementarias realizadas en urgencias destacan: una glucemia plasmática de 324 mg/dl; una cetonemia de 8,6 mmol/l (valores normales [VN] < 0,5 mmol/l), y en la gasometría un pH de 7,30 y un  $\text{CO}_3\text{H}^-$  de 8,1 mmol/l. La paciente ingresó con el diagnóstico provisional de cetoacidosis en probable relación con el inicio de una diabetes mellitus tipo 1. Fue tratada con reposición hidroelectrolítica e insulino terapia intravenosa y evolucionó de forma favorable. Se consiguió la normalización de los parámetros bioquímicos, la desaparición de la sintomatología que motivó su llegada a urgencias y se inició tolerancia oral en 24 h. Sus necesidades de insulina durante el ingreso para obtener un buen control metabólico fueron de más de 0,8 U/kg/día. A las 48 h de su llegada a urgencias, el valor de la hemoglobina glucosilada ( $\text{HbA}_{1c}$ ) fue del 7,2% y el del péptido C basal, de 1,35 ng/ml (VN, 0,7-4). Durante su estancia hospitalaria, se extrajo una muestra plasmática para determinar los anticuerpos antiislotes, cuyos valores, conocidos tras el alta, fueron: anticuerpos anti-IA2 < 0,75 U/ml (VN < 1), anticuerpos anti-GAD/64K < 1 U/ml (VN < 1), ambos medidos por radioinmunoanálisis. El parto fue inducido en la semana 39 de gestación, instrumentado por expulsivo prolongado. El recién nacido fue un varón de 4,584 g, con una puntuación en el test de Apgar de 9/9. Las necesidades de insulina disminuyeron progresivamente, y se decidió suspenderla tras el parto porque en el período final de la gestación precisaba menos de 0,1 U/kg/día y había presentando varios episodios de hipoglucemia. Se repitió la determinación de anticuerpos antiislotes pancreáticos un mes y medio después del parto, cuyo resultado fue de: anticuerpos anti-IA-2 < 0,75 U/ml y anticuerpos anti-GAD/64K 1,70 U/ml. En los 3 meses que siguieron al parto, permaneció sin insulina con controles glucémicos normales. A partir de esa fecha comenzó a tener glucemias capilares superiores a 200 mg/dl, con clínica cardinal de diabetes, lo que motivó la reinstauración de la insulino terapia subcutánea. En la actualidad (6 meses tras el parto), la paciente presenta un buen control metabólico (última  $\text{HbA}_{1c}$  del 6,3%), con unas necesidades de insulina de 0,5 U/kg/día.

## DISCUSIÓN

El tercer trimestre de la gestación es un período de resistencia a la insulina, que desemboca en una hiperinsulinemia compensadora en muchos de los casos y

en el desarrollo de diabetes mellitus gestacional en un pequeño número de gestantes que son incapaces de compensar la disminución de sensibilidad a la insulina. La mayoría de estas últimas normalizan su tolerancia a la glucosa tras el parto<sup>7</sup>. Aunque no son bien conocidas totalmente las causas de esta resistencia a la insulina, sí se sabe que el aumento de producción de ácidos grasos libres debido a una mayor lipólisis en la parte final de la gestación es en gran parte el responsable. También, como consecuencia de este mayor catabolismo lipídico, en la especie humana, al igual que en otras especies animales, existe un aumento de la cetogénesis durante la gestación; no obstante, a diferencia de lo que ocurre en algunas otras especies, la mujer gestante parece estar protegida contra el exceso de cuerpos cetónicos, y son muy raros los casos de cetoacidosis durante este período<sup>2</sup>.

Aparte de los casos de cetoacidosis durante la gestación ocurridos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 pregestacional, se han publicado algunos en mujeres con diabetes gestacional complicadas por diferentes causas, como el ayuno, el tratamiento con corticoides o con agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, las infecciones intercurrentes, la muerte fetal, etc. o, como en nuestro caso, en pacientes en que se inicia una diabetes tipo 1. La resistencia a la insulina del tercer trimestre de la gestación puede explicar, en gran medida, que el comienzo de la diabetes en nuestra paciente ocurriera en este momento<sup>8</sup>; por el contrario, la mejoría de la sensibilidad a la insulina que se produce en los pacientes diabéticos una vez corregidas la hiperglucemia y la cetoacidosis es, sin duda, la causa de que las necesidades de insulina exógena fueran progresivamente menores en las últimas semanas de la gestación. Este hecho, sumado al descenso de la resistencia insulínica tras el parto, está en el origen del período de "luna de miel" que se produjo en los 3 meses siguientes al alumbramiento. Por tanto, la resistencia a la insulina específica del embarazo fue, probablemente, la desencadenante de la diabetes mellitus y de la cetoacidosis, en una fecha anterior a la que habría ocurrido si la mujer no hubiera estado embarazada.

Aunque el inicio de la diabetes tipo 1 como un cuadro de cetoacidosis durante la gestación es infrecuente, no lo es la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 durante ese período. Buschard et al<sup>9</sup> encontraron que la diabetes tipo 1 es, al menos, 70 veces más frecuente en gestantes que en no gestantes, y que este incremento ocurre sobre todo durante el tercer trimestre de la gestación.

La gestación es una situación de inmunotolerancia<sup>10</sup>. Desconocemos si los cambios que se producen en el sistema inmune durante la gestación son los responsables de las variaciones que se detectaron en los valores de los anticuerpos antiislotes pancreáticos en nuestra paciente, con una positividad posparto de los anticuerpos GAD, o fue, simplemente, un "error" en su determinación.

Imagawa et al<sup>11</sup> propusieron, en 2000, un nuevo subtipo de diabetes tipo 1 al que denominaron diabetes fulminante, y que se caracteriza por un comienzo brusco de la enfermedad (un corto período con síntomas cardinales, 4 o 5 días de media, y un valor de  $HbA_{1c} < 8,5\%$ ), la presencia de acidosis en el momento del diagnóstico, autoanticuerpos relacionados con los islotes negativos, en la mayoría de los casos, una mínima secreción de péptido C y valores séricos de enzimas pancreáticas elevados<sup>12</sup>. Los datos hasta ahora conocidos encuentran una asociación de este tipo de diabetes con la gestación, y sugieren que la gestación es un factor de riesgo para la diabetes fulminante<sup>13</sup>. Nuestro caso cumple muchas de las características que definen a este subtipo de diabetes.

La cetoacidosis durante la gestación está asociada a una mayor morbilidad materno-fetal<sup>5,14</sup>. La frecuencia de mortalidad fetal informada en los diferentes trabajos es muy variable y se mueve entre el 9 y el 90% de los casos de cetoacidosis<sup>4,5,15</sup>.

Hemos considerado interesante exponer este caso, porque a pesar de ser una complicación aguda de la diabetes poco frecuente en la gestante, las repercusiones sobre la salud materno-fetal pueden llegar a ser muy graves. Una sospecha clínica temprana y la instauración del tratamiento adecuado permiten revertir la alteración metabólica y minimizar sus consecuencias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Maislos M, Harman-Bohem I, Weitzman S. Diabetic ketoacidosis. A rare complication of gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1992;8:968-70.
2. Bedalov A, Balasubramanyam A. Glucocorticoid-induced ketoacidosis in gestational diabetes: sequela of the acute treatment of preterm labor. *Diabetes Care*. 1997;6:922-4.
3. Mahoney CA. Extreme gestational starvation ketoacidosis: case report and review of pathophysiology. *Am J Kidney Dis*. 1992;9:276-80.
4. Sills IN, Rapaport R. New-Onset IDDM presenting with diabetic ketoacidosis in a pregnant adolescent. *Diabetes Care*. 1994; 8:904-5.
5. Cullen MT, Reece EA, Homko CJ, Sivan E. The changing presentations of diabetic ketoacidosis during pregnancy. *Am J Perinatol*. 1996;13:449-51.
6. Abourizk NN. Diabetic Ketoacidosis in pregnancy. Another atypical case. *Diabetes Care*. 1993;4:661-2.
7. Boden G. Pathogenesis of type 2 diabetes. Insulin resistance. En: Garber AJ, editor. *Type 2 diabetes*. Endocrinol Metab Clin North Am. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 801-15.
8. Pallardo LF. Concepto, epidemiología y patogenia de la diabetes gestacional. En: Pallardo LF, González A, Quero J, editores. *Diabetes y embarazo*. Madrid: Grupo Aula Médica; 1999. p. 19-29.
9. Bruschard K, Buch I, Molsted-Pedersen L, Hougaard P, Kühl C. Increased incidence of true type I diabetes acquired during pregnancy. *Br Med J*. 1987;294:275-9.
10. Fuchtenbusch M, Bonifacio E, Lampasona V, Knopff A, Ziegler AG. Immune responses to glutamic acid decarboxylase and insulin in patients with gestational diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2004;135:318-21.
11. Imagawa A, Hanasufu T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Engl J Med*. 2000;342:301-7.
12. Imagawa A, Hanasufu T, Uchigata Y, Kanatsuka A, Kawasaki E, Kobayashi T, et al. Fulminant type 1 diabetes. A nationwide survey in Japan. *Diabetes Care*. 2003; 26:2345-52.
13. Shimizu I, Makino H, Osawa H, Kounoue E, Imagawa A, Hanasufu T, et al. Association of fulminant type 1 diabetes with pregnancy. *Diabet Res Clin Pract*. 2003; 62:33-8.
14. Bruschard K, Hougaard P, Molsted-Pedersen L, Kühl C. Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus diagnosed during pregnancy: a clinical and prognostic study. *Diabetologia*. 1990;33: 31-5.
15. Cousins L. Obstetric complications. En: Reece EA, Coustan DR, editors. *Diabetes mellitus in pregnancy*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 287-302.