

11224
2ej.
1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA
H.E.C.M. LA RAZA**

**CORRELACION ENTRE ACIDO LACTICO Y
DIFERENCIA ARTERIOVENOSA DE OXIGENO
EN PACIENTES SEPTICOS**

TESIS DE POSTGRADO

**Que para obtener el Título de Especialista en:
MEDICINA DEL ENFERMO ADULTO EN
ESTADO CRITICO**

p r e s e n t a

DR. LUIS ORLANDO ACOSTA MORENO



México, D. F.

1984

**TESIS CON
FALTA DE CREER**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

	Pág.
Introducción.....	3
Cap. I. Respuesta Metabólica En El Paciente Septico..	6
I.1.- Metabolismo de los carbohidratos.....	6
I.1.1.- Glucolisis aeróbica.....	6
I.1.2.- Glucolisis anaeróbica.....	7
I.1.3.- Metabolismo de los carbohidra - tos en el paciente séptico.....	9
I.2.- Acidosis láctica	
I.2.1.- Metabolismo.....	11
I.2.2.- Definición.....	14
I.2.3.- Clasificación.....	14
I.2.4.- Sepsis y acidosis láctica.....	15
Cap. II Respuesta Circulatoria En El Paciente Septico	
II.1.- Gasto cardiaco.....	17
II.2.- Tono vascular.....	19
II.3.- Transporte efectivo de oxígeno.....	20
II.4.- Diferencia arteriovenosa de oxígeno...	21
Cap. III Correlación Entre Las Anormalidades Fisiológi cas Y Metabólicas En El Paciente Septico.....	22
Cap. IV Hipotesis.....	25

Cap. V. Objetivos.....	25
Cap. VI Materiales Y Métodos.....	25
Cap. VII Resultados.....	27
Cap.VIII Discusión.....	30
Cap. IX Resumen y Conclusiones.....	35
Referencias.....	37

CORRELACION ENTRE ACIDO LACTICO Y DIFERENCIA ARTERIOVENOSA DE OXIGENO EN PACIENTES SEPTICOS.

INTRODUCCION

En el hombre son múltiples las alteraciones metabólicas y hemodinámicas producidas por la infección. El descontrol metabólico y las modificaciones en el flujo sanguíneo tisular, reducen el metabolismo oxidativo de la glucosa e incrementan la vía anaeróbica productora de ácido láctico.

El proceso séptico produce modificaciones simpáticas cardíacas y vasculares, ante la imperiosa necesidad de hacer frente a la anormalidad. La respuesta inicial es un estado hiperdinámico, caracterizado por un incremento en el gasto cardíaco (GC) y una disminución en la resistencia vascular. Las alteraciones hemodinámicas en los pacientes con sepsis han sido descritas por Clowes (9), sugiriendo que los pacientes con grandes áreas de inflamación o de necrosis presentan un más elevado GC. La evidencia presentada por el autor, señala el incremento en el GC como un importante factor de supervivencia. Thal y Wilson (43) en 1965, dirigieron la atención al elevado GC observado en los pacientes sépticos y desde entonces los estudios hemodinámicos en el shock y la infección han proseguido en forma intensa. Los estudios de Border y col. (5) en 1966 y Kho y Shoemaker (29) en 1968, han

demostrado normalidad o aún elevación en el GC, postulándose la aparición de cortocircuitos arteriovenosos sistémicos como una explicación para sus hallazgos. Estos trabajos han sido confirmados por Del Guercio y col. (13) y Siegel (41), sugiriendo que pueden explicar el bajo consumo de O₂ (V_{O2}), en algunos pacientes con shock séptico. Al examinar la relación entre V_{O2} y flujo sanguíneo, estos mismos autores encontraron una saturación venosa de O₂ aumentada en los pacientes hiperdinámicos, resultando en un estrechamiento de la diferencia arteriovenosa de O₂ (Da-v de O₂) y una caída del V_{O2}.

El concepto de Da-v de O₂ ha sido utilizado ampliamente como una medida de perfusión periférica y de la extracción de O₂ tisular y corresponde a la diferencia entre el contenido arterial (CaO₂) y venoso de O₂ (CvO₂). A partir de 1970 con la introducción del cateter de Swan Ganz (27), esta medición se hizo mas exacta al permitirse la obtención de sangre venosa mixta de la arteria pulmonar.

La mayor alteración fisiológica en los pacientes con sepsis en estado hiperdinámico es la ineffectividad en el transporte de O₂ y aunque la saturación de O₂ arterial sea normal o cercana a lo normal, la sat. venosa se encuentra incrementada, de tal forma que la Da-v de O₂ se estrecha y el V_{O2} disminuye. Estas diferencias en la captación de O₂, significan un bajo aprovechamiento tisular y anaerobiosis

en el metabolismo que resulta en la producción de ácido láctico, debiendo existir una asociación entre la $Da-v$ de O_2 y la concentración de ácido láctico en sangre.

El V_{O_2} celular, resultado de la efectividad en la bomba cardiaca y de la extracción de O_2 tisular, puede ser mantenido al disminuir el flujo sanguíneo por un mayor porcentaje de extracción como se estima al aumentar la $Da-v$ de O_2 . Donald y col. en 1955 (15), encontraron que el aporte de O_2 a los tejidos puede ser mantenido sin ningún incremento en el GC. Incrementos en la extracción de O_2 fueron igualmente demostrados por Wade y Bishop en 1962 (47) después del ejercicio y en pacientes con shock hemorrágico, siendo importante anotar que a pesar del incremento en la extracción de O_2 , es estos estudios experimentales reportan un menor V_{O_2} . Los niveles de lactato pueden de esta manera correlacionarse con la $Da-v$ de O_2 al ser ésta el mejor indicador de la extracción de O_2 . Es necesario tener en cuenta sin embargo que la alteración en la extracción de O_2 no es el unico factor que incrementa los niveles de lactato, sino que como lo demostraron Duff y col. en 1969 (17) son el resultado de complejos eventos metabólicos. Estas alteraciones fueron revisadas ampliamente por Huckabee desde 1961 (28) cuando hizo la primera descripción de la acidosis láctica como entidad clínica. La severidad de la acidosis láctica en el shock, está en relación al deficit de O_2 , proveiendo una medida cuantitativa

del déficit. Weil y Hening (49), demostraron que un incremento en la concentración de lactato de 2-8 mmol/L., disminuye progresivamente la supervivencia de 90 a un 10% (fig. 2).

La producción de ácido láctico está incrementada en diversas situaciones y algunas revisiones monográficas han sido efectuadas por Cohen (10-11), Kreisberg (30), Oliva (33), Tranquada (44) y mas recientemente por Park y Arieff (35), en las cuales se revisa ampliamente el metabolismo del lactato, su producción, utilización y clasificación.

Teniendo en cuenta las modificaciones hemodinámicas en el paciente séptico y sus implicaciones en el metabolismo, Siegel ha descrito cuatro estados fisiopatológicos (40) Tab. 1 : Estado A o de sepsis compensada; estado B o sepsis descompensada en el que la característica principal es el incremento de los procesos metabólicos; estado C o fase de shock séptico y pérdida de la resistencia vascular; estado D o de shock cardiogénico en el cual el músculo cardiaco es incapaz de mantener un volumen sanguíneo adecuado para satisfacer la elevada demanda de O₂.

Basados en la clasificación de Siegel, puede correlacionarse en el paciente séptico la D_{a-v} de O₂ y el ácido láctico. Las alteraciones en el intercambio pulmonar, flujo sanguíneo y afinidad del O₂ por la hemoglobina, pueden compro-

meter la capacidad máxima de transporte de O₂. El acortamiento en la Da-v de O₂ generalmente observado en el paciente séptico, implica una baja captación celular de O₂ y anaerobiosis en el metabolismo, siendo ésta la causa mas frecuente de acidosis láctica.

TABLA 1

ESTADOS FISIOPATOLOGICOS EN EL PACIENTE SEPTICO
CLASIFICACION DE SIEGEL

ESTADO A: RESPUESTA NORMAL : SEPSIS COMPENSADA

- INCREMENTO EN I.C.
- INCREMENTO EN F.C.
- CONTRACTILIDAD MIOCARDICA AUMENTADA
- AUMENTO DEL CONSUMO DE O₂
- NORMALIDAD METABOLICA

ESTADO B: PATRON HIPERDINAMICO: SEPSIS DESCOMPENSADA

- DIFERENCIA g-v O₂ CORTA
- ACIDOSIS METABOLICA

ESTADO C: SHOCK SEPTICO: SE AGREGA DESCOMPENSACION RESPIRATORIA

- DISMINUCION DEL TONO VASCULAR.
- HIPOTENSION

ESTADO D: SHOCK CARDIOGENICO

- DISMINUCION DE G.C.
- HIPOTENSION
- DIF. g-v O₂ AMPLIA

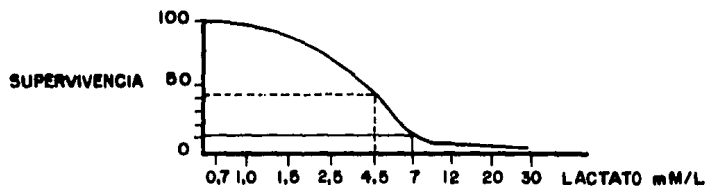
I. RESPUESTA METABOLICA EN EL PACIENTE SEPTICO.

I.1 METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS.

I.1.1 Glucolisis Aeróbica. La actividad muscular, los procesos metabólicos y en general todas las reacciones orgánicas, requieren del adecuado aprovechamiento de la energía obtenida a través de reacciones químicas acopladas. La glucolisis aeróbica fig. 12, es el medio más importante de desintegración de la glucosa, correspondiendo finalmente a la liberación de 38 moléculas de ATP por molécula de glucosa consumida. El primer paso en la cadena de reacciones es la formación a partir de glucosa de 2 moléculas de ácido pirúvico, reacción que genera finalmente una ganancia de dos moléculas de ATP. En el siguiente paso, las dos moléculas de ácido pirúvico reaccionan con dos de coenzima A, para formar dos de acetil CoA, dos de CO₂ y cuatro H⁺, los cuales producen la energía suficiente para sintetizar 6 moléculas de ATP.

Durante el ciclo de Krebs (Fig. 3), siguiente paso en el metabolismo de la glucosa, se generan 4 moléculas de CO₂, 2 de CoA y 16 átomos de hidrógeno. Esta cadena de reacciones genera una escasa cantidad de energía, representada por 2 moléculas de ATP. Los 24 átomos de hidrógeno formados a partir de la glucosa durante el ciclo de Krebs y 16 átomos más durante el mismo ciclo, generan posteriormente gran cantidad

FIG. 1



SUPERVIVENCIA EN RELACION A LA CONCENTRACION
DE LACTATO.

ANESTHESIA Y ANALGESIA
VOL. 55 N° 2 MARZO - ABRIL 1979.

FIG. 2

METABOLISMO AEROBICO DE LA GLUCOSA

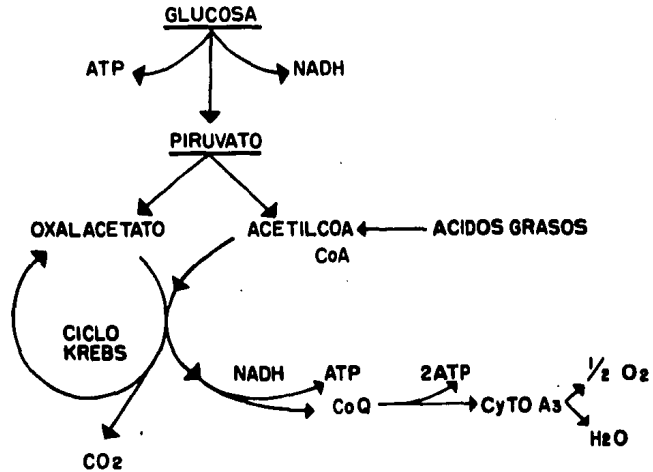
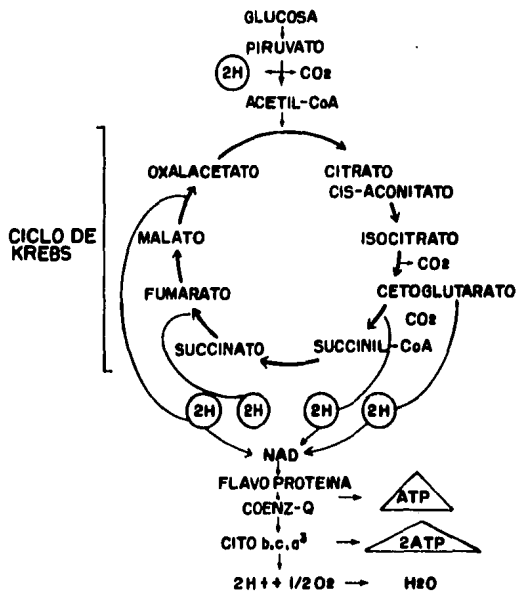


Fig.3

CICLO DE KREBS



de energía en forma de ATP. Esta oxidación de hidrógeno hasta la formación de ATP se denomina fosforilación oxidativa, al transferirse los átomos de hidrógeno al NAD (Nicotinamida adenina dinucleótido), produciendo la forma reducida del nucleótido de piridina NADH. (Fig. 4).

En presencia de O_2 , la molécula de NADH es oxidada por la cadena transportadora de electrones, produciendo 2-3 mol. de ATP. El ATP almacenado en grandes cantidades, inhibe toda la serie de reacciones anteriores desde el desdoblamiento de la glucosa; por el contrario el ADP, AMP, el fosfato inorgánico y la enzima fosfofructoquinasa, tienen elevada capacidad activadora en las reacciones de glucolisis.

En resumen las fases iniciales de desdoblamiento de glucosa, suministran cantidades menores de ATP, pero suficiente cantidad de moléculas de hidrógeno para la oxidación y formación de ATP en la superficie interna de la mitocondria. (Fig. 5). La transformación de cada mol. de glucosa en CO_2 y H_2O , aporta al metabolismo energético un total de 38 mol. de ATP, equivalente a 304.000 calorías.

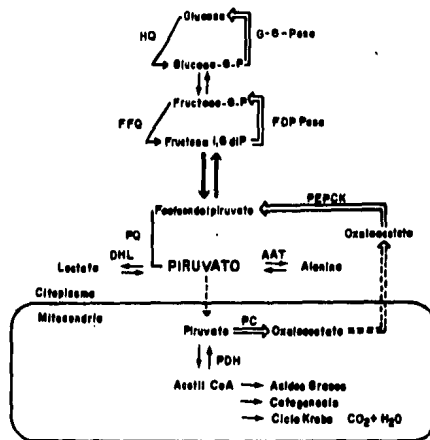
I.1.2 Glucolisis Anaeróbica. En condiciones de anaerobiosis la glucolisis proporciona energía con un bajo rendimiento, ya que cada molécula de glucosa representa solo dos moléculas de ATP o 16.000 calorías. Este bajo rendimiento de 2%

FIG. 4 REDUCCION DEL NUCLEOTIDO DE PIRIDINA



VIA METABOLICA PARA LA PRODUCCION DE LACTATO POR LA
CELULA HEPATICA

Fig. 5



HEXOQUINASA (HK)
 FOSFOFRUCTOQUINASA (PFK)
 PIRUVATOQUINASA (PQ)
 FOSFOENOLPIRUVATO CARBOXILASA (PEPCK)
 ALANINA AMINOTRANSFERASA (AAT)
 Desehidrogenasa LACTICA (DHL)
 PIRUVATO CARBOXILASA (PC)

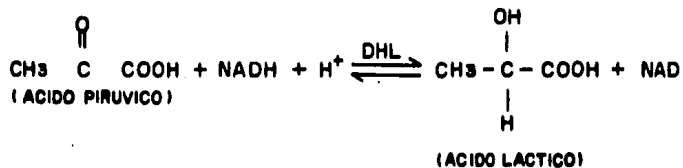
con respecto a la glucólisis aeróbica, mantiene no obstante la vida del paciente durante los primeros minutos de hipoxia. Al prolongarse la hipoxia el ATP no puede ser formado en cantidades adecuadas, siendo el resultado un incremento en el ácido láctico, el cual está determinado por la concentración de piruvato, el estado redox del citoplasma celular y los iones hidrógeno. (Fig. 6 y 7).

Durante la hipoxia el flujo de electrones a través de la cadena transportadora se altera y el NADH formado no puede ser entonces oxidado, incrementándose el ratio NADH/NAD en los compartimientos citoplásmico y mitocondrial. El resultado es un incremento en las reacciones que utilizan el NADH como cofactor, siendo la principal de ellas la formación de lactato a partir de oxalacetato. (25)

En el último paso de la glucólisis el piruvato se reduce a lactato (Fig. 6), a expensas de los electrones originalmente donados por el 3-P gliceraldehído. Esta reacción es catalizada por la dehidrogenasa láctica y completa el ciclo interno de oxidación-reducción de la glucólisis. (25).

El lactato, producto final de la vía glucolítica bajo condiciones anaeróbicas, difunde a través de la membrana celular para posteriormente pasar al torrente sanguíneo y ser metabolizado por el hígado hasta la formación de glucosa.

FIG. 6

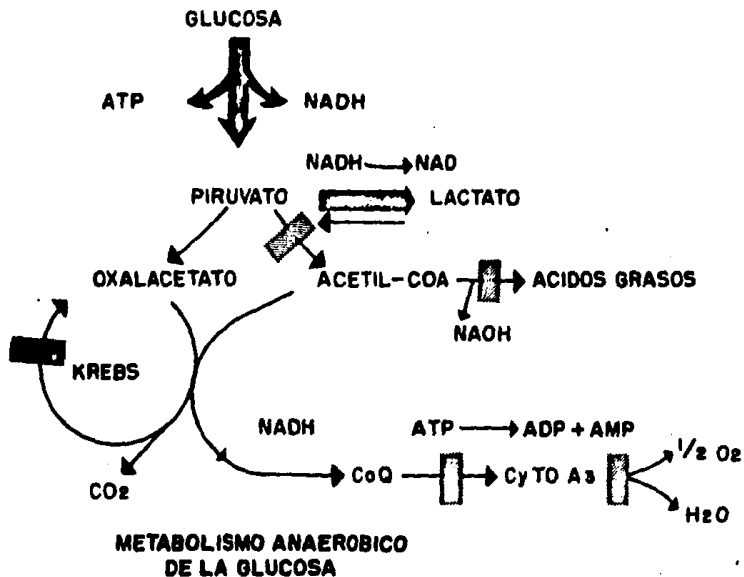


METABOLISMO ANAEROBICO

ECUACION I

Park R. Arieff
Year book Medical Pub.
Inc. 1980.
Adv. Int. Med.

FIG. 7



(10, 11, 28, 35).

Los iones hidrógeno producidos en los líquidos intra y extracelulares son neutralizados por los aceptores de hidrógeno tales como proteínas, hemoglobina, fosfatos y bicarbonato. Los iones de lactato se combinan con los cationes principalmente el sodio. El acúmulo de iones H y ácido láctico disminuye así las reservas de buffers y bicarbonato produciendo un estado de acidosis metabólica.

En resumen, la glucólisis es catalizada en forma consecutiva por 11 enzimas localizadas en la porción soluble del citoplasma. Los intermediarios de la glucólisis entre glucosa y piruvato son compuestos fosforilados cuya función primordial es la conservación de energía. En la primera fase de la glucólisis anaeróbica se forma el 3 P-gliceraldehido para en una segunda etapa convertirse a lactato. Esta segunda etapa es la vía común para todos los azúcares. Después de sustraer 2 ATP formados durante la primera etapa a los 4 ganados en la segunda, la ganancia neta es de dos mol. de ATP por molécula de glucosa degradada a lactato.

I.1.3 Metabolismo De Los Carbohidratos En El Paciente Séptico.

Las modificaciones fisiológicas han sido simultáneamen

te evaluadas con los cambios metabólicos y hormonales en el paciente séptico. (40). Las anormalidades en el metabolismo de la glucosa y sus hormonas reguladoras, guardan notables diferencias entre el paciente séptico y los pacientes traumatizados no sépticos. Mientras que en el paciente con trauma no séptico, los aminoácidos glucogénicos como la alanina y glicina se encuentran disminuidos, el lactato, piruvato y glucosa plasmática se encuentran en límites normales. El incremento concomitante en el VO_2 durante el trauma severo, refleja un aumento de la glucólisis a partir de los aminoácidos glucogénicos. En estos pacientes no hay cambios significativos en el glucagon o la insulina, manteniéndose un balance proporcionado entre estas dos hormonas. (40). El mecanismo del incremento en la glucosa plasmática no ha sido bien comprendido, sugiriéndose una depleción del glucogeno hepático quizá mediado por hormonas adrenales y un desbalance entre la liberación de glucosa a la circulación y la remoción de la misma. Se ha sugerido por algunos autores (19, 37) la participación de las glándulas adrenales en la hiperglucemia.

Recientemente Siegel (40), ha demostrado en el paciente séptico A (Tab. 1), incremento en precursores de glucosa, glicina o alanina así como de lactato, piruvato y de la glucosa misma, sugiriendo una alteración en la relación entre la glucólisis y gluconeogenesis. Los reguladores de glucosa y las hormonas gluconeogénicas se encuentran incrementadas

con un ratio de glucagon:insulina aumentado (2.9:1). Las modificaciones en esta relación sugieren un incremento en la disponibilidad de sustrato para la gluconeogenesis y un daño selectivo en su utilización, especialmente de los precursores de piruvato. Las mayores alteraciones en la alanina, piruvato, lactato y glucosa se observan en los pacientes sépticos B, donde el glucagon se eleva hasta 20 veces más que en los pacientes no infectados. Estas modificaciones en los patrones normales, sugieren la alteración en la utilización de sustratos y salida de los aminoácidos de la vía oxidativa a la gluconeogenesis y síntesis de urea.

I.2 ACIDOSIS LACTICA.

I.2.1 Metabolismo Del Acido Láctico. El ácido láctico es el producto final de la glucólisis anaeróbica, formado a partir de piruvato mediante una reacción catalizada por la enzima dehidrogenasa láctica (DHL) y en presencia de nicotinamida adenina dinucleótida reducida (NADH). Fig. 6 (35). La concentración de lactato está determinada por la de piruvato, NADH, NAD (forma oxidada) y la de iones hidrógeno en el citoplasma. El piruvato constituye un producto intermedio del metabolismo y la unión de diversas vías metabólicas que incluyen la glucólisis, gluconeogénesis y la oxidación mitocondrial (Fig. 5). La concentración citoplásmica de piruvato refleja el equilibrio entre la producción y consumo por las diferentes vías

las cuales tendrán finalmente un efecto notable en la homeostasis del lactato. La acidosis láctica puede ser vista como un desorden en el metabolismo del piruvato, donde la hiperlactacidemia sirve como un marcador o indicador del disturbio (30). La vía glucolítica es la principal fuente en la producción de piruvato y su reacción enzimática puede realizarse en cualquier tejido orgánico, pero especialmente en cerebro, músculo esquelético y mucosa intestinal. La hexoquinasa (HQ), fosfofructoquinasa (FFQ) y piruvatoquinasa (PQ), catalizan la serie de reacciones en forma irreversible hasta la formación de piruvato (Fig. 5). También puede producirse por la transaminación de alanina en presencia de alanina amino transferasa (AAT). El piruvato formado por la vía glucolítica dentro del citoplasma, pasa a la mitocondria donde se convierte en acetil CoA en presencia de piruvato dehidrogenasa (PDH). En condiciones aeróbicas el acetil CoA entra al ciclo de Krebs para ser convertido en CO₂ y H₂O (Fig. 3). Puede ser también utilizado para la síntesis de ácidos grasos, colesterol y cuerpos cetónicos.

El piruvato intramitocondrial puede utilizarse para la formación de glucosa, mediante gluconeogénesis a través de 3 reacciones irreversibles como lo muestra la Fig. 5, catalizadas por piruvato carboxilasa (PC), fosfoenol piruvato carboxiquinasa (PEPCQ), fructosa difosfatasa (FD Pasa) y glucosa 6-fosfatasa (G6-Pasa). La gluconeogénesis es un proceso ex-

Fig. 8

$$\text{LACTATO} = \text{PIRUVATO} \times K \frac{\text{NADH}_2}{\text{NAD}}$$

Equation 2
PARK R. ARIEFF
YEAR BOOK MED. PUBL.
INC. 1960.

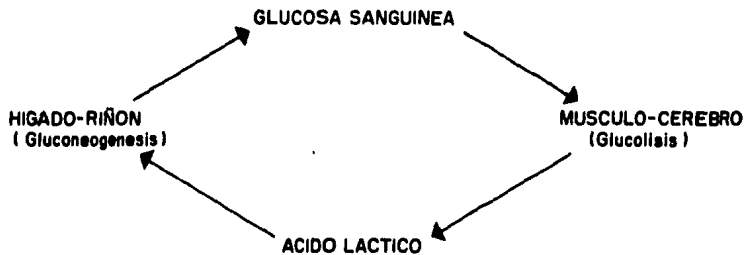
clusivo del metabolismo hepático y renal, siendo el hígado la fuente principal de glucosa para el cerebro. La concentración de lactato está determinada por dos variables: El piruvato y la relación NADH/NAD que está en proporción a la oxidación tisular. (Fig. 8).

Dentro de la mitocondria la cadena transportadora de electrones es extremadamente sensible a la hipoxia, deteniéndose el flujo de electrones y cambiando sus componentes a la forma reducida. Cualquier cambio en el pH intracelular, pueden incrementar la concentración de lactato en ausencia de cambios en el piruvato o el potencial Redox. La normalidad en la concentración de lactato se mantiene por un perfecto equilibrio entre los mecanismos de producción y utilización (1,11). La acidosis puede no ser necesariamente secundaria a un exceso en la producción sino a una inadecuada utilización, en presencia de una tasa de producción normal.

Es evidente que mientras unos tejidos se encargan de producir lactato (músculo, cerebro), otros usualmente lo consumen (Hígado, riñón). Si el lactato es reutilizado mediante gluconeogenesis, esta glucosa puede ser utilizada para la glucolisis. La naturaleza ciclica de estas reacciones se denomina ciclo de Cori (Fig. 9), el cual provee la glucosa necesaria al músculo, cerebro y glóbulos rojos y conserva un balance ácido base normal al ser utilizados los iones H.

FIG. 9

CICLO DE CORI



Park y Arieff
Year book Medical Publ.
Inc. 1980.

En condiciones normales mas del 80% del lactato producido es removido por el hígado y los riñones (30, 35), aunque se sabe que la capacidad para extraer lactato por el hígado puede ser tan alta como 3.400 mM por dia. Se desconoce el papel exacto de las alteraciones metabólicas hepáticas y renales en la patogenesis de la acidosis láctica.

I.2.2 Definición: La acidosis láctica es una acidosis metabólica, debida al acúmulo de hidrogeniones y ácido láctico. No han sido definidas las concentraciones de ácido láctico y el pH requeridos para el diagnóstico y se han propuesto valores arbitrarios (1, 33). Los valores más altos para el pH y más bajos para el ácido láctico compatibles con el diagnóstico son de 7.3 y 1.3 (mM), respectivamente. La acidosis láctica no debe ser diagnosticada cuando los cambios en el pH o la concentración de lactato sean mínimos, ya que pueden ser secundarios a variaciones fisiológicas, hiperventilación o acidosis por retención de azoados o cuerpos cetónicos. (35) Una concentración de ácido láctico de más de 5 mM o su equivalente 45 mgrs%, acompañada de reducción en el bicarbonato plasmático y disminución en el pH, permiten un diagnóstico presuncional de acidosis láctica y separan las elevaciones fisiológicas de los acúmulos patológicos (30, 33).

I.2.3. Clasificación De La Acidosis Lactica. La clasificación de Cohen y Woods (11) es la de mayor aceptación, dese-

chándose la original de Huckabee y dividiéndola en 2 grupos: A y B (B1, B2, B3) Tab. 3. El tipo A es causada por la baja perfusión e hipoxia producidos en el shock y deshidratación y es la forma que con más frecuencia produce acidosis láctica. Peretz y col. (36), han estudiado la acidosis láctica en pacientes con shock incluyendo el séptico, encontrando una relación directa entre mortalidad y niveles de ácido láctico en sangre. Weil (49), encontró un mínimo de supervivencia cuando el nivel de lactato fué mayor de 7 mM/L. (63 mgrs%).

El tipo B1 se ha asociado a enfermedad hepática, diabetes, leucemia e infección (22, 35). El B2 se atribuye al uso de biguanidas especialmente fenformin. El mecanismo de producción no está bien comprendido y se atribuye a la disminución de la gluconeogenesis y del pH intracelular hepático. (35). El tipo B3 se ha asociado a errores congénitos del metabolismo tales como la enfermedad de Von Gierke y defectos enzimáticos de la glucolisis, gluconeogénesis y del ciclo de Krebs (15).

I.2.4. Sepsis y Acidosis Láctica. Los pacientes con procesos infecciosos severos especialmente a nivel peritoneal, desarrollan hipovolemia y alteraciones electrolíticas que resultan en GC bajos, en general por debajo de 2.8 L.min/M², que los llevan a acidosis metabólica y lactacidemia (9). Esta sirve como una medida del déficit de O₂ y de las alteraciones

en el metabolismo intermedio de los carbohidratos. Weil y col. (49) encontraron una disminución de la sobrevivencia de un 90 a 10%, cuando los niveles de lactato se incrementaron de 18.9 a 72 mgrs%.

La principal alteración fisiológica durante la infección grave, es la modificación en el flujo sanguíneo y en el transporte de nutrientes, que se vuelven incapaces de mantener las demandas metabólicas del organismo. La severidad en el déficit de O₂ determina la extensión de la disfunción celular (49), y la elevación de ácido láctico en sangre constituye una medida de la hipoxia. La hipoxia celular mantenida por las alteraciones circulatorias, cortocircuitos arteriovenosos y modificaciones en la afinidad del O₂ por la Hb, alteran el metabolismo del piruvato y bloquean el ciclo de Krebs. El NADH₂ no puede ser oxidado a NAD y esto en presencia de la enzima DHL, favorece el equilibrio de la reacción hacia el acúmulo de lactato. (Fig. 4 y 5). La glucólisis anaeróbica no solo se acompaña de un incremento progresivo en el ácido láctico, sino de otros metabolitos ácidos, estado denominado " acidosis hipóxica ". (9)

La relación entre shock séptico y acidosis láctica ha sido reconocida especialmente en las fases tempranas, precediendo otros signos clínicos que aparecen tardíamente cuando el síndrome del shock es ya muy aparente. (31, 33, 36, 40)

Los mayores determinantes en la concentración de piruvato son: La alanina, el lactato como producto de equilibrio y los triglicéridos precursores de los ácidos grasos libres que regulan el acceso de piruvato al ciclo de Krebs. (40)

II. RESPUESTA CIRCULATORIA EN EL PACIENTE SEPTICO

II.1. Gasto Cardíaco. El gasto cardíaco se ha definido como la cantidad de sangre bombeada por el corazón en la unidad de tiempo y se ha expresado habitualmente en L.min. A fin de compensar las modificaciones en talla y peso, puede expresarse en L. min./M² de superficie corporal en cuyo caso se denominará índice cardíaco (I.C). El área de superficie corporal puede ser obtenida con el peso y talla del paciente, utilizando el nomograma de Dubois (16). El I.C normal es de 2.8 a 3.2 L. min./M².

En el paciente séptico estado A, las características principales son la taquicardia, el aumento del índice cardíaco y la contractilidad miocárdica. (9). Si el proceso continúa, aparece un patrón hiperdinámico cardiovascular con mayor elevación del GC e insuficiencia para cubrir las necesidades metabólicas del organismo. En el estado C, persiste el incremento en el GC y finalmente en el estado D o Shock cardiogénico, disminuye por falla en la contractilidad miocárdica.

Es claro de acuerdo a lo reportado por Siegel, que las fuerzas de Starling y factores inotrópicos determinan el GC en los pacientes con infección grave. El índice cardiaco puede incrementarse, aumentando el volumen de llenado del ventrículo izquierdo, la fuerza y velocidad de conducción o combinando las dos. Los mayores I.C han sido encontrados en el estado B.

Las modificaciones en el sistema vascular periférico como un factor determinante en el incremento del GC, han sido postulados por Clowes (9), Border y col. (5), Kho y Shoemaker (29) atribuyendo a los cortocircuitos arteriovenosos la explicación para sus hallazgos. Algunos otros factores pueden modificar el GC en los pacientes sépticos y así, la severidad de la anemia juega un papel importante en la respuesta cardiovascular. La disminución en el CaO_2 , cuando la Hb disminuye por debajo de 7 grs/100 ml, presenta como respuesta primaria un incremento en el GC, que compensa la alteración en el transporte de O_2 .

Los cambios en la afinidad del O_2 por la Hb, son otra explicación a las modificaciones y los niveles de 2-3 DPG disminuidos en el paciente severamente infectado, aumenta la afinidad del O_2 por la Hb, siendo el déficit tisular compensado por incremento en la frecuencia y GC.

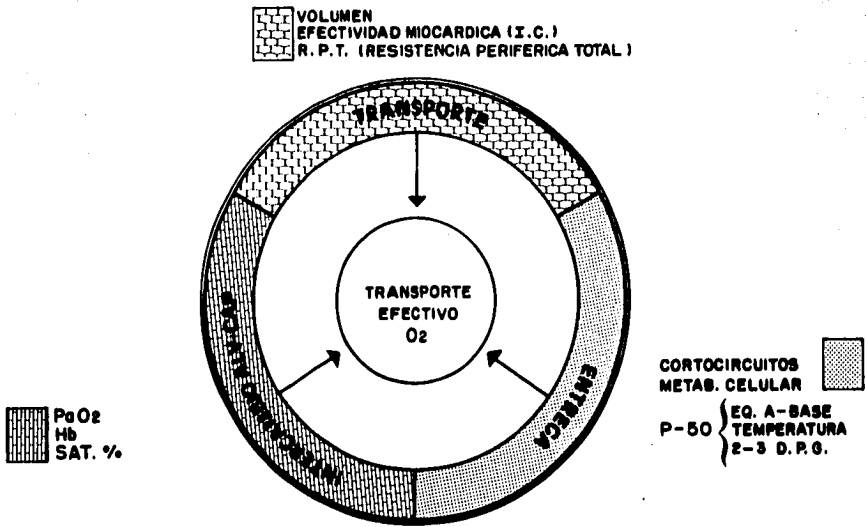
El I.C también está en relación con el radio ventilación:per

fusión (\dot{V}_A/\dot{Q}_T). Los pacientes sépticos hiperdinámicos, tienen valores extremadamente bajos \dot{V}_A/\dot{Q}_T e I.C por arriba de 4 L./min. M2. La disparidad en la relación es el resultado de una disminuida ventilación alveolar, con altos niveles de perfusión total, especialmente en el estado B. Se requiere un adecuado manejo ventilatorio, a fin de disminuir el espacio muerto y el corto circuito intrapulmonar. (40)

II.2. Tono Vascular. Se define como un estado de contracción activa de las paredes vasculares de los pequeños vasos sanguíneos, regulado por los nervios vasomotores y productos metabólicos. Incluye todos los lechos vasculares perfundidos y anastomosis precapilares arteriovenosas. La mejor forma de determinarlo es a través del radio de resistencia periférica medida durante un determinado periodo y con flujo estable (41).

El tono vascular neto es pues una medida de la resistencia periférica total en función del flujo o I.C y provee el grado de vasoconstricción en el árbol vascular. En el paciente séptico la anormalidad en el tono vascular es característicamente similar a la encontrada en pacientes con pancreatitis grave y a los pacientes cirróticos (41). Estos pacientes cursan con I.C elevado y disminución en la resistencia vascular periférica, contrariamente a lo observado en pacientes con shock no séptico cuyo GC es bajo y su resistencia

FIG.10 FACTORES REGULADORES DEL
TRANSPORTE EFECTIVO DE OXIGENO



Normal = 50 ml x Litro

periférica aumentada. (14)

La anormalidad en el tono vascular es independiente del GC y puede estar persistentemente disminuida a pesar de la normalidad o disminución del mismo. Los mecanismos responsables se desconocen, aunque posiblemente sustancias vasoactivas como kininas, prostanglandinas y falsos neurotransmisores como los encontrados en la pancreatitis necrótica hemorrágica, intervengan en el fenómeno. Otras explicaciones posibles son la apertura de cortos circuitos arteriovenosos prearteriolas, anormalidades metabólicas y pérdida de la reactividad vascular por compuestos vasodilatadores. (6)

Siegel, Greenspan y Del Guercio (41), han observado dos grupos de pacientes en relación a la infección grave. El primero de ellos con reducción considerable del GC e incremento en la resistencia vascular periférica y el segundo con aumento del GC y disminución de las resistencias totales y tiempo medio circulatorio pulmonar.

Existe un común denominador fisiológico en el paciente séptico y las modificaciones en el GC y la resistencia periférica total, representan mecanismos compensatorios a la anomalía en el tono vascular.

II.3. Transporte Efectivo De Oxígeno. (TEO₂). Se define

**FORMULAS PARA EL CALCULO DE
PARAMETROS HEMODINAMICO METABOLICOS**

PARAMETRO	ABREV.	FORMULA	NORMALES
CONTENIDO ARTERIAL DE OXIGENO	C_{aO_2}	$(H_b \times 1.34 \times \% \text{ SAT. ART.}) + (P_{aO_2} \times 0.003)$	18-20 VOL.
CONTENIDO VENOSO DE OXIGENO	C_{vO_2}	$(H_b \times 1.34 \times \% \text{ SAT. VEN.}) + (P_{vO_2} \times 0.003)$	13-15 VOL.
CONSUMO DE OXIGENO MIN.	$\dot{V}O_2$	$I.C. \times \text{DIF. } a-v \text{ de } O_2 \times 10$	120-160 mL. min. M^2
TRANSPORTE EFECTIVO DE OXIGENO.	TEO_2	$\dot{V}O_2 \div I.C.$	45-55 mL. x L.
INDICE DISPONIBLE DE OXIGENO	IDO_2	$I.C. \times C_{aO_2} \times 10$	550-650 mL. min. M^2

TABLA 2

TABLA 3

CAUSAS DE ACIDOSIS LACTICA

TIPO A • ESTADOS DE BAJA PERFUSION (Shock, Deshidratación).

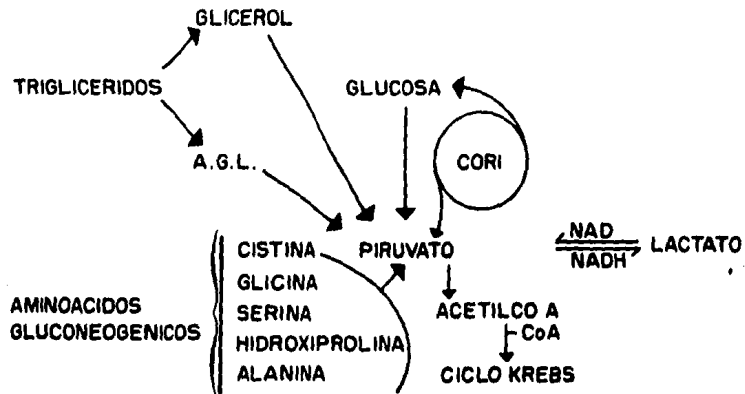
- TIPO B • DIABETES
• FALLA RENAL
• INSUFICIENCIA HEPATICA
• INFECCION
• LEUCEMIA
• MEDICAMENTOS (Biguanidas).
• ETANOL · METANOL
• HEREDITARIAS

1980
Year Book Medical
Publishers, Inc.
Cohen y Woods.

como el consumo de O₂ en función del flujo sanguíneo total y en el intervienen principalmente el intercambio gaseoso pulmonar, flujo sanguíneo, concentración y afinidad del O₂ por la Hb (dependiente del 2-3 DPG, CO₂ y pH), formando un sistema complejo que responde rápidamente a los requerimientos tisulares de O₂. (Fig. 10). Los pulmones reaccionan a pequeños cambios en la concentración de CO₂ arterial y del pH, produciendo aumento de la ventilación alveolar. Las modificaciones a la concentración de O₂ arterial son más lentas y solo se registran cuando la PaO₂ baja de 100 a 50 mm Hg. (20). Estos mecanismos constituyen la principal barrera contra la hipoxia y las anormalidades secundarias en el metabolismo celular, pueden evaluarse a través del I.C (Tab. 2) o mediante la Da-v de O₂, que indica la adecuación del flujo sanguíneo a las necesidades tisulares. En la sepsis el TEO₂ está alterado, la saturación venosa de O₂ es anormalmente elevada, de tal forma que la Da-v de O₂ se acorta y refleja un VO₂ disminuido. (40, 41)

II.4. Diferencia Arteriovenosa De Oxígeno. (Da-v de O₂). Es la diferencia entre el contenido arterial y venoso de O₂ y corresponde a la cantidad media de O₂ que los tejidos extraen por unidad de volumen de sangre (39, 45). Resulta de sustraer el contenido venoso al contenido arterial de O₂. Normalmente es de 4-5 vol%, representando una extracción del 25% (20). La fórmula para su obtención se muestra en la Tab. 2.

FIG. 11



VIA METABOLICA EN EL PACIENTE SEPTICO PARA FORMACION DE LACTATO.
ADAPTADO SIEGEL

Está en relación a la perfusión periférica, equilibrio ácido base y ventilación alveolar. Los estados clínicos que se acompañan de circulación lenta tales como la hipovolemia, falla cardíaca y shock diferente al séptico representan Da-v de O₂ elevadas. En el shock séptico los cortocircuitos periféricos aumentados, incrementan el GC y llevan a un estado hiperdinámico, cuya rápida circulación hace que la Da-v de O₂ se acorte. (40)

La Da-v de O₂, es una forma indirecta de medir el VO₂, el cual puede ser calculado a partir de la ecuación de Fick. (39) Tab. 2. El VO₂ expresado en ml.min.M², puede ser hasta de 250 ml.min. M², aunque se acepta un valor entre 120-160.

En el paciente séptico, el VO₂ disminuye progresivamente al acortarse la Da-v de O₂ y el I.C; no obstante en la primera fase, el aumento del GC compensa las alteraciones en la extracción y en el transporte efectivo de O₂.

III. CORRELACION ENTRE LAS ANORMALIDADES FISIOLÓGICAS Y METABÓLICAS EN EL PACIENTE SEPTICO.

Existe una importante correlación entre las alteraciones fisiológicas y los cambios en el metabolismo de las proteínas, niveles hormonales y concentración de cetoácidos en sangre. Estas modificaciones guardan diferencias notables en

los pacientes con traumatismo quirúrgico y trauma mayor no séptico, respecto a los pacientes sépticos especialmente durante las primeras etapas, (estados A y B de Siegel). Las principales diferencias radican en el patrón cardiovascular y en las concentraciones hormonales y de productos metabólicos. En el paciente séptico, las modificaciones cardiovasculares se manifiestan especialmente por incremento en la fracción de eyección, I.C y reducción en el tiempo de tránsito medio a nivel pulmonar. Durante la infección severa la acidosis se manifiesta por disminución en el pH venoso y aumento de la $PVCO_2$. Como lo ha demostrado Siegel (40, 41), la mayor alteración fisiológica en estos pacientes es el detrimento en el VO_2 al disminuir la $Da-v$ de O_2 , a pesar de I.C normales o aumentados. Las anormalidades metabólicas son un reflejo del estado fisiológico, observando en los pacientes con sepsis disminución en el VO_2 e incremento en los aminoácidos de cadena ramificada. Las alteraciones en el piruvato, lactato y glucosa, sugieren la pérdida de la relación glucólisis, gluconeogénesis. En el paciente con trauma e infección, la pérdida de las proteínas endógenas genera un balance negativo de nitrógeno. Algunas han sido descritas por Askanazi y col. (2) y entre ellas se menciona depleción de los aminoácidos no esenciales, incremento en los aminoácidos esenciales plasmáticos y marcada elevación muscular de los aminoácidos de cadena ramificada y aromáticos. La reducción en la concentración plasmática es secundaria a la mayor extracción hepática de glutamina, a

lanina y arginina que juegan un papel importante en la gluco
neogénesis y síntesis de urea. (2)

En el paciente séptico A, los triglicéridos se incremen
tan pero los ácidos grasos libres se encuentran en niveles
normales. Las modificaciones metabólicas de la glucosa se pre
sentan por elevación de la insulina y glucagon. La magnitud
de las anormalidades aumentan en el estado B, Por arriba de
lo observado en pacientes traumatizados sin infección. Las
alteraciones con VO₂ disminuido, se reflejan en elevación pro
gresiva del lactato, que mantiene el equilibrio con el piruva
to en los estados A y B de sepsis. (40)

Las modificaciones fisiológicas en el paciente séptico,
especialmente observadas en el patrón cardiovascular, son pro
ducidas por un aumento en la demanda de O₂ y posiblemente por
la apertura de cortos circuitos arteriovenosos que promueven
el mayor consumo de O₂ tisular. Durante las fases avanzadas,
el incremento en el flujo sanguíneo característico del esta
do hiperdinámico, es incapaz de satisfacer la demanda de O₂
y la capacidad de captación celular se hace menor. La Da-v de
O₂ refleja los cambios en la captación tisular y está intima
mente correlacionada con el metabolismo de los aminoácidos, á
cidos grasos y carbohidratos, que originan elevación progre
siva del lactato plasmático.

IV. HIPOTESIS.

- a.- Existe una íntima asociación entre el grado de Da-v de O₂ y la concentración de ácido láctico en sangre.
- b.- En el estudio se tratará de demostrar que las Da-v de O₂ extremas (cortas o amplias) en el paciente séptico, reflejan un incremento del ácido láctico en respuesta al metabolismo anaerobio.

V. OBJETIVOS.

Definir el grado de correlación entre Da-v de O₂ en pacientes con infección grave y la concentración de ácido láctico en sangre, clasificándolos en tres grupos:

- a.- Diferencia a-v de O₂ normal.
- b.- Diferencia a-v de O₂ corta.
- c.- Diferencia a-v de O₂ elevada.

VI. MATERIALES Y METODOS.

En 24 pacientes sépticos (cultivos positivos a cualquier nivel) que ingresaron a la unidad de terapia intensiva del Hospital De Especialidades Del Centro Médico La Raza de Febrero a Junio de 1983, se determinó para un estudio prospectivo:

Número de insuficiencias orgánicas y análisis de gases sanguíneos en muestra arterial y venosa tomada de aurícula de recha, para medición de pH, PaO₂, saturación de O₂, CaO₂, CvO₂ exceso de base.

Para la medición de ácido láctico utilizamos el método enzimático de reducción de lactato descrito por Gutmann (24), con valores normales en sangre venosa de 9-16 mgrs% 0 1.0 a 1.78 mmol/L. La muestra venosa para medición de ácido láctico se obtuvo de la aurícula derecha y previo lavado del cateter, efectuando la desproteinización inmediatamente después de la extracción.

Todos los pacientes fueron cateterizados previamente con cateteres de polivinilo, los cuales se introdujeron percutáneamente via vena subclavia hasta alcanzar la aurícula derecha comprobándose radiológicamente su adecuada posición. Las muestras arteriales se obtuvieron mediante punción radial o femoral.

Para la medición sanguínea de gases se utilizó un aparato analizador marca IL 813 y un cooxímetro 282 de Instrument. Laboratory.

La Da-v de O₂ se obtuvo con la fórmula que aparece en la Tab. 2, considerándose el rango de diferencia normal 4.0 - 5.0

ACIDO LACTICO Y DIFERENCIA a-v de O₂
EN PACIENTES SEPTICOS

Tabla 4

CASO	FASE DE SEPSIS	DIAGNOSTICO	INSUFICIENCIA ORGANICA **	A. Lactico mg/dl %	Dif a-v O ₂ Vol %	E. BASE mg/L	MORTALIDAD
1	A	ABSCESO HEPATICO	I. RESP. DHE, DAB ANEMIA	10	2.8	-0.6	NO
2	B	DIABETES M. DESCOMP. INF. BRONCO PULMONAR	I. RENAL, DHE DAB	14.6	3.2	-19.4	SI
3	A	DEHISCENCIA HISTERO-RRAFIA.	I. RESP. DHE, DAB ANEMIA	11.9	3.4	7.8	NO
4	A	PERFORACION UTERINA	DHE, DAB, ANEMIA	12.8	6.08	0.2	NO
5	A	DEHISCENCIA HISTERO-RRAFIA	DHE, DAB, ANEMIA	11.9	3.78	4.2	NO
6	B	ABSCESO HEPATICO	DHE, DAB, ANEMIA	10	2.92	-12	NO
7	C	ABSCESO HEPATICO PERITONITIS	I. RESP. I. RENAL, C.I.D. DHE, DAB, ANEMIA	7.8	4.31	-9.8	NO
8	C	ABSCESO PANCREATICO	I. RENAL, I. RESPIRAT. DHE, DAB.	6.4	3.74	-3.9	NO
9	C	ABSCESO PERIRRENAL CETOACIDOSIS DIABETICA	I. RENAL, I. RESP. DHE DAB.	12.8	3.82	-3.7	NO
10	C	PANCREATITIS N. HEMORRAGICA	DHE, DAB, I. RENAL. SIRPA	23	2.89	4.6	SI
11	D	PANCREATITIS N. HEMORRAGICA	DHE, DAB, I. RENAL SIRPA I. CARDIACA	21	3.44	4.8	SI
12	C	PANCREATITIS N. HEMORRAGICA	DHE, DAB, I. RENAL I. HEPATICA, SIRPA	24.2	4.44	-97	SI
13	B	INFECCION BRONCO-PULMONAR CETOACIDOSIS DAB	DHE, DAB, I. RENAL	14.6	6.7	-20.6	SI
14	C	PANCREATITIS N. H.	I. RENAL SIRPA C.I.D. I. CARDIACA.	13	3.76	-3	SI
15	C	ABSCESO PANCREATICO SEPSIS ANAEROBIOS	DHE, DAB, C.I.D. I. RENAL I. RESPIRAT.	19.2	2.16	-3.3	SI
16	C	PANCREATITIS HEMORRAGICA	DHE, DAB, I. RENAL	6.4	4.24	0.9	SI
17	C	ABSCESO PANCREATICO	DHE, DAB, I. RENAL I. HEPATICA	9.1	3.3	-2.1	SI
18	C	HIPERTENSION PULMONAR SEPSIS	DHE, DAB, I. RENAL I. RESPIRAT.	12.6	1.98	4.8	NO
19	C	PANCREATITIS N. HEMORRAGICA.	DHE, DAB, SIRPA	12.6	3.38	-4.2	SI
20	C	ABSCESO PANCREATICO	DHE DAB, I. RENAL	12.6	6.0	1.6	SI
21	C	PANCREATITIS N. HEM.	DHE DAB, SIRPA C.I.D.	11.9	3.69	3.7	SI
22	C	PANCREATITIS N. HEMORRAGICA	DHE DAB, I. CARDIACA I. RESPIRAT.	8.2	2.92	-4.9	SI
23	C	ABSCESO PANCREATICO	CID, I. RESP. SANGRADO DIGESTIVO A.	8.2	2.97	0.7	NO
24	B	PANCREATITIS N. HEMORRAGICA	DHE, DAB I. CARDIACA	11.9	6.6	-5	SI

*CLASIFICACION DE SEBEL (40)
**DHE : DESEQUILIBRIO HIDROELECTROLITICO
DAB : DESEQUILIBRIO ACIDO BASE

vol. %.

La serie de datos recibieron un tratamiento de correlación estadística para obtener el índice de correlación mediante la fórmula:

$$r = \frac{\sum (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{\sqrt{\sum (X - \bar{X})^2 \sum (Y - \bar{Y})^2}}$$

Para la asociación entre: Da-v de O2 normal y a. láctico

Da-v O2 corta y a. láctico

Da-v O2 alargada y a. láctico

Da-v O2 y E. Base.

VII. RESULTADOS.

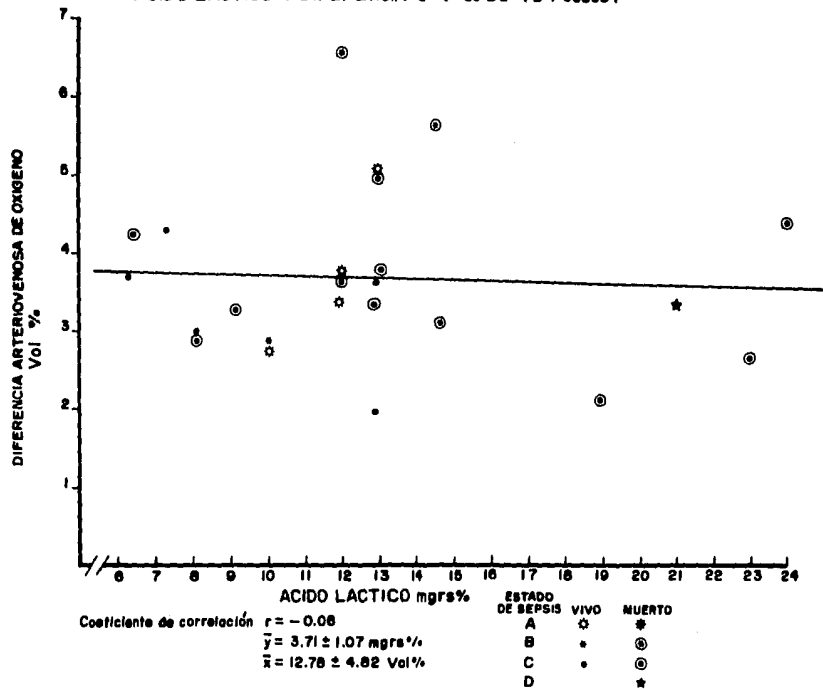
Al comparar ácido láctico y Da-v de O2 en el grupo total de pacientes (24), no se observó ninguna correlación entre las dos variables, siendo la r de -0.06 (Fig. 12).

La media para el ácido láctico fue de 12.78 ± 4.82 ($\bar{X} \pm 1$ SD), con un rango entre 6.4 a 24.2 mgrs %.

Para el grupo completo de pacientes la Da-v de O2 fue de 3.71 ± 1.07 ($\bar{Y} \pm 1$ SD), con un rango entre 1.98 a 6.6 vol %.

FIG. 12

ACIDO LACTICO Y DIFERENCIA a-v de O₂ (24 casos)



El mayor valor de ácido láctico encontrado fué de 24.2 mgrs % en un paciente con pancreatitis necrótica hemorrágica y estado séptico C, quien cursó con falla orgánica múltiple: Desequilibrio hidroelectrolítico, ácido base, anemia, SIRPA, falla renal aguda e insuficiencia hepática, quien falleció posteriormente. Como se aprecia en la Tab. 4 la captación celular de O₂ expresada por la Da-v de O₂ fué normal (4.44 vol.; caso 12).

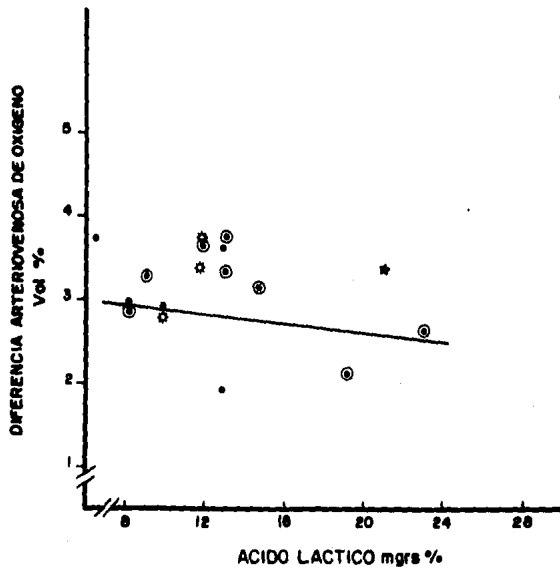
En otros pacientes del grupo total estudiado, observamos valores normales, de ácido láctico con valores extremos de Da-v de O₂. Son ejemplos de lo anterior los pacientes 1, 6, 4, 13, en los que no corresponden las alteraciones en la captación de O₂ y perfusión tisular con la acidosis láctica esperada.

El grupo total de pacientes se dividió de acuerdo a la Da-v de O₂ en varios subgrupos:

a.- Diferencia arteriovenosa de O₂ alargada y ácido láctico. Al comparar este grupo con Da-v de O₂ alargada mayor o igual a 5 vol. %, con las cifras en mgrs % de ácido láctico, no se encontró ninguna correlación entre estas dos variables siendo la $r = -0.27$, para un promedio de ácido láctico de 13 ± 1.13 mgrs %, con un rango entre 11.9 a 14.6 mgrs %. La media para la Da-v de O₂ fué de 5.58 ± 0.74 ($\bar{Y} \pm 1$ SD), con un rango

FIG. 13

DIFERENCIA a-v de O₂ Corta < 4 y ACIDO LACTICO (17 casos)



Coefficiente de correlación

$$r = -0.27$$

$$\bar{x} = 12.75 \pm 4.84 \text{ mgrs \%}$$

$$\bar{y} = 3.16 \pm 0.63 \text{ Vol \%}$$

ESTADO DE SEPSIS	VIVO	MUERTO
A	⊙	*
B	*	⊙
C	•	⊙
D		*

entre 5,0 a 6.6 vol.%. En los cuatro pacientes de este grupo valores superiores a 15 mgrs % de ácido láctico no se encontraron, siendo 14.6 mgrs % la mayor cifra, en un paciente (# 13) con infección broncopulmonar y cetoacidosis diabética en estado B, quien falleció posteriormente. Los cuatro pacientes de este grupo cursaron con hipovolemia al momento de tomar la muestra y uno de ellos quien presentó la mayor Da-v de O₂ (6.6 vol. %) presentó además falla cardíaca. Dos de los pacientes de este grupo fallecieron (50%).

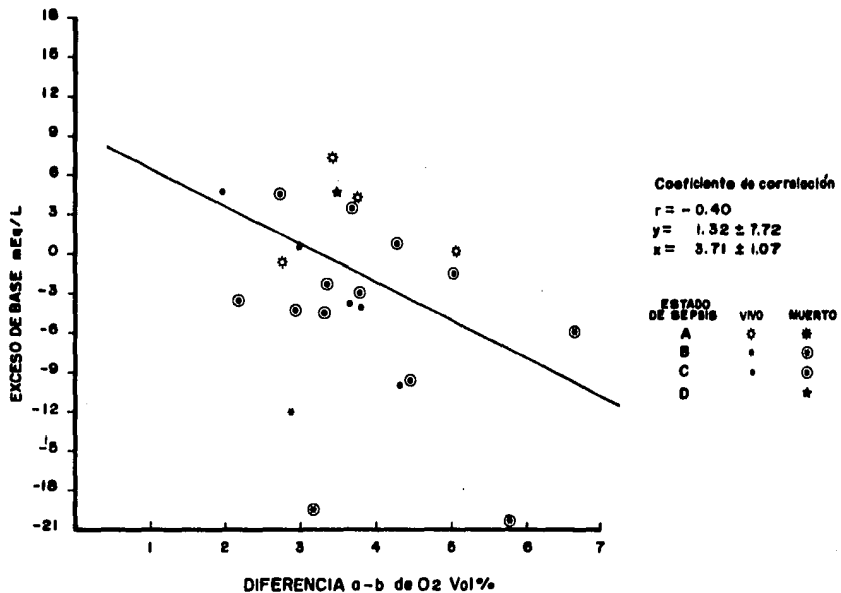
b.- Al comparar en un segundo subgrupo los pacientes con Da-v de O₂ corta, menor o igual a 4.0 vol. %, con su correspondiente valor de ácido láctico (Fig. 13), se encontró un coeficiente de correlación (r), igual a -0.27. El promedio de la Da-v de O₂ fué de 3.16 ± 0.53 vol.%, para un promedio de 12.75 ± 4.54 mgrs % de ácido láctico.

Como se esperaba en pacientes sépticos, a este grupo correspondió el mayor número de casos estudiados. El 17% presentaron sepsis en estado A; 11.8 en fase B; 64.70% en fase C y un paciente en estado D (5.9%). La mortalidad global fué de 53%. Ningún paciente en fase A falleció.

c.- El tercer subgrupo correspondió a los pacientes con Da-v de O₂ normal. Sólo 3 pacientes resultaron incluidos en este grupo y al efectuar el análisis estadístico la r fué de

FIG. 14

DIFERENCIA a-v de O₂ y E. BASE (24 CASOS)



0.09 con un promedio para la Da-v de O₂ de 4.33 ± 0.10 ($\bar{Y} \pm 1$ SD) vol% y ácido láctico ($\bar{X} \pm 1$ SD) de 12.63 ± 10.02 mgrs %.

La Fig. 14 correlaciona en el grupo total de pacientes la Da-v de O₂ (X), con el E.Base (Y). No hubo correlación en contrándose una $r = -0.40$, siendo el promedio para los valores de la Da-v de O₂ 3.71 ± 1.07 vol. % con un rango entre 1.98 a 6.6 vol. %. El valor promedio del E. Base, fué de 1.32 ± 7.72 y un rango entre - 20.8 a 7.5 mEq/L.

12 pacientes de este grupo o sea el 50% presentaron acidosis metabólica de moderada a severa. En el paciente #2 Tab. 4 con cetoacidosis diabética, se observó un E. Base de - 19.4 mEq/L., siendo la Da-v de O₂ de 3.2 vol. %.

VIII. DISCUSION:

En el paciente séptico, las alteraciones fisiopatológicas son variadas de tal forma que el estado hiperdinámico en las primeras etapas puede acompañarse de alteraciones metabólicas, compromiso en mayor o menor grado de la función respiratoria a nivel del intercambio alveolo capilar y finalmente deterioro de la función cardiocirculatoria.

Es función del tiempo, como lo han manifestado Siegel

Greenspan y Del Guercio (41) la separación entre estados hiper e hipodinámicos en el paciente séptico y así, un paciente hipodinámico con contracción de volumen y falla miocárdica puede pasar a un estado hiperdinámico al corregir volumen y contractilidad miocárdica. De la misma manera en el paciente hiperdinámico, el deterioro progresivo puede llevarlo a un estado hipodinámico.

Las modificaciones en el GC, tono vascular, transporte y consumo de O₂, pueden ser medidas en estos pacientes mediante la instalación y toma de parámetros con cateter de Swan Ganz; no obstante la Da-v de O₂ ha venido a constituirse en una medida útil del grado de perfusión periférica e indirecta del GC, así como también del estado metabólico al permitir observar la captación celular de O₂.

La captación celular de O₂, corresponde aproximadamente al 25% de O₂ sanguíneo, de tal forma que la mayor parte de los pacientes observados en este estudio (70.8%) tuvieron Da-v de O₂ cortas y consecuentemente un menor porcentaje de captación; además de éste las concentraciones de Hb bajas y las modificaciones en la afinidad del O₂ por la Hb, se esperarían modificar en algún grado el metabolismo celular hacia la anaerobiosis, con consecuente incremento en el ácido láctico, fenómeno que no pudimos comprobar en nuestras observaciones en 17 pacientes de este grupo (Fig. 14), mostrando solo

tres de ellos incrementos moderados del mismo.

No se puede preveer el resultado de un ácido láctico, en base a la Da-v de O₂, como tampoco pueden asumirsen cambios significativos en la Da-v de O₂ al modificarsen las cifras de ácido láctico, por posibles alteraciones metabólicas intracelulares que impiden la formación de ácido láctico (40).

Otros factores pudieran explicarlo, tales como el incremento en el metabolismo hepático o el aumento en el consumo de O₂ tisular como el correspondiente a las etapas iniciales de sepsis donde las alteraciones metabólicas están ausentes a pesar del estado hiperdinámico (Estado A) Tab. 1.

Complejas interacciones y mecanismos compensatorios mediados por la efectividad miocárdica, función oxigenadora del pulmón, tono vascular y procesos metabólicos intermedios, hacen posible el mantenimiento de un adecuado balance entre la producción y la utilización del lactato.

La mayor parte de pacientes objeto de este estudio, presentaron graves insuficiencias y falla orgánica múltiple (Tab. 4) y sin embargo llama la atención las bajas determinaciones de ácido láctico encontradas en pacientes con alteraciones metabólicas e insuficiencia respiratoria (estados B y C) e incluso con alteraciones de perfusión por compromiso miocárdico

y falla de bomba en pacientes severamente comprometidos (estado D). Como puede apreciarse en la tabla en mención el mayor valor de ácido láctico encontrado fué de 24.2 mgrs % en un paciente séptico estado C quien falleció horas mas tarde.

Hasta el momento asumiamos elevados niveles de lactato y piruvato en la sepsis al desviarse la via oxidativa en la degradación de piruvato, en pacientes con bajo consumo de O₂, como también al incrementarse el substrato, para la formación de piruvato, a partir de la elevación en los aminoácidos glucogénicos (alanina, glicina, hidroxiprolina, serina, cistina) y en menor cantidad por los triglicéridos, al incrementar la utilización de los ácidos grasos. Probablemente existen mecanismos reguladores que mantienen la concentración plasmática de ácido láctico, siendo en el paciente séptico consistente la hipótesis de una menor capacidad celular para la producción de ácido láctico.

La ausencia de correlación entre ácido láctico y Da-v de O₂ (Fig. 12), indica la posible participación de otros factores que impiden efectuar predicciones precisas, como observamos también con Da-v de O₂ cortas o alargadas (Fig. 13 y 14). Los cambios en el ácido láctico pueden ser notables, aún con mínimas variaciones en la Da-v de O₂ por arriba o por debajo de los valores de normalidad. La interrelación de los datos

obtenidos sugiere una completa independencia entre estas dos variables.

Es aparente de acuerdo a lo observado en este estudio, que los niveles de ácido láctico en pacientes sépticos, no correlacionan con el estado clínico o su pronóstico (Tab.4), ni con la multiplicidad de la falla orgánica. Los niveles de ácido láctico en sangre fueron generalmente bajos aun en los casos más severos (6.4 a 24.2 mgrs %).

La sepsis es un compendio de estados fisiopatológicos y la mayor anormalidad es el defecto en el transporte de O₂ (41). Las modificaciones en el pH, inducen cambios inmediatos en la afinidad del O₂ por la Hb, aunque el tiempo para que se desarrollen estos mecanismos puede ser variable. La captación celular de O₂ es directamente proporcional a la acidosis, al disminuir ésta la afinidad del O₂ por la Hb, de tal forma que al observar la línea de regresión obtenida entre Da-v de O₂ y E. Base, guarda la inclinación esperada, aunque la correlación es baja ($r = -0.40$).

Valores extremos en la Da-v de O₂, necesariamente modifican el equilibrio ácido base del paciente hacia la acidosis, ya sea al disminuir la captación celular de O₂ por mecanismos ya enunciados, como al incrementarse la captación en respuesta a una baja perfusión tisular. Al observar la Fig. 14 no a-

preciamos uniformidad de los datos encontrados, pudiendo estar influenciado por el manejo previo con soluciones alcalinizantes, bicarbonato de sodio o por mecanismos compensatorios renales, en aquellos pacientes con padecimientos más prolongados.

La multiplicidad de factores en el tipo de pacientes estudiados, hacen difícil su selección sin comprometer el manejo del mismo, por lo que se deben obtener mayores datos considerando parámetros de inclusión que permitan separar los grupos y obtener conclusiones definitivas.

IX RESUMEN Y CONCLUSIONES.

Se estudiaron 24 pacientes con sepsis comprobada de etiología variada, que ingresaron a la unidad de terapia intensiva del Hospital De Especialidades Del Centro Médico La Raza en un estudio prospectivo de Febrero a Junio de 1983, a fin de correlacionar ácido láctico y Da-v de O₂.

El grupo total de pacientes se dividió en tres subgrupos de acuerdo a la Da-v de O₂ (normal, corta o elevada), correlacionando los valores encontrados con el Ácido láctico y E. de Base.

La hipótesis expresada asumía un incremento en el ácido

láctico en relación a valores extremos de la Da-v de O₂. No se observó ninguna correlación entre ácido láctico y Da-v de O₂, en ninguno de los grupos estudiados. Tampoco se apreció al correlacionar Da-v de O₂ y E.Base.

Son múltiples los factores que llevan al metabolismo anaerobio en los pacientes sépticos, sin embargo no es predecible la acidosis láctica a pesar de anormalidad en la Da-v de O₂, pudiendo estar implicadas alteraciones metabólicas intracelulares que impida la producción de ácido láctico o una mayor utilización del mismo. La disminución en la captación celular de O₂ y las alteraciones en la perfusión tisular no modifican uniformemente el equilibrio ácido base hacia la acidosis, implicándose algunos factores como manejo con soluciones alcalinizantes o mecanismos compensatorios renales y otros quizá no plenamente comprendidos.

Se requiere un grupo más grande teniendo en cuenta ^{los} estrictos criterios de inclusión antes de emitir conclusiones definitivas.

Referencias:

- 1.- Alberti, K.G.M.M.; Natrass, M.; Lactic acidosis. *Lancet* 2: 25-29, 1977.
- 2.- Askanazi, J.; Carpentier, A.; Michelsen, C.B. y Elwin, D.H.; Muscle and plasma Amino acids following injury. *Ann. Surg.* 192: 1, July 1980.
- 3.- Benesch, R.; Benesch R.E.; Intracellular organic phosphates as regulators of oxygen release by haemoglobin. *Nature (Lond)* 221: 618-622, 1969.
- 4.- Berk, J.L.; Sampliner, J.E.; Hand book of critical care, 2a Ed., Year Book Medical Publishers, Chicago, 1978, pp 329-341.
- 5.- Border, J.R.; Gallo, E. y Schemk, W.G. Jr.; *Surgery* 1966: 60, 225.
- 6.- Bradley, E.L.; Half, J.R.; Lutz, J.; Hamner, L.; Lattouf, O.; Hemodynamic consequences of severe pancreatitis. *Ann. Surg.* 198: 2, 1983.
- 7.- Broder, G.; Weil, M.H.; Excess Lactate: An index of reversibility of shock in human patients. *Science*. 143: 1457, 1964.
- 8.- Clausen, S.W.; Anhydremic acidosis due to lactic acidosis. *Am. J. Dis. Child.* 29: 761, 1925.
- 9.- Clowes, C.A.; Vucinic, M. and Weidner, M.G.; Circulatory and metabolic alterations associated with survival or death in peritonitis. *Ann. Surg.*, 163: 866, 1966.
- 10.- Cohen, R.D.; Lactic acidosis: Diagnosis and treatment. *Clin. endocrinol. Metabol.*, 9: 513-541, 1980.

- 11.- Cohen,R.D. and Woods,H.F.;Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis.London:Blackwell Scientific publications.1976.
- 12.- Cryer,P.E.;Herman,C.M. and Sode,J.;Carbohydrate metabolism in the Baboon subjected to gram negative septicemia Ann.Surg.174:1,1971.
- 13.- Del Guercio,L.R.M.;Cohn,J.D.;Feins,N.R.;Greenspan,M. and Kornitzer,G.;Pulmonary and systemic arteriovenous shunting in clinical septic shock.Third International conference on hyperbaric medicine.Nat.Acad. Of Sciences.Washington,D.C.1968.
- 14.- Dicarlo,V. and Nespoli,A.;Hemodynamic and metabolic impairment in acute pancreatitis.World Journal Surg. 5:329-339,1981.
- 15.- Donald,K.W.;Bishop,J.M.;Cuming,G. and Wade,O.L. Clin.Sci.,14:37,1955.
- 16.- Dubois,D. and Dubois,E.F.;A formula to estimate the approximate surface area,if height and weight be known.Arch Intern.Med. 17:863-871,1916.
- 17.- Duff,J.H.,Groves,A.C.,Maclean,A.P.H.,Lapointe,R. and Mclean,L.D.Surg.Ginecol.Obst. 1969,128:1051.
- 18.- Emmet,M. and Narins,R.G.;Clinical use of the anion gap. Medicine,56:38-54,1977.
- 19.- Evans,C.L.;Zeckwer,J.T.;Nature of hiperglycemic response to injections of certain killed bacteria.Brit J.Expl. Path.8:280,1927.

- 20.- Finch,CL.A.;Lenfant,CL.;Oxygen transport in man.The New England J.Of Med.286:8,1972.
- 21.- Fulop,M.;Ventilatory response in patients with acute lactic acidosis.Critical Care Med.10:3.173-175,1982.
- 22.- Garland,P.B.;Newsholme,E.A. and Randle,P.J.;Regulation of glucose uptake by muscle.Biochem.J.93:665-678,1967.
- 23.- Click,G.;Plauth,W.H.Jr and Braunwald,E.;Circulatory response to hipoxia in unanesthetized dogs with and without cardiac denervations.Am.J.Physiol.207:753-758,1964.
- 24.- Gutmann,I.;Walefeld,A.W. en Bergmeyer,H.U.;Methoden der enzymatischen analyse 3a ed.,tomo II.Verlag Chemie Weinheim 1974,pag.1510.
- 25.- Guyton,A.C.Tratado de fisiologia médica;Metabolismo de los carbohidratos.Cuarta Ed.1971.
- 26.- Hartmann,A.F. and Senn,M.J.E.;Studies in the metabolism of sodium r-lactate.I.Response of normal human subjects to the intravenous injection of sodium r-lactate. J.Clin.Invest.11:327,1932.
- 27.- Hathaway Rebecca;The Swan Ganz Catheter;A review nursing clinics of North America.13:3,1978.
- 28.- Huckabee,W.E.;Abnormal resting blood lactate.I. The significance of hiperlactatemia in hospitalized patients. Am.J.Med. 30:833-839,1961.
- 29.- Kho,L.K. and Shoemaker,W.C.Surg.,Gynec.,Obstet.,127,81 1968.

- 30.- Kreisberg,R.A.:Lactate homeostasis and lactic acidosis
Ann.Intern.Med. 92:227-237,1980
- 31.- Long,C.L.;Kinney,J.M.; Gerger,J.W.:Nonsuppressability
of gluconeogenesis by glucosa in septic patients.
Metabolism. 25:193,1976.
- 32.- Mack,E. and Egdahl,R.H.:Adrenal blood flow and corticog
teroid secretion in hemorrhagic shock.Surg.Gynec.Obst.
131:65,1970.
- 33.- Oliva,P.B.:Lactic acidosis.Am.J.Of Med. Vol. 48,1970.
- 34.- Orringer,C.E.:Natural histori of lactic acidosis after
grand mal seizures.The New England J.Of Med. 297:15
1977.
- 35.- Park,R. and Arieff Allen.Lactic Acidosis.Year Book Med.
Publishers,Inc 1980.
- 36.- Peretz,D.I.Scott,Duff,J.Dossetor,J.B.and MacGregor,M.
The significance of lactic acidemia in the shock syndro
me.Am.NY Acad.Scienc.119:1133-41,1965.
- 37.- Sanford,J.P.;Barnett,J.A. and Gott,C.:A mechanism of
the glycogenolytic action of bacterial endotoxin.J.Exp.
Med. 112:97,1960.
- 38.- Schumer,W.:Localization of the energy pathway block in
shock.Surgery,64:55,1968.
- 39.- Shapiro,Harrison,Walton:Manejo cl&nico de los gases
sanguineos,2 ed. 1979.Oxigenaci&n arterial.pp 87-100

- 40.- Siegel,J.H.:Physiological and metabolic correlations in human sepsis.Surgery,86:2,1979.
- 41.- Siegel,J.H.;Greenspan,M.;Del Guercio,L.R.M.:Abnormal vascular tone,defective oxygen transport and myocardial failure in human septic shock.Ann Surg. 165:504-517,1967
- 42.- Siegel,J.H.;Williams,J.B.:A computer based index for the prediction of operative survival in patients with cirrhosis and portal hypertension.Ann Surg. 169:2,1969.
- 43.- Thal,A.P. and Wilson,R.P.:Shock in current problems in surgery.Chicago Year Book Publishers,Inc,1965.
- 44.- Tranquada,R.E.;Grant,W.J.and Peterson,C.R.:Lactic Acidosis.Arch Intern. Med. 117:192,1966.
- 45.- Villazon,A.;Guevara,M. and Sierra,A.:Transporte y utilización del oxígeno en :Cuidados Intensivos En El Paciente grave.9 impresión.Compañía Editorial Continental., S.A., México,1981,pp 511-530.
- 46.- Vincent,J.L.;Dufaye,P.;Berre,J.;Leeman,M.;Degaute,J.P. and Kahn,R.J.:Serial lactate determinations during circulatory shock.Critical Care Medicine. 11:449-451,1983.
- 47.- Wade,O.L. and Bishop,J.M.: Cardiac output and regional blood flow .Blackwell Scientific Publications Oxford. 1962.
- 48.- Weil,M.H. and Afifi,A.A.:Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure.Circulation 41:989-1001,1970.

- 49.- Weil,M.H.;Hening,R.J.;New concepts in the diagnosis and fluid treatment of circulatory shock.Anesthesia and analgesia,58:2,1979.