

Acidosis metabólica y obnubilación. La clave está en la orina

Raquel Barba Teba, Roberto Alcázar Arroyo, Laura Medina Zahonero, Fabio L. Procaccini, Juan Martín Navarro, María Teresa Jaldo Rodríguez, Rafael Lucena Valverde, Marta Puerta Carretero, Mayra Ortega Díaz, Marta Albalate Ramón, Patricia de Sequera Ortiz

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

NefroPlus 2021;13(1):117-123

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Se presenta un caso clínico de acidosis metabólica acompañada de alteración del nivel de conciencia en un paciente joven con síndrome de intestino corto, sin nefropatía previa conocida. La anamnesis dirigida al paciente y sus familiares, junto con una adecuada interpretación del análisis sistemático y de los iones en orina, permitió adelantar un diagnóstico y optimizar el tratamiento del paciente. Este caso demuestra la importancia de integrar los conocimientos ácido-básicos y los antecedentes personales del paciente para el correcto tratamiento de alteraciones electrolíticas agudas.

Palabras clave: Acidosis metabólica. Intestino corto. Obnubilación. Electrolitos.

INTRODUCCIÓN

En la exposición de este caso se va a seguir la dinámica habitual de los cursos de electrolitos, en los cuales se expone el escenario clínico, junto con algunas preguntas que puedan estimular en el lector el proceso reflexivo del diagnóstico diferencial. Se invita al lector a que, con los datos clínicos y de laboratorio, haga presunciones diagnósticas antes de pasar a la solución y discusión del caso clínico.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 44 años que ingresó en Urgencias con síndrome febril y desorientación de 24 horas de evolución. Como antecedentes de interés, debe reseñarse resección del intestino delgado a los 35 años por trombosis mesentérica. El estudio de trombofilia mostró déficit parcial de la proteína S sin repercusión clínica, si bien desde entonces seguía tratamiento con acenocumarol junto con complejos vitamínicos. Un año antes comenzó con crisis renoureterales, expulsivas, para las

cuales no siguió revisiones médicas regladas. El día anterior al ingreso comenzó con síndrome febril no termometrado, desorientación, inestabilidad en la marcha y lenguaje incoherente. No presentaba dolor abdominal ni síntomas urinarios, ni tos ni cefalea. A su llegada a Urgencias presentaba: tensión arterial de 122/90 mmHg, frecuencia cardiaca de 90 lpm, frecuencia respiratoria de 18 rpm, temperatura de 37,1 °C, saturación de oxígeno del 100% (fracción inspiratoria de oxígeno del 21%). La exploración física no mostró hallazgos de interés, excepto la neurológica, en la cual destacaban desorientación temporoespacial y bradipsiquia, junto a ataxia en la marcha. Se realizó cribado de drogas de abuso y consumo de etanol, que fue negativo. Las pruebas de laboratorio (tabla 1) mostraron un deterioro importante de la función renal: creatinina sérica de 2,83 mg/dl y filtrado glomerular estimado de 25,9 ml/min/1,73 m². La gasometría mostró una acidosis metabólica grave con un pH de 7,16, bicarbonato (Bic) de 6,7 mEq/l, con un intervalo aniónico (AG, *anion gap*) elevado (26 mEq/l) y un incremento del AG respecto al normal (Delta AG) prácticamente igual al descenso del bicarbonato (Delta Bic).

Una radiografía de tórax, un electrocardiograma y una tomografía computarizada cerebral no mostraron alteraciones relevantes. Una ecografía renal mostró hallazgos compatibles con nefrocalcinosis bilateral y ureterohidronefrosis izquierda de grado III secundaria a 2 litiasis en el meato ureteral izquierdo.

En las siguientes 36 horas, el paciente recibió 2.750 ml de Bic 1/6 M + ceftriaxona 2 g/24 h. Se resolvió la obstrucción urinaria

Correspondencia: Raquel Barba Teba

Servicio de Nefrología

Hospital Universitario Infanta Leonor.

Av. Gran Vía del Este, 80. 28031 Madrid.

rbarba@salud.madrid.org

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

Tabla 1. Evolución analítica del paciente en el hospital

	Ingreso	A las 7 horas	A las 33 horas
Hemoglobina (g/dl)	14,6	12,6	11,6
Leucocitos (10 ³ /μl)	5.180	4.950	2.910
Glucosa (mg/dl)	98	96	96
Na ⁺ (mmol/l)	145	147	144
K (mmol/l)	4,8	4,7	4,1
Cl (mmol/l)	112	114	108
PCR (mmol/l)	56	37	—
Creatinina sérica (mg/dl)	2,83	2,7	2,2
Urea (mg/dl)	20	22	—
Albúmina (g/dl)	3,8	3,1	—
Lactato (mmol/l)	1,47	1,05	—
pH	7,16	7,23	7,38
pCO ₂ (mmHg)	19	30	47
Bic (mEq/l)	6,7	12,2	27,6
AG	26	21	8,4
Delta AG/Delta Bic	0,92	0,92	—
pH orina	5,5	—	6,0
Na orina	135	—	119
K orina	31,9	—	28
Cl orina	137	—	147
AG urinario	29,9	—	0
Tóxicos de uso habitual en orina	Negativo	—	—
Etanol (mg/dl)	<3	—	—

AG: intervalo aniónico (*anion gap*); Bic: bicarbonato; pCO₂: presión parcial de CO₂; PCR: proteína C-reactiva.

mediante un catéter de doble J. El paciente quedó completamente asintomático de su proceso neurológico en 12 horas.

CUESTIONES

1. ¿Cuál es el diagnóstico de los trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-básico? ¿Cómo se explica el intervalo aniónico urinario (AGU)?
2. ¿Cuál es el diagnóstico más probable que explica todos los hallazgos clínicos, de las pruebas de laboratorio y de las pruebas de imagen? ¿Cómo se confirmaría?

RESPUESTAS

1. ¿Cuál es el diagnóstico de los trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-básico? ¿Cómo se explica el intervalo aniónico urinario (AGU)?

Se trata de un trastorno mixto del equilibrio ácido-básico en que predomina la acidosis metabólica con AG elevado junto con una leve alcalosis respiratoria [el descenso de pCO₂ (21 mmHg) es superior al esperado para la compensación (18,3 mmHg)]. La comparación entre el incremento del AG y el descenso en el bicarbonato confirma que se trata de una acidosis metabólica

por acúmulo de un ácido (endógeno o exógeno) y hace altamente improbable que se esté perdiendo bicarbonato (por el riñón o el aparato digestivo) de forma relevante. El AGU es positivo y debería ser negativo si el mecanismo de compensa-

ción renal ante las acidosis metabólicas estuviera indemne (aumentar la excreción del catión NH_4^+). Por tanto, el AGU sugiere que se está excretando un anión en exceso y que no es el anión bicarbonato (HCO_3^-), ya que el pH urinario es de 5,5 (fig. 1).

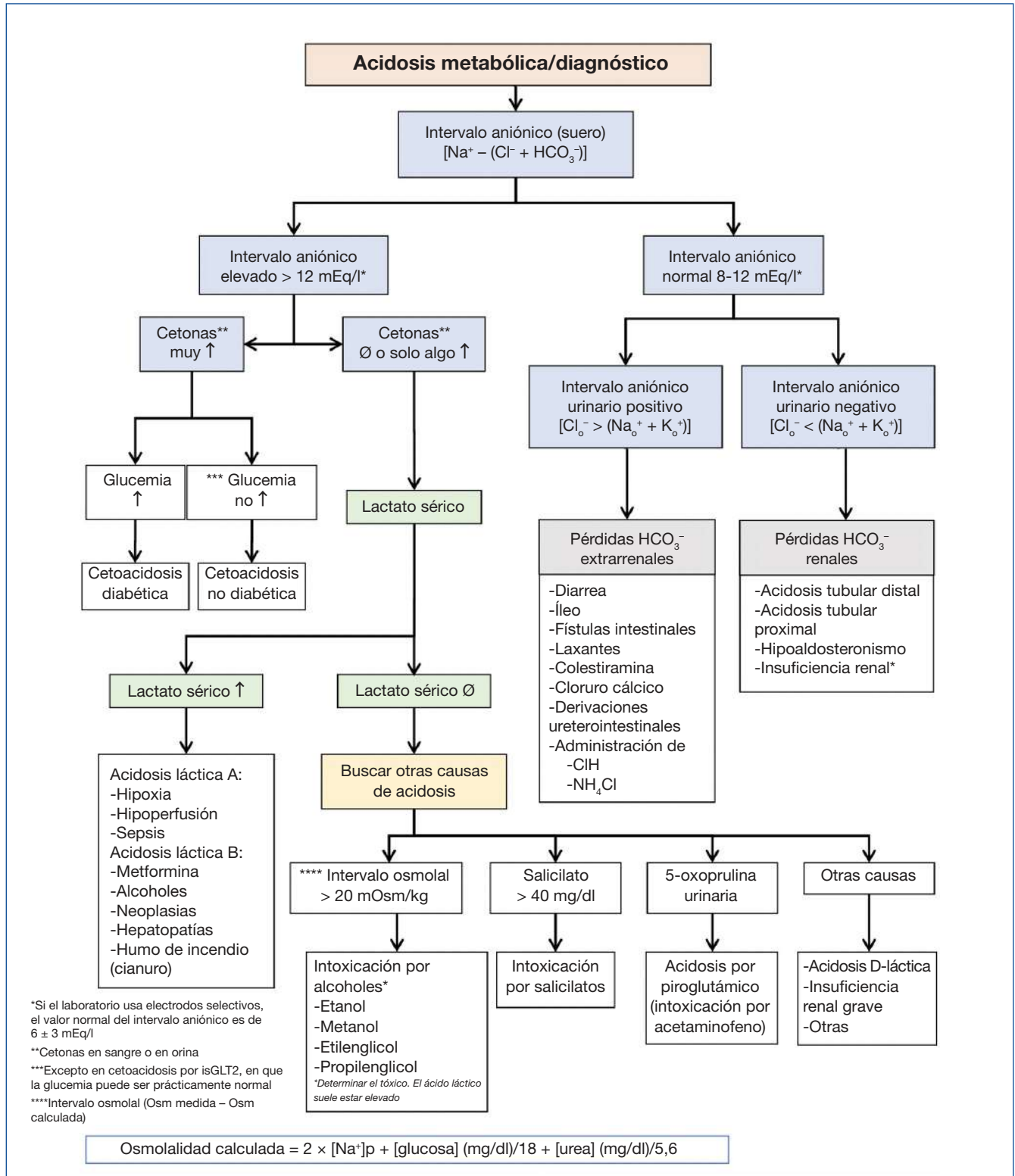


Figura 1. Diagnóstico diferencial de las acidosis metabólicas.

2. ¿Cuál es el diagnóstico más probable que explica todos los hallazgos clínicos, de las pruebas de laboratorio y de las pruebas de imagen? ¿Cómo se confirmaría?

Se trata de una acidosis metabólica grave con AG elevado, con ácido láctico en suero normal y sin presencia de alcoholes o tóxicos en orina. El paciente no era diabético y las glucemias fueron normales en todo momento, por lo que se descartó una cetoacidosis diabética que, por otra parte, justificaría los hallazgos del AGU. La anamnesis realizada al paciente hacía poco probaba la ingesta de otro tipo de tóxicos.

Ante el cuadro de acidosis metabólica con manifestaciones neurológicas en un paciente con intestino corto, junto con los hallazgos del AGU que sugieren la eliminación de un anión en exceso distinto al cloro, se diagnosticó *acidosis D-láctica*. Una determinación de ácido D-láctico a las 10 horas de su ingreso (65 µmol/l; valor de referencia: <19 µmol/l) confirmó el diagnóstico. La uropatía obstructiva y la nefrocalcinosis se pusieron en relación con hiperoxaluria secundaria a intestino corto.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El caso presentado es un ejemplo de cómo la integración de la anamnesis junto con una interpretación adecuada de los trastornos del equilibrio ácido-básico y de los iones en orina permi-

te orientar, ya desde la urgencia y con sencillas pruebas, el diagnóstico de una rara complicación asociada al intestino corto y optimizar su tratamiento.

La acidosis D-láctica es una forma poco frecuente de acidosis láctica y que puede aparecer en 3 escenarios clínicos: habitualmente asociada al intestino corto y, con menos frecuencia, en la cetoacidosis diabética y en la toxicidad por propilenglicol¹.

Este síndrome fue descrito por primera vez en ganado vacuno en 1965². En 1979 se describió el primer caso de acidosis D-láctica en seres humanos en un varón de 30 años con intestino corto y episodios recurrentes de delirio y ataxia³. Desde entonces se han comunicado más de 100 casos de este síndrome caracterizado por acidosis metabólica con AG elevado, síntomas neurológicos y aumento de la concentración de ácido D-láctico¹.

El ácido láctico es un ácido con 3 carbonos que existe como 2 isómeros: L-láctico y D-láctico. Los 2 isómeros se metabolizan a piruvato mediante las enzimas L-lactatodeshidrogenasa (L-LDH) y D-lactatodeshidrogenasa (D-LDH). La conversión a piruvato es reversible en el caso del L-láctico, mientras que la D-LDH cataliza la conversión de D-láctico a piruvato de forma irreversible. Al no poder sintetizarse ácido D-láctico a partir de piruvato, la concentración plasmática de ácido D-láctico es 100 veces inferior a la del ácido L-láctico (fig. 2)^{4,5}. La enzima D-lactatodeshi-

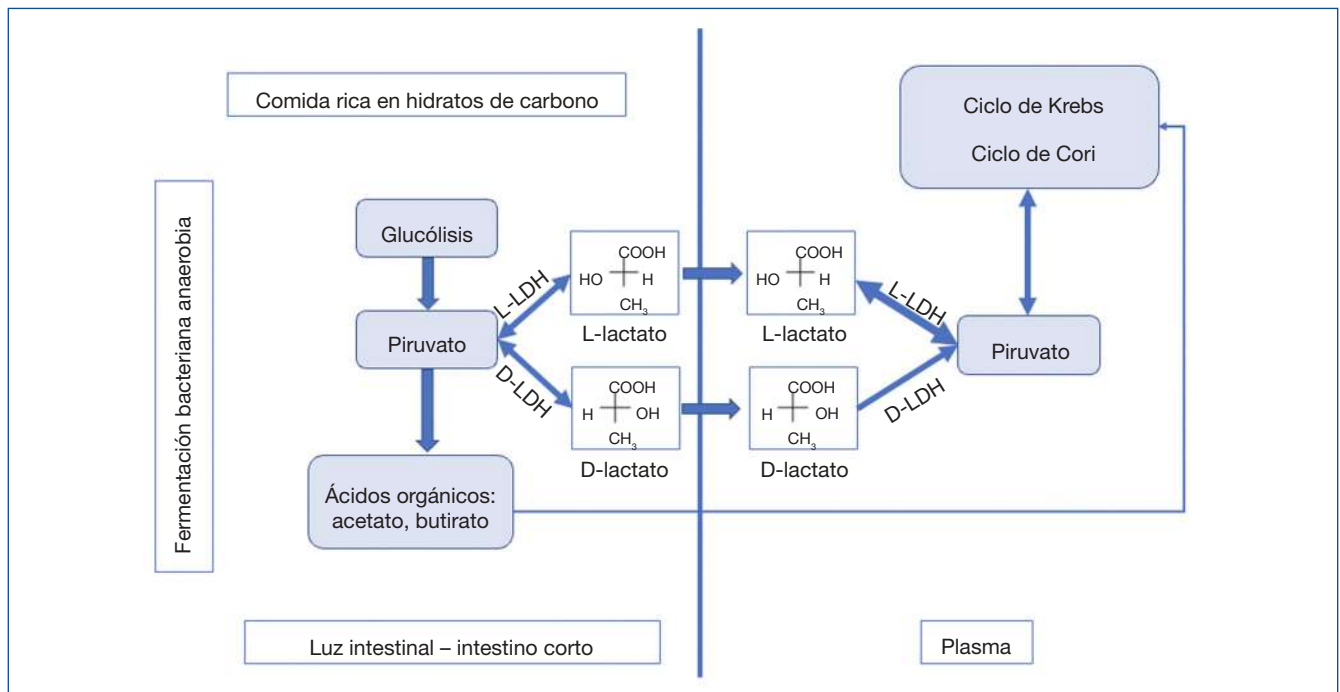


Figura 2. Representación esquemática de la fisiopatología de la acidosis D-láctica en el síndrome del intestino corto. Las bacterias del colon ante una comida rica en hidratos de carbono y mediante un proceso de glucólisis anaerobia generarían piruvato que, a su vez, produciría mediante reacciones reversibles L-lactato y D-lactato junto con otros ácidos orgánicos. El lactato pasaría de la luz intestinal a la sangre unido a H⁺ a través del transportador de ácidos monocarboxílicos y se metabolizaría nuevamente a piruvato, con la salvedad de que la D-LDH humana solo metaboliza a piruvato de forma irreversible y con menor actividad que la L-LDH, justificando el incremento en los niveles de D-lactato. D-LDH: D-lactatodeshidrogenasa; L-LDH: L-lactatodeshidrogenasa.

drogenasa se localiza en la membrana interna de las mitocondrias de todos los tejidos y su mayor concentración se encuentra en riñón e hígado, y su menor concentración, en el cerebro. La actividad de la D-LDH es inferior a la L-LDH, lo que justifica que la capacidad de aclaramiento del ácido D-láctico sea el 50% inferior a la del ácido L-láctico⁵.

Las fuentes de ácido D-láctico en el ser humano tienen distintos orígenes:

- La absorción del ácido D-láctico sintetizado por las bacterias del colon a partir de hidratos de carbono: la D-LDH de estas bacterias de la microbiota intestinal puede metabolizar el piruvato a ácido D-láctico. En circunstancias normales, la microbiota del colon no tiene acceso a los hidratos de carbono, ya que estos se absorben en el intestino delgado. Sin embargo, en los pacientes con intestino corto y ante determinadas circunstancias que se recogen en la tabla 2, la microbiota intestinal se expondrá a hidratos de carbono y producirá cantidades elevadas de D-lactato, junto a otros ácidos orgánicos, como L-lactato, fórmico, propiónico, acético y butírico. El D-lactato se absorberá por la mucosa intestinal unido a hidrogeniones a través del transportador de ácidos monocarboxílicos. Esta absorción dependerá del pH intestinal, que es mayor con pH ácidos, como los que ocurren tras la fermentación bacteriana de azúcares^{1,5,6}. La ingesta de alimentos ricos en D-lactato, como el yogur y la col fermentada, no se traduce en aumentos importantes de D-lactato sérico si la longitud del intestino está preservada⁵.
- El metabolismo endógeno a través de la vía glucolítica del metilglicoxal se degradará en ácido L-láctico y ácido D-láctico, y estos 2, en piruvato^{4,7}. En condiciones normales, el aporte de ácido D-láctico por esta vía es marginal. Sin embargo, en algunas situaciones patológicas, como la cetoacidosis diabética, esta vía glucolítica puede favorecer el metabolismo de los cuerpos cetónicos y contribuir a la D-lactoacidosis que se observa en algunos pacientes con cetoacidosis diabética⁸.
- Aportes de propilenglicol, que es un alcohol utilizado como solvente y como componente principal en la cosmética y que se metaboliza por la vía del metilglicoxal a D-lactato. Las intoxicaciones por propilenglicol y, por tanto, la D-lactoacidosis pueden aparecer tras la ingestión accidental de este alcohol o por la administración parenteral prolongada de fármacos que lo contienen, como el urapidilo, etomidato, diazepam,

flunitrazepam, fenobarbital y fenitoína. Sin embargo, estas últimas solo se han descrito de forma anecdótica⁹.

Las manifestaciones clínicas predominantes son las neurológicas y constituyen una manifestación clave para el diagnóstico de este cuadro. En una revisión de 96 casos de acidosis D-láctica en intestino corto, los síntomas más frecuentes fueron la disminución del nivel de conciencia (78%), junto con trastornos en la marcha (54%), en el habla (44%), confusión (19%) y nistagmo (10%). La respiración de Kussmaul también fue un hallazgo frecuente (24%), como en el resto de las acidosis metabólicas¹.

La fisiopatología de las alteraciones neurológicas de la acidosis D-láctica es actualmente motivo de controversia. La falta de correlación entre niveles altos de D-lactato en plasma y los síntomas neurológicos sugería que la encefalopatía no es por el D-lactato, sino por la sinergia con otros componentes¹⁰. Sin embargo, se ha demostrado que hay asociación entre los niveles de D-lactato en el líquido cefalorraquídeo y la gravedad de los síntomas neurológicos, desconociéndose si estos síntomas son el resultado de neurotoxicidad directa del D-lactato, que podría actuar como un falso neurotransmisor, o si está mediada por la acidosis intraneural o por la acción de otros ácidos orgánicos, o metabolitos bacterianos no identificados, y que se absorberían por el intestino junto con el D-lactato¹¹.

El diagnóstico de acidosis D-láctica debe contemplarse en cualquier paciente con intestino corto, acidosis metabólica y alteraciones neurológicas. La determinación de ácido D-láctico confirmará el diagnóstico, si bien no es una prueba que se realice en los laboratorios de urgencia y los resultados suelen tardar varias semanas. Las características del trastorno ácido-básico y la determinación de iones en orina, como en el caso que presentamos, pueden ayudar en el diagnóstico diferencial, que siempre debe orientarse a descartar otras causas más frecuentes de acidosis. El acrónimo GOLDMARK (*Glycols, Oxoproline, L-lactate, D-lactate, Methanol, Aspirin, Renal failure, and Ketoacidosis*) es el más usado en el diagnóstico diferencial de las acidosis metabólicas con AG elevado¹². Hay que tener en cuenta, además, que los resultados de las pruebas de laboratorio representan un instante concreto de un proceso evolutivo en el cual se interrelacionan el aporte continuado de ácido D-láctico por la microbiota intestinal y que puede variar en el tiempo, el metabolismo del ácido D-láctico y las respuestas adaptativas, como las renales, que también se modificarán en el tiempo. En este sentido:

- La acidosis metabólica D-láctica es, en la mayoría de los casos, con AG elevado, si bien este AG puede disminuir en aquellos casos en que se produce una eficiente eliminación renal de ácido D-láctico¹³.
- Si las muestras de ácido D-láctico se toman de forma tardía en el seguimiento pueden dar resultados normales o solo mínimamente elevados¹⁴.
- El intervalo urinario junto con la determinación del pH urinario es una herramienta de ayuda más que puede orientar al diagnóstico al detectar, en este caso, un anión no medido (presumiblemente el D-láctico) en una situación en la cual lo esperable era un descenso en el intervalo urinario al aumentar la excreción de NH₄⁺ como respuesta adaptativa renal a

Tabla 2. Factores que favorecen la producción de ácido D-láctico por la microbiota del colon en el intestino corto

Ingesta elevada de hidratos de carbono

Antibióticos o probióticos que favorezcan la proliferación de bacterias que producen ácido D-láctico: algunos subtipos de lactobacilos, enterococos y estreptococos. La influencia de los probióticos es motivo de debate en la actualidad

Descenso de la movilidad intestinal (fármacos o trastornos electrolíticos)

las acidosis metabólicas¹⁵ (fig. 3). La utilidad del AG urinario como herramienta para estimar la excreción renal de NH₄⁺ es un tema actualmente en debate¹⁶. Sin embargo, su monitorización en el tiempo representa una ayuda más en el diagnóstico diferencial de los trastornos del equilibrio ácido-básico (tabla 3).

- La insuficiencia renal, presente en el ingreso en el paciente que se trata, puede condicionar la interpretación de los hallazgos de laboratorio, ya que se asocia a acidosis metabólica con AG elevado, si bien suele ser mucho menos grave.

El tratamiento de la acidosis D-láctica consiste en disminuir los hidratos de carbono de la dieta, en la administración de antibióticos orales no absorbibles y que actúen frente a la flora intestinal (neomicina, vancomicina o metronidazol) y en el tratamiento de soporte con bicarbonato para evitar acidemias extremas, ya que el D-lactato se metabolizará a piruvato gracias a la acción de la D-LDH, regenerándose el bicarbonato que se ha «gastado» tamponando el ácido^{1,4,5}. En el paciente del caso clínico que se presenta se planteó la corrección a un bicarbonato deseado de 15 mEq/l a lo largo de 36 horas, administrándose 450 mEq de bicarbonato 1/6 M, lo que resultó claramente excesivo, ya que el bicarbonato plasmático a las 33 horas fue de 27,6 mEq/l, muy superior al estimado, por los motivos anteriormente expuestos.

No se aconseja el uso de lactato de Ringer, ya que el lactato que aporta está en las 2 formas, L- y D-lactato. En ocasiones, la

Tabla 3. Intervalo aniónico urinario en el diagnóstico diferencial de alteraciones del equilibrio ácido-básico

Muy positivo: $[Na^+] + [K^+] \gg [Cl^-]$

- Vómitos
- Acidosis tubular renal
- Clorhidrorrea congénita
- Diarrea por adenoma vellosos
- Alcalosis respiratoria aguda
- Cetoacidosis
- Acidosis respiratoria crónica recuperada

Negativo: $[Na^+] + [K^+] < [Cl^-]$

- Diarrea
- Acidosis respiratoria aguda
- Intoxicación por cloruro amónico o cloruro de litio
- Consumo de cereales
- Cetoacidosis diabética recuperada
- Alcalosis respiratoria crónica recuperada

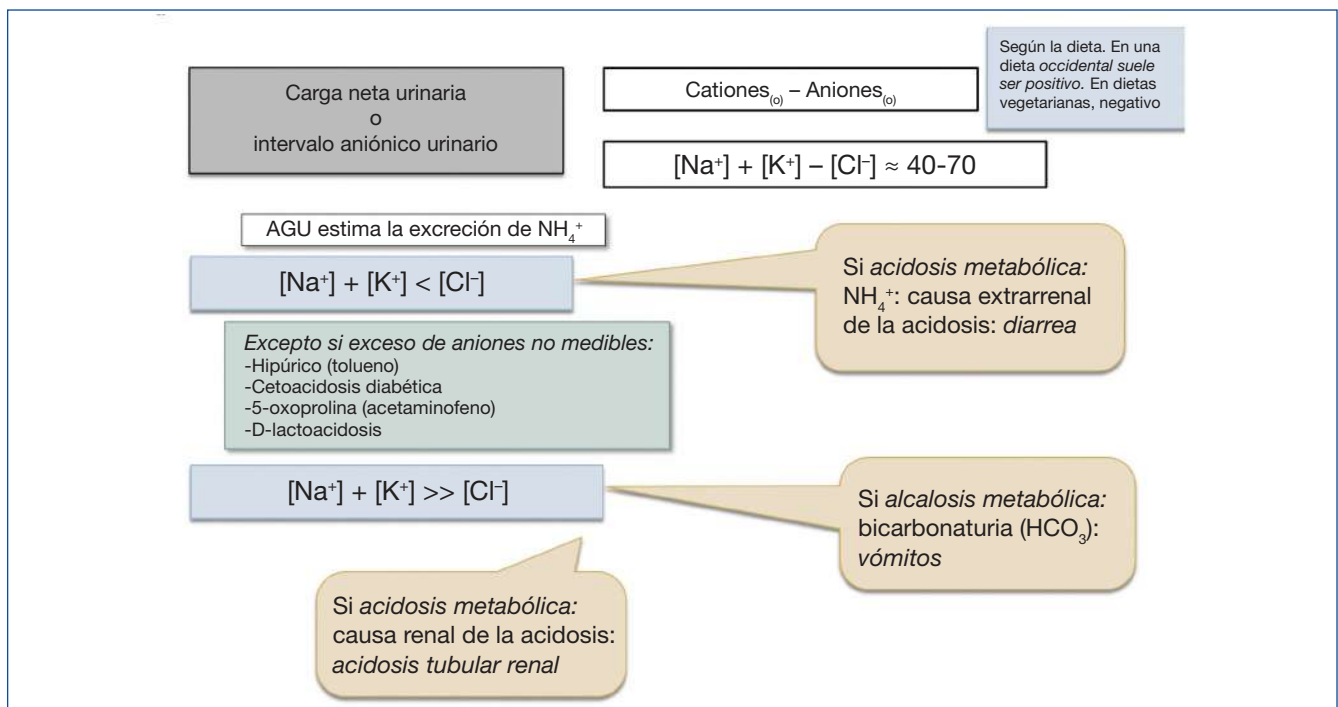


Figura 3. Intervalo aniónico urinario en el diagnóstico diferencial de los trastornos ácido-básicos. Representación esquemática de la utilidad del intervalo aniónico urinario (AGU) en los trastornos ácido-básicos. Siempre hay que considerarlo una herramienta más de ayuda que aporta una imagen puntual en un momento evolutivo del trastorno ácido-básico, en la cual hay muchos más elementos que deben considerarse.

gravedad de la acidosis metabólica obliga a técnicas de depuración extrarrenal¹.

El uso de probióticos es motivo de controversia en el momento actual, por lo que no parece razonable su utilización¹⁷.

Por último, la estrategia más adecuada para evitar recurrencias es la restricción de hidratos de carbono de la dieta.

Conflicto de intereses

Los Dres. Raquel Barba Teba, Roberto Alcázar Arroyo, Laura Medina Zahonero, Fabio L. Procaccini, Juan Martín Navarro, María Teresa Jaldo Rodríguez, Rafael Lucena Valverde, Marta Puerta Carretero, Mayra Ortega Díaz, Marta Albalade Ramón y Patricia de Sequera Ortiz declaran que no tienen conflictos de interés.

Conceptos clave

1. La acidosis D-láctica es una complicación rara del intestino corto y debe sospecharse ante cualquier paciente con intestino corto que presente un cuadro neurológico de desorientación, ataxia o confusión junto con acidosis metabólica no explicada.
2. El tratamiento debe basarse en la restricción de hidratos de carbono de la dieta y antibióticos dirigidos a la flora intestinal.
3. El cálculo del AG en sangre y en orina son herramientas sencillas, ampliamente disponibles, que permiten orientar el diagnóstico de estos trastornos ya desde Urgencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bianchetti DGAM, Amelio GS, Lava SAG, Bianchetti MG, Simonetti GD, Agostoni C, et al. D-Lactic acidosis in humans. *Pediatr Nephrol.* 2018;33:673-81.
2. Dunlop RH, Hammond PB. D-Lactic acidosis of ruminants. *Ann N Y Acad Sci.* 1965;119:1109-32.
3. Oh MS, Phelps KR, Traube M, Barbosa-Saldivar JL, Boxhill C, Carroll HJ. D-Lactic acidosis in a man with the short-bowel syndrome. *N Engl J Med.* 1979;301:249-52.
4. Petersen C. D-Lactic Acidosis. *Nutr Clin Pract.* 2005;20:634-45.
5. Levitt MD, Levitt DG. Quantitative evaluation of D-Lactate pathophysiology: New insights into the mechanisms involved and the many areas in need of further investigation. *Clin Exp Gastroenterol.* 2020;13:321-37.
6. Halestrap AP, Price NT. The proton-linked monocarboxylate transporter (MCT) family: structure, function and regulation. *Biochem J.* 1999;343:281-99.
7. Thornalley PJ. The glyoxalase system: new developments towards functional characterization of a metabolic pathway fundamental to biological life. *Biochem J.* 1990;260:1-11.
8. Lu J, Zello GA, Randell E, Adeli K, Drahm J, Meng QH. Closing the anion gap: contribution of D-lactate to diabetic ketoacidosis. *Clin Chim Acta.* 2011; 412: 286-91.
9. Fowles JR, Banton MI, Pottenger LH. A toxicological review of the propylene glycols. *Crit Rev Toxicol.* 2013;43:363-90.
10. McHale C, Keating E, O'Donovan H, Slattery E. D-lactic acidosis presenting as metabolic encephalopathy in a patient with short bowel syndrome. *BMJ Case Rep.* 2021;14:e241102.
11. Wallis A, Ball M, McKechnie S, Butt H, Lewis DP, Bruck D. Examining clinical similarities between myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and d-lactic acidosis: a systematic review. *J Transl Med.* 2017;15:129-51.
12. Mehta AN, Emmett JB, Emmett M. GOLD MARK: an anion gap mnemonic for the 21st century. *Lancet.* 2008;372:892.
13. Stanciu S, De Silva A. Metabolic acidosis in short bowel syndrome: think d-lactic acid acidosis. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr-2018-224221.
14. Weemaes M, Hiele M, Vermeersch P. High anion gap metabolic acidosis caused by D-lactate: mind the time of blood collection. *Biochem Med.* 2020;30:01101.
15. Oh MS, Carroll HJ. Value and determinants of urine anion gap. *Nephron.* 2002;90:252-5.
16. Uribarri J, Oh MS. The urine anion gap: common misconceptions. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32:1025-8.
17. Quigley MM, Pot B, Sanders ME. "Brain foginess" and d-lactic acidosis: probiotics are not the cause. *Clin Trans Gastroenterol.* 2018;9:187.