

Cetoacidosis por estrés: caso clínico en paciente con atrofia muscular espinal

CAROLINA AGUILAR¹, RODRIGO ANDRÉS SEPÚLVEDA²,
RODRIGO TAGLE²

Stress induced ketoacidosis in spinal muscular atrophy. Report of one case

Spinal muscular atrophy is an uncommon cause of ketoacidosis, where there is a decrease in muscle mass, an abnormal metabolism of glucose and fatty acids, and changes in neuroendocrine function. These conditions favor the accumulation of keto acids and the development of metabolic acidosis. We report a 26-year-old female, with a history of spinal muscular atrophy type III, consulting for abdominal pain and vomiting lasting one week. She was admitted to the emergency service somnolent and poorly perfused. She had a pH of 6.98, HCO₃⁻ of 3.8 mmol/L, pCO₂ of 16.4 mmHg, BE of -26 mmol/L, delta ratio of 1.05, anion gap of 31 mEq/L, creatinine of 0.37 mg/dL, sodium of 147 mEq/L, potassium of 3.7 mEq/L, chloride of 112 mEq/L, lactate of 1.2 mmol/L, glucose of 108 mg/dL, albumin of 4.2 g/dL, ketonemia +++, ketonuria +, measured plasma osmolality of 322 mOsm/kg, estimated osmolality of 314 mOsm/kg, toxilab negative, salicylate levels < 3 µg/mL, acetaminophen levels < 1.2 µg/mL. Intravenous hydration and bicarbonate were started, without satisfactory response. Interpreting the clinical picture as a ketoacidosis induced by stress in a patient with spinal muscular atrophy, it was handled with glucose, amino acids, vitamins and trace elements, with a favorable response.

(Rev Med Chile 2020; 148: 875-880)

Key words: Acidosis; Ketosis; Muscular Atrophy, Spinal; Oxaloacetates.

¹Nefrología. Especialidades Médicas de Adultos. Clínica Bupa. Santiago, Chile.

²Departamento de Nefrología, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 14 de agosto de 2019, aceptado el 8 de junio de 2020.

Correspondencia a:
Dr. Rodrigo Tagle Vargás
Departamento de Nefrología.
Diagonal Paraguay 362, piso 4.
Santiago, Chile.
rtagle@med.puc.cl

Cuando se habla de cetoacidosis (CA), la mayor parte de los clínicos tiende a pensar en este cuadro como una entidad exclusiva de la diabetes mellitus (DM), más aun con la introducción de los inhibidores de SGLT2. Sin embargo, existen múltiples causas de CA no asociadas a la DM, tales como el ayuno, alcohol, fármacos, intoxicaciones, estrés y errores congénitos del metabolismo (Tabla 1)¹, que debemos tener en consideración al momento de evaluar a un paciente con acidosis metabólica.

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta motoneuronas del asta anterior de la médula espinal generando denervación y atrofia musculoesquelética. Se produce por una mutación en los genes

SMN1 y SMN2 del cromosoma 5. El espectro clínico de la AME es bastante amplio y se clasifica de acuerdo al grado de debilidad muscular, edad de inicio y pruebas genéticas (Tabla 2)²⁻⁴. La AME tipo III (enfermedad de Kugelberg-Welander) se caracteriza por iniciarse luego de los 18 meses de vida y se presenta con debilidad muscular, hipotonía y atrofia muscular, logrando una marcha autónoma, pero fallecen en la vida adulta.

La AME es una causa infrecuente de cetoacidosis, donde la disminución de masa muscular, metabolismo anormal de glucosa y ácidos grasos, alteraciones en la función pancreática y cambios en la actividad neuroendocrina, favorecen la acumulación de cetoácidos y desarrollo de una acidosis metabólica⁴⁻¹⁰.

Tabla 1. Causas de cetosis y cetoacidosis

Diabetes mellitus	Cetoacidosis diabética
Nutricionales	Ayuno Dietas cetogénicas
Aumento hormonas de contrarregulación	Estrés (infección, infarto, inflamación, isquemia, etc). Cocaína Éxtasis (3,4-methylenedioxymethamphetamine)
Fármacos	Inhibidores SGLT2 Antipsicóticos atípicos (clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol) Isoniazida
Intoxicaciones	Etanol (cetoacidosis alcohólica) Isopropanol* Salicilatos Acetona*
Errores congénitos del metabolismo	Acidemias orgánicas (isovalérica, propiónica, metilmalónica) Déficit múltiple de carboxilasas Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce Trastornos mitocondriales Deficiencias de cetólisis

*Producen cetosis sin cetoacidosis.

Tabla 2. Subtipos de AME

	AME tipo I	AME tipo II	AME tipo III	AME tipo IV
Edad de comienzo	Antenatal - <6 meses	7-18 meses	18 meses - 30 años	> 30 años
Hallazgos motores	No se sienta Hipomotilidad Sin control de movimientos cefálicos, expresión facial normal, alteración deglución, respiración paradójica Fasciculaciones linguales	Sí se sienta, pero no camina Escoliosis Contracturas articulares Temblor postural en manos Fasciculaciones linguales y/o músculos extremidades	Camina Escoliosis Contracturas articulares Temblor postural en manos Fasciculaciones músculos extremidades Algunos requieren silla de ruedas y/o VNI	Desarrollo motor normal en la lactancia Algunos requieren silla de ruedas y/o VNI (ventilación mecánica no invasiva)
Expectativa de vida	Sobrevida < 6 meses Muerte por insuficiencia respiratoria	Fallecen antes de 30-40 años por insuficiencia respiratoria	Fallecen en edad adulta	Normal

Caso clínico

Mujer de 26 años de edad, con antecedente de AME tipo III y escoliosis operada en la infancia. Talla 1,5 m, peso 42 kg, índice de masa corporal 18,7 kg/m². Funciones cognitivas normales, pero grave atrofia de musculatura axial y apendicular que la obliga a moverse en silla de ruedas y depender de un tercero para realizar algunas acti-

vidades de vida diaria. Usaria de anticonceptivos orales, no refiere consumo de otros fármacos.

Consulta por cuadro de una semana de evolución caracterizado por compromiso del estado general, dolor abdominal y vómitos alimentarios. Ingresa al servicio de urgencia somnolienta, normotensa 115/78 mmHg, taquicárdica 140 lpm, polipneica 30 rpm, afebril. Se realizan exámenes de ingreso destacando en niveles plasmáticos:

pH 6,98; HCO_3^- 3,8 mmol/L; pCO_2 16,4 mmHg; EB -26 mmol/L; *delta ratio* 1,05; gap de aniones 31 mEq/L; creatinina 0,37 mg/dL; BUN 38 mg/dL; sodio 147 mEq/L; potasio 3,7 mEq/L; cloro 112 mEq/L; lactato 1,2 mmol/L; glucosa 108 mg/dL; albúmina 4,2 g/dL; CK total 243 U/L; cetonemia +++, cetonuria +, osmolalidad plasmática medida 322 mOsm/kg, osmolalidad calculada 314 mOsm/kg, estudios toxicológicos negativo, niveles de salicilato < 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$, niveles acetoaminofeno < 1,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Además, tomografía computada de abdomen y pelvis (por antecedente de dolor abdominal), que mostraba nefrolitiasis bilateral y atrofia muscular toracoabdominal, sin otros hallazgos.

Fue ingresada con diagnóstico de acidosis metabólica en estudio, se inició volemicación y aporte de bicarbonato endovenoso, sin respuesta satisfactoria. Se interpretó cuadro como CA inducida por estrés en paciente con AME, cuyo tratamiento es reposición de carbohidratos, evitar hipoglicemia y manejo de enfermedades intercurrentes. Se administró suero glucosado 30%, aminoácidos 10%, vitaminas y oligoelementos, con respuesta favorable. Gases de control pH 7,53; HCO_3^- 20,8 mmol/L; gap de aniones 14 mEq/L, siendo dada de alta a los 4 días desde su ingreso.

Discusión

Todos los organismos requieren energía para el funcionamiento celular. Evolutivamente, esta energía se obtiene desde “ácidos orgánicos”. Normalmente, catabolizamos glucosa en ácido pirúvico que posteriormente entregará moléculas de

ATP. El ácido láctico, ácido cítrico, aminoácidos y ácidos grasos también son fuentes energéticas importantes para las células. Los ácidos orgánicos permiten generar moléculas de alto poder reductor (NADH y FADH_2) que en la mitocondria aportarán el gradiente de H^+ necesario para la síntesis de ATP¹¹. Los cetoácidos cumplen la misma función anteriormente mencionada, sin embargo, no todas las células pueden metabolizarlos. Solo el corazón, riñón, músculo y cerebro poseen la maquinaria enzimática que les permite utilizar cetoácidos como fuente energética¹². Dado que el tejido muscular representa $\approx 40\%$ del peso corporal, es el parénquima que metaboliza la mayor cantidad de cetoácidos, tanto en reposo como en ejercicio¹³. Si existe sobreproducción de cetoácidos y los parénquimas antes mencionados no los metabolizan, sobrevendrá una cetoacidosis.

Cuando ocurre una condición de estrés o ausencia de insulina, como en la DM, la mayor movilización y catabolización de ácidos grasos, sumado a una falta de inhibición en la cetogénesis, favorecerán síntesis exagerada de ácido acetoacético y ácido β -hidroxibutírico, provocando acidosis metabólica¹⁴.

Otro mecanismo que promueve sobreproducción de cetoácidos es la depleción de oxaloacetato intracelular. El oxaloacetato es necesario para evitar la formación de cetoácidos y también es fundamental en la gluconeogénesis¹⁵. Si todo el oxaloacetato es utilizado en gluconeogénesis (como ocurre en estados de ayuno) no existirá disponibilidad de este para evitar la formación de cetoácidos (Figura 1).

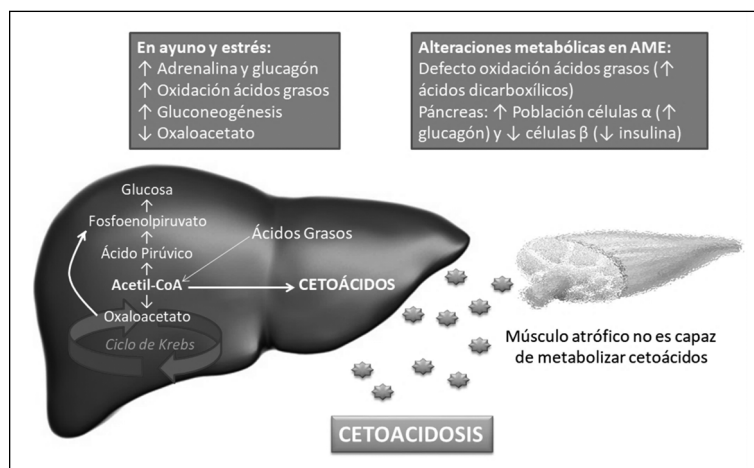


Figura 1. Mecanismo de cetoacidosis en atrofia muscular espinal.

El consumo de etanol y los estados de estrés se asocian a una activación de hormonas de contrarregulación, inhibición de insulina, más un estado de ayuno (activación de gluconeogénesis). El uso de inhibidores SGLT2 provoca pérdida masiva de glucosa en la orina, lo que disminuye la secreción de insulina, aumenta las hormonas de contrarregulación, activa la gluconeogénesis y produce movilización de ácidos grasos para obtener energía¹⁶. Estas condiciones favorecen cetogénesis. A diferencia de la intoxicación por paracetamol (que induce acidosis piroglutámica), en la intoxicación por salicilatos también existe una movilización masiva de ácidos grasos con disfunción mitocondrial que propician una cetoacidosis¹⁷.

En toda situación de estrés o ayuno habrá cetogénesis. En la AME, el tejido muscular atrófico no puede utilizar cetoácidos para obtener energía, favoreciendo su acumulación y desarrollo de acidosis metabólica. De esta forma, se configura la CA inducida por estrés, que siendo una causa rara de CA debe ser sospechada en todo paciente con AME o alguna patología que impida la utilización de cetoácidos como fuente energética.

Nuestra paciente se presentó con un cuadro grave de acidosis metabólica con *anion gap* aumentado. No presentaba alteración en la perfusión tisular, función renal u osmolalidad que explicaran este cuadro. No hubo consumo de paracetamol ni de salicilatos. La prueba de cetonuria resultó muy positiva, confirmando un cuadro de cetoacidosis. Es probable que en la acidosis también participara la acumulación de ácidos dicarboxílicos⁶. Presumimos que el factor desencadenante fue el estrés asociado a un cuadro gastrointestinal, sumándose, posteriormente, un estado de ayuno y deshidratación.

En estados de estrés, las células presentan un mayor potencial oxidativo que favorece la oxidación de distintas moléculas. Lo anterior produce que gran parte del ácido acetoacético sea transformado en ácido β -hidroxibutírico. Este último no es una cetona, por lo que no es detectado en las reacciones semicuantitativas con nitroprusiato (cetonuria y cetonemia), en consecuencia, no se pesquisa con las técnicas de laboratorio tradicionales^{1,14,18}. Es así como, en CA diabética y alcohólica, puede haber un resultado falso negativo con estos exámenes. Por lo anterior, es recomendable medir directamente

niveles de β -hidroxibutirato, sin embargo, en las cetoacidosis producidas por errores congénitos del metabolismo, no se acumulan ácidos acetoacético, ni β -hidroxibutírico, de manera que se debe medir cetonuria y cetonemia, aunque tengan menor sensibilidad.

El *delta ratio* de la paciente fue 1,05, compatible con una acidosis metabólica con *anion gap* aumentado. Sin embargo, se encuentra en rango bajo, porque la CA es una combinación de acidosis metabólica con *gap* de aniones aumentado más hiperclorémica^{19,20}. Es destacable que la compensación respiratoria haya sido adecuada en una paciente que presenta atrofia muscular. Esto se explica porque la musculatura que se utiliza regularmente o se ejerce frecuentemente, desarrolla enzimas capaces de realizar cetólisis¹³. Por lo tanto, la musculatura respiratoria se vio favorecida del exceso de cetoácidos.

El tratamiento de la CA requiere controlar el factor causal e inhibir la sobreproducción de cetoácidos. Para bloquear la cetogénesis basta con reponer el oxaloacetato intracelular, condición que se logra al administrar glucosa intravenosa, inhibiendo la gluconeogénesis. Por lo tanto, el tratamiento es simple y efectivo para CA inducida por estrés, ayuno, etanol y fármacos. En nuestra paciente se realizó una infusión de glucosa que rápidamente permitió solucionar el cuadro. La insulina puede ser perjudicial en CA no diabética, ya que normalmente existe un estado de normo o hipoglicemia sostenido por la intensa gluconeogénesis. La insulina podría precipitar hipoglicemias con riesgo vital. El bicarbonato de sodio intravenoso es controversial en pacientes con cetoacidosis²¹, pero cuando el cuadro es grave, puede ser necesario para evitar las importantes consecuencias cardiovasculares de la acidemia²². La infusión inicial de bicarbonato no tuvo ningún efecto en nuestra paciente, sí, en cambio, la infusión de glucosa y aminoácidos (Figura 2).

En conclusión, presentamos un caso de CA no diabética, en donde una condición de estrés y ayuno, sumado a la atrofia muscular producto de AME, producen una acidosis metabólica grave con riesgo vital. La identificación de este tipo de CA por parte de médicos de urgencia e intensivistas es fundamental, ya que su tratamiento es muy simple y un error diagnóstico o tratamiento inadecuado puede aumentar la morbilidad del paciente.

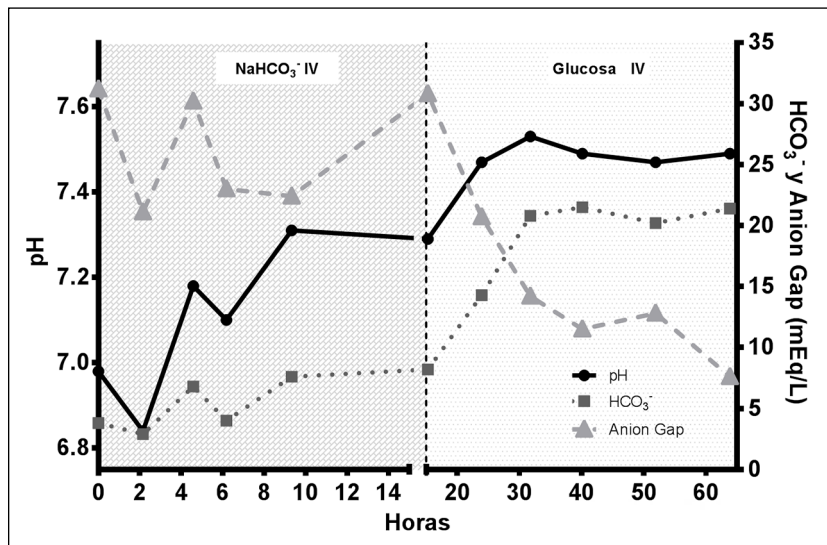


Figura 2. Evolución clínica parámetros ácido-base.

Referencias

- Cartwright MM, Hajja W, Al-Khatib S, Hazeghazam M, Sreedhar D, Li RN, et al. Toxicogenic and metabolic causes of ketosis and ketoacidotic syndromes. *Crit Care Clin* 2012; 28 (4): 601-31.
- Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mutat* 2000; 15 (3): 228-37.
- Castiglioni C, Levicán J, Rodillo E, Garmendia MA, Díaz A, Pizarro L, et al. [Clinical, electrophysiological and molecular study of 26 Chilean patients with spinal muscular atrophy]. *Rev Med Chile* 2011; 139 (2): 197-204.
- Shababi M, Lorson CL, Rudnik-Schöneborn SS. Spinal muscular atrophy: a motor neuron disorder or a multi-organ disease? *J Anat* 2014; 224 (1): 15-28.
- Zolkipli Z, Sherlock M, Biggar WD, Taylor G, Hutchinson JS, Peliowski A, et al. Abnormal fatty acid metabolism in spinal muscular atrophy may predispose to perioperative risks. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16 (5): 549-53.
- Kelley RI, Sladky JT. Dicarboxylic aciduria in an infant with spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 1986; 20 (6): 734-6.
- Lakkis B, El Chediak A, Hashash JG, Koubar SH. Severe ketoacidosis in a patient with spinal muscular atrophy. *CEN Case Rep* 2018;7 (2): 292-5.
- Mulroy E, Gleeson S, Furlong MJ. Stress-Induced Ketoacidosis in Spinal Muscular Atrophy: An Under-recognized Complication. *J Neuromuscul Dis* 2016; 3 (3): 419-23.
- Stoimenis D, Spyridonidou C, Theofanidou S, Petridis N, Papaioannou N, Iasonidou C et al. Euglycemic Ketoacidosis in Spinal Muscular Atrophy. *Case Rep Pediatr* 2019; 2019: 2862916.
- Bowerman M, Swoboda KJ, Michalski JP, Wang GS, Reeks C, Beauvais A et al. Glucose metabolism and pancreatic defects in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2012; 72 (2): 256-68.
- Wallace KB, Starkov AA. Mitochondrial targets of drug toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000; 40: 353-88.
- Robinson AM, Williamson DH. Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues. *Physiol Rev* 1980; 60 (1): 143-87.
- Evans M, Cogan KE, Egan B. Metabolism of ketone bodies during exercise and training: physiological basis for exogenous supplementation. *J Physiol* 2017; 595 (9): 2857-71.
- Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15 (6): 412-26.
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Glycolysis and Gluconeogenesis. En: Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L, Editores, *Biochemistry* 5th edition. New York, USA: Editorial W H Freeman; 2002. p. 1631-37.
- Yu X, Zhang S, Zhang L. Newer Perspectives of Mechanisms for Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. *Int J Endocrinol* 2018; 2018: 7074868.

17. Sepúlveda RA, Ortega M, Donoso N, Jara A. [Physiopathology and management of acetylsalicylic acid intoxication]. *Rev Med Chile* 2018; 146 (11): 1309-16.
18. Dhatariya K. Blood Ketones: Measurement, Interpretation, Limitations, and Utility in the Management of Diabetic Ketoacidosis. *Rev Diabet Stud* 2016; 13 (4): 217-25.
19. Adrogue HJ, Wilson H, Boyd AE 3rd, Suki WN, Eknoyan G. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1982; 307 (26): 1603-10.
20. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and Acid-Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2015; 373 (6): 548-59.
21. Patel MP, Ahmed A, Gunapalan T, Hesselbacher SE. Use of sodium bicarbonate and blood gas monitoring in diabetic ketoacidosis: A review. *World J Diabetes* 2018; 9 (11): 199-205.
22. Kraut JA, Madias NE. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8 (10): 589-601.