

Hospital Pediátrico de Centro Habana

## Acidosis metabólica: un reto para los intensivistas

Dra. Isabel V. Hidalgo Acosta,<sup>1</sup> Dra. Vivian R. Mena Miranda,<sup>2</sup> Dra. Bárbara Fernández de la Paz,<sup>3</sup> Dra. Maia Heredero Valdés<sup>4</sup> y Lic. Wendolin A. Ruiz Baldrich<sup>5</sup>

### RESUMEN

La acidosis es una manifestación de trastornos metabólicos en el organismo, la cual puede reflejar hipovolemia, hipoxia, sepsis y utilización del metabolismo alternativo en la producción de energía. Su diagnóstico precoz y sobre todo la prevención en el paciente críticamente enfermo condicionan la evolución de este. Existen varias clasificaciones que tratan de reflejar el estado metabólico y hemodinámico del paciente en los servicios de terapia intensiva, sin embargo el problema se presenta en el momento de atender un paciente. Restaurar volumen, alimentar, oxigenar o usar bicarbonato, podrían ser opciones terapéuticas. El problema radica en cuándo hacerlo y cómo. Realizamos esta revisión con el objetivo de actualizar a nuestros médicos con respecto al conocimiento, diagnóstico y atención de la acidosis metabólica en la sepsis.

*Palabras clave:* Acidosis metabólica, brecha aniónica, acidosis láctica.

Para profundizar en el estudio de la acidosis metabólica vinculada con la sepsis, es necesario revisar los mecanismos fisiológicos de la homeostasis.

### MECANISMOS DE HOMEOSTASIS. FISIOLOGÍA

La homeostasis requiere de la integración de tres sistemas de órganos que incluyen al hígado, los pulmones y los riñones. El hígado es el encargado del metabolismo de las proteínas que producen iones de hidrógeno ( $H_2$ ); los pulmones eliminan el  $CO_2$  y los riñones, por su parte, generan nuevo bicarbonato ( $HCO_3$ ), para reemplazar el consumido durante el "proceso *buffer*".<sup>1</sup>

En la actualidad, se concede mayor valor importancia al hidrogenión o protón. Éste es un átomo de hidrógeno que ha perdido su electrón neutralizador y su regulación es lo más importante de la homeostasia.<sup>2</sup>

### Terminología

- *pH*. Es el logaritmo negativo de la concentración de iones de hidrógeno libres. Puede ser *ácido*, y se trata entonces de un donante de hidrogeniones (protones) y se subdivide en 2 categorías:

- a) metabólicos (el metabolismo de estos ocurre en el hígado y los pulmones);
- b) no metabólicos (son excretados por los riñones).

Los ácidos convencionales son el clorhídrico, el sulfúrico, el fosfórico y el carbónico. Todos ellos se disocian liberando protones.

*Ácido fuerte*: Es aquel que está muy disociado y por lo tanto aporta una concentración elevada de hidrogeniones.

*Ácido débil*: Es aquel que está poco disociado.

(Esta diferenciación en débil y fuerte tiene poca relevancia clínica pues, a un pH de 7, la disociación de ambos tipos de ácidos es mayor del 99 %.)

El pH también puede ser *básico* (base) y es el caso del receptor de protones. Éste capta hidrogeniones libres y reduce su concentración.

- *Acidosis*: Pérdida de iones hidrógeno sin afectar el pH.
- *Acidemia*: Pérdida de iones hidrógeno con afectación del pH.
- *Aprotos*: Son cationes como el sodio (Na), el potasio (K), el calcio (Ca) y el magnesio (Mg), que tienen una o más cargas positivas o también, aniones como los cloruros o los sulfatos, los cuales llevan cargas negativas. Como no pueden ni aceptar ni ceder protones, no son ni bases ni ácidos ni tampones.
- *Buffer o tampón*: Es una sustancia que sirve para minimizar los cambios en la concentración de hidrógeno libre de una solución, cuando se le añade un ácido o una base.

La efectividad de un sistema *buffer* está determinada por tres variables:

- Su concentración y la cantidad de iones H que puede eliminar.
- El pK del *buffer* en el compartimiento en el cual este es activo.
- La posibilidad de remover ácidos a formas volátiles y de derivar tales como el CO<sub>2</sub>.

Los *buffer* más efectivos son aquellos cuyo pK está más próximo al pH fisiológico, que es de 7,4. No son efectivos los que tienen el pK menor de 6 o mayor de 8,5.<sup>2</sup>

Sistemas amortiguadores:

- *Buffer abierto*: En este sistema la suma del ácido conjugado y su base puede variar. El ácido o la base pueden abandonar el sistema o ser generados o consumidos en él.

- *Buffer cerrado*: Es un sistema cerrado, la suma de una concentración de ácido débil más su concentración de base conjugada permanece constante. Si el pH aumenta, el ácido libera  $H^+$  y se convierte en base y viceversa. Sin embargo, el ácido exógeno o la base no entran ni dejan el sistema.
- *Sistema buffer intracelular del esqueleto*: Las cargas continuadas de ácido metabólico son también amortiguadas por el esqueleto, que constituye un enorme reservorio de sales alcalinas. La acidemia disuelve el hueso y libera sus sales alcalinas de calcio, lo que origina el  $HCO_3^-$  de la superficie activa del hueso y conduce el  $H^+$  hacia la matriz de este.
- *Regulación fisiológica de los buffer*: Las personas normalmente se enfrentan a una exposición ácida progresiva. La dieta genera diariamente iones de hidrógeno del metabolismo de aminoácidos que contiene sulfuro (metionina, cistina y cisteína) y aminoácidos catiónicos (lisina y arginina). Aunque los carbohidratos y las grasas son normalmente metabolizados a productos finales neutrales como en la hipoxia y en el déficit de insulina, estos pueden servir como carga ácida en circunstancias anormales.

También las reacciones metabólicas generan miliequivalentes (mEq) de ácidos orgánicos como el acetato, el lactato y el piruvato, los cuales deben ser eliminados por otras reacciones metabólicas como las del ciclo de Krebs.<sup>1,3</sup>

## **MECANISMOS FISIOLÓGICOS QUE DISMINUYEN LOS CAMBIOS EN LA PROPORCIÓN $HCO_3^- / CO_2$**

*Regulación metabólica*: Las reacciones metabólicas que generan o consumen ácidos orgánicos con frecuencia son catalizadas por enzimas reguladoras, cuya actividad es sensible al pH, pero el impacto general es pequeño en comparación con otras formas de regulación fisiológica.

*Mecanismo respiratorio*: En circunstancias normales se produce una presión parcial de dióxido de carbono ( $PCO_2$ ) arterial en estado basal de casi 40 mm Hg. Una baja excreción relativa de  $CO_2$  produce hipercapnia, mientras que la excreción relativa en exceso produce hipocapnia. La acidosis metabólica (AM) aumenta rápidamente la ventilación; esta a su vez reduce el  $CO_2$  y conduce el pH plasmático hacia lo normal. La respuesta compensatoria respiratoria es usualmente desarrollada en su totalidad a las 12 a 24 horas.

Los quimiorreceptores periféricos en los cuerpos carotídeos, aórticos, y los centrales en la superficie ventral de la medula, desencadenan la respuesta respiratoria a la acidosis metabólica al aumentar la frecuencia respiratoria -estimulada por el aumento de los niveles de  $CO_2$ . Aumenta también la excreción de  $CO_2$ , disminuye la  $PCO_2$  y por consiguiente aumenta el pH. Por el contrario, si baja la frecuencia respiratoria, aumenta la  $PCO_2$  y disminuye el pH.<sup>4</sup>

En el líquido cefalorraquídeo (LCR) la tensión de  $CO_2$  es ligeramente superior y el bicarbonato ligeramente inferior a los respectivos valores en la sangre arterial. El pH del LCR es ligeramente más ácido que el pH simultáneo de la sangre. La acidosis metabólica

aguda produce una pequeña disminución del  $\text{HCO}_3$  del LCR, mientras que la disminución compensatoria en la  $\text{PCO}_2$  de la sangre genera una pronta reducción en la  $\text{PCO}_2$  del LCR. Ello paradójicamente aumenta el pH del LCR en respuesta a la acidosis metabólica aguda.

La  $\text{PCO}_2$  disminuye casi 1,3 mm Hg por cada disminución de 1 mEq/L de  $\text{HCO}_3$ . La AM debe reducir la  $\text{PCO}_2$  de modo que se aproxime a los dígitos decimales del pH, mientras que la  $\text{PCO}_2$  debe aproximarse al  $\text{HCO}_3 + 15$ .<sup>5</sup>

*Mecanismo renal:* La excreción del exceso de hidrogeniones y la generación o excreción de bicarbonato ocurre por medio de la regulación de dos etapas básicas: a) la reclamación del bicarbonato, es decir la reabsorción del bicarbonato filtrado; y b) la generación de bicarbonato nuevo que ha sido descompuesto por la invasión de ácidos fijos en el líquido extracelular. En ambas etapas intervienen mecanismos de transporte activo muy desarrollados que consumen energía.

Cuando el  $\text{HCO}_3$  se reduce por debajo del rango normal, el riñón reclama todo el bicarbonato filtrado. En la medida en que el  $\text{HCO}_3$  aumenta hacia lo normal, la reclamación completa de  $\text{HCO}_3$  continúa hasta que se alcanza una concentración importante de  $\text{HCO}_3$  (casi 25 mEq/L). Por encima de este nivel, parte del bicarbonato filtrado escapa a la reclamación y es eliminado en la orina. Además de la reabsorción del bicarbonato, el riñón debe regenerar el  $\text{HCO}_3$  que ha sido descompuesto por la entrada de los ácidos fijos en el líquido extracelular o por la pérdida en la orina o las heces.<sup>6</sup> Los ácidos fijos son el sulfúrico (por la oxidación de los compuestos que contienen azufre), el ácido fosfórico (por los compuestos que contienen fósforo), el ácido hidrocloreídrico y el ácido nítrico.

El riñón genera  $\text{HCO}_3$  al eliminar el ácido en forma de amoníaco ( $\text{NH}_4^+$ ) o de ácido titulado. El efecto neto de la acidificación renal puede ser medido como la eliminación neta del ácido. El amoníaco urinario asume un papel al incrementar la excreción renal de  $\text{H}^+$  y de esta forma es responsable de la nueva generación de bicarbonato. Es un aceptor de hidrogeniones y se sintetiza en las células tubulares por desaminación y desamidación de la glutamina en presencia de la glutaminasa, reacción que se favorece por la acidosis sistémica. Las células tubulares metabolizan la glutamina en alfaetoglutarato, liberando dos iones de  $\text{NH}_4$ . Después el metabolismo del alfaetoglutarato genera dos moléculas de  $\text{HCO}_3$ , que cruzan la membrana basolateral proximal a través de un portador simétrico  $1\text{Na}^+/3\text{HCO}_3^-$ .<sup>7</sup>

Mecanismos que regulan la producción renal de bicarbonato por la amniogénesis renal:

- Balance en la distribución del amoníaco entre la orina y la circulación sistémica.
- Grado de producción renal de amoníaco.

Mediante la combinación de la excreción de ión amonio con la excreción urinaria de ácido titulable y la resta del bicarbonato urinario se puede calcular el ritmo neto absoluto de excreción renal de hidrogeniones (NAE).<sup>8</sup>

**NAE =  $\text{NH}_4$ ácido titulable -  $\text{HCO}_3$**

En circunstancias normales, cada mEq de ácido neto eliminado representa 1 mEq de  $\text{HCO}_3^-$  generado que retorna al líquido extracelular. Si la producción de ácido permanece estable, se produce una reducción en la excreción renal de ácido neto, lo que indica un defecto en la reclamación de bicarbonato. Se produce entonces la acidosis metabólica.

En porción inicial del túbulo proximal se realiza la reabsorción neta de  $\text{HCO}_3^-$ , que representa casi el 85 % de la carga filtrada de  $\text{HCO}_3^-$  y que es mediada principalmente por la secreción de  $\text{H}^+$ . Las células tubulares proximales del riñón (por la anhidrasa carbónica) hidrolizan el  $\text{CO}_2$  produciendo ácido carbónico, el cual se disocia en un hidrogenión y un bicarbonato. Los hidrogeniones son transferidos al túbulo proximal e intercambiados por  $\text{Na}^+$  filtrado, que se reabsorbe hacia los capilares peritubulares junto con el bicarbonato generado por la formación del hidrogenión. En la luz del túbulo proximal el hidrogenión se combina con el bicarbonato filtrado formando  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . Aproximadamente el 65 % de la secreción proximal de  $\text{H}^+$  se produce a través de un portador electroneutral atípico de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ . La fracción restante es segregada por una bomba de protones de la ATPasa electrogenética apical. Esta bomba conduce el  $\text{Na}^+$  desde las células hacia el líquido peritubular y transporta  $\text{K}^+$  desde el líquido extracelular hacia la célula.<sup>9</sup>

Estos mecanismos garantizan que prácticamente no pase bicarbonato a los segmentos más distales de la nefrona y que a los capilares peritubulares regrese una cantidad de bicarbonato sódico igual a la filtrada. Al final del túbulo proximal, el  $\text{HCO}_3^-$  ha sido reducido en casi 5-10 mEq/L y a un pH de casi 6,8.

La secreción de  $\text{H}^+$  en el túbulo distal es un proceso activo que se realiza a través de una  $\text{H}^+/\text{ATPasa}$  y que reclama el 15 % de la carga filtrada de bicarbonato. Esta reabsorción es independiente del  $\text{Na}^+$ .

Se produce un intercambio simultáneo de cloro por bicarbonato y se transporta este último hacia el espacio peritubular. El transporte de hidrogeniones en este punto parece estar limitado por un gradiente desde la luz a las células tubulares. De esta forma el transporte se ve favorecido por la presencia de tampones en el líquido tubular, que reduce la concentración de hidrogeniones libres y permite un movimiento mayor de hidrogeniones de las células al líquido tubular. Los principales tampones que actúan en ese punto son el fosfato y el amoniaco.

Los fosfatos se encuentran en grandes cantidades en el líquido tubular distal y son llamados *ácidos titulables*. Cuando existe una gran concentración de hidrogeniones libres, el fosfato pasa de la forma monohidrogenada a la dihidrogenada, y reduce la concentración de  $\text{H}^+$  en el líquido tubular.

Otros *buffer* urinarios -es el caso de los uratos y la creatinina-, pueden participar en el proceso de tampón hasta que la acidificación máxima urinaria es llevada a un pH de aproximadamente 4,4.<sup>10</sup>

## **ACIDOSIS METABÓLICA**

Diferentes mecanismos pueden ser responsables del desarrollo de la acidosis metabólica. Esta puede ser secundaria a una pérdida excesiva de bicarbonato a través del tracto gastrointestinal o los riñones, por la adición de ácidos que consumen bicarbonato y depletan el sistema buffer; o por un fallo para excretar los iones H<sup>+</sup> que también consumen o depletan las reservas de bicarbonato. Se puede producir además, por la rápida expansión del compartimiento extracelular con una solución sin bicarbonato que diluye el existente en el líquido extracelular.

La ley de la electroneutralidad plantea que la cantidad de cargas positivas en cualquier solución debe igualar a la cantidad de cargas negativas, y esto se observa al medir los iones en el suero en mEq/L.<sup>11</sup> Si son considerados los electrolitos cuantitativamente más importantes, la concentración de los cationes séricos más abundantes (sodio y potasio) es mayor que la suma de los dos aniones séricos más abundantes (cloruro y bicarbonato). Normalmente la diferencia, a la que se denomina *brecha aniónica*, es de unos 12 mEq/L (límites de 8-18 mEq/L) y es una medida virtual que se expresa como sigue:

$$\text{BA} = (\text{Na}^+ + \text{K}^-) - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-)$$

La brecha aniónica (en inglés, *anion gap*) es consecuencia del efecto de las concentraciones combinadas de los aniones no medidos como el fosfato, el sulfato, las proteínas y los ácidos orgánicos, que en conjunto superan a los cationes no medidos (fundamentalmente el potasio, el calcio y el magnesio).

Este cálculo permite detectar anomalías en la concentración de los aniones o cationes no medidos y es utilizado para clasificar la acidosis metabólica y también como indicio de la presencia de varios trastornos mezclados del equilibrio ácido-básico.<sup>3,1</sup>

La acidosis metabólica puede ser:

- con brecha aniónica aumentada,
- con brecha aniónica normal (hiperclorémica),
- con brecha aniónica disminuí da.

La AM con brecha aniónica aumentada es un trastorno en el que la acidemia es causada por el incremento en la producción endógena de ácidos orgánicos, como ocurre en la acidosis láctica o en la cetoacidosis diabética; tras la ingestión de metanol (por la producción de formiato) y también después de la administración de penicilina en grandes dosis. Todos estos aniones no cuantificables desplazan al bicarbonato y son responsables del incremento de la brecha aniónica.

En la AM con brecha aniónica normal o hiperclorémica, la acidemia es causada por pérdidas de bicarbonato. Ello ocurre usualmente por el intestino, los riñones y también por la administración de ácidos exógenos. Aquí 1 mEq de cloro sustituye cada mEq de bicarbonato perdido o consumido, por lo que es hiperclorémica. La brecha aniónica se mantiene constante.

La disminución de la brecha aniónica es mucho menos frecuente. Puede producirse en el síndrome nefrótico, a causa de la disminución de la albúmina sérica; tras la ingestión de litio, que es un catión no medido, y en el mieloma múltiple, debido a la presencia de proteínas catiónicas.

Son variadas las causas de la AM (anexo), sin embargo, entre todas ellas, comentaremos con especial énfasis aquellas que producen la acidosis láctica, por la implicación de ésta en el paciente séptico.

El desarrollo de la acidosis láctica en el paciente séptico es un evento muy grave. Las concentraciones de lactato mayores de 5 mmol/L en el momento del ingreso está relacionada con un rango de mortalidad del 59 % a los 3 días y del 83 % a los 30. Por lo tanto, el rango de mortalidad después de la resucitación de un fallo circulatorio agudo excede el 90 % en los pacientes con lactato mayor de 8 mmol/L. No es sorpresa por ello que la patogénesis y el manejo de la acidosis láctica en el paciente séptico sea objeto de gran interés clínico.<sup>3</sup>

### **Metabolismo de la producción de lactato**

La desaminación de la lanina genera piruvato, el cual tiene dos destinos metabólicos: a) entra en la mitocondria, es oxidado a acetilCoA y carboxilado para formar oxalo-acetato; y b) permanece en el citosol, es reducido a ácido láctico y aminado en alanina

La concentración arterial de lactato depende del grado de producción y utilización de este por varios órganos. El índice normal de generación y utilización del ácido láctico es de casi 15-20 mEq/kg/día (1 000-1 400 mEq/día) y su concentración se mantiene normalmente por debajo de 2 mEq/L.

Los órganos que producen lactato son el músculo esquelético (especialmente bajo condiciones de ejercicio intenso), el cerebro, el tracto gastrointestinal y los eritrocitos. Los órganos que lo metabolizan son el hígado, los riñones y el corazón.<sup>12</sup>

El lactato se forma en el citosol, una estructura intramitocondrial, por la reacción de la deshidrogenasa láctica.

### **Piruvato + NADH + H<sup>+</sup> -> Lactato + NAD**

Esta es una reacción reversible a favor de la síntesis de lactato con un rango de lactato/piruvato de, normalmente, cerca de 25:1. La síntesis de lactato se incrementa cuando el grado de formación de piruvato en el citosol excede su grado de utilización por la mitocondria. Esta condición puede ocurrir con un rápido y gran incremento en el metabolismo, como en el ejercicio intenso o cuando la entrega de oxígeno a la mitocondria disminuye, como en la hipoxia tisular. La síntesis de lactato también puede tener lugar en condiciones de adecuada entrega de oxígeno, cuando el metabolismo de la glucosa o de glucógeno excede la capacidad oxidativa de la mitocondria. Esto ocurre con la

administración de ciertas drogas tales como las catecolaminas y cuando existen errores innatos del metabolismo, como en la deficiencia de piruvato deshidrogenasa.<sup>13</sup>

Las concentraciones de lactato pueden aumentar por tres motivos:

- Como consecuencia de una incrementada concentración de piruvato. La proporción lactato/piruvato puede permanecer en casi 10:1.
- Debido a una elevada proporción de NADH/NAD<sup>-</sup>. La proporción lactato/piruvato aumentará y puede exceder de 40:1.
- Como resultado de un incremento combinado de la concentración de piruvato y la proporción NADH/NAD<sup>-</sup>. Este es el hallazgo usual en los pacientes con una acidosis láctica severa.

La acidosis láctica es un proceso metabólico caracterizado por el incremento en el lactato sanguíneo (mayor de 5 mEq/L) y la disminución del pH sanguíneo (menor de 7,25). Se clasifica según las condiciones clínicas del paciente en:

- Tipo A (asociada con signos de hipoxia tisular);
- Tipo B (asociada con todos los restantes estados clínicos, en los cuales el ácido láctico se encuentra elevado).

La célula requiere de un suministro continuo de energía para la síntesis proteica y el mantenimiento adecuado del equilibrio iónico con el líquido que la rodea. La energía es almacenada en los enlaces de fosfato de la molécula de ATP; la hidrólisis de esta resulta en la siguiente reacción:



Con un suministro adecuado de oxígeno, las células utilizan el adenosindifosfato (ADP), el fosfato (Pi) y el H<sup>+</sup> en la mitocondria para reconstituir el adenosintrifosfato (ATP). Durante la hipoxia celular, la hidrólisis de ATP conlleva a la acumulación de H<sup>+</sup> y Pi en el citosol. Si el suministro de oxígeno es adecuado, los metabolitos del ATP son reciclados en la mitocondria y la concentración de lactato en el citosol aumenta sin una acidosis acompañante.

Cuando el pH intracelular desciende por debajo de 6,8; la formación de lactato resulta en un exceso de producción de H<sup>+</sup>. Sin embargo con estos valores bajos de pH, se produce poco H<sup>+</sup> por la hidrólisis de ATP y se produce un hidrógeno por cada lactato producido. La reacción de la adelinato quinasa también tiene un papel en la síntesis anaerobia de ATP, pues incrementa también los niveles de Pi, Hidrógeno y además de adeninmonofosfato (AMP). Esta acumulación de AMP es el evento clave en la respuesta celular a la hipoxia.<sup>14</sup>

La acumulación de lactato intracelular crea un gradiente de concentración que favorece su liberación hacia la célula. El lactato en la célula se intercambia por anión hidroxilo (OH<sup>-</sup>).



El  $\text{H}^+$  extracelular se disocia en agua e  $\text{H}^+$  a través de la membrana asociada y en dependencia del pH -la acidemia está asociada con la captación de lactato por la célula, mientras que la alcalemia promueve la liberación hacia la circulación. El  $\text{H}^+$  extracelular se combina con el lactato llevado a la célula formando ácido láctico; mientras el hidroxilo intracelular se une al  $\text{H}^+$  generado durante la hidrólisis de ATP para formar agua. Esta manera la liberación celular de lactato contribuye al incremento moderado en el  $\text{H}^+$  citosólico.

La disminución en la entrega de oxígeno celular es motivo de una serie de respuestas encaminadas al mantenimiento del balance entre la producción de ATP y la energía celular necesaria. Entre ellas la fundamental es el incremento en la fracción de  $\text{O}_2$  extraído al capilar sanguíneo: el  $\text{ERO}_2$  ( $\text{O}_2$  consumido/ $\text{O}_2$  transportado). Con una disminución severa en el transporte de  $\text{O}_2$ , el incremento compensatorio en el  $\text{ERO}_2$  puede no ser suficiente para proveer a la mitocondria del  $\text{O}_2$  requerido para el metabolismo aerobio; por lo cual se pasa al mecanismo anaerobio para la producción de energía y se genera lactato y  $\text{H}^+$ .<sup>5</sup>

La disminución en el transporte de  $\text{O}_2$  es la causa más importante del incremento de lactato durante el fallo circulatorio o hemorrágico; sin embargo, en la sepsis ocurre por trastornos en la regulación enzimática de la glucólisis.

## **ALTERACIONES METABÓLICAS DURANTE LA SEPSIS**

En la sepsis se produce un incremento en la utilización de glucosa y un aumento en la producción de lactato. Estos cambios ocurren bajo condiciones adecuadas de transporte de oxígeno y de una buena oxigenación en la mayoría de los tejidos.

La respuesta inicial de la administración de la endotoxina es el incremento de la glucosa sanguínea, seguida por un estado de disminución constante de la glucosa consumida por los tejidos. La endotoxemia disminuye la concentración de la glucosa arterial; pero incrementa la glucosa de los músculos esqueléticos con concentraciones normales de insulina plasmática. Esto sugiere que la endotoxina puede inhibir la acción de la insulina por cambios en el transporte de la glucosa de membrana, posiblemente activados por las citoquinas como el TNF o la interleucina-1; actuando de esta forma en la regulación enzimática de la glucólisis.<sup>15</sup>

Las principales reacciones que regulan el proceso de la glucólisis dependen de una enzima reguladora que es la fosfofructoquinasa (PFK), cuya actividad es estimulada por el AMP, ADP y el fosfato e inhibida por el ADP. Se ha propuesto que la sepsis incrementa la vía glucolítica por el aumento de la actividad de la PFK. También es posible que la endotoxina actúe sobre la piruvato deshidrogenasa (PDH), enzima que regula el grado de utilización del piruvato por el ciclo de Krebs y que cataliza la conversión unidireccional de piruvato en acetil-CoA.

Existen dos formas de PDH: una activa y otra inactiva. La forma metabólica activa es fosforilada en la forma inactiva por la reacción de la PDH quinasa. Esta reacción resulta mejor en presencia de altos grados de ATP o ADP y de NADH o NAD. La conversión de la

forma inactiva a la activa se facilita por los incrementos de calcio y magnesio y por bajos niveles de ATP intramitocondrial. Por lo tanto la entrada de piruvato en el ciclo de Krebs resulta más fácil cuando se producen un incremento en los requerimientos de energía celular que depleta el ADP mitocondrial.<sup>16</sup>

Se ha planteado que la sepsis promueve la conversión de PDH a la forma inactiva, lo que trae como consecuencia inmediata la acumulación de piruvato y la consecuente formación de lactato por un fenómeno de acción de masa.

### **Implicaciones clínicas**

El incremento del lactato en la sangre de los pacientes con sepsis guarda relación con el grado de severidad de la enfermedad y quizás indique disfunción celular en tejidos específicos; sin embargo no se ha demostrado que dicho incremento ocurra en la sangre venosa o arterial durante la hipoxia.<sup>17</sup>

Durante la hipoxemia se observa hiperlactacidemia no vinculada con defectos enzimáticos. En este caso la concentración de ácido pirúvico puede permanecer normal (menos de un 1 mg/dL), por tanto es útil medir los ácidos lácticos y pirúvicos en la misma muestra de sangre y en varias muestras extraídas cuando el paciente presenta síntomas, pues una hiperlactacidemia espectacular y finalmente letal puede ser intermitente.<sup>18</sup>

En los lactantes y niños con acidosis inexplicable debe determinarse la concentración de ácido láctico en sangre, sobre todo si la brecha aniónica es mayor de 16.

### **Tratamiento**

El tratamiento ha de estar dirigido a la fisiopatología subyacente: cuando el ácido láctico es producido en exceso, la causa principal de la superproducción debe ser identificada y si es posible eliminada.

Se ha propuesto el uso del dicloroacetato (DCA) y el corbiarb como tratamiento de la acidosis láctica en la sangre. Estos compuestos mejoran el metabolismo del piruvato, presumiblemente por la estimulación de la formación de PDH activa que acelera la oxidación del piruvato en la mitocondria, lo cual debe disminuir la concentración de piruvato y lactato en el citosol. A pesar de lo planteado, no se observan resultados alentadores con el empleo de estos compuestos.<sup>16</sup>

En los pacientes sépticos el tratamiento de la acidosis láctica con bicarbonato no es recomendado. Éste puede resultar dañino para la función celular como consecuencia de la disminución del pH intracelular producido por la difusión del CO<sub>2</sub> liberado tras la acción *buffer* del bicarbonato. Las infusiones de bicarbonato de sodio en forma aguda, aumentan la generación de CO<sub>2</sub> cuando el hidrógeno se combina con HCO<sub>3</sub> para formarlo. Si la ventilación no se acelera de forma apropiada, la PCO<sub>2</sub> arterial aumenta. Aún cuando la PCO<sub>2</sub> permanezca normal, las tensiones capilares, venosas y tisulares de CO<sub>2</sub> pueden

aumentar después del bicarbonato de sodio, esto reduce el pH intracelular en la medida en que el  $\text{CO}_2$  se difunde rápidamente en la célula. Si la acidosis láctica es revertida y grandes cantidades de bicarbonato de sodio han sido perfundidas, entonces la alcalosis metabólica de rebote a menudo se desarrolla. El  $\text{HCO}_3^-$  exógeno se combina con el  $\text{HCO}_3^-$  generado a partir del lactato circulante para aumentar el  $\text{HCO}_3^-$  de la sangre.<sup>19,20</sup>

Cabe enfatizar después de todo lo planteado, que el tratamiento fundamental de esta patología está encaminado a evitar que se desencadenen los mecanismos fisiopatológicos que producen la sepsis y con ello la posible aparición de acidosis láctica, pues una vez establecido el proceso, es irreversible.

#### **Conclusiones:**

- La acidosis metabólica en la sepsis no es un indicador exclusivo de hipoxia.
- La prevención de las alteraciones metabólicas en el paciente séptico son más efectivas en la disminución de la mortalidad que su tratamiento.

### **METABOLIC ACIDOSIS: A CHALLENGE FOR INTENSIVE CARE SPECIALISTS**

Acidosis is a manifestation of metabolic disorders in the organism that may reflect hypovolemia, hypoxia, sepsis and utilization of alternative metabolism in the production of energy. Its early diagnosis, and mainly the prevention in the critically ill patient condition its evolution. There are various classifications that try to show the metabolic and hemodynamic state of the patient at the intensive care services; however, the problem appears at the moment of giving attention to a patient. To restore volume, to nourish, to oxygenate, or to use bicarbonate could be therapeutic options. The problem is when and how to do it. This review is made aimed at updating our physicians as regards knowledge, diagnosis and attention to metabolic acidosis in sepsis.

*Key words:* Metabolic acidosis, anion gap, lactic acidosis.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Delgado A, Añstegui J. Deshidratación aguda. Principales trastornos del equilibrio ácido-base. EN: Cruz M. Tratado de Pediatría. 7ed. Barcelona: Espraxs; 1994. p.731-42.
2. Nelson WE. Tratado de Pediatría. 15 ed. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana; 1997. Vol 1. p. 229-65
3. Ruza F, Alonso A. Alteraciones hidroelectroínicas agudas en pediatría. Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. 2 ed. Madrid: Ediciones normal. SL; 1994. p.653-64.

4. Manohar M, Goetz TE, Hassan AS. NaHCO<sub>3</sub> does not affect arterial O<sub>2</sub> tension, but attenuates desaturation of hemoglobin in maximally exercising Thoroughbreds. *J Appl Physiol.* 2004; 3; 96(4):1349-56.
5. Hodges MR, Klum L, Leekley T, Brozoski DT, Bastasic J, Davis S, *et al.* The Effects on Breathing in Awake and Sleeping Goats of Focal Acidosis in the Medullary Raphe. *J Appl Physiol.* 2004;96(5):1815-24.
6. Feriani M, Passlick-Deetjen J, Jaeckle-Meyer I, La Greca G. Individualized bicarbonate concentrations in the peritoneal dialysis fluid to optimize acid-base status in CAPD patients *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(1):195-202.
7. Odgaard E, Jakobsen JK, Frische S, Praetorius J, Nielsen S, Aalkjar C, *et al.* Basolateral NBCn1-mediated HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> influx in rat medullary thick ascending limb. *J Physiol.* 2003; 555(1): 205-18.
8. Harrison AM. Comparison of simultaneously obtained arterial and capillary blood gases in pediatric intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 1997; 25:904-8.
9. Headrick C, Hazinski MF, Kennedy J. *Renal Disorders.* St Louis: Mosby; 1999. p.446-94.
10. Lina BA, Kuijpers MH. Toxicity and carcinogenicity of acidogenic or alkalogenic diets in rats; effects of feeding NH<sub>4</sub>Cl, KHC O(3) or KCl. *Food Chem Toxicol.* 2004;42(1):135-53.
11. Ewaschuk JB, Naylor JM, Zello GA. Anion gap correlates with serum D- and DL-lactate concentration in diarrheic neonatal calves. *J Vet Intern Med.* 2003;17(6):940-2.
12. Hosch M, Muser J, Hulter HN, Krapf R. Ureagenesis: evidence for a lack of hepatic regulation of acid-base equilibrium in humans. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;286(1):F94-9.
13. Mizock BA, Belyaev S, Mecher C. Unexplained metabolic acidosis in critically ill patients: the role of pyroglutamic acid. *Intensive Care Med.* 2003; 30(3):502-5.
14. Seguro LF, Seguro DL, Helou CM. Erythrocytes may contain a ouabain-insensitive K<sup>+</sup>-ATPase which plays a role in internal K<sup>+</sup> balance. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36(12):1769-72.
15. Levin DL, Morriss FC. *Essential of pediatric intensive care.* 2ed. New York: Churchill Livingstone and Quality Medical Publishing; 1997.
16. Gunnerson KJ, Kellum JA Acid-base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millennium? *Curr Opin Crit Care.* 2003;9(6):468-73.
17. Eloff BC, Gilat E, Wan X, Rosenbaum DS. Pharmacological modulation of cardiac gap junctions to enhance cardiac conduction: evidence supporting a novel target for antiarrhythmic therapy. *Circulation.* 2003;108(25):3157-63.
18. Epler MJ, Souba WW, Meng Q, Lin C, Karinch AM, Vary TC, *et al.* . Metabolic acidosis stimulates intestinal Glutamine absorption. *J Gastrointest Surg.* 2003;7(8):1045-52.
19. Amlal H, Sheriff S, Soleimani M. Upregulation of Collecting Duct Aquaporin-2 by Metabolic Acidosis: Role of Vasopressin. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2003; 286(5):C1019-30.
20. Goff JP, Horst RL. Milk fever control in the United States. *Acta Vet Scand (Suppl.)* 2003;97:145.

## ANEXO

Causas de la acidosis metabólica	
Con brecha aniónica normal (acidosis hiperclorémica)	Con brecha aniónica aumentada
<p>- Pérdida gastrointestinal de bicarbonato:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diarreas,</li> <li>• fístulas pancreáticas o del intestino delgado,</li> <li>• cirugía por enterocolitis necrotizante,</li> <li>• ureterosigmoidostomía,</li> <li>• uso de resinas intercambiadoras en presencia de daño renal.</li> </ul> <p>- Pérdida de bicarbonato renal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• acidosis tubular renal distal (tipo1),</li> <li>• proximal (tipo2),</li> <li>• uso de inhibidores de la anhidrasa carbónica,</li> <li>• hipercalemia (tipo4)</li> </ul> <p>- Otras causas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• adición de HCL, NH<sub>4</sub>Cl,</li> <li>• arginina,</li> <li>• sobrealimentación,</li> <li>• acidosis dilucional.</li> </ul>	<p>- Incremento en la producción de ácidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Betahidroxibutírico y acetoacético,</li> <li>• Deficiencia de insulina (cetoacidosis),</li> <li>• Intoxicación por etanol.</li> </ul> <p>- Incremento en la producción de ácido láctico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoxia tisular</li> <li>• Ejercicio muscular</li> <li>• Ingestión de etanol</li> <li>• Enfermedades sistémicas (leucemia, diabetes mellitus, cirrosis, pancreatitis)</li> <li>• Errores innatos del metabolismo (carbohidratos, urea, aminoácidos)</li> </ul> <p>-Condiciones en las cuales la responsabilidad de los ácidos orgánicos en la acidosis no está establecida claramente.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intoxicación por metanol, etilenglicol, paraldeído, salicilato.</li> <li>• Intoxicación por antiinflamatorios no esteroideos.</li> <li>• Aciduria metil malónica.</li> <li>• Deficiencia de propinil CoA capoxilasa.</li> <li>• Administración de meteonina.</li> </ul> <p>- Disminución de la excreción de ácidos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fallo renal agudo.</li> <li>○ Fallo renal crónico.</li> </ul>

Recibido: 13 de mayo de 2005. Aprobado: 18 de junio de 2005.

*Dra. Isabel V. Hidalgo Acosta.* San Indalecio No. 719, apartameto 2, entre Coco y Encarnación, Santos Suárez. Municipio 10 de Octubre, Ciudad de La Habana.

Correo electrónico: [Isabel.hidalgo@infomed.sld.cu](mailto:Isabel.hidalgo@infomed.sld.cu)

<sup>1</sup>Especialista de I Grado de Pediatría. Médico Intensivista.

<sup>2</sup>Especialista de I Grado de Pediatría. Médico Intensivista.

<sup>3</sup>Especialista de I Grado de Pediatría. Médico Intensivista.

<sup>4</sup>Especialista de I Grado de Pediatría. Médico Intensivista.

<sup>5</sup>Licenciada en Enfermería.

**Rev Cubana Pediatr 2005;77(2)**