

Cetoacidosis diabética posterior a vacuna contra SARS-CoV-2: Reporte de un caso

Giuliana Lavagnino C^{1*}, Mariana Rigores R², Victoria Novik A³.

Diabetic ketoacidosis following SARS-CoV-2 vaccination: A one case report

Resumen: Las emergencias hiperglicémicas como la cetoacidosis diabética (CAD) y el síndrome hiperglicémico hiperosmolar (SHH) se han descrito en el contexto de infección por SARS-CoV-2, como también secundarias a las múltiples vacunas desarrolladas contra el virus. La fisiopatología que explicaría esta asociación aún no está clara, pero existen diversas teorías que incluyen la destrucción directa de los islotes pancreáticos por el virus o secundario a mecanismos inmuno-inflamatorios. Presentamos el caso de un paciente que debutó con CAD al tercer día de la primera dosis de CoronaVac, y que posteriormente presentó hiperglicemia sin cumplir criterios de CAD luego de la segunda y tercera dosis de CoronaVac y Pfizer respectivamente. La temporalidad, como la falta de gatillante y la evolución del cuadro, apuntan a la vacuna como el principal precipitante. Por lo anterior, es importante mantener una vigilancia estricta de los efectos adversos de las vacunas y educar sobre los síntomas sugerentes de una crisis hiperglicémica para pesquisarla a tiempo y actuar oportunamente.

Palabras clave: Cetoacidosis diabética; COVID-19; Diabetes mellitus; SARS-CoV-2; Hiperglicemia; Síndrome hiperglicémico hiperosmolar; Vacunas COVID-19.

1. Médico internista. Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar, Chile.
2. Médico internista. Becada de diabetes de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
3. Endocrinóloga y diabetóloga. Facultad de Medicina Universidad de Valparaíso y Universidad Andrés Bello, Viña del Mar, Chile.

*Correspondencia:

Giuliana Pía Lavagnino Contreras
glavagninoc@gmail.com
Hospital Naval Almirante Nef,
Av. Alessandri S/N, Viña del Mar, Chile.

Abstract: Hyperglycemic emergencies such as diabetic ketoacidosis (DKA) and hyperosmolar hyperglycemic syndrome (HHS) have been reported in SARS-CoV-2 infections and after vaccination. The pathophysiology behind this association is still unclear, several theories have been described that include the direct destruction of the pancreatic islets by the virus, and some immuno-inflammatory mechanisms. We present the case of a patient who developed DKA the third day after the first dose of CoronaVac vaccine, and then hyperglycemia after the second and third dose of CoronaVac and Pfizer respectively. The temporal relation, lack of a trigger and evolution of the disease, point the vaccine as the main precipitant. The strict surveillance of vaccine adverse effects and education of symptoms suggestive of hyperglycemic emergency are critical to prevent and treat promptly this kind of situations.

Keywords: COVID-19; COVID-19 vaccine; Diabetes mellitus; Diabetic ketoacidosis; Hyperglycemia; Hyperosmolar hyperglycemic syndrome; SARS-CoV-2.

Conflicto de interés: No existe conflicto de intereses en este manuscrito.
Fuentes de financiación: Recursos propios, no hubo apoyo financiero.

Recibido: 10-04-2023.
Aceptado: 09-05-2023.

CASO CLÍNICO

Introducción

La infección por SARS-CoV-2 se ha asociado a múltiples manifestaciones extrapulmonares como diabetes mellitus (DM) e hiperglicemia, que confieren un peor pronóstico y mayor mortalidad. Algunos estudios estiman que el 16,2% de los pacientes con enfermedad severa y 22% de fallecidos por COVID-19, tenían el antecedente de DM¹. Incluso, la aparición de hiperglicemia por sí sola, sin el antecedente de DM, sería un predictor independiente de mortalidad y morbilidad en este contexto².

En pacientes con DM se ha descrito un mayor aumento en los marcadores de inflamación como la proteína C reactiva, procalcitonina, dímero D y linfopenia, especialmente cuando no hay buen control metabólico^{1,2}. El virus también se ha asociado a la aparición de emergencias hiperglicémicas como cetoacidosis diabética (CAD) o síndrome hiperglicémico hiperosmolar (SHH)^{1,3}.

La patogénesis que explicaría la asociación entre la infección por COVID-19 y la hiperglicemia aún no ha sido dilucidada, pero existen múltiples teorías dentro de las que destacarían la infección directa de los islotes pancreáticos por el virus y otros mecanismos relacionados con inflamación^{3,4}.

Tras el inicio de la vacunación masiva contra el SARS-CoV-2, se fueron reportando casos de hiperglicemia que, en algunas ocasiones, alcanzaban la CAD o SHH, incluso en pacientes sin antecedentes de DM^{8,9}. La fisiopatología sería compartida con la de la infección por SARS-CoV-2^{4,5,6}.

Presentamos el caso clínico de un paciente sin antecedentes de DM, que presentó CAD posterior a la administración de CoronaVac y aparición de hiperglicemia en rango de DM con segunda dosis de CoronaVac y de tercera dosis de Pfizer.

Caso clínico

Hombre de 64 años con antecedentes de hipertensión arterial, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) diagnosticado hace 10 años en tratamiento con terapia antirretroviral (TARV), con carga viral indetectable, y pancreatitis aguda hace dos años. En tratamiento con Triumeq, Nevibolol, Losartán y Sertralina. No presentaba antecedentes familiares ni personales de DM y sus glicemias eran normales.

En abril del 2021, tres días posterior a la primera dosis de CoronaVac, comenzó con polidipsia y compromiso del estado general. Una glicemia capilar en domicilio fue "high", motivo por el cual consultó.

Al examen físico se objetivaron mucosas secas y un índice de masa corporal de 32 kg/m². Al laboratorio destacó una glicemia venosa de 623 mg/dL, cetonemia positiva, electrolitos plasmáticos normales, acidosis metabólica, hemoglobina glicada (HbA1c) de 6,6%, lesión renal aguda (LRA) de perfil pre renal, hemograma, calcio y fósforo normales.

Se descartaron otros gatillantes como infecciones o eventos cardiovasculares. Ingresó con el diagnóstico de CAD y se manejó con insulina en infusión continua logrando mejoría metabólica y corrección de la LRA. Al tercer día se realizó traslape a esquema basal bolo con respuesta favorable. Fue dado de alta con insulina ultrarrápida y ultralenta.

Se mantuvo en seguimiento ambulatorio logrando descenso gradual de dosis de insulina hasta suspenderla a los tres meses. Se mantuvo con metformina asociado a un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2, con controles glicémicos posteriores óptimos y una HbA1c de 6,2%. El estudio inmunológico de DM tipo 1 fue negativo.

Posteriormente recibió la segunda (CoronaVac) y tercera dosis (Pfizer), con las cuales se produjo hiperglicemia sin cumplir con criterios de CAD, requiriendo manejo inicial con insulina, logrando suspenderla al mes en ambas oportunidades. Por lo anterior, se desestimó completar el calendario de vacunación contra SARS-CoV-2, dada la respuesta diabetogénica inducida por dichas vacunas.

Un año después de la tercera dosis de vacuna, el paciente está euglicémico, solo con metformina. No ha contraído la infección por SARS-CoV-2.

Discusión

Está ampliamente descrito que la infección por COVID-19 se asocia a deterioro del control metabólico en pacientes con antecedentes de DM, incluso pudiendo desenmascarar una DM "subclínica" o "de novo"^{2,3,4}. Sin embargo, el mecanismo por el cual se produce la hiperglicemia aún no está totalmente estudiado.

Existen múltiples teorías que intentan explicar la fisiopatología de dicha posible asociación. Por un lado, la unión del virus al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2, que se encuentra en gran cantidad en los islotes pancreáticos, genera infección y destrucción directa, además del "downregulation" de estos receptores e hiperactivación del sistema renina-angiotensina-aldosterona^{3,4,5}. Por otro lado, los efectos del estrés agudo producido por el aumento de hormonas como el cortisol y las catecolaminas, y la desregulación inmunológica sistémica que produce una tormenta de citoquinas que también genera daño a nivel pancreático. Finalmente, existe una disminución de la sensibilidad a la insulina en otros tejidos secundaria a esta respuesta inflamatoria sistémica^{1,3,4}.

Tanto la infección por SARS-CoV-2, como las vacunas contra éste, pueden desencadenar una importante respuesta inmuno-inflamatoria, y este mecanismo podría ser el nexo común que explicaría la hiperglicemia en ambos casos. Es posible que la producción de citoquinas específicas como IL-1, IFN γ , TNF α e IL-6, en respuesta a un gatillante como la proteína spike, el vector adenoviral o ciertos excipientes de las vacunas, estén implicadas en este fenómeno, ya que han demostrado en otros casos ser tóxicas para la célula beta pancreática^{5,7,8}.

Hasta marzo del 2022, un centro colaborador de la organización mundial de la salud para la vigilancia internacional de medicamentos había registrado 25 casos de SHH y 398 casos de CAD, que podrían estar relacionados con la vacuna contra el COVID-19⁶.

En el caso clínico expuesto, existen muchos hallazgos que nos hacen pensar que el precipitante de la CAD fue la vacuna. Dentro de éstos se encuentra la relación temporal entre el inicio de los síntomas y la vacuna, que fue al tercer día.

Lo anterior, sumado a la aparición de hiperglicemia posterior a la segunda y tercera dosis de las vacunas CoronaVac y Pfizer, respectivamente. Se describe en la literatura que la mayoría de los casos se presentan entre el día 2 y 10 post vacuna^{5,6,7}. Generalmente la resolución de la hiperglicemia es tan rápida como su inicio, ya que se logra suspender la insulina aproximadamente a los 2 meses del evento, como ocurrió en el caso expuesto⁸. Es importante mencionar que se descartaron otras causas precipitantes de CAD.

Hay que destacar que todas las vacunas contra el COVID-19 son sumamente seguras y efectivas, y que los efectos adversos serios son extremadamente raros. Incluso se ha publicado recientemente que las vacunas podrían disminuir el riesgo de presentar DM o alguna complicación aguda en pacientes infectados por COVID-19 vacunados¹⁰.

Conclusión

Este caso clínico ejemplifica que en algunas oportunidades la vacuna desencadenaría una respuesta inmunomediada que podría culminar en la aparición de hiperglicemia y sus complicaciones, incluso en un paciente que no tenía el antecedente de DM. Sin embargo, faltan estudios para generar causalidad entre la vacuna y dichas complicaciones, así como para identificar los mecanismos fisiopatológicos.

Los clínicos deberían estar al tanto de este inhabitual efecto adverso a vacunas, para hacer el seguimiento respectivo y su futura prevención. Pero también hay que considerar que, en

la población general, la vacuna podría ser un factor protector de DM secundaria a la infección por SARS-CoV-2.

Referencias

1. Liu Z, Bai X, Han X, Jiang W, Qiu L, Chen S, et al. The association of diabetes and the prognosis of COVID-19 patients: A retrospective study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 169: 108386.
2. Ying Jie Chee, Seng Kiong Tan, Yeoh E. Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2020; 11: 1104-1114.
3. Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alblihed M, Guerreiro SG, Cruz-Martins N, Batiha GE-S. COVID-19 in Relation to Hyperglycemia and Diabetes Mellitus. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8: 644095.
4. Lee H, Sajan A, Tomer Y. Hyperglycemic Emergencies Associated With COVID-19 Vaccination: A Case Series and Discussion. *Journal of the Endocrine Society*, 2021; 5(11): 1-6.
5. Samuel SM, Varghese E, Triggler CR, Büsselberg D. COVID-19 Vaccines and Hyperglycemia: Is There a Need for Postvaccination Surveillance? *Vaccines* 2022; 10: 454.
6. Di Mauro G, Mascolo A, Longo M. European Safety Analysis of mRNA and Viral Vector COVID-19 Vaccines on Glucose Metabolism Events. *Pharmaceuticals* 2022; 15: 677.
7. Edwards AE, Vathenen R, Henson SM, Finer S, Gunganah K. Acute hyperglycaemic crisis after vaccination against COVID-19: A case series. *Diabet. Med.* 2021; 38: e14631.
8. Abu-Rumaileh MA, Gharaibeh AM, Gharaibeh NE. COVID-19 vaccine and hyperosmolar hyperglycemic state. *Cureus.* 2021; 13(3): 314125.
9. Mishra A, Ghosh A, Dutta K, Tyagi K, Misra A. Exacerbation of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes after vaccination for COVID-19: Report of three cases. *Diabetes Metab Syndr.* 2021; 15(4): 102151.
10. Kwan A, Ebinger J, Botting P, Navarrette J, Claggett B, Cheng S. Association of COVID-19 Vaccination With Risk for Incident Diabetes After COVID-19 Infection. *JAMA Network Open.* 2023; 6(2): e2255965. doi:10.1001.