

**PERFUSIÓN TISULAR: CONSIDERACIONES BÁSICAS Y CLÍNICAS
FUNDAMENTOS DE MEDICINA TRASLACIONAL**

JOSÉ LUIS ALDANA DIAZ

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS
MAESTRÍA EN FISIOLOGÍA
BOGOTÁ D.C.
2014**

**PERFUSIÓN TISULAR: CONSIDERACIONES BÁSICAS Y CLÍNICAS
FUNDAMENTOS DE MEDICINA TRASLACIONAL**

**JOSÉ LUIS ALDANA DÍAZ
5598843**

**Trabajo de grado presentado para optar por el título de
Magíster en Fisiología**

**DIRIGIDO POR:
LUIS EDUARDO CRUZ MARTÍNEZ**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS
MAESTRÍA EN FISIOLOGÍA
BOGOTÁ D.C.
2014**

FORMATO ÚNICO DE PRESENTACIÓN DE TRABAJOS DE GRADO

TÍTULO EN ESPAÑOL:

Perfusión tisular: consideraciones básicas y clínicas. Fundamentos de medicina traslacional

TÍTULO EN INGLÉS:

Tissue perfusion: basic and clinical considerations. Fundamentals of translational medicine

RESUMEN EN ESPAÑOL:

La perfusión tisular es un concepto fundamental en fisiología y medicina clínica. Conceptualmente complejo por la inclusión de múltiples procesos que integran fisiología cardiovascular en términos macrohemodinámicos, fisiología del transporte de gases, distribución regional del gasto cardiaco y el flujo sanguíneo capilar, difusión capilar de oxígeno y bioenergética celular.

El metabolismo aeróbico y el mantenimiento de la homeostasis dependen de la capacidad del organismo de proporcionar en forma adecuada y eficiente oxígeno y sustratos energéticos a la microcirculación, y desde ahí, a la mitocondria para su utilización. Los pacientes críticamente enfermos presentan con frecuencia alteraciones en los procesos mencionados; la aproximación a la perfusión tisular requiere fundamentación fisiológica que proporcione una base sólida para la práctica clínica, facilitando la interpretación de información procedente de la monitoria hemodinámica macrovascular, análisis ácido-base, biomarcadores y monitoria de la microcirculación. La aplicación de conceptos básicos de fisiología en medicina para el mejoramiento de la práctica clínica constituye un ejercicio de medicina traslacional.

Se ha definido como objetivo del sistema cardiovascular garantizar flujo, presión y distribución de sangre para satisfacer las necesidades metabólicas del organismo, sin embargo en los casos de insuficiencia circulatoria existen mecanismos adaptativos a través de vías metabólicas alternativas que permiten adaptación para la supervivencia celular frente a condiciones de anaerobiosis. La aproximación global a la perfusión incluye en análisis ácido-base y el empleo de marcadores como el lactato, que ponen en evidencia alteraciones metabólicas en el contexto de hipoxia siendo útiles como herramientas diagnósticas, pronósticas y de seguimiento terapéutico.

RESUMEN EN INGLÉS:

Tissue perfusion is an essential concept in physiology and clinical medicine. It is conceptually complex by the confluence of multiple processes, including cardiovascular physiology in macrovascular terms, physiology of gas transport, regional distribution of cardiac output and capillary blood flow, capillary diffusion of oxygen and cellular bioenergetics.

Aerobic metabolism and maintenance of homeostasis depend on the body's ability to provide adequate and efficient oxygen and energy substrates to microcirculation, and from there, to the mitochondria. Critically ill patients frequently have alterations in these processes; approach to tissue perfusion requires physiological basis that permit a solid foundation for clinical practice, facilitating the interpretation of information from cardiovascular monitoring, acid-base analysis, biomarkers and microcirculation approach. The application of basic concepts of physiology in medicine to improve clinical practice is an exercise in translational medicine.

The main function of the cardiovascular system is to ensure flow, pressure and distribution of blood to meet the metabolic needs of the organism, however in cases of circulatory failure, adaptive mechanisms exist through alternative metabolic

pathways that allow adaptation for cell survival in anaerobic conditions. The overall approach to perfusion includes acid-base and markers such as lactate analysis, which demonstrate metabolic alterations in the context of hypoxia to be useful as diagnostic, prognostic and therapeutic monitoring tools.

DESCRIPTORES EN ESPAÑOL:

Perfusión tisular, redes y vías metabólicas, alteración ácido-base, ácido láctico,

DESCRIPTORES EN INGLÉS:

Blood supply, Metabolic Networks and Pathways , Acid-Base Imbalance, Lactic acid,

DIRECTOR: Luis Eduardo Cruz Martínez

AUTOR:

José Luis Aldana Díaz (1982)

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	
1. DESARROLLO HISTÓRICO DEL CONCEPTO DE PERFUSIÓN	13
2. PERFUSIÓN TISULAR, UNA MIRADA TELEOLÓGICA DE LA CIRCULACIÓN	24
3. ESTADO ACIDO BASE Y PERFUSIÓN	33
3.1 Determinantes de la concentración de hidrogeniones (h+) en las soluciones biológicas en condiciones de normalidad y enfermedad	33
3.2 Aproximación de <i>Henderson-Hasselbalch</i>	35
3.3 Propiedades Físico-químicas de las soluciones biológicas	44
3.4 Mecanismos Fisiológicos	55
3.5 Mecanismos Fisiopatológicos	58
3.6 Ventajas, limitaciones y errores potenciales de las aproximaciones a la fisiología ácido-base	63
3.7 Hidrogeniones y Delta de Hidrogeniones para el abordaje de alteraciones ácido-base	66
3.8 Estado Ácido-Base y Perfusión	68
Bibliografía	
4. INTERPRETACIÓN FISIOLÓGICA Y RELEVANCIA CLÍNICA DEL LACTATO	74
4.1 Desarrollo histórico del empleo del lactato como indicador del estado de perfusión	74
4.2 Aproximación a la relación aporte – consumo de oxígeno (do_2/vo_2) y marcadores metabólicos (base exceso y lactato)	89
4.3 Depuración de lactato, aproximación reduccionista a la perfusión tisular	99
4.4 Aspectos bioquímicos de la síntesis y metabolismo de lactato	101
4.5 Transporte intracelular e intercelular de lactato	110

4.6 Evaluación del lactato en el contexto clínico	116
4.7 Aproximación al paciente con hiperlactatemia	125
5. Conclusiones y perspectivas	134
ANEXOS	

ÍNDICE DE TABLAS

CAPITULO 1

Tabla 1. Concepto de perfusión tisular en literatura médica	14
---	----

CAPITULO 2

Tabla 1. Determinantes de entrega, consumo y extracción de oxígeno	25
--	----

CAPITULO 3

Tabla 1. Patrones ácido–básicos observados. Perspectiva de <i>Henderson– Hasselbach</i>	38
---	----

Tabla 2. Diagnóstico diferencial para la acidosis metabólica. Descenso de DIF	60
---	----

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de la alcalosis metabólica. Incremento de DIF	61
--	----

Tabla 4. Fórmulas para la determinación de ΔH^+_{T} , ΔH^+_{R} y ΔH^+_{M} .	67
---	----

CAPITULO 4

Tabla 1. Etiologías implicadas con hiperlactatemia	125
--	-----

Tabla 2. Aproximación diagnóstica al paciente con hiperlactatemia.	127
--	-----

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPITULO 2

- Figura 1. Representación de los mecanismos convectivos y difusivos del transporte de oxígeno 31

CAPITULO 3

- Figura 1. Determinantes del pH plasmático desde la aproximación de *Henderson-Hasselbach*. 39

- Figura 2 Balance de carga en el plasma humano 52

- Figura 3 Variables independientes determinantes del estado ácido básico en las soluciones biológicas. Aproximación de Stewart. 62

- Figura 4. Mortalidad hospitalaria asociada con la etiología de la acidosis metabólica. 69

CAPITULO 4

- Figura 1. *Johann Joseph Scherer* (izquierda) y *Rudolf Virchow* (derecha) en 1849 75

- Figura 2. *A.V. Hill* y *Otto Meyerhof* en el Congreso fisiológico de *Estocolmo* en 1926 78

- Figura 3. Captación de oxígeno (L/min) en función del tiempo durante actividad física en sujetos sanos y con insuficiencia circulatoria. 80

- Figura 4. Recuperación posterior a la realización de ejercicio físico en pacientes sanos y con insuficiencia circulatoria. 81

- Figura 5. Sistema lactato deshidrogenasa 83

- Figura 6. Probabilidad de supervivencia según concentración de lactato en choque 89

- Figura 7. Alteraciones fisiopatológicas en la relación DO_2/VO_2 94

Figura 8. Concepto de deuda de O ₂	97
Figura 9. Deuda de oxígeno y mortalidad	98
Figura 10. % Mortalidad y base exceso en el momento de admisión	99
Figura 11. Reacción de lactato deshidrogenasa	102
Figura 12. Reacción de Alanino amino transferasa (ALT)	103
Figura 13. Conexión entre la vía de pentosa fosfato e intermediarios glicolíticos	104
Figura 14. Resumen de la síntesis de lactato.	105
Figura 15. Cadena respiratoria mitocondrial	108
Figura 16. Metabolismo oxidativo y no oxidativo de la glucosa	116

INTRODUCCIÓN

La *perfusión tisular* es un concepto asiduamente empleado en fisiología y clínica para relacionar flujo de sangre con requerimientos metabólicos regionales y sistémicos. La construcción de los determinantes del proceso que conduce a la perfusión de los tejidos se ha nutrido de investigaciones básicas predominantemente, orientadas a explicar individualmente la fisiología cardiovascular en términos macrohemodinámicos, fisiología del transporte de gases, distribución del gasto cardiaco y flujo sanguíneo capilar, difusión capilar de oxígeno y bioenergética celular.

Los modelos de integración de cada uno de los pasos se fundamentan en dinámicas de relación entrega – consumo de oxígeno, basados en mediciones sistémicas, aunque más recientemente se han introducido aproximaciones de evaluación regional de la perfusión que han permitido conocer incluso el comportamiento del flujo sanguíneo capilar. La información clínica de relevancia práctica con alcance sistémico es limitada.

Resulta entonces necesario realizar una revisión crítica desde la perspectiva de la fisiología con intención de ofrecer información útil que se traduzca en formulación de preguntas para la realización de investigación clínica y en fundamentación para la práctica médica. En síntesis de procura la traslacionalidad.

La medicina traslacional, de aparición reciente, en la década de 1990, tiene como objetivo la aplicación de descubrimientos generados por la investigación básica en el laboratorio y en estudios preclínicos al desarrollo de estudios clínicos en humanos. De forma adicional, en una segunda área de traslación, debe procurar la adopción y adaptación de prácticas en beneficio de la comunidad y finalmente

realizar evaluaciones de costo-efectividad de intervenciones de prevención y tratamiento¹.

En el contexto de la educación para la formación en medicina clínica, programas de maestría en fisiología y en grupos articulados de investigación en instituciones universitarias, se hace necesaria la inclusión de estrategias que permitan la integración entre la investigación básica y clínica, así como las implicaciones prácticas de la investigación básica. La línea de profundización en *Fisiología aplicada al cuidado intensivo*, donde surge este trabajo, pretende responder a esta necesidad.

El presente documento es una revisión narrativa que recorre la perfusión tisular, deteniéndose en sus determinantes y en estrategias sistémicas de evaluación como la aproximación fisiológica al estado ácido base y biomarcadores como el lactato. Escenarios de discusión académica vigente y fundamental para la aproximación clínica a pacientes críticamente enfermos.

¹Rubio DM, Schoenbaum EE, Lee LS, et al. Defining translational research: implications for training. Acad Med. 2010 Mar;85(3):470-5

1. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL CONCEPTO DE PERFUSIÓN TISULAR

Si exploramos definiciones en diferentes textos de fisiología humana general y cardiovascular, además de textos clínicos, con relación al concepto de perfusión tisular, se encuentra un uso extenso del mismo: sobre todo en clínica, dejando con frecuencia definiciones implícitas. La perfusión tisular se asume, desde un enfoque teleológico y evolutivo como la función del sistema cardiovascular; y, en cuanto a sus mecanismos, se han modelado los procesos fisiológicos macrovasculares, microvasculares y celulares relevantes al transporte y utilización de oxígeno, desde donde es posible construir una definición. En el curso del presente capítulo se explorara el desarrollo histórico del concepto de perfusión, para finalizar en una propuesta de definición fisiológica.

Se relaciona la búsqueda del concepto de perfusión tisular en tabla de contenidos e índice analítico de libros de fisiología humana general, fisiología cardiaca, fisiología del ejercicio y medicina crítica publicados entre 1921 y 2011 (Tabla 1). Se describe el título del texto, año e idioma de publicación, mención del concepto cuando se encontró y contexto de utilización. La información encontrada es limitada, no hay una definición fisiológica de perfusión y predomina un uso práctico o analogía con flujo de sangre. Se incluye búsqueda del descriptor perfusión tisular en NLM Controlled vocabulary thesaurus (MeSH database – Pubmed), donde no se encontró como descriptor para indización de literatura médica.

Tabla 1. Concepto de perfusión tisular en literatura médica

Concepto de perfusión en textos de fisiología general				
Año de publicación	Texto	Idioma	Referencia al concepto de perfusión	Contexto de referencia
1921	<i>Tratado de fisiología. Gley Casa editorial P Salvat</i>	Español	Ausente	-
1945	<i>Principles of human physiology. Starling. 9 Ed. Lea & Febiger</i>	Inglés	Presente	Perfusión aislada de seno carotídeo
1953	<i>Compendio de fisiología. Soula. Salvat editores</i>	Español	Presente	Líquidos de perfusión: Técnicas y fluidos para perfusión de órgano aislado. Se destaca características de los fluidos de perfusión: Presión, temperatura, oxigenación, pH y composición electrolítica
1966	<i>Physiology. Selkurt Churchill</i>	Inglés	Ausente	-
1970	<i>Human physiology. Vander</i>	Inglés	Ausente	-
1974	<i>Medical physiology. Mouncastle. 13 Ed. Mosby</i>	Inglés	Presente	Fisiología respiratoria: Relación Ventilación perfusión
1983	<i>Human physiology Schmidt – Thews. Springer - Verlag</i>	Inglés	Presente	Distribución de flujo sanguíneo regional de acuerdo a consumo de oxígeno
1987	<i>Fisiología médica contemporánea. Vick. Mc Graw Hill</i>	Español	Ausente	-
1996	<i>Tratado de fisiología médica.</i>	Español	Ausente	-

	<i>Guyton – Hall. 9 Ed. McGraw Hill</i>			
2002	<i>Fisiología médica. Ganong. 18 Ed. Manual Moderno</i>	Español	Ausente	-
2003	<i>Best y Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica. 13 Ed.</i>	Español	Ausente	-
2003	<i>Fisiología humana. Fox. 7 Ed. Mc Graw Hill</i>	Español	Ausente	-
2005	<i>Fisiología humana. Tresguerres</i>	Español	Ausente	-
2009	<i>Fisiología humana. Un enfoque integrado Silverthorn Ed Panamericana</i>	Español	Presente	Flujo de sangre
Concepto de perfusión en textos de fisiología del ejercicio				
1995	<i>Fisiología de ejercicio. Lopez-Chicharro Ed. Médica Panamericana</i>	Español	Ausente	-
Concepto de perfusión en textos de fisiología cardiovascular				
2011	<i>Physiology of the heart Katz, Wolter Kluwer</i>	Inglés	Ausente	-
Concepto de perfusión en textos de medicina crítica				
2009	<i>Critical Care Civetta Wolters Kluwer</i>	Inglés	Ausente	-
2010	<i>Critical Care Medicine: The Essentials. Marini Wolters-Kluwer</i>	Inglés	Presente	Soporte de insuficiencia circulatoria. Relación ventilación perfusión. No ofrece una definición del concepto
PubMed- NLM Controlled vocabulary thesaurus				
2014	MeSH (Medical subject headings)	Inglés	usente	No indizado, aparece como equivalente: Blood supply

El concepto de perfusión, etimológicamente deriva del latín *perfundere*, que significa *difundir*. Desde una perspectiva general, en la lengua española se define perfusión como la acción de perfundir, y esta a su vez como introducir lenta y continuamente un líquido, como la sangre o una sustancia medicamentosa, por vía intravenosa o en el interior de órganos, cavidades o conductos (1). Entonces, para la construcción de nuestro significado, resulta útil la introducción lenta y continua de un líquido al interior de órganos, cavidades o conductos; sin embargo, se reconoce que hasta el momento no constituye esta una definición fisiológica.

Del galenismo a Sir William Harvey: La circulación de la sangre

En la antigua Grecia, aproximadamente 400 años a.C. la civilización helénica rechazaba las nociones mitológicas de las primeras civilizaciones, colocándose a favor de las causas naturales por encima de las sobrenaturales, con lo cual se lograba una transición desde la mitología a la lógica, al establecer el empleo del análisis crítico y racional como instrumento para el conocimiento de las leyes de la naturaleza.

Para ese entonces, se consideraba que los humanos se encontraban constituidos por los mismos elementos que el cosmos: fuego, agua, aire y tierra; y además, esos elementos proporcionaban unas cualidades: caliente o frío y seco o húmedo. Los alimentos y líquidos que los animales y humanos consumían, estaban también constituidos por los mismos elementos, y producto de la digestión, eran convertidos en los humores: sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra; de donde proceden las denominaciones sanguíneo, flemático, colérico y melancólico.

Hipócrates, fundador de la medicina occidental, sostenía que la salud requería del apropiado balance de esos elementos y su alteración conducía a la génesis de enfermedad. Teniendo en cuenta el paradigma de balance de los elementos constituyentes, se ha atribuido a Hipócrates la creación de la noción de

homeostasis, sin haber empleado el término específicamente. A pesar de una completa ignorancia con respecto a la relación entre enfermedad – estructura y función en el cuerpo humano, la medicina hipocrática dominó el mundo occidental durante 500 años, hasta la aparición de otro médico griego, *Galeno*.

Galeno nació en territorio correspondiente a la actual Turquía, pero desarrolló su vida y fama como médico se dieron en Roma. Su praxis se sustentaba sobre los conceptos hipocráticos de equilibrio entre los humores corporales, pero adicionalmente daba a la anatomía una posición trascendente en la formación del conocimiento médico. En contraste con Hipócrates, Galeno afirmaba que el balance de los humores se debía presentar en órganos específicos, no en la totalidad del organismo.

La visión galénica del organismo estaba conformada por tres sistemas: el cerebro y los nervios, responsables de la sensación y el pensamiento; el corazón y las arterias, responsables de la energía dadora de vida o *espíritu vital*; y el hígado y las venas, responsables de la nutrición y el crecimiento. Según Galeno, la sangre era formada en el hígado a partir de los alimentos llevados desde el estómago y los intestinos vía la vena porta. Esta sangre natural, posteriormente ingresaba a las venas sistémicas y era conducida a todas partes del organismo para ser consumida. En esta postura, la sangre no era conservada, sino constantemente consumida en la periferia y generada por la ingesta de nutrientes. Toda la función de transporte sanguíneo era llevada a cabo por el ventrículo derecho y las grandes venas.

La principal función del ventrículo izquierdo era la generación de una fuerza pulsátil en las arterias, capaz de absorber *pneuma* o espíritu de los pulmones. Mucha de la sangre en el ventrículo izquierdo era procedente del ventrículo derecho a través de poros en el tabique interventricular y otros mediante fugas en la circulación pulmonar. Para concluir su visión de la circulación, restaba explicar la presencia de sangre en la circulación pulmonar y no solamente de aire, como su propuesta podía

sugerirlo. La sangre arterial o *vital*, a diferencia de la sangre natural, tenía como objeto la entrega del espíritu vital a los tejidos.

Puede reconocerse en Galeno, dados sus hallazgos anatómicos, algo de empirismo, sin embargo acompañado de especulación teleológica. Aunque no hay una definición de perfusión en Galeno e independiente del fuerte componente especulativo, puede identificarse que para él era necesario que la sangre (natural y vital) alcanzara los diferentes tejidos proporcionando nutrición y espíritu vital, esbozando el concepto.

El modelo galénico fue dominante durante 1400 años, hasta la presentación de una ruptura paradigmática con la aparición de William Harvey. Harvey, de origen inglés y formado como médico en la Universidad de Padua (Italia), tenía un gran entrenamiento en anatomía y manifestaba una posición en contra de la presencia de orificios en el septum interventricular, postura gestada en Padua, dada la influencia de *Vesalius* y *Fabricius*.

William Harvey, perteneció a una época en la cual la experimentación, en adición a la observación, era reconocida como herramienta esencial del método científico. Conocía el trabajo de Copérnico y Kepler, antecesores suyos y de Galileo, su contemporáneo; este último fue particularmente influyente mediante su enunciado: "Medir todo lo que sea medible y hacer medible lo que no ha sido medido".

Harvey dedicó su vida científica a la investigación de la mecánica del flujo sanguíneo en el cuerpo humano y su trabajo fue publicado en latín en el texto "*Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*" o "*Ensayo anatómico del movimiento del corazón y la sangre en animales*" en el año 1628 en Frankfurt y traducido al inglés 20 años más tarde (2).

Mediante técnicas de vivisección, Harvey observó que el corazón tenía una fase de contracción muscular o activa, encargada de bombear la sangre. Adicionalmente concluyó que la sangre bombeada por el corazón durante un periodo determinado de tiempo, era mayor que la cantidad que podía ser absorbida por los tejidos y que la que podía ser generada en el hígado. La presencia de válvulas en las venas y el corazón permitían el flujo unidireccional de la sangre hacia el corazón y probó que la sangre circulaba alrededor del organismo y retornaba al corazón. Fabricius, su profesor en Padua, había descubierto las válvulas en las venas, aunque no había descrito o especulado a cerca de su función.

En el capítulo 13 de su obra, Harvey sintetizó sus hallazgos: Dada la razón y experimentación, la sangre por el latido de los ventrículos fluye a través de los pulmones y el corazón y es bombeada a todo el organismo. Luego, la sangre pasa a través de unos poros en los tejidos hasta las venas, y retorna desde la periferia hasta el centro, desde pequeñas venas hasta las grandes y finalmente hasta la cava y la aurícula derecha. Fue posible refutar la hipótesis de generación y consumo constante de la sangre vigente hasta el momento, con la evidencia del movimiento circular continuo de la sangre y la acción motriz del corazón como bomba (2).

Harvey estudió los corazones de varias especies de peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos, los manipuló en vivisecciones y postmortem y realizó comparaciones entre ellos. Su trabajo fue meticuloso al aislar partes del corazón, ligar grandes vasos y dividir arterias, ejercer presión sobre venas y sobre sus válvulas, dejando evidencia experimental de sus afirmaciones, apoyándose en la ciencia y desdibujando el paradigma especulativo hasta entonces aceptado.

"Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus" (1628)



Tomado de <http://www.rsm.ac.uk/welcom/feature-exercitatio.php>

Faltaba en el trabajo de Harvey un elemento hasta entonces desconocido: Los capilares. Las anastomosis entre las arterias y las venas a nivel periférico fueron observados y descritos por el médico y microscopista italiano Marcello Malpighi en 1661, posterior a la muerte de Harvey.

Malpighi fue un influyente médico, formado en la Universidad de Bologna, considerado padre de la histología, embriología, y anatomía comparada. Sus observaciones en tejido pulmonar de diferentes especies animales, permitieron la descripción de los alvéolos y capilares. Específicamente fue capaz de demostrar la existencia de anastomosis microscópicas entre arterias y venas en ranas y tortugas, y esta evidencia le llevó a especular la existencia de conexiones similares en otras especies, pero que escapaban de los sentidos dadas sus minúsculas dimensiones (3).

Teniendo construida una descripción de la mecánica de la sangre y conociendo la existencia de los capilares, faltaba el objetivo de la circulación, aunque ya se había planteado que era la nutrición de los tejidos, estaban ausentes algunos eslabones.

Claude Bernard: El medio interior

Dos milenios después de Hipócrates, Claude Bernard (1813 - 1878), médico y fisiólogo francés, acuñó el concepto de medio interno. Para Bernard, Los fenómenos fisiológicos de los organismos superiores, tienen lugar en medios orgánicos internos perfeccionados y dotados de propiedades físico-químicas constantes.

El medio interno es un producto del organismo y conserva las relaciones necesarias de intercambio y equilibrio con el medio externo o cósmico; Sin embargo, a medida que el organismo es más especializado, así mismo debe ser su medio interno, requiriendo sistemas de regulación más estrictos para garantizar el adecuado funcionamiento de los sistemas. Aunque no empleó el término homeostasis en su obra principal, *Introducción al estudio de la Medicina experimental*, este quedó implícito en la descripción del mantenimiento del medio interno (4). La introducción formal del término *homeostasis*, se realizó en 1939 en la obra *La sabiduría del cuerpo* del fisiólogo estadounidense Walter Canon (1871 -1941).

En este momento podemos definir la *perfusión* como el proceso de renovación y mantenimiento del *medio interno*, mediante el aporte de nutrientes y gases, así como la remoción de productos de desecho (5).

El modelamiento funcional de la microcirculación.

Ya en el siglo XX, aparecen modelos de transporte de oxígeno microvascular a los tejidos, así como componentes importantes en el concepto de perfusión.

Se considera que dada la evolución a organismos aeróbicos, la función orgánica depende de una entrega y distribución de cantidades adecuadas de oxígeno. Para este fin, la compleja red de transporte que incluye pulmones, corazón, glóbulos rojos/hemoglobina, macrovasculatura y microvasculatura funcionan estrictamente regulados para recibir oxígeno desde el ambiente y transportarlo a las células para su utilización (6). La microcirculación es un sistema complejo con funciones metabólicas, de conducción y de intercambio de gases y solutos, que asegura la adecuación a las necesidades energéticas de los diferentes tejidos.

En este contexto se define perfusión como un proceso fisiológico continuo y regulado de distribución de volumen de sangre por unidad de tiempo y peso de tejido para garantizar requerimientos energéticos (Aporte de sustratos y oxígeno, eliminación de productos de desecho), realizar control (regulación endocrina) e integración funcional sistémica en organismos multicelulares. Si bien la aproximación a la perfusión se realiza mediante la evaluación de variables sistémicas, es fundamentalmente un proceso regional dada la distribución heterogénea según necesidades particulares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diccionario de la real academia de la lengua española. <http://www.rae.es>
2. SHULTZ S. William Harvey and the Circulation of the Blood: The Birth of a Scientific Revolution and Modern Physiology. *Physiology* 17:175-180, 2002
3. RIBATTI D. William Harvey and the discovery of the circulation of the blood. *J Angiogenes Res.* 2009; 1: 3.
4. BERNARD C. Introducción al estudio de la medicina experimental. 1886.
5. MONTENEGRO Z. Evolución, respiración y perfusión. En: *Pefusión tisular, evidencia médica y estrategia clínica.* Gómez A, Montenegro Z, Gómez H, León A, Editores. 2010: 1-59.
6. HAMLIN SK, PARMLEY CL, HANNEMAN SK. Microcirculatory oxygen transport and utilization. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2014 Sep;26(3):311-24

2. PERFUSIÓN TISULAR, UNA MIRADA TELEOLÓGICA DE LA CIRCULACIÓN

En organismos aeróbicos, la entrega y distribución de cantidades adecuadas de oxígeno es una necesidad esencial para la conservación de la vida. Evolutivamente, se desarrolló una organización funcional orientada a garantizar el transporte de oxígeno desde el medio ambiente hasta las células que lo consumen. Esta red de transporte está constituida por los pulmones, el corazón, macrovasculatura, glóbulos rojos y microvasculatura (1).

Las actividades celulares requieren energía obtenida mediante la degradación de *adenosin trifosfato* (ATP), generado como resultado de la fosforilación oxidativa fundamentalmente. El oxígeno debe estar presente en cantidades suficientes en la mitocondria para mantener concentraciones efectivas de. Las células realizan una serie de actividades fundamentales u obligatorias para la supervivencia como transporte de membrana, crecimiento, reparación celular y procesos de mantenimiento. Existen otras funciones de carácter facultativo como contractilidad, transporte de electrolitos y proteínas y actividades biosintéticas particulares. Las funciones facultativas son las primeras en ser alteradas, frente a una disminución en el suministro de oxígeno, llevando a alteración en la función orgánica. Si esa situación persiste en el tiempo, las funciones obligatorias no pueden ser mantenidas y ocurre alteración irreversible conduciendo a muerte celular (2).

Entrega de oxígeno.

El mantenimiento de una adecuada entrega de oxígeno (DO_2) es esencial para preservar la función de los órganos, la disminución de DO_2 está relacionada con alteración en la función orgánica y muerte.

La cantidad de oxígeno disponible en la célula es determinado por factores centrales y periféricos. Los factores centrales son relacionados con la función cardiorespiratoria (Gasto cardiaco y PaO₂) y la concentración de hemoglobina.

Los factores periféricos son relacionados con la redistribución del gasto cardiaco a los diferentes órganos y a la regulación de la microcirculación. El último mecanismo implicado es el control autonómico del tono vascular y las respuestas microvasculares y el grado de afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

Entre los factores centrales, el gasto cardiaco es el determinante más importante de DO₂. De hecho, una caída en la concentración de hemoglobina o en la saturación de la hemoglobina puede ser compensada por un incremento en el gasto cardiaco, mientras que no es posible una respuesta compensadora opuesta. Por esta razón el gasto cardiaco debe adaptarse a las necesidades metabólicas del organismo en condiciones fisiológicas.

Tabla 1.

Determinantes de entrega, consumo y extracción de oxígeno
Entrega de oxígeno $DO_2 = GC \times Hb \times SaO_2 \times C \times 10$
Consumo de oxígeno $VO_2 = GC \times CaO_2 - CvO_2 \times 10$
Extracción de oxígeno $EO_2 = VO_2/DO_2 = (CaO_2 - CvO_2)/CaO_2$

GC: Gasto cardiaco, HB, concentración de hemoglobina, SaO: saturación arterial de hemoglobina, C: Valor constante: Representa la cantidad de oxígeno que liga 1 g de hemoglobina, rango entre 1.34 – 1.39 ml).

Relación DO₂/VO₂ y el concepto de dependencia DO₂/VO₂

VO₂ es independiente de DO₂ en un amplio rango de datos, porque la extracción de oxígeno puede adaptarse rápidamente a cambios en DO₂. Por lo tanto cuando la

entrega de oxígeno se reduce agudamente por una disminución en el flujo de sangre (Gasto cardiaco), en concentración de hemoglobina (anemia) o en saturación de hemoglobina (hipoxemia), la tasa de extracción de oxígeno se incrementa (saturación venosa de oxígeno SvO₂ disminuye) manteniendo el consumo de oxígeno estable. Solamente cuando la entrega de oxígeno cae bajo un valor crítico (DO_{2crit}), empieza a caer VO₂. Se incrementa en consecuencia el lactato sérico, indicando el desarrollo de metabolismo anaerobio.

Regulación de la distribución regional del gasto cardiaco.

El sistema cardiovascular es el encargado de generar el flujo de sangre a través del organismo, sin embargo, es la microcirculación la que activamente regula la distribución de glóbulos rojos y plasma a través de los órganos individuales. El flujo de sangre al interior de un órgano es controlado previo a los capilares por el tono vascular de los vasos de resistencia (red arteriolar). Esos vasos poseen una capa de músculo liso, reactiva en respuesta al balance entre estimulación vasoconstrictora y vasodilatadora. Localmente, el tono vascular controla el diámetro de resistencia del vaso, el flujo de sangre que lo atraviesa y la presión del flujo que alcanza los lechos capilares. Globalmente, el tono vascular controla las presiones sistémicas y pulmonares.

Bajo el nivel de las arteriolas, el flujo microvascular de los eritrocitos es pasivamente distribuido a través de la red capilar y otros lechos vasculares como los sinusoides hepáticos según la resistencia local del vaso (diámetro y longitud) y factores homorreológicos (viscosidad y deformabilidad eritrocitaria). Los glóbulos rojos son forzados a deformarse y atravesar el capilar en una fila única generando un comportamiento de flujo microvascular que optimiza la superficie de contacto disponible para el intercambio entre el glóbulo rojo y los tejidos adyacentes.

Los mecanismos reológicos parecen jugar un rol más importante que la regulación de flujo arteriolar para determinar la heterogeneidad y densidad funcional capilar, especialmente en estados de bajo flujo.

La microcirculación es un sistema integrado diseñado para asegurar que la entrega de oxígeno satisfaga las demandas tisulares en un momento determinado. En el contexto del sistema cardiovascular, el transporte de oxígeno es definido como el flujo de oxígeno desde los pulmones (alta pO_2) a los tejidos (baja pO_2). Se identifican cuatro pasos en este proceso (3): 1. Transporte de oxígeno desde el ambiente a las superficies vascularizadas del pulmón, 2. Difusión de oxígeno en los capilares pulmonares a la sangre, 3. Movimiento de oxígeno en la sangre arterial hasta los capilares de órganos y tejidos; y 4. Difusión de oxígeno desde los capilares sistémicos hasta el líquido intersticial, citosol y mitocondria de cada célula. Existen aquí mecanismos de transporte convectivos y difusivos.

Transporte difusivo de oxígeno

EL oxígeno difunde a través de distancias relativamente cortas a favor de su gradiente de concentración (pO_2). Los gradientes de pO_2 existen lo largo de los vasos sanguíneos y al interior de los tejidos. En 1919 el fisiólogo Augusto Krogh y el matemático Karl Erlang desarrollaron un modelo matemático de transporte de oxígeno basado en una geometría cilíndrica simple que supe de oxígeno un volumen único de tejido. Hoy se conoce que oxígeno puede difundir desde las arteriolas y capilares, basado solo en el gradiente local de pO_2 ; sin embargo, el modelo de Krogh es aún instructivo, especialmente en condiciones de limitación de difusión.

La difusión de oxígeno es limitada por la solubilidad del oxígeno (κ), difusividad del oxígeno (D) y el gradiente de pO_2 (dpO_2/dr). La distancia crítica de difusión de

oxígeno, que corresponde a la distancia máxima de localización de una mitocondria para recibir oxígeno sin limitación funcional, es determinada por esos parámetros de difusión y por la pO₂ capilar y el consumo tisular de oxígeno. Las distancias críticas se encuentran en un rango amplio que se encuentra entre 10 a cientos de micras dependiente la tasa metabólica del tejido en cuestión. Si un tejido está adecuadamente oxigenado es una consecuencia de la entrega de oxígeno microvascular, la distancia crítica de difusión de oxígeno y la distancia intercapilar.

El gradiente de pO₂ capilar dirige el movimiento desde sitios de mayor a menor presión parcial; como el gradiente de oxígeno se incrementa, se presenta flujo de oxígeno, que es la cantidad de oxígeno que difunde fuera de un vaso sanguíneo por unida de área y de tiempo. EL flujo de oxígeno es descrito matemáticamente por la ley de Fick de la difusión:

$$\text{Difusión O}_2 = -kD \times dp\text{O}_2/dr$$

El signo negativo en la expresión con vierte la pendiente negativa del gradiente en un valor positivo. Esta es la difusión que facilita el movimiento de oxígeno entre el alvéolo pulmonar y el glóbulo rojo en los capilares pulmonares, y desde el glóbulo rojo a los tejidos en la microvasculatura (3,4).

Transporte convectivo de oxígeno.

Como el oxígeno tiene una baja solubilidad en el plasma, es el flujo eritrocario específicamente y no la totalidad de la sangre, el que determina la entrega de oxígeno; La capacidad de transporte de oxígeno del eritrocito, facilitado por hemoglobina, es esencialmente convectivo.

Dentro del glóbulo rojo, dada la circulación entre los pulmones y los tejidos, el oxígeno se fija cooperativamente a la hemoglobina en una manera que modifica la conformación tridimensional de su estructura tetramérica. Estos cambios implican modificaciones en la afinidad de la estructura, cambiando de una estructura relajada de alta afinidad, que fija oxígeno en el capilar pulmonar; a una tensa, de baja afinidad que favorece la entrega de oxígeno en los tejidos.

EL significado fisiológico de las interacciones Hb-O₂ se reflejan en la naturaleza de la curva de disociación de la oxihemoglobina. La afinidad de hemoglobina por el oxígeno resulta afectada por temperatura, pH, efecto Bohr y NO; este último incrementa la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno por la conformación de S-nitrosohemoglobina (3).

Hay evidencia *in vivo* e *in vitro* que sugiere que los glóbulos rojos liberan ATP vasoactivo y nitrosóxido en respuesta a gradientes de pO₂ incrementados y a deformación mecánica. En teoría, el eritrocito sensa el gradiente local de pO₂ a través de un cambio conformacional en la molécula de hemoglobina y señala a la microvasculatura para inducir vasodilatación. Entonces, el glóbulo rojo está integrado a la red microvascular, dado que es un transportador y un sensor de oxígeno (3,4).

Durante la sepsis, las propiedades mecánicas del glóbulo rojo, que incluyen deformabilidad y recuperación de la forma, se alteran progresivamente, por disminución en la capacidad de deformación. Los eritrocitos envejecidos, que corresponden aproximadamente al 20% de los eritrocitos circulantes, son más susceptibles a los efectos de la sepsis, por lo que su capacidad de transporte de oxígeno se reduce en mayor magnitud con respecto a eritrocitos más jóvenes.

Se especula que cambios en la reología influyen la densidad capilar funcional y el desarrollo de cortocircuitos periféricos durante sepsis, aunque no se ha demostrado una relación causa – efecto.

En los grandes vasos sanguíneos el transporte convectivo de oxígeno es calculado como el producto de flujo sanguíneo (Q mL/s), concentración de hemoglobina (g/dL), saturación de hemoglobina (%) y capacidad de transporte de hemoglobina (C: O₂/ hemoglobina).

Transporte convectivo de oxígeno = Q x Hb x SO₂ x C

En la microcirculación, la hemodinamia capilar puede ser cuantificada como flujo eritrocitario o como tasa de flujo de glóbulos rojos. El flujo de glóbulos rojos (: Células/s) considera la velocidad (V: m/s) y el hematocrito capilar o densidad lineal eritrocitaria (DL: Células/mm):

Flujo de eritrocitos=V x DL

Similar al transporte convectivo de oxígeno en los grandes vasos, el flujo de oxígeno capilar puede ser calculado a partir del flujo de eritrocitos, la saturación de oxígeno eritrocitaria y la capacidad de transporte de oxígeno de un glóbulo rojo aislado.

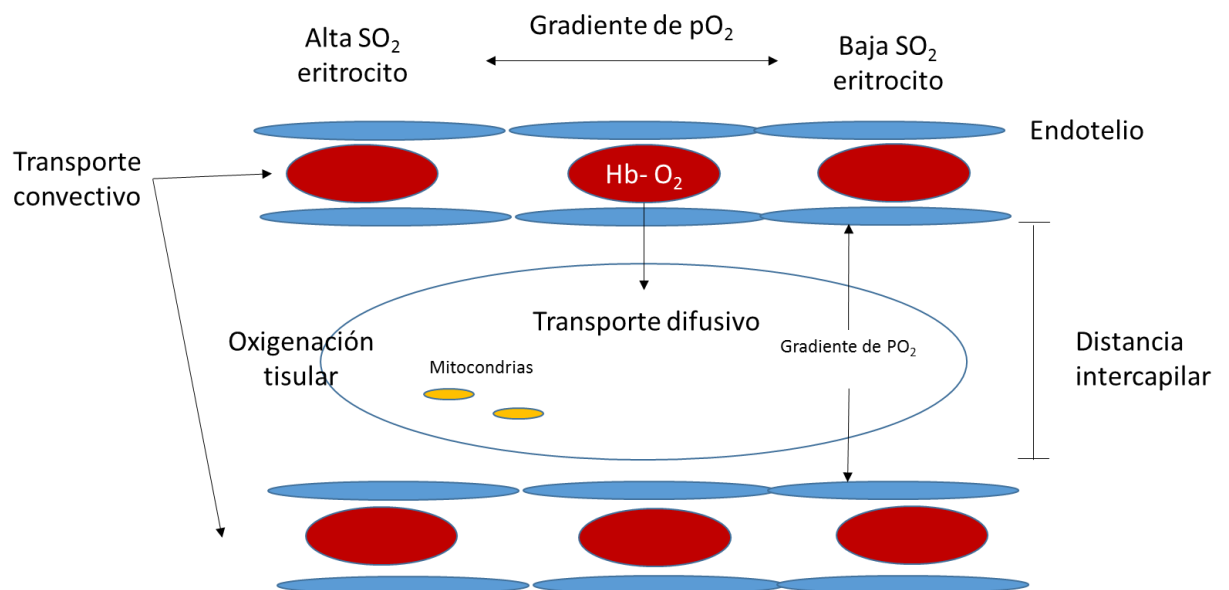
Los parámetros capilares de transporte de oxígeno: Extracción de oxígeno capilar (EcO₂) y flujo capilar de oxígeno (flujo de O₂) puede ser calculado a partir de tasas de flujo de entrada de oxígeno en la entrada y salida del capilar y el área de superficie capilar, determinada por la longitud y el diámetro.

$EcO_2 = \{QO_2 \text{ (entrada)} - QO_2 \text{ (salida)}\} / QO_2 \text{ (entrada)}$

$\text{Flujo de } O_2 = \{QO_2 \text{ (entrada)} - QO_2 \text{ (salida)}\} / \pi dL \quad (3)$

Las diferencias locales en la microhemodinamia conducen a heterogeneidad en el flujo capilar y en consecuencia heterogeneidad en el órgano. Las relaciones entre geometría microvascular, hemodinamia microvascular, densidad funcional capilar y transporte de oxígeno son de gran importancia en la fisiopatología de choque, particularmente séptico, dadas las respuestas remotas inducidas por la respuesta inflamatoria sistémica que contribuyen a la lesión tisular isquémica, alteración en la función orgánica y mortalidad (4,5).

Figura 1. Representación de los mecanismos convectivos y difusivos del transporte de oxígeno



Ver texto.

Adaptado de Intensive. Care Med 2004 Nov;30(11):1990-6.

BIBLIOGRAFÍA

7. HAMLIN SK, PARMLEY CL, HANNEMAN SK. Microcirculatory oxygen transport and utilization. Crit Care Nurs Clin North Am. 2014 Sep;26(3):311-24
8. HUANG YC. Monitoring oxygen delivery in the critically ill. Chest. 2005 Nov;128(5 Suppl 2):554S-560S
9. VINCENT JL, DE BACKER D. Oxygen transport-the oxygen delivery controversy. Intensive Care Med. 2004 Nov;30(11):1990-6.
10. VINCENT JL, RHODES A, PEREL A, et al. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring--a consensus of 16. Crit Care. 2011 Aug 18;15(4):229.
11. Bateman RM¹, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis-hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. Crit Care. 2003 Oct;7(5):359-73.

3. ESTADO ÁCIDO BASE Y PERFUSIÓN

3.1 DETERMINANTES DE LA CONCENTRACIÓN DE HIDROGENIONES (H⁺) EN LAS SOLUCIONES BIOLÓGICAS EN CONDICIONES DE NORMALIDAD Y ENFERMEDAD

La concentración del ion H⁺ en el plasma y otras soluciones corporales, es una variable sujeta a estricto control. El análisis de ésta regulación ha sido objeto de estudio en diferentes especies animales, encontrando gran similitud en los mecanismos que explican el equilibrio aunque hay particulares diferencias en los mecanismos reguladores, en especial entre las especies acuáticas y las terrestres (1).

Los cambios agudos en el pH sanguíneo tienen efectos fisiológicos sobre células, órganos y sistemas, por esta razón tiene gran importancia en práctica clínica, especialmente en escenarios metabólicos complejos como los que se presentan en pacientes críticamente enfermos. Los mecanismos responsables del balance local, regional y sistémico ácido–base, no son aún en entendidos en su totalidad, encontrando controversia en la literatura acerca de qué aproximación utilizar para explicar la causa de los trastornos encontrados en medicina clínica humana y animal; Aunque hay claridad en que existe correlación matemática entre ellos, hay diferencias conceptuales importantes que se mencionarán en el curso del presente capítulo.

El empleo de diferentes variables de laboratorio para diagnosticar un desorden ácido–base es análogo al empleo de otras pruebas diagnósticas como la electrocardiografía en los eventos coronarios agudos. De manera similar a los cambios en el trazado electrocardiográfico, que resultan diagnósticos más no

explicativos de la causa de la isquemia miocárdica, realizar determinaciones cuantitativas de variables metabólicas en relación con el estado ácido-base, no necesariamente explican la etiología de la alteración en el equilibrio del ion H^+ (2). Se han asumido, por ejemplo, los cambios en la concentración de bicarbonato (HCO_3), como responsables de los estados de acidosis o alcalosis metabólicas. Esta falla en el establecimiento de la causa ha conducido al desarrollo de nociones en la fisiología ácido-base que continúan siendo debatidas y que en realidad son difíciles de demostrar o refutar.

Estado ácido – base: Cuantificación, clasificación y definición de causalidad.

Desde que el químico danés *Sørensen* (1868 – 1939) introdujo la notación de pH, se ha utilizado esta escala para la cuantificación del balance ácido-base. Su vigencia, en parte, está explicada porque puede ser determinada por técnicas colorimétricas y electrométricas, y por la aparente fácil interpretación. Sin embargo, el pH puede ser una variable confusa, dada la transformación no lineal de la concentración de H^+ - logaritmo de su recíproco. Se traduce esto en que el pH no es en sí mismo una concentración y puede ser usado solamente como una representación sin dimensiones de la concentración de H^+ en una solución determinada. Actualmente el pH es definido como la medida logarítmica de un volumen requerido para contener 1 mmol/ L de H^+ . En el plasma a un pH de 7.4, este volumen es aproximadamente igual a 25 millones de litros, ejemplificando aquí la afirmación de confusión (2).

Independiente de cómo se exprese la concentración de H^+ , bien como pH directamente o como concentración nanomolar, es aceptado que los cambios en su concentración sanguínea son resultantes de cambios en la presencia de ácidos volátiles y no volátiles: dióxido de carbono y ácidos, láctico, hidrocórico, sulfúrico, entre otros, respectivamente. Desde el punto de vista clínico, se hace referencia a

los cambios en las concentraciones de ácidos volátiles como respiratorios y a los cambios en los no volátiles como metabólicos (3).

En este momento, se disponen de tres métodos mayores para cuantificar o describir los desórdenes ácido-base; cada uno de ellos difiere únicamente en el componente metabólico. Esos tres métodos acuden al *Bicarbonato* (H_2CO_3), en el contexto de la Presión Parcial de dióxido de carbono (pCO_2), la *Base exceso estándar* (BEs) y la *Diferencia de Iones Fuertes (DIF)* (3). Pese al significativo debate que se presenta alrededor de la exactitud y utilidad de las aproximaciones, todas conducen a resultados virtualmente idénticos cuando son utilizadas para la cuantificación del balance ácido-base en una solución biológica (3).

Las diferencias entre los abordajes anotados son en esencia, conceptuales; finalmente, cómo cada una se enfoca para entender los mecanismos que conducen a una concentración definida de H^+ en un momento determinado.

3.2 APROXIMACIÓN DE HENDERSON-HASSELBALCH

Desde que *Hasselbach* adaptó la ecuación de *Henderson* para la notación del pH, se utiliza la siguiente ecuación para entender la relación entre las variables respiratorias y metabólicas ácido-base:

$$pH = pK \times \log\left[\frac{HCO_3}{(0.03 \times pCO_2)}\right] \quad (1)$$

Esta es la ecuación de *Henderson-Hasselbach* y es importante describir la relación de proporcionalidad de las variables que involucra. Un incremento en la concentración de dióxido de carbono (CO_2) resultará en un descenso del pH y un incremento compensatorio en la concentración de bicarbonato (HCO_3); en ésta

circunstancia se clasificará el paciente como una acidosis respiratoria, acidosis para describir el proceso que conducirá a acidemia y respiratoria por su causa aparente.

En este punto no hay gran discusión, puesto que el ácido carbónico resulta de la reacción entre CO₂ y agua, por lo que el descenso del pH es completamente esperado. En caso de que la presión parcial de CO₂ no incremente, será necesario buscar la causa del trastorno como alteración metabólica y definir algún ácido no volátil como la etiología de la acidemia.

Invirtiendo lo anteriormente expuesto resulta sencillo comprender y clasificar condiciones de alcalemia como consecuencia de alcalosis metabólica y respiratoria.

La ecuación de *Henderson–Hasselbach* resulta útil para clasificar alteraciones de acuerdo al ácido que primariamente se encuentre elevado o disminuido en términos de concentración. El efecto es expresado desde la química ácido-base tradicional con la relación entre la presión de CO₂ y el bicarbonato. Evaluando cuidadosamente los cambios que se presentan en éstas dos variables se pueden evidenciar algunos cambios constantes; permitiendo establecer ciertas reglas que al aplicarse conducen, desde esta perspectiva a la clasificación de alteraciones mixtas y a la separación de trastornos en cuanto a su evolución temporal, como agudos y crónicos (2,4).

Por ejemplo, una de esas reglas predice el cambio esperado de la presión de dióxido de carbono en el escenario de una acidosis metabólica:

$$p\text{CO}_2 = (1.5 \times \text{HCO}_3^-) + 8 \pm 5 \quad (2)$$

Esta regla nos cuenta que tanto debe modificarse la $p\text{CO}_2$ secundario al incremento de la ventilación alveolar que acompaña a una acidosis metabólica. Si la $p\text{CO}_2$ no cambia o por el contrario lo hiciera mucho, se clasifica la alteración como mixta, sumando una acidosis respiratoria si el valor de $p\text{CO}_2$ es elevado, o una alcalosis respiratoria si se reduce excesivamente. Esta regla, al igual que otras predictivas de compensación y consecuentemente de normalidad o anormalidad, han sido trasladadas a la terminología del exceso de base estándar:

$$p\text{CO}_2 = (40 + \text{SBE}) \pm 5 \quad (3)$$

Por ejemplo, si se toma la siguiente muestra de gases sanguíneos arteriales:

$$\text{pH} = 7.31, p\text{CO}_2 = 31, \text{HCO}_3 = 15, \text{Base exceso (SBE)} = - 9.5$$

La ecuación (2) establece que el valor esperado de $p\text{CO}_2 = (1.5 \times 15) + 8 \pm 5 = 30.5$, y en la ecuación 3 la base exceso estándar obtiene como resultado un valor idéntico. Entonces la medición de una $p\text{CO}_2$ de 31 es consistente con una alteración pura, acidosis metabólica.

Tabla 1 Patrones ácido–básicos observados. Perspectiva de *Henderson–Hasselbach*

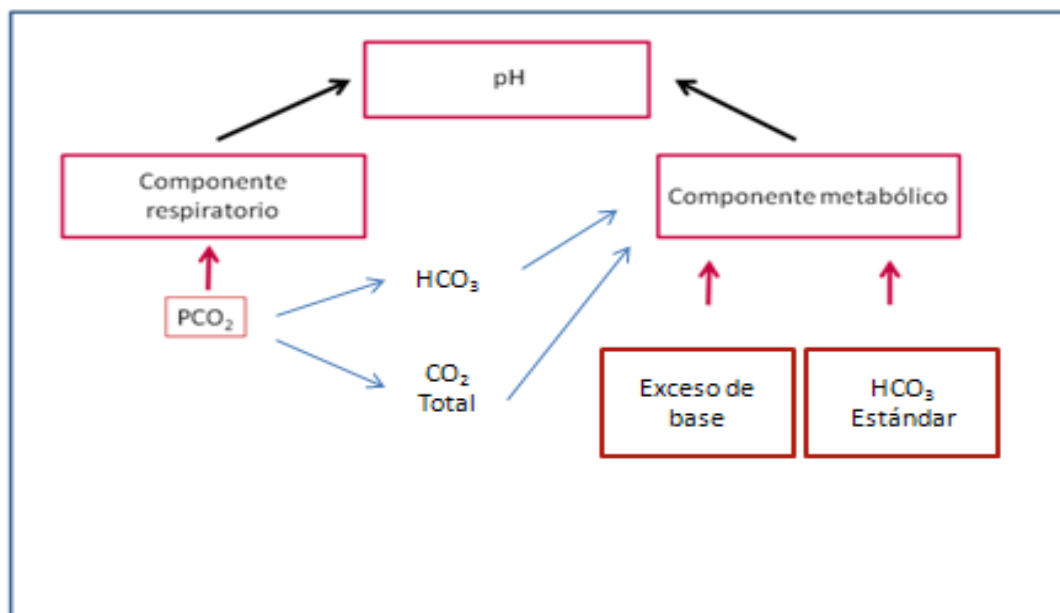
Alteración	HCO ₃ (mmol/ L)	pCO ₂ (mmHg)	SBE (mmol / L)
Acidosis metabólica	< 22	$= (1.5 \times \text{HCO}_3) + 8$ $= 40 + \text{SBE}$	< - 5
Alcalosis metabólica	> 26	$= (0.7 \times \text{HCO}_3) + 21$ $= 40 + (0.6 \times \text{SBE})$	> + 5
Acidosis respiratoria aguda	$= [(p\text{CO}_2 - 40)/10] + 24$	> 45	= 0
Acidosis respiratoria crónica	$= [(p\text{CO}_2 - 40)/3] + 24$	> 45	$= 0.4 \times (p\text{CO}_2 - 40)$
Alcalosis respiratoria aguda	$= [(40 - p\text{CO}_2)/5] + 24$	< 35	= 0
Alcalosis respiratoria crónica	$= [(40 - p\text{CO}_2)/2] + 24$	< 35	$= 0.4 \times (p\text{CO}_2 - 40)$

*SBE= Base exceso estándar

PCO₂= Presión parcial de dióxido de carbono

Adaptado de Kidney Int. 2003 Sep;64(3):777-87

Figura 1 Determinantes del pH plasmático desde la aproximación de *Henderson-Hasselbach*.



* Solo la base exceso extracelular y el bicarbonato estándar proveen una medida independiente del componente no respiratorio del pH plasmático.

Modificado de Vet Clin Pathol. 2000;29(4):115-128.

Es también importante conocer, que no dicen las ecuaciones de *Henderson* y *Hasselbach*. Primero, no permiten discernir la severidad de la alteración metabólica directamente. Por ejemplo, cuando hay una acidosis respiratoria, el incremento en la pCO₂ cuantifica la alteración, aun cuando es mixto. Sin embargo, el componente metabólico solo ser aproximado mediante el cambio en el bicarbonato; y, segundo, la ecuación (1) no implica otros ácidos adicionales al ácido carbónico (2).

La relación entre CO₂ y HCO₃ provee un mapa útil como guía clínica cuando una alteración ácido-base permanece con etiología no clara. La concentración total de CO₂ y la concentración de HCO₃ son determinadas por la presión parcial de CO₂; no obstante, ésta última es a su vez definida por la relación entre la ventilación

alveolar y la producción de CO₂ por lo que el bicarbonato no puede ser regulado independiente del CO₂. Es así como el bicarbonato plasmático se incrementa siempre que se eleve la concentración de CO₂, pero desde luego, no corresponde tal modificación a un proceso de alcalosis.

Desde este punto de vista no es posible entender cómo puede modificarse el bicarbonato independiente del CO₂, para hacerlo, es necesario mirar más allá de *Henderson y Hasselbach* (4).

Bicarbonato estándar

El bicarbonato estándar es definido como la concentración plasmática de HCO₃ en mEq/L cuando la sangre normalmente oxigenada es equilibrada a 37°C con un gas mixto que tiene una pCO₂ de 40 mmHg. El valor normal de HCO₃ estándar es 24 mEq/L. En el ser humano, una determinación menor a 22 mEq/ L indica una acidosis metabólica, mientras que un valor mayor a 26 mEq/ L refleja una alcalosis metabólica.

La validez de esos valores de bicarbonato estándar en especies diferentes a la humana es cuestionada; perros, rumiantes, caballos y cerdos tienen diferentes concentraciones de bicarbonato plasmático, indicando que un valor específico de bicarbonato estándar es necesario (1).

El bicarbonato estándar es calculado usualmente a partir de la base exceso, indicando que la información obtenida de él, es similar a la provista por la base exceso estándar, por supuesto con similares limitaciones.

Su cálculo se realiza mediante la siguiente ecuación:

$$\Delta [\text{HCO}_3 \text{ estándar}] = 0.83 \Delta [\text{Base exceso}] \quad (4)$$

La fórmula descrita es válida para sangre con una concentración de hemoglobina de 15 g / dL y para una concentración de bicarbonato estándar de +/- 10 el valor normal. En síntesis el HCO₃ estándar provee información similar a la base exceso, a exponerse a continuación, pero es ésta la más empleada en la actualidad para describir el componente metabólico del estado ácido-base (2).

Brecha aniónica

El concepto de brecha aniónica emerge del concepto de electroneutralidad, donde la brecha representa la diferencia entre la concentración de aniones no medidos y la concentración de cationes no medidos en el suero. Esta relación puede ser expresada por la ecuación general:

$$[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Cationes no medidos}] = [\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-] + [\text{Aniones no medidos}] \quad (5)$$

La concentración de potasio sérico debe ser siempre incluida en el cálculo de la brecha aniónica. La anterior fórmula puede ser reorganizada de la siguiente forma:

$$[\text{Aniones no medidos}] - [\text{Cationes no medidos}] = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]) = \text{Brecha aniónica} \quad (6)$$

Se indica entonces que un cambio en los aniones no medidos o cationes no medidos causa una modificación en la brecha aniónica. Un incremento de ésta refleja un incremento en los aniones no medidos, más probable o, una disminución de los cationes no medidos, menos probable (5).

Normalmente, aproximadamente dos tercios de la brecha aniónica se origina de la carga neta negativa de las proteínas plasmáticas, predominantemente albúmina; el resto refleja la concentración de fosfato y iones fuertes como lactato, sulfato, B-hidroxibutirato, acetoacetato y aniones asociados con uremia. La brecha aniónica suministra información clínicamente útil de la concentración de aniones fuertes como el lactato.

La estimación de los aniones fuertes no medidos a través de la brecha aniónica puede verse comprometida por cambios en la concentración sérica de proteínas y fósforo, además de cambios en el pH. La brecha aniónica puede ser ajustada para controlar estos cambios que pueden alterar su resultado. Por cada gramo por decilitro que desciende la concentración de proteínas, la brecha disminuye 3.7 mEq/L y su mayor contribuyente, la albúmina, al disminuir un gramo por decilitro, reduce el valor de la brecha 2.5 mEq/L (6).

Base exceso

Resultado de la incapacidad de la aproximación de *Henderson y Hasselbach* para cuantificar el componente metabólico, varios métodos han aparecido para resolver tal problema. En 1948, *Singer y Hastings* propusieron el concepto de “*base amortiguadora*” para definir la suma del bicarbonato y los tampones ácidos débiles. Un cambio en la “*base amortiguadora*” corresponde a un cambio en el componente metabólico (7).

Los métodos para calcular el cambio en la “*base amortiguadora*” fueron posteriormente refinados por diferentes investigadores y más aun posteriormente hasta alcanzar la metodología de la *base exceso*. Esta última es la cuantificación de una acidosis o alcalosis metabólicas, definida como la cantidad de ácido o base

que debe ser adicionada a una muestra de sangre *in vitro* para restaurar su pH a 7.4, mientras la pCO₂ es mantenida en 40 mmHg (8).

Aunque este cálculo es exacto *in vitro*, se presenta inexactitud cuando es aplicada *in vivo* donde la base exceso cambia en relación con los cambios en pCO₂, llevando a sus detractores a denominarla como concepto artificial.

Este efecto es entendido como el equilibrio a través de la totalidad del espacio del líquido extracelular (sangre total más líquido intersticial).

Cuando la ecuación del exceso de base es modificada para tomar en cuenta un contenido promedio de hemoglobina en la totalidad del espacio descrito, se considera un valor de 5 g/dL, apareciendo el concepto de *base exceso estándar*. Aunque es claro que el valor de hemoglobina tenido en cuenta no representa el contenido real de hemoglobina en el volumen de sangre y líquido intersticial, se trata de una estimación empírica que mejora la exactitud de la base exceso (2,8).

Es posible argüir, que la totalidad del espacio extracelular está involucrado en el estado ácido-base, porque el líquido fluye a través de vasos sanguíneos y linfáticos, intercambiándose constantemente. Entonces, la base exceso estándar cuantifica el cambio en el estado ácido-base *in vivo*. Es fundamental aclarar que la base exceso solo es exacta *in vivo* cuando se asume una concentración constante de hemoglobina (8).

Pese a que esta aproximación resuelve la medición de la magnitud de un trastorno ácido-base metabólico; queda aún sin solución el segundo problema, cuáles son los mecanismos del balance ácido-base. Por ejemplo, para ilustrar lo anotado de forma sencilla, el organismo no regula la base exceso estándar, no se trata de una

sustancia que pueda ser excretada, reabsorbida o amortiguada. De manera similar, el bicarbonato no es un ácido ni una base fuerte y su adición o sustracción del plasma no pueden ser trasladados a cambios en el exceso de base estándar; sin querer decir con esto último que la base exceso no se correlacione con la concentración de bicarbonato, porque de hecho si lo hace y estrechamente. Sin embargo, correlación y causa no son sinónimos.

3.3 PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE LAS SOLUCIONES BIOLÓGICAS

Un análisis físico-químico de la fisiología ácido-base requiere de la aplicación de dos principios básicos. El primero es la electroneutralidad, lo cual define que, en las soluciones acuosas, la suma de todos los iones de carga positiva debe ser igual a la suma de todos los iones con carga contraria. La segunda, es la conservación de la masa, significando que la cantidad de una sustancia permanece constante a menos que sea adicionada o generada, removida o destruida (9,10).

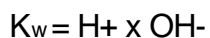
Estos principios parecen sencillos, pero son frecuentes las conclusiones incorrectas a partir de ellos en el análisis clínico de la fisiología ácido-base. Por ejemplo, una acidosis metabólica hiperclorémica solo puede ser entendida mediante dos aproximaciones. Primero, los iones cloro pueden ser adicionados a la circulación, bien exógenamente como cuando se administra solución salina, o proceder de fuentes endógenas como los glóbulos rojos. Segundo, estos iones pueden ser retenidos o absorbidos, mientras el agua y otros iones, como el caso del sodio, son excretados haciendo que la concentración relativa de cloro se incremente. Un descenso en la concentración plasmática de bicarbonato o en la de hidrogeniones no produce hipercloremia, pero la hipercloremia si constituye una causa de acidosis metabólica. La distinción que se plantea va más allá de una cuestión estrictamente semántica y reviste gran importancia como se explicará más adelante (2, 10).

Adicional a esas propiedades físico-químicas, todas las soluciones biológicas de interés, comparten dos características importantes. Primero, todas son soluciones acuosas; y, segundo, muchas son alcalinas, es decir, la concentración de base (OH⁻) excede la de ácido (H⁺). Como estas características son universales en la fisiología humana, son con frecuencia ignoradas en la mayor parte de las revisiones, especialmente en las de medicina clínica.

Las soluciones acuosas contienen una fuente virtualmente inagotable de H⁺. Aunque el agua pura se disocia solo un poco en H⁺ y OH⁻, los electrolitos y el CO₂ producen fuertes fuerzas electroquímicas que influyen la disociación del agua (8,10). De manera similar, las soluciones acuosas que son alcalinas se comportan de forma diferente a aquellas que son ácidas en términos de la extensión de los cambios que su composición produce en el pH.

Para ilustrar lo anterior, si se considera 1 litro de solución de agua pura, se encontrara una pequeña cantidad de H⁺ y OH⁻ y agua molecular. El agua pura es por definición la solución neutra, porque las concentraciones de H⁺ y OH⁻ son iguales. La concentración de esos iones es determinada por la extensión de la disociación del agua, que puede ser definida por una constante.

La disociación del agua es sensible porque la constante en todo momento el producto de la concentración de H⁺ y OH⁻.



Si son añadidos 10 mmol/ L de sodio y cloro al litro de agua considerado, se tendrá una solución que contiene H⁺, Na⁺, Cl⁻, OH⁻ y agua molecular. Se aclara que la

solución carecerá de las sales NaOH, HCl, o NaCl, porque ambos, sodio y cloro son iones fuertes y están completamente disociados en solución.

La solución resultante, pese a los cambios en su composición, continúa siendo una solución neutral, y a 25 °C la concentración de H⁺ y OH⁻ son aproximadamente 100 nmol/ L, con un pH igual a 7.0. Si ahora se adicionan 10 mmol/ L de HCl, se tendrá una solución que tendrá 10 mmol/ L de sodio y 20 mmol/ L de cloro. Esta solución es ácida:

$$\text{OH}^- = 4.4 \times 10^{-9} \text{ nmol/ L}$$

$$\text{H}^+ = \sim 10 \text{ mmol/l.}$$

Hay que hacer notar que, en ésta solución ácida, la concentración de H⁺ incrementa por la cantidad de H⁺ adicionado. Sin embargo, si se hubiesen añadido 10 mmol/L de NaOH en reemplazo del HCl, la solución tendría 20 mmol/ L de sodio y 10 mmol/ L de cloro, y su estado ácido–base sería alcalino:

$$\text{H}^+ = 4.4 \times 10^{-9} \text{ nmol/l}$$

$$\text{OH}^- = \sim 10 \text{ mmol/l}$$

Para terminar la ejemplificación, si a la última solución se adicionan 5 mmol/L de HCl más, la concentración resultante de sodio será 20 mmol/ L, y la de cloro 15 mmol/L. Finalmente H⁺ es:

$$8.8 \times 10^{-9} \text{ nmol/ L}$$

$$\text{OH}^- = \sim 5 \text{ mmol/l}$$

En este ejemplo, 5 mmol/L de H⁺ se sumaron a la solución, y la concentración de H⁺ cambió menos de una billonésima de su cantidad total, además, no se emplearon soluciones amortiguadoras, a las que tradicionalmente se atribuía el tamponamiento; esto es, ese aparente proceso es resultado según esta aproximación, de las propiedades físico- químicas de las soluciones acuosas, que son todas las soluciones biológicas (2, 8).

Determinantes de la concentración de hidrógeno.

Según lo previamente anotado, en las soluciones acuosas, el agua es la principal fuente de H⁺; y, a su vez, es el hidrógeno un determinante de la disociación del agua. Aún en las soluciones complejas como el plasma, hay tres variables independientes que determinan la concentración de H⁺ (8).

Esas tres variables son matemáticamente determinantes independientes de la concentración de hidrogeniones por lo que se considera son también causalmente relacionadas con la concentración de H⁺, más que correlacionadas simplemente (2).

La distinción entre variables dependientes y dependientes, entre causa y correlación, es un tópico fundamental en la fisiología ácido-base. Solamente al comprender y analizar cuidadosamente las variables causales pueden ser determinados los mecanismos. Para el caso del plasma, las variables son: la *Presión Parcial de Dióxido de Carbono* (pCO₂), la *Diferencia de Iones Fuertes* (DIF) y la *Concentración Total de Ácidos Débiles* (A_{TOT}).

Dióxido de carbono.

La $p\text{CO}_2$ es un determinante independiente del pH y es producido por el metabolismo celular o por la titulación de bicarbonato por ácidos metabólicos. Normalmente, la ventilación alveolar es ajustada para mantener la $p\text{CO}_2$ arterial entre 35 y 45 mmHg, cuando la ventilación se incrementa o reduce de forma desproporcionada con respecto a la producción de CO_2 , se presenta un trastorno ácido-base respiratorio.

La producción de CO_2 por el organismo es igual a 15.000 mmol/ día (220 mL/ minuto) de ácido carbónico. Esto se compara con 500 mmol/ día de todos los ácidos no volátiles.

El centro respiratorio, regula la ventilación alveolar con respecto a diferentes señales, $p\text{CO}_2$, pH, presión parcial de oxígeno fundamentalmente, que permiten su adecuación en respuesta a condiciones de ejercicio, ansiedad, ciclo sueño – vigilia, entre otros. Una relación ventilación – producción de CO_2 precisa, mantiene la $p\text{CO}_2$ arterial en un valor normal, 40 mmHg (10).

La $p\text{CO}_2$ arterial es ajustada por el centro respiratorio en respuesta a la alteración del pH producida por procesos de alcalosis o acidosis mediante vías predecibles que no se expondrán en detalle. Cuando la eliminación de CO_2 es inadecuada relativo a la producción tisular, la $p\text{CO}_2$ se incrementa conduciendo a un nuevo estado que determina ahora una nueva relación entre la ventilación alveolar y la producción de CO_2 . Al incrementarse, con el ascienden la concentraciones de H^+ y bicarbonato, siguiendo la ecuación de *Henderson -Hasselbach*. Entonces, este cambio en el bicarbonato es mediado por un mecanismo de equilibrio químico y no es producto de un proceso de adaptación sistémica.

Adicionalmente, este incremento del bicarbonato no amortigua la concentración de hidrogeniones. No conduce a un cambio en la base exceso estándar.

La acidosis tisular se presenta siempre que existe acidosis respiratoria, dado que el CO_2 difunde a los tejidos. Si la pCO_2 continúa elevada, el organismo modifica otra variable independiente determinante del pH, denominada diferencia de iones fuertes.

Electrolitos (iones fuertes).

El plasma contiene una gran cantidad de iones. Estos, son clasificados según su carga, como aniones y cationes; y, por su tendencia a disociarse en soluciones acuosas. Algunos iones, como el Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} y el Cl^- , están completamente disociados en agua, razón por la cual son denominados *iones fuertes*, para distinguirlos de los débiles, albúmina, fosfato y bicarbonato. Ambos pueden existir como formas cargadas o no (2,11).

Otros iones como el lactato, están casi completamente disociados, por lo que pueden ser considerados como iones fuertes bajo condiciones fisiológicas (1,2).

En una solución salina neutral, que contiene solo cloruro de sodio, la suma algebraica de los cationes fuertes (Na^+) y los aniones fuertes (Cl^-) es cero. En el plasma humano, en cambio, los cationes fuertes, representados principalmente por el sodio, exceden el de aniones, básicamente cloro. La diferencia entre todos los cationes y aniones fuertes da origen al concepto de diferencia de iones fuertes (DIF). Este, tiene un poderoso efecto electroquímico sobre la disociación del agua y, secundariamente, sobre la concentración de H^+ . En la medida que DIF se hace

más positivo, el H⁺, un catión débil, disminuye compensadoramente para así mantener la electroneutralidad (11).

En humanos sanos, el DIF plasmático oscila entre 40 y 42 mmol/L. De acuerdo al principio de electroneutralidad, el plasma no puede tener carga; luego, las cargas negativas complementarias, proceden del CO₂ y los ácidos débiles y, en menor extensión, de las bases (OH⁻). A pH fisiológico, la contribución de OH⁻ es muy pequeña, en rango nanomolar, contribución que permite eventualmente su omisión. La concentración de ácidos débiles, puede ser considerada, de forma abreviada, como la suma de albúmina y fosfato (A_{TOT} abreviado).

Aniones débiles (Albúmina + fósforo) = A_{TOT}

El DIF, de una muestra de sangre puede ser estimado a partir del valor de la carga negativa restante, dado que:

DIF – (CO₂ + Ácidos débiles) = 0

Esta estimación de DIF ha sido denominada *diferencia de iones fuertes efectiva*, pero no difiere del concepto clásico de *base amortiguadora* antes explicado. DIF y base amortiguadora son entonces una imagen especular, aunque claro, conceptualmente diferentes.

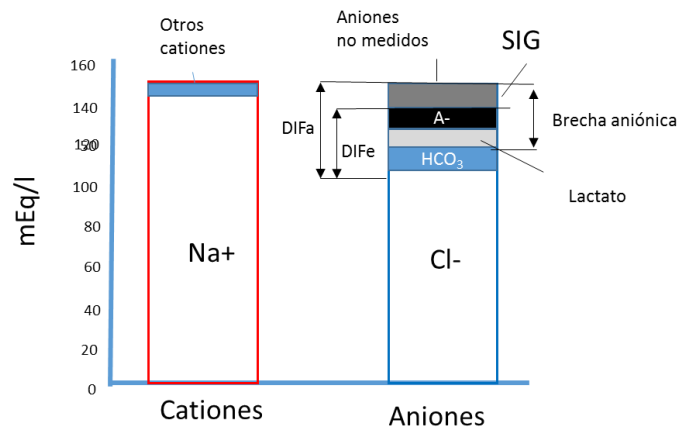
Regresando al concepto de base exceso estándar es esencialmente el cambio de la base amortiguadora *in vivo* y aún la primera define el cambio en DIF desde el

punto de equilibrio, donde $\text{pH} = 7.4$ y $\text{pCO}_2 = 40 \text{ mmHg}$. Una estimación alternativa de DIF es:

$$\text{DIF} = (\text{Na} + \text{K} + \text{Ca} + \text{Mg}^+) - (\text{Cl} + \text{Lactato})$$

Esta última fórmula resulta en el DIF aparente, bajo la premisa de la no medición de algunos iones. Ninguna, ni el DIF efectivo, ni el aparente, son estimadores perfectos del verdadero DIF. Por ejemplo, muestras de sangre pueden contener iones fuertes no medidos, como sulfato o cetona, haciendo que el DIF aparente sea inexacto para estimar el DIF real. De forma similar, esos pacientes pueden tener iones débiles, como las proteínas haciendo inexacto el DIF efectivo. En humanos sanos, sin embargo, DIF aparente y DIF efectivo son prácticamente idénticos y son entonces, estimadores válidos de DIF real (12).

Figura 2 Balance de carga en el plasma humano



* DIFa= Diferencia de iones fuertes aparente, DIFe= Diferencia de iones fuertes efectiva, SIG= Brecha de iones fuertes

Adaptado de Crit Care. 2005 Apr;9(2):198-203

Adicionalmente, cuando DIF aparente y efectivo no son iguales, emerge el concepto de la brecha de iones fuertes (*SIG – Strong ion gap*), explicado por la presencia anormal de iones fuertes o débiles, donde:

$$\text{SIG} = \text{DIF aparente} - \text{DIF efectivo}$$

La brecha de iones fuertes es positiva cuando los aniones no medidos exceden los cationes no medidos; y, es negativo cuando los cationes no medidos exceden los aniones. Aniones inexplicados, y en algunos casos cationes, han sido encontrados en la circulación de paciente con una variedad de enfermedades y en animales bajo condiciones experimentales.

Este concepto no es igual a la brecha aniónica. Normalmente SIG debe ser igual a cero, mientras que la brecha aniónica en condiciones normales oscila entre 8 y 12 mmol/ L. La brecha aniónica es una estimación de SIG más los ácidos débiles no volátiles. Entonces, sustrayendo los ácidos débiles de la brecha aniónica, es posible la estimación de SIG. Una forma exacta de calcular los ácidos débiles es a través de la siguiente fórmula:

$$2 \times (\text{albúmina g/ dL}) + 0.5 \times (\text{fosfato mg/ dL})$$

O, empleando unidades internacionales

$$0.2 \times (\text{albúmina g/ L}) + 1.5 \times (\text{fosfato mmol/ L})$$

Es necesario resaltar que la brecha aniónica para una persona con aniones no medidos o cationes no medidos en el plasma es igual a los ácidos débiles, como $\text{Brecha aniónica} - \text{Ácidos débiles} = \text{SIG} = 0$. Con esta consideración es posible realizar la calibración de la brecha aniónica cuando la concentración de proteínas y especialmente de albúmina están disminuidas, al igual que la concentración de fosfato. Corrección fundamental si se quiere aplicar en el paciente crítico (12).

Ácidos débiles.

La última variable independiente determinante de la concentración de H^+ es A_{TOT} . Los ácidos débiles, son las proteínas y fosfatos, y contribuyen al mantenimiento de la electroneutralidad, como lo explica la fórmula, ya previamente anotada: $\text{DIF} - (\text{CO}_2 + \text{Ácidos débiles}) = 0$. Sin embargo, los ácidos débiles no son una variable independiente porque produzca cambios en DIF y CO_2 . A_{TOT} es una variable independiente porque su concentración no es determinada por otra alguna (2).

El hallazgo de A_{TOT} como la tercera variable independiente ha hecho pensar a diferentes autores que es posible la existencia de una tercera categoría de trastorno ácido – base, adicional a las acidosis y alcalosis metabólicas por DIF y respiratorias. Pese a esto, la independencia matemática y química, no implica necesariamente independencia fisiológica.

Aunque la pérdida de ácidos débiles (A_{TOT}) del plasma en un proceso alcalinizante, no hay evidencia de la regulación corporal de A_{TOT} para el mantenimiento del balance ácido – básico; además, no hay evidencia del requerimiento del tratamiento de la hipoalbuminemia como un desorden ácido-base.

Los pacientes críticos presentan frecuentemente hipoalbuminemia y secundariamente reducción en A_{TOT} . Esos pacientes no desarrollan alcalosis metabólica si DIF tiene también un valor bajo, sin embargo, cuando esos pacientes tienen normalidad en el pH, base exceso estándar y concentración de bicarbonato, es posible considerar que este hallazgo corresponde a un mecanismo compensador por la disminución de A_{TOT} , más que clasificar esta condición como un trastorno metabólico complejo, con una acidosis metabólica por DIF y alcalosis por A_{TOT} . Aunque hay debate alrededor de este punto específico (12).

Los cambios de A_{TOT} son habitualmente lentos, el desarrollo de alcalemia requiere que el riñón continúe excretando cloro pese al establecimiento ya de una alcalosis. El abordaje terapéutico de estos pacientes consiste en el suministro de cloro mediante fluidos, a escoger de acuerdo a la condición clínica.

Para finalizar, la designación de un valor de DIF normal en 40 mmol/ L, establecido por normalidad estadística, fue hecho con CO_2 y A_{TOT} normales. En un paciente con hipoalbuminemia en concentración de 2 g/ dL puede ser mucho más bajo y ubicarse alrededor de 32 mmol/ L.

3.4 MECANISMOS FISIOLÓGICOS

Para regular el estado ácido – base, el organismo modifica DIF, cambiando las concentraciones relativas de cationes y aniones fuertes.

Una de las implicaciones que más aportaron dificultad en la presentación inicial de ésta teoría era el movimiento de los iones de hidrógeno entre las soluciones (canales iónicos, bombas iónicas), sin alterar la concentración local de H^+ . Si se toma una membrana divisoria entre dos compartimentos corporales líquidos, para cada uno de ellos el valor de H^+ , depende solamente de la condición de las variables independientes en tal compartimento.

Directamente adicionando o removiendo H^+ no se altera el valor de ninguna de las variables independientes y aún la concentración de H^+ , puede permanecer invariable, dados procesos de disociación del agua bajo la influencia de las variables independientes, revirtiendo la modificación de H^+ en el compartimento en cuestión.

Una pregunta obligada es, como puede el organismo mantener diferentes valores de pH en compartimentos fluidos adyacentes, separados solo por una membrana. Si la aproximación de Stewart es correcta, esto debe implicar la manipulación de una de las variables independientes que determinan la concentración de hidrógeno. Como el dióxido de carbono difunde libremente a través de las membranas, no puede ser esta variable usada para regular el pH. Las proteínas, no atraviesan las membranas biológicas intactas. El fosfato es regulado por intestino y riñón para mantener la homeostasis del calcio, más que para mantener el equilibrio ácido-base. Como consecuencia, es la diferencia de iones fuerte el mecanismo para generar diferentes valores de pH entre los compartimentos corporales. (13)

Los mecanismos que regulan DIF entre los compartimentos, incluyen:

El riñón. Representa un regulador importante de DIF para la propuesta ácido – base. La concentración de iones en plasma puede ser alterada por ajuste en los procesos de absorción del filtrado glomerular o secreción luminal. No obstante, el sodio plasmático es usado para el control intravascular del volumen y el potasio necesita ser estrechamente regulado en orden de mantener la adecuada función cardíaca y neuromuscular. Entonces, aparece el cloro como el ion fuerte que el riñón emplea para regular el estado ácido-base sin interferencia con otros importantes procesos homeostáticos, dado que la dieta convencional aporta una razón igual de cationes y aniones fuertes, generalmente hay siempre una cantidad suficiente de cloro para garantizar este mecanismo regulador primario.

Por ejemplo, en la compensación de la acidosis respiratoria, la excreción de H^+ en la orina es *per se* poco relevante. Es realmente la remoción de cloro a través de la orina, en oposición a su reabsorción plasmática la que incrementa el valor de DIF en plasma y retorna entonces el pH a la normalidad. La importancia del amonio en la titulación ácida, tampoco reviste mayor importancia; para Stewart, lo realmente trascendente aquí, es que a la excreción del catión débil amonio es seguido por un cloro sin la pérdida de un catión fuerte.

En la compensación de una alcalosis, la reabsorción de cloro adicional, por parte de las células tubulares, reduce DIF plasmático y consecuencia de ello disminuye el pH.

Tracto gastrointestinal. En el estómago, hay un movimiento de iones cloro del plasma al interior de las células parietales y desde ahí a la luz gástrica. Este proceso se incrementa posterior a la ingesta de alimentos y resulta en la disminución de DIF plasmático, porque no hay cationes fuertes involucrados en él; y, explica el fenómeno conocido como marea alcalina.

Normalmente, esto es corregido por el movimiento de cloro en dirección opuesta en el duodeno. Si se presenta pérdida de jugo gástrico, como en el caso de vómito, se desarrolla una alcalosis, porque el cloro es removido del plasma en proporción que excede por mucho, su retorno, incrementándose el valor de DIF en el plasma.

El páncreas secreta un fluido con baja concentración de cloro, su valor de DIF es por consiguiente muy positivo. Para generar esto, el plasma que retorna desde el

páncreas tiene un bajo DIF con respecto al que ingresa, asistiendo adicionalmente la corrección de la marea alcalina postprandial.

La amoniogénesis hepática, también conocida como glutaminogénesis, es importante para la regulación sistémica del estado ácido – base; y, como es de esperarse se encuentra regulado por el pH plasmático. El metabolismo del nitrógeno por el hígado, resulta en urea, glutamina o NH_4 . Normalmente, el hígado no libera más que una pequeña cantidad de amonio, pero, incorpora este nitrógeno a urea o glutamina.

La producción de urea o glutamina tiene un efecto significativo a nivel del riñón. Esto es porque la glutamina es empleada por el riñón para generar NH_4 y facilita, como se expuso atrás, a la excreción de cloro. Entonces, la producción de glutamina puede ser visto como un efecto alcalinizante en el pH plasmático (10).

Se ha descubierto recientemente que existe una organización de los hepatocitos de acuerdo a su contenido enzimático. Los hepatocitos con aparato enzimático dedicado a la producción de urea, son posicionados más cerca a las vénulas portales, logrando que el NH_4 tenga mayor posibilidad de ser liberado. La acidosis, inhibe la ureagénesis, sin embargo, aún bajo esas condiciones el amonio está disponible dado que su producción se deriva hacia los hepatocitos especializados para tal función. El amonio es empaquetado como glutamina para ser transportado y utilizado por el riñón.

Glóbulos rojos. La derivación de cloro desde los eritrocitos defiende el pH plasmático contra el descenso causado por incrementos en la concentración de dióxido de carbono. El movimiento de cloro entre los compartimentos eleva el DIF plasmático y ayuda entonces al pH a ser restaurado.

3.5 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Los procesos de acidosis y alcalosis metabólicas, son clasificados de acuerdo a los iones responsables de la alteración. Entonces, se presentan, acidosis láctica, cetoacidosis y alcalosis con repuesta a cloro, entre otras. Es importante reconocer cuando una acidosis es explicada por descenso de DIF, lo cual implica la existencia de una fuerza electroquímica que resulta en un incremento en la concentración libre de hidrogeniones. Una reducción de DIF, puede presentarse, secundario a la generación de aniones orgánicos (lactato, cetonas), la pérdida de cationes (diarrea), un inadecuado manejo de los iones (acidosis tubular renal), o adición de aniones exógenos (acidosis iatrogénica, intoxicación). En contraste, la alcalosis metabólica es secundaria a una elevación de DIF, y a su vez, esto está en relación con pérdida de aniones mayor que de cationes (emesis, diuréticos), o con menor frecuencia, por la administración de cationes fuertes en cantidad mayor a la de aniones fuertes (transfusión masiva) (2,11)

En la unidad de cuidado intensivo, la acidosis es usualmente más problemática que la alcalosis; y, en el paciente crítico son más comunes las fuentes de acidosis metabólica, como alteración en la homeostasis del cloro, lactato y otros aniones.

La acidosis metabólica hiperclorémica ocurre como resultado de la administración de cloro, o secundaria a anormalidades en su manejo, en relación con el movimiento del mismo entre los diferentes compartimentos. El efecto de la administración de cloro en el desarrollo de acidosis metabólica se conoce bien. Recientemente se ha regresado a éste tópico dado al mejor entendimiento desde las propiedades físico – químicas de las soluciones biológicas.

La solución salina causa acidosis metabólica, y no es ésta secundaria a dilución del bicarbonato, más bien tiene su explicación en el aporte exógeno de cloro. Desde

la perspectiva en cuestión, es completamente esperado al reducir DIF y producir un incremento en la disociación del agua y concentración de H⁺. Los efectos de la terapia con fluidos serán retomados en un capítulo dedicado exclusivamente a ello.

Tabla 2 Diagnóstico diferencial para la acidosis metabólica. Descenso de DIF

Acidosis tubular renal:	No renal
DIF urinario (Na+K+Cl) > 0	DIF urinario (Na+K+Cl) < 0
Distal (Tipo 1):	Gastrointestinal:
pH urinario > 5.5	Diarrea, síndrome de intestino corto, drenaje pancreático
Proximal (Tipo 2)	Iatrogénico:
pH urinario < 5.5/ bajo potasio sérico	Nutrición parenteral, solución salina, resinas de intercambio iónico
Déficit de aldosterona (Tipo IV)	
pH urinario > 5.5/ alto potasio sérico	

Tabla 3 Diagnóstico diferencial de la alcalosis metabólica. Incremento de DIF

Pérdida de cloro < pérdida de sodio

Alcalosis con respuesta a cloro (Concentración urinaria de Cl⁻ < 10 mmol/L)

- *Pérdidas gastrointestinales*: Vómito, drenaje gástrico, diarrea perdedora de cloro (adenoma vellosa).
- Post empleo de diuréticos
- Post hipercapnia

Alcalosis sin respuesta a cloro (Concentración urinaria de Cl⁻ > 20 mmol/L)

- *Exceso de mineralocorticoides*: Hiperaldosteronismo primario (Síndrome de Conn), hiperaldosteronismo secundario, síndrome de Cushing, síndrome de Liddle, síndrome de Bartter, corticoides exógenos
- Uso continuo de diuréticos

Carga exógena de sodio (> cloro)

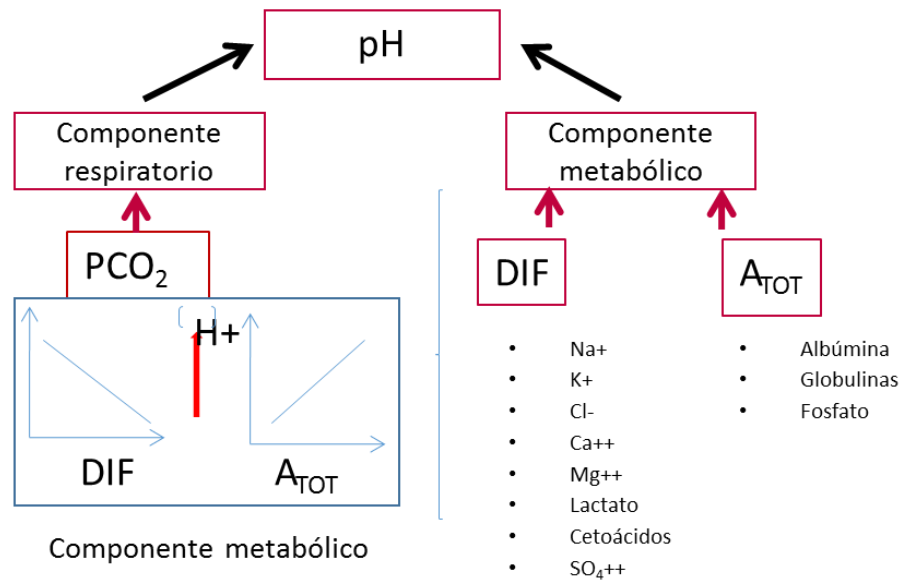
Administración de sales que contengan sodio en ausencia de cloro (acetato, citrato), o con mayor concentración de sodio con respecto a cloro: Transfusión masiva, nutrición parenteral, expansores de volumen plasmático, lactato de Ringer

Otros

Severa deficiencia de cationes intracelulares (K⁺, Mg⁺⁺)

Modificado de Crit Care. 2000;4(1):6-14

Figura 3. Variables independientes determinantes del estado ácido básico en las soluciones biológicas. Aproximación de Stewart.



* Determinantes del pH plasmático a 37 °C.

Variables independientes determinantes de la concentración de hidrogeniones en las soluciones biológicas. Desde la perspectiva de Stewart estas variables determinan la disociación del agua y consecuentemente la concentración de H⁺ en una solución. Se grafican las relaciones entre las tendencias de DIF y A_{TOT} (determinantes metabólicos) con la concentración de H⁺ para fines de interpretación. Modificado de: Vet Clin Pathol. 2000;29(4):115-128 y Cuidado intensivo y trauma. 2 Edición. 2009;85.

3.6 VENTAJAS, LIMITACIONES Y ERRORES POTENCIALES DE LAS APROXIMACIONES A LA FISIOLÓGÍA ÁCIDO-BASE

Ventajas de la ecuación de *Henderson y Hasselbach*. La ecuación de *Henderson – Hasselbach* tiene una larga historia en la medicina clínica y permanece aún en vigencia, siendo rutinario su empleo para el diagnóstico y tratamiento de alteraciones ácido – básicas. La brecha aniónica es de fácil cálculo a partir del resultado de los electrolitos séricos, permitiendo conocer la aparición de aniones, ácidos con disociación casi completa en solución que modifican el estado ácido – base. Una de las razones por las cuales éste abordaje continúa teniendo defensores es su facilidad relativa para ser aplicado.

Desventajas de la ecuación de *Henderson y Hasselbach*. La principal desventaja de ésta ecuación es que es eminentemente descriptiva y no explicativa de la génesis de las modificaciones en el equilibrio ácido – básico. Al no existir valor como aproximación explicativa durante procesos de enfermedad, falla en distinguir los efectos que sobre el pH tienen variables dependientes e independientes.

Errores en la ecuación de *Henderson y Hasselbach*. La ecuación de *Henderson y Hasselbach* no explica de forma satisfactoria la dependencia de temperatura del pH plasmático, en la que $\Delta\text{pH}/\Delta\text{T}$ es $\approx - 0.016$ °C, mientras que la ecuación de *Henderson – Hasselbach* predice que el valor es igual a $- 0.004$ °C. Al tabular los valores para una pK_1 dependiente de pH, concentración de proteínas, concentración de sodio y temperatura, se observa que la dependencia del pH de la concentración de proteínas es una de los principales errores de este enfoque, dado que la constante de disociación para el equilibrio de las reacciones no puede ser influenciado por cambios en sus reactantes o por otra variable, excepto la temperatura y los iones fuertes, este último, fundamentalmente definido por la concentración de sodio.

La Ecuación de *Henderson - Hasselbach* establece una relación lineal entre pH y Log CO_2 ; esta consideración es incorrecta, puesto que describe una curvilinealidad cuando el pH es inferior a 7.30. Esta aproximación, puede ser entonces empleada para entender el estado ácido – base del plasma cuando la temperatura, el pH y las concentraciones de proteínas y sodio son normales. La limitación anotada reduce la exactitud para la descripción de la fisiología ácido – base en condiciones de enfermedad.

Ventajas de la aproximación de Stewart . El modelo de iones fuertes suministra una nueva mirada a la fisiopatología de los trastornos ácido – base mixtos, así como de sus mecanismos. Esta aproximación explica como las alteraciones de la concentración de proteínas, bien hipo o hiperproteinemia, afectan el pH, mediante la modificación de A_{TOT} , condición que no puede ser explicada con *Henderson – Hasselbach*.

El cambio en DIF, desde su valor normal es equivalente al exceso de base, asumiendo una concentración de iones no volátiles normal; normalidad en la albúmina, globulinas y concentración de fosfato. Los clínicos que recurren a *Henderson – Hasselbach* en conjunto con el exceso de base para evaluar el estado ácido – base, cuando la albúmina, globulinas y fosfato son normales, que es, la mayoría de las veces, han empleado también la aproximación moderna. El problema se presenta, cuando estas condiciones no se cumplen, como es el caso de los escenarios complejos que supone el paciente crítico.

Desventajas de la aproximación de Stewart. Una limitación importante de este modelo es la dificultad para la obtención de un valor exacto de DIF. La cuantificación de esta variable independiente implica la determinación de todos los iones plasmáticos, lo cual no es posible dada la presencia de aniones fuertes no

identificados como el lactato, β - hidroxibutirato, sulfato que pueden estar presentes en concentración de mEq/L en condiciones de enfermedad (2,4).

Pese a la existencia de este inconveniente, una estimación de DIF puede ser obtenida con la determinación en plasma de 4 iones fuertes, sodio, cloro, potasio y lactato, dando origen a la aproximación simplificada de iones fuertes.

El DIF del plasma venoso es aproximadamente 2 mEq/ L mayor que el arterial, por la regulación de cloro en el lecho capilar pulmonar. Adicionalmente, pueden incluirse otros cationes fuertes en el cálculo de DIF como el calcio y el magnesio, aunque no hay información que justifique su empleo en términos de mejorar la estimación de DIF al ser incluidos, para la aplicación del modelo en la práctica clínica.

No más que cationes y aniones fuertes son incluidos en el cálculo de DIF, esos cálculos proveen solo una estimación de DIF, estimación que presenta variabilidad entre diferentes laboratorios clínicos. Cada método asume que la suma de los cationes fuertes no medidos iguala la de aniones fuertes no medidos; sin embargo, los aniones fuertes no medidos pueden volverse cuantitativamente más importantes en condiciones mórbidas específicas, el sulfato en la uremia y los cetoácidos en descompensación aguda de diabetes mellitus. Cada medición individual es susceptible de error, creando una carga de error acumulativo en la determinación de DIF.

Los términos DIF medido o estimado pueden ser empleados, pero no puede emplearse la aproximación simplificada para describir el balance ácido – base porque no permite un método práctico para la determinación de la constante de disociación del agua, que determina la liberación de H^+ en una solución desde esta perspectiva.

Errores en la aproximación de Stewart. La aproximación de iones fuertes ha sido criticada por emplear la concentración de H^+ en vez de su actividad, especialmente porque el valor de la constante de disociación es definido precisamente en términos de actividad y no de concentración. Stewart entonces, ignora una teoría termodinámica y reemplaza una medición física satisfactoria (pH), por un parámetro imposible de ser medido (concentración de H^+). De hecho, la variable concentración de H^+ no existe en el plasma, porque en las soluciones acuosas el protón H^+ reacciona de inmediato con el agua produciendo hidronio (H_3O^+).

El postulado de Stewart que manifiesta que el pH es una medida indirecta y peligrosa para la representación de la concentración de H^+ y no debe ser usado en la fisiología, no ha sido aceptado por muchos biólogos y ha contribuido, en adición a su complejidad, para que la aceptación de la teoría no haya sido mayor (8).

3.7 HIDROGENIONES Y DELTA DE HIDROGENIONES PARA EL ABORDAJE DE ALTERACIONES ÁCIDO-BASE

El concepto de Delta de hidrogeniones es una alternativa que permite describir cuantitativamente el balance ácido-base en términos de sus componentes metabólico y respiratorio. Esta aproximación surgió en la década de 1980 en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá de la mano Alonso Gómez y Luis Eduardo Cruz. La aproximación se fundamenta en un modelo de tres variables: Concentración de hidrogeniones totales, hidrogeniones respiratorios e hidrogeniones metabólicos (H^+_{T} , H^+_{R} y H^+_{M}), donde $H^+_{T} = H^+_{R} + H^+_{M}$ (14).

La utilidad del modelo radica en la posibilidad de discriminar la contribución relativa del componente metabólico y respiratorio en la concentración total de hidrogeniones en un momento determinado; así, empleando la fórmula anterior es posible conocer y cuantificar el componente metabólico del estado ácido-base: $H^+_{M} = H^+_{T} - H^+_{R}$ (14).

Los hidrogeniones totales son calculados a partir del pH medido; los respiratorios, proceden de regresiones realizadas a partir de las curvas de concentración de hidrogeniones realizadas en condiciones de hipo e hipercapnia en pacientes sanos (Schwartz, Arbus, Brackett y Cohen) (14,15).

El cálculo de cada una de las variables se expone a continuación:

Tabla 4. Fórmulas para la determinación de H^+_{T} , H^+_{R} y H^+_{M} .

H^+_{T}	$= (10^{9-pH}) - 40^*$ o Antilog pH^{**}
H^+_{R}	$= (pCO_2 \times 0,75) + 10$
ΔH^+_{M}	$= H^+_{T} - H^+_{R}$

H^+_{T} . Hidrogeniones totales.

H^+_{R} . Hidrogeniones respiratorios.

ΔH^+_{M} . Diferencia - hidrogeniones metabólicos.

(14*, 15**)

Esta aproximación cuantitativa tiene una interpretación sencilla ya que la desviación de la normalidad detecta estados de alcalemia o acidemia y facilita su seguimiento teniendo en cuenta la normalización de las variables a 0 (15). Cuando se presenta un valor de H^+_{T} mayor a 5 se diagnostica una acidosis metabólica, exceso de hidrogeniones; y cuando el valor es inferior a -5, una alcalosis metabólica.

En 2009, Cruz, Diaztagle y colaboradores realizaron la evaluación de esta aproximación en pacientes críticamente enfermos. Se encontró correlación con variables metabólicas del ácido-base como brecha aniónica, base exceso, brecha

de iones fuertes, lactato y HCO_3^- . El grado de correlación fue variable y se encontró entre 0.33 y 0.97, siendo más alto para la base exceso (0.97). (14)

3.8 ESTADO ÁCIDO-BASE Y PERFUSIÓN

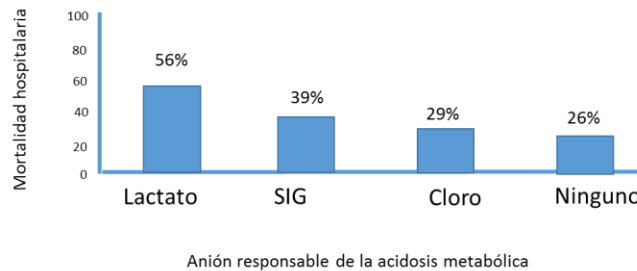
Tras una revisión exhaustiva de los determinantes ácido-base y de las aproximaciones disponibles para la interpretación del balance ácido-base, se procede a realizar una descripción de la utilidad del análisis ácido-base en la evaluación de alteraciones en la perfusión tisular.

En el escenario de hipoxia tisular asociado a estado de bajo flujo, se presenta acumulación de ácidos en sangre y plasma que reflejan la magnitud del déficit de oxígeno para realizar metabolismo oxidativo (16). En pacientes críticamente enfermos, algunos estudios sugieren una relación independiente entre bajo pH o base exceso estándar (sBE) y mortalidad, mientras que otros no han demostrado la misma asociación (17).

Es aceptado que la diferencia en los resultados obtenidos radica en el anión responsable de la acidosis metabólica (lactato, cloro, otros), más que en el valor encontrado de pH.

La acidosis metabólica en pacientes críticamente enfermos puede ser resultado de diversos mecanismos, entre ellos acidosis láctica. Múltiples estudios han fallado en identificar los efectos de los aniones involucrados en la etiología de la alteración ácido-base y su influencia en el pH o sBE resultante. Los datos son usualmente reportados como acidosis metabólica no láctica o acidosis metabólica con brecha aniónica elevada, sin identificar la fuente predominante (17). Es posible que el empleo de la aproximación físico-química (Stewart), pueda caracterizar las alteraciones ácido-base permitiendo reconocer su significancia clínica.

Figura 4. Mortalidad hospitalaria asociada con la etiología de la acidosis metabólica.



Mortalidad asociada con el mayor ion contribuyente a la acidosis metabólica. Lactato, indica que su contribución es al menos del 50% de sBE; SIG (brecha de iones fuertes), significa contribución de al menos 50% de sBE y sin contribución significativa de lactato; Cloro, significa ausencia de lactato o SIG, sBE < -2; Ninguno, significa ausencia de acidosis metabólica, sBE > - 2.

Adaptado de *Critical Care* 2006, **10**:R22

Muchos de los estudios que han evaluado acidosis metabólica y desenlaces en pacientes críticos se han enfocado en una etiología específica, habitualmente lactato; o a cierta aproximación cuantitativa, por ejemplo base exceso. Además muchos estudios son pequeños o han sido estudios observacionales. Como consecuencia de las limitaciones de los estudios se ha generado la controversia del significado de la acidosis, marcador de severidad de enfermedad o mecanismo causal de enfermedad crítica. Existe evidencia de que la acidosis propiamente puede influenciar la hemodinamia y la inmunidad innata que pueden generar o empeorar condiciones fisiopatológicas variables en los pacientes. Además, parece que diferentes ácidos están relacionados con diferentes tipos de respuestas en tipo y magnitud (17).

Gunnersony colaboradores reportaron tasas de mortalidad diferenciales según el tipo de acidosis metabólica (Figura 5). Permitiendo concluir que el pH o grado de

acidosis metabólica no es en sí determinante independiente de desenlaces adversos.

En comparación con cloro, la acidosis debida a hiperlactatemia y otros aniones (SIG) se asocia a mayor mortalidad hospitalaria. La relación de hiperlactatemia y mortalidad elevada no es sorprendente, pues es una causa conocida y reportada consistentemente asociada con pobre pronóstico en los escenarios clínicos de choque. Sin embargo, para el caso de la brecha de iones fuertes la relación y la asociación con desenlaces adversos en cuidado intensivo es menos clara.

Con respecto al resultado encontrado para SIG, se ha planteado la hipótesis de acumulación de intermediarios del ciclo del ácido tricarboxílico en choque y estados disóxicos, pudiendo explicar a través de estos aniones la relación descrita con mortalidad. Se asuma que teniendo relación con hipoperfusión o disoxia, se presente una mortalidad superior a la registrada para hipercloremia (19).

La acidosis hiperclorémica tiene una mortalidad similar a la de pacientes sin acidosis metabólica (129 vs. 26%) (18). Probablemente porque muchos casos son consecuencia de administración de cristaloides no balanceados (Solución salina) como expansores de volumen intravascular durante reanimación, mejorando la perfusión y disminuyendo la hipoperfusión tisular, mejorando probablemente una contribución mayor de lactato y reemplazándola por cloro.

BIBLIOGRAFIA

1. CONSTABLE P. Clinical Assessment of Acid-Base Status: Comparison of the Henderson-Hasselbalch and Strong Ion Approaches. *Vet Clin Pathol.* 2000;29(4):115-128.
2. KELLUM J. Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care.* 2000;4(1):6-14
3. SIRKER A, RHODES A, GROUNDS RM, BENNETT ED. Acid-base physiology: the “traditional” and the “modern” approaches. *Anaesthesia.* 2002 Apr;57(4):348-56.
4. COREY H. Stewart and beyond: New models of acid-base balance. *Kidney International. Kidney Int.* 2003 Sep;64(3):777-87
5. MOE O. Clinical acid–base pathophysiology: disorders of plasma anion gap. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec;17(4):559-74
6. MORGAN T. Clinical review: The meaning of acid–base abnormalities in the intensive care unit–effects of fluid administration. *Crit Care.* 2005; 9(2): 204–211
7. STORY DA, KELLUM JA. New aspects of acid-base balance in intensive care. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2004 Apr;17(2):119-23.
8. KELLUM JA. Determinants of plasma acid-base balance. *Crit Care Clin.* 2005 Apr;21(2):329-46.

9. DERKSEN R, SCHEFFER GJ, VAN DER HOEVEN JG. Quantitative acid–base physiology using the Stewart model. Does it improve our understanding of what is really wrong? *Eur J Intern Med.* 2006 Aug;17(5):330-3
10. KELLUM JA. Clinical review: Reunification of acid–base physiology. *Crit Care.* 2005; 9(5): 500–507
11. WOOTEN, EW. Science review: Quantitative acid–base physiology using the Stewart model. *Crit Care.* 2004 Dec;8(6):448-52.
12. KAPLAN L, FRANGOS S. Clinical review: Acid–base abnormalities in the intensive care unit. *Crit Care.* 2005 Apr;9(2):198-203
13. GOMEZ, Alonso. Homeostasis del Hidrógeno: Una aproximación basada en la teoría de Stewart. En: ORDOÑEZ C, FERRADA R, BUITRAGO R. Cuidado intensivo y trauma. “ Edición. 2009; 85-102.
14. CRUZ LE, DIAZTAGLE J, GIRALDO E, et al. Comparación de diferentes medidas para el abordaje fisiológico del estado ácido-base en pacientes críticos: papel de los hidrogeniones metabólicos (H⁺met). *Acta Col Cuidado Crítico.* 2009 Jun;9(2):131:144
15. ALDANA J. Hidrogeniones y delta de hidrogeniones para la identificación de alteraciones ácido-base. Tesis de grado (Especialista en Anestesiología y reanimación). Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D.C. 2010.
16. SIEGEL J. Through a Glass Darkly: the Lung as a Window to Monitor Oxygen Consumption, Energy Metabolism, and Severity of Critical Illness. *Clin Chem.* 1990 Aug;36(8 Pt 2):1585-93

17. RIXEN D, SIEGEL J. Bench-to-bedside review: Oxygen debt and its metabolic correlates as quantifiers of the severity of hemorrhagic and posttraumatic shock. *Critical Care* 2005, 9:441-453.
18. Gunnerson KJ¹, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care*. 2006 Feb;10(1):R22
19. Venkatesh B, Morgan TJ. Unmeasured anions: the unknown unknowns. *Crit Care*. 2008;12(1):113

4. INTERPRETACIÓN FISIOLÓGICA Y RELEVANCIA CLÍNICA DEL LACTATO

4.1 DESARROLLO HISTÓRICO DEL EMPLEO DEL LACTATO COMO INDICADOR DEL ESTADO DE PERFUSIÓN

El ácido láctico fue identificado en leche agria por el químico sueco *Karl Wilhem Scheele* (1742-1786) en 1780. También en Suecia, el químico *Jöns Jakob Berzelius* (1779–1848) encontró ácido láctico en fluidos extraídos de carne en 1808, y el químico alemán *Justus von Liebig* (1803–1873), a quien se atribuye la primera escuela mundial de química en *Giessen*, demostró la presencia de ácido láctico en el tejido muscular de todos los organismos muertos. En 1859 *Emil Heinrich du Bois-Reymond* (1818–1896), publicó múltiples artículos a cerca de la influencia del ácido láctico sobre la contracción muscular (1).

Durante el siglo XIX y la primera mitad del siglo XX se realizaron múltiples observaciones de ácido láctico en condiciones basales o de normalidad y en relación con ejercicio y enfermedad crítica; estas observaciones estructuraron la base del empleo de la monitoria del lactato sérico en el paciente crítico, universalmente empleada en la actualidad como aproximación a hipoxia tisular. Se realiza una revisión cronológica a continuación destacando los acontecimientos más relevantes.

El médico – químico alemán *Johann Joseph Scherer* (1814-1869) demostró la presencia de ácido láctico en sangre humana bajo condiciones patológicas en 1843. Su trabajo comprendió el análisis químico y clínico-patológico de casos fatales de mujeres jóvenes con sepsis puerperal y choque hemorrágico (1, 2); la evidencia de ácido láctico en sangre condujo a la correlación con enfermedad grave, siendo esta su primera interpretación en este sentido. Los trabajos de *Scherer*, de la mano del célebre patólogo *Rudolf Virchow*, incluyeron análisis de sangre leucémica y tejido

esplénico donde también demostró la presencia de ácido láctico, ácido acético y ácido fórmico, los resultados de estas investigaciones fueron publicadas en 1851.

Figura 1. *Johann Joseph Scherer* (izquierda) y *Rudolf Virchow* (derecha) en 1849



Tomado de *J Intensive Care Med* 2005 20: 255

En Austria el médico *Carl Folwarczny* (1832-1875), identificó ácido láctico en sangre de un enfermo con leucemia en 1858. Se reconoce esta como la primera evidencia de ácido láctico en un paciente vivo. En 1863, su texto: *Manual de química fisiológica*, describía la identificación de ácido láctico en pacientes con leucemia y septicemia.

Paul Astrup y *John Severinghaus*, referentes mundiales en fisiología ácido base y transporte de gases, reconocen el segundo trabajo de *Scherer* 1951, como la

primera demostración de ácido láctico en sangre; sin embargo, pasaron por alto la publicación de 1843 y el trabajo de *Folwarczny*.

El médico alemán *Georg Salomon*, comprobó en 1878 que el ácido láctico también estaba presente en otras patologías diferentes de leucemia. Sus cuidadosas observaciones que incluyeron análisis químicos sanguíneos pre y postmortem permitieron demostrar ácido láctico en sangre de pacientes con anemia perniciosa, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pleuritis, pericarditis, neumonía y tumores sólidos malignos (1).

Gaglio, quien es mencionado erradamente como el primer autor en demostrar ácido láctico en sangre, realizó mediciones en sangre arterial de conejos y perros en 1866; su trabajo incluía la recolección de muestras de sangre entre 100 y 200 mL y un dispendioso análisis químico que podía extenderse durante varios días (1,3). *Berlinerblau*, en 1877 publicó investigaciones similares en mamíferos, incluyendo análisis en sangre venosa humana. Ambos autores, *Gaglio* y *Berlinerblau*; cabe destacar, ignoraron las investigaciones previamente publicadas y difundieron sus investigaciones como pioneras (1).

En Japón, el químico *Trasaburo Araki* demostró que la cantidad de ácido láctico en un músculo fatigado resultaba de la activación muscular. *Irisawa* en 1893, inspirado en los resultados obtenidos por *Salomon* y *Gaglio*, obtuvo sangre fresca de 11 pacientes con enfermedad grave, encontrando incremento en la concentración de ácido láctico en 6 pacientes y concentraciones normales en 4. Especuló inicialmente que la etiología más probable era hipoxia; para comprobar esta hipótesis desarrolló un modelo animal canino de anemia en el que obtuvo una curva de concentración de ácido láctico creciente en el proceso que conducía a muerte, soportando así su interpretación (1).

En Reino Unido, a inicios del siglo XX, *Walter Morley Fletcher* (1873–1933) and *Frederick Gowland Hopkins* (1861–1947), asociaron la producción de ácido láctico con el trabajo del músculo; su trabajo pionero fue publicado en 1907 y es reconocido por iniciar una nueva era en la fisiología (1,4). *Fletcher* y *Hopkins* demostraron que el ácido láctico se acumula en el músculo durante contracciones anaeróbicas y que la contracción finaliza, a pesar de recibir estimulación continua, cuando la contracción máxima de lactato es alcanzada. Adicionalmente encontraron que el músculo recuperaba su capacidad contráctil cuando se suministraba una atmósfera de oxígeno con lo que simultáneamente iniciaba la desaparición gradual del ácido láctico (4).

Otto Fritz Meyerhof (1884-1951), fisiólogo alemán de origen judío, trabajó en músculo escindido de rana y encontró que el glicógeno es la fuente del ácido láctico producido durante la contracción muscular y que aproximadamente tres cuartas partes del ácido láctico removido eran reconvertidos en glicógeno. La inferencia fue que la porción de ácido láctico (un cuarto) que no era reconvertido en glicógeno era oxidado. Además, el oxígeno extra consumido fue aproximadamente el volumen necesario para la oxidación del ácido láctico (4).

Archibald Vivian Hill (1886-1977), fisiólogo y matemático británico, realizó mediciones de la producción de calor en músculo aislado de rana. *A.V. Hill* identificó que la propiedad de producción de calor en el músculo estaba íntimamente relacionada con cambios mecánicos y químicos. A partir de sus mediciones miotérmicas concluyó que el calor liberado durante la contracción del músculo cuantificaba la remoción oxidativa de una fracción del ácido láctico que desaparece durante la recuperación del ejercicio (4, 5). *Meyerhof* y *Hill* trabajaron en la diferenciación entre metabolismo aeróbico y anaeróbico, por esta razón compartieron el premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1922 (5).

Figura 2. A.V. Hill y Otto Meyerhof en el Congreso fisiológico de Estocolmo en 1926



Tomado de *J Appl Physiol* 93: 1567–1582, 2002

A.V Hill y H. Lupton en 1923, compararon las reacciones del organismo en su totalidad con los resultados obtenidos en el músculo aislado y encontraron similitudes. Por ejemplo, la acumulación de ácido láctico durante el ejercicio requiere el consumo de oxígeno extra tras la finalización del trabajo, tanto en el músculo como en el organismo. Este consumo extra se ligó por parte de estos autores al concepto de "deuda de oxígeno" que significa la capacidad del organismo de trabajar a costo de futuras oxidaciones (v.g. el ácido láctico acumulado). La concentración de ácido láctico representa la garantía de que la deuda debe ser pagada (4).

En 1926, Jonathan Meakins y C.N.H Long publicaron sus análisis sobre consumo de oxígeno, deuda de oxígeno y ácido láctico en el contexto de falla circulatoria, fundamentándose en los trabajos previos de A.V. Hill y O. Meyerhof. Se destaca en

la publicación la presencia de una definición de falla circulatoria como un estado en el que el volumen de sangre circulante por unidad de tiempo resulta insuficiente para satisfacer las necesidades físicas de un momento determinado (6). Este trabajo se considera fundamental para el empleo de la monitoria de lactato en ejercicio y en paciente críticamente enfermo, por lo que se procede a describir los principales hallazgos.

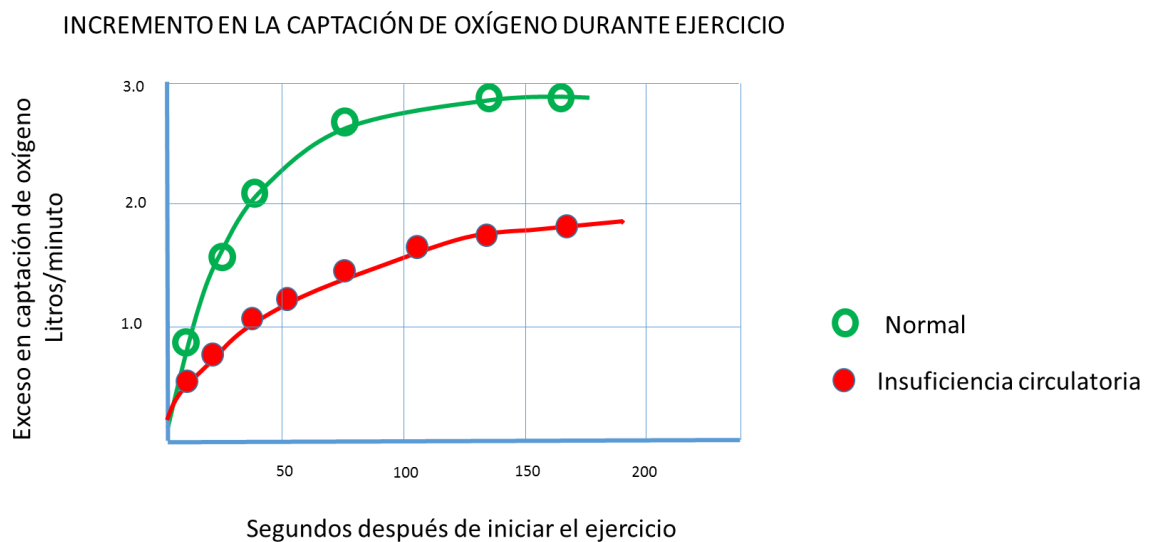
Meakins y *Long* realizaron observaciones en pacientes sanos con y sin entrenamiento físico, además de pacientes con enfermedad cardíaca y consecuente limitación en su reserva funcional, durante ejercicio. Sus investigaciones describieron el proceso de captación de oxígeno desde el inicio de la actividad hasta la fase de recuperación. Al iniciar el ejercicio la captación de oxígeno por minuto se incrementa de forma gradual, alcanzando un valor máximo aproximadamente transcurridos dos minutos desde el inicio de la actividad (Figura 3). La magnitud del ejercicio determina la cantidad de oxígeno requerido hasta el punto en el que el corazón y los pulmones resultan incapaces para garantizar la demanda de oxígeno para un esfuerzo determinado, este punto se denomina consumo máximo de oxígeno; más allá de este punto aparece en una deuda si el ejercicio continúa (6).

Como resultado de la acumulación de ácido láctico durante el ejercicio es necesario la captación de oxígeno extra durante el período de recuperación para su remoción. Este oxígeno extra es de hecho la deuda que se paga y el tiempo tomado para retornar a la captación normal o basal de oxígeno es llamado tiempo de recuperación (6).

Este trabajo enfatiza el análisis entre el consumo de oxígeno y la hiperlactatemia en pacientes en condición de salud y enfermedad y destaca las siguientes conclusiones, comunes a la interpretación clínica actual en medicina crítica: En pacientes con insuficiencia circulatoria, en comparación con sujetos sanos, hay un retraso en la elevación de la captación de oxígeno al nivel requerido para la

realización de determinado ejercicio; la captación de oxígeno máxima es menor que la alcanzada por una persona normal para el mismo ejercicio; la recuperación del periodo de ejercicio es más prolongada; la elevación de la concentración de ácido láctico es mayor que la obtenido en sujetos sanos; y, la elevación del ácido láctico es proporcional a la magnitud de la falla circulatoria (6).

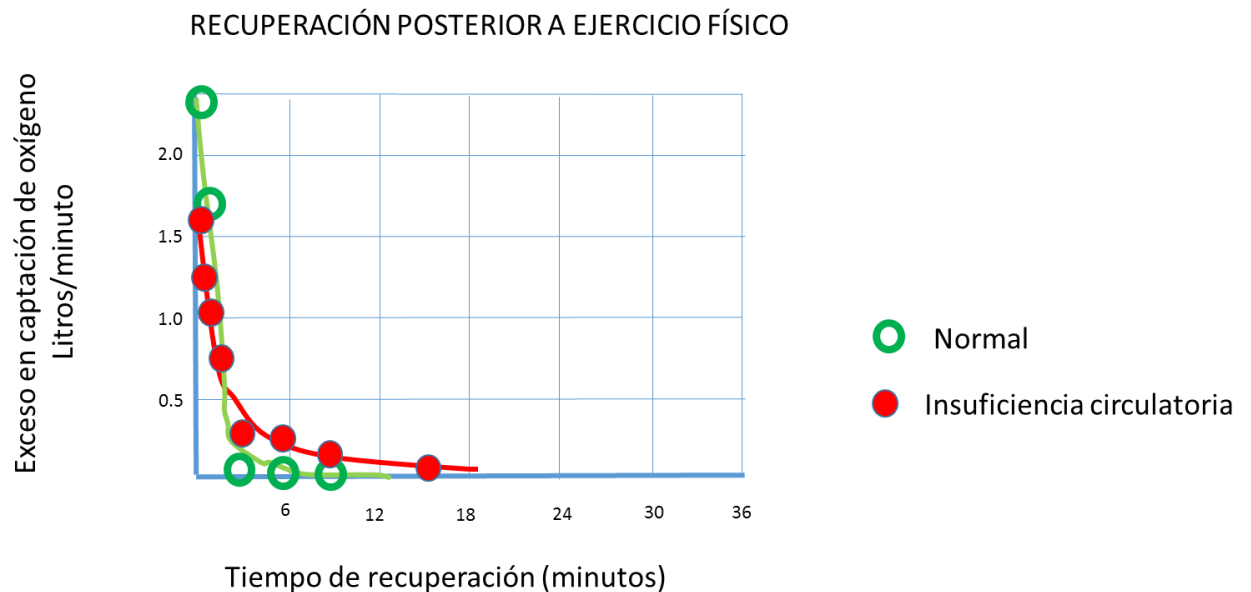
Figura 3. Captación de oxígeno (L/min) en función del tiempo durante actividad física en sujetos sanos y con insuficiencia circulatoria.



Modificado de *J Clin Invest. Jun 1927; 4(2): 273–293*

Se destaca la diferencia en la captación máxima de oxígeno y el retraso en la elevación de la captación en pacientes con falla circulatoria.

Figura 4. Recuperación posterior a la realización de ejercicio físico en pacientes sanos y con insuficiencia circulatoria.



Modificado de *J Clin Invest. Jun 1927; 4(2): 273–293*

Mayor tiempo de recuperación posterior a ejercicio en insuficiencia circulatoria, significando el desarrollo de una deuda de oxígeno mayor en comparación con sujetos sanos.

William Huckabee, en la década de 1950, desarrolló investigaciones sobre las relaciones entre piruvato y lactato en diferentes condiciones: infusión de piruvato o glucosa e hiperventilación, ejercicio y gases inspirados con baja concentración de oxígeno.

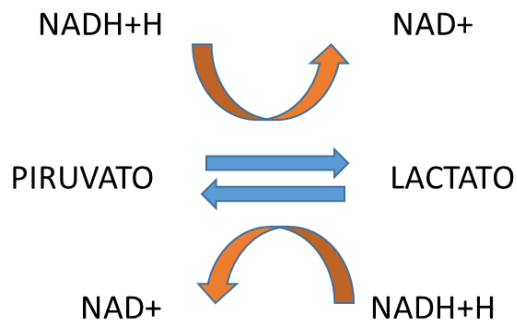
Huckabee rechazó la sugerencia original derivada de los trabajos de *Hill, Long* y *Lupton* que proponía que la producción de lactato estaba asociada exclusivamente a déficit de oxígeno en el organismo, proponiendo la hipótesis de una relación entre deuda de oxígeno y lactato válida solamente en circunstancias especiales y no

correspondiente a un principio general. Estos trabajos realizados ya, con el conocimiento de la enzima Lactato deshidrogenasa (LDH) y de su cinética, a diferencia de los experimentos atrás descritos, son fundamentales para reconocer las limitaciones del lactato como aproximación fisiopatológica y cuantitativa a hipoxia tisular.

A continuación se realiza una síntesis de los trabajos experimentales y conclusiones derivadas por *Huckabee*.

Cuando el aporte de oxígeno se reduce hasta ser insuficiente para garantizar las necesidades metabólicas en un momento determinado, varios sistemas celulares de oxidación-reducción se desvían hacia un estado reducido. En consecuencia, al caer la concentración de oxígeno, se presenta una disminución en el potencial oxidativo provocando la desviación de varios sistemas redox hacia sus formas reducidas, de una manera dependiente a las características redox de cada sistema. El lactato es producido o removido mediante una reacción de oxido-reducción reversible catalizada por la enzima *Lactato deshidrogenasa* (LDH). En una dirección de la reacción el piruvato es reducido para producir L-lactato mientras la Nicotinamida Adenina Dinucleótido reducida (NADH) es oxidada a Nicotinamida Adenina Dinucleótido (NAD⁺); en la dirección opuesta L-lactato es oxidado para formar piruvato mientras que NAD⁺ es reducido a NADH (10).

Figura 5. Sistema lactato deshidrogenasa



Una vez el potencial oxidativo de las células se reduce a un nivel crítico, el primer sistema redox en comprometerse es NAD^+/NADH , el sistema de lactato deshidrogenasa. Huckabee reconocía que el desplazamiento de este sistema hacia su estado reducido como un importante arreglo que permite la adaptación de las células a hipoxia, favoreciendo su supervivencia en condiciones adversas.

El producto final de la reducción en el sistema de LDH es lactato, el cual no tiene otra función en el metabolismo, a diferencia de otros sistemas redox que operan en serie, por lo que sus productos finales son sustratos de otros sistemas. Si la oxidación en uno de esos sistemas se detiene o enlentece, el proceso total de producción de energía resulta afectado. El sistema de LDH entonces es el único que finaliza en un punto muerto, pues el lactato endógeno no participa en otro equilibrio o entra en otra reacción generando acumulación en la célula.

El lactato no es el único producto que se desvía a la derecha en estado estable en la ecuación, el NAD^+ es producido a partir de NADH_2 ; bajo condiciones de verdadero déficit de oxígeno dentro de la célula la oxidación de NADH_2 disminuye, aparece entonces oxidación por LDH. Esta reacción evita que ante la ausencia de oxígeno el potencial oxidativo de la célula se deteriore más, favoreciendo la

continuidad de otras oxidaciones del metabolismo energético y sosteniendo finalmente vida.

Si los tejidos cesan su función o mueren en ausencia total de oxígeno, la supervivencia ante una variedad de estados hipóxicos, especialmente durante enfermedad cardiopulmonar, es atribuible a la existencia de metabolismo anaerobio. Se plantea desde este momento que la glicólisis es una secuencia metabólica que favorece la sobrevivencia a pesar de terminar en generación de lactato; es decir, la glicólisis funciona como un mecanismo provisional de adaptación a la hipoxia mientras se establecen correcciones para superar la insuficiencia metabólica isquémica.

La producción de lactato por organismos vivos en condiciones de hipoxia es reconocida desde el siglo XIX. De forma adicional se había propuesto en la década de 1920 (*Hill, Long y Lupton, Meakins*), la estimación de metabolismo anaerobio mediante el análisis del consumo de oxígeno y la determinación de lactato sérico. Sin embargo sus trabajos carecían del conocimiento del sistema de LDH, lo que implicaba problemas al realizar una interpretación fisiopatológica.

Al evaluar la ecuación del sistema LDH es fácil entender que no es teóricamente posible emplear el lactato para estimar cambios en $\frac{[NADH_2]}{[NAD^+]}$ a menos que el piruvato pueda asumirse constante durante todo el tiempo. De hecho existe un número de condiciones diferentes a estados de alteración en el potencial oxidativo celular que puedan llevar a incremento en la producción de lactato. En consecuencia, asumiendo la posibilidad de producción no hipóxica de lactato, precluye el uso de lactato aislado, para *Huckabee* como una estimación cuantitativa de la presencia de metabolismo anaeróbico (7).

Si todos los elementos de la ecuación son apropiadamente empleados, por otro lado, un perfecto entendimiento de la relación entre metabolismo y aporte de oxígeno puede ser posible. Si la ecuación se escribe en términos de la ley de acción de masas, se obtiene la siguiente expresión:

$$[\text{LACTATO}] = [\text{PIRUVATO}] \times k \frac{[\text{NADH}_2]}{[\text{NAD}^+]}$$

Esta forma ilustra la dependencia de la producción de lactato de dos factores separados: piruvato y $K [\text{NADH}_2]/ [\text{NAD}^+]$ (Aporte de oxígeno). Esto puede ser un fundamento teórico para todas las situaciones de producción de lactato. Esta aproximación permite dividir el origen del incremento en la concentración de lactato en tres tipos:

- A. Producción de lactato debida a inadecuado aporte de oxígeno para suplir necesidades metabólicas (Cambio en $k \cdot \left[\frac{[\text{NADH}_2]}{[\text{NAD}^+]} \right]$ solamente)
- B. Cambio en la producción de piruvato solamente
- C. Cambio en los dos factores simultáneamente (7).

Se destaca aquí que la clasificación de la condición clínica de acidosis láctica de acuerdo al origen propuesta 30 años después tiene asiento en esta interpretación fisiopatológica. *Huckabee* no propuso denominar la acidosis láctica como A y B, pero su propuesta es esencialmente la misma.

Si la concentración aislada de lactato no representaba la magnitud de la deuda de oxígeno, *Huckabee* planteaba la determinación de *exceso de lactato* (XL) como una aproximación cuantitativa fundamentada bioquímicamente por lo anteriormente explicado. Al realizar determinaciones seriadas de lactato y piruvato, es posible explicar matemáticamente si se presenta incremento en la concentración de lactato

secundario a un incremento en el piruvato (v.g metabolismo de la glucosa); en caso de presentarse una diferencia con el lactato encontrado, puede asumirse secundario a $k \cdot \frac{[\text{NADH}_2]}{[\text{NAD}^+]}$ y por consiguiente a hipoxia.

Huckabee propuso el cálculo de *Exceso de lactato* (XL), mediante la siguiente ecuación:

$$\text{XL} = (L_e - L_0) - (P_e - P_0) \cdot \left(\frac{L_0}{P_0}\right)$$

Donde:

L_e : Lactato experimental

L_0 : Lactato control

P_e : Piruvato experimental

P_0 : Piruvato control

Las condiciones creadas por *Huckabee* en sus experimentos evidenciaron lo siguiente:

La administración de piruvato exógeno y de glucosa produce cambios en la concentración de lactato según la predicción realizada por la ecuación para estado estable del sistema de LDH en ausencia de hipoxia. EL exceso de lactato es experimentalmente 0 en ausencia de hipoxia (7).

En ejercicio, los cambios en la concentración de lactato no se correlacionan con exceso en consumo de oxígeno en fase de recuperación (saldo de deuda de O₂). El exceso de lactato calculado en función de cambios en piruvato y lactato experimentales está estrechamente relacionado con deuda de oxígeno. Las alteraciones metabólicas que son responsables de la formación de una deuda de

oxígeno en ejercicio son esencialmente similares en diferentes magnitudes de esfuerzo (8).

En presencia de hipoxia la concentración total de lactato no se correlaciona con la severidad de la noxa, pero el exceso de lactato calculado corresponde a la magnitud de la deuda desarrollada (9).

La reducción progresiva del contenido de oxígeno en la mezcla de gases inspirados lleva a una alteración gradual en la oxigenación sanguínea, pH, lactato y piruvato, pero el exceso de lactato se presenta cuando la FiO_2 se reduce a un valor crítico provocando una SaO_2 entre 60 – 74% - pO_2 entre 26 – 32 mmHg, posterior a ello se incrementa en la medida que el oxígeno se reduce más. Se sugiere que en un amplio rango de hipoxemia, que incluye el rango de cianosis visible no es asociado con hipoxia tisular no con el desarrollo de deuda de oxígeno (9).

Posterior a la descripción del valioso y olvidado trabajo de *Huckabee* es posible afirmar que a partir del conocimiento del sistema de LDH fue posible realizar una integración fisiopatológica que le diera sentido al empleo de lactato como monitor de alteración en la perfusión y además se ofrece en el ejercicio clínico una comprensión de sus limitaciones.

Las células animales que funcionan esencialmente bien en contextos aeróbicos poseen la capacidad de adaptarse a condiciones de hipoxia secundaria a alteración en la función cardiovascular o respiratoria o con relación a ejercicio físico o estados enfermedad.

Lactato y exceso de lactato en el contexto clínico

En 1964, *M.H. Weil* y colaboradores emplearon el exceso de lactato, calculado según la definición de *Huckabee* como un indicador de la severidad de choque en

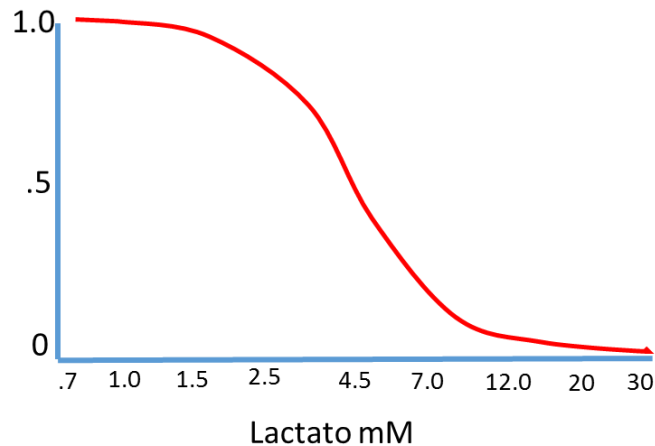
pacientes humanos. Se evaluaron 56 pacientes con diferentes tipos de choque secundarios a sangrado, infarto agudo de miocardio, sepsis y embolismo pulmonar (Grupo heterogéneo en términos fisiopatológicos de choque), encontrando que el 60% de los pacientes con exceso de lactato normal (< 1 mmol/L) sobrevivieron (11).

En 1970 *M.H. Weil* y *A. Afifi* tras realizar determinaciones de lactato, piruvato y calcular exceso de lactato, plantearon la posibilidad de utilizar el lactato como indicador de hipoxia tisular en reemplazo de exceso de lactato, pues sus observaciones preliminares no sugerían superioridad y por el contrario exigían la determinación de piruvato y el análisis estequiométrico del sistema LDH (12).

La racionalidad para el empleo de exceso de lactato (XL) como medición de la severidad de choque se fundamentó en la presunción de que constituye un indicador válido de la severidad del déficit de oxígeno durante un periodo de tiempo. Este concepto tiene asiento en los trabajos expuestos atrás y en observaciones realizados por *Crowell* y *Smith* en 1964 donde se encontró que la deuda acumulada de oxígeno está relacionada con la probabilidad de supervivencia. Las observaciones realizadas por *Weil* incluyeron la determinación de deuda de oxígeno, lactato, piruvato, razón Lactato/piruvato y exceso de lactato; tras su análisis se concluyó que la medición de lactato aislado tuvo la correlación más fuerte con deuda de oxígeno, pero no se encontró significancia estadística entre lactato y exceso de lactato como indicador individual de deuda acumulada de oxígeno. La utilidad de la medición de piruvato se descartó a partir de ese momento.

Weil y *Afifi* determinaron que el exceso de lactato y la razón lactato/piruvato no aportan información adicional relevante para la predicción de deuda de oxígeno ni a la probabilidad de supervivencia (12).

Figura 6. Probabilidad de supervivencia según concentración de lactato en choque



Adaptado de Weil MH, Afifi A. Circulation. 1970;41:989-1001
Probabilidad de supervivencia en relación con la concentración sérica de lactato en pacientes con choque de diferentes etiologías.

4.2 APROXIMACIÓN A LA RELACIÓN APORTE – CONSUMO DE OXÍGENO (DO_2/VO_2) Y MARCADORES METABÓLICOS (BASE EXCESO Y LACTATO)

Para la supervivencia de todas las células se requiere una cantidad de energía para la su actividad metabólica. La energía depende de reacciones oxidativas que requieren nutrientes y oxígeno; por lo tanto para cada célula debe existir una asociación entre aporte (DO_2) y consumo de oxígeno (VO_2). Esta relación básica entre vida y energía es también aplicable para cada órgano y para la totalidad del organismo. Sin embargo, para este último garantizar DO_2 no significa que la circulación sea adecuada para cada célula porque se pueden presentar alteraciones en la distribución regional del flujo sanguíneo, conduciendo a metabolismo no oxidativo en algunas áreas y disoxia en otras.

Pese a esto, es un prerrequisito que la macrocirculación sea estabilizada antes de examinar la microcirculación, por lo tanto, la primera prioridad es considerar el balance entre aporte y consumo de oxígeno (14).

Para todos los sistemas VO_2 es la diferencia entre el flujo de entrada y el flujo de salida. Para la totalidad de la circulación corporal, el flujo de entrada es la entrega arterial de oxígeno (DaO_2) y el flujo de salida es la entrega venosa de oxígeno. Al considerar la tasa de extracción de oxígeno (EO_2) como la razón entre VO_2 y DaO_2 , entonces VO_2 puede ser representado por el producto $DaO_2 \times EO_2$. La Ecuación simple $VO_2 = DaO_2 \times EO_2$ es convencionalmente usada para representar el balance de la macrocirculación (14).

El VO_2 observado (oVO_2) por un clínico (medido o calculado) es el producto de DO_2 observado y una EO_2 observada, $oVO_2 = oDO_2 \times EO_2$. De manera similar, los requerimientos específicos pueden ser formulados como el producto del DO_2 necesario y el EO_2 necesario: $nVO_2 = nDO_2 \times nEO_2$. La razón entre esas dos ecuaciones representa el balance entre lo que clínicamente es evaluado y las necesidades particulares del organismo:

$$\frac{oVO_2}{nVO_2} = \frac{oDO_2}{nDO_2} \times \frac{oEO_2}{nEO_2}.$$

Cualquier cambio en oDO_2/nDO_2 debe ser balanceado por un cambio inverso en oEO_2/nEO_2 para mantener oVO_2/nVO_2 y viceversa. Cuando $oVO_2/nVO_2 = 1$ no puede mantenerse, ocurre disoxia. Consecuentemente, tres índices de desempeño pueden ser descritos: oVO_2/nVO_2 es un índice de desempeño cardiovascular global con un valor inferior a 1 indicando choque; oDO_2/nDO_2 es un índice de desempeño circulatorio, con un valor inferior a 1 indicando falla circulatoria; y oEO_2/nEO_2 es un índice de desempeño tisular, con un valor inferior a 1 indicando falla tisular. No se ha propuesto la aplicación de estos índices en la práctica clínica, sin embargo

pensar en ellos en el análisis individualizado permite aproximarse a la relación DO_2/VO_2 para identificar la condición fisiopatológica y determinar los probables resultados de una intervención terapéutica (14).

Cuando se asume que $oVO_2/nVO_2 = 1$ aparecen tres niveles de complejidad que pueden ser definidos: Primero, la mejoría clínica es un buen indicador de reanimación adecuada. En la práctica nVO_2 es usualmente estimado por la disminución del requerimiento metabólico, optimizando el hematocrito y la saturación de hemoglobina, e incrementando el flujo sanguíneo empíricamente hasta que la condición clínica es mejorada. Esta situación no requiere monitoria hemodinámica invasiva.

Segundo, una clara mejoría en la disminución de lactato es una estrategia mínimamente invasiva para evaluar la suficiencia de intervenciones de reanimación. El lactato sanguíneo es insuficiente para discriminar entre disoxia y aerobiosis, tanto en determinaciones aisladas como en el seguimiento en el tiempo. La explicación de esto último está dada en que diferentes condiciones clínicas pueden resultar en un incremento en la concentración de lactato sin ser consecuencia de disoxia, a saber: diabetes mellitus, alteración en la función hepática, infusión de catecolaminas, alteraciones metabólicas celulares e inhibición de la piruvato deshidrogenasa (14).

Finalmente, en situaciones más complejas en la que no existe mejoría clínica ni normalización en lactato, se requiere evaluación en la oxigenación, seguido de una evaluación entre oVO_2 y nVO_2 y analizar e intervenir según su relación.

Las necesidades de un paciente crítico pueden ser inicialmente estimadas como la suma de VO_2 basal, como indican los datos normativos específicos para edad y sexo y el VO_2 adicional derivado de otros requerimientos metabólicos. Esto último puede ser aproximado basado múltiples factores como la temperatura corporal (nVO_2

cambia +/- 13% por cada grado de temperatura superior o inferior a 37°C). Otras situaciones patológicas como falla respiratoria o sepsis severa también incrementan las necesidades metabólicas. Basados en las condiciones metabólicas nVO_2 puede variar entre 0.7 y 3 veces el metabolismo basal (14-15).

Las necesidades también pueden ser estimadas empleando la relación VO_2/DO_2 específica, Se ha establecido una relación bifásica entre uso y suministro de oxígeno. Cuando DO_2 es mayor que un valor umbral, VO_2 permanece estable (independencia en el aporte de oxígeno) porque el efecto en EO_2 cambia proporcionalmente. Cuando DO_2 cae bajo el valor umbral, el incremento en EO_2 no resulta compensatorio y VO_2 se reduce linealmente a 0 (Dependencia del aporte de oxígeno). Existe consenso que la inflexión entre las dos pendientes corresponde al nivel crítico de DO_2 . La dependencia del aporte de oxígeno es asociada con incremento en la concentración de lactato sanguíneo, sugiriendo la activación de vías metabólicas anaeróbicas (14-15).

La aproximación a la relación VO_2/DO_2 es una evaluación teórica entre la diferencia actual de oVO_2 y nVO_2 . Cuando DO_2 se incrementa, un incremento en VO_2 sugiere que el aporte de oxígeno es inadecuado; en contraste, un VO_2 estable cuando DO_2 se incrementa sugiere VO_2 se acopla a las necesidades cuando se asocia con disminución en los niveles de lactato, o que VO_2 es limitada por mecanismos diferentes al aporte de oxígeno cuando es asociada a incremento en las concentraciones de lactato.

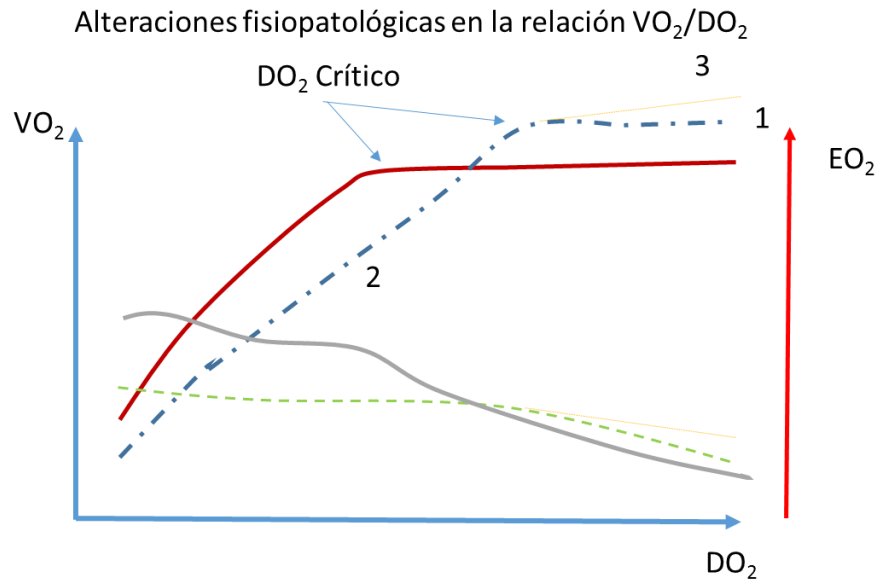
En fisiopatología, dos mecanismos retrasan la consecución de la meseta de VO_2 y la magnitud del desplazamiento a la derecha en el punto de DO_2 crítico. Cuando las necesidades de consumo son excesivas (desacoplamiento y/o incremento en la actividad metabólica), la meseta VO es alcanzada en un nivel más alto. Cuando la difusión de oxígeno esta disminuida (alteración en la microcirculación y/o reducción

en la utilización mitocondrial de oxígeno), la pendiente de la parte dependiente de la relación VO_2/DO_2 disminuye (14).

Otros tres mecanismos resultan en un incremento en VO_2 en la medida que DO_2 se incrementa sobre el nivel crítico, la pendiente tiene un ascenso ligero, usualmente menor al 5% que reemplaza la pendiente esperada de VO_2 (meseta). El primer mecanismo ocurre cuando un incremento en DO involucra un incremento en CO, porque las necesidades metabólicas de los riñones, estómago y músculo se incrementan en proporción directa al flujo, adicionalmente, la infusión de inotrópicos incrementa el consumo miocárdico de oxígeno. Otro mecanismo es la captación adicional de oxígeno debido a sistemas oxidasa no mitocondriales cuando la disoxia se ha resuelto y el mecanismo final es la disminución en las necesidades metabólicas de la celular en respuesta a una disminución gradual en el oxígeno disponible (14).

En la figura 7 se ilustra la relación DO_2/VO_2 típica y alteraciones patológicas.

Figura 7. Alteraciones fisiopatológicas en la relación DO_2/VO_2



Modificado de *Critical Care* 2006, 10(Suppl 3):S4

La relación normal se muestra en línea roja, las relaciones anormales aparecen en líneas punteadas.

1. Incremento en las necesidades de VO_2 ; 2. Disminución de EO_2 ; 3. Otros mecanismos

La línea gris corresponde a la relación EO_2/DO_2 .

DO_2 : Entrega de oxígeno

EO_2 : Extracción de oxígeno

VO_2 : Consumo de oxígeno

El consumo de oxígeno en reposo en un hombre joven se ha promediado en 140 mL/min/m² de superficie corporal, lo cual es equivalente aproximadamente a 3.5 mL/Kg de peso o 250 mL/min en un hombre de 70 kg. La tasa normal de VO_2 es reducida por la restricción en la perfusión tisular que se presenta en estados de

choque. Cuando este nivel crítico de oxígeno es alcanzado (VO_2) se denomina deuda de oxígeno o déficit de oxígeno (DeO_2). La deuda de oxígeno es definida como la diferencia integral entre el valor normal de VO_2 (Previo al establecimiento de un estado de bajo flujo, v.g. Pre trauma o pre hemorragia) y el VO_2 durante el periodo de choque (16-17). La presencia de deuda de oxígeno es además evidenciada por el incremento en la concentración de ácidos no metabolizados generados por procesos anaeróbicos. A esto se debe la congruencia entre deuda de oxígeno y acidemia metabólica, que permite la cuantificación de la severidad del proceso isquémico en animales y humanos.

La consecuencia de la restricción isquémica de la disponibilidad de oxígeno es la limitación del metabolismo oxidativo de sustratos energéticos, principalmente de la glucosa, así como de varios aminoácidos y lípidos. Como resultado, la magnitud de la deuda de oxígeno es directamente proporcional al grado de acidosis metabólica, reflejada por el total de base déficit (Base Exceso negativa) y por el incremento en el lactato sérico (15).

Dado que la principal función del gasto cardiaco es la adecuada entrega de oxígeno para satisfacer las necesidades de consumo de oxígeno del organismo, es posible monitorizar el grado de severidad y la tasa de recuperación de los estados de bajo flujo mediante la evaluación del consumo de oxígeno (VO_2). Esto puede ser realizado directamente por la medición de gasto cardiaco por técnica de dilución de indicador (v.g. Termodilución), calculando el consumo de oxígeno mediante el producto el flujo por la diferencia arterio-venosa de oxígeno ($CaO_2 - CvO_2$), ajustado por superficie corporal o peso corporal. El consumo de oxígeno puede también ser medido directamente cuantificando el balance de masa de oxígeno obtenido a partir de intercambio gaseoso pulmonar. Esto último puede realizarse mediante análisis respiración – respiración, teniendo en cuenta el flujo dinámico y la composición de gases en el gas inspirado e espirado; o a través de una metodología de balance de oxígeno que involucra una cámara de mezcla para

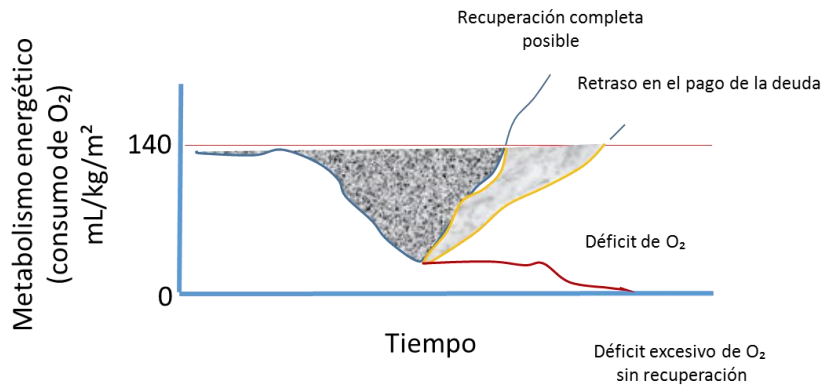
proveer una VO_2 media sobre un periodo de varios minutos. Este último método tiene una ventaja para ser empleado en los pacientes que no se encuentran intubados o ventilados, pues puede usarse el flujo en una cámara cefálica, aunque también esta tecnología no invasiva no invasiva puede ser en asociación con ventilador o incremento en fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) en pacientes que están críticamente enfermos cuando la ventilación mecánica es requerida para control de la respiración (16).

Si se establecen intervenciones de reanimación tempranas antes del establecimiento de isquemia crítica se presenta un pago rápido de la deuda. Como se mencionó, simultáneo al desarrollo de deuda de oxígeno se presenta un incremento en los ácidos no metabolizados (incremento en lactato y déficit de base) que deben ser oxidados para la recuperación total del proceso de adaptación a la isquemia. Si la deuda de oxígeno permanece sin ser pagada o si se incrementa en el curso del tiempo, se presentan lesiones celulares críticas con disrupción de organelos y muerte de las células más susceptibles a la hipoxia, causando daño en órganos con altos requerimientos oxidativos: Cerebro, hígado, riñón, miocardio y tejidos inmunológicos (13)

Los efectos específicos de esas fallas en células y órganos se manifiestan clínicamente como alteraciones en la respuesta inmunológica, lo cual predispone a sepsis, o como una un alteración en la función de uno o más sistemas: lesión de órgano con descompensación; como se ve en el síndrome post isquémico cerebral. Finalmente, si la deuda de oxígeno se acumula a un nivel de irreversibilidad, se presenta el denominado síndrome de disfunción orgánica múltiple y muerte.

Se ilustran a continuación el concepto de deuda de oxígeno (DeO_2) y los escenarios de recuperación completa, retraso en el pago de la deuda y déficit excesivo sin recuperación.

Figura 8. Concepto de deuda de O₂



Modificado de Clin Chem. 1990 Aug;36(8 Pt 2):1585-93

Representación diagramática de la acumulación y pago de deuda de O₂.

Se ilustra la disminución en el consumo de oxígeno ocurrido posterior a una disminución en la perfusión tisular, resultante en una acumulación de deuda o déficit de oxígeno. Este déficit es definido como la diferencia acumulada en el tiempo entre la demanda (Consumo metabólico de oxígeno de base) y el consumo en un momento determinado.

La relación entre la deuda de oxígeno y probabilidad de muerte fue explorada por *Crowell* y *Smith* en 1964, utilizando un modelo canino; en sus trabajos se encontró una Dosis Letal 50 (DL₅₀) de deuda de oxígeno de 120 ml / kg (15). En 1991, *Dunham* usando un modelo de choque hemorrágico que más cercanamente reproduce las circunstancias de hipovolemia y reanimación, encontró una DL₅₀ de 113.5 mL/kg, aproximadamente igual que *Crowell* y *Smith* (16).

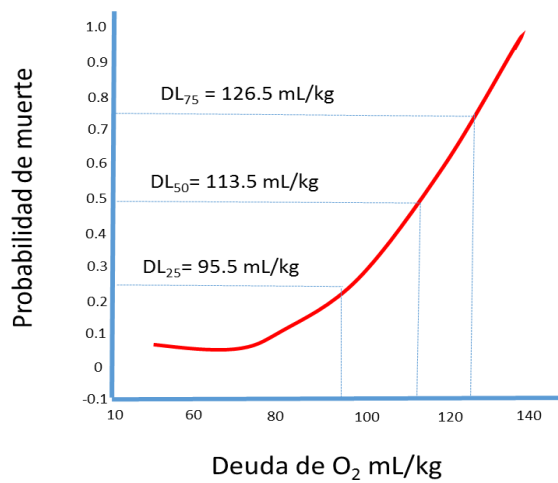
Adicionalmente *Dunham* mostró que no solo puede realizar una predicción de la probabilidad de muerte a través de la deuda de oxígeno acumulada, sino también, predecir el tiempo necesario para alcanzar la dosis letal como guía terapéutica. Los modelos animales de *Smith*, *Crowell* y *Dunham*, fueron reproducidos en modelos humanos de choque, fundamentalmente en trauma por *Siegel* y colaboradores en

la década de 1980, aportando una aproximación fisiopatológica integrada y una cuantificación temporal en pacientes críticamente enfermos.

En las figuras 7 y 8 se ilustran respectivamente la predicción de mortalidad según deuda de oxígeno acumulada y base déficit.

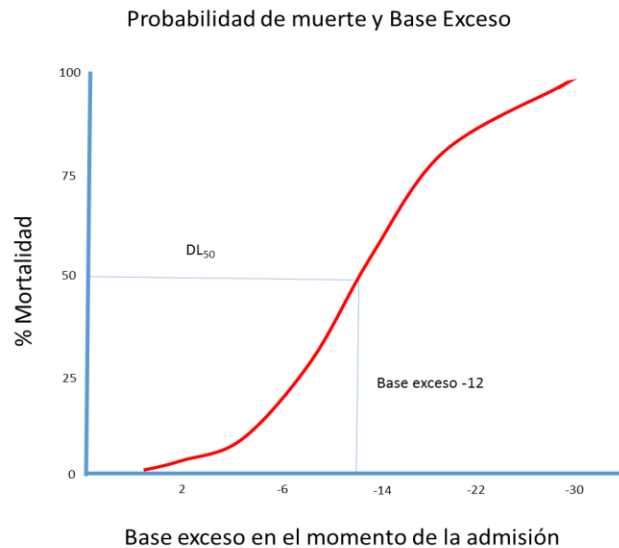
Figura 9. Deuda de oxígeno y mortalidad

Probabilidad de muerte y deuda de oxígeno acumulada



Modificado de Crit Care Med. 1991 Feb;19(2):231-43. Probabilidad de muerte en un modelo canino de choque hemorrágico. Dunham et al 1991.

Figura 10. % Mortalidad y base exceso en el momento de admisión



Modificado de Clin Chem. 1990 Aug;36(8 Pt 2):1585-93.

Predicción de mortalidad para la base exceso de admisión en pacientes con trauma cerrado.

4.3 DEPURACIÓN DE LACTATO, APROXIMACIÓN REDUCCIONISTA A LA PERFUSIÓN TISULAR

El concepto de depuración de lactato se ha aceptado en el escenario clínico a partir de trabajos de investigación que lo han postulado como un objetivo de reanimación en sepsis. Sin embargo es necesario aclarar que el metabolismo oxidativo de lactato no constituye el único proceso mediante el cual puede explicarse la reducción de la concentración de lactato en el tiempo (18).

En 2010, Shapiro y colaboradores desarrollaron un experimento clínico donde aplicaron protocolos de reanimación en pacientes sépticos con dos objetivos terapéuticos diferentes: Saturación venosa de oxígeno ($SvO_2 \geq 70\%$) y "depuración de lactato" (Disminución en la concentración de lactato de al menos 10% con respecto al ingreso), siguiendo estrategias de reanimación. El fundamento de este estudio estuvo en que los objetivos terapéuticos de la reanimación guiada por

objetivos son aún inciertos, aunque fundamentalmente se sigue de acuerdo a Rivers y colaboradores la SvO₂ (19).

Depuración de lactato fue definida como $(\text{Lactato}_{\text{inicial}} - \text{Lactato}_{\text{final}}) / \text{Lactato}_{\text{inicial}} \times 100$ y se consideró significativa una disminución de 10% en 2 horas tras la medición inicial o posterior a las intervenciones protocolizadas en caso de no alcanzarse el objetivo terapéutico. El trabajo concluyó que guiar las intervenciones de reanimación basados en depuración de lactato o saturación venosa de oxígeno no se relaciona con cambios significativos en la supervivencia de los pacientes. Teniendo en cuenta la no inferioridad de depuración de lactato y la menor invasión requerida para su seguimiento, se propuso como válido su empleo en la reanimación de pacientes sépticos (18).

Tras lo expuesto hasta aquí, es posible evidenciar la simplificación de la disminución en la concentración de lactato como indicador de mejoría en la perfusión tisular en el contexto de reanimación en sepsis u otra circunstancia. Aunque la aproximación es útil, la contextualización fisiopatológica del lactato es reduccionista y puede ser errada en muchos casos.

De forma adicional, se considera inapropiado el empleo de depuración en este contexto y se favorece el de delta o porcentaje de disminución en el tiempo. Depuración es un concepto procedente de la farmacología que significa el volumen de plasma del que es eliminado una sustancia por unidad de tiempo (Usualmente 1 minuto); entonces, depuración expresa la tasa de eficiencia de una droga removida del plasma, pero no la cantidad de sustancia eliminada (19), justificando con esta definición el carácter inadecuado de su empleo en este contexto.

La elevación de lactato puede indicar sobrerregulación inducida por estrés de la actividad de Na⁺/K⁺ ATPasa en el músculo esquelético e inhibición del metabolismo oxidativo de piruvato más que la tradicionalmente implicada hipoxia

tisular. Otros mecanismos que generan confusión pueden estar presentes, como administración de lactato de Ringer como fluido de reanimación, flujo interrórganos de lactato y retraso en el transporte desde tejidos hipoperfundidos, metabolismo diferencial de lactato entre diferentes tejidos y dilución (grandes volúmenes de reanimación). Estas interacciones no están en estado estable y dependen de la fisiopatología, tiempo y calidad de las intervenciones de reanimación en cada caso individual (21).

Para finalizar, Puede presentarse lactatemia normal en el 45% de los casos de choque séptico y aunque su significado clínico es variable, la asociación con mortalidad puede superar 52%. De hecho, muchos pacientes desarrollan falla multisistémica y mueren sin incrementar el lactato sanguíneo (21). En consecuencia, el lactato presenta múltiples limitaciones como herramienta objetivo para guiar intervenciones de reanimación.

4.4 ASPECTOS BIOQUÍMICOS DE LA SÍNTESIS Y METABOLISMO DE LACTATO

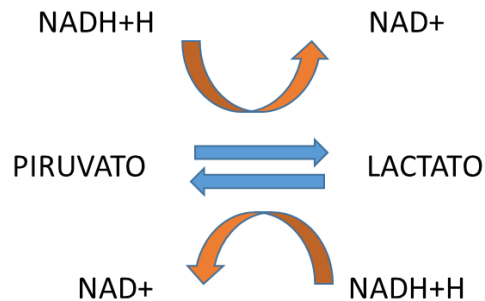
Metabolismo de L-lactato.

Lactato o *2-hidroxipropanoato* es un ácido tricarboxílico que puede existir en el ser humano como dos estereoisómeros, L-lactato y D- lactato, siendo el primero el enantiómero predominante fisiológicamente. Como el pKa del par lactato/ácido láctico es 3.8, el anión lactato es la molécula de presentación más frecuente en el organismo humano. Análogo al ácido láctico, el ácido pirúvico es un ácido orgánico fuerte y existe como anión piruvato a pH fisiológico en humanos.

L-lactato es producido o removido por una reacción reversible de óxido-reducción catalizada por la enzima L-lactato deshidrogenasa (LDH), la cual está localizada en el citoplasma de las células humanas. En una dirección de la reacción, piruvato es reducido para producir L-lactato mientras nicotinamida adenina dinucleótido

reducida (NADH) es oxidada a nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺). Esta reacción esta termodinámicamente favorecida. En la dirección opuesta, L-lactato es oxidado para formar piruvato mientras que NAD⁺ es reducido a NADH.

Figura 11. Reacción de lactato deshidrogenasa.



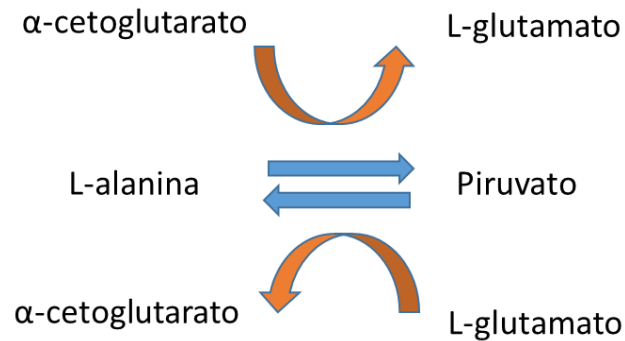
Vías metabólicas involucradas en la formación de lactato

En el estado postabsortivo aproximadamente el 65% del L-lactato plasmático es derivado de glucosa mientras que entre el 16 y el 20% procede de alanina. En menor extensión, piruvato puede ser generado a partir de otros aminoácidos como serina, treonina o cisteína.

Formación de lactato a partir de alanina

La enzima *alanina aminotransferasa* (ALT), también denominada *glutamato piruvato transaminasa* (GTP) cataliza la transaminación reversible de *L-alanina* a α -*acetoglutarato* para producir piruvato y glutamato en el citoplasma, retículo endoplasmático y mitocondria. Piruvato es entonces reducido a L-lactato por LDH.

Figura 12. Reacción de Alanino amino transferasa (ALT)



Formación de lactato a partir de glucosa

En humanos, la glucosa es predominantemente metabolizada a nivel citosólico a través de dos rutas, glicólisis para producir NADH y *adenosin trifosfato* (ATP), y la vía de pentosa fosfato para generar *nicotinamida adenina dinucleótido reducida* (NADH) y ribosa 5-fosfato. Esas dos vías citosólicas presentan interconexión; como ribosa 5-fosfato puede sufrir sucesivas interconversiones catalizadas por las enzimas transcetolasas y transaldolasa para ser transformada en el intermediario glicolítico *gliceraldehído 3-fosfato* y *fructosa 6-fosfato*. L-lactato es el producto final de ambas vías metabólicas. Además, la glucosa puede tomar otras vías cuantitativamente menos significativas de metabolismo o puede ser almacenada como glicógeno.

Glicólisis.

La glicólisis es la secuencia de reacciones metabólicas que convierten glucosa en piruvato y luego en L-lactato en el citosol de las células humanas, sin requerimiento de oxígeno. En el último paso de la glicólisis, piruvato es reducido a L-lactato en el citoplasma por LDH mientras que NADH es oxidado a NAD⁺. La regeneración citosólica de NAD⁺ por LDH es obligatoria para que la glicolisis continúe, dado que

NAD⁺ es necesario para la reacción glicolítica que convierte *gliceraldehído 3-fosfato* en *1,3-bifosfoglicerato*.

Vía de pentosa fosfato.

El metabolismo de la glucosa a través de la vía de pentosa fosfato ocurre en el citoplasma y produce NADPH y *ribosa 5-fosfato*. NADPH es requerida para la síntesis de ácidos grasos y esteroides y para el mantenimiento de glutatión reducido, protegiendo las células de lesión oxidativa. La ribosa 5-fosfato es una pentosa esencial para la síntesis de nucleótidos como los encontrados en *ácidos desoxirribonucleico* y *ribonucleico* (DNA y RNA respectivamente).

Figura 13. Conexión entre la vía de pentosa fosfato e intermediarios glicolíticos

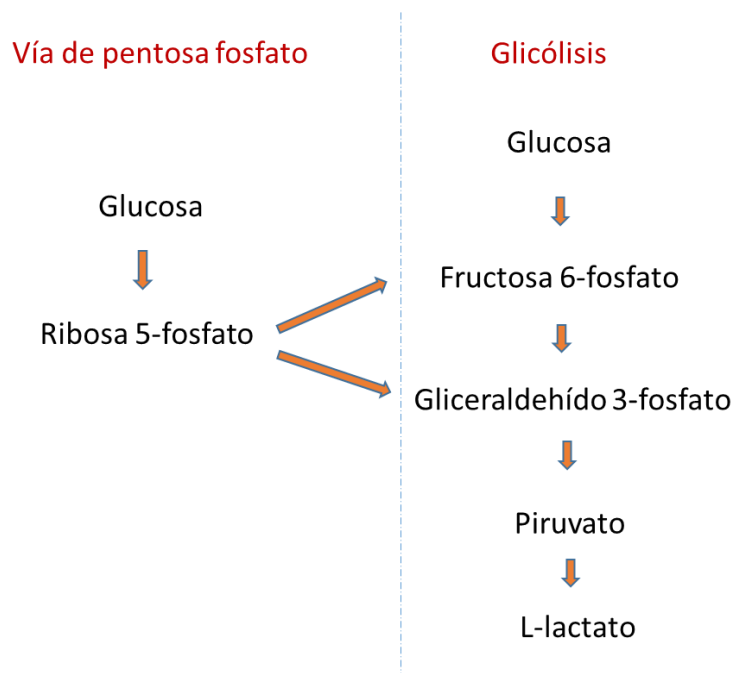
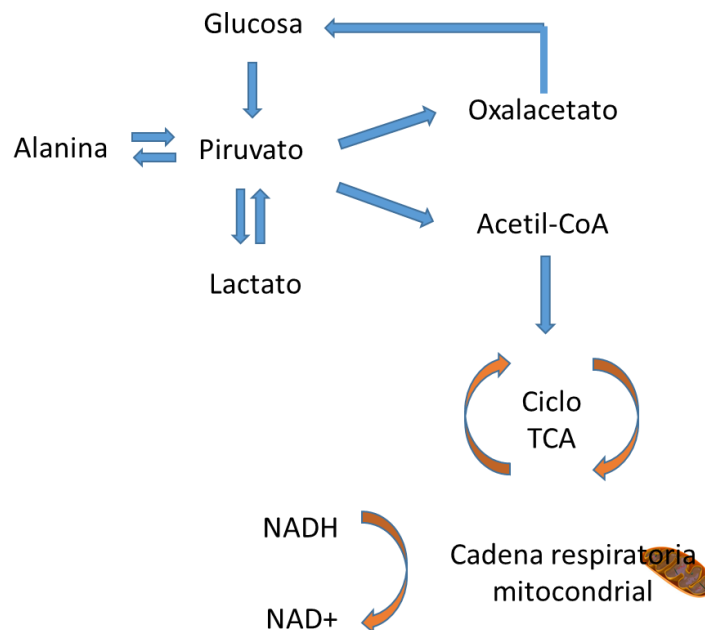


Figura 14. Resumen de la síntesis de lactato.



Adaptado de Mitochondrion. 2014 Jul;17C:76-100

Vías metabólicas involucradas en la eliminación de L-lactato

La oxidación de L-lactato en piruvato por LDH en el citosol es el primer paso para la remoción metabólica de L-lactato. El mecanismo de la transferencia de piruvato desde el citosol hasta la matriz mitocondrial no es bien entendido, pero se conoce la participación de dos proteínas: MPC1 y MPC2, identificadas recientemente como fundamentales para este proceso.

Dentro de la red mitocondrial el piruvato puede ser sustrato de dos enzimas, el complejo de *piruvato deshidrogenasa* (PDH) y la *piruvato carboxilasa*, siendo dirigido respectivamente a la vía oxidativa para generar ATP o a la gluconeogénesis para generar glucosa endógena.

Para seguir la ruta oxidativa, el complejo PDH transforma piruvato en acetil-coenzima A (CoA), acto seguido ingresa acetato al ciclo del ácido tricarboxílico (ATC). Para iniciar la vía gluconeogénica, la enzima piruvato carboxilasa cataliza la conversión de piruvato en oxalacetato. Como la depuración metabólica de lactato toma lugar vía oxidación de piruvato, las alteraciones adquiridas o congénitas de esas dos vías metabólicas puede resultar en acumulación de L-lactato (10).

Metabolismo oxidativo de piruvato.

La oxidación de piruvato a dióxido de carbono para generar energía requiere la participación del complejo PDH, el ciclo del ácido tricarboxílico, y la cadena respiratoria para producir ATP en una reacción que consume oxígeno: fosforilación oxidativa de *adenosin difosfato* (ADP). La enzima PDH es un complejo multiproteínico que cataliza la decarboxilación oxidativa irreversible de piruvato para producir acetil-CoA en la red mitocondrial, mientras que NAD⁺ es reducida a NADH. Como resultado, entra acetato al ciclo del ácido tricarboxílico, siendo metabolizado a dióxido de carbono mientras se generan NADH y *flavina adenina dinucleótido reducida* (FADH₂). NADH y FADH producidos en el ciclo del ácido tricarboxílico y otras vías metabólicas incluyendo glicólisis, β-oxidación de ácidos grasos y oxidación de cuerpos cetónicos, son reoxidados en la membrana mitocondrial interna suministrando equivalentes reducidos que son transportados a lo largo de los componentes de la cadena respiratoria para alcanzar al final oxígeno molecular, generando agua (22).

El transporte de equivalentes reducidos a través de la cadena respiratoria aporta la energía que es empleada para la generación de ATP vía fosforilación oxidativa de ADP. La cadena respiratoria consiste de cuatro complejos multiproteínicos (I-IV) y dos transportadores de electrones móviles, *Citocromo c* y *Coenzima Q* o *ubiquinona/ubiquinol* (forma reducida). Excepto para citocromo c que es localizado en el espacio intermembrana, todos los componentes de la cadena respiratoria son organizados en la membrana mitocondrial interna. Cada electrón transportado

representa una pareja redox. El complejo I (*NADH-Ubiquinona oxidoreductasa*) cataliza la transferencia de equivalentes reducidos desde NADH a Ubiquinona (*Coenzima Q*). El complejo II (*Succinato-ubiquinona oxidoreductasa*) es un componente del ciclo del ácido tricarboxílico (*succinato deshidrogenasa*) y transporta electrones desde succinato a coenzima Q10. El complejo III (*citocromo bc1 o ubiquinolcitocromo c reductasa*) entrega electrones de ubiquinol, la forma reducida de coenzima Q10, a citocromo c. El complejo IV (*citocromo c oxidasa*) transfiere electrones de citocromo c a oxígeno, proceso mediante el cual se produce agua.

En los complejos I, III y IV, el transporte de electrones a través de los componentes de la cadena respiratoria está asociado con bombeo de protones desde la matriz mitocondrial al espacio intermembrana. No hay translocación de protones en complejo II. La acumulación de protones en el espacio intermembrana hace este lado de la membrana más positivamente cargada que el lado de la matriz y por tal razón, la reacomodación de protones establece un gradiente de carga y un gradiente de protones que representa una forma de potencial electroquímico de energía.

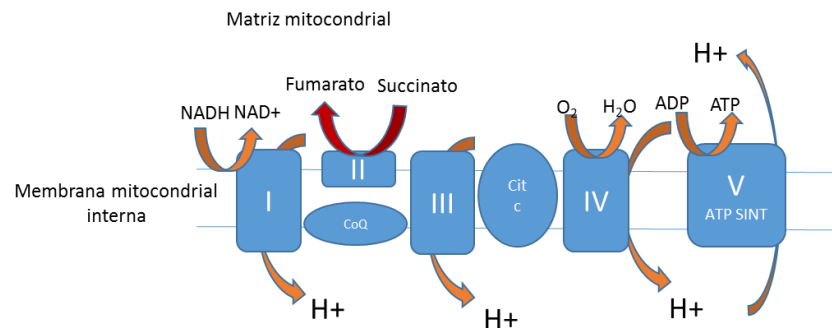
La teoría quimio-osmótica establece que el potencial electroquímico de energía creado por la translocación de protones acoplados al flujo de electrones es usado para dirigir la síntesis de ATP. La unión de ADP al complejo IV o ATP sintetasa induce el flujo de protones atrás del canal intermembrana al interior de la matriz mitocondrial a través del canal de protones en el complejo V, liberando la energía contenida en el gradiente electroquímico y desencadenando la formación de ATP vía fosforilación de ADP.

La caída en el potencial de energía electroquímico permite más flujo de electrones a través de la cadena respiratoria y la reducción de oxígeno en agua. Si se desacoplan las proteínas que se encuentran en la membrana mitocondrial interna

se provoca una fuga de protones, evitando el establecimiento de un gradiente de protones de magnitud suficiente para sostener la formación de ATP (23).

A diferencia de la glicólisis, la síntesis de ATP vía fosforilación oxidativa de ADP es asociada con consumo de oxígeno y consecuentemente la hipoxia disminuye la síntesis mitocondrial de ATP a partir de oxidación de sustratos, incluyendo cetonas, glucosa, cuerpos cetónicos y ácidos grasos. Adicionalmente, la alteración congénita o adquirida del complejo PDH, del ciclo del ácido tricarboxílico y de la cadena respiratoria, inhibe la síntesis de ATP a partir de oxidación de sustratos. Bajo estas circunstancias, las células se convierten en dependientes de la glicólisis, una vía anaeróbica para la producción de ATP, y L-lactato es acumulado a través de la reducción de piruvato por NADH catalizada por LDH (10).

Figura 15. Cadena respiratoria mitocondrial



Modificado de Mitochondrion. 2014 Jul;17C:76-100

Gluconeogénesis

L-lactato puede ser usado para sintetizar glucosa endógena vía gluconeogénesis; esta vía constituye la mayor ruta de metabolismo del lactato. En la red mitocondrial el piruvato es carboxilado en oxalacetato por la enzima piruvato decarboxilasa. Sobre el oxalacetato mitocondrial puede actuar la isoenzima mitocondrial de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, siendo transformado en fosfoenolpiruvato que es

transferido al citoplasma, donde la vía gluconeogénica continúa. Alternativamente, el oxalacetato mitocondrial puede ser transportado al citosol y convertido en fosfoenolpiruvato por la isoenzima citosólica fosfoenolpiruvato carboxiquinasa.

Metabolismo de D-lactato.

Las fuentes de D-lactato en humanos proceden de la dieta: ingesta de algunos alimentos como leche agria, yogurt, manzanas, tomates, cerveza, encurtidos, melaza y vinos, además de la fermentación bacteriana de carbohidratos no digeridos en el tracto gastrointestinal.

Existe producción endógena de D-lactato, formado a partir de metilglioxal a través del sistema glioxalasa. Durante la glicólisis se producen de forma continua metilglioxal. Adicional a esto, la administración exógena de algunos compuestos puede constituir una fuente de D-Lactato como el lactato sódico, lactato de Ringer, algunas soluciones de diálisis peritoneal y la administración de propilenglicol.

Los Humanos sanos tienen adecuada capacidad de eliminar el D-Lactato exógeno, fundamentalmente mediante la oxidación a piruvato; aunque una cantidad puede ser eliminada a través de eliminación renal. Tras la administración de DL-Lactato, hay un significativo y prolongado incremento en la razón de cuerpos cetónicos (β -hidroxibutirato/acetoacetato), sugiriendo oxidación mitocondrial de D-Lactato a piruvato. En voluntarios sanos, la ingestión aguda o crónica de DL-Lactato (racémico), resulta en un incremento transitorio de los niveles plasmáticos de D-lactato pero no se produce acumulación. Pacientes que reciben soluciones de diálisis peritoneal que contienen D-lactato no muestran tampoco acumulación pese a carecer de eliminación renal, sugiriendo metabolismo (10).

4.5 TRANSPORTE INTRACELULAR E INTERCELULAR DE LACTATO

La asociación entre el metabolismo aerobio y la vía glicolítica ha tenido un interés creciente en la fisiología del ejercicio, bioquímica y metabolismo. Descubrimientos clave en este sentido fueron expuestos en la primera parte de este capítulo, citando a *Meyerhof, Hill, Lupton y Huckabee*. Sin embargo, con la disponibilidad de nuevas tecnologías ha sido posible obtener información que ha permitido interpretar datos sobre el metabolismo y utilización de lactato a través de nuevas vías. De hecho, hoy es posible pensar que junto con la glucosa y el glucógeno, diversos tejidos movilizan lactato, un producto glicolítico que puede ser usado dentro de las células o transportado a través del intersticio y la vasculatura a otras células adyacentes o distantes para su utilización.

Consistente con la hipótesis de transporte de lactato, resultado de modelos murinos, caninos y humanos, se ha establecido que el lactato es un sustrato oxidable cuantitativamente significativo y un precursor gluconeogénico; razón por la cual el metabolismo en diversos tejidos es coordinado, especialmente durante ejercicio físico intenso cuando la estimulación simpática de la glicogenolisis muscular y el reclutamiento de fibras musculares glicolizadoras rápidas causan un gran flujo de lactato. Además, se han reconocido funciones del lactato como regulador del estado redox celular por intercambio o conversión en su análogo oxidado piruvato, a través de lactato deshidrogenasa (LDH)(24).

En esta propuesta de efectos autocrinos, paracrinos y endocrinos, el lactato puede ser una importante molécula de señalización. Brooks, propone el término "lactohormona".

El reconocimiento de que existen movilizaciones intra e intercelulares de lactato y de sus consecuencias metabólicas condujo al modelo de integración denominado transporte intercelular de lactato (*Cell-Cell lactate shuttle*) (24-25).

La diferencia conceptual derivada del modelo de transporte intra e intercelular de lactato con respecto a la aproximación clásica radica en que no es posible asumir que la generación de lactato durante ejercicio físico sea consecuencia de condiciones hipóxicas. Brooks y colaboradores han encontrado que el lactato es producido y utilizado por el músculo en condiciones de reposo y ejercicio bajo condiciones completamente aeróbicas. Especialmente en ejercicio intenso, el lactato es oxidado activamente durante todo el tiempo, contribuyendo a la remoción del mismo en cantidad aproximada de 70-80%, el porcentaje restante es predominantemente transformado en glucosa mediante gluconeogénesis (25).

El músculo esquelético activo produce y emplea lactato como sustrato energético; mucho del lactato formado en las fibras glicolíticas es metabolizado en la misma célula o captado por fibra adyacente y oxidado también. Dado que el lactato es más reducido que el piruvato, la captación y oxidación afecta el balance redox celular, promoviendo el flujo y traduciéndose en eventos de señalización celular (26).

La difusión de lactato y el transporte facilitado ocurren a favor de gradientes de concentración. Esos gradientes son establecidos por oxidación y gluconeogénesis. EL transporte facilitado de lactato es realizado por la familia de transportadores monocarboxilato (MCTs) que son diferencialmente expresados en células y tejidos (24). El transportador mitocondrial lactato/piruvato, se encuentra vinculado a la enzima LDH y constituyen el sistema de oxidación de lactato, encargado del metabolismo del mismo en condiciones aeróbicas, a su vez, estableciendo gradientes que favorecen su el transporte inter e intracelular (26).

La glucólisis acompañada por oxidación de lactato al interior de las células permite altas tasas de flujo y mantenimiento del balance redox en los compartimentos mitocondrial y citosólico. La presencia de transporte intra e intercelular de lactato permiten considerar que la glicólisis y el metabolismo oxidativo deben ser vistos de

forma integral como un proceso complementario y no alternativo, porque el lactato, producto del primero es sustrato del segundo (24).

Producción y utilización de lactato en tejidos específicos.

Corazón.

Múltiples estudios han evidenciado oxidación mitocondrial de lactato en el corazón. En 1988, Gertz describió por primera vez el incremento en el consumo de lactato por las fibras musculares cardíacas durante ejercicio moderado en humanos. Posteriormente mediante análisis a través de trazadores radiomarcados administrados en la circulación coronaria se detectó su incorporación y utilización como sustrato energético. De forma adicional se evidenció compartimentalización del metabolismo, con liberación de la célula de lactato producto de la glicólisis e incorporación de lactato extracelular como energía potencial preferencial (25). Para que esta energía sea efectivamente empleada es necesaria la conversión de lactato a piruvato en el interior del retículo mitocondrial, proceso posible gracias a la presencia de LDH y del transportador MCT1.

Neuronas.

Aunque el tejido nervioso no es el principal lugar de remoción de lactato las neuronas tienen la capacidad de utilizar lactato como sustrato energético. Además, existe evidencia de transporte intercelular de lactato en el cerebro demostrado en el transporte astrocito -neurona.

Se ha demostrado que células granulosas de la mitocondria son capaces de oxidar lactato directamente, así como la presencia de mLDH en el compartimento interno mitocondrial por análisis inmunológicos. Hashimoto y colaboradores documentaron el complejo de oxidación de lactato, modelo actual de oxidación de lactato por la mitocondria, y transporte intracelular de lactato en cerebro de roedores, en especial en el hipocampo, tálamo y corteza.

Músculo esquelético.

El músculo esquelético es el principal sitio de producción de lactato y remoción de lactato en el organismo. En ejercicio, el lactato es liberado al torrente sanguíneo después de un periodo de tiempo, un cambio se presenta y el músculo empieza a consumir lactato como fuente de energía. Esta situación ocurre de forma principal en fibras musculares tipo I y IIa, donde el destino del lactato es oxidación; en otros tipos de fibras musculares la principal ruta de eliminación es gluconeogénesis.

Durante ejercicio submáximo sostenido, cuando las concentraciones de lactato se ubican sobre los valores basales, se establece un gradiente favorable para su captación y utilización. Este proceso es regulado por la tasa metabólica muscular, el pH intra y extracelular, el flujo sanguíneo y el nivel de entrenamiento.

Al igual que en el corazón y en el cerebro, existe evidencia del complejo de oxidación de lactato en la mitocondria del músculo esquelético (25).

Pulmón

En humanos sanos, el intercambio de L lactato a través el pulmón es muy pequeño con diferencias arterio - venosas cercanas a cero. Este órgano en condiciones normales no es un lugar de producción significativa de lactato, como tampoco es un consumidor. No obstante, la liberación neta de lactato por el pulmón ha sido observada en una variedad de alteraciones patológicas como sepsis, tuberculosis y carcinoma pulmonar. En el caso de lesión pulmonar aguda, la liberación de L-lactato se correlaciona con la severidad del compromiso.

Células sanguíneas

Los neutrófilos y los linfocitos T utilizan glucosa para producir ATP vía glicólisis, liberando lactato. La activación celular posterior a un estímulo inmunológico provoca

un marcado incremento en la tasa de producción de lactato. En esas células, el metabolismo de la glucosa puede derivar a la vía de la pentosa fosfato para producir ribosa 5-fosfato, un intermediario esencial para soportar un proceso de rápida división celular. EL exceso de ribosa 5-fosfato puede ser convertido a intermediarios de la glicólisis que son metabolizados a L-lactato. Las plaquetas humanas también producen lactato (10).

Hígado

El hígado constituye un órgano de extracción de lactato. En humanos sanos en etapa postabsortiva, se presenta consumo de L-lactato para producir glucosa. EL lactato es un precursor principal para la síntesis de glucosa durante el ayuno en pacientes obesos. Tras 5 6 semanas de restricción calórica aproximadamente la mitad de la glucosa generada es derivada de lactato y el hígado contribuye aproximadamente con el 55% de la síntesis.

En humanos sanos, la insulina suprime y la epinefrina favorece la producción de glucosa a partir de L-lactato. Durante ejercicio, la captación de lactato hepatoesplénica y el nivel de glucosa obtenido a nivel de la vena hepática, indican que la producción de glucosa se incrementa en respuesta al ejercicio (10).

El hígado sano posee una ingente reserva funcional, permitiendo resecciones hepáticas del 50% sin inducir cambios en la concentración plasmática de L-lactato ni en la producción normal de glucosa. Por el contrario en pacientes con insuficiencia hepática aguda secundaria a intoxicación por acetaminofén se presenta un gran incremento en ayuno de la concentración de lactato y gran captación muscular por el músculo esquelético, sugiriendo una respuesta compensatoria frente a la disminución de la función hepática. El metabolismo del lactato también está alterado en la insuficiencia hepática crónica; en esos pacientes el pico de lactato tras administración oral de glucosa ocurre después y es más sostenido que en controles sanos. Se ha demostrado un incremento en la vida

media del lactato en pacientes con cirrosis hepática cuando se comparan con pacientes sin enfermedad hepática, debido a alteración en la función del hepatocito o diversión portal (10).

Es necesario aclarar que no todas las determinaciones de lactato en ayuno en pacientes con enfermedad hepática son anormales, pero la presencia de hiperlactatemia si constituye un marcador pronóstico en pacientes con enfermedad hepática avanzada.

Riñón.

De forma idéntica al hígado, el riñón emplea L-lactato para sintetizar glucosa. En 1966 se observó que la concentración de glucosa en sangre venosa renal excedía la arterial, sugiriendo gluconeogénesis. Además, la tasa de producción renal de glucosa fue inversamente proporcional al pH arterial y directamente relacionado con la tasa de producción renal de amonio.

En humanos sanos con acidosis metabólica inducida exógenamente, la liberación neta de glucosa en la vena renal se correlaciona con la severidad de la acidosis, sugiriendo que la gluconeogénesis hepática puede ser activada para disponer esqueletos de carbono de aminoácidos utilizados para generar amonio en respuesta a la acidosis (10).

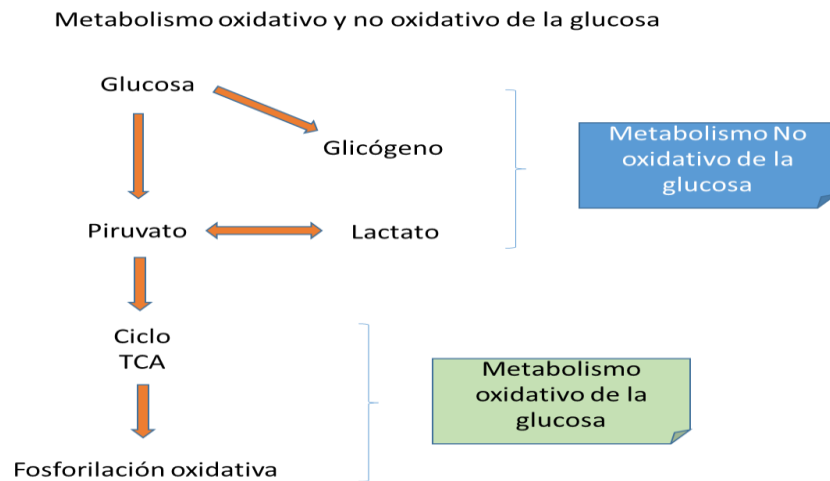
En humanos sanos en etapa postabsortiva, la producción renal de glucosa representa aproximadamente el 25% de la producción sistémica de glucosa, y se ha estimado que el lactato es el principal precursor.

Tejido adiposo.

En voluntarios en etapa postabsortiva, la captación de glucosa por el tejido adiposo subcutáneo abdominal es fraccionada para proveer glicerol alrededor de 25% y 30%

para la producción de lactato, siendo este último liberado desde el tejido adiposo. No se ha demostrado captación ni utilización de lactato por el tejido adiposo.

Figura 16. Metabolismo oxidativo y no oxidativo de la glucosa



Modificado de Mitochondrion. 2014 Jul;17C:76-100

Integración de la glucólisis con el metabolismo oxidativo.

4.6 EVALUACION DEL LACTATO EN EL CONTEXTO CLÍNICO

Etiologías de elevación del lactato.

Existe gran variedad de condiciones fisiológicas y fisiopatológicas que pueden conducir a hiperlactatemia. Entre ellas, el choque séptico sobre el que se ha enfocado la literatura con mayor profundidad; sin embargo, además de los otros estados de choque o bajo flujo, existen causas independientes de estados de hipoperfusión tisular que pueden conducir a hiperlactatemia. Se enumeraran a continuación, seguido de la descripción de la situación clínica y su interpretación fisiológica.

Sepsis y choque séptico.

EL choque séptico es frecuentemente relacionado con alteración en la función macrocirculatoria con alteración de la resistencia vascular sistémica e hipotensión arterial, y alteración en la función microcirculatoria con disminución en la extracción y utilización de oxígeno y sustratos por los tejidos periféricos. Los niveles de lactato se han propuesto como marcadores útiles de hipoperfusión y pueden servir como objetivo de reanimación en pacientes con sepsis y choque séptico.

El valor pronóstico del lactato ha sido investigado tanto en mediciones aisladas como seriadas, reconociendo mayor valor a determinaciones repetidas. *Shapiro* y colaboradores encontraron correlación estrecha entre lactatemia en la admisión y mortalidad en pacientes con diagnóstico de sepsis. En esta investigación se evaluó el valor pronóstico de valores crecientes de lactato en el momento de la ingreso, encontrando que niveles de 0 -2.4, 2.5 -3.9 y mayor a 4 mmol/L fueron asociados con mortalidades de 4.9% (95% CI: 3.5% - 6.3%), 9.0% (95% CI: 5.6% - 12.4%) y 28.4% (95% CI: 21% - 36%) respectivamente (27). El hallazgo de pacientes con lactatemia inferior a 2.5 mmol/L o 4.0 mmol/L según diferentes evaluaciones en las primeras 24 horas de admisión se relacionó con mejores desenlaces clínicos en comparación con quienes tuvieron persistencia de lactatos mayores a estos umbrales (28).

La evaluación mediante determinaciones seriadas se ha propuesto como aproximación a varias intervenciones terapéuticas, sugiriendo su normalización como un objetivo de tratamiento.

Choque cardiogénico, obstructivo y hemorrágico.

La utilidad del lactato en el choque cardiogénico no ha sido evaluada tan extensamente como en otros tipos de choque, sin embargo la insuficiencia cardiaca postoperatorio de cirugía cardiovascular complicada con choque han evidenciado acentuada elevación en el lactato sanguíneo, primariamente relacionado con

incremento en la producción tisular y no con disminución en su eliminación. En pacientes con choque cardiogénico que necesitan soporte con oxigenación de membrana extracorpórea se ha encontrado como un marcador útil en la predicción de mortalidad. En choque cardiogénico post infarto agudo de miocardio con elevación segmento ST, la ausencia de disminución inefectiva en la depuración de lactato (<10%) predice pobre probabilidad de supervivencia. En casos de falla ventricular derecha, el hallazgo de una concentración de lactato mayor a 2 mmol/L incrementa la mortalidad de forma independiente a la condición hemodinámica macrovascular (28).

En choque hemorrágico se ha identificado una correlación entre lactato y la deuda de oxígeno acumulada en el tiempo tanto en modelo experimental canino como en humanos postrauma (13).

Estado post-reanimación.

La isquemia que se presenta debido a la ausencia de flujo sanguíneo durante el paro cardíaco, así como la respuesta inflamatoria resultante de la lesión por isquemia – reperfusión, son responsables de la elevación inicial en lactato. La etiología de una elevación persistente en el tiempo puede involucrar persistencia de respuesta inflamatoria con hipoxia tisular secundaria, fundamentalmente por disfunción microcirculatoria y subcelular (mitocondrial); o, alteración en la función macrocirculatoria por aturdimiento cardíaco y choque cardiogénico o por persistencia de la causa original responsable del paro.

En una cohorte de pacientes post reanimación, se encontró que la combinación entre lactato inicial y la necesidad de soporte hemodinámico farmacológico inmediato estratifica los pacientes prediciendo probabilidad de muerte. Los pacientes con lactato inicial inferior a 5 mmol/L tuvieron mortalidad de 39% mientras que para lactatemia mayor a 10 mmol/L la mortalidad fue 92% (29). Además, la

capacidad de eliminar el lactato en el periodo post reanimación es un predictor de incremento en la probabilidad de supervivencia (30).

Trauma.

La hipoperfusión, relacionada con hipovolemia, es frecuente en pacientes traumatizados. Mientras el seguimiento de signos vitales (aproximación macrovascular) es útil para el diagnóstico y clasificación del choque, su normalidad no excluye definitivamente hipoperfusión. La elevación de lactato ha sido propuesta para identificar pacientes con presentación clínica aparentemente normal pero que pueden cursar con una condición de choque en apariencia compensado pero con alteración en la relación aporte – consumo de oxígeno.

Al igual que en la sepsis y el estado post-reanimación, el lactato en el momento de la admisión ha sido identificado como alto en los no sobrevivientes comparados con sobrevivientes a politraumatismo o hemorragia aguda. Una investigación reportó una sensibilidad de 84% y una especificidad de 86% para muerte cuando el lactato era mayor a 4 mmol/L en pacientes con trauma de tórax (31). El grado de elevación en el lactato se correlaciona estrechamente con el riesgo de alteración en la función de múltiples órganos (Síndrome de disfunción multiorgánica) y supervivencia tras trauma; la disminución en el tiempo de la concentración de lactato se ha planteado como un objetivo terapéutica.

Convulsiones.

Las convulsiones dependiendo del tipo, pueden resultar en una profunda elevación de lactato. La elevación en este escenario es transitoria, y debe realizarse seguimiento para garantizar que sea así, excluyendo otras situaciones que puedan inducir confusión. Una vez la convulsión resuelve, la producción de lactato se detiene y la concentración plasmática se reduce rápidamente en un tiempo esperado entre 1 y 2 horas (28).

Actividad muscular excesiva.

Los niveles de lactato se incrementan excesivamente durante el ejercicio intenso, situación fundamentalmente relacionada con metabolismo anaeróbico, aunque como se ha mencionado, esta aproximación es discutible. *Siegel* y colaboradores encontraron elevación de lactato en niveles entre 1.1 y 11.2 mmol/L en el 95% de atletas de maratón que sufrieron colapso (33).

La elevación de lactato en el contexto de crisis asmática es secundaria parcialmente por un excesivo trabajo muscular. No se ha identificado relación con progresión a insuficiencia respiratoria ni con mortalidad. Los β -agonistas empleados para el tratamiento de crisis asmática participan también en el incremento de la concentración de lactato dada la estimulación adrenérgica excesiva responsable de inducción de glucólisis.

Isquemia regional.

El reconocimiento temprano de isquemia mesentérica es difícil; la elevación de lactato tiene una sensibilidad de 96% y especificidad de 38% para este fin. Además de utilidad diagnóstica tiene valor pronóstico dada su asociación con incremento en la mortalidad. En casos de dolor abdominal con sospecha de isquemia mesentérica, las mediciones seriadas de lactato son una guía útil para la aproximación diagnóstica, dado que el lactato, en módulos animales ha mostrado elevación tras 1 hora de inducción de isquemia intestinal. Otras condiciones como peritonitis bacteriana y pancreatitis aguda, entre otras, se relacionan con incremento en la concentración de lactato; se debe a esto su baja especificidad.

En otros modelos de isquemia regional como síndrome compartimental, se ha identificado similar utilidad diagnóstica.

Quemaduras

La elevación de lactato en pacientes quemados se ha relacionado con respuesta inflamatoria sistémica en los grandes quemados (> 25% superficie corporal quemada) y secundario a hipoperfusión y anaerobiosis secundaria en el contexto de choque hipovolémico y distributivo.

En pacientes quemados, el lactato se ha encontrado un fuerte predictor de mortalidad. La determinación inicial de lactato es un parámetro útil para discriminar sobrevivientes de no sobrevivientes. La aproximación mediante depuración de lactato (disminución), ha sido también de utilidad para indicar reanimación exitosa y probabilidad de supervivencia (28)

En los pacientes con lesión por inhalación, puede presentarse hiperlactatemia por diferentes mecanismos. Primero, por el desarrollo de una lesión pulmonar aguda; y segundo, por la inhalación de monóxido de carbono o cianuro (28).

Cetoacidosis diabética.

Es frecuente la asociación entre cetoacidosis diabética e hiperlactatemia; sin embargo, a diferencia de otros escenarios clínicos no tiene relación con desenlaces adversos.

Una cohorte de 68 pacientes con cetoacidosis diabética encontró que el 40% de los pacientes presentaron una concentración de lactato mayor a 4 mmol/L. No se encontró en este estudio una correlación entre lactato y tiempo de estancia en cuidado intensivo o mortalidad.

Se presentan una correlación positiva entre lactatemia y glicemia y negativa entre lactato y niveles de tiamina (28). La elevación de lactato en cetoacidosis diabética no tiene en principio relación con hipoperfusión, salvo aparición de otras condiciones intercurrentes como sepsis o hipovolemia.

Deficiencia de tiamina.

La tiamina funciona como un cofactor de múltiples enzimas celulares, entre las que se encuentra la piruvato deshidrogenasa y la α -cetoglutarato deshidrogenasa, componentes esenciales para el ciclo del ácido tricarbóxico y el metabolismo aeróbico de carbohidratos.

En ausencia de tiamina, predomina el metabolismo anaeróbico y se incrementa la producción de lactato. El desarrollo de hiperlactatemia en suero y en líquido cefalorraquídeo se ha demostrado clínicamente en pacientes con déficit de tiamina.

Factores de riesgo para deficiencia de tiamina, incluyen estados de deficiencia nutricional como en alcoholismo, enfermedad hepática crónica, hiperémesis gravidarum, anorexia y cirugía de derivación gástrica (bariátrica) (28).

La elevación de lactato en este contexto no tiene una correlación con morbilidad y mortalidad mayor que la representada por la condición nutricional subyacente. Se debe sospechar esta condición en pacientes con hiperlactatemia sin una etiología identificada, el tratamiento de suplencia es sencillo y resuelve rápidamente la alteración metabólica.

Malignidad

La mayoría de los pacientes que se presentan con elevación de lactato relacionada con cáncer, son pacientes con leucemia o linfomas de rápida progresión, con frecuencia con compromiso hepático.

La fisiopatología es pobremente entendida, pero es probable que la tasa metabólica incrementada en las células tumorales requiere la sobreexpresión de enzimas glicolíticas, alteración en la función mitocondrial y disminución en la depuración hepática. La deficiencia de tiamina en el contexto de síndrome anorexia-caquexia representa también una posibilidad etiológica.

Alteración en la función hepática.

El hígado es el órgano primariamente responsable de la depuración de lactato, por lo que en presencia de alteración significativa en su función la captación y metabolismo hepático de lactato se disminuyen significativamente.

Debe tomarse con precaución la interpretación de hiperlactatemia en pacientes con enfermedad hepática, pues no puede atribuirse solamente a disminución en la depuración sin excluir otras causas.

Errores innatos del metabolismo.

En casos infrecuentes de presentación en población pediátrica, la elevación de lactato puede estar explicada por esta etiología. Las alteraciones genéticas involucradas pueden causar problemas en diferentes pasos metabólicos incluyendo gluconeogénesis, piruvato deshidrogenasa, ciclo del ácido tricarboxílico y cadena respiratoria (28).

Biguanidas (Metformina)

Una de las primeras biguanidas, fenformina, debió retirarse del mercado en 1976 por la presentación frecuente de hiperlactatemia. La metformina es actualmente la única biguanida de aplicación clínica en el tratamiento de la diabetes mellitus, síndrome metabólico y otras condiciones como ovario poliquístico.

El mecanismo propuesto para la hiperlactatemia relacionada con metformina incluye inhibición de gluconeogénesis y alteración en la función mitocondrial. A pesar de los reportes y series de casos existentes, la relación clínica entre metformina y elevación en la concentración de lactato continúa siendo controversial. Recientemente, un meta-análisis de Cochrane concluyó que no hay un incremento en el desarrollo de hiperlactatemia entre pacientes tratados y no tratados con metformina. Sin embargo, los hallazgos de este estudio pueden reflejar uso en

condiciones específicas y no contextos reconocidos de riesgo como sobredosis, insuficiencia renal o insuficiencia hepática (28).

La tasa estimada de elevación de lactato sobre 5 mmol/L es reportado por la FDA alrededor de 5 casos por 100.000 pacientes. Es necesario aclarar que los pacientes que presentan esta situación cursan con múltiples condiciones comórbidas que pueden explicar la elevación de lactato, además del tratamiento con metformina.

La hiperlactatemia secundaria a metformina en pacientes con sobredosis o insuficiencia renal requiere tratamiento con hemodiálisis (34).

Alcoholes

La asociación entre elevación de lactato y etanol puede presentarse en un escenario experimental; no obstante, una elevación clínicamente significativa es improbable en ausencia de otras alteraciones mórbidas. Los pacientes intoxicados por etanol pueden cursar con otras situaciones que incrementen en riesgo de hiperlactatemia como déficit de tiamina, convulsiones, sepsis y otros tóxicos. Otros alcoholes como propilenglicol y metanol se asocian también con hiperlactatemia (28).

Tabla 1. Etiologías implicadas con hiperlactatemia

CAUSAS DE ELEVACIÓN DE LACTATO	
CHOQUE	FÁRMACOS
Distributivo	Linezolid
Cardiogénico	Metoformina
Hipovolémico	Epinefrina
Obstructivo	Propofol
POST-REANIMACIÓN	Acetaminofén
ISQUEMIA TISULAR REGIONAL	β_2 agonistas
Isquemia mesentérica	Teofilina
Isquemia de extremidad	Inhibidores transcriptasa reversa nucleósidos
Quemados	ACTIVIDAD MUSCULAR ANAERÓBICA
Trauma	Convulsiones
Síndrome compartimental	Ejercicio intenso
Infección necrotizante de tejidos blandos	Trabajo respiratorio excesivo
CETOACIDOSIS DIABÉTICA	
TÓXICOS	DÉFICIT DE TIAMINA
Alcoholes	MALIGNIDAD
Cocaína	INSUFICIENCIA HEPÁTICA
Monóxido de carbono	ENFERMEDAD MITOCONDRIAL
Cianuro	ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Adaptado de Mayo Clin Proc. 2013 October ; 88(10): 1127–1140

4.7 APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON HIPERLACTATEMIA

En términos generales, la elevación de lactato puede ser dividida en dos categorías: casos secundarios a hipoperfusión/hipoxia y los casos en los que este mecanismo no está involucrado (35).

Los casos relacionados con hipoperfusión incluyen todas las formas de choque, el estado post-reanimación y la isquemia regional, en todos esos escenarios, la persistencia en la elevación del lactato tiene importancia pronóstica y el objetivo terapéutico fundamental es optimizar la perfusión en los tejidos afectados.

La diferenciación entre las causas posibles de hiperlactatemia es difícil en el momento de presentación inicial de un paciente. La importancia clínica, sin embargo es fundamental para la orientación terapéutica y el pronóstico. El lactato elevado en un paciente indiferenciado puede eventualmente estar asociado a incremento en mortalidad, pero la asociación varía en un rango amplio según el diagnóstico específico. Una concentración de lactato de 4 mmol/L o más significa una mortalidad hospitalaria de cero en un paciente con cetoacidosis diabética no complicada, pero puede alcanzar 75% en un paciente post-reanimación cardio-cerebro-pulmonar. Las situaciones expuestas destacan la importancia de interpretar el lactato en el contexto clínico correcto (28)

EL enfoque diagnóstico de un paciente con hiperlactatemia debe incluir la consideración de una etiología multifactorial. Muchos pacientes tiene un alto riesgo de presentar simultáneamente varias causas como déficit de tiamina y alteración en la función hepática en pacientes con choque séptico, convulsiones en el escenario de intoxicación o abuso de alcohol o intoxicación por monóxido de carbono en el escenario d quemaduras con lesión concurrente de vía aérea por inhalación de humo (28).

Teniendo en cuenta la complejidad mencionada; se hace necesaria una aproximación sistemática que permite realizar una integración fisiopatológica – clínica (medicina traslacional) que permita una evaluación diagnóstica y un planteamiento terapéutico apropiado.

La aproximación se expone en la tabla 2.

Tabla 2. Aproximación diagnóstica al paciente con hiperlactatemia.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON HIPERLACTATEMIA
EVALUACION DE HIPOPERFUSION TISULAR Y RESTAURAR ADECUADA PERFUSIÓN
Choque (distributivo, hipovolémico, cardiogénico, obstructivo, estado post-reanimación) Considerar hipoperfusión hasta probar una etiología diferente Tratamiento variable según etiología
EVALUAR ISQUEMIA TISULAR LOCAL (REGIONAL)
Isquemia mesentérica, isquemia de extremidad, quemaduras, síndrome compartimental
DETENER/REVERTIR AGENTES FARMACOLÓGICOS O TÓXICOS
Agentes farmacológicos: Linezolid, metoformina, valproato, teofilina, isocianida, etc. Tóxicos: Cocaína, alcoholes, monóxido de carbono, intoxicación por cianuro Interconsultar toxicología
CONSIDERAR DÉFICIT DE TIAMINA E INICIAR SUPLENCIA
Desnutrición u otra causa relacionada (alcoholismo) Administración de tiamina parenteral 100 - 500 mg
CONSIDERAR ACTIVIDAD MUSCULAR ANAERÓBICA
Ejercicio intenso, convulsiones, incremento trabajo respiratorio Considerar otras etiología si la depuración de lactato no es rápida
CONSIDERAR OTRAS CAUSAS
Cetoacidosis diabética Enfermedad mitocondrial Alteración en la función hepática

Adaptado de Mayo Clin Proc. 2013 October; 88(10): 1127–1140

Limitaciones del empleo del lactato en la práctica clínica

Las etiologías de hiperlactatemia posibles son diversas incluyendo relacionadas y no relacionadas con hipoxia tisular. La significancia clínica de la hiperlactatemia varía también de acuerdo a su etiología, pero fundamentalmente de acuerdo a su relación con anaerobiosis (35-36).

Los pacientes encontrados con hiperlactatemia requieren una aproximación pronta y sistemática que conduzca al diagnóstico y tratamiento. A pesar de las limitaciones existentes fundamentadas en la complejidad de la producción, metabolismo y transporte intra e intercelular de lactato, es un parámetro de laboratorio fácil de

medir en la cabecera el paciente, luego su uso diagnóstico, pronóstico y de seguimiento terapéutico debe darse dentro de una racionalidad de integración fisiopatológica individualizada, dependiente del clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. KOMPANJE E, JANSEN T, VAN DER HOOVEN B, BAKKER J. The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814–1869) in January 1843. *Intensive Care Med* (2007) 33:1967–1971
2. JANSEN T, VAN BOMMEL J, BAKKER J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: A systematic health technology assesment. *Crit care Med* (2009) 37(10): 2827-2839.
3. BAKKER J, PINTO DE LIMA A. Increased blood lactate levels: an important warning signal in surgical practice. *Crit care* (2004) 8:96-98
4. HIMWICH HE. The rol of acid lactic in living organism. *Yale J Biol Med*. Jan 1932; 4(3): 259–291
5. BASSET D. Scientific contributions of A.V. Hill: Excercise physiology pioneer. *J appl Physiol* (2002) 93:1567-1582
6. MEAKINS J, LONG C. Oxygen consumption, oxygen debt and lactic acid in circulatory failure. *J Clin Invest*. Jun 1927; 4(2): 273–293
7. HUCKABEE W. Relationships of pyruvate and lactate during anaerobicmetabolism. I. effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. *J Clin Invest*. Feb 1958; 37(2): 244–254.
8. HUCKABEE W. Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. II. exercise and formation of O₂-debt. *J Clin Invest*. Feb 1958; 37(2): 255–263

9. HUCKABEE W. relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. III. effect of breathing low-oxygen gases. *J Clin Invest.* Feb 1958; 37(2): 264–271
10. ADEVA-ANDANY M, LÓPEZ-OJÉN M, FUNCASTA-CALDERÓN R, AMENEIROS-RODRÍGUEZ E, DONAPETRY-GARCÍA C, VILA-ALTESOR M, RODRÍGUEZ-SEJAS J. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion.* 2014 Jul;17C:76-100
11. WEIL MH, BRODER G, CRAMER F. Excess Lactate: An Index of Reversibility of Shock in Human Patients. *Ann Intern Med.* 1964;60(4):711
12. WEIL MH, AFIFI A. Experimental and Clinical Studies on Lactate and Pyruvate as Indicators of the Severity of Acute Circulatory Failure (Shock). *Circulation.* 1970;41:989-1001.
13. SIEGEL J. Through a Glass Darkly: the Lung as a Window to Monitor Oxygen Consumption, Energy Metabolism, and Severity of Critical Illness. *Clin Chem.* 1990 Aug;36(8 Pt 2):1585-93.
14. CAILLE V, SQUARA P. Oxygen uptake-to-delivery relationship: a way to assess adequate flow *Critical Care* 2006, 10(Suppl 3):S4.
15. RIXEN D, SIEGEL J. Bench-to-bedside review: Oxygen debt and its metabolic correlates as quantifiers of the severity of hemorrhagic and posttraumatic shock. *Critical Care* 2005, 9:441-453

16. CROWELL JW, SMITH EE. Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1964;206:313-6.
17. DUNHAM CM, SIEGEL JH, WEIRETER L, ET AL. Oxygen debt and metabolic acidemia as quantitative predictors of mortality and the severity of the ischemic insult in hemorrhagic shock. [Crit Care Med](#). 1991 Feb;19(2):231-43.
18. JONES AE, SHAPIRO NI, TRZECIAK S, ARNOLD RC, CLAREMONT HA, KLINE JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010 Feb 24;303(8):739-46.
19. RIVERS E, NGUYEN B, HAVSTAD S, RESSLER J, MUZZIN A, KNOBLICH B, PETERSON E, TOMLANOVICH M; EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY COLLABORATIVE GROUP. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1368-77.
20. BUXTON I, LESLIE B. Chapter 2. Pharmacokinetics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination. En: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th edition. 2011.
21. RIVERS EP, ELKIN R, CANNON CM. Counterpoint: should lactate clearance be substituted for central venous oxygen saturation as goals of early severe sepsis and septic shock therapy? *No. Chest*. 2011 Dec;140(6):1408-13
22. DUKE T. Disoxia and lactate. *Arch Dis Child* 1999;81:343–350
23. MITCHELL P. Chemiosmotic coupling in oxidative and photosynthetic phosphorylation. *Biochimica et Biophysica Acta* 1807 (2011) 1507–1538

24. BROOKS G. Cell–cell and intracellular lactate shuttles. *J Physiol* 587.23 (2009) pp 5591–5600
25. BROOKS G. Lactate shuttles in Nature. *Biochem Soc Trans.* 2002 Apr;30(2):258-64
26. CRUZ RS, DE AGUIAR RA, TURNES T, PENTEADO DOS SANTOS R, DE OLIVEIRA MF, CAPUTO F. Intracellular Shuttle: The Lactate Aerobic Metabolism. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:420984.
27. SHAPIRO NI, HOWELL MD, TALMOR D, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Annals of emergency medicine.* May; 2005 45(5):524–528.
28. ANDERSEN L, MACKENHAUER J, ROBERTS J, BERG K, COCCHI M , DONNINO M. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate. *Mayo Clin Proc.* 2013 October ; 88(10): 1127–1140
29. COCCHI MN, MILLER J, HUNZIKER S, et al. The association of lactate and vasopressor need for mortality prediction in survivors of cardiac arrest. *Minerva Anesthesiol.* 2011 Nov; 77 (11): 1063-1071.
30. DONNINO MW, MILLER J, GOYAL N, et al. Effective lactate clearance is associated with improved outcome in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation.* Nov; 2007 75(2):229–234.
31. ASLAR AK, KUZU MA, ELHAN AH, TANIK A, HENGIRMEN S. Admission lactate level and the APACHE II score are the most useful predictors of prognosis following torso trauma. *Injury.* Aug; 2004 35(8):746–752.

32. LAVERY RF, LIVINGSTON DH, TORTELLA BJ, SAMBOL JT, SLOMOVITZ BM, SIEGEL JH. The utility of venous lactate to triage injured patients in the trauma center. *J Am Coll Surg.* Jun; 2000 190(6): 656–664.
33. SIEGEL AJ, JANUZZI J, SLUSS P, et al. Cardiac biomarkers, electrolytes, and other analytes in collapsed marathon runners: implications for the evaluation of runners following competition. *American journal of clinical pathology.* Jun; 2008 129(6):948–951.
34. MISBIN RI, GREEN L, STADEL BV, GUERIGUIAN JL, GUBBI A, FLEMING GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med.* Jan 22; 1998 338(4):265–266.
35. VERNON C, LE TORNEAU J. Lactic Acidosis: Recognition, kinetics, and Associated Prognosis. *Crit Care Clin* 26 (2010) 255–283
36. JAMES JH, LUCHETTE FA, MCCARTER FD, FISCHER JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet.* 1999 Aug 7;354(9177):505-8

5. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La práctica de medicina crítica involucra en un nivel central el concepto de perfusión dentro de la evaluación permanente y como objetivo terapéutico. Las estrategias de aproximación global, revisadas en el presente texto, lactato y estado ácido base, son rutinariamente empleadas. Su interpretación requiere fundamentación fisiológica sólida para evitar errores.

Con relación al estado ácido-base, se han planteado las estrategias disponibles en la actualidad: Abordaje tradicional (*Henderson-Hasselbach*), propiedades fisicoquímicas de las soluciones biológicas (*Stewart*), base exceso y una aproximación nacional a través de los hidrogeniones metabólicos. Las dos primeras permiten un enfoque etiológico con diferencias bioquímicas que han dado lugar a conflictos académicos, pero que desde el punto de vista práctico son válidas como enfoque diagnóstico y terapéutico. Las últimas son recursos de aproximación cuantitativa, más no causal.

Se ha descrito en el capítulo correspondiente a estado ácido-base y perfusión, que resulta esencial discriminar la etiología de la acidosis metabólica cuando se presenta en pacientes con hipoperfusión, esencialmente cuando el anión causal es el lactato o aniones no medidos mediante la aproximación de brecha de iones fuertes (Probablemente aniones acumulados del ciclo del ácido tricarboxílico). Otros aniones, como el caso del cloro, no se relacionan con hipoperfusión y más frecuentemente se deben a intervenciones terapéuticas con cristaloides de tipo solución salina normal (Na^+ 157 mEq/L, Cl^- 157 mEq/L, $\text{DIF}=0$ mEq/L). El análisis ácido base cuantitativo sin aproximación causal carece de sentido en la evaluación fisiológica de estados de hipoperfusión.

El lactato tiene una evolución histórica de aproximadamente 150 años, dentro de los que los últimos 50, ha estado vinculado al empleo en ejercicio y clínica,

esencialmente en pacientes críticamente enfermos. Desde el punto de vista conceptual, se destacan las revisiones y los resultados de experimentación realizados por *Huckabee*, teniendo una fuerte evaluación de la cinética del sistema lactato deshidrogenasa, logró demostrar generación de lactato durante estados hipóxicos y no hipóxicos (fundamentalmente secundarios a incremento en metabolismo de la glucosa, como en descompensaciones agudas de diabetes mellitus).

Posterior a *Huckabee*, se observa, en el marco de la evolución histórica, reduccionismo fisiopatológico con eliminación del análisis del piruvato, que desde el punto de vista de medición, resulta dispendioso y costoso, pero desde el la perspectiva fisiopatológica no debió ser apartado. Considero que la facilidad interpretativa como predictor pronóstico expuesta por *Weil* y *Affifi*, redundo en una interpretación fisiológica reduccionista que es problemática en la actualidad.

Consecuencia de esta simplificación aparecen trabajos que plantean el lactato en términos dinámicos, equívocamente denominados depuración, como herramienta terapéutica en el manejo de pacientes con sepsis. La elevación de lactato puede indicar sobrerregulación inducida por estrés (catecolaminas) de la actividad de Na^+/K^+ ATPasa en el músculo esquelético e inhibición del metabolismo oxidativo de piruvato, más que la tradicionalmente implicada hipoxia tisular. Otros mecanismos que generan confusión pueden estar presentes, como administración de lactato de Ringer como fluido de reanimación, flujo interrórganos de lactato (transporte intercelular de lactato) y retraso en el transporte desde tejidos hipoperfundidos, metabolismo diferencial de lactato entre diferentes tejidos y dilución (grandes volúmenes de reanimación). Estas interacciones no están en estado estable y dependen de la fisiopatología, tiempo y calidad de las intervenciones de reanimación en cada caso individual.

Para finalizar, el lactato se ha tomado como un problema a tratar y no como un respuesta adaptativa celular para mantener la supervivencia en condiciones

hipóxicas. La glucólisis, vía metabólica anaerobia, pese a ser cuantitativamente poco eficiente en términos bioenergéticos, permite la generación de energía para realizar las funciones celulares obligatorias, en espera de recuperación de concentración de oxígeno normal capaz de restaurar el metabolismo oxidativo. La generación de lactato, recordando a *Meakins*, refleja la capacidad de endeudamiento del organismo, pues puede trabajar provisionalmente a expensas de oxidaciones futuras.

El empleo de lactato en el contexto clínico no se desaconseja, por el contrario se reconoce utilidad en contextos como trauma con choque hipovolémico, en el que la situación pocas veces implica procesos causales de elevación de lactato diferentes a hipoperfusión. En este caso la evaluación inicial y el control en las primeras horas es menos probable que contenga elementos de confusión. Por el contrario, en pacientes críticamente enfermos, con grandes volúmenes de reanimación con cristaloides, empleo de catecolaminas para soporte hemodinámico, resistencia a la insulina e hiperglicemia por estrés y disminución en el metabolismo de lactato hepático, la interpretación amerita ser tan compleja como el mecanismos fisiopatológicos implicados.

El conocimiento derivado de transporte intra e intercelular de lactato, explorado en modelos animales y en humanos especialmente en ejercicio, ilustran la complejidad de la cinética de lactato en el organismo, representando un argumento en contra del empleo de lactato dinámico ("depuración de lactato") en el contexto clínico. Se espera que como ocurrió con los trabajos preliminares de Hill y Meyerhof en fisiología del ejercicio, la información procedente de este campo, proporcione herramientas que permitan conocer la cinética del lactato en pacientes críticamente enfermos.

Las herramientas de interpretación fisiológica del estado ácido-base seguirán siendo parte esencial dentro del manejo del paciente crítico; y, son útiles para

evaluación de la perfusión. No obstante la evaluación de un proceso fisiológico complejo necesita una aproximación multimodal, que incluya indicadores globales, pero también regionales, como uso de evaluación microvascular en lechos accesibles.

ANEXOS

CAPITULO 1

Tabla 1. Concepto de perfusión tisular en literatura médica

Concepto de perfusión en textos de fisiología general				
Año de publicación	Texto	Idioma	Referencia al concepto de perfusión	Contexto de referencia
1921	<i>Tratado de fisiología. Gley Casa editorial P Salvat</i>	Español	Ausente	-
1945	<i>Principles of human physiology. Starling. 9 Ed. Lea & Febiger</i>	Inglés	Presente	Perfusión aislada de seno carotídeo
1953	<i>Compendio de fisiología. Soula. Salvat editores</i>	Español	Presente	Líquidos de perfusión: Técnicas y fluidos para perfusión de órgano aislado. Se destaca características de los fluidos de perfusión: Presión, temperatura, oxigenación, pH y composición electrolítica
1966	<i>Physiology. Selkurt Churchill</i>	Inglés	Ausente	-
1970	<i>Human physiology. Vander</i>	Inglés	Ausente	-
1974	<i>Medical physiology. Mouncastle. 13 Ed. Mosby</i>	Inglés	Presente	Fisiología respiratoria: Relación Ventilación perfusión
1983	<i>Human physiology Schmidt – Thews. Springer - Verlag</i>	Inglés	Presente	Distribución de flujo sanguíneo regional de acuerdo a consumo de oxígeno

1987	<i>Fisiología médica contemporánea.</i> Vick. Mc Graw Hill	Español	Ausente	-
1996	<i>Tratado de fisiología médica.</i> Guyton – Hall. 9 Ed. McGraw Hill	Español	Ausente	-
2002	<i>Fisiología médica.</i> Ganong. 18 Ed. Manual Moderno	Español	Ausente	-
2003	<i>Best y Taylor.</i> <i>Bases fisiológicas de la práctica médica.</i> 13 Ed.	Español	Ausente	-
2003	<i>Fisiología humana.</i> Fox. 7 Ed Mc Graw Hill	Español	Ausente	-
2005	<i>Fisiología humana.</i> Tresguerres	Español	Ausente	-
2009	<i>Fisiología humana.</i> <i>Un enfoque integrado</i> Silverthorn Ed Panamericana	Español	Presente	Flujo de sangre
Concepto de perfusión en textos de fisiología del ejercicio				
1995	<i>Fisiología de ejercicio.</i> Lopez-Chicharro Ed. Médica Panamericana	Español	Ausente	-
Concepto de perfusión en textos de fisiología cardiovascular				
2011	<i>Physiology of the heart</i> Katz, Wolter Kluwer	Inglés	Ausente	-
Concepto de perfusión en textos de medicina crítica				
2009	<i>Critical Care</i> Civetta Wolters Kluwer	Inglés	Ausente	-
2010	<i>Critical Care Medicine: The Essentials.</i> Marini Wolters-Kluwer	Inglés	Presente	Soporte de insuficiencia circulatoria. Relación ventilación perfusión.

				No ofrece una definición del concepto
PubMed- NLM Controlled vocabulary thesaurus				
2014	MeSH (Medical subject headings)	Inglés	usente	No indizado, aparece como equivalente: Blood supply

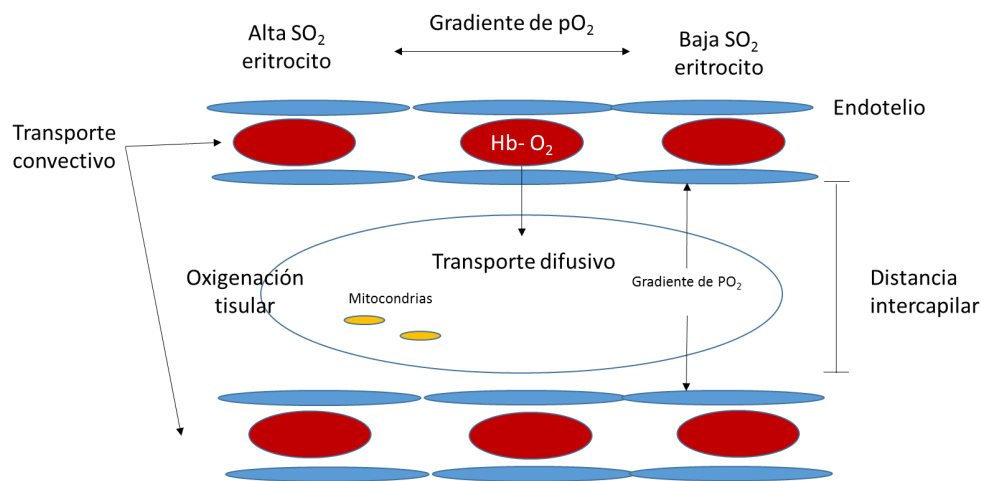
CAPÍTULO 2

Tabla 1.

Determinantes de entrega, consumo y extracción de oxígeno
Entrega de oxígeno $DO_2 = GC \times Hb \times SaO_2 \times C \times 10$
Consumo de oxígeno $VO_2 = GC \times CaO_2 - CvO_2 \times 10$
Extracción de oxígeno $EO_2 = VO_2/DO_2 = (CaO_2 - CvO_2)/CaO_2$

GC: Gasto cardiaco, HB, concentración de hemoglobina, SaO: saturación arterial de hemoglobina, C: Valor constante: Representa la cantidad de oxígeno que liga 1 g de hemoglobina, rango entre 1.34 – 1.39 ml).

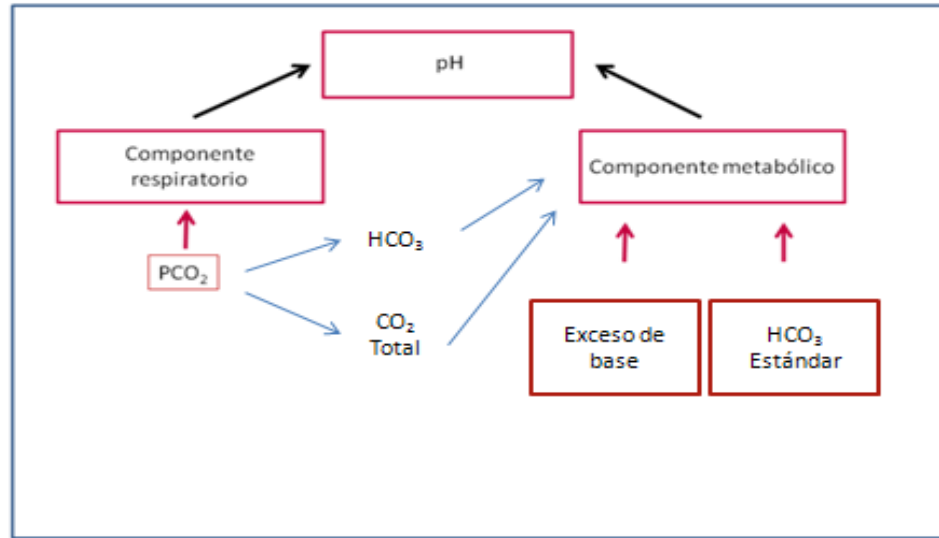
Figura 1. Representación de los mecanismos convectivos y difusivos del transporte de oxígeno



Adaptado de Intensive. Care Med 2004 Nov;30(11):1990-6.

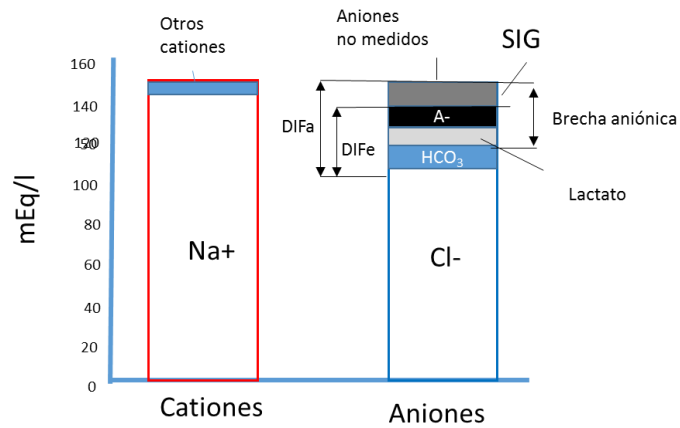
CAPITULO 3

Figura 1. Determinantes del pH plasmático desde la aproximación de *Henderson-Hasselbach*.



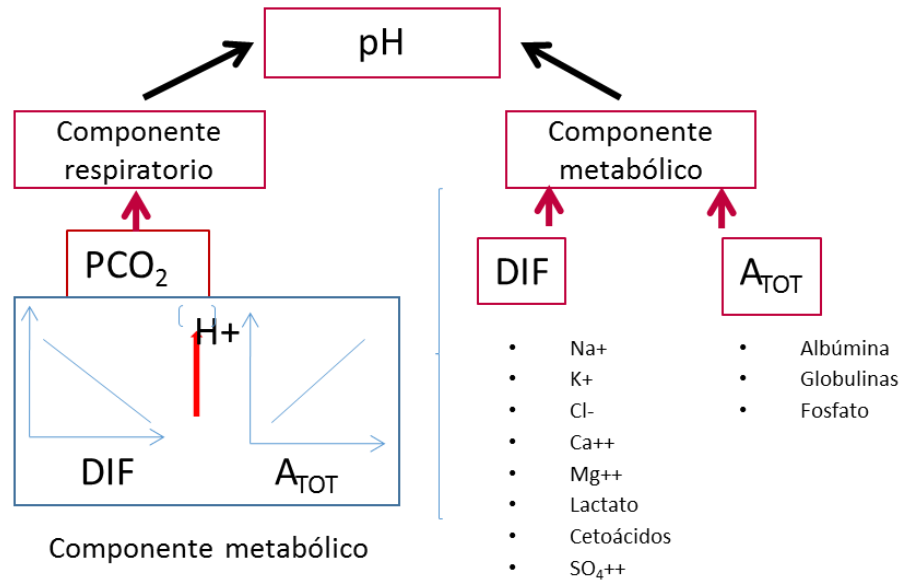
Modificado de Vet Clin Pathol. 2000;29(4):115-128

Figura 2. Balance de carga en el plasma humano



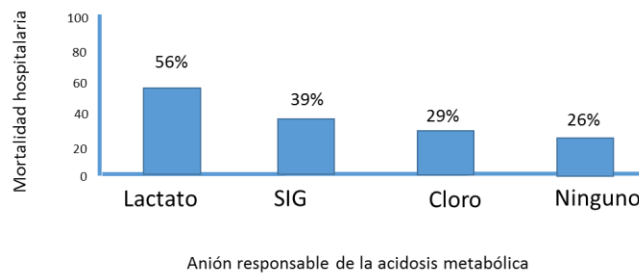
Adaptado de Crit Care. 2005 Apr;9(2):198-203

Figura 3. Variables independientes determinantes del estado ácido básico en las soluciones biológicas. Aproximación de Stewart.



Modificado de Vet Clin Pathol. 2000;29(4):115-128

Figura 4. Mortalidad hospitalaria asociada con la etiología de la acidosis metabólica.



Critical Care 2006, **10**:R22

Tabla 1 Patrones ácido-básicos observados. Perspectiva de *Henderson-Hasselbach*

Alteración	HCO ₃ (mmol/ L)	pCO ₂ (mmHg)	SBE (mmol / L)
Acidosis metabólica	< 22	= (1.5 × HCO ₃) + 8 = 40 + SBE	< - 5
Alcalosis metabólica	> 26	= (0.7 × HCO ₃) + 21 = 40 + (0.6 × SBE)	> + 5
Acidosis respiratoria aguda	= [(pCO ₂ - 40)/10] + 24	> 45	= 0
Acidosis respiratoria crónica	= [(pCO ₂ - 40)/3] + 24	> 45	= 0.4 x (pCO ₂ - 40)
Alcalosis respiratoria aguda	= [(40 - pCO ₂)/5] + 24	< 35	= 0
Alcalosis respiratoria crónica	= [(40 - pCO ₂)/2] + 24	< 35	= 0.4 x (pCO ₂ - 40)

Adaptado de Kidney Int. 2003 Sep;64(3):777-87

Tabla 2 Diagnóstico diferencial para la acidosis metabólica. Descenso de DIF

Acidosis tubular renal:	No renal
DIF urinario (Na+K+Cl) > 0	DIF urinario (Na+K+Cl) < 0
Distal (Tipo 1):	Gastrointestinal:
pH urinario > 5.5	Diarrea, síndrome de intestino corto, drenaje pancreático
Proximal (Tipo 2)	Iatrogénico:
pH urinario < 5.5/ bajo potasio sérico	

Déficit de aldosterona (Tipo IV)	Nutrición parenteral, solución salina, resinas de intercambio iónico
pH urinario > 5.5/ alto potasio sérico	

Tabla 3 Diagnóstico diferencial de la alcalosis metabólica. Incremento de DIF

Pérdida de cloro < pérdida de sodio
Alcalosis con respuesta a cloro (Concentración urinaria de Cl ⁻ < 10 mmol/L)
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Pérdidas gastrointestinales</i>: Vómito, drenaje gástrico, diarrea perdedora de cloro (adenoma vellosa). - Post empleo de diuréticos - Post hipercapnia
Alcalosis sin respuesta a cloro (Concentración urinaria de Cl ⁻ > 20 mmol/L)
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Exceso de mineralocorticoides</i>: Hiperaldosteronismo primario (Síndrome de Conn), hiperaldosteronismo secundario, síndrome de Cushing, síndrome de Liddle, síndrome de Bartter, corticoides exógenos - Uso contínuo de diuréticos
Carga exógena de sodio (> cloro)
Administración de sales que contengan sodio en ausencia de cloro (acetato, citrato), o con mayor concentración de sodio con respecto a cloro: Transfusión masiva, nutrición parenteral, expansores de volumen plasmático, lactato de Ringer
Otros
Severa deficiencia de cationes intracelulares (K ⁺ , Mg ⁺⁺)

Modificado de Crit Care. 2000;4(1):6-14

Tabla 4. Fórmulas para la determinación de ΔH^+_{T} , ΔH^+_{R} y ΔH^+_{M} .

ΔH^+_{T}	= $(10^{9-pH}) - 40^*$ o Antilog pH^{**}
ΔH^+_{R}	= $(pCO_2 \times 0,75) + 10$
ΔH^+_{M}	= $\Delta H^+_{T} - \Delta H^+_{R}$

CAPITULO 4

Figura 1. Johann Joseph Scherer (izquierda) y Rudolf Virchow (derecha) en 1849



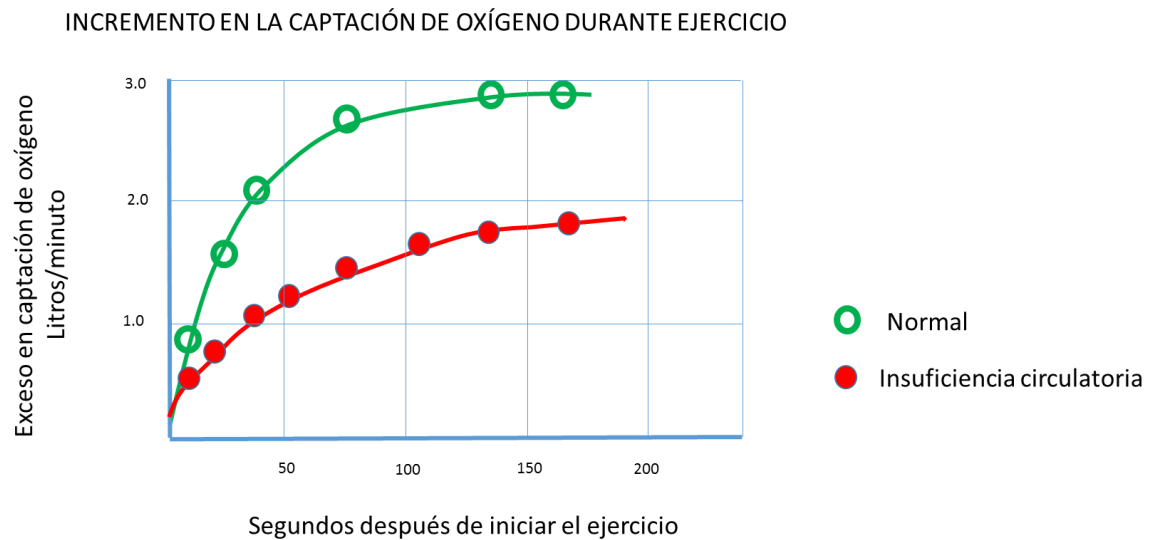
Tomado de *J Intensive Care Med* 2005 20: 255

Figura 2. A.V. Hill y Otto Meyerhof en el Congreso fisiológico de Estocolmo en 1926



Tomado de *J Intensive Care Med* 2005 20: 255

Figura 3. Captación de oxígeno (L/min) en función del tiempo durante actividad física en sujetos sanos y con insuficiencia circulatoria.



Modificado de *J Clin Invest.* Jun 1927; 4(2): 273–293

Figura 4. Recuperación posterior a la realización de ejercicio físico en pacientes sanos y con insuficiencia circulatoria.



Modificado de *J Clin Invest. Jun 1927; 4(2): 273–293*

Figura 5. Sistema lactato deshidrogenasa

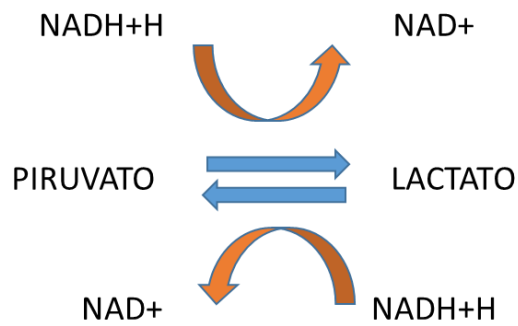
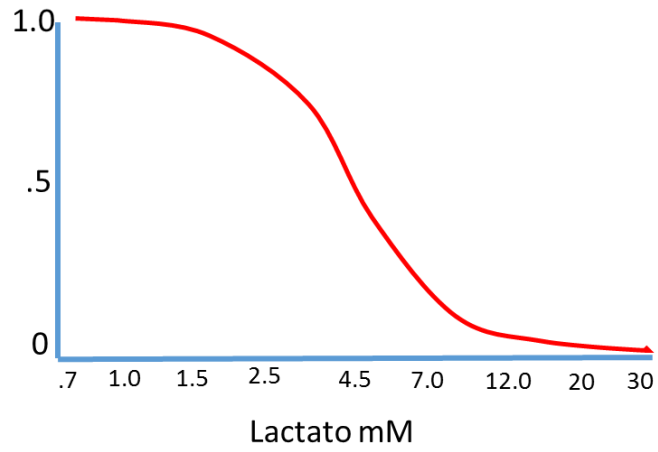
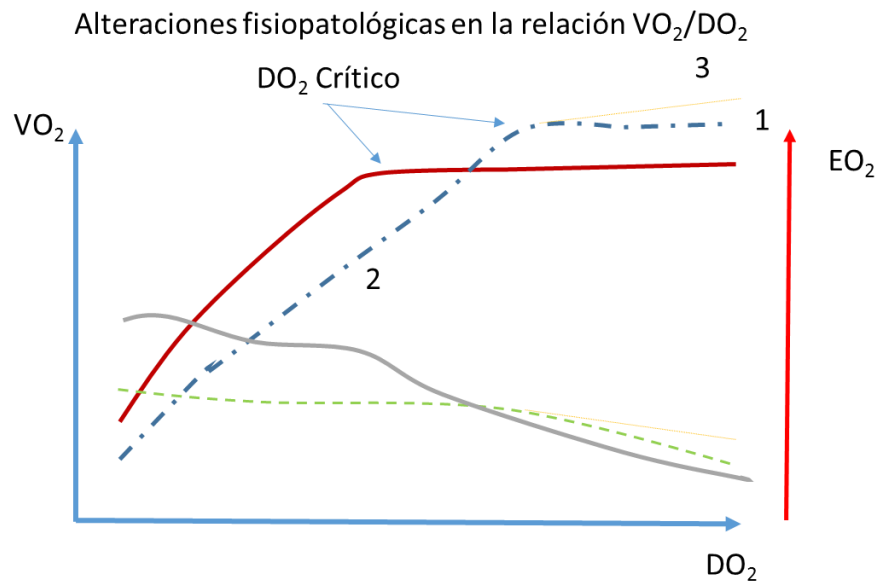


Figura 6. Probabilidad de supervivencia según concentración de lactato en choque



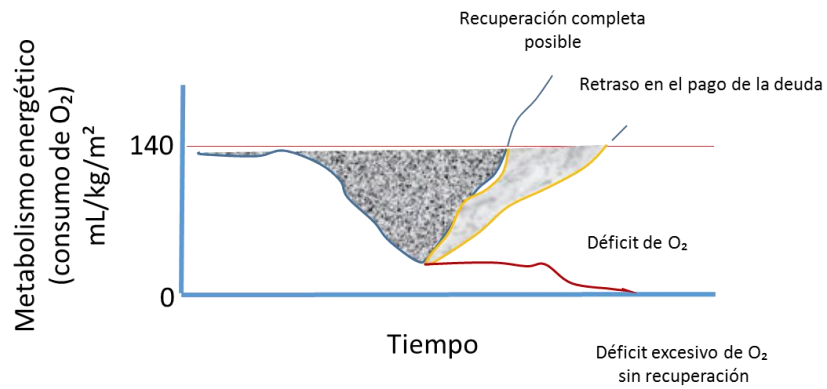
Adaptado de Weil MH, Afifi A. *Circulation*. 1970;41:989-1001

Figura 7. Alteraciones fisiopatológicas en la relación DO_2/VO_2



Modificado de *Critical Care* 2006, 10(Suppl 3):S4

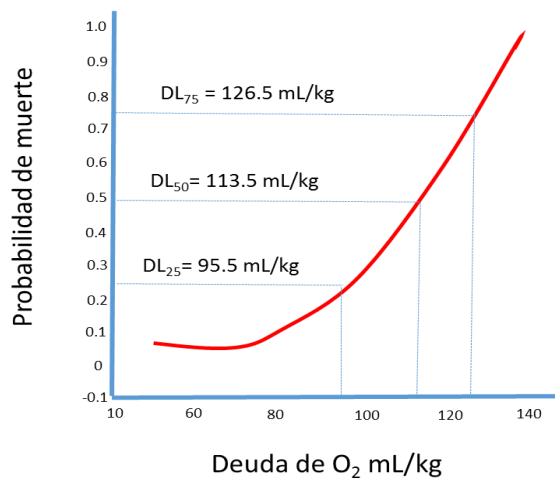
Figura 8. Concepto de deuda de O₂



Modificado de Clin Chem. 1990 Aug;36(8 Pt 2):1585-93

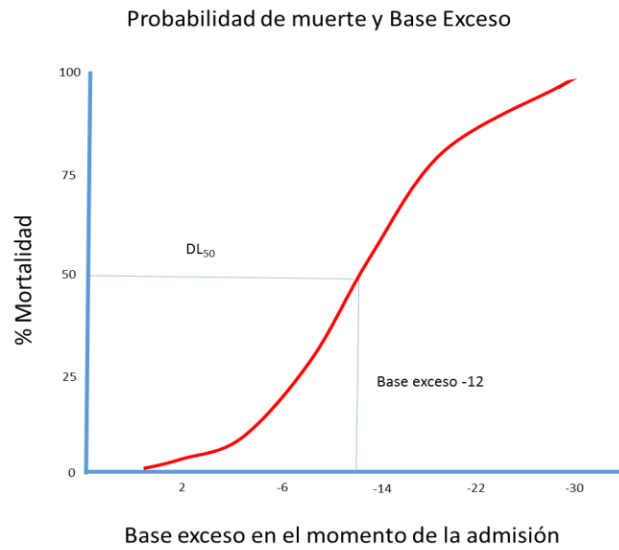
Figura 9. Deuda de oxígeno y mortalidad

Probabilidad de muerte y deuda de oxígeno acumulada



Modificado de Crit Care Med. 1991 Feb;19(2):231-43.

Figura 10. % Mortalidad y base exceso en el momento de admisión



Modificado de Clin Chem. 1990 Aug;36(8 Pt 2):1585-93.

Figura 11. Reacción de lactato deshidrogenasa.

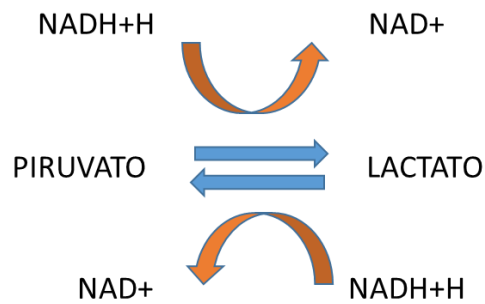


Figura 12. Reacción de Alanino amino transferasa (ALT)

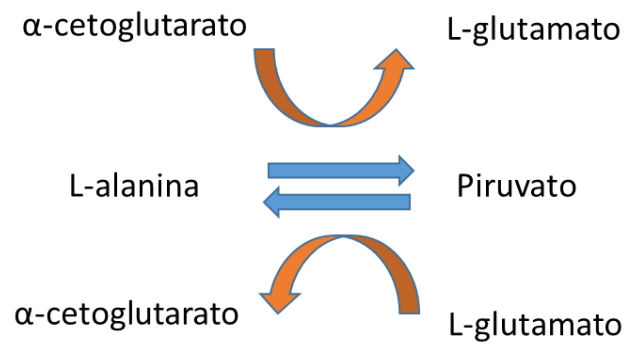


Figura 13. Conexión entre la vía de pentosa fosfato e intermediarios glicolíticos

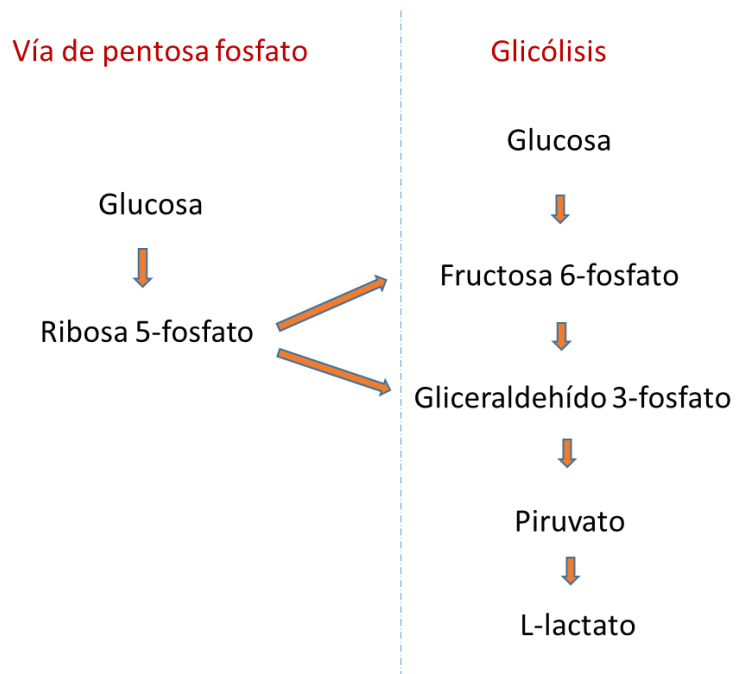


Figura 14. Resumen de la síntesis de lactato.

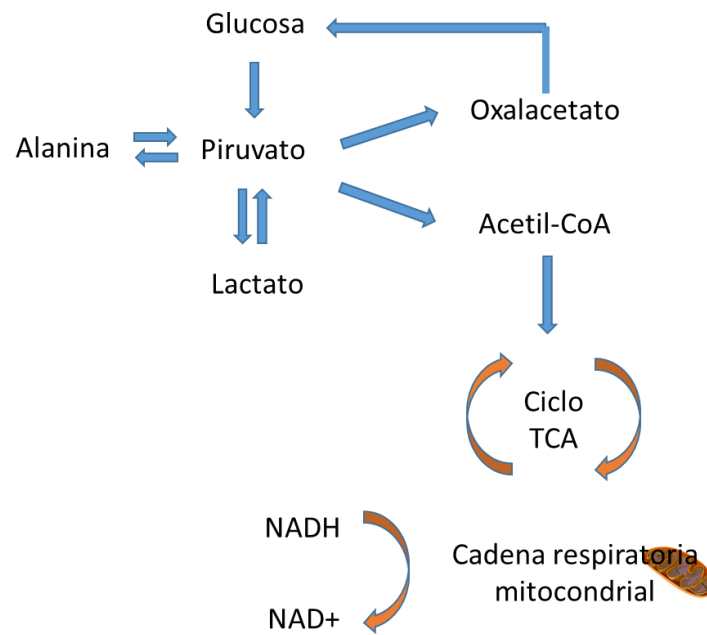
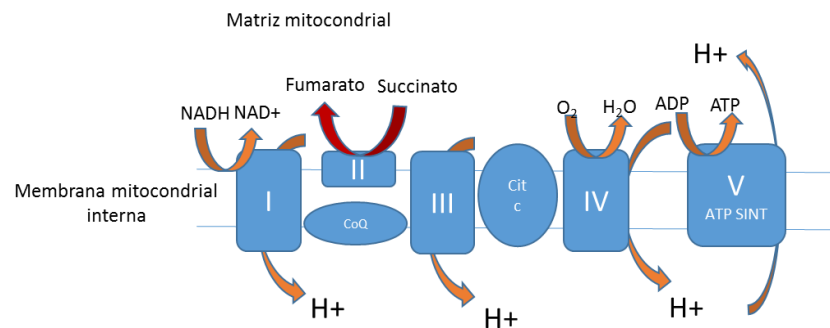
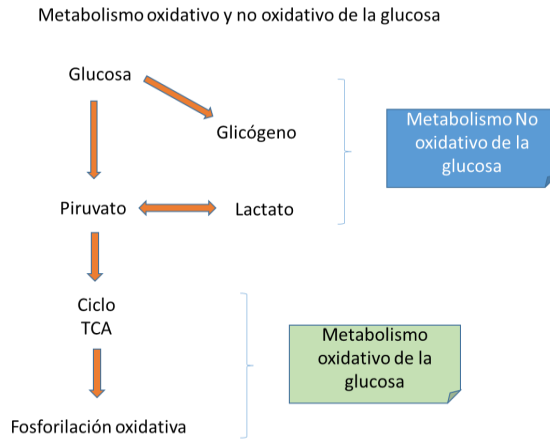


Figura 15. Cadena respiratoria mitocondrial



Modificado de Mitochondrion. 2014 Jul;17C:76-100

Figura 16. Metabolismo oxidativo y no oxidativo de la glucosa



Adaptado de Mitochondrion. 2014 Jul;17C:76-100

Tabla 1. Etiologías implicadas con hiperlactatemia

CAUSAS DE ELEVACIÓN DE LACTATO	
CHOQUE	FÁRMACOS
Distributivo	Línezolid
Cardiogénico	Metoformina
Hipovolémico	Epinefrina
Obstructivo	Propofol
POST-REANIMACIÓN	Acetaminofén
ISQUEMIA TISULAR REGIONAL	β_2 agonistas
Isquemia mesentérica	Teofilina
Isquemia de extremidad	Inhibidores transcriptasa reversa nucleósidos
Quemados	ACTIVIDAD MUSCULAR ANAERÓBICA
Trauma	Convulsiones
Síndrome compartimental	Ejercicio intenso
Infección necrotizante de tejidos blandos	Trabajo respiratorio excesivo
CETOACIDOSIS DIABÉTICA	DÉFICIT DE TIAMINA
TÓXICOS	MALIGNIDAD
Alcoholes	INSUFICIENCIA HEPÁTICA
Cocaína	ENFERMEDAD MITOCONDRIAL
Monóxido de carbono	ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO
Cianuro	

Adaptado de Mayo Clin Proc. 2013 October ; 88(10): 1127–1140

Tabla 2. Aproximación diagnóstica al paciente con hiperlactatemia.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON HIPERLACTATEMIA
EVALUACIÓN DE HIPOPERFUSIÓN TISULAR Y RESTAURAR ADECUADA PERFUSIÓN
Choque (distributivo, hipovolémico, cardiogénico, obstructivo, estado post-reanimación) Considerar hipoperfusión hasta probar una etiología diferente Tratamiento variable según etiología
EVALUAR ISQUEMIA TISULAR LOCAL (REGIONAL)
Isquemia mesentérica, isquemia de extremidad, quemaduras, síndrome compartimental
DETENER/REVERTIR AGENTES FARMACOLÓGICOS O TÓXICOS
Agentes farmacológicos: Linezolid, metoformina, valproato, teofilina, isocianida, etc. Tóxicos: Cocaína, alcoholes, monóxido de carbono, intoxicación por cianuro Interconsultar toxicología
CONSIDERAR DÉFICIT DE TIAMINA E INICIAR SUPLENCIA
Desnutrición u otra causa relacionada (alcoholismo) Administración de tiamina parenteral 100 - 500 mg
CONSIDERAR ACTIVIDAD MUSCULAR ANAERÓBICA
Ejercicio intenso, convulsiones, incremento trabajo respiratorio Considerar otras etiología si la depuración de lactato no es rápida
CONSIDERAR OTRAS CAUSAS
Cetoacidosis diabética Enfermedad mitocondrial Alteración en la función hepática

Adaptado de Mayo Clin Proc. 2013 October; 88(10): 1127–1140