

ACIDOSIS METABOLICA

El presente artículo es una actualización al mes de julio del 2006 del Capítulo del Dr. Carlos Lovesio, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)

DEFINICIÓN

La acidosis metabólica se define como un proceso fisiopatológico anormal en el que primariamente tiene lugar una ganancia de ácido fuerte o una pérdida de bicarbonato del fluido extracelular. La acidosis metabólica se produce por una disminución en la diferencia de iones fuertes (SID), que produce una fuerza electroquímica que resulta en un aumento de la concentración de H^+ libre.

Una persona normal experimenta diariamente una ganancia de ácidos fuertes de 50 a 80 mEq, producidos por el catabolismo proteico, y una pérdida de ácidos por vía renal, cuantitativamente igual a la ganancia. Como la ganancia de bicarbonato es despreciable y su pérdida no tiene lugar en el individuo normal, el balance de hidrógeno metabólico es igual a cero.

La acidosis metabólica simple se caracteriza químicamente por la acumulación de ácidos fijos, con la resultante disminución de la concentración de bicarbonato, y por un aumento secundario de la ventilación, con el resultante descenso de la $PaCO_2$. El pH final será función de la disminución primaria de la concentración de bicarbonato, que es contrarrestada por la respuesta respiratoria normal. El grado de acidemia será función de la severidad de la acidosis metabólica, del grado de la compensación, y de la existencia o no de otro trastorno asociado del equilibrio ácido base.

En términos de la ecuación de Henderson-Hasselbach, el bicarbonato sérico está disminuido en relación con el ácido carbónico. La relación normal CO_3H^-/CO_3H_2 disminuye y el pH también. Desde el punto de vista del laboratorio, la acidosis metabólica se caracteriza por un pH sanguíneo inferior a 7,35, una tasa de bicarbonato plasmático inferior a 21 mmol/l, una $PaCO_2$ por debajo de 35 mm Hg y un exceso de base negativo.

PATOGENIA

La patogénesis de la acidosis metabólica es una extensión directa de la dinámica del metabolismo normal de los ácidos fijos. Por lo tanto, la acidosis metabólica se puede producir cuando existe una sobreproducción patológica de ácidos fijos, una pérdida del buffer bicarbonato del espacio extracelular, o una falla en los mecanismos normales de excreción renal de ácidos.

Los iones hidrógeno e hidroxilo no son iones fuertes debido a que normalmente no permanecen disociados en el plasma, reasociándose rápidamente para formar agua o combinándose con numerosas moléculas dentro del plasma (proteínas, ácidos débiles). Los mismos no están

incluidos en la ecuación de SID pero continúan siendo fundamentales en el proceso de mantener la neutralidad electroquímica. La concentración de iones hidrógeno presentes, más aquellos producidos por la disociación del agua, además de preservar la neutralidad electroquímica, determina el pH del plasma.

Como ya se adelantó, existen sólo tres determinantes independientes de la concentración de iones hidrógeno en la sangre y por lo tanto determinantes del pH: PaCO_2 , A_{TOT} y SID. Cualquier cambio en el pH resulta de un cambio en una o más de estas variables, además de los cambios secundarios en los iones hidrógeno creados o removidos a través de la disociación o formación de moléculas de agua dentro del espacio acuoso del plasma. Puesto que A_{TOT} habitualmente no cambia rápidamente, las variables más dinámicas son la PaCO_2 y la SID.

Los cambios en la SID se producen por la adición o remoción de cationes o aniones fuertes. Cuando un anión fuerte o su metabolito (cloruro, lactato, cuerpos cetónicos, salicilatos, etilen glicol, metanol) se adiciona a la solución plasmática, la SID (cationes fuertes - aniones fuertes) disminuye. A los fines de preservar la neutralidad electroquímica, se produce la disociación del agua y aumenta la concentración de H^+ , aumentando la acidez del plasma y disminuyendo el pH. A la inversa, cuando se adiciona un catión fuerte (Na^+ , K^+ , Mg^{++} , Ca^{++}), la SID aumenta. Para mantener la neutralidad electroquímica, se retiran iones H^+ de la solución por reasociación con el OH^- para formar agua. Esta reducción en iones hidrógeno reduce la acidez del plasma, o sea que promueve una alcalosis.

Los iones fuertes generalmente no son adicionados ni eliminados en forma individual del espacio plasmático. Sin embargo, se producen cambios en las cantidades relativas e influyen en la SID. Un claro ejemplo de esto se produce cuando se administra en forma rápida una cantidad importante de solución salina normal. Aunque se adicionan Cl^- y Na^+ en igual cantidad, la concentración sérica de Cl^- cambia más debido a su concentración menor inicial en el plasma. El efecto del aumento del cloro es una disminución de la SID, produciendo una acidosis hiperclorémica en la medida en que se produce la disociación del agua para proveer el catión necesario, H^+ , para mantener la neutralidad electroquímica.

Los iones hidroxilo producidos por la disociación del agua no interactúan como iones fuertes y permanecen disponibles para la reasociación con el hidrógeno. Como el pH es definido sólo por la concentración de iones hidrógeno, no es alterado por la presencia de estos iones OH^- .

La respuesta bioquímica primaria inmediata dentro del plasma se acompaña de un mecanismo compensatorio secundario más lento. La manipulación del sodio y del cloro en el riñón es esencial para regular la SID, y por lo tanto, para compensar los cambios en el pH.

CLASIFICACIÓN

El cálculo del anión gap del suero permite separar a las causas de acidosis metabólica en dos tipos mayores (Tabla 1 y Fig. 1). El primer tipo se caracteriza por un anión gap normal (acidosis



con anión gap normal o acidosis metabólica hiperclorémica), mientras que el segundo tipo muestra un anión gap elevado (acidosis con anión gap elevado o acidosis metabólica normoclorémica).

Tabla 1.- Causas de acidosis metabólica.

<i>Con anión gap elevado</i>	<i>Con anión gap normal e hipercloremia</i>
Cetoacidosis	<i>Con potasio normal o alto</i>
Diabética	Hipoaldosteronismo, enfermedad de Addison
Alcohólica	Acidosis urémica precoz
Ayuno	Hiperalimentación
Errores congénitos del metabolismo	Posthipocapnia
Acidosis láctica	Acidosis dilucional
Tipo A: Hipoperfusión tisular	Ingestión de productos con cloruro
Tipo B	Acidosis tubular renal tipo IV
Insuficiencia renal crónica o aguda tardía	<i>Con potasio bajo</i>
Tóxicos: salicilatos, metanol, paraldehido, etilenglicol	Trastornos gastrointestinales: diarrea, fistulas biliares o pancreáticas
	Ureterosigmoidostomía, vejiga ileal
	Inhibidores de la anhidrasa carbónica
	Acidosis tubular renal tipo I y II



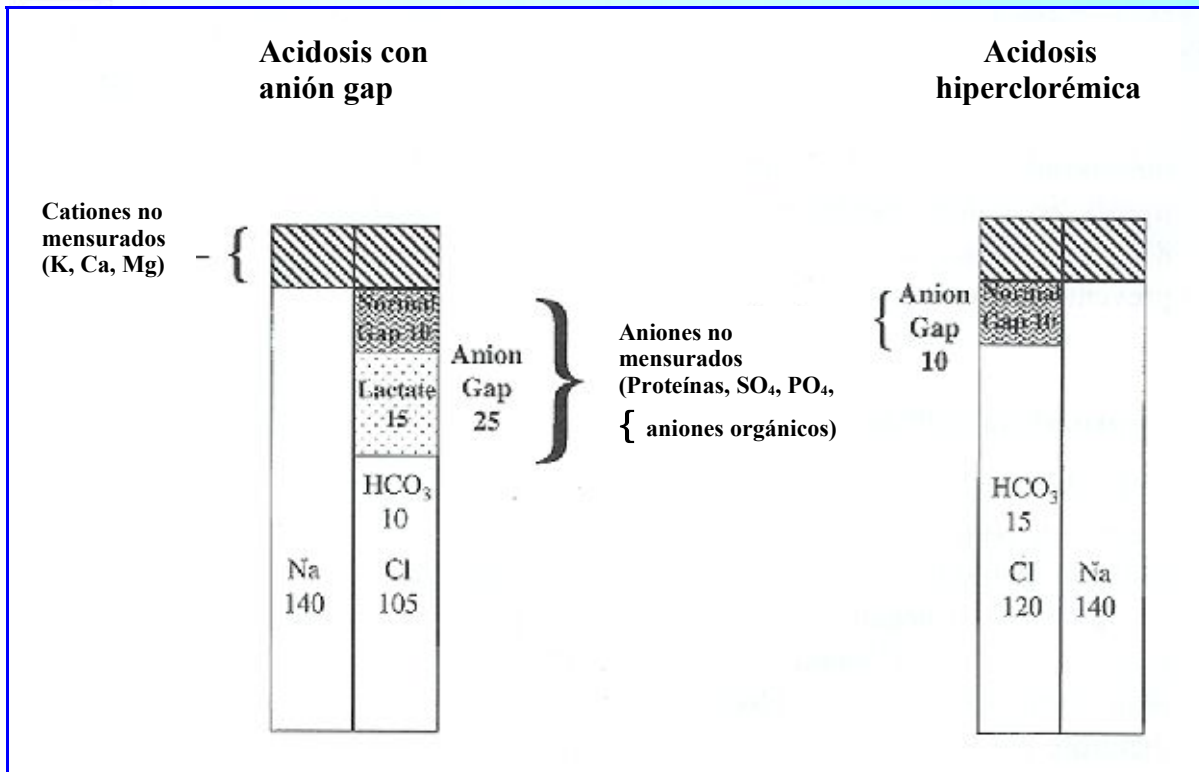


Fig. 1.- Características del anión gap en la acidosis metabólica.

La acidosis metabólica con un anión gap normal refleja la pérdida de bicarbonato como tal, el fracaso en la repleción de los depósitos de álcalis por la depleción producida por la carga endógena diaria de ácidos fijos, la adición de HCl o sus precursores, o una expansión del volumen extracelular con soluciones que no contienen bicarbonato, produciendo una acidosis dilucional.

Dos mecanismos fundamentales explican el desarrollo de la acidosis metabólica con anión gap elevado. Primero, el aporte de una carga excesiva de ácidos no HCl, endógenos o exógenos, que superan la capacidad normal del organismo de procesarlos y excretarlos. Segundo, una disminuida capacidad del riñón para excretar la carga normal de acidosis fijos endógenos, la que es responsable de la acidosis urémica.

SISTEMAS DE COMPENSACIÓN

Mecanismos buffer extracelulares

El ingreso de ácidos fuertes en el líquido extracelular provoca la disminución de los aniones buffer y determina el descenso del bicarbonato y de los buffers no bicarbonato. El consumo del buffer bicarbonato no modifica los valores de PaCO₂, ya que el sistema aire alveolar-sangre permite su reajuste inmediato.

Mecanismo buffer intracelular

Pitts ha demostrado la importancia de los tampones intracelulares mediante experiencias de sobrecarga ácida aguda en cerdos nefrectomizados. Es así como en la acidosis metabólica aguda, sobre 100% de iones hidrógeno administrados, 43% son amortiguados en el medio extracelular, fundamentalmente por el bicarbonato, y el 57% restante en el interior de las células, a través del intercambio de iones hidrógeno por iones sodio y potasio liberados por los fosfatos o las proteínas celulares.

El incremento en la concentración de iones hidrógeno extracelulares determina un reajuste de los flujos de hidrógeno, potasio y sodio, de modo que la concentración de hidrógeno intracelular aumenta y la concentración de potasio y de sodio intracelular disminuye. El calcio tiende a dejar el hueso y es reemplazado por hidrógeno. La velocidad de difusión del hidrógeno hacia el interior de la célula es bastante lenta, de modo que se requiere un tiempo relativamente prolongado antes de que la neutralización intracelular adquiera jerarquía, al contrario de lo que ocurre con la compensación extracelular. Sin embargo, en última instancia, la neutralización intracelular es mayor cuantitativamente que la neutralización extracelular.

El movimiento de hidrógeno hacia el interior de la célula se refleja en el fluido extracelular por un aumento en la concentración de potasio, y se ha calculado que por cada 0,1 de disminución de la cifra de pH, se incrementa en 0,6 mEq la potasemia. Esta relación, sin embargo, excepcionalmente se observa, debido a las múltiples variables que interaccionan para establecer los valores definitivos de potasio sérico en presencia de un trastorno ácido base.

Se debe tener en cuenta también el poder tampón del hueso, ya que el calcio es susceptible de intercambiarse con iones hidrógeno en el curso de la acidosis metabólica de larga evolución, lo cual explica ciertas descalcificaciones que se producen bajo estas circunstancias.

Mecanismo de compensación pulmonar

El sistema nervioso, responsable del control de la ventilación alveolar, es sensible al aumento de la concentración de iones hidrógeno que se produce cuando se adiciona un ácido al líquido extracelular. El mecanismo por el cual un aumento en la concentración de hidrógeno estimula la ventilación alveolar no es totalmente conocido, pero parece involucrar receptores en el sistema nervioso central y quimiorreceptores periféricos en los cuerpos carotídeos y aórtico. El incremento resultante de la ventilación alveolar es causado tanto por un aumento del volumen corriente como de la frecuencia respiratoria, con mayor incremento proporcional del volumen corriente.

Como consecuencia del aumento de la ventilación alveolar, se elimina el exceso de dióxido de carbono que ocasiona la neutralización por el buffer bicarbonato del hidrógeno adicionado. De tal modo, si el individuo tiene un sistema nervioso y un aparato respiratorio normales, la PaCO₂ descenderá a niveles predecibles en función de la magnitud del descenso del pH. Se admite generalmente que una PaCO₂ de 12 mm Hg es el límite de respuesta respiratoria que se puede esperar en el curso de la acidosis metabólica.

Excepto en pacientes con daño neurológico o insuficiencia respiratoria sobreagregada, el inicio de la respuesta respiratoria a la acidosis metabólica es rápido y ocurre dentro de minutos después de la adición de la carga ácida. Sin embargo, se requieren de 12 a 36 horas de acidosis estable para que la PaCO₂ alcance su nadir. Esta respuesta puede ser utilizada clínicamente para sospechar la gravedad de la acidosis. En pacientes en asistencia respiratoria mecánica, una ventilación minuto inadecuada puede hacer insuficiente o nula esta compensación.

Si la acidosis metabólica se hace crónica, la compensación ventilatoria se hace cada vez menos efectiva, posiblemente porque el esfuerzo muscular necesario para mantenerla no puede sostenerse durante períodos muy largos. Por otra parte, si el pH de la sangre desciende por debajo de 7,10, la respuesta respiratoria no aumenta sino que tiende a disminuir.

Mecanismo de compensación renal

Si bien el riñón no actúa en forma inmediata a la instalación de un desequilibrio ácido base, su participación asegura la eliminación definitiva de la carga ácida o alcalina aportada. El máximo de compensación renal para un trastorno ácido base se logra a los 3 a 5 días de instalado el trastorno primario.

En condiciones normales, el riñón elimina entre 50 y 80 mEq de iones hidrógeno por día provenientes del metabolismo endógeno. En presencia de acidosis, este valor puede llegar a 500 mEq por día, constituidos por 100 mEq de acidez titulable y 400 mEq de amonio.

En otro apartado de este mismo capítulo se estudia el fracaso renal para la eliminación de hidrógeno.

Estándares de compensación máxima

En el estado estable de la acidosis metabólica existe una relación precisa, bien definida y predecible entre la magnitud del descenso del bicarbonato y el grado de hipocapnia. Existen al menos tres fórmulas que proveen una estimación de la compensación respiratoria.

$$\text{PaCO}_2 \text{ esperada} = \text{últimos 2 dígitos del pH} \times 100$$

$$\text{PaCO}_2 \text{ esperada} = (\text{CO}_3\text{H}^- \text{ medido}) + 15$$

$$\text{PaCO}_2 \text{ esperado} = 1,5 (\text{CO}_3\text{H}^- \text{ medido}) + 8 \pm 2$$

La PaCO₂ que existe en relación con cualquier decremento en la concentración de bicarbonato sérico oscila dentro de una banda muy estrecha. En la medida en que la PaCO₂ se modifique muy por encima o muy por debajo para el grado de cambio en el bicarbonato sérico, se deberá considerar que la respuesta pulmonar a la hipocarbonatemia es anormal, y esta alteración de la relación normal CO₃H⁻/PCO₂ es indicativa de que un trastorno ácido-base respiratorio primario se

ha sobreimpuesto a la acidosis metabólica. En conclusión, es posible diagnosticar un trastorno ácido-base mixto por la inadecuada correlación entre la PaCO₂ y el descenso de la concentración de bicarbonato.

CUADRO CLÍNICO

En la Tabla 2 se reseñan algunos de los efectos sistémicos de la acidosis metabólica.

Los efectos de la acidosis sobre el aparato cardiovascular son críticos. La acidosis deteriora la función cardiovascular por los siguientes mecanismos: 1) deprime el tono vascular; 2) altera la liberación y/o la respuesta a las catecolaminas; 3) deprime la contractilidad miocárdica; 4) altera el metabolismo miocárdico; y 5) altera la conducción e induce arritmias.

Tabla 2.- Efectos sistémicos de la acidosis metabólica.

Cardiovasculares

- Disminución de la función contráctil cardiaca
- Centralización del volumen sanguíneo (venoconstricción y dilatación arteriolar)
- Disminución del flujo renal y hepático
- Disminución del umbral de fibrilación ventricular
- Disminución de la sensibilidad cardiaca a las catecolaminas
- Taquicardia

Neurológicos

- Obnubilación y coma
- Aumento del flujo sanguíneo cerebral
- Aumento de la descarga simpática
- Disminución de la respuesta a las catecolaminas circulantes
- Disminución del metabolismo cerebral

Respiratorias

- Aumento de la ventilación minuto
- Disnea
- Disminución de la contractilidad y *endurance* diafragmática
- Fatiga de los músculos respiratorios

Metabólicas

- Inhibición de la glicolisis anaerobia
- Hiperkalemia (acidemia inorgánica)
- Hiperfosfatemia
- Aumento del índice metabólico
- Aumento del catabolismo proteico
- Resistencia a la insulina

Esqueleto

- Osteomalacia
- Fracturas patológicas

La acidemia deprime la contracción del músculo liso arterial y reduce el tono arterial, en particular en los pequeños vasos arteriolares de resistencia. La respuesta ocurre tanto en presencia como en ausencia de bloqueo α o β . La vasodilatación de la acidemia es inicialmente contrarrestada por el aumento de la liberación de catecolaminas.

In vitro se ha demostrado que la acidemia es un factor depresor miocárdico directo, disminuyendo la fuerza contráctil hasta en un 20%. La acidemia disminuye el empleo de lactato por el corazón y disminuye la fosfocreatina miocárdica, aumenta la concentración de calcio celular en reposo y aumenta la liberación del catión desde el retículo sarcoplásmico en actividad. Esto genera disfunción diastólica.

Las arritmias son comunes en la acidemia. En las formas moderadas, el aumento de las catecolaminas produce taquicardia sinusal. Cuando la acidemia es severa, aumenta la actividad vagal y se produce bradicardia. Existe también un aumento del riesgo para la fibrilación ventricular

La acidosis deteriora la función del sistema nervioso central y periférico. Si bien la acidosis deprime al sistema nervioso central, este efecto es más evidente con la acidosis respiratoria.

El pH sanguíneo modifica la capacidad de unión del oxígeno a la hemoglobina y la liberación de oxígeno. La acidemia disminuye la afinidad del oxígeno por la hemoglobina, desviando la curva de disociación hacia la derecha.

Los desordenes ácido base alteran el calcio, fósforo y potasio sérico. La acidemia aumenta el calcio iónico, y también permite una mayor disociación del catión desde las proteínas plasmáticas.

Un aspecto importante de la función del pH es su efecto sobre el metabolismo. El ejemplo más conocido es el control de la actividad enzimática de la fosfofructoquinasa, que cataliza un paso importante del metabolismo glúcido. La glicolisis produce ácidos láctico y pirúvico; la acumulación de estos reduce el pH, y el pH bajo funciona como un sistema de retroalimentación negativo, inhibiendo la actividad de la enzima. La mayoría de las enzimas operan más eficazmente a un pH óptimo. A medida que éste varía desde el óptimo, la actividad de la enzima cambia.

Recientemente se ha comprobado que la acidosis está íntimamente ligada con la activación inmune. La resucitación con cristaloides sirve como un potente estimulante para la activación de los glóbulos blancos, evidenciado por una explosión oxidativa y la expresión de moléculas de adhesión en la superficie celular. Con la infusión de solución salina hipertónica se ha demostrado una activación de las protein-quinasas de las células T. La infusión intravascular de ácidos produce injuria pulmonar aguda y aumenta la concentración de óxido nítrico exhalado en un modelo de ratas, y se ha sugerido que la corrección de la acidosis puede mejorar la expresión de la óxido nítrico sintetasa y reducir la injuria pulmonar.



LABORATORIO

La acidosis metabólica se caracteriza por un pH sanguíneo por debajo de 7,35, una tasa de bicarbonato plasmático inferior a 21 mmol/l, una PaCO₂ por debajo de 35 mm Hg y un exceso de base negativo.

La acidosis metabólica se asocia frecuentemente con un aumento del anión gap. En estos casos, los aniones generadores de tal incremento se originan en ácidos, que titulan al bicarbonato y producen acidosis. De acuerdo con el estado de la cloremia, las acidosis metabólicas han sido divididas en dos grandes grupos: con anión gap normal e hipercloremia y con anión gap aumentado y cloremia normal o baja (Tabla 1).

Anión gap

La evaluación diagnóstica de la acidosis metabólica requiere una síntesis de la información clínica con los datos de gases en sangre y electrolitos séricos. El conocimiento de los valores de los electrolitos séricos permite identificar el ácido causal, y por ende, definir la etiología de la acidosis. El anión gap refleja aquellos aniones distintos del cloruro y del bicarbonato, necesarios para contrabalancear las cargas positivas del sodio. Como se indicó, el anión gap corresponde a:

$$\text{Anión gap} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{CO}_3\text{H}^-)$$

El anión gap normal, habitualmente entre 10 y 14 mEq/l, está constituido por las proteínas con carga negativa, fosfatos, sulfatos y aniones orgánicos. Un aumento en el anión gap corresponderá, con raras excepciones, a la acumulación de un ácido.

En la Tabla 3 se indica la relación iónica presente en distintos tipos de acidosis.

Tabla 3.- Relación entre la acidosis y el anión gap.

	Normal	Acidosis con anión gap normal	Acidosis con anión gap elevado
Sodio	140	140	140
Cloro	105	115	105
Bicarbonato	25	15	15
Anión gap	10	10	20

Los ácidos fuertes reaccionan con el CO₃HNa del suero para formar la sal sódica del ácido y CO₃H₂. La deshidratación de este último produce dióxido de carbono y agua, siendo el CO₂ eliminado por el pulmón. El reemplazo del bicarbonato por aniones distintos del cloruro aumenta el anión gap. El reemplazo estequiométrico del bicarbonato por el cloruro mantiene la suma constante y define la acidosis metabólica hiperclorémica con anión gap normal. En la acidosis con anión gap elevado, el aumento en el anión gap debe igualar el decremento en la concentración de bicarbonato, puesto que el cambio en el anión gap refleja el ácido acumulado que titula al álcali. Cuando no se



mantiene la estequiometría entre el incremento en el anión gap y el decremento en la concentración de bicarbonato, se debe admitir la existencia de un trastorno metabólico combinado.

PRONOSTICO

Diversos estudios evaluaron la asociación entre la acidosis metabólica y la evolución en pacientes críticos, focalizados ya sea a la etiología específica (Ej. acidosis láctica) o al grado de acidosis (Ej. grado de exceso de base). Estos estudios condujeron a controversias respecto a si la acidosis es meramente un marcador de la severidad de la enfermedad o si la misma por si es causal de la gravedad del proceso. Una serie de evidencias experimentales sugieren que la acidosis por si puede influir la hemodinamia y la inmunidad innata. Algunos estudios sugieren que diferentes ácidos se asocian con diferentes respuestas.

Si el pH o el grado de acidosis metabólica, caracterizado por el exceso de base, tuvieran por si mismos un valor determinante en la evolución, se debería esperar una mortalidad similar entre los distintos subtipos de acidosis metabólica. Esto no se ha podido comprobar. En efecto, los hallazgos de distintos estudios demuestran que diferentes etiologías de acidosis metabólica están asociadas con diferentes índices de mortalidad, y que la severidad de la acidosis, medida por el pH o el exceso de bases, no se asocia en forma independiente con la mortalidad hospitalaria luego de controlarlo por el anión causal (lactato, cloruro u otros).

En comparación con el cloruro, la acidosis debida al lactato u otros aniones se asocia con una mortalidad hospitalaria más elevada. Este hallazgo no es sorprendente cuando el anión causal es el lactato, debido a que la acidosis láctica se sabe desde hace tiempo que se asocia con una mayor mortalidad. Sin embargo, otros aniones, medidos por el SIG, no se asocian claramente con una mayor mortalidad en todos los estudios. Mientras que algunos estudios sugieren que el SIG se asocia con una mayor mortalidad en los pacientes críticos, otros no presentan los mismos resultados.

La acidosis hiperclorémica, por su parte, se asocia con una mortalidad similar a la del grupo no acidótico. Esto es comprensible debido a que muchos casos de acidosis hiperclorémica son iatrogénicos, debido a la administración de fluidos intravenosos ricos en cloruro, y pueden ser evitados con una resucitación con soluciones más balanceadas.

ACIDOSIS METABÓLICA CON ANIÓN GAP ELEVADO

INSUFICIENCIA RENAL

La acidosis metabólica es un hallazgo frecuente en los pacientes con insuficiencia renal. Sobreviene habitualmente en una fase avanzada del proceso, excepto en los portadores de pielonefritis o de una enfermedad tubular primitiva. A la inversa de las acidosis metabólicas por

aporte, diabéticas o tóxicas, la acidosis de la insuficiencia renal es de larga evolución y tiende a estabilizarse espontáneamente a pesar de que la función renal continúe deteriorándose. Esta constatación es la prueba de que otros factores, además del riñón, desempeñan un papel en la génesis y mantenimiento de la acidosis metabólica de la insuficiencia renal crónica.

En la insuficiencia renal crónica se pueden constatar dos tipos de acidosis metabólica. En pacientes con insuficiencia moderada y *clearance* de filtración glomerular no menor de 25 ml/min, puede desarrollarse una acidosis metabólica hiperclorémica. En pacientes con insuficiencia renal más grave se suele producir una acidosis metabólica con anión gap elevado.

La acidosis metabólica hiperclorémica es el resultado de la contracción de volumen, del déficit de aldosterona o de un defecto de acidificación tubular distal. Es más frecuente en pacientes con nefritis intersticial y nefritis perdedora de sal, pero puede aparecer en la insuficiencia renal crónica moderada de cualquier etiología.

Cualquiera que sea su causa, la insuficiencia renal crónica conduce a una acidosis metabólica con anión gap elevado cuando la tasa de filtración glomerular desciende por debajo de 25 ml/min. La causa del déficit de excreción de iones hidrógeno es la disminución del número de nefrones activos.

En la uremia crónica, la posibilidad de crear un gradiente de pH entre el plasma y la orina está conservado. Del mismo modo, la acidez titulable de la orina se modifica poco, ya que depende del pH urinario y del débito de fosfatos. Este último permanece inalterado por cuanto el descenso de la filtración glomerular se compensa con la disminución de la reabsorción tubular. Por el contrario, la amoniuria está considerablemente disminuida y existe además una disminución de la reabsorción de bicarbonato.

La amoniuria es muy baja en los urémicos. Como el pH urinario está también disminuido, no se trata de un trastorno de difusión del amonio de la célula tubular a la orina, sino de un defecto de síntesis intratubular de amoniaco. Por otra parte, mientras que en condiciones de normalidad la reabsorción de bicarbonato es completa para concentraciones plasmáticas normales o subnormales, en la insuficiencia renal crónica aparece bicarbonato en la orina con concentraciones plasmáticas comparables. Se admite que el proceso responde a un déficit de reabsorción proximal de bicarbonato, trastorno éste de patogenia no conocida.

La circunstancia más común productora de acidosis metabólica con aumento del anión gap en los pacientes dializados es la sobreproducción de ácidos orgánicos. Esto ocurre en la cetoacidosis diabética o alcohólica, acidosis láctica, y ciertas intoxicaciones. El manejo de estos desordenes estará dirigido a combatir la producción excesiva de ácidos.

El paciente con insuficiencia renal se encuentra en ventaja relativa sobre los pacientes con riñones funcionantes cuando se produce un exceso de ácidos orgánicos, ya que ninguno de los aniones del ácido son perdidos del organismo. Como resultado, el sujeto anéfrico puede regenerar todo el bicarbonato que se consumió en tamponar el exceso de ácido producido, si la producción puede ser detenida y el metabolismo de los aniones a CO₂ y agua puede ser realizado sin inconvenientes. En los pacientes diabéticos con cetoacidosis, la terapéutica exclusivamente con

insulina puede restaurar la concentración a lo normal del bicarbonato dentro de las 10 horas, sin necesidad de diálisis, aporte de fluidos o reemplazo de bicarbonato. Estos pacientes, por supuesto, no sufren pérdidas de fluido por diuresis osmótica. La conducta automática de administrar fluidos a los pacientes con cetoacidosis diabética puede tener consecuencias desastrosas en los pacientes con insuficiencia renal. Cuando la producción de ácidos orgánicos no puede ser detenida, como en ciertos tipos de acidosis láctica, la diálisis es el mejor método para la corrección rápida de la acidosis.

La presencia de una acidosis metabólica que requiera intervención terapéutica en los pacientes en diálisis dependerá de la magnitud de la reducción de la concentración de bicarbonato. Teniendo en cuenta la variabilidad normal de este parámetro, se debe evaluar la magnitud y el tiempo de la disminución, excepto en caso de que se produzca un descenso abrupto de más de 4 mEq/l, a los efectos de establecer la presencia de una acidosis metabólica nueva. Basado en los valores obtenidos en grupos poblacionales, la acidosis metabólica que requiere intervención se define por la presencia de una concentración de CO₂ total menor de 22 mEq/l en pacientes en diálisis ambulatoria peritoneal crónica, menor de 17 mEq/l en pacientes que reciben hemodialisis con bicarbonato, o menor de 13 mEq/l en pacientes que reciben hemodiálisis con acetato.

ACIDOSIS LÁCTICA

Definición

La concentración normal de lactato sanguíneo en sujetos sin estrés es de $1,0 \pm 0,5$ mmol/l. En pacientes con enfermedades críticas se puede considerar como normal una concentración de lactato de <2 mmol/l. El aumento en el lactato sanguíneo puede ocurrir con o sin acidosis metabólica concomitante. El recambio basal de lactato en humanos es enorme, en el orden de 15 a 25 mEq/kg/día.

La hiperlactacidemia se define como un aumento moderado (2 a 5 mmol/l) y persistente de la concentración de lactato sanguíneo sin acidosis metabólica, mientras que la acidosis láctica se caracteriza por el aumento persistente de los niveles de lactato (habitualmente >5 mmol/l) en asociación con acidosis metabólica.

La hiperlactacidemia ocurre generalmente en situaciones en las cuales los tejidos están bien perfundidos; puede ocurrir como consecuencia de factores que aumentan el flujo glicolítico de glucosa a lactato, tales como la administración de catecolaminas o alcalosis, pero en los cuales los sistemas buffer son capaces de controlar cualquier descenso en el pH. La hiperlactacidemia también se constata en enfermedades críticas asociadas con estados hipermetabólicos tales como la sepsis, quemaduras y trauma, en los cuales pueden estar presente un aumento en el flujo glicolítico, la transaminación desde la alanina y la subregulación de la enzima piruvato dehidrogenasa.

En contraste con la hiperlactacidemia aislada, en la cual los sistemas buffers están intactos y la oxigenación tisular es adecuada, la acidosis láctica se asocia con una disregulación

metabólica mayor, resultado de la hipoperfusión tisular, efecto de ciertas drogas o toxinas, o por anomalías congénitas del metabolismo de los carbohidratos.

Bioquímica

La vía metabólica anaeróbica conocida como glicólisis o reacción de Enden-Mierhoff es la primera etapa del metabolismo de la glucosa, y se lleva a cabo en el citoplasma de casi todas las células. El producto final de esta vía es el piruvato, que puede difundir al interior de la mitocondria, y en presencia de oxígeno, ser metabolizado a CO₂ por otra vía metabólica mucho más eficiente desde el punto de vista energético, el ciclo de Krebs.

El metabolismo de la glucosa a piruvato tiene como resultado la reducción química del cofactor enzimático nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺) a NADH. El proceso intramitocondrial conocido como cadena de transporte de electrones oxida luego el NADH a NAD⁺ utilizando oxígeno molecular. Estrechamente acoplado a esta reacción se encuentra el proceso denominado fosforilación oxidativa, que produce ATP, que es la mayor fuente de energía para las reacciones químicas intracelulares. El metabolismo aeróbico de la glucosa a CO₂ es energéticamente muy eficiente y determina la producción neta de 36 moles de ATP por cada mol de glucosa consumida.

En ausencia de oxígeno, el piruvato no puede entrar al ciclo de Krebs y es preferencialmente transformado en lactato para mantener la producción de ATP. Esto causa que la relación lactato/piruvato aumente, siendo el rango normal de 10/1. Comparada con el ciclo de Krebs, esta vía metabólica es muy ineficiente. Sólo se producen dos moles de ATP por cada mol de glucosa convertido en lactato, comparado con 36 moles generados por la conversión aeróbica a CO₂. Bajo condiciones anaeróbicas, asumiendo una ionización completa, la ecuación total de la glicólisis es



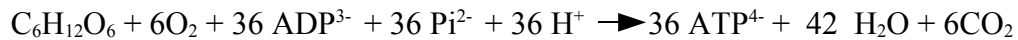
Donde C₆H₁₂O₆ es glucosa y CH₃CHOHCOO⁻ es lactato. Se observa que la electroneutralidad se mantiene y que el producto neto de la glicólisis anaeróbica sola es lactato, ATP⁴⁻ y agua. No se produce ión hidrógeno, y por lo tanto no se genera ningún ácido. La producción del exceso de ácido durante la respiración anaerobia se produce como consecuencia de la hidrólisis continuada del ATP⁴⁻:



Bajo condiciones anaeróbicas, el ADP³⁻ y el Pi²⁻ se reciclan durante la glicólisis (ecuación 1); sin embargo el H⁺ no, y como la energía utilizada en forma de ruptura de los fosfatos de alta energía continúa, existe una producción neta de ácido. Por lo tanto, la ecuación total del

metabolismo anaerobio de la glucosa en asociación con la hidrólisis permanente del ATP^{4-} produce lactato y ácido.

Bajo condiciones aeróbicas, sin embargo, el ADP^{3-} , el Pi^{2-} y el H^+ producido por la hidrólisis del ATP^{4-} son reciclados, y por lo tanto el proceso no es acidificante. La producción aeróbica de ATP requiere de la presencia de iones hidrógenos y es muy eficiente para consumirlos.



En definitiva, es la capacidad de la respiración aeróbica para reciclar eficientemente los iones hidrógeno producidos por la hidrólisis la que distingue a la misma de la glicólisis, con su ineficiencia no sólo en la producción de ATP sino también en el reciclado de iones hidrógeno permitiendo, pero no causando, su acumulación y el desarrollo de acidosis.

El reciclado de los iones hidrógeno se produce durante la fosforilación oxidativa y dentro de la cadena de transporte de electrones en el interior de la mitocondria. Para que esta vía funcione, el piruvato debe difundir dentro de la mitocondria donde, en presencia de oxígeno, entra al ciclo del ácido tricarboxílico como resultado de la acción de masas. La acumulación de piruvato y de NADH lleva a la formación de lactato a través de la vía glicolítica simplemente por acción de masas químicas. Significativamente, es en este paso tardío de la glicólisis donde se consume el único ion hidrógeno producido en la producción de piruvato por la glucosa. Sin la conversión del piruvato a lactato el metabolismo anaerobio de la glucosa a piruvato es un proceso acidificante.

Muchos tejidos son capaces de oxidar el lactato, primero por su conversión a piruvato, y luego por la conversión del piruvato en la cadena de los ácidos tricarboxílicos. Si la hipoxia es local más que global, el lactato producido por los tejidos hipóxicos puede ser utilizado por tejidos adecuadamente oxigenados. Bajo estas circunstancias, el lactato actúa como una fuente intermediaria de energía hacia dichos tejidos. En el evento de que la producción de lactato sea tan grande como para saturar este sistema de homeostasis, existen fuentes metabólicas alternativas. Tanto el hígado como el riñón son capaces de realizar la conversión metabólica del lactato a glucosa por la gluconeogénesis, pero este proceso requiere oxígeno y sólo se puede llevar a cabo cuando la oxigenación tisular adecuada es restaurada y es reparada la deuda de oxígeno. En adición, el hígado es capaz de metabolizar lactato a bicarbonato y es esta propiedad metabólica del hígado la que se utiliza para reemplazar el bicarbonato perdido durante la terapéutica de reemplazo renal con lactato, bajo la premisa de que este puede ser convertido a bicarbonato. El hígado es un poderoso órgano para la remoción de lactato, y en individuos sanos es capaz de eliminarlo a una velocidad de 100 mmol/hora.

A través de los conceptos precedentes, se admite que la presencia de niveles elevados de lactato puede indicar varios mecanismos patológicos, incluyendo:

- Producción exagerada de lactato debido a metabolismo anaerobio, habitualmente acompañada por acidosis en la medida en que la utilización de energía continúa

- La degradación del ATP produciendo iones hidrógeno
- El fracaso en la eliminación de lactato, habitualmente atribuible a una falla hepática
- Condiciones raras que resultan en la producción exagerada de lactato por estrés
- Envenenamiento de la cadena de electrones con agentes símil didanosina o biguanidas, que resulta en metabolismo anaerobio, acumulación de lactato y acidosis
- Administración exógena de lactato superando la capacidad de eliminación del hígado

En adición a la asociación entre la generación de protones y de lactato, se ha demostrado que el pH puede alterar el metabolismo del lactato. La acidosis inhibe, y la alcalosis estimula la glicolisis, y este efecto sería mediado, en parte, por la sensibilidad al pH de la enzima limitante de la glicolisis que es la fosfofructoquinasa. Una serie de estudios han demostrado que la alcalosis eleva los niveles de lactato plasmático, mientras que la acidosis los disminuye. La administración de bicarbonato, así como la hipocapnia, aumentan la producción de lactato y la concentración de lactato plasmático, mientras que la acidosis disminuye tal producción.

Tipos de hiperlactacidemia

La clasificación más difundida de hiperlactacidemias es la de Cohen y Woods (Tabla 4). En esta clasificación, la acidosis láctica asociada con la hipoxia tisular se denomina tipo A, y representa la mayoría de los casos observados clínicamente. La acidosis láctica tipo B se divide en tres subgrupos: tipo B1, que incluye varias enfermedades que se asocian con acidosis láctica y no son producidas por hipoxia tisular; tipo B2, asociada con drogas o toxinas; y tipo B3, que comprende formas congénitas atribuibles a errores del metabolismo.

Tabla 4.- Formas etiológicas de acidosis láctica (Cohen y Woods).

Tipo A:

A1.- Asociado con hipoperfusión tisular:

- Por trastornos del tono vascular o de la permeabilidad
- Por disminución del volumen minuto cardíaco
- Por falla ventricular izquierda

A2.- Asociado con reducción del contenido arterial de oxígeno:

- Hipoxemia severa
- Anemia grave
- Intoxicación por monóxido de carbono

Tipo B1:

Presencia de una enfermedad predisponente sin hipoxia tisular. Ej.: enfermedad hepática, síndrome de Reye, sepsis, diabetes mellitus, cetoacidosis alcohólica, deficiencia de hierro, insuficiencia renal, malaria, cólera.

Tipo B2:

Por drogas o toxinas. Ej.: fenformina, fructosa, sorbitol, éter, epinefrina, glucosa, etanol, nitroprusiato, salicilatos, halotano, acetaminofen, propilenglicol

Tipo B3:

Por errores congénitos del metabolismo. Ej.: déficit de glucosa-6-fosfatasa, fructuosa 1,6 difosfatasa, piruvatocarboxilasa y defectos en la fosforilación oxidativa.

Formas misceláneas:

Ejercicio muscular extenuante, hipoglucemia severa, gran mal, acidosis láctica tipo D.

La acidosis láctica tipo A, resultante de un desbalance entre el aporte de oxígeno a los tejidos y la demanda, es la forma predominante de acidosis láctica. La etiología más común es la reducción del aporte de oxígeno sistémico. En algunos casos, sin embargo, la causa es un aumento de las demandas (convulsiones, ejercicio violento).

Puesto que el aporte de oxígeno está determinado por el volumen minuto cardíaco y el contenido arterial de oxígeno, se deduce que las causas principales de acidosis láctica tipo A son aquéllas asociadas con un compromiso cardiopulmonar significativo, incluyendo el shock y la insuficiencia respiratoria aguda. El desbalance aporte/demanda puede ocurrir en forma sistémica o regional. El shock en sus distintas formas es el ejemplo más claro de déficit sistémico, mientras que la hipoperfusión regional se puede constatar en la isquemia mesentérica y en la isquemia aguda de miembros inferiores por oclusión arterial embólica.

Recientemente, algunos autores han refutado el concepto de que el aumento de los niveles de lactato en la sepsis se deben a la hipoxia tisular. Estudios experimentales en animales han demostrado que se produce un aumento de los niveles de lactato en la sangre antes de que el consumo de oxígeno se haga dependiente de la disponibilidad del mismo. Se han descrito como mecanismos alternativos capaces de producir hiperlactacidemia en ausencia de hipoxia tisular a la inactivación de la piruvato-deshidrogenasa, a la aceleración del ciclo de glicolisis aerobia con aumento de la disponibilidad de piruvato, y a la presencia de una producción regional de lactato. En este último sentido, se ha comprobado que el pulmón en presencia de injuria pulmonar, el intestino en la sepsis y los glóbulos blancos luego de la exposición a endotoxinas, pueden ser productores mayores de lactato.

El aumento de la producción de lactato e iones hidrógeno como resultado de la hipoperfusión tisular también se produce en presencia de un aumento del trabajo muscular, como se constata en el ejercicio extenuante o durante las convulsiones. La acidosis láctica que ocurre en estos casos puede ser severa pero habitualmente se resuelve rápidamente (tiempo medio 60 minutos) luego de terminado el ejercicio o la convulsión. La acidosis láctica del shock, en cambio, requiere un período prolongado (tiempo medio 18 horas) para desaparecer luego de una resucitación agresiva.

La acidosis láctica tipo B ocurre en ausencia de evidencias clínicas de mala perfusión u oxigenación tisular, y se subdivide según lo indicado en la Tabla 4. Sin embargo, a partir de la introducción de esta clasificación, los métodos más exactos para identificar la hipoperfusión tisular indican que en muchos casos de acidosis láctica tipo B existe una hipoperfusión oculta acompañando a la etiología primaria. Como ejemplo, la acidosis láctica tipo B secundaria a la fenformina se atribuyó inicialmente a una inhibición de la gluconeogénesis. Actualmente se

reconoce que el efecto inotrópico negativo de la fenformina puede jugar un rol fundamental en la génesis de la acidosis, limitando la perfusión tisular.

La acidosis láctica producida por la presencia de D-lactato se ha descrito en pacientes con estasis intestinal y sobrecrecimiento bacteriano. Las condiciones que conducen a esta situación son la presencia de asas ciegas intestinales o la presencia de severa hipomotilidad. La acidosis es moderada, y el tratamiento consiste en la reversión del asa ciega, la mejoría de la motilidad, y la modificación de la flora endógena con tratamiento antibiótico.

Cuadro clínico

El cuadro clínico de la acidosis láctica es bastante característico. En general comienza en forma brusca, bajo la forma de una taquipnea intensa -respiración de Kussmaul- sin aliento cetónico. Existen formas atípicas, pseudoasmatiformes. Esta sintomatología expresa el intento de compensación respiratoria de la acidosis metabólica.

El estado de conciencia, conservado en su inicio, se altera con el correr de las horas, hasta llegar a la obnubilación y al coma. Pueden existir asterixis, convulsiones y signos de localización neurológica.

La presencia de colapso vascular con hipotensión y signos de vasoconstricción periférica, sin deshidratación grave, completa el cuadro clínico.

Laboratorio

Equilibrio ácido-base. La acidosis metabólica, con compensación respiratoria o no, es el hallazgo más frecuente. Debe destacarse que el pH por sí solo no es representativo de la hiperlactacidemia.

Dosaje de ácido láctico. Es esencial para el diagnóstico de hiperlactacidemia. En los cuadros de acidosis láctica grave, los valores obtenidos superan los 5 mmol/L. El lactato habitualmente se mide en plasma utilizando una técnica de colorimetría enzimática con deshidrogenasa láctica. Los analizadores más recientes utilizan una amperometría enzimática en la cual la lactato oxidasa genera H_2O_2 , que es detectado por un electrodo. Con estos métodos la respuesta se obtiene en aproximadamente una hora. Alternativamente, el nivel de lactato puede ser medido por un analizador de gases en sangre en un tiempo de aproximadamente dos minutos.

Déficit de aniones o anión gap. El consumo de bicarbonato generado por la acidosis láctica determina que en la columna aniónica éste sea reemplazado por el lactato. Habitualmente el anión gap es mayor de 16 mEq/l. El ácido láctico puede acumularse sin producir una acidosis evidente si coexiste con una alcalosis metabólica o respiratoria. En esta situación, el aumento del anión gap puede ser la única evidencia de acidosis láctica.

Evolución

Cualquiera sea su origen, la acidosis láctica se asocia con un aumento de la mortalidad. Los niveles a la admisión de lactato se asocian fuertemente con la evolución final. Una disminución

de los niveles de lactato durante las primeras 24 horas se asocia con una mejor evolución que la hiperlactacidemia persistente, y la elevación de los niveles de lactato se asocia con un mal pronóstico.

Se ha tratado de establecer una correlación entre la magnitud de la acidosis y la mortalidad. Hayat sostiene que con cifras de lactato superiores a 2,5 mEq/l la mortalidad es del 50%. Perret, por su parte establece que en pacientes en shock, excluido el séptico puro y el hemorrágico en cirróticos, existe una buena correlación entre lactacidemia y mortalidad. En estos casos, una cifra de lactato menor de 5 mmol/l es de buen pronóstico, mientras que cuando supera los 10 mmol/l la mortalidad es del 100%.

CETOACIDOSIS

La cetoacidosis resulta de la desviación del metabolismo desde la oxidación de la glucosa a la de los ácidos grasos. Esto ocurre cuando la glucosa no está disponible como fuente energética, pudiendo ser el resultado de una falta absoluta de la misma, como en el ayuno, o de una incapacidad de acceder a la célula, como en la carencia de insulina. En este último caso, los ácidos grasos son movilizados como fuentes de energía. La cetoacidosis se produce en los diabéticos sólo si la deficiencia de insulina es casi completa, y existe un exceso de glucagon.

La cetoacidosis diabética generalmente cursa con un aumento del anión gap. Adrogé y colaboradores han establecido que este aumento del anión gap sólo se desarrolla en pacientes en que la depleción de volumen impide que los cuerpos cetónicos sean eliminados por la orina.

La cetoacidosis de ayuno es causada por una falta de glucosa debida a una ingesta inadecuada, así como a la supresión de insulina a niveles muy bajos por la hipoglucemia, lo que estimula la secreción de glucagon. Se producen cuerpos cetónicos y se desarrolla acidosis.

En los bebedores que tienen una ingesta calórica inadecuada, la ingesta de alcohol suprime la formación de cuerpos cetónicos, y por lo tanto la aparición de cetoacidosis. Si desarrollan un trastorno digestivo con emesis, se acentúa la desnutrición, el bloqueo sobre la formación de cuerpos cetónicos desaparece por la falta de ingesta de alcohol, y se produce la cetoacidosis.

ACIDOSIS EN LAS INTOXICACIONES

La presencia de acidosis con un aumento del anión gap y un nivel normal de cloruro indica la retención de ácidos orgánicos no volátiles. En ausencia de falla circulatoria, diabetes, alcoholismo o uremia, un aumento del anión gap indica la presencia de una intoxicación con salicilatos, metanol, etilenglicol u otro alcohol tóxico.

Intoxicación con salicilato

La intoxicación con salicilato se complica con varias anormalidades ácido base, incluyendo acidosis láctica que se desarrolla por un aumento del trabajo respiratorio en los períodos

iniciales de la intoxicación; y por la producción de ácido láctico como resultado de la inhibición de la fosforilación oxidativa. La inhibición de la oxidación aumenta el NADH en preferencia al NAD, y la alteración de esta relación conduce a la acumulación de ácido láctico. El ácido salicílico también se adiciona al gap, así como los cetoácidos. El diagnóstico en la mayoría de los casos se obtiene por la historia y se confirma por la determinación de los niveles tóxicos de salicilato en la sangre y la acidemia en las mediciones de gases en sangre.

En pacientes con sobredosis de salicilato, la primera intervención es inducir emesis si el paciente está consciente y realizar lavado gástrico. Se debe administrar bicarbonato para producir una diuresis alcalina, lo cual aumenta el *clearance* de la droga. Si los niveles de salicilato son muy elevados o si el paciente se encuentra en coma, es necesario realizar hemodiálisis de urgencia.

Intoxicación con alcohol metílico

La intoxicación con alcohol metílico se acompaña de acidosis metabólica grave. El alcohol metílico se metaboliza para formar aldehído y ácido fórmico, y estos productos de oxidación producen los síntomas.

En general existe un período libre de 12 a 18 horas entre la ingestión del tóxico y el comienzo de los síntomas, caracterizado por cansancio, anorexia, cefaleas y náuseas, seguidos luego de vómitos, respiración de Kussmaul y dolor intenso en las extremidades y el abdomen. Una complicación grave es la neuritis óptica aguda. Los síntomas de gravedad sólo aparecen cuando se presenta la acidosis.

El diagnóstico de la intoxicación por metanol se realiza por la presencia de una combinación de intoxicación y acidosis. Los niveles de metanol son difíciles de obtener, siendo útil la relación entre la osmolalidad medida y la osmolalidad calculada, ya que en este caso esta última será inferior a la medida, por la adición del soluto no mensurable (Fig. 1). Cada 100 mg/l de metanol adicionan 3,4 mOsm al total.

Electrolito	No electrolito Normal	No electrolito Anormal
Osmolalidad sérica medida	$2 \times \text{Na}^+(\text{mEq})$ $+ \frac{\text{Glucosa mg/dl}}{18}$ $+ \frac{\text{BUN}}{2,8}$	$+ \text{Etanol, metanol, manitol, etilenglicol}$
	<div style="border-top: 1px solid black; width: 100%; margin-bottom: 5px;"></div> osmolalidad calculada	
	<div style="border-top: 1px solid black; width: 100%; margin-bottom: 5px;"></div> osmolalidad medida	

Fig. 1.- Osmolalidad sérica.

El tratamiento tradicional de esta intoxicación se lleva a cabo con hemodiálisis y empleo de etanol, en dosis para producir un nivel sérico de 100 a 200 mg/dl; el cual actúa impidiendo la

catabolización del metanol y evitando la producción de los metabolitos tóxicos. Se debe evaluar el estado ácido base cada cuatro a seis horas, realizando las correcciones pertinentes con agentes alcalinizantes. La acidosis puede reaparecer en forma más o menos rápida después de su corrección.

En la actualidad, el antídoto de elección en casos de intoxicación con metanol y etilenglicol es el fomepizol (4-metilpirazol), que inhibe en forma rápida y competitiva a la alcohol deshidrogenasa en forma más potente que el etanol. El tratamiento con fomepizol debe ser iniciado tan rápido como sea posible cuando exista una sospecha de intoxicación por estos alcoholes. La dosis inicial es de 15 mg/kg administrada en 100 ml de solución dextrosada en 30 minutos, seguida por dosis de 10 mg/kg cada 12 hora por 48 horas, luego 15 mg/kg cada 12 horas hasta que la concentración de metanol o etilenglicol disminuya por debajo de 20 mg/dl.

La hemodiálisis se considera una parte integral del tratamiento de la intoxicación por alcoholes, para lograr la remoción expeditiva del producto y sus metabolitos, reduciendo la duración del tratamiento con antídotos. Tanto el metanol como el etilenglicol son eliminados en forma eficiente por la diálisis. El punto final tradicional de la diálisis es una concentración plasmática del alcohol tóxico de $<0,2$ g/l, con resolución del disturbio ácido base y del anion gap. En la Tabla 5 se formulan las recomendaciones para hemodialisis en pacientes con intoxicación por metanol.

Tabla 5.- Recomendaciones para el tratamiento con hemodiálisis en la intoxicación con metanol.

pH arterial inicial $<7,10$ o $7,25-7,30$

Disminución del pH arterial $>0,05$ resultando en un pH fuera del rango normal a pesar de la infusión de bicarbonato

Incapacidad de mantener un pH $>7,30$ a pesar de la administración de bicarbonato

Disminución en la concentración de bicarbonato >5 mmol/l a pesar de la administración de bicarbonato

Alteración visual

Fallo renal

Deterioro de los signos vitales a pesar de tratamiento intensivo

Concentración plasmática inicial de metanol $>0,5$ g/l (15,6 mmol/l)

Velocidad de declinación del metanol $<0,1$ g/l en 24 horas

Intoxicación con etilenglicol

El etilenglicol es un dialcohol alifático. Es el principal componente de los anticongelantes y se utiliza como solvente orgánico. Después de absorbido es metabolizado por la alcohol-deshidrogenasa en el hígado, con producción de ácido oxálico, hipurato y ácidos glicólicos. El metabolito responsable del aumento del anión gap es el ácido glicólico.

Desde el punto de vista clínico se han descrito tres estadios en la intoxicación por etilenglicol. En la primera etapa se constata una depresión del SNC dosis dependiente, similar a la intoxicación alcohólica. Las dosis bajas producen ataxia, disartria y estupor, que pueden progresar al coma con convulsiones con dosis mayores. En aquéllos que ingieren dosis elevadas, la muerte se

produce en esta etapa. En el segundo estadio se hace evidente la insuficiencia cardíaca, y el tercero se caracteriza por la presencia de insuficiencia renal aguda oligoanúrica.

Los exámenes de laboratorio demuestran acidosis metabólica con anión gap elevado, eliminación de cristales de oxalato de calcio por la orina, y presencia de una significativa diferencia entre la osmolalidad medida y la calculada.

El principal objetivo terapéutico es la corrección de la acidosis y la prevención de la metabolización del etilenglicol. Como ya se adelantó, en la actualidad el antídoto de elección es el fomepizol. Si no se dispone del mismo, se puede administrar etanol, que tiene mayor afinidad por la alcohol- deshidrogenasa que el etilenglicol. Se debe administrar una dosis de carga de 0,6 a 1,0 mg/kg de alcohol en una hora, seguida por una infusión de 10 a 12 g por hora para mantener un nivel hemático de 100 mg/dl. Se debe administrar tiamina y piridoxina debido a que estas vitaminas pueden participar en el *clearance* de los metabolitos del etilenglicol. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal son muy efectivas para eliminar el tóxico. En la Tabla 6 se formulan las indicaciones para el tratamiento con hemodiálisis en pacientes con intoxicación por etilenglicol.

Tabla 6.- Recomendaciones para el tratamiento con hemodiálisis en la intoxicación con etilenglicol.

pH arterial inicial <7,10 o 7,25-7,30

Disminución del pH arterial >0,05 resultando en un pH fuera del rango normal a pesar de la infusión de bicarbonato

Incapacidad de mantener un pH >7,30 a pesar de la administración de bicarbonato

Disminución en la concentración de bicarbonato >5 mmol/l a pesar de la administración de bicarbonato

Fallo renal

Deterioro de los signos vitales a pesar de tratamiento intensivo

Concentración plasmática inicial de etilenglicol >0,5 g/l (8,1 mmol/l) excepto que se administre fomepizol en ausencia de disfunción renal y acidosis significativa

Intoxicación con paraldehido

El paraldehido es un polieter cíclico del acetaldehido polimerizado. Se metaboliza principalmente en el hígado a acetaldehido y ácido acético, y por último a CO₂ y agua. El 25% del paraldehido es eliminado por el pulmón.

Las víctimas intoxicadas con paraldehido presentan náuseas y vómitos, dolor abdominal y letargia. En el examen físico se constata una respiración de Kussmaul con el típico olor del compuesto, vómitos, depresión del estado de conciencia y discreta hemoconcentración.

Los exámenes de laboratorio muestran leucocitosis, hiperpotasemia y acidosis metabólica con anión gap elevado.

El tratamiento de la intoxicación con paraldehído se realiza con bicarbonato para corregir la acidemia y solución salina intravenosa para corregir el déficit de fluidos.

ACIDOSIS METABÓLICA CON ANIÓN GAP NORMAL

La acidosis metabólica con anión gap normal se caracteriza químicamente por el reemplazo del bicarbonato sérico por cloruro como consecuencia de la acumulación neta de ácido clorhídrico.

Se han descrito seis mecanismos posibles para el desarrollo de acidosis metabólica hiperclorémica, a saber:

1. Pérdida de bicarbonato de los fluidos orgánicos, como CO_3HNa , con la retención subsecuente de ClNa . Esta es la causa aislada más común de acidosis metabólica hiperclorémica en los pacientes hospitalizados, siendo la ruta más común de pérdida de bicarbonato el tracto gastrointestinal bajo, en la diarrea; y el tracto urinario, en la acidosis tubular renal proximal o con el empleo de acetazolamida.
2. Defecto en la excreción renal de ácidos con incapacidad de excretar los ácidos producidos en el metabolismo. La excreción subóptima de NH_4^+ puede producir una acidosis metabólica hiperclorémica. Un ejemplo de este mecanismo es la acidosis tubular renal distal.
3. La administración de volúmenes considerables de solución fisiológica, con igual contenido de sodio y de cloro. Ello conduce a un aumento relativo del cloro con respecto al sodio en el plasma, produciendo una acidosis hiperclorémica.
4. Adición de un ácido no clorhídrico con rápida excreción de los aniones acompañantes como sales de sodio y la subsecuente retención de ClNa . La acidosis metabólica hiperclorémica ocasionalmente vista en pacientes con cetoacidosis diabética es un ejemplo de este mecanismo.
5. Adición de HCl o su equivalente metabólico.
6. Acidosis con “anión gap oculto”. Los estados que disminuyen el anión gap (hipoalbuminemia o aumento de proteínas catiónicas, como en el mieloma múltiple) pueden simular la presencia de una acidosis hiperclorémica.

Las acidosis hiperclorémicas se pueden clasificar en variantes hiperpotasémicas y variantes normo o hipopotasémicas (Tabla 1).

La acidosis metabólica hiperclorémica se produce como resultado de la administración de cloruro o en forma secundaria a anomalías en el manejo del cloro, o se relaciona con movimientos del cloruro de un compartimiento a otro. El efecto de la administración de cloruro en el desarrollo de acidosis metabólica se ha conocido desde hace años. Recientemente se ha prestado nueva atención a esta área a la luz del mejor conocimiento de los mecanismos que son responsables

de este efecto. Se demostró en modelos animales de sepsis y en pacientes sometidos a cirugía, que la solución salina produce acidosis metabólica no por dilución del HCO_3^- , sino por el aporte directo de cloruro. Desde una perspectiva físico-química esto es razonable. El HCO_3^- es una variable dependiente y no puede ser la causa de la acidosis. Por otra parte, la administración de Cl^- disminuye la SID, que es una variable independiente, y produce un aumento en la disociación del agua, y por ello, un aumento en la concentración de H^+ . La razón por la cual esto se produce con la administración de solución salina es que aunque el contenido de Na^+ y de Cl^- es el mismo, en el plasma no lo es. Cuando se aportan grandes cantidades de solución salina, la concentración de Cl^- aumenta mucho más que la de Na^+ . Por ejemplo, la solución salina normal al 0,9% contiene 154 mEq/l de Na^+ y 154 mEq/l de Cl^- . La administración de un gran volumen de este fluido tendrá un efecto proporcionalmente mayor sobre el Cl^- total del organismo que sobre el Na^+ total del organismo. En base a los valores normales en el plasma humano, la administración intravenosa de una solución cristaloide con una SID efectiva $<23,4$ mEq/L será siempre acidificante, mientras que la administración de una solución cristaloide con una SID efectiva $>23,4$ mEq/L será siempre alcalinizante.

Una forma común de acidosis hiperclorémica hipopotasémica es la producida por la diarrea. La pérdida gastrointestinal de bicarbonato de sodio y potasio origina hipobicarbonatemia y un fluido extracelular que se contrae alrededor del cloruro remanente, produciendo hipercloremia. La tendencia a la hipercloremia en la diarrea puede ser agravada por la administración de cloruro de sodio en presencia de hipovolemia y la consecuente retención renal de sodio y cloruro. En la acidosis de la diarrea, sólo el riñón puede sintetizar nuevo bicarbonato, proceso que habitualmente requiere varios días. La corrección de la acidosis solo exige la administración de bicarbonato en presencia de acidemia intensa, como en casos de disfunción renal con dificultad en la síntesis de bicarbonato.

La acidosis tubular renal (ATR) define un grupo de desordenes en los cuales la secreción de ion hidrógeno tubular está restringida de una forma fuera de proporción con cualquier reducción en la filtración glomerular. Este desorden está caracterizado por una acidosis metabólica con anión gap normal (hiperclorémica). Los defectos responsable del deterioro de la acidificación dan origen a tres síndromes distintos conocidos como ATR proximal (tipo 2), ATR clásica distal (tipo 1) y ATR hiperkaliémica distal (tipo 4).

La terapéutica con alcalinos en la acidosis hiperclorémica hipopotasémica debe ir asociada con reemplazo de potasio. La alcalinización puede inducir una hipopotasemia grave. La concentración sérica de potasio debe mantenerse en estas condiciones por encima de 3 mEq/l.

La acidosis metabólica hiperclorémica hiperpotasémica con anión gap normal incluye algunas pocas entidades vistas en medicina intensiva. La acidosis poshipocápnica ocurre en aquellos casos en que se corrige una alcalosis respiratoria crónica sin tener en cuenta la concentración de bicarbonato. En el estado estable, la alcalosis respiratoria se caracteriza químicamente por hipocapnia primaria e hipobicarbonatemia secundaria. La corrección brusca de la alcalosis respiratoria crónica puede producir un aumento rápido de la PaCO_2 sin aumento concomitante del bicarbonato, con el subsiguiente incremento de la relación $\text{CO}_2/\text{CO}_3\text{H}^-$ y una acidificación transitoria de la sangre.

La acidosis metabólica hiperclorémica hiperkaliémica con anión gap normal es una anomalía en la secreción de potasio, amonio e hidrógeno que no es el resultado de una reducción en la masa funcional renal. La disminución en la excreción renal de potasio y de amonio está fuera de proporción con el grado de deterioro renal, y representa un defecto generalizado en la función de los túbulos colectores corticales y medulares. Este proceso se asocia a ciertas formas de acidosis tubular renal; efectos de drogas, tales como los antiinflamatorios no esteroideos que inhiben la liberación de renina, los β bloqueantes, la heparina, la ciclosporina, los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, y los inhibidores de la aldosterona (espironolactona, amiloride y triamtirene).

TRATAMIENTO

La terapéutica de la acidosis metabólica debe estar dirigida inicialmente a tratar la causa productora, incluyendo en algunos casos medidas adicionales de soporte. En la acidosis láctica tipo A, el objetivo terapéutico es la estabilización hemodinámica para optimizar la disponibilidad de oxígeno. Esta terapéutica también es importante para muchas etiologías de acidosis láctica tipo B en las cuales la hipoperfusión tisular oculta puede jugar un rol sustancial en la génesis de la acidosis. En adición a la resucitación cardiorespiratoria, es necesario tratar la causa de base de la acidosis láctica. Esta terapéutica puede involucrar la administración de antibióticos adecuados y el drenaje quirúrgico de focos en los procesos sépticos, quimioterapia de enfermedades malignas, discontinuación de ciertas drogas, y modificación dietética en ciertos tipos de acidosis láctica congénita. En la cetoacidosis diabética será necesario restablecer el equilibrio hídrico y administrar insulina, y en la acidosis de la insuficiencia renal el tratamiento de elección será la diálisis.

En ausencia de una causa definible y reversible (drogas u obstrucción), el tratamiento de la acidosis tubular renal se basa en la administración de alcalinos. La solución de Shohl's contiene 1 mEq/ml de un precursor de bicarbonato, y la provisión de 1 ml/kg generalmente neutraliza la producción diaria de ácidos. En pacientes con acidosis tubular con hiperkalemia, se debe realizar restricción de potasio. La furosemida, que aumenta las pérdidas de potasio y facilita la acidificación, puede ser utilizada. Por último, en pacientes con buena reserva cardiovascular y deficiencia de aldosterona, se debe realizar reemplazo con fludrocortisona.

Además de la conducta terapéutica precedente de índole etiológica, en algunos casos se debe tratar sintomáticamente a la acidosis, para evitar los efectos desfavorables que produce.

Recientemente ha sido reevaluada la utilidad del bicarbonato de sodio como agente buffer en el tratamiento de la acidosis metabólica. El beneficio potencial de su empleo reside en la mejoría de los efectos de la acidosis sobre el aparato cardiovascular. La acidosis severa puede determinar una disminución de la contractilidad cardíaca con disminución del volumen minuto cardíaco, vasodilatación e hipotensión, disminución del flujo sanguíneo hepático y renal, bradicardia y aumento de la susceptibilidad a las arritmias. Estos efectos adversos generalmente aparecen cuando el pH disminuye por debajo de 7,10-7,20. Sin embargo, el efecto inotrópico negativo de la acidosis metabólica no ha sido demostrado en forma concluyente.

En el criterio prevalente, sólo se deberá hacer tratamiento sintomático cuando el pH sea menor de 7,10 o cuando después del tratamiento etiológico adecuado persistan signos o síntomas imputables a la acidosis. En estos casos se utiliza como sustancia buffer el bicarbonato de sodio.

Como el déficit de base que se pretende corregir es el del espacio extracelular -que constituye la tercera parte del peso corporal-, basta multiplicar ese déficit por litro por el volumen del líquido extracelular para obtener el valor de bicarbonato que debe utilizarse:

$$\text{Cantidad de bicarbonato en mEq} = \text{exceso de base} \times 0,3 \times \text{peso corporal}$$

Esta cantidad se administra en forma fraccionada, intentando una corrección parcial del trastorno. Luego de esa corrección, se evaluará nuevamente el estado ácido base. Las soluciones que se pueden emplear son el bicarbonato de sodio al 7%, que se obtiene en viales de 100 ml que contienen 83 mEq de bicarbonato; y el bicarbonato de sodio 1/6 molar, en el cual un mililitro contiene un miliequivalente.

El rol de la terapéutica con bicarbonato en el paciente acidótico sin deterioro cardiovascular obvio es poco claro, puesto que la administración del álcali tiene varios efectos adversos. Estos incluyen la agravación de la acidosis intracelular, ya que el bicarbonato genera CO₂ que cruza las membranas celulares en forma muy rápida. La alcalinización puede producir una desviación a la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina, lo que puede dificultar la liberación de oxígeno a nivel capilar. La infusión de bicarbonato hipertónico puede causar hiperosmolaridad o insuficiencia cardíaca congestiva debido a la gran cantidad de sodio. Se han descrito trastornos electrolíticos tales como hipopotasemia, hipocalcemia y alcalosis metabólica de rebote como complicación de la administración de bicarbonato. Como ya se citó, la administración de bases, en presencia de acidosis láctica, puede constituir un estímulo para la generación de ácido láctico, resultando en un aumento de su producción. Una serie de trabajos recientes insisten en los efectos contraproducentes de la administración de bicarbonato durante el paro cardíaco, por lo cual su empleo ha sido considerablemente limitado en esta situación.

El THAM (trihidroxiaminometano) es un buffer alcalino que se puede utilizar en el tratamiento de la acidosis metabólica. El mismo es una base débil que actúa secuestrando protones. Las ventajas que se le han adjudicado sobre el bicarbonato son: la administración de una base libre de sodio, su rápida eliminación renal y su mayor volumen de distribución. Presenta sin embargo, una serie de efectos secundarios que hacen que su utilización sea muy limitada.

Puesto que el lactato es un anión metabolizable, la infusión de lactato de sodio resultará en una acumulación del catión sodio luego que el lactato haya sido removido, produciendo una disminución de la concentración de protones, y por tanto una alcalinización del medio. Como en el caso del bicarbonato de sodio, la infusión de lactato de sodio es una manera de infundir sodio solo, sin cantidades equimolares de cloruro, puesto que tanto el CO₂ como el lactato son removidos de la sangre. Por tanto, cualquiera sea la ruta del metabolismo del lactato (oxidación, reciclado con glucosa o transaminación como alanina) el lactato de sodio es un agente alcalinizante.

Recientemente se ha comenzado a utilizar un nuevo buffer conocido como Carbicarb®, constituido por 0,33 M de carbonato de sodio y 0,33 M de bicarbonato de sodio en solución. El

Carbicarb tendría la misma capacidad buffer del bicarbonato pero produciendo solo dos tercios de la cantidad de anhídrido carbónico producido por este último.

La diálisis es un método útil de tratamiento cuando existe una acidosis láctica severa conjuntamente con insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca congestiva. Tanto la hemodiálisis como la diálisis peritoneal son efectivas cuando se utilizan en conjunción con un buffer bicarbonato. La hemodialisis puede ser dificultosa en pacientes con marcada inestabilidad cardiovascular, recomendándose en estos casos la hemofiltración continua asociada con una infusión de alcalinos.

La diálisis es de elección en pacientes con acidosis láctica severa asociada con tóxicos (alcohol, fenformina), ya que al mismo tiempo que se sustraen cationes hidrógeno del organismo, se elimina el tóxico. Se recomienda en estos casos el empleo de una solución de diálisis desprovista de lactato. La diálisis asegura la remoción del ácido láctico, la provisión de un sistema buffer adecuado, la eliminación del tóxico y la eliminación del exceso de agua y sodio.

El dicloroacetato pareció ser útil en el tratamiento de la acidosis láctica. El mismo produce un descenso en los niveles de lactato y un aumento en el pH sistémico en casos de acidosis láctica tipo A y B y se ha demostrado eficaz en el tratamiento de la acidosis que no responde a la administración de bicarbonato. Los trabajos de Stacpoole y col., sin embargo, no demostraron que su empleo modifique la sobrevida ni la hemodinamia en pacientes adultos con acidosis láctica severa.

BIBLIOGRAFÍA

Abramson S., Singh A.: Treatment of the alcohol intoxications: ethylene glycol, methanol and isopropanol. *Curr Opin Nephrol Hypertensi* 9:695-2000

Adrogué H., Madias N.: Management of life threatenings acid base disorders. Part I. *N Eng J Med* 338:26-1998

Adrogué H., Madias N.: Disorders of acid-base balance. En Schrier R.: Atlas of diseases of the kidney. On line edition. <http://cnserv0.nkf.med.ualberta.ca/cn/Schrier/Default6.htm> Consultado febrero 2006

Bellomo R.: Lactate and the kidney. *Critical Care* 6:322-2002

Cohen R.: New evidence in the bicarbonate controversy. *Applied Cardiopul Pathophys* 5:135-1995

Cooper D: Management of lactic acidosis in critically ill patients. *Applied Cardiopul Pathophys* 4:245-1992

Constable P.- Iatrogenic hyperchloraemic acidosis due to large volume fluid administration. *Intern J Intens Care* 12:111-2005

De Baker D.: Lactic acidosis. *Intensive Care Med* 29:699-2003



Cusack R., Rhodes A., Lochhead P.: The strong ion gap does not have prognostic value in critically ill patients in a mixed medical/surgical adult ICU. *Intensive Care Med* 28:864-2002

DuBose T.: Hyperkalemic metabolic acidosis. *Amer J Kidney Dis* 33:xliv-1999

Fencel V., Jabor A., Kazda A.: Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 162:2246-2000

Gauthier P., Szerlip H.: Metabolic acidosis in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 18:289-2002

Gehlbach B., Schmidt G.: Treating acid-base abnormalities in the intensive care unit: the role of buffers. *Critical Care* 8:259-2004

Gennari F., Rimmer J.: Acid base disorders in end stage renal disease: Part I. *Seminars in Dialysis* 3:81-1990

Gennari F., Rimmer J.: Acid base disorders in renal failure. En Adrogue H.: *Acid base and electrolyte disorders*. Churchill Livingstone, New York, 1991

Gunnerson K., Kellum J.: Acid base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millennium? *Curr Opin Crit Care* 9:468-2003

Gunnerson K., Saul M., He S.: Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Critical Care* 10:R22 (DOI:10.1186/cc3987)-2006

Gutiérrez G.: Cellular energy metabolism during hypoxia. *Crit Care Med* 19:619-1991

Gutiérrez G., Wulf M.: Lactic acidosis in sepsis: a commentary. *Intensive Care Med* 22:6-1996

Handy J., Soni N.: Lactic acidosis: theory and practice uncoupled? En Vincent J. (Edit.): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin 2004

Hood V., Tannen R.: Lactic acidosis. En Adrogue H.: *Acid base and electrolyte disorders*. Churchill Livingstone, New York, 1991

Hood V., Tannen R.: Protection of acid-base balance by pH regulation of acid production. *N Engl J Med* 339:819-1998

Jacobsen D.: Diagnostic workup of severe metabolic acidosis. En Vincent J.: *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer Verlag, Berlin, 1994

Kaplan L., Frangos S.: Acid-base abnormalities in the intensive care unit. *Critical Care* 9:198-2005

Kellum J.: Metabolic acidosis in the critically ill: Lessons from physical chemistry. *Kidney International* 53: Suppl 66, S81-1998

Kellum J.: Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care* 4:6-2000

Kreisberg R.: Diabetic ketoacidosis. *Crit Care Clin* 3:817-1987





Kruse J., Zaidi S.: Significance of blood lactate levels in critically ill patients with liver disease. *Amer J Med* 83:77-1987

Kruse J., Carlson R.: Lactate metabolism. *Crit Care Clin* 3:725-1987

Kruse J.: Use of the anion gap in intensive care and emergency medicine. En Vincent J.: *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer Verlag Berlin, 1994

Laski M., Kurtzman N.: Acid base disorders in medicine. *Disease of Month*, February 1996

Leverve X.: Lactic acidosis: a new insight? *Minerva Anesthesiol* 65:205-1999

Levy B.: Lactic acidosis and hyperlactatemia. En Vincent J. (Edit.): *2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Springer, Berlín, 2006

Megarbane B., Borron S., Baud F.: Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings. *Intensive Care Med* 31:189-2005

Morgan T.: The meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit: effects of fluid administration. *Critical Care* 9:204-2005

Narins R., Cohen J.: Bicarbonate therapy for organic acidosis: the case for its continued use. *Ann Intern Med* 106:615-1987

Narins R., Gopal Krishna G.: The metabolic acidosis. En Narins R.: *Maxwell and Kleeman's Clinical disorders of fluid and electrolyte disorders* (5ª. Edit), Mc Graw Hill, New York, 1994

Powner D., Kellum J., Darby J.: Concepts of the strong ion difference applied to large volume resuscitation. *J Intensive Care Med* 16:169-2001

Rutledge T.: Acid base disturbances in the emergency department. *Canadian Family Phys* 37:2469-1991

Smith I., Kumar P., Molloy S.: Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 27:74-2001

Smulders Y., Frissen P.: Renal tubular acidosis: pathophysiology and diagnosis. *Arch Intern Med* 156:1629-1996

Stacpoole P., Harman E.: Treatment of lactic acidosis with dichloroacetate. *N Engl J Med* 309:390-1983

Stacpoole P., Wright E., Baumgartner T.: A controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis in adults. *N Engl J Med* 327:1564-1992

Story D., Kellum J.: New aspects of acid-base balance in intensive care. *Curr Opin Anaesthesiol* 7:119-2004

Szaflorski N.: Blood lactate concentration: a valid marker of sepsis? En *Critical Care Symposium* 99, Course Syllabus. 28th Educational Scientific Symposium. SCCM, San Francisco, 1999





LIBRO
VIRTUAL
INTRAMED

Medicina Intensiva
por Dr. Carlos Lovesio

Takayesu J., Bazari H., Linshaw M.: Case 7-2006: a 47 year old man with altered mental status and acute renal failure. N Engl J Med 354:1065-2006

Vincent J.: Lactate levels in critically ill patients. Acta Anaesthesiol Scand 39 Suppl 107:261-1995

Wesson D.: Hyperchloremic metabolic acidosis. En Adrogue A.: Acid base and electrolyte disorders. Churchill Livingstone, New York, 1991



ROEMMERS