**CETOACIDOSIS POR ESTRÉS; CASO CLÍNICO EN PACIENTE CON ATROFIA MUSCULAR ESPINAL**

**Título abreviado:** Cetoacidosis por estrés en atrofia muscular espinal

Carolina Aguilar1, Rodrigo Andrés Sepúlveda2, Rodrigo Tagle2.

1 Nefróloga, Clínica Bupa, Santiago, Chile.

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

**Correspondencia:**

Dr. Rodrigo Tagle Vargas

Departamento de Nefrología. Diagonal Paraguay 362, piso 4. Santiago, Chile

Fono: +56-2-3543229

Celular: 56-9-61581978

Email: rtagle@med.puc.cl

Los autores declaran que no hubo aportes financieros externos en la realización de este trabajo, ni conflictos de interés.

**Número de Tablas: 2**

**Número de Figuras: 2**

**Recuento de palabras:** 1352

**ABSTRACT**

STRESS INDUCED KETOACIDOSIS; CLINICAL CASE IN PATIENT WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY

Spinal muscular atrophy is an uncommon cause of ketoacidosis, where the decrease in muscle mass, abnormal metabolism of glucose and fatty acids, and changes in neuroendocrine function; they favor the accumulation of keto acids and the development of metabolic acidosis.

Female of 26 years old, with history of spinal muscular atrophy type III. Consult for a week of abdominal pain and vomiting. Enter to emergency service somnolent, poorly perfused. Entry tests: pH 6.98, HCO3- 3.8 mmol/L, pCO2 16.4 mmHg, BE -26 mmol/L, delta ratio 1.05, anion gap 31 mEq/L, creatinine 0.37 mg/dL, sodium 147 mEq/L, potassium 3.7 mEq/L , chloride 112 mEq/L, lactate 1.2 mmol/L, glucose 108 mg/dL, albumin 4.2 g/dL, ketonemia +++, ketonuria +, measured plasma osmolality 322 mOsm/kg, estimated osmolality 314 mOsm/kg, toxilab negative, salicylate levels <3 µg/mL, acetoaminophen levels <1.2 µg/mL. Volemization and intravenous bicarbonate are started, without satisfactory response.

It is interpreted as ketoacidosis induced by stress in a patient with SMA. It was handled with glucose, amino acids, vitamins and trace elements, with a favorable response. ketoacidosis induced by stress in patients with spinal muscular atrophy is an infrequent cause of metabolic acidosis, which should be suspected given that it has a simple treatment and is different from the usual management of metabolic acidosis of other causes.

**Key words:** ketoacidosis, stress, spinal muscular atrophy

**RESUMEN**

La atrofia muscular espinal (AME) es una causa infrecuente de cetoacidosis, donde la disminución de masa muscular, metabolismo anormal de glucosa y ácidos grasos, y cambios en la función neuroendocrina; favorecen la acumulación de cetoácidos y desarrollo de acidosis metabólica.

Mujer de 26 años, antecedente de AME tipo III. Consulta por una semana de dolor abdominal y vómitos. Ingresa al servicio de urgencia somnolienta, mal perfundida. Exámenes de ingreso: pH 6.98, HCO3- 3.8 mmol/L, pCO2 16.4 mmHg, EB -26 mmol/L, delta ratio 1.05, anión gap 31 mEq/L, creatinina 0.37 mg/dL, sodio 147 mEq/L, potasio 3.7 mEq/L, cloro 112 mEq/L, lactato 1.2 mmol/L, glicemia 108 mg/dL, albúmina 4,2 g/dL, cetonemia +++, cetonuria +, osmolalidad plasmática medida 322 mOsm/kg, osmolalidad calculada 314 mOsm/kg, toxilab negativo, niveles de salicilato <3 µg/mL, niveles acetoaminofeno <1.2 µg/mL. Se inicia volemización y aporte de bicarbonato endovenoso, sin respuesta satisfactoria.

Se interpreta como cetoacidosis (CA) inducida por estrés en paciente con AME. Se manejó con suero glucosado, aminoácidos, vitaminas y oligoelementos, con respuesta favorable. La CA inducida por estrés en pacientes con AME es una causa infrecuente de acidosis metabólica, que debe ser sospechada dado que tiene un tratamiento simple y distinto al manejo habitual de las acidosis metabólicas de otras causas.

**Palabras clave:** Cetoacidosis, estrés, atrofia muscular espinal

**INTRODUCCIÓN**

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 aún 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 el gen 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 acumulación de cetoácidos y desarrollo de una acidosis metabólica4-10.

**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 severa atrofia de musculatura axial y apendicular que la obliga a movilizarse en silla de ruedas y depender de un tercero para realizar algunas actividades de vida diaria. Usuaria 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: pH 6.98, HCO3- 3.8 mmol/L, pCO2 16.4 mmHg, EB -26 mmol/L, delta ratio 1.05, anión gap 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, glicemia 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, toxilab negativo, niveles de salicilato <3 µg/mL, niveles acetoaminofeno <1.2 µg/mL. Además, tomografía computada de abdomen y pelvis (por antecedente de dolor abdominal), que mostraba nefrolitiasis bilateral y atrofia muscular toracoabdominal, sin otros hallazgos.

Es ingresada con diagnóstico de acidosis metabólica en estudio, se inicia volemización y aporte de bicarbonato endovenoso, sin respuesta satisfactoria. Se interpreta 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, HCO3- 20.8 mmol/L, anión gap 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 FADH2) 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. Sólo el corazón, riñón, músculo y cerebro poseen la maquinaria enzimática que les permite utilizar cetoácidos como fuente energética12. Dado que el tejido muscular representa ≈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 y/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 éste para evitar la formación de cetoácidos (Figura 1).

El consumo de etanol y los estados de estrés, se asocian a una activación de hormonas de contra-regulación, 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 contra-regulación, 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 y/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 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 tradicionales1,14,18. 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 anión gap aumentado más hiperclorémica19,20. 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 ejercita 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 severo, puede ser necesario para evitar las graves consecuencias cardiovasculares de la acidemia22. La infusión inicial de bicarbonato no tuvo ningún efecto en nuestro 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.

**REFERENCIAS**

1. Cartwright MM, Hajja W, Al-Khatib S, Hazeghazam M, Sreedhar D, Li RN et al. Toxigenic and metabolic causes of ketosis and ketoacidotic syndromes. *Crit Care Clin* 2012;28 (4): 601-31.
2. 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.
3. 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 Chil* 2011;139 (2): 197-204.
4. 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.
5. Zolkipli Z, Sherlock M, Biggar WD, Taylor G, Hutchison JS, Peliowski et al. Abnormal fatty acid metabolism in spinal muscular atrophy may predispose to perioperative risks. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16 (5): 549-53.
6. Kelley RI, Sladky JT. Dicarboxylic aciduria in an infant with spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 1986;20 (6): 734-6.
7. Lakkis B, El Chediak A, Hashash JG, Koubar SH. Severe ketoacidosis in a patient with spinal muscular atrophy. *CEN Case Rep* 2018;7 (2): 292-295.
8. Mulroy E, Gleeson S, Furlong MJ. Stress-Induced Ketoacidosis in Spinal Muscular Atrophy: An Under-Recognized Complication. *J Neuromuscul Dis* 2016;3 (3): 419-423.
9. 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.
10. 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.
11. Wallace KB, Starkov AA. Mitochondrial targets of drug toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000;40: 353-88.
12. Robinson AM, Williamson DH. Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues. *Physiol Rev* 1980;60 (1): 143-87.
13. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15 (6): 412-26.
14. 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.
15. Yu X, Zhang S, Zhang L. Newer Perspectives of Mechanisms for Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. *Int J Endocrinol* 2018;2018: 7074868.
16. Sepúlveda RA, Ortega M, Donoso N, Jara A. Physiopathology and management of acetylsalicylic acid intoxication. *Rev Med Chil* 2018;146 (11): 1309-1316.
17. Dhatariya K. Blood Ketones: Measurement, Interpretation, Limitations, and Utility in the Management of Diabetic Ketoacidosis. *Rev Diabet Stud* 2016;13 (4): 217–225.
18. Adrogué 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.
19. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and Acid-Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2015;373 (6): 548-59.
20. 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.
21. Kraut JA, Madias NE. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. *Nat Rev Nephrol* 2012;8 (10): 589-601.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |