

# ANTIOQUIA MEDICA

MEDELLIN

VOL. 31 - Nos. 1 - 2

1.982

## Tabla de Contenido

	Pág.
<b>Editorial</b>	
LAS INTOXICACIONES Dr. Darío Córdoba Palacio .....	5
<b>Artículos Originales</b>	
NUEVO ENFOQUE TERAPEUTICO EN LA INTOXICACION POR FOSFORADOS ORGANICOS Dres. Darío Córdoba P., Samuel Cadavid I., Lic. Dolly Angulo E. y Dr. José Ignacio Ramos J. ....	7
<b>Revisión de Temas</b>	
ACTUALIZACION SOBRE BRUCELOSIS Dres. Federico Díaz G., Fernando Montoya M. ....	20
HIPERLACTEMIAS Y ACIDOSIS LACTICA Dr. Hernán Zuleta Carrasquilla. ....	25
<b>Presentación de Casos</b>	
HIPERLACTEMIA Y ACIDOSIS LACTICA. Presentación de algunos casos Dr. Hernán Zuleta Carrasquilla. ....	45
<b>Nota Terapéutica</b>	
DROGAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES POR HONGOS. Algunos aspectos sobresalientes. Dr. Fernando Montoya Maya. ....	49



# ANTIOQUIA MEDICA

Licencia No. 000957 del Ministerio de Gobierno – Tarifa Postal Reducida No. 255  
de la Administración Postal Nacional.

Editado por: La Facultad de Medicina de la Universidad  
de Antioquia y la Academia de Medicina de  
Medellín.

## DIRECTORES:

Dr. Oscar Velásquez A.      Dra. Lucía Márquez de Gómez  
Decano de la Facultad      Presidenta de la Academia

## EDITOR:

Dr. José Luis Ramírez Castro

## COMITE EDITORIAL:

Dres. Gonzalo Restrepo Arango  
Mario Botero Betancourt  
Carlos Lerma Agudelo  
Alfonso Júbiz Hasbun  
César Augusto Giraldo G.  
Carlos Jaramillo Tobón  
Fernando Londoño Posada  
Oscar Lema Tapias  
Angela Restrepo Moreno  
Srta. Amparo Restrepo Moreno

## ADMINISTRADORA:

Srta. Gilma Castaño Posada

Título anterior:      "Boletín Clínico" y "Anales de la  
Academia de Medicina de Medellín".

Título actual:      "ANTIOQUIA MEDICA"



# Normas Editoriales

- 1.) Los artículos deben enviarse a los editores de ANTIOQUIA MEDICA en original y dos copias. Deben ser escritos a máquina, a doble espacio, en un solo lado de la hoja (incluso referencias, leyendas y notas de pie de página) y márgenes amplias en todos los lados.

Los manuscritos deben tener la siguiente presentación: Título del artículo (subtítulo), nombre del autor (o autores), título profesional, posición actual y dirección del autor principal. Lo anterior debe colocarse en la primera página. El título debe ser corto, específico y claro y debe hacer clara referencia al trabajo y hallazgos presentados. El artículo debe constar de: Introducción, materiales y métodos, resultados, discusión y un resumen en español e inglés, que no exceda de 130 palabras. El resumen en español se colocará al comienzo del artículo. Deben incluirse además, referencias, las cuales serán numeradas consecutivamente de acuerdo al orden de aparición en el texto. Para las citas de revistas se incluirá en el mismo orden: Apellido e iniciales del nombre del autor o autores, título del artículo, nombre de la revista, utilizando las abreviaturas aceptadas en el Index Medicus, volumen (en números arábigos), número de la primera y última página y año de publicación. Ejemplo: Giraldo, C. A., Bustamante, E., Hidrón, H.: Trombosis de los senos de la duramadre. Antioquia Médica 27: 129 - 137, 1977.

Para las citas de libros: Autores, título, edición (siempre que no sea la primera), lugar de publicación, Editorial, año y páginas a las cuales hace referencia. Ejemplo: BUSTAMANTE B., JAIRO. Neuroanatomía Funcional. Bogotá, Fondo Educativo Interamericano, 1978, pp. 10 - 20.

- 2.) Las tablas deben disponerse en números arábigos consecutivamente según el texto y presentarse, una por página, al final del manuscrito.

Las ilustraciones (fotografías, gráficas, dibujos, planos, mapas, etc.) deben tener una numeración (en números arábigos) independiente de la de las tablas. Las ilustraciones deben presentarse en papel blanco y a tinta china o preferiblemente una fotografía de los originales. Las fotografías deben ser de muy buena calidad y deben presentarse en blanco y negro, papel brillante. Se

recomienda un tamaño de 12.2 x 15.5 cm. El número de fotografías debe limitarse a seis. Un número mayor puede aceptarse, previo acuerdo del sobre costo con los autores.

En algunos casos podrán aceptarse fotografías a color, siempre y cuando el autor esté dispuesto a cubrir los costos correspondientes a su publicación. Cada tabla, gráfica o ilustración debe acompañarse de una leyenda o título que describa claramente el material presentado. Todo el material mencionado antes debe enviarse por triplicado.

- 3.) La aprobación de manuscritos para publicación se basa en la calidad de su contenido. El Comité Editorial estudiará cada artículo y decidirá sobre la conveniencia de su publicación. En algunos casos podrá aceptar el artículo sujeto a algunas modificaciones menores o podrá sugerir la forma más adecuada para una nueva presentación.
- 4.) Se enviará a los autores constancia del recibo de sus manuscritos pero ello no implicará, por parte de la revista, la obligación de publicarlos ya que esto quedará sujeto al criterio de selección de la revista, aplicado por su Comité Editorial. Los manuscritos publicados en Antioquia Médica no serán devueltos.
- 5.) La responsabilidad de las opiniones emitidas en las contribuciones a Antioquia Médica, será exclusivamente de los respectivos autores.
- 6.) Separatas. En caso de que los autores deseen separatas, deberán convenir anticipadamente su precio, mediante carta al Comité Editorial que acompañe al manuscrito del artículo en el momento de su presentación.
- 7.) Se publicarán 4 números anuales. Cada edición consta de 1.500 ejemplares.
- 8.) Para todo lo relacionado con la aplicación de Antioquia Médica, dirigirse a:

Revista "ANTIOQUIA MEDICA"  
Apartado Aéreo 52278  
Medellín - Colombia, Suramérica



## LAS INTOXICACIONES

Las intoxicaciones en los seres humanos, revisten en la generalidad de los casos características graves en las cuales el Médico asiste con desesperación, a la muerte inminente de su paciente. Esta angustia se deriva de verse impotente ante la agresión de los tóxicos, de la carencia de medios apropiados para el tratamiento y de la limitación de sus conocimientos. Ante esta situación y con responsabilidad propia de Profesional de la Salud, cuando afrontamos el oscuro panorama de una intoxicación, no otros sentimientos pueden sobrecogernos sino los de angustia, deseo de saber, necesidad de haber recibido una mejor información.

El ejercicio profesional y docente nos ha llevado a pensar en múltiples oportunidades sobre estos aspectos y a formular con frecuencia y sin restricciones, repetidos llamados de atención a las autoridades gubernamentales y universitarias sobre la urgente necesidad de establecer, sin dilaciones, una docencia más profunda a los estudiantes de pregrado en las áreas médica y paramédica sobre temas toxicológicos, de tal forma que el futuro profesional tenga en su haber un cúmulo apropiado de conocimientos que le permitan afrontar tan graves situaciones como las que presenta el paciente intoxicado.

Si a esto agregamos que el riesgo de intoxicación aumenta a pasos acelerados en relación con el progreso, desarrollo e industrialización, el panorama es y será cada vez más sombrío y la necesidad de conocimientos en el área de la toxicología se hace cada vez más imperiosa.

En la ocurrencia de estos fenómenos entra en juego un factor que no podemos dejar de mencionar y hacer una crí-

tica severa: nos referimos a la propaganda comercial orientada con criterios absolutamente mercantilistas, carente de mensajes que ilustren y prevengan accidentes, en vista de los riesgos que entraña el mal uso de estos productos, los cuales aunque en la mayoría de las veces son útiles y aun imprescindibles, no tienen ni pueden tener el calificativo de inocuos como se quiere hacer aparecer en mensajes comerciales ampliamente difundidos. Estamos seguros que este hecho influye en forma definitiva en la ocurrencia de intoxicaciones accidentales y suicidas.

Creemos que la propaganda debe llevar siempre un mensaje de ilustración, de prevención, de advertencia. Nuestra crítica es severa pero tiene el único deseo de evitar intoxicaciones y pérdida de vidas humanas. Ella va dirigida a los estamentos gubernamentales ya que no puede negarse la existencia de esta clase de mensajes en la televisión oficial, mensajes que son repetidos hasta convertirlos en fatigosos para el televidente, creando con ello la necesidad consciente o inconsciente de consumo no sólo de productos como plaguicidas, sino también de drogas. Muchos de estos mensajes inducen al niño a simular situaciones de patología imaginaria con el fin de recibir el producto anunciado en "su compañero", el televisor.

No podemos ignorar que este medio de comunicación ha llegado a establecerse e intronizarse en la alcoba donde el niño recibe el mensaje desde el nacimiento y aun antes de éste, si ello fuese posible.

Desafortunadamente es el mismo gobierno quien permite que en sus canales oficiales ocurran tan graves omisiones,



por no decir, violaciones a su propia legislación.

No podemos dejar de mencionar otro grave aspecto en el área asistencial toxicológica. Hemos vivido en nuestro país tragedias tristemente célebres, hemos vivido situaciones en las cuales los medios asistenciales no se encuentran dotados con elementos adecuados y suficientes para la atención del paciente intoxicado. No es momento de meditar, es momento de actuar. Nuestras autoridades deben dotar sin dilaciones los Centros Asistenciales con elementos adecuados no sólo desde el punto de vista antidotal y farmacológico, sino también desde el punto de vista instrumental y analítico.

Nuestra intención al escribir estas notas no es otra que la de llamar la atención a las autoridades gubernamentales y

universitarias sobre la angustiosa experiencia que el Médico vive a diario. Insinuar, pedir, demandar que la propaganda sea educativa, preventiva y adecuada, aunque lleve intención comercial. Solicitar una dotación mínima para los Centros Hospitalarios y Asistenciales que permita afrontar situaciones individuales y colectivas de tal forma que no se pierdan vidas innecesariamente.

Pero si la dotación de estos Centros es importante, lo es igualmente la atención que las autoridades universitarias deben prestar a la formación académica de sus profesionales.

Estas observaciones las hacemos porque creemos que ante el valor de la vida humana, no puede existir ningún tipo de transacción o silencio que grabe nuestra conciencia.

---

Dr. Darío Córdoba Palacio

# ESCANOGRAFIA NEUROLOGICA

EXAMENES POR COMPUTADOR

PARA DIAGNOSTICO DE ENFERMEDADES CEREBRALES.

SERVICIO VEINTICUATRO HORAS,

INCLUSIVE DIAS FESTIVOS.

ATENCION PERMANENTE POR ESPECIALISTAS

Dr. HERNAN MELO LEON

Dr. MARIO VASQUEZ SOTO

Calle 59 No. 50A - 14    Teléfonos: Secretaría: 54 77 26    Conmutador: 54 99 90 - 54 75 37

Medellín - Colombia



# NUEVO ENFOQUE TERAPEUTICO EN LA INTOXICACION POR FOSFORADOS ORGANICOS Y CARBAMATOS

14467

Dres. Darío Córdoba Palacio, M.D.\*  
Samuel Cadavid Isaza, M.V.\*\*  
Dolly Angulo E. Bact.\*\*\*  
José Ignacio Ramos J., M.V.\*\*\*

## RESUMEN

Se hace una revisión general sobre la intoxicación con sustancias inhibitoras de Colinesterasas. Se presenta un nuevo enfoque en el tratamiento del paciente intoxicado utilizando Difenhidramina. Se expone la fase experimental sobre alteraciones del equilibrio ácido básico y administración del Bicarbonato de Sodio intravenoso como coadyuvante en el tratamiento del intoxicado, obteniendo el 84.6 por ciento de recuperación en los animales de experimentación.

Se recomienda esquema de tratamiento para los casos de intoxicación en humanos.

## INTRODUCCION

Ante la alta peligrosidad que ofrece esta intoxicación, el aumento de producción y consumo de estos elementos indispensables para el mantenimiento de la economía mundial, y sobre todo la gravedad inherente a esta intoxicación que crea tremenda angustia por la imposibilidad de recuperar la vida del paciente, ha despertado en nosotros un especial interés que nos ha llevado a profundizar e investigar sobre este difícil tema de la Toxicología.

Para mayor comodidad hemos dividido este estudio en dos partes:

- I. Generalidades, y
- II. Nuevo enfoque Terapéutico
  - a.— Fundamentos
  - b.— Fase Experimental
  - c.— Conclusiones

## I. GENERALIDADES

### HISTORIA

Arbusow sintetizó el primer fosfato y fosfonato en 1906. Balareff preparó el primer éster del ácido fosfórico en 1914. Gerhar Schrader y colaboradores realizan estudios sobre este tema en Alemania, encontrando en sus investigaciones el aspecto quizás más importante en la aplicación de estos productos: la acción insecticida, acción "sistémica" ejercida en animales y en vegetales. Logró también este grupo de investigadores al mando de Schrader, la síntesis de otros compuestos fosforados orgánicos y aclaró que la acción sistémica está determinada en sus variantes, por las propiedades de cada compuesto en particular.

Poco después de la Segunda Guerra Mundial, se publican estos descubrimientos en el Informe 714 del Subcomité de Inteligencia Británica.

El primer compuesto producido en forma industrial, es el BLADAN o TEPP (Tetraetilpirofosfato) y es usado como

\* Profesor Titular V Departamento de Farmacología y Toxicología — U. de A.—

\*\* Profesor Titular Ciencias Básicas, Fac. Medicina Veterinaria — U. de A. —

\*\*\* Bacterióloga, Departamento de Farmacología y Toxicología — U. de A. —

\*\*\*\* Profesor Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina Veterinaria, — U. de A. —



insecticida por primera vez en Alemania (1, 2). En la actualidad el uso de estos productos, es estimado en miles de toneladas.

### PROPIEDADES FISICO-QUIMICAS

Son compuestos derivados del ácido fosfórico, "extremadamente sensible a cambios de pH" (1,3). Poseen un olor que se ha descrito como "aliáceo" comparable al de la cebolla o el ajo. Son poco solubles en agua y para su solución se emplean solventes orgánicos, los cuales pueden ser causa de complicaciones en caso de intoxicación. En el agua se emulsionan variando su color ámbar característico, por un aspecto lechoso blanquecino. Su máxima hidrólisis se efectúa en pH 7 - 8 y es incrementada en unas 10 veces por cada unidad de pH hacia la alcalinidad (3). Son sustancias que resisten bien en medio seco, pero en medio húmedo se hidrolizan fácilmente. Son biodegradables.

### VIAS DE CONTAMINACION

Los fosforados orgánicos se absorben por todas las vías: oral, dérmica, conjuntival, rectal e inhalatoria (4, 16, 17). La vía más frecuente de intoxicación suicida en el adulto es la vía oral. Entre nosotros las vías de mayor frecuencia para la intoxicación en los niños son la vía oral y la dérmica.

La vía aérea presenta gran rapidez de acción cuando el tóxico se lleva con suficiente presión y dispersión, hasta la pared del alvéolo pulmonar. Con respecto a la vía dérmica, las laceraciones, erosiones o cualquier forma de solución de continuidad hacen que el peligro de absorción se aumente.

### DOSIS TOXICAS

Se ha calculado que la absorción de 0.1 a 0.3 mgs/kg de los catalogados como muy tóxicos son capaces de producir la muerte en una persona adulta (5). Es obvio que las dosis varían con las distintas especies (6, 19), pero tenemos que recordar que existen factores que también modifican la intensidad de la acción tóxica: edad, sexo (7), niveles de colinesterasas en el momento de la intoxicación, estados de salud o enfermedad como en el caso de infecciones virales o bacterianas, entre ellas, la tetánica (41), etc.

### METABOLISMO

Los Fosforados Orgánicos como tales, se metabolizan mediante distintos procesos químicos, que en oportunidades aumentan la actividad tóxica del compuesto, como es el caso del Parathion, el cual sufre "in vivo" oxidación con formación de un compuesto: paraoxón, con más poder tóxico que el Parathion mismo. Llamamos la atención sobre este proceso que nos servirá para plantear algunas hipótesis

posteriores, pues para su realización in vivo es necesario la acción microsomal la cual se realiza con la ayuda del NADPH2 y oxígeno, produciéndose la oxidación del azufre (8,9). Otros inhibidores de colinesterasas tales como los carbamatos, no requieren activación metabólica (8).

Los Fosforados Orgánicos tienen como catalizador del proceso de fosforilación de la enzima, al imidazol de la histidina (8). Estos compuestos poseen características débilmente ácidas que les permiten ser transportados al sitio de acción y a la vez producir la fosforilación de la enzima.

Se pueden encontrar en la orina, metabolitos como el Paranitrofenol en los casos de insecticidas fosforados orgánicos que posean en su estructura grupos paranitrofenilos, pero no así en intoxicaciones por los demás fosforados orgánicos ni los carbamatos.

### CUADRO DE CLASIFICACION (4)

Muy tóxicos DL50 oral aguda para ratas de 1 a 50 mg/kg	TEPP Parathion Metilparathion Fosdrín
Moderadamente tóxicos DL50 oral aguda para ratas de 50 a 500 mg/kg.	DDVP Diazinón
Ligeramente tóxicos DL50 oral aguda para ratas de 500 mg/Kg o más	Dipterex Malation Phostex Ronnell

### MECANISMO DE ACCION

Los fosforados orgánicos son inhibidores de la acetilcolinesterasa y de otras enzimas de menor trascendencia en el proceso clínico del paciente. Inhiben tanto las colinesterasas verdaderas o eritrocíticas, como las pseudocolinesterasas o plasmáticas y su inhibición se efectúa mediante fosforilación de la enzima en el sitio esterático de la misma. Esta unión es muy estable y casi podríamos decir "irreversible", por tanto la prevención de la fosforilación en caso de intoxicación es una de las medidas importantes en el enfoque terapéutico, ya que de establecerse ésta, su recuperación es difícil y el intoxicado debe fabricar nuevas colinesterasas para restablecer su estado de salud. Este fenómeno es fugaz en el caso de los carbamatos y de ahí las variaciones en el enunciado de tratamiento que haremos posteriormente.

Aunque decimos que la fosforilación es "irreversible" algunas veces puede ocurrir el proceso de detoxicación biológica: el fosforado sufre hidrólisis y deja libre la enzima (8); cuando se utilizan antidotos como las oximas, el fosforado forma un compuesto con ellas y deja la enzima.



## SINTOMATOLOGIA

Los fosforados orgánicos inhiben las colinesterasas y producen un acúmulo de acetil-colina que inicialmente estimula y luego paraliza la transmisión colinérgica de la sinapsis. Clásicamente se han dividido los signos y síntomas en tres grandes síndromes:

- a. Síndrome Muscarínico
- b. Síndrome Neurológico
- c. Síndrome Nicotínico

El Síndrome Muscarínico es, tal vez, el más llamativo en el cuadro de intoxicación grave y sus principales componentes podemos esquematizarlos así:

### SINDROME MUSCARINICO

Visión borrosa  
Lácrimeo  
Sialorrea  
Diaforesis  
Broncorrea  
Broncoespasmo  
Disnea  
Vómito  
Dolor cólico  
Diarrea  
Tenosmo  
Disuria  
Miosis puntiforme paralítica  
Fallo respiratorio

### SINDROME NEUROLOGICO

Ansiedad  
Ataxia  
Confusión Mental  
Convulsiones  
Colapso  
Coma  
Depresión de los centros cardiorrespiratorios

### SINDROME NICOTINICO

Midriasis  
Calambres  
Mialgias  
Fasciculaciones musculares  
Hipertensión Arterial

La visión borrosa es un fenómeno apreciable en la perso-

na con inhibición paulatina de las colinesterasas, ocasionada por contactos frecuentes con el tóxico, como es de ocurrencia en fumigaciones y personal encargado del manejo de estos compuestos.

La miosis puntiforme y paralítica es un signo considerado como característico de la intoxicación por inhibidores de colinesterasas. Pero debemos llamar la atención sobre la posibilidad de presentarse midriasis en el paciente en dos situaciones: a) En la fase inicial de la intoxicación, por un fenómeno de liberación de adrenalina endógena, ya que coincide con leucocitosis, hiperglicemia y taquicardia y b) en la fase final por acción nicotínica y parálisis muscular, la cual es premonitoria de muerte.

Las convulsiones que el paciente presenta, tienen en general las mismas características del estado convulsivo del paciente epiléptico, es decir, son convulsiones de pequeños y grandes movimientos o tónico-clónicas.

Las fasciculaciones musculares, fenómeno debido a acción nicotínica, se pueden describir como la estimulación y contracción de grupos aislados de músculos, los cuales se evidencian con frecuencia en región palpebral, músculos faciales y músculos de los dedos, y que en ocasiones pueden llegar a generalizarse y pueden persistir después de la muerte.

Ritmo Cardíaco: Deliberadamente hemos omitido de la lista de los síndromes este signo, pues es variable según el momento en que sea observado. Algo similar a lo que ocurre con el tamaño pupilar, ocurre con el ritmo cardíaco: inicialmente puede existir taquicardia y posteriormente cuando la intoxicación está plenamente establecida, tiende a presentarse intensa bradicardia. El electrocardiograma puede presentar alteraciones consistentes en marcada depresión del segmento ST debido posiblemente a cambios causados por la taquicardia, isquemia y anoxia consecuente (18).

La respiración es difícil como puede deducirse de los fenómenos muscarínicos que ocurren. Si sumamos el aumento de secreciones de todo el árbol respiratorio, el aumento de secreciones orales y el fenómeno de broncoespasmo y además el hecho de que los alvéolos pulmonares prácticamente se inundan de secreciones, es fácil entonces deducir la intensa disnea del intoxicado. En el paciente pediátrico debido a la débil consistencia de su tórax, el tiraje y la retracción son apreciables fácilmente, acompañados de disnea y de una respiración quejumbrosa y entrecortada.

## ELABORACION DIAGNOSTICA

La certeza de contacto con el fosforado orgánico y la aparición de síntomas colinérgicos agudos, el compromiso de sistema nervioso central, estado convulsivo, intensa sialo-



rea, sudoración profusa, miosis puntiforme no reactiva, o cualquiera de los síntomas ya mencionados, debe hacer pensar en la posibilidad de intoxicaciones por inhibidores de colinesterasas. Sin embargo, existen mecanismos para llegar al diagnóstico: la aparición en el aliento del paciente, en el vómito o en sus heces, del olor alíaco característico; el hallazgo de la sustancia o metabolitos por medio del laboratorio, bien sea en líquidos orgánicos o en las sustancias que hayan tenido posible contacto con el paciente y la medición de los niveles de colinesterasas.

## DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

Sin tratar de que esta enumeración comprenda la totalidad de los posibles diagnósticos diferenciales, mencionamos algunas entidades o situaciones con las cuales frecuentemente se nos ofrece confusión a los clínicos que tratamos este tipo de pacientes.

Tal vez el paciente en estado epiléptico, es quien más similitud presenta con el paciente intoxicado por inhibidores de colinesterasas. Además los comas hiper o hipoglicémicos, las intoxicaciones por fluoracetato de sodio, hidrocarburos clorados, depresores del SNC, tales como el alcohol metílico y morfina y finalmente la obstrucción de vías aéreas por cuerpos extraños deben también considerarse en el diagnóstico diferencial.

Es bueno advertir que algunos exámenes de laboratorio que podrían ayudar al médico a esclarecer estas dudas, se encuentran alterados en el paciente intoxicado por inhibidores de colinesterasas. Enumeremos algunos: el recuento leucocitario puede estar aumentado en el intoxicado, así como también su glicemia. En nuestra casuística hemos encontrado niveles de 580 mg/100 ml. (10), este hecho está de acuerdo con lo informado por otros autores que han hallado hiperglicemia y glicosuria (21), aclarando que en los casos de intoxicación, no se encuentran cuerpos cetónicos, hecho que puede ser importante para el diagnóstico diferencial con el coma diabético. Desde el punto de vista clínico hacemos énfasis en los cambios pupilares a los cuales ya nos referimos anteriormente.

En una de nuestras publicaciones anteriores, hemos dicho que en los pacientes pediátricos encontramos en un 73,2% de los casos tratados, una marcada flacidez en extremidades, y este signo para nosotros tiene valor en el diagnóstico diferencial frente al epiléptico (10).

## MEDIDAS PREVENTIVAS

Conlleva a accidentes frecuentes especialmente en niños, la inadecuada aplicación de estas sustancias en los hogares. Es muy grave el peligro que ofrece la conservación de estos insecticidas al alcance de los niños y la modalidad de con-

servar tóxicos almacenados en los hogares, facilita en muchas ocasiones la posibilidad de llevar a término impulsos suicidas con mayor frecuencia.

Es cierto que existen legislaciones al respecto, en cuanto a producción, almacenamiento, expendio, exportación, venta y consumo de tóxicos, pero su violación es regla constante, y ello ha sido causa de tragedias individuales y colectivas en nuestro país y en muchos otros (11, 12, 13, 14, 15).

Con respecto a fumigaciones es bueno recordar que ellas se deben efectuar en favor del viento, con equipo y protección adecuados, y que los residuos no deben desecharse en corrientes de agua útiles para el consumo de humanos o animales. Las ropas de trabajo de las personas que laboran con estas sustancias, deben lavarse cuidadosamente, así como también es imperioso que el trabajador se descontamine mediante un baño profuso al terminar su labor. Debe instruirse sobre el peligro de consumir alimentos o fumar, cuando las manos se encuentran contaminadas con el insecticida. Campañas de educación al personal que debe manejar estas sustancias son de un valor incalculable en la prevención de accidentes. El control médico, clínico y toxicológico de las personas que manejan este grupo de sustancias, deben efectuarse periódicamente mediante el examen clínico y la dosificación de los niveles de colinesterasas, teniendo en cuenta que su disminución es una llamada de atención sobre la posibilidad de intoxicación, y por lo tanto los descensos significativos de que el empleado debe ser retirado del contacto.

Desde el punto de vista de medicina laboral debemos recordar que los reflejos y la acomodación visual sufren alteraciones que pueden ocasionar tragedias individuales y colectivas en empleados de alta responsabilidad como son pilotos, conductores, etc. Es imperativo el control estricto de éstos mediante dosificación de colinesterasas y control clínico periódico.

En nuestro país la legislación prohíbe la aplicación de tóxicos grado I en áreas domésticas, no obstante es frecuente que nuestros campesinos fumiguen granos almacenados; esto ha sido causa de intoxicaciones colectivas, con un alto número de muertes. En términos generales, verduras o elementos comestibles no deben ser fumigados cuando van a ser consumidos en tiempos próximos.

La fumigación del dormitorio, de la cama y de las ropas de dormir, son un peligro inminente de intoxicación, sobre todo en niños; es fácil recordar que los fosforados orgánicos se absorben por la piel y la piel de los niños ofrece mayor facilidad para ello; no quiere decir esto, que el adulto en estas circunstancias esté exento del accidente. Es un error grave la aplicación de inhibidores de colinesterasa en cuero cabelludo de adultos y niños con el fin de erradicar parásitos.



La proliferación de productos con licencia oficial o sin ella, dificultan la atención del paciente y facilitan la ocurrencia de intoxicaciones (ver anexos).

## PRONOSTICO

La intoxicación por inhibidores de las colinesterasas es una emergencia de altísima mortalidad, especialmente cuando ella es debida a grandes dosis. En general el intoxicado debe recibir una atención precoz para obtener mejores resultados. Quizás debido a esto y a las modificaciones preconizadas por nosotros, hemos podido rebajar la mortalidad de los niños que consultaron al servicio de emergencias del Hospital Infantil de Medellín del 8.2% al 1.7% (10, 27).

## ACCIONES RESIDUALES

Los Fosforados Orgánicos no poseen acción destructora de la célula hepática; esta aclaración la debemos hacer porque se suele confundir la acción del fósforo inorgánico con la del fosforado orgánico. Este error puede llevar a iniciar tratamiento para intoxicación por fósforo metálico y poner en peligro la vida del paciente intoxicado por Fosforado Orgánico. No queremos decir que los Fosforados Orgánicos no tengan ninguna acción sobre la célula hepática, sino que ésta carece de la severidad y de la agresividad que posee el fósforo blanco.

## Sistema Nervioso Central

La intensa anoxia que suele presentarse en los casos de intoxicación grave, puede, como es natural, ocasionar daños irreversibles en el sistema nervioso central.

## Electroencefalograma

Los Fosforados Orgánicos pueden ocasionar cambios electroencefalográficos persistentes (así lo dicen Tatsuji Namba y lo corroboran Grob y Holmes) (22, 23, 24), los cuales han sido descritos como "espigas hipotalámicas" no atribuibles a la anoxia cerebral ocasionada por la intoxicación y que han sido encontrados hasta tres semanas después del accidente. Se describe especial disfunción del lóbulo frontal (25), sin embargo, nosotros en los pocos casos estudiados, no hemos encontrado ningún cambio apreciable.

## Urobilinógeno

Hiraki ha encontrado aumento en la excreción de urobilinógeno que persiste cinco días después de la intoxicación (40).

**Feto:** En ratas se ha encontrado que el Parathion, el Metilparathion, el Malation y el Diazinón, han causado la

muerte y la reabsorción del feto, igualmente se ha informado retardo en el crecimiento y muerte postnatal, paladar hendido, hidronefrosis e hidrouréter. Sólo unos pocos casos en humanos han sido reportados en literatura revisada por nosotros (22, 28).

**Piel:** Los Fosforados Orgánicos pueden ocasionar dermatitis atribuible no sólo a la acción intrínseca de éstos, sino también a los solventes que los acompañan.

## Sistema Nervioso Periférico

Es posible encontrar como consecuencia de acción de algunos Fosforados Orgánicos, especialmente de los que poseen isómeros orto (TOCP), Haloxón, Mipafox, lesiones consistentes en pérdida de mielina a lo largo del axón nervioso. Para estos casos se ha utilizado el término de "Enfermedad desmielinizante de los Fosforados Orgánicos" (19, 20).

## PRUEBAS DE LABORATORIO TOXICOLOGICO

Se recomienda la comprobación por medio de laboratorio, mediante la medición de colinesterasas, en primer lugar de las eritrocíticas o verdaderas y en su defecto, de las plasmáticas o el hallazgo de las sustancias o sus metabolitos en: Líquidos orgánicos, jugo gástrico u orina.

Es importante desde el punto de vista laboral el control periódico de las personas en contacto, control que debe ser más estricto en las personas con responsabilidades que puedan ocasionar accidentes como los conductores, pilotos, etc.

Las cifras normales dadas por Michel son en glóbulos rojos humanos 0.753 Delta de pH/hora y en Plasma humano 0.703 Delta de pH/hora (39).

El descenso superior al 20% indica que la persona debe ser retirada del contacto y vigilada médicamente.

## ANATOMIA PATOLOGICA

C.A. GIRALDO (29) describe: "...es constante la cianosis, abundan las secreciones, las pupilas frecuentemente continúan mióticas por algunas horas, existen en alguna proporción los signos de anoxia, que se evidencian en la cianosis de los órganos y en el edema pulmonar; en la mucosa gástrica existe congestión y el olor es penetrante característico, en el contenido gástrico. Cuando existe tratamiento, las modificaciones del cuadro son evidentes. . .".

Agrega el citado autor, que la ausencia de fauna cadavérica en los organismos en putrefacción es un indicativo útil para el patólogo. Recomienda además, la búsqueda de metabolitos y la medición de colinesterasas como elementos aclaratorios, relata igualmente el hallazgo de hemorragia en



la cola del páncreas, sin que exista a su manera de ver, ninguna explicación lógica o fisiológica para aclarar esta clase de lesión (30).

Otros autores (1, 26) han encontrado hemorragias en

tracto digestivo y algunos las atribuyen al hiperperistaltismo ocasionado por el tóxico. Además, es importante mencionar que no solamente se presenta edema, sino también, una verdadera inundación a nivel de vías aéreas.

## II. NUEVO ENFOQUE EN EL TRATAMIENTO DEL INTOXICADO POR FOSFORADOS ORGANICOS

### A. FUNDAMENTOS

Clásicamente se ha recomendado la utilización de la Atropina y los Reactivadores de Colinesterasas; nuestra intención no es, ni puede ser, demeritar la bondad de estas drogas específicas farmacológicamente para combatir la acción y la sintomatología en esta intoxicación, sino que pretendemos buscar mayores recursos terapéuticos que se traduzcan en seguridad para el paciente intoxicado.

Hagamos algunas consideraciones sobre la Atropina: siendo una amina terciaria, se espera que pase la barrera hematoencefálica (2). Se dice siempre que el paciente debe mantenerse "atropinizado". Nosotros creemos que los signos más seguros para vigilar la "atropinización" son: la disminución de secreciones, la piel caliente y la taquicardia. No obstante, algunos autores citan el tamaño pupilar como otro signo importante, pero para nosotros, debido a que la miosis puede ser persistente por tiempo prolongado, así el paciente se encuentre suficientemente "atropinizado", este signo es de importancia secundaria, y estamos de acuerdo con los autores que afirman que la miosis persiste especialmente cuando el globo ocular entra en contacto con el Fosforado Orgánico y que la miosis puede persistir aún en el cadáver (29) cuando el fosforado produce la muerte.

La atropina acelera notablemente el ritmo cardíaco; por lo tanto, el paciente debe recibir adecuada oxigenación, para que la fibra cardíaca pueda responder eficientemente a este esfuerzo.

El paciente intoxicado por inhibidores de colinesterasas resiste dosis de atropina, que serían mortales para el paciente en condiciones normales. Las dosis mortales de atropina han sido calculadas para el adulto en 100 mg y 10 mg para el niño (2, 31, 32) dosis que en muchas oportunidades son superadas en la primera o segunda administración, dentro del tratamiento del intoxicado.

El antagonismo de la atropina en estos casos es absolutamente competitivo y su acción puede ser superada por los

niveles altos de acetilcolina; por lo tanto, recalamos la necesidad de buscar la inactivación o eliminación del tóxico precozmente.

La atropina no tiene capacidad de penetrar a los receptores nicotínicos, es decir, no es capaz de antagonizar este síndrome.

Cuando la respiración está deprimida, la atropina en dosis grandes puede agravar la depresión (2). La sintomatología final de la intoxicación por atropina consiste en excitación de origen central, seguida de depresión severa y muerte.

Debemos advertir que la atropina carece de efecto protector para aquellos pacientes que en tiempo futuro vayan a estar en contacto con sustancias inhibitoras de colinesterasas.

Los reactivadores de colinesterasas como su nombre lo indica, reactivan la enzima fosforilada. La acción reactivadora de las oximas está en relación directa con la precocidad de su administración, puesto que el "envejecimiento" de la fosforilación aumenta la estabilidad del complejo enzima fosforado (2, 18).

La Pralidoxima es una amina cuaternaria y sería de esperar que no pase la barrera hematoencefálica, sin embargo, grandes dosis de Pralidoxima administradas oportunamente antagonizan los efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central.

Su toxicidad oscila entre 144 y 176 mg/kg de peso, administrada vía venosa a ratones de experimentación. Grandes dosis de ella pueden producir un efecto leve y fugaz de inhibición de colinesterasas (2), o bien la aparición de visión borrosa, diplopía, cefalea y náuseas, vómito e ictericia y la muerte se debe posiblemente a paro respiratorio (18, 21).

La administración de Pralidoxima debe hacerse en dosis de 1 a 2 gm vía venosa, y preferimos la perfusión continua



por creer que ofrece mejores resultados.

Las oximas son reactivadores de colinesterasas inhibidas, pero debe tenerse presente que no todos los "complejos enzima-inhibidor" responden en la misma forma y que depende de la sustancia inhibidora. Las oximas son relativamente ineficaces contra algunos inhibidores que fosforilan rápida e irreversiblemente a la enzima, mediante la pérdida de grupos alkilo o alkoxi (18).

Finalmente, en otros casos, las oximas pueden llegar incluso a potenciar los efectos del inhibidor, mediante la formación de derivados fosforilados o carbamilados de las oximas (8, 9), razón por la cual no se recomiendan en la intoxicación por carbamatos.

Los reactivadores no reemplazan a los atropínicos en el tratamiento de inhibidores de colinesterasas, ni la atropina sirve como preventivo para las intoxicaciones.

Recomendamos el suministro de catártico pese a la diarrea que el paciente presenta en la totalidad de los casos, porque con ello estamos facilitando la hidrólisis del compuesto, y eliminando química y físicamente, el tóxico que haya podido pasar de estómago a intestino.

El control de convulsiones que con relativa frecuencia hay que efectuar, en el paciente intoxicado por fosforados orgánicos, sugerimos efectuarlo con sustancias que depriman poco el S.N.C.; por lo general, usamos para ello drogas del tipo de las benzodiazepinas.

Otras drogas como las fenotiazinas (Promazina y Clorpromazina) están contraindicadas, puesto que como dice Hayes (33) aumenta la mortalidad en el envenenado por Parathion, por potenciar la actividad de los inhibidores de colinesterasas (18, 34). También se contraindican expresamente las aminas con acción cardíaca, pues ellas pueden desencadenar fenómenos de fibrilación cardíaca y muerte.

## NUEVO TRATAMIENTO

En 1969 tuvimos ocasión de presentar al I Congreso Latinoamericano de Toxicología, un informe preliminar. En 1970 dimos a la publicidad los 23 primeros casos de pacientes intoxicados con fosforados orgánicos y tratados con Difenhidramina (27), y desde entonces hemos seguido investigando sobre ésta y otras modificaciones al tratamiento. Propusimos entonces el empleo de la Difenhidramina a la dosis de 5 mg/kg de peso, por vía venosa, una sola dosis.

La difenhidramina es un coadyuvante en el tratamiento de la intoxicación por fosforados orgánicos y carbamatos y:

1. Su uso reduce las cantidades necesarias de atropina en pacientes intoxicados.
2. La sintomatología colinérgica desaparece paulatinamente hasta llegar incluso a convertirse en sintomatología adrenergica, lo que habla de la bondad del tratamiento propuesto.
3. Las colinesterasas altamente rebajadas por efecto del tóxico, muestran una diferencia significativa con la tasa de ellas una vez realizado el tratamiento con difenhidramina.
4. Se previene que la frecuencia cardíaca caiga a niveles incompatibles con la vida.
5. Igualmente, la presión arterial se protege.
6. Otros antihistamínicos usados, no dietilaminas (Clemastina) no presentaron efectividad (35).

En el momento de hacer esta nueva publicación, podemos afirmar que el número de pacientes tratados con difenhidramina sobrepasa el centenar y ha sido confirmado por otros autores (36, 37).

Llamamos la atención sobre la similitud de la fórmula química de la acetil-colina y de la difenhidramina, pudiendo existir un antagonismo competitivo entre ambas sustancias, por los receptores. Por otra parte, sabemos que para la fosforilación de la enzima actúa como catalizador el imidazol de la histidina (8), la que a su vez puede actuar como precursor de la histamina. Si tenemos en cuenta la acción competitiva de las etanolaminas e histamina podríamos suponer que también se realiza con la histidina y así la catálisis de la fosforilación enzimática, se podría alterar.

Somos explícitos en afirmar que no se contraindican la aplicación de atropina y de reactivadores de colinesterasas, concomitantemente con la difenhidramina, y que por el contrario, hemos encontrado que las dosis de atropina y de reactivadores se reducen a cantidades mínimas en pacientes con intoxicación grave.

La dosis letal calculada para la difenhidramina es de 40 mg/kg de peso (38).

## B. FASE EXPERIMENTAL:

### MODIFICACIONES EN EL EQUILIBRIO ACIDO-BASICO.

### USO DEL BICARBONATO DE SODIO, COMO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO.

Nos ha preocupado la dificultad de tratamiento de los



pacientes intoxicados por inhibidores de colinesterasas, y ello nos ha llevado a realizar algunos estudios anteriores (10, 27, 35).

Iniciamos este estudio, basados en los siguientes raciocinios:

- Los fosforados orgánicos son ésteres derivados del ácido fosfórico (29, 31).
- Son extremadamente sensibles a los cambios de pH (1).
- Su toxicidad disminuye al alcalinizar el medio y la hidrólisis se incrementa en unas 10 veces por cada unidad de pH, hacia la alcalinidad (3).

## MATERIALES Y METODOS

Fue nuestra intención reproducir al máximo el estado de los pacientes humanos severamente intoxicados. Utilizamos trece (13) perros de diferentes edades, razas y sexos. Disecamos arteria y vena femorales bajo anestesia local, omitimos la anestesia general, para mayor similitud con el paciente humano); a continuación tomamos muestras de sangre arterial para gases y equilibrio ácido básico, y sangre venosa para medición de colinesterasas por el método de Michel (39) y estos resultados los tomamos como control.

Luego aplicamos vía peritoneal 30 mg/kg de peso de DDVP (O - O dimetil 2 - 2 diclorovinil-fosfato) calidad técnica. Dejamos que el animal presentara la máxima sintomatología de intoxicación (Hora Cero) y procedimos a tomar la segunda muestra para gases arteriales y colinesterasas.

Aplicamos inmediatamente 5 mEq/kg de Bicarbonato de Sodio por vía venosa. Diez minutos más tarde aplicamos la segunda dosis de Bicarbonato de Sodio a razón de 2 mEq/kg vía venosa. 15 minutos después de la hora cero, tomamos nueva muestra para gases arteriales y colinesterasas. 20 minutos después de la hora cero, aplicamos 2.5 mEq/kg de Bicarbonato de Sodio vía venosa y una hora después de la hora cero tomamos la última muestra de sangre para gases arteriales y colinesterasas. Utilizamos el límite de 60 minutos porque en experiencias anteriores (10) habíamos determinado que la supervivencia máxima en el perro intoxicado y no tratado, con igual dosis de DDVP por igual vía, no basó nunca los 27 minutos.

Analizamos los valores de:

- pH en Sangre arterial
- pCO<sub>2</sub>
- Bases tampón
- Bicarbonato Standard
- Exceso de Bases

## f. Colinesterasas (método Michel).

Durante el experimento NO SE UTILIZARON drogas diferentes al Bicarbonato de Sodio en el tratamiento de los animales intoxicados.

## RESULTADOS

Ver figura 1.

El valor promedio de pH sanguíneo en los animales normales fue de 7.37; descendió en el Punto Crítico de la intoxicación (P.C.), hasta 7.30 en promedio y ascendió a niveles de 7.53 al final del tratamiento, sin observarse ningún problema en el animal, al producirle intencionalmente este estado de alcalosis.

Los valores promedio de pCO<sub>2</sub> en el animal fueron de 27 mm de Hg y descendieron un 11% (24.2 mm de Hg) en el P.C. y aumentaron en un 7% (29 mm de Hg) al final del experimento.

En cuanto a la medición de Bases Tampón, los promedios normales fueron de 40.3 mEq/litro. En el P.C. descendieron un 14% (34.7 mEq/l.) y ascendieron 35% al final del experimento (54.6 mEq/l.).

Los valores normales promedio de Bicarbonato Standard fueron de 17.9 mEq/l.; en el P.C. descendieron 11% (14.6 mEq/l.) y se aumentaron con el tratamiento en 17.6% (27.9 mEq/l.).

En el perro normal encontramos un promedio de Exceso de Bases de -9.7 mEq/l. con un descenso a -14 mEq/l. en P.C., pasando a cifras positivas de + 3.8 mEq/l., después del tratamiento.

La medición de colinesterasas según el método de Michel, nos informó cifras promedio normales de 0.18Δ pH/hora. En el P.C., éstas descendieron 45% (0.10 Δ pH/H); con la aplicación del Bicarbonato de Sodio las cifras ascendieron a 0.12Δ pH/H. a los 15 minutos de tratamiento y a 0.11Δ pH/H. a los 60 minutos.

Sin utilizar otras drogas recomendadas en estas intoxicaciones, observamos la franca mejoría clínica de los animales con la aplicación del Bicarbonato de Sodio y la supervivencia de éstos, la cual fue de 84.62%. Dos de los animales murieron antes de completar el tratamiento propuesto y los demás supervivieron, aun después de terminado el experimento, sin que en el Bioterio hubiesen presentado recaída en su sintomatología. Los casos de muerte presentaron pH sanguíneo de 7.14 y 7.22, pese a la aplicación incompleta del Bicarbonato de Sodio.



Tratamos de reproducir el cuadro del paciente en estado grave de intoxicación por inhibidores de Colinesterasas. Durante la fase experimental encontramos tendencia a la baja de los valores de: pH sanguíneo,  $pCO_2$ , Bicarbonato Standard, Exceso de Bases, Bases Tampón y actividad de Colinesterasas verdaderas.

Como era obvio, encontramos disminución de la actividad de Colinesterasas, pero utilizamos su medición para obtener la certeza de la gravedad de la intoxicación y su correlación con el Punto Crítico (P.C.), es decir, cuando el animal perdía totalmente el control de la actividad motora e igualmente la utilizamos para valorar la respuesta frente a la alcalinización propuesta por nosotros.

Como puede verse en la figura 1, encontramos que el nivel de actividad de Colinesterasas se recupera parcialmente con el tratamiento, lo cual nos hace pensar en varias hipótesis:

a. Reducimos la toxicidad del Fosforado Orgánico, al alcalinizar el medio (1, 3).

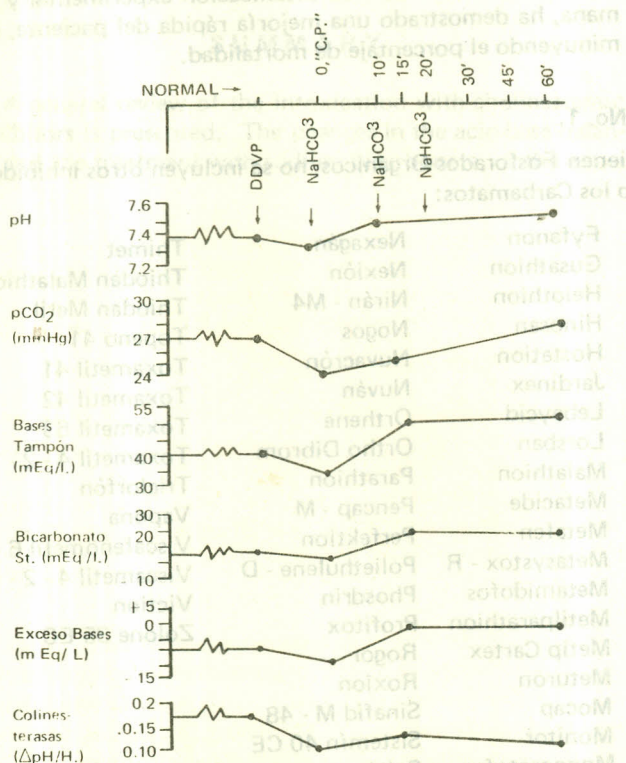


Figura 1

Valores promedio obtenidos de sangre arterial de perros, para: pH,  $pCO_2$ , Bases Tampón, Bicarbonato, Exceso de Bases y actividad de Colinesterasas en perros normales e intoxicados y luego tratados con Bicarbonato de Sodio vía intravenosa. Observación durante 60 minutos a partir del Punto Crítico.

linizar el medio (1, 3).

b. Posiblemente al variar el pH, convertimos en "lábil" la fosforilación que clásicamente se ha tenido como "irreversible".

c. "Los fosforados orgánicos son ésteres y son extremadamente sensibles a los cambios de pH. En contacto con sustancias alcalinas, la porción esterática de la molécula se rompe. Esta propiedad es muy deseable en las reacciones de detoxicación de la molécula y los compuestos tóxicos no persisten en el ambiente" (1).

Al observar el aumento de la actividad de la enzima después del suministro del Bicarbonato de Sodio al perro intoxicado, nos surgió el interrogante de que ello se pudiese deber a la alcalinización de la muestra, y por eso recurrimos a efectuar en otra serie de perros normales la medición de la actividad de Colinesterasas, después de suministrarles iguales dosis de Bicarbonato de Sodio, i.v., observándose que las cifras por el contrario, descendían 50% al final del experimento. Fig. 2.

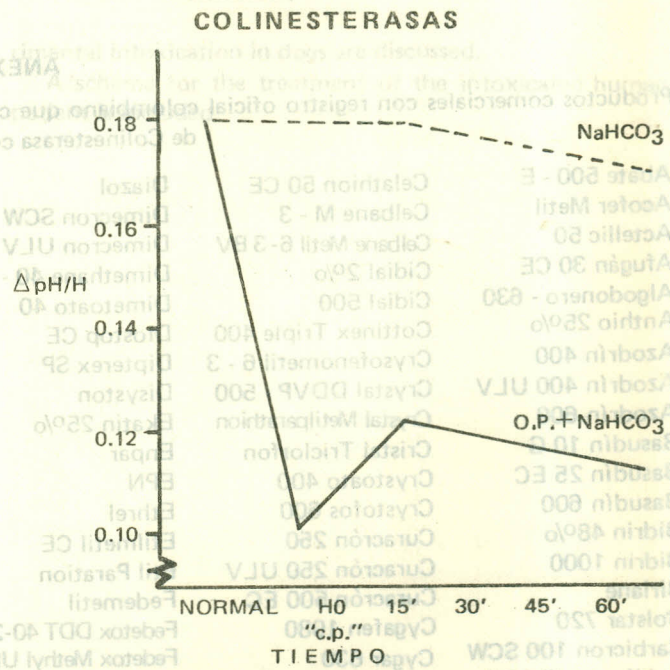


Figura 2

Actividad de Colinesterasas en perros normales (línea punteada) y perros intoxicados con DDVP (línea continua), ambos con tratamiento de Bicarbonato de Sodio intravenoso a dosis de 10 mEq/kg.



## EQUILIBRIO ACIDO-BASICO

Este hecho, sobre el cual no encontramos ninguna descripción en la literatura revisada por nosotros (aun en la no citada aquí), nos llevó a enunciar que existe tendencia a presentar acidosis en el intoxicado por Fosforados Orgánicos.

Es entonces fácil concluir que el uso del Bicarbonato de Sodio, recupera el equilibrio ácido-básico perdido. Pese a las dosis suministradas en la fase experimental, los animales no presentaron ningún fenómeno indeseable atribuible a la alcalinización iatrogénica producida por nosotros. No utilizamos ninguna de las drogas clásicamente propuestas para el tratamiento de la intoxicación (4, 6, 8, 18, 21, 38) y sólo mejorando los niveles de pH sanguíneo, obtuvimos aumento de supervivencia en los animales, la cual fue de 84.62% sin recaídas posteriores, frente a la mortalidad del 100% de nuestra serie anterior (10).

Hemos tenido oportunidad de tratar algunos casos de pacientes humanos en circunstancias similares y hemos observado similitud en lo relacionado con pruebas de laboratorio (pH y Gases arteriales) y la respuesta clínica de los pacientes, tal como lo hemos expuesto en la fase experimental; ello será motivo de comunicación posterior.

## C. CONCLUSIONES

Basados en los estudios anteriores y en el presente, recomendamos el siguiente esquema de tratamiento para humanos:

- a. Medidas de Oxigenación
- b. Instalación precoz de venoclisis
- c. Baño corporal con agua alcalinizada y cambio de vestidos
- d. Lavado gástrico con agua bicarbonatada al 5%.
- e. DIFENHIDRAMINA 5 mg/kg vía VENOSA LENTA (10, 27, 35, 36, 37).
- f. Uso de Reactivadores de Colinesterasas y Atropina.
- g. INVESTIGACION DE EQUILIBRIO ACIDO-BASICO Y USO DE BICARBONATO DE SODIO VIA VENOSA.
- h. Administración de catártico salino
- i. Control de convulsiones y cuidado intensivo del paciente.

El suministro de las sustancias propuestas por nosotros (DIFENHIDRAMINA y BICARBONATO DE SODIO) reduce la cantidad de atropina y reactivadores necesarios y su aplicación en los casos de intoxicación experimental y humana, ha demostrado una mejoría rápida del paciente, disminuyendo el porcentaje de mortalidad.

## ANEXO No. 1

Productos comerciales con registro oficial colombiano que contienen Fosforados Orgánicos, no se incluyen otros inhibidores de Colinesterasa como los Carbamatos:

Abate 500 - E	Celathion 50 CE	Diazol	Fyfanon	Nexagán	Thimet
Acofer Metil	Celbane M - 3	Dimecron SCW	Gusathion	Nexión	Thiodan Malathion
Actellic 50	Celbane Metil 6-3 BV	Dimecron ULV	Helothion	Nirán - M4	Thiodan Metil
Afugán 30 CE	Cidial 2%	Dimethane 40 - E	Hinosan	Nogos	Topeno 41
Algodonero - 630	Cidial 500	Dimetoato 40	Hostation	Nuvacrón	Toxametil 41
Anthio 25%	Cottinex Triple 400	Diostop CE	Jardinex	Nuván	Toxametil 42
Azodrín 400	Crysofenometil 6 - 3	Dipterex SP	Lebaycid	Orthene	Toxametil 63
Azodrín 400 ULV	Crystal DDVP - 500	Disyston	Lorsban	Ortho Dibrom	Toxametil 4 - 2 - 1
Azodrín 600	Crystal Metilparathion	Ekatin 25%	Malathion	Parathion	Triclorfón
Basudín 10 G	Cristal Triclorfon	Enpar	Metacide	Pencap - M	Vapona
Basudín 25 EC	Crystoato 400	EPN	Metafen	Perfektion	Viscafenometil 6 - 3
Basudín 600	Crystofos 600	Ethrel	Metasystox - R	Poliethulene - D	Viscametil 4 - 2 - 1
Bidrin 48%	Curacrón 250	Etilmetil CE	Metamidofos	Phosdrin	Viction
Bidrin 1000	Curacrón 250 ULV	Etil Paration	Metilparathion	Profitox	Zolone 35 EC
Birlane	Curacrón 500 EC	Fedemetil	Metip Cartex	Rogor	
Bolstar 720	Cyafen 1080	Fedetox DDT 40-20	Meturon	Roxion	
Carbicion 100 SCW	Cygar 630	Fedetox Methyl ULV	Mocap	Sinafid M - 48	
Carbifenometil 4-2-1	Cytrolane 2 - G	Fedimetoato	Monitor	Sistemín 40 CE	
Carbifeno Metil 6-3BV	Cytrolane 250	Folex	Monocrotofos	Solvirex	
Cebirán Granulado	Dasanit	Folidol	Monocron	Sumithion	
Cebirán 80 SP	Dedevap	Folimat	Murfotox	Tamarón	
Cebotox	Def	Folithion	Nemacur	Terratox	

Gentilmente autorizados por Ricardo Russi L. y Héctor Rincón. "Toxicología y Terapia de las Intoxicaciones con Plaguicidas"



**ANEXO No. 2**

**Productos con Fosforados Orgánicos sin registro oficial colombiano "PIRATAS".**

Atómico	Kiss
A que te cojo ratón	La última cena
Bro	Le mata
Dextroye	Logal
Dos Balazos	Mafú
El Rayo	Mata-rata
El Matador	Moto lock
El Rey	Plaglol
El Indio	Ráfaga
Kirikan	Reysol
Kalimán	Satanás
Kolsan	Tirofijo

Nota: Estos productos pueden variar en su composición.

**SUMMARY**

A general review of the intoxication with cholinesterase inhibitors is presented. The changes in the acid-base balance and the treatment with sodium bicarbonate, of the exper-

**ANEXO No. 3**

**Productos comerciales con registro oficial colombiano que contienen Carbarnatos, no se incluyen otros inhibidores de Colinesterasas como los Fosforados Orgánicos.**

Antracol	Nudrin
Asulox 40	Ortho Bux
Avadex BW	Primor PM
Benlate	Saturno
Brestan 60 PM	Sevimol
Candex 70	Sevin
Carbaril	Solo
Cloro IPC	Temik
Curater	Udem
Dithane	Vernam
Furadan	Vertimol
Lannate	Vydate - L
Mesuroil	

Algunos son compuestos con varias sustancias.

imental intoxication in dogs are discussed.

A scheme for the treatment of the intoxicated human patient is included.



## REFERENCIAS

1. NELSON, D.L. and CRAWFORD, C.R. Organophosphorus Compounds; the past and the Future. *Clinical Toxicology*, 5 (2): 223 - 230, 1972.
2. GOODMAN, L.S., and GILMAN, A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6ed. New York, MacMillan, 1980.
3. ETO, Morifusa, *Organophosphorus Pesticides: Organic and Biological Chemistry*. Cleveland, CRC Press, 1974, p. 57.
4. CALABRESE, A. and ASTOLFI, E. *Toxicología*. Buenos Aires, Kapelusz, 1972. pp. 221 - 250.
5. HAYES, W.I. *Toxicology of Pesticides*. Baltimore William and Wilkins, 1975, p. 79.
6. RADELEFF, R.D. *Toxicología Veterinaria*, Academia España, 1967. p. 224.
7. HALEY, T.; et al. Estimation of the LD<sub>1</sub> and extrapolation of the LD<sub>0.1</sub> for five organothiophosphate pesticides. *European Journal of Toxicology and environmental hygiene*. 8 (4): 229 - 235, 1975.
8. CASARETT, L. J. and DOULL, J. *Toxicology*. New York, MacMillan, 1975 pp. 106 - 422.
9. DRILL, V. *Farmacología Médica*. México, La Prensa Médica, 1969, p. 33.
10. CORDOBA, D. y otros. Fundamentación Experimental y clínica del uso de la Difenhidramina en el tratamiento de las intoxicaciones por Fosforados Orgánicos. *Antioquia Médica*. 23 (5 - 6): 299 - 325, 1973.
11. Japon. Ministry of Health and Welfare. *Organophosphate Poisoning*, Tokyo, 1954 - 1970.
12. TOIVONEN, T. OHELA, K., and KAIPAINEN W. J. Parathion poisoning, Increasing Frequency in Finland. *Lancet* 2: 175, 1959.
13. FROST, J. and PAUSEN, E. Poisoning due to parathion and other organophosphorus insecticides in Denmark. *Danish Med Bull*. 11: 169, 1964.
14. California. Department of Public Health. *Reports of Occupational Disease Attributed to pesticides and Agricultural Chemicals*. Berkeley, 1957-1960.
15. REICH, G.A. DAVIS, J.H. and DAVIES J.E. Pesticides poisoning in South Florida. *Arch. Environ Health*. Chicago, 17: 768, 1968.
16. REICHERT, E. R. and KLEMMER, H.W. A note on dermal poisoning from mevinphos and Parathion. *Clinical Toxicology* 12(1): 33 - 35, 1978.
17. KUHR, R.J. and DOROUGH H.W. *Carbamate Insecticides: Chemistry Biochemistry and Toxicology* Cleveland, CRC Press, 1976.
18. SIDELL, F. Soman and Sarin: Clinical Manifestations and Treatment of accidental poisoning by Organophosphates. *Clinical Toxicology* 7 (1): 1 - 17, 1974.
19. JOHNSON, M.K. The Delayed Neuropathy caused by some Organophosphorus Esters: Mechanism and challenge. *CRC Critical Reviews in Toxicology* 3 (3): 289 - 316, June 1975.
20. CAVANAGH, J. B. Peripheral Neuropathy by toxic agents. *CRC Critical Reviews in Toxicology* 2(3): 365 - 417, 1973.
21. TEITELMAN, U. et al. Treatment of massive poisoning by the organophosphate pesticide methidathion. *Clinical Toxicology*, 8(3): 277 - 282, 1975
22. NAMBA, T. et. al. Poisoning due to Organophosphate insecticides. *American Journal of Medicine*. 50: 475 - 492, 1971.
23. HOLMES, J.H. Organophosphorus insecticides in Colorado. *Archives of Environmental Health*. 9: 455 - 453, 1964.
24. GROB, D. et al. The administration of disopropyl fluorophosphate (DFP) to; man. III. Effect on the central nervous system with special reference to the electrical activity of the brain. *Bull. Johns Hopkins Hosp*. 81: 257, 1947.
25. KORSAK, R.J. Effects of Chronic Organophosphate



- Pesticide exposure of the Nervous system. *Clinical Toxicology* 11(1): 83 - 95, 1977.
26. NELSON, D.L. Gross Pathologic lesions associate with toxic doses of anticholinesterase insecticides. *Vet. Med. Small Animal Clinical* 6: 64, 1966.
  27. VALENCIA, C. y otros. Nuevo método para el tratamiento de las intoxicaciones por Fosforados Orgánicos con Difenhidramina. *Antioquia Médica*. 20 (5): 249 - 256, 1970.
  28. KIMBROUGH, R. D. and GAINES, T. B. Effect of organic phosphorus compounds and alkylating agents on the rat fetus. *Arch. Environ. Health*. Chicago. 16: 805, 1968.
  29. GIRALDO, C.A. *Medicina Forense*. Bogotá, Imprenta Nacional, 1978 pp 159 - 161.
  30. Entrevista con: C.A. Giraldo, Profesor Medicina Legal, Facultad de Medicina U. de A. Medellín, 1979.
  31. LITTER, M. *Farmacología*, 5a. ed. Buenos Aires, Ateneo, 1975.
  32. DEICHMAN, W. *Toxicology of Drugs and Chemicals*, New York, Academic. Press. 1969.
  33. HAYES, W.I. *Manual clínico sobre sustancias tóxicas*. Washington, OPS, 1966. p. 19 (OPS. Publicación científica No. 143).
  34. ARTERBERRY, J. D. et al. Potentiation of Phosphorus insecticides by phenothiazine derivative. *JAMA*, 182: 848, 1962.
  35. OSORIO, R. G. y Col. Efecto protector de algunas aminas frente a distintos tóxicos. *Antioquia Médica* 23 (3 - 4) pp. 195 - 209, 1973.
  36. CUADROS, D. Valoración del Clorhidrato de Difenhidramina en la intoxicación experimental por Parathion. Tesis de Grado. Universidad Nacional de Trujillo, Perú. 1970. Comunicación personal.
  37. HERNANDEZ, E. Estudio sobre el Mecanismo de acción de Difenhidramina como antídoto en intoxicaciones por organofosforados. *Acta Médica del Valle*. 4: 101 - 104, 1973.
  38. DREISBACH, R. H. *Manual de Envenenamientos*. 2a. Ed. El Manual Moderno. México II, D. F. 1974.
  39. MICHEL H. O., An Electrometric Method for the determination of Red Blood Cell and plasma Cholinesterase activity. *J. Lab. and Clin. Med.* 34: 1564 - 1568, 1949.
  40. HIRAKI K., NAMBTA, T. Liver function in poisoning by agricultural insecticides. *Sogo Rinsho (Clinic All-round)* 6: 1326, 1957.
  41. PORATH., et al. Serum Cholinesterase in tetanus Anaesthesia. 32 (10): 1009 - 1011, 1977.



## ACTUALIZACION SOBRE BRUCELOSIS

Federico Díaz G, M.D.\*  
Fernando Montoya M., M.D.\*

### INTRODUCCION

La Brucelosis es una zoonosis; su transmisión al ser humano puede ocurrir por contacto ocupacional con animales afectados, por ingerir carne de los mismos o su leche no pasteurizada o los productos que con ésta se elaboran. De tales conceptos de transmisión se deducen los de prevención: vacunación del ganado, sacrificio de los animales infectados y pasterización de la leche.

### LAS BRUCELLAS:

Son cocobacilos o pequeños bacilos gram negativos que pueden disponerse aisladamente o formar cadenas cortas; son aerobias y crecen mejor si la atmósfera tiene un 10% de CO<sub>2</sub>; sus colonias no son pigmentadas ni hemolíticas; la superficie de las mismas es lisa y brillante; las Brucellas pueden ser capsuladas; no son móviles; resisten bastante bien las condiciones ambientales (1).

### ESPECIES:

Hay seis especies de Brucella, cuatro de las cuales afectan seres humanos; de éstas, tres causan la mayoría de los casos: **B. suis**, cuyo huésped principal es el cerdo, es muy invasiva y tiende a localizarse dando supuración y necrosis; **B. abortus**, de bovinos, que es menos agresiva por lo que causa una enfermedad más leve con menor daño tisular; y **b. melitensis**, que prefiere ovinos y caprinos y causa en el ser humano una infección muy debilitante. Ocasionalmente se hallan infecciones humanas por **B. canis** pero no se las ha descrito por **B. ovis** ni por **B. neotomae** (1).

### LA ENFERMEDAD:

La Brucelosis puede ser aguda o crónica; esta última es la infección que ha durado más de un año.

La forma aguda se inicia después de un período de incubación muy variable (desde una semana hasta varios meses); el comienzo puede ser brusco o insidioso y ninguna manifestación clínica es patognomónica de la enfermedad. El paciente tiene fiebre, escalofrío y sudoración, malestar y debilidad, dolores en las articulaciones y en otros sitios, anorexia y enflaquecimiento. Los individuos con la forma crónica experimentan episodios de fiebre y sudoración, malestar y cefalea, depresión e inercia, dolores vagos, insomnio e impotencia; la forma crónica puede ser muy duradera y usualmente no se acompaña de bacteremia; se ha postulado que en ella juega un papel la hipersensibilidad.

Una persona ocupacionalmente expuesta puede experimentar infecciones subclínicas, que sólo se evidencian por la elevación de los anticuerpos séricos.

Las complicaciones afectan hasta a un 15% de los pacientes; los sitios principalmente comprometidos son: los huesos, las articulaciones, las vísceras y el sistema nervioso (2 - 4).

\* Profesores Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.



## PRUEBA DE LABORATORIO:

Sólo la demostración de Brucellas por medio de cultivos o de inmunofluorescencia establece el diagnóstico de la enfermedad; es aconsejable cultivar independientemente de los resultados de la IF.

Las pruebas serológicas coadyuvan al diagnóstico pero no son evidencia definitiva de infección.

## CULTIVOS:

El más accesible es el hemocultivo que se aconseja de rutina junto con el de aspirado de médula ósea y el de biopsia hepática; el laboratorio debe ser notificado oportunamente de la sospecha de brucelosis para que emplee los medios de cultivo más apropiados y las condiciones de incubación más convenientes (4 semanas a 37°C y en atmósfera de CO<sub>2</sub> al 10%); el hemocultivo debe intentarse en todas las formas de Brucelosis, si bien su positividad es mucho mayor durante la fase aguda; otros materiales aptos para aislar Brucellas son: biopsias de tejidos infectados, materiales purulentos y líquidos corporales.

## ESPECIES Y BIOTIPOS:

El laboratorio corriente sólo llega hasta la identificación presuntiva de Brucella con base en los datos consignados antes y haciendo algunas pruebas complementarias: negatividad de la fermentación de la glucosa y la lactosa, positividad de la oxidasa y aglutinación con antisueros específicos.

El laboratorio de referencia confirma la especie de Brucella y aun su biotipo recurriendo a una serie de pruebas más complejas: lisis por bacteriófagos, comportamiento frente a ciertos colorantes, requerimiento de CO<sub>2</sub> y composición antigénica.

## SEROLOGIA

Pese a sus limitaciones, las pruebas serológicas son muy importantes porque sólo en la quinta parte de los pacientes se logra aislar la Brucella.

En nuestro medio la prueba de laboratorio usual ante la sospecha clínica de brucelosis es la aglutinación en lámina; desafortunadamente, los antígenos comercialmente disponibles no son de buena calidad a pesar de ser producidos por casas de reconocida competencia (Hyland, BBL, Difco, Lederle, etc.); el problema reside en que la baja concentración antigénica de tales preparaciones determina un número exageradamente alto de falsos positivos (aun títulos de 1:320 ó 1:640 con tales antígenos pueden ser falsos positivos).

El único antígeno recomendable en Colombia en la actualidad para diagnóstico de Brucelosis humana es el elaborado por VECOL (Compañía Veterinaria Colombiana). Al trabajar con él se ha escogido arbitrariamente la escala de diluciones que parte de 1:25; títulos de 1:100 o más son sugestivos de infección reciente o actual.

Además de la prueba en lámina se puede realizar la aglutinación en tubo que tiene el mismo significado de la primera, pero con la ventaja adicional de que permite definir cuál inmunoglobulina está implicada en la reacción; ello se logra por la adición al suero de 2 - Mercaptoetanol que despolimeriza la IgM quitándole el poder aglutinante, sin ejercer efecto alguno sobre la IgG. Si después del tratamiento del suero con 2 ME el poder aglutinante desaparece, era debido a IgM; si se mantiene inalterado, se debía a IgG; si disminuye sin llegar a desaparecer la aglutinación dependía tanto de IgG como de IgM (5).

El concepto actual es que en la brucelosis activa, sea aguda o crónica, están presentes simultáneamente la IgG y la IgM antibrucella o exclusivamente la IgG. Sólo en una fase muy precoz de la incubación de la enfermedad la respuesta es exclusiva de IgM; de otro lado, muchos pacientes continúan positivos sólo para IgM después de la curación espontánea o terapéutica de la brucelosis.

En suma: una aglutinación en tubo que sea positiva después de tratar el suero con 2 ME indica enfermedad activa, salvo en zonas altamente endémicas de brucelosis animal, donde el personal en estrecho contacto ocupacional con animales (veterinarios, matarifes, etc.), puede ser positivo sin estar activamente enfermo. De otro lado, un número considerable de casos crónicos son seronegativos y un 15% de los pacientes de brucelosis nunca llegan a dar aglutinaciones positivas. Estos individuos se beneficiarían de otros procedimientos diagnósticos más sensibles, algunos de los cuales parecen promisorios pero precisan mayor evaluación; tales son: la Contraelectroforesis, el radio inmuno análisis y los métodos inmuno enzimáticos (ELISA).

Otras reacciones serológicas como la Inmunofluorescencia Indirecta, la Fijación del Complemento y la prueba de Coombs no ofrecen ventajas sobre la aglutinación en tubo con suero tratado con 2 ME; si no se dispone de éste, es importante verificar el alza de los títulos, que debe ser al menos cuádruple para evidenciar infección.

Cabe recordar que hay reacciones cruzadas entre Brucellas, de una parte y, de otra, *Yersinia enterocolitica*, *Francisella tularensis* y *Vibrio cholerae* (aun la forma vacunal); ellas limitan el valor de las pruebas serológicas.



## ANTIBIOTERAPIA:

Hay discrepancias de criterio sobre las drogas de elección para el manejo de la brucelosis; sobre el empleo de una sola o de varias drogas asociadas y acerca de la duración del tratamiento.

Con respecto a la duración se ha propuesto mantener la terapia hasta que desaparezca la IgG antibrucella, lo que generalmente no ocurre antes de los seis (6) meses de tratamiento.

En general, se acepta la norma de asociar dos drogas para evitar las recaídas y disminuir el riesgo de cronicidad; no obstante, hay quienes recurren a una sola (rifampicina, cloranfenicol, trimetoprín - sulfa) o aun a tres simultáneamente (tetraciclina, estreptomycin y sulfa); el tratamiento tri-conjugado no parece tener más efectividad que el biconju-

gado y el recurso a una sola droga no nos parece aconsejable.

Las tetraciclinas, en particular la doxiciclina, son muy activas contra las Brucellas; se debe administrar una de ellas durante un mes asociada a estreptomycin, rifampicina o trimetoprín-sulfa; transcurrido ese lapso, se puede continuar la tetraciclina sola por el resto del tiempo necesario (4).

## INMUNOPROFILAXIS HUMANA:

En la U.R.S.S. se han efectuado ensayos de vacunación humana; desde 1958 todos los sujetos profesionalmente expuestos han sido vacunados con la cepa llamada 19 BA por vía percutánea (dermo-jet), administrándoles dos dosis con un año de intervalo. La inocuidad de esta vacuna no está totalmente demostrada y los accidentes alérgicos parecen ser bastante frecuentes. Otros ensayos limitados de vacunación humana han sido llevados a cabo en Francia.

## REFERENCIAS

1. RENNER, E. O. Brucellosis. Clin. Microbiol. Newslet. 1 (19): 1, 79.
2. KRUPP, M. A., MILTON J. CHATTON, Eds. Current Medical Diagnosis and Treatment. Lange. Los Altos, California, 1979, p. 861.
3. RIVERA, L. et al. Brucellosis en el Hospital Providencial de Alicante. Revisión de 90 casos. Rev. Clín., Esp. 153 (2): 97, 1979.
4. SANTILLANA, T. et al. Brucellosis: Consideraciones clínicas y terapéuticas. Revisión de 50 casos. Rev. Clín. Esp. 141 (2): 131, 1976.
5. BUCHANAN, T. et al. 2 Mercapto-ethanol Brucella agglutination test: usefulness for predicting recovery form brucellosis. J. Clin., Microbiol. 11 (6), 691, 1980.



# HIPERLACTEMIAS Y ACIDOSIS LACTICA

Hernán Zuleta Carrasquilla, M.D.\*

## RESUMEN

Se hace una revisión amplia sobre lactacidosis, la cual incluye una introducción histórica desde principios del siglo, cuando se comenzó a sospechar el síndrome. Los estudios serios sobre el mismo, sólo se iniciaron hace 50 años y luego, a raíz de la introducción del Fenformín en la terapéutica, se encontraron muchísimos casos, lo que dio origen a los trabajos de W.E. Huckabee, quien enfocó el problema en varias publicaciones. Se hace un estudio detallado de las consideraciones bioquímicas y metabólicas para una mejor comprensión del fenómeno de hiperlactemia, el cual tiene estrecha relación con fallas o trastornos de la glucólisis o de la neoglucogénesis, con repercusión en la oxidación tisular y en los dos parámetros que condicionan la hiperlactemia: a) Aumento de producción y b) Disminución de la reutilización del lactato. Se hacen algunas consideraciones de orden clínico en las que se discuten las diversas definiciones de lactacidosis, sus valores normales, la división de hiperlactemias en diversas entidades como shock, diabetes, convulsiones de diverso origen, leucemia, intoxicaciones varias como fenformín, etanol, salicilatos. Se considera el pronóstico que está en relación con el alza del lactato. Finalmente, se hacen algunas recomendaciones de orden terapéutico.

## INTRODUCCION

*El lactato es un callejón sin salida en el metabolismo.*  
L. Stryer (1)

El ácido láctico es un ácido orgánico descubierto por Scheele en 1780 (14) y generado en la naturaleza a través del aumento patológico del ión lactato en el organismo humano, fue sugerido desde el año de 1902 por R. Pugh (2) y descrito posteriormente en casos de crisis epilépticas en el año de 1933 por Mc Laughlin, aunque años antes, en 1925, se habían reportado algunos casos de lactacidosis en niños con hipovolemia severa debida a deshidratación por diarrea (3). En 1939 los científicos C. Cori y G. Cori describieron el ciclo glucosa lactato que lleva su nombre y que como veremos luego se realiza entre músculo e hígado. En 1959 Ballinger y colaboradores discutieron algunos casos de acidosis láctica en "By Pass" cardiopulmonar (4). El síndrome se estudió más a fondo a raíz de la introducción en la farmacopea del Fenformín como hipoglicemiante oral en la diabetes, de lo cual nos ocuparemos adelante. Hace unos veinte años se comenzó a prestar más interés al síndrome de lactacidosis con los trabajos de Huckabee W. E. (5, 6, 7), quien presentó 37 pacientes hospitalizados bien estudiados y habló por primera vez de acidosis láctica espontánea. A partir de esa fecha se han publicado numerosos trabajos al respecto en casos de shock endotóxico y hemorrágico, intoxicaciones con etanol y metanol, leucemia, errores del metabolismo glicogénico, diabetes, etc., en varias

## CONSIDERACIONES BIOQUIMICAS

El ácido láctico es un ácido orgánico descubierto por Scheele en 1780 (14) y generado en la naturaleza a través del aumento patológico del ión lactato en el organismo humano, fue sugerido desde el año de 1902 por R. Pugh (2) y descrito posteriormente en casos de crisis epilépticas en el año de 1933 por Mc Laughlin, aunque años antes, en 1925, se habían reportado algunos casos de lactacidosis en niños con hipovolemia severa debida a deshidratación por diarrea (3). En 1939 los científicos C. Cori y G. Cori describieron el ciclo glucosa lactato que lleva su nombre y que como veremos luego se realiza entre músculo e hígado. En 1959 Ballinger y colaboradores discutieron algunos casos de acidosis láctica en "By Pass" cardiopulmonar (4). El síndrome se estudió más a fondo a raíz de la introducción en la farmacopea del Fenformín como hipoglicemiante oral en la diabetes, de lo cual nos ocuparemos adelante. Hace unos veinte años se comenzó a prestar más interés al síndrome de lactacidosis con los trabajos de Huckabee W. E. (5, 6, 7), quien presentó 37 pacientes hospitalizados bien estudiados y habló por primera vez de acidosis láctica espontánea. A partir de esa fecha se han publicado numerosos trabajos al respecto en casos de shock endotóxico y hemorrágico, intoxicaciones con etanol y metanol, leucemia, errores del metabolismo glicogénico, diabetes, etc., en varias

A partir de esa fecha se han publicado numerosos trabajos al respecto en casos de shock endotóxico y hemorrágico, intoxicaciones con etanol y metanol, leucemia, errores del metabolismo glicogénico, diabetes, etc., en varias

\* Exdirector del Laboratorio Clínico de los Hospitales Universitarios de Cali y San Vicente de Medellín. Actual director del Laboratorio de Urgencias de la Clínica Soma de Medellín.



revisiones y contribuciones sobre el tema como las de Oli-  
va, P.B. (3), Kreisber, R.A. (8) en 1970 y 1980 respectiva-  
mente. Igualmente, han aparecido otros trabajos como los  
de Alberti K.G.M.M. y Matrass, M. (9), Tranquada, R.E.  
(10, 11) Jampol (12) y un tratado de acidosis láctica por  
Cohen y Woods (13) entre los más importantes, pues sobre  
diversos aspectos del mismo tópico existen más de 3.000  
referencias, de las cuales me he permitido revisar cerca de  
170, la mayoría muy actualizadas.

La acidosis láctica es un síndrome muy común, hasta  
tal punto que Kreisber afirma que la acidosis láctica es la  
más frecuente de todas las acidosis metabólicas (8). A ve-  
ces no se diagnostica o se hace muy tardíamente, y es uno  
de los desórdenes donde los conocimientos bioquímicos y  
metabólicos dan la pauta para un seguro diagnóstico (9).  
Debemos agregar que además de su frecuencia si su diagnós-  
tico no se hace a tiempo y no se trata debidamente, produ-  
ce una alta tasa de mortalidad.

### CONSIDERACIONES BIOQUIMICAS

El Acido Láctico es un ácido orgánico descubierto por  
Scheele en 1880 (14) y generado en la naturaleza a través  
de la fermentación láctica de azúcares mediante bacilos  
Lacta-acidófilos que produce la "leche agria"; pero lo más  
importante es que se produce en todas las células del orga-  
nismo como producto final de la glucólisis anoxobiótica o  
anaerobia (15).

Su nombre químico es Propanol-oico, o 2 Hidroxipro-  
piónico con una fórmula condensada: C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, y una fór-  
mula estructural: CH<sub>3</sub>-CH(OH)-COOH. (ver figura 1).

Es un líquido siruposo muy soluble en agua y alcohol.  
Wislicenus descubrió en 1883 (14) que existían cinco ácidos  
lácticos: 1) El ordinario que lo llamó Etildenláctico por de-  
rivarse del radical Etildenio (CH<sub>3</sub>-CH=); 2) El propanol 3  
oico (CH<sub>2</sub>(OH)-CH<sub>2</sub>-COOH) o etilenláctico. Entre los  
primeros, o sea, Etildenlácticos, hay un 3) Dextrógiro, otro  
4) Levógiro, según su poder de polarización de la luz a de-  
recha o izquierda, que a su vez dependen de la configura-  
ción de su estructura estereoquímica, según la figura 1.  
Finalmente, 5) Acido Láctico racémico, que es ópticamente  
inactivo por ser una mezcla de los dos antípodos ópticos.  
Estas consideraciones químicas son importantes como vere-  
mos luego desde el punto de vista metabólico, pues la va-  
riedad Levógira es la que se encuentra en el músculo y se  
conoce con el nombre de Acido Sarcoláctico (del griego  
Sarkos = carne), y es sobre la cual nos vamos a ocupar en  
esta revisión, pues las demás variedades son productos de  
fermentación láctica.

Como decíamos, el Acido Láctico se produce en todas  
las células del organismo, pero más notoriamente en tejidos  
musculares de fibra estriada y lisa, tejido cerebral, piel, san-  
gre, etc. (3, 8). Hay un ritmo de producción de 20 mMol/

kilo/día (7) y depende de su precursor inmediato el Acido  
Pirúvico, aunque puede derivarse de otros compuestos  
como la Alanina (8). El Acido Pirúvico es a su turno, pro-  
ducto de la glucólisis oxobiótica o aerobia, y está más di-  
sociado que el láctico y su proporción es del 10% con  
relación al Acido Láctico.

### CONSIDERACIONES METABOLICAS

Debemos hacer un repaso ligero de las etapas de la Glu-  
colísis y de la Gluconeogénesis para una mejor compren-  
sión de la producción y utilización del Acido Láctico (1,  
17, 18, 19).

Lo dividiremos en tres fases o etapas: la primera fase  
(figura 2) partiendo de la glucosa al gliceraldehído 3-fos-  
fato pasando por glucosa 6-fosfato, catalizada por la acción

### ACIDO LACTICO

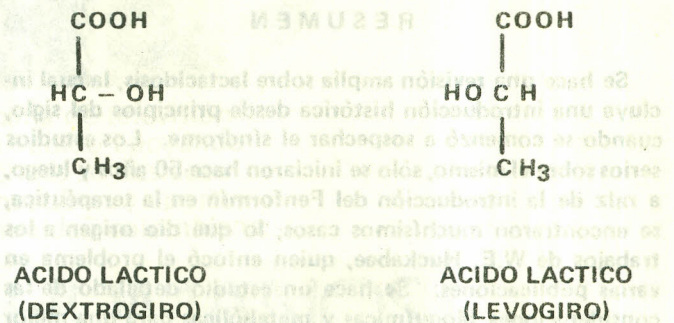


Figura 1

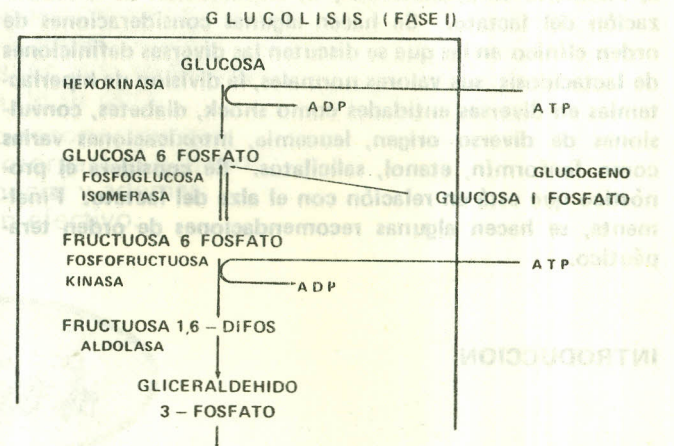


Figura 2



de la hexokinasa y mediante la acción de un ATP (Adenil-trifosfato) que se reduce a un ADP (Adenildifosfato).

La glucosa 6-fosfato puede igualmente originarse de la glucosa 1-fosfato y ésta a su vez del glucógeno. Luego tenemos la producción de fructuosa 6-fosfato catalizada por la enzima fosfoglicosa isomerasa. En seguida tenemos la producción de fructuosa 1,6 difosfato, catalizada por fosfofructuosakinasa y nueva intervención de un ATP que se reduce a un ADP. Finalmente en esta primera fase se genera gliceraldehído 3-fosfato, catalizado por aldolasa. La fase II de la glucólisis (figura 3) se realiza desde el Gliceraldehído 3-fosfato hasta generar Piruvato pasando por una serie de compuestos como 1,3 difosfoglicerato catalizado por gliceraldehídofosfodehidrogenasa y con la intervención del sistema Redox NAD (Nicotin Adenina Dinucleótido) que pasa a la forma reducida NADH+H. Luego se produce 3 fosfoglicerato catalizado por fosfogliceratokinasa y mediado por 2 ADP mitocondrial que se oxidan a 2 ATP extramitocondrial. Seguidamente se produce 2 fosfoglicerato catalizado por fosfogliceratomutasa. Luego Fosfoenolpiruvato, catalizado por la enzima enolasa y finalmente se

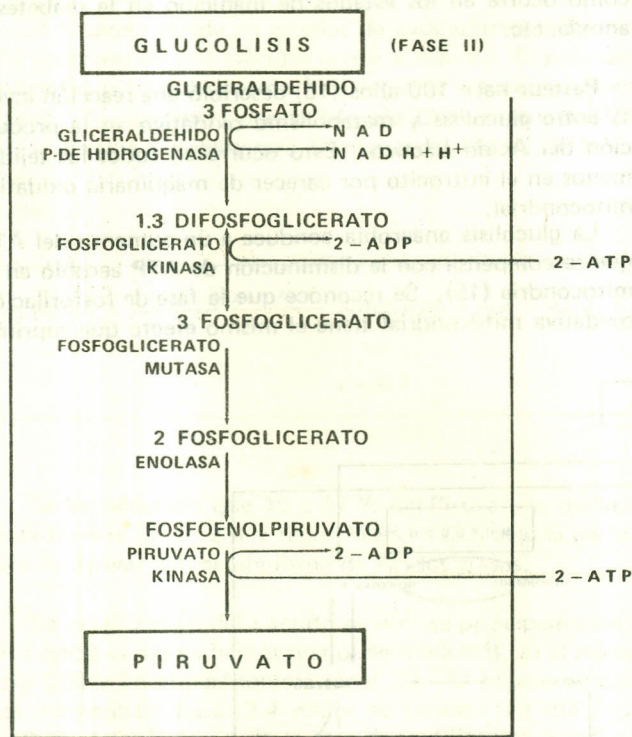


Figura 3

genera Piruvato mediante la piruvatokinasa y mediante la oxidación de 2ADP que pasan a 2ATP. Esto se lleva a cabo principalmente en las mitocondrias como órganos energéticos celulares. En la fase III de la glucólisis el Piruvato pasa

la membrana mitocondrial al citosol y allí puede metabolizarse de distintas maneras (figura 4). 1) por vía aerobia (oxobiótica) mediante la enzima piruvato dehidrogenasa y regulado por la insulina se convierte en Acetil Coenzima A de donde se derivan otros ciclos tales como el ciclo de los citratos o ciclo de Krebs que conduce a una oxidación total a  $CO_2$  y  $H_2O$ , o bien toman la vía anaerobia (anoxobiótica) en la que se genera lactato tema principal de este trabajo.

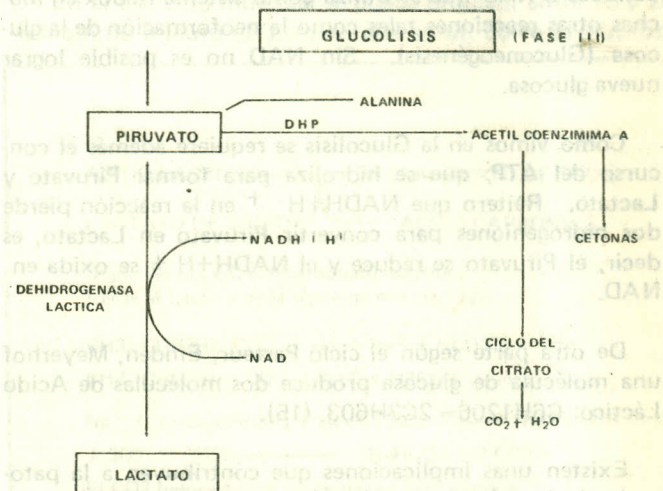


Figura 4

Para la conversión de Piruvato en Lactato se requiere de una parte la acción de una enzima que cataliza la reacción: DHL la dehidrogenasa láctica, y de otra parte un sistema oxidorreductor (Redox celular) del NAD forma oxidada del Nicotinamida Adenina Dinucleótido, antes llamado DPN Difosfopiridinadinucleótido, y su forma reducida NADH +  $H^+$  se derivan las siguientes reacciones: (figura 5) (3,5,6).

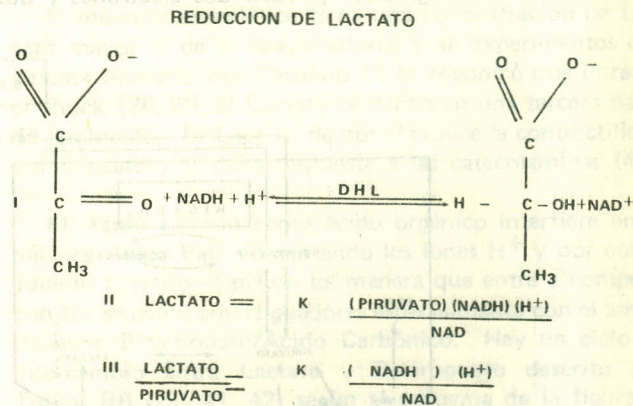


Figura 5

De donde se puede deducir que la producción de Lactato está directamente proporcional a la producción de Piruvato y al  $NADH + H^+$ , e inversamente proporcional al NAD. K es la constante de equilibrio iónico. De tal manera que si



se aumenta el  $\text{NADH} + \text{H}^+$  (forma reducida de Nicotinamida Adenina Dinucleótido) como ocurre en la hipoxia o anoxia, aumentará el Lactato (20). Igualmente puede deducirse que cuando se conoce la relación Lactato/Piruvato el cambio se refleja en  $\text{NADH} + \text{H}^+ / \text{NAD}$  o inversamente. El piruvato que pasa la membrana mitocondrial y dispone de oxígeno toma las vías que conducen hasta Acido carbónico ( $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ ), y a su vez si el  $\text{NADH} + \text{H}^+$  se oxida conduce a NAD que se utiliza como sistema Redox en muchas otras reacciones tales como la neoformación de la glucosa (Gluconeogénesis). Sin NAD no es posible lograr nueva glucosa.

Como vimos en la Glucolisis se requiere además el concurso del ATP; que se hidroliza para formar Piruvato y Lactato. Reitero que  $\text{NADH} + \text{H}^+$  en la reacción pierde dos hidrogeniones para convertir Piruvato en Lactato, es decir, el Piruvato se reduce y el  $\text{NADH} + \text{H}^+$  se oxida en NAD.

De otra parte según el ciclo Pasteur, Emden, Meyerhof una molécula de glucosa produce dos moléculas de Acido Láctico:  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 = 2\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$ . (15).

Existen unas implicaciones que contribuyen a la patogenia de las hiperlactemias tales como en los desórdenes que producen hipoxia o anoxia que estimulan de por sí más producción de Acido Láctico por constituir un producto de reducción química que equivale a falta de oxidación (20).

Igualmente un aumento de iones  $\text{H}^+$  o sea, acidosis o acidemia de por sí predisponen a más producción de lactato (21). Esto se ha demostrado en acidosis clorhídrica o acética en experimento con animales (22). En casi todas las reacciones biológicas se pierden dos electrones y dos

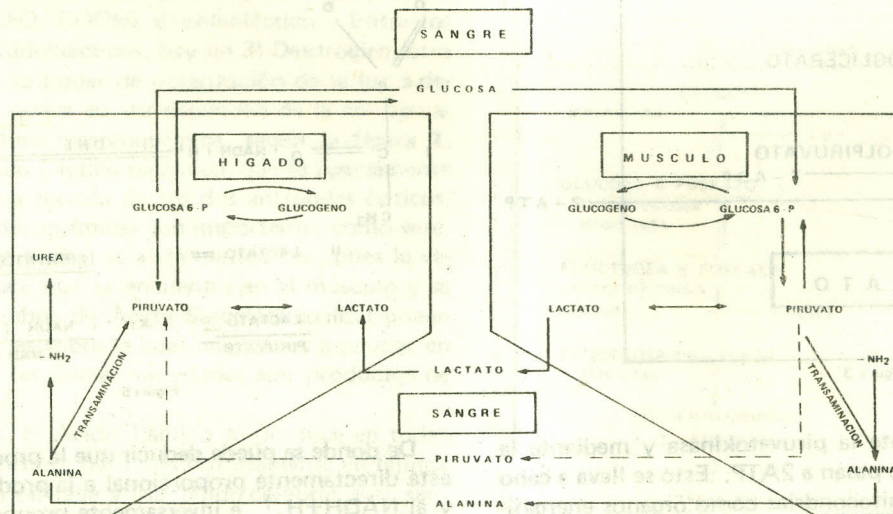
protones (23) y su transporte se hace a través de los citocromos donde el hierro trivalente ( $\text{Fe}^{+++}$ ) pasa a bivalente ( $\text{Fe}^{++}$ ). La pérdida de elementos implica oxidación y lo inverso indica reducción. La disponibilidad de oxígeno es crítica (13, 24) pero no es el único factor en las hiperlactemias. Hay otros de consideración tales como la fosforilación oxidativa, el transporte de electrones, el ciclo tricarbóxico (Krebs) y el intercambio de equivalentes reductores en las mitocondrias (8), por lo tanto la producción de lactato no implica siempre anoxia tisular.

El Piruvato como eje de producción del Lactato depende a su vez de la glucolisis en todas sus etapas. Esto se logra en todos los tejidos pero en especial en hígado y músculo, pero la reutilización del Lactato para generar Glucosa se hace principalmente en el Hígado como se demuestra en el ciclo de Cori, Cori (15, 18) (figura 6).

El Piruvato en el tejido adiposo, cerebro y músculo es metabolizado hacia Acetil Coenzima A, mediante la acción catalítica de la Piruvato Dehidrogenasa (PDH), pero si el otro cofactor como el NADH es insuficiente el metabolismo toma otro camino como el de la producción de Lactato como ocurre en los estados de inanición en la diabetes y anoxia, etc.

Pasteur hace 100 años (15) describió una reacción inversa entre glucolisis y metabolismo oxidativo en la producción del Acido Láctico. Esto ocurre en todos los tejidos menos en el eritrocito por carecer de maquinaria oxidativa mitocondrial.

La glucolisis anaerobia conduce a un aumento del ATP que se compensa con la disminución de ATP aerobio en la mitocondria (15). Se reconoce que la fase de fosforilación oxidativa mitocondrial tiene el mismo efecto que suprimir



CICLO DEL ACIDO LACTICO (CORI) Y EL CICLO DE LA GLUCOSA - ALANINA  
Figura 6

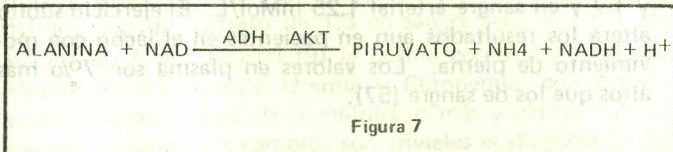


un H<sup>+</sup> (Hidrogenión) aceptador cual es el oxígeno, y por ende interfiere: a) Transporte de sustratos o nucleótidos a través de la membrana mitocondrial. b) Ciclo tricarbóxi-lico; c) Transporte de electrones y d) El paso de ADP en ATP resulta en aumento de la glucólisis con fomento en la producción de Lactato. A pesar de esto, no siempre que hay anoxia resulta hiperlactemia, ni siempre que hay hiperlactemia implica anoxia (15). Se han reportado lactatos normales en insuficiencia respiratoria por El Dridge (25) y Olson (26).

La reutilización del Lactato en Glucosa es una función fundamentalmente hepática, y la producción del Lactato a partir de Glucosa y Acido Pirúvico es función principal del músculo (15, 18). La reutilización del lactato es parte del proceso de Gluconeogénesis.

La glucólisis es un proceso inducido por compuestos como la Epinefrina (19, 27, 28, 29, 30) y glucagón (18) al estimular el glucógeno hacia Glucosa, la Insulina al regular la Dehidrogenasa Pirúvica (17). El Bicarbonato mismo interviene en la producción de Lactato como lo veremos luego.

El Piruvato puede en estados de catabolismo proteínico ser generado de aminoácidos como la Alanina (8) por desaminación o transaminación (15) según la reacción siguiente (figura 7), catalizada por la Alanina Dehidrogenasa ADH: (8) y Alanina Ketoglutarato Transaminasa (AKT) (31).



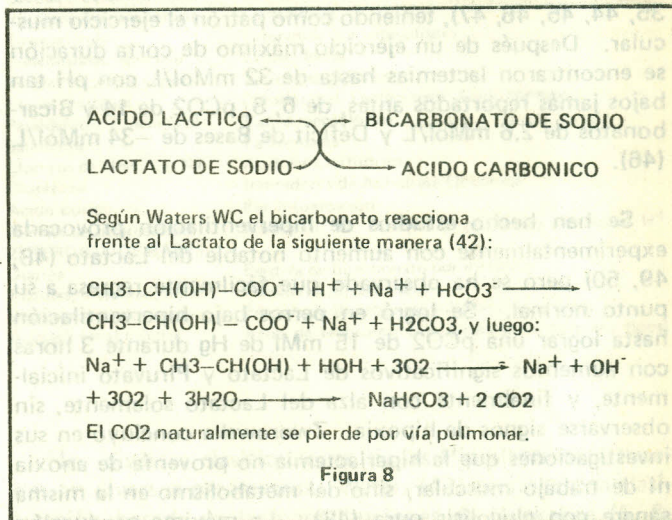
Se ha calculado que 15 a 17% del Piruvato se deriva de esta manera (8, 9, 23) y según Wahren (32) alguna parte se puede derivar del metabolismo de Acidos grasos.

La reutilización del Lactato se verifica principalmente en el hígado como ya hemos dicho, pero además, en el miocardio (33) y en el parénquima renal (8). El hígado es capaz de metabolizar hasta 3.4 mMol de Lactato por día (9) en estados catabólicos, pero la tasa de reutilización basal es de 1.556 mMol/día. El dintel renal del Lactato es muy amplio (de 5 a 6 mMol/minuto) de tal manera que no parece causa de hiperlactemia la insuficiencia renal en sí. Animales Nefrectomizados no desarrollaron Lactacidosis (24, 5) y la excreción renal del lactato es de 30 mMol/hora (24) lo que ratifica lo anterior.

La producción del Lactato puede estar entre 0.9 hasta 20 mMol/kilo día, según otros, hasta 35mMol/kilo día (8, 33A), proviene en un 50% de la Glucosa, 15 al 17% de Aminoácidos (Alanina) y el resto de otras fuentes.

A su vez la Neoglucogénesis puede variar entre unas 20 a 80% proveniente del Lactato (8).

En el ejercicio muscular se puede producir entre 10 y 20 mMol/kilo minuto de Lactato que en un 50% es reutiliza-



do por el hígado y aun por el mismo músculo según Hermansen (34) y otros (15, 35, 36). El miocardio produce Lactato en exceso cuando tenemos estado de anoxia o hipoxia, pero a su vez puede reutilizarlo en un 10% y llevarlo a glucosa (36, 37).

El músculo esquelético tiene una concentración de Lactato mayor al de la sangre arterial y en experimentos con glucosa marcada con Carbono 14 se encontró que durante el shock (38,39), el Lactato se deriva en una tercera parte de la glucosa. El Lactato de por sí reduce la contractilidad del miocardio y mala respuesta a las catecolaminas (40).

El Acido Láctico como ácido orgánico interfiere en el balance Acido Base aumentando los iones H<sup>+</sup> y por consiguiente bajando el pH de tal manera que entra a competir con los sistemas amortiguadores especialmente con el amortiguador Bicarbonato/Acido Carbónico. Hay un ciclo de intercambio entre Lactato y Bicarbonato descrito por Tobin, RB (21, 41, 42) según el esquema de la figura 8.

En ciertos casos, (6) existe tal desplazamiento de Bicarbonato al líquido extracelular que puede conducir a una alcalosis metabólica. Esto ocurre ante una bicarbonatoterapia sin control (42).

La reutilización del Lactato hacia Glucosa de por sí



contribuye generalmente al aumento de Bicarbonato. Por lo tanto, el aumento del ión Lactato puede llevar al bloqueo del ciclo de Krebs (3).

Según los trabajos de Osnes (43), se ha observado experimentalmente en atletas una relación inversa entre Lactato y Bicarbonato, pudiendo disminuir el Bicarbonato desde 15 hasta 20 meq/l. de Bases con hemoglobina de 15 g/o (43).

Desde el punto de vista fisiológico en relación con el metabolismo del Lactato, hay numerosos trabajos (34, 35, 44, 45, 46, 47), teniendo como patrón el ejercicio muscular. Después de un ejercicio máximo de corta duración se encontraron lactemias hasta de 32 mMol/L con pH tan bajos jamás reportados antes, de 6,8, pCO<sub>2</sub> de 14 y Bicarbonatos de 2.6 mMol/L y Déficit de Bases de -34 mMol/L (46).

Se han hecho estudios de hiperventilación provocada experimentalmente con aumento notable del Lactato (48, 49, 50) pero se ha observado que fácilmente regresa a su punto normal. Se logró en perros bajo hiperventilación hasta lograr una pCO<sub>2</sub> de 15 mMI de Hg durante 3 horas con aumentos significativos de Lactato y Piruvato inicialmente, y finalmente con alza del Lactato solamente, sin observarse signos de hipoxia. Zworowska concluyó en sus investigaciones que la hiperlactemia no provenía de anoxia ni de trabajo muscular, sino del metabolismo en la misma sangre con glucolisis pura (48). La máxima producción muscular se lograba en pequeñas pero frecuentes contracciones, tal como se observa en el gran mal (2, 31, 34).

## PATOGENIA

La revisión del metabolismo del Lactato nos lleva a una primera conclusión: las hiperlactemias pueden producirse por exceso de producción, o por subutilización, o sea, aumento de la glucolisis anaerobia, o disminución de la gluconeogénesis. Puede haber una depleción del NADH mitocondrial muscular y/o hepática (48). Hay desde luego una incapacidad del oxígeno en a) cruzar la membrana capilar, b) cruzar la membrana celular; c) reaccionar con la Citocromo oxidasa. Se ha invocado igualmente una reducción del 2,3 DPG (Difosfoglicerato) y como consecuencia, una deficiente entrega de oxígeno a los tejidos (40). Se debe recordar que cualquier acidosis metabólica puede convertirse en acidosis Láctica. Esto se ha logrado inducir experimentalmente por varios investigadores, mediante paro cardíaco, inyección de aceite en pericardio, hemorragia aguda, hiperventilación o Epinefrina (22, 40, 52).

## CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Ante todo debemos considerar que el síndrome Acidosis Láctica no se configura siempre con Hiperlactemias y en

este sentido debemos distinguir entre Hiperlactemias y Lactacidosis (53). Hiperlactemia es la simple alza en los valores del Lactato sin que se presenten los otros signos clínicos y químicos de Acidosis.

Los valores normales de Lactato en la sangre varían mucho según el origen de la muestra (54). Es ligeramente diferente el valor en sangre venosa que en sangre arterial. En ésta, los valores son siempre más bajos. Fisiológicamente la estasis venosa da falsos valores altos; de igual manera el ejercicio y la tensión nerviosa y desde luego la comida antes de dos horas de la toma de la muestra. Las muestras deben procesarse de inmediato, pues la glucolisis se continúa "in vitro".

Según Kreisber (8) los valores normales en sangre venosa oscilan entre 0.5 a 1.5 mMol/L. Tranquada (10) los fija más ampliamente entre 0.56 y 3.17 mMol/L, en sangre venosa. Controni G. (55) los fija entre 0.63 y 2.44 mMol/L en plasma venoso. Los valores en sangre arterial están en 0.618 como promedio.

Los valores de Piruvato arterial son de 0.142 mMol/L como promedio, pero en términos generales la proporción Lactato/Piruvato está de 10/1 (9, 56).

Según Tietz (57) los valores de Lactato en sangre venosa y en ayunas oscilan entre 0.5 a 1.3 mMol/L. En sangre arterial oscilan entre 0.36 y 0.75 mMol/L en estado de absoluto descanso. En pacientes hospitalarios no hiperlactémicos (5) los valores en sangre venosa son más amplios: entre 0.9 y 1.7 y en sangre arterial 1.25 mMol/L. El ejercicio súbito altera los resultados aun en pacientes en el lecho con movimiento de pierna. Los valores en plasma son 70% más altos que los de sangre (57).

Ante esta disparidad de datos nosotros hemos determinado Lactatos en personas normales, como lo veremos luego, con un valor promedio de Lactato de 1.32 mMol/L en sangre venosa y con fluctuaciones entre 0.72 y 1.89 mMol/l y en sangre arterial promedio de 0.81 mMol/l por procedimientos enzimáticos utilizando fluorometría (55). Los procedimientos bioquímicos colorimétricos no enzimáticos dan valores más altos puesto que miden los lactatos Levógiro Dextrógiro y otros compuestos que interfieren en los resultados.

Huckabee W.E. (58) ha lanzado el término "Exceso de Lactato" mediante la siguiente fórmula:

$$\text{EXCESO DE LACTATO} = (\text{LE} - \text{LN}) - (\text{PE} - \text{PN}) \times (\text{LE} - \text{PE})$$



En donde LE es el Lactato encontrado, LN el valor normal de Lactato, PE es el Piruvato encontrado y PN es el valor de Piruvato normal. Aunque este concepto es aceptado por algunos autores, es muy discutible según Olson (59), Alberti (9) y Gordon (24). Olson afirma que el sistema Redox puede alterarse por otros mecanismos, tóxicos como ejemplo y arguye que el sistema Redox NADH/NAD existe separadamente en las mitocondrias y en el citosol, y el Lactato se investiga en sangre o plasma. La constante de disociación K es diferente en sangre y en tejidos. Además, sin alterarse el sistema Redox NADH/NAD, con el solo aumento de hidrogeniones se logra aumento del Lactato y por lo tanto la relación Lactato/Piruvato es un reflejo insuficiente de anoxia tisular (59) Alberti propone olvidar el concepto de "Exceso de Lactato" (9).

**Definición de Acidosis Láctica.** Ha sido objeto de muchas controversias. Los datos básicos para una definición de Acidosis Láctica son: a) Hiperlactemia; b) Bicarbonato disminuido y por ende, Exceso de Bases negativo; c) pH bajo por aumento de hidrogeniones. De estos tres datos los dos primeros son esenciales pues el pH se ha encontrado normal y a veces ligeramente hacia el lado de la alcalosis (9).

Oliva (3) define acidosis Láctica cuando encontramos Lactatos de más de 1.3 mMol/L en sangre venosa y pH Arterial bajo. Wise y Chapman (60) consideran que el Lactato debe estar por encima de 2 mMol/L y pH de menos de 7.37. Realmán (61) habla de Acidosis Láctica con Lactatos de 7 mMol/L, cifra demasiado alta, y pH de 7.30. Kreisber (8) propone lactatos de 4 a 5 mMol/l y muy bajas cifras de pH y Bicarbonato. Huckabee (5) llama Acidosis Láctica a la Hiperlactemia espontánea. Peretz y colaboradores (62) la definen con un Lactato de 1.3 en sangre arterial y pH de menos de 7.30. Alberti (9) la define como una Acidosis Metabólica excluyendo Uremia y Cetonemia, con persistentes Lactatos altos de 5 mMol/L o más y pH de 7.25 o menos. Cuando los cambios son triviales el diagnóstico es discutible. Aunque el comité Ad Hoc para disturbios Acido/Base es enfático en requerir un bajo pH en las Acidosis Lácticas, no ha habido un consenso en cuanto al pH (8, 24, 60, 61) y aún se afirma que un pH alto con Hiperlactemia es compatible con Lactacidemia porque a veces por la capacidad amortiguadora de la sangre los cambios de pH no son notorios, además si se agrega el mecanismo compensatorio de hiperventilación pulmonar, podemos encontrarlos con una alcalosis respiratoria (63). De todos modos se trata de un síndrome de etiología identificada o no, con una constelación de signos y síntomas.

#### CLASIFICACION DE LAS HIPERLACTEMIAS

Antes de hablar de Hiperlactemias revisemos brevemente las Acidosis Metabólicas según la tabla 1.

Tabla 1. ACIDOSIS METABOLICAS

ACIDOSIS METABOLICAS	A) Compensadas: pH Normal. pCO <sub>2</sub> y Bicarbonato muy bajos	B) Descompensadas: pH Bajo. pCO <sub>2</sub> Normal o bajo, Bicarbonato bajo
<b>ETIOLOGIA</b>	<b>MECANISMOS</b>	
<b>1) AUMENTO DE IONES H<sup>+</sup></b>		
Diabetes (coma)	Cetonemia (A. Diacético, A. Beta - Hidroxibutírico)	
Inanición	Cetonemia (A. Diacético, A. Beta - Hidroxibutírico)	
Insuficiencia renal (Uremia)	Retención de H <sup>+</sup> (Fosfórico y Sulfúrico)	
Lactica (causas múltiples)	Sobreproducción o subutilización de A. Láctico	
Insuficiencia circulatoria	Lactacidosis	
Tirotoxicosis	Cetonemia por catabolismo	
Convulsiones, ejercicio	Lactacidemia	
Fiebre, anorexia, sepsis	Varios mecanismos	
Etanol, Metanol	Cetoacidosis, Lactacidosis, Acido fórmico	
Paraldehído, Etilenglicol	Varios mecanismos	
Salicilatos	Lactacidosis	
Cloruros de NH <sub>4</sub> , Ca, Na	Acidosis Clorhídrica	
Diuréticos	Inhibidores de Anhidrasa carbónica	
Acido Bórico	Por Intoxicación	
Resinas de Intercambio	Remoción de cationes y reemplazo por iones H <sup>+</sup>	
<b>2) PERDIDA DE BASES</b>		
Diarrea	Pérdida de bicarbonato por intestino	
Fístulas, intestinal, biliar	Pérdida de Bicarbonato	
Ureterosigmoidostomía	Pérdida de Bicarbonato intestinal en la orina	
Acidosis renal tubular	Falta de reabsorción de bicarbonato (algunos tipos)	

Hay diversas clasificaciones de las Hiperlactemias, basadas en diversos parámetros. Waters (42) propone una clasificación basada en las contribuciones de Huckabee (5, 6, 20, 44, 64) en cuanto a la Relación Lactato/Piruvato, y, en la cual divide las Hiperlactemias en tres tipos:

El tipo A con relación Lactato/Piruvato normal. El Tipo B con Relación L/P normal o alta, cuyo único caso es el de la Hiperventilación pulmonar, y el Tipo C con relación L/P Alta. En esta clasificación se requiere la determinación tanto de Lactato como de Piruvato.

La determinación de Piruvato parece ser poco útil según los conceptos anteriores que hemos visto, además, la determinación de Piruvato es más engorrosa que la de Lactato y está sujeta a muchas causas de error por la rapidez asombrosa como se convierte en Lactato y viceversa.

Nosotros particularmente no le hemos visto mayor utilidad y además muy dispendioso y ante un diagnóstico precoz de la Lactacidemia se convierte en un factor inconveniente. Nos atenemos a la insinuación de Alberti (9) de olvidar el término "Exceso de Lactato" propuesto por Huckabee, y que como vimos no es aplicable a todo tipo de Hiperlactemia.

Nos parece muy práctica y clínica la clasificación de Cohen y Woods (13). Ellos hacen una división en dos tipos: Hiperlactemia A (con hipoxia o Anoxia) y las hiperlacte-



mias B (sin Anoxia). Estas a su vez se subdividen en tres sub-tipos: B1 (Afecciones varias ); B2 (Intoxicaciones) y B3 (Enfermedades del metabolismo por errores en el mismo o hereditarias) Ver tabla 2. Vamos a comentar cada uno de estos cuadros clínicos:

**Tabla 2. CLASIFICACION DE LAS HIPERLACTEMIAS (Cohen and Woods) (ampliada)**

**TIPO A (Con Hipoxia o anoxia)**

- Shock cardiogénico
- Shock endotóxico
- Anemia severa
- Falla ventricular izquierda
- "By Pass" cardiopulmonar
- Convulsiones (Epilepsia, gran mal)

**TIPO B (Sin Anoxia)**

**TIPO B 1**

- Diabetes incontrolada
- Hepatopatías severas
- Sepsis severas
- Leucemia
- Neurosis y algunas sicosis

**TIPO B2**

- Biguanidas (Fenformín, Metformín, Buformín)
- Metanol, Etanol
- Salicilatos
- Estreptozotolin
- Nutrición parenteral (Fructuosa, glucosa, Xilitol, sorbitol etc)

**TIPO B3 (Hereditaria)**

- Enfermedades de almacenamiento de glucógeno
- Fructuosa 1.6 Fosfatasa (Deficiencia)
- Síndrome de Leigh
- Acidemia Metilmalónica

**HIPERLACTEMIAS TIPO A (Con hipoxia o anoxia)**

**Shock cardiogénico.** La insuficiencia cardiovascular aguda que se puede desarrollar por infarto del miocardio (11, 62) o en paro cardíaco (65) en cirugía extracorpórea (66, 67) en "by pass" cardiopulmonar (4, 68) en el cual se han observado alzas del Lactato hasta de 8 mMol/L con cambios ligeros de pH y en muchos casos con hiperventilación pulmonar (48).

**Shock Séptico y Endotóxico.** Ha sido muy estudiado (69, 70) en septicemia, pancreatitis aguda, sepsis por gram negativos.

**Shock hemorrágico.** Por anemia aguda se produce Lactacidemia aun antes de manifestarse el cuadro clínico (71, 72, 73, 74, 75, 76).

En el síndrome shock hay alteraciones funcionales de la membrana en el transporte iónico y disminución del ATP, base de la energía celular, por lo cual se ha llamado "crisis energética intracelular" (76, 78).

En casos crónicos de obstrucción pulmonar con o sin cianosis no son causa común de Lactacidemia (37, 79, 80, 81, 82), esto es debido a la policitemia compensadora y vasodilatación capilar. Tanto en hipoxemia aguda como en la embolia pulmonar se han encontrado cifras hasta de 36 mMol de Lactato. Otro caso típico es el "Status asmaticus" en que se pueden hallar lactatos altos sobre todo si se acompaña de anemia (83, 84).

**Convulsiones.** Bien sea de origen epiléptico u otras causas, ocurre un fenómeno de anoxia y aumenta el trabajo muscular lo cual contribuye a una Hiperlactemia con Lactacidemia (2) que se recupera espontáneamente en una hora con bajas de 12 a 6 mMol/L de Lactato.

**Diabetes.** Desde 1927 se ha reconocido la Acidosis Láctica en diabetes (85), y en 1959 Lexow (86) constató la Acidosis Láctica en diabetes incontrolada sin cetonemia. Posteriormente se han descrito numerosos casos (11, 42, 87). No ha sido muy clara la patogenia de la lactacidemia diabética; lo más invocado es una deficiencia de Piruvato Oxidasa (88, 89, 90) con altas cifras de Piruvato en sangre y orina (90, 91) lo que indica una mala utilización del Piruvato. Sin embargo, no se encuentra hiperlactemia en muchos casos (9, 90, 92) y aún se han registrado pruebas normales de tolerancia al Lactato en diabéticos (87). En numerosos casos tratados con insulina se ha observado que acelera la producción de Lactato (52) actuando sobre la membrana celular para captar más glucosa y llevarla al metabolismo. Experimentalmente se sabe que las cetonas influyen de por sí en la producción del Lactato (93) inhibiendo la oxidación del Piruvato por Piruvato dehidrogenasa independientemente de la diabetes.

Por lo tanto, en muchas ocasiones no es la diabetes en sí la causante de Lactacidosis. Se han reportado casos de lactacidosis en diabetes con pH de 7 y Lactatos hasta de 28 mMol/L con glucosa de 50 mgs/o sin shock, lo que indica que no es la hiperglicemia la causante del fenómeno (94, 95). Otro mecanismo invocado es la microangiopatía o alteraciones macrovasculares, o bien el aumento de la Hemoglobina glucolisada con disminución de 2.3 -DPG (Difosfoglicerato) que altera la afinidad de la hemoglobina con el oxígeno. Otros han invocado la disfunción plaquetaria, alteraciones de la viscosidad de la sangre que pueden conducir a una mala oxigenación tisular (8). Se ha encontrado disminución de la Piruvato dehidrogenasa en el músculo con baja de la oxidación del Lactato de 75% (96). En diabetes insulino dependientes se puede desarrollar Lactacidosis con el ejercicio (32).



**Hepatopatías severas.** El hígado tiene gran reserva para la captación del Lactato aun en cirrosis (97). La Hepatitis severa puede disminuir la gluconeogénesis y por lo tanto producir hiperlactemia pero no es muy alta la incidencia: 9 de 24 pacientes (7, 98). Es más frecuente encontrar alcalosis sin hiperlactemia (7, 99).

**Sepsis severa.** Se puede desarrollar en peritonitis aguda (11) pancreatitis aguda, endocarditis bacteriana sub-aguda (11) Poliomielitis (Encefalitis necrotizante) (6).

**Leucemia.** Se han encontrado cifras de Lactato entre 12.2 y 25 mMol/L (100) sobre todo en Leucemias linfoides; muy raro en Leucemia mielocítica aguda y en otras neoplasias (101, 102, 103). Se pueden presentar en síndromes mieloproliferativos, mielomas y linfomas (101, 104, 105). En algunas metastasis (103) se debe a sobreproducción del Lactato y generalmente se trata de hiperlactemias crónicas y bien toleradas (8).

**Neurosis.** Los trabajos de Pits (106) en neurosis de ansiedad (Síndrome Da Costa) son de interés. En estudio doble ciego encontró menos tolerancia al lactato de sodio en un grupo de neuróticos los cuales desarrollaban una típica crisis de ansiedad. Esto no se logró con Lactato de Calcio o Glucosa en infusión (106). El mecanismo parece ser por hiperventilación pulmonar, o por aumento de adrenalina (107).

**Hiperventilación.** Se han encontrado alzas notables en hiperventilación pulmonar con cifras entre 10 y 20 mMol/L sin hipoxia, ni trabajo muscular, ni daño hepático (7, 48, 108, 109).

En experimentos con perros sometidos a hiperventilación se ha constatado este hecho, sin concomitancia con anoxia y paradójicamente el pH puede estar normal o alcalino.

En anestesia se pueden presentar hiperlactemias ligeras debidas a hiperventilación. Se han reportado cifras de 3 mMol/l (108, 110, 111, 112, 113, 114).

#### HIPERLACTEMIAS B2 (Compuestos y drogas)

**Salicilatos.** Aumentan los iones no determinados (8). Hay un trastorno en el transporte de electrones por el sistema citocromo y defecto en la fosforilación oxidativa (115, 116). El salicilato como tal no llega a aumentar los iones  $H^+$ . Otros invocan la hiperventilación por estímulo de los centros respiratorios, hasta tal punto que si la hipocapnia se previene, no se produce lactacidosis.

**Biguanidas.** El Fenformín y otros derivados (117, 118)

o DBI es un hipoglicemiante oral introducido en 1957 por Ungar, Friedman y Shapiro (119). Las hiperlactemias y Lactacidosis que puede producir, tienen hoy más interés histórico, pues la droga está algo retirada del arsenal terapéutico. El Fenformín despertó el interés por el estudio de la Lactacidosis y se comprobó que estimulaba el metabolismo anaerobio de la glucosa (120, 121, 122) de una manera muy severa en muchos casos con una mortalidad hasta del 100% (9, 123, 124, 125). Su acción sobre el Lactato parece deberse a varios mecanismos como: la inhibición en la absorción de la glucosa y algunos aminoácidos, estimulación de la glucólisis e inhibición de la neoglucogénesis del lactato, piruvato y alanina en el hígado. Actúa sobre la membrana mitocondrial frenando el transporte de reductores equivalentes (9, 48), inhibe el ATP de los citocromos y conduce al aumento del Piruvato y del Lactato (24). Se han registrado valores que pueden fluctuar entre 6.72 y 25 mMol/L de Lactato. Su acción en la acidosis láctica se ejerce aún en no diabéticos (3).

**Etanol.** Desde 1896 se conoce el efecto del alcohol sobre el equilibrio Acido/Base (3) pero solamente en 1933, Himwich y colaboradores (126) comprobaron experimentalmente en perros la lactacidosis provocada por etanol. Hay publicaciones al respecto en pacientes con intoxicación alcohólica (127, 128). El etanol se metaboliza hacia aldehído acético y luego a Cetoácido por la Aldehidodehidrogenasa con el concurso del sistema Redox (NADH/NAD) (124, 127, 130). Esto se verifica en el citosol. El NADH puede reoxidarse por la flavoproteína mitocondrial (sistema flavoproteína citocromos impermeables al NADH citoplasmático). Hay un aumento evidente del NADH al oxidarse el etanol lo que conlleva a un aumento de la relación Lactato/Piruvato. La lactacidosis puede ser moderada o severa con baja notoria del Bicarbonato hasta 4 mMol/L con una alcoholemia de 210 mgs% y lactatos de 10 mMol/L y pH de 7.2. Según otras referencias son raras las cifras del lactato de más de 3 mMol/L en alcoholismo agudo. Otro mecanismo de la Lactacidemia alcohólica es la hiperventilación pulmonar y las convulsiones que pueden asociarse con hipoglicemia (130, 131, 132, 133). En diabéticos el alcohol induce más fácilmente la hiperlactemia (8). Usualmente es de corta duración y se mejora generalmente con la desintoxicación. Lo grave es la concomitancia de acidosis cetónica y láctica.

**Otras drogas.** Los compuestos que inhiben la respiración celular tales como Barbitúricos, Sulfonamidas, Antihistamínicos, bloqueadores adrenérgicos, Clorpromacina pueden desarrollar hiperlactemias, Epinefrina y Norepinefrina (27), Cianuro, Azida, igualmente por glucólisis y bloqueo de citocromo oxidasa (24). Se han reportado igualmente en intoxicaciones por Metanol y Etilenglicol. Drogas citotóxicas usadas en oncología tales como la Estreptoizotocin afectan



el clearance del Lactato y tienen acción intra y extramitocondrial (24, 134).

**Nutrición parenteral.** El suministro intravenoso de diversos azúcares tales como la fructuosa, glucosa (135), galactosa (42), hipertónica, xilitol, sorbitol, etc., pueden desencadenar hiperlactemias. La fructuosa se convierte en lactato en un 35% e igualmente el sorbitol mediante la secuencia: Sorbitol  $\longrightarrow$  Fructosa 1 Fosfato  $\longrightarrow$  Dihidroxiacetona + gliceraldehído  $\longrightarrow$  Gliceraldehído 3 fosfatasa  $\longrightarrow$  Piruvato  $\longrightarrow$  Lactato

#### HIPERLACTEMIAS TIPO B3 (Generalmente hereditarias)

Algunos errores del metabolismo tales como la deficiencia de Fructuosa 1,6 Fosfatasa que se presenta en niños con defectos en las síntesis de la glucosa pueden degenerar en hiperlactemias (136). Igualmente otros síndromes como el de Leigh, la acidemia Metilmalónica y las enfermedades del almacenamiento del glucógeno son entidades en las que se espera Lactacidemia (137, 138, 139, 140).

#### LACTACIDOSIS ESPONTANEA

Este síndrome ha sido muy discutido por varios autores. Se trata en realidad de cualquiera de las entidades antes mencionadas en las cuales se conforman los mecanismos de hiperlactemia y espontáneamente se desencadena una Acidosis Láctica. Ha sido descrita en peritonitis, pancreatitis aguda (11), Poliomiелitis (6), endocarditis bacteriana subaguda (6, 82), hemorragia aguda especialmente gastrointestinal (42). Igualmente en infarto del miocardio (6), en el postoperatorio de cirugías mayores (141), en encefalitis necrotizante (142), en un 50% de los diabéticos y en prematuros (144). Asimismo, en respiración artificial mal conducida (6) y en deshidratación (143). También se le llama idiopática, pero el término no es adecuado, puesto que con un buen estudio se encuentra la causa. Se presenta con alza del "Anión Gap" del que hablaremos adelante, hipocloremia, baja acentuada y rápida del bicarbonato, pH bajo, se excluye la insuficiencia circulatoria (42). Tiene mal pronóstico y generalmente se sostienen con bicarbonato hasta 13 días según Waters (42), pero la muerte viene inexorablemente.

#### DIAGNOSTICO

No es muy difícil si se dispone de una buena y rápida determinación de Lactato. Se ha sugerido como ayuda diagnóstica el cálculo del "Anion Gap" que son los aniones no determinados, y que podría traducirse como brecha de aniones, laguna de aniones (145). El valor normal de la brecha de aniones es según Tietz (57) de 5 a 14 mMol/L.

Los aniones indeterminados se calculan rápidamente teniendo los datos de Sodio, Cloro y Bicarbonato según la siguiente fórmula:

ANION GAP (en mEq/L) =

mEq/L de Na - (mEq/L de Cl + mEq/L  $\text{HCO}_3^-$ ).

Algunos añaden a los cationes los datos de Potasio, pero la fórmula clásica del "Anion Gap" es la anterior. Se aumentan los iones indeterminados en todas las Acidosis metabólicas pero se sugiere que una alza de estos aniones, descartando otros tipos de acidosis metabólicas más comunes como la Acidosis diabética por cetonemia y la acidosis Urémica, se debe pensar en Lactacidosis (9).

Para el diagnóstico seguro se requiere determinación del Lactato, el bicarbonato está disminuido, exceso de Bases negativo (déficit de bases), pH generalmente bajo. Usualmente el potasio no está elevado (2, 146), la cetonemia es negativa, la glicemia es normal, la azohemia es normal, las pruebas hepáticas son normales, las enzimas Dehidrogenasa Láctica y Transaminasas Glutámico - Oxalacéticas son normales (6). Los signos y síntomas clínicos son los de cualquier Acidosis: Hiperpnea, Taquipnea, Cianosis, debilidad, fatiga, estupor, etc.

#### PRONOSTICO

Con Lactatos de más de 4 mMol/L, el pronóstico es malo, según Blair (145) y se asocia con mortalidad del 100% en el shock endotóxico. El tipo A de Acidosis Láctica produce una mortalidad hasta del 80% más que en el tipo B, con excepción de intoxicación por Fenformina donde la mortalidad puede ser del 100%. La muerte se ha presentado entre 4 a 12 días (6).

#### CONSIDERACIONES TERAPEUTICAS

La conducta terapéutica deberá señarse a los siguientes puntos:

- 1.— Resolver el problema etiológico y patogénico.
- 2.— Mantener bien la función cardiovascular y pulmonar.
- 3.— Corregir la Acidosis con alcalinizantes.
- 4.— Remover el Lactato.

**Problemas etiológicos y patogénicos.** Eliminar las causas que hemos enumerado tras un estudio concienzudo, por ejemplo: Shock, sepsis, hemorragia, diabetes, intoxicación mal metabolismo, etc.



**Función Cardiovascular.** Hay que mantener el rédito cardíaco teniendo en cuenta de que la Acidosis de por sí disminuye la fuerza sistólica cardíaca (147, 148). Corregir la hipotensión, corregir el estímulo vagal, corregir la inhibición de la colinesterasa y la hidrólisis de Acetilcolina (65, 149, 150).

Se deben usar vasodilatadores o vasopresores según el caso, con agentes inotrópicos (151, 152). No administrar nunca Epinefrina ni norepinefrina (153); es mejor el Iso-proterenol.

**Problemas de Acidosis.** Como se trata de una Acidosis metabólica, la Alcalinoterapia es lo indicado. Examinemos cada uno de los alcalinizantes:

**Bicarbonato.** Ha sido muy discutido a pesar de ser el mejor (154). Debe administrarse Bicarbonato de Sodio de acuerdo con los datos de Laboratorio principalmente el Déficit de Bases, el cual se multiplica por el volumen extracelular que a su vez se calcula con el 50% del peso corporal en kilogramos. Esto nos da los miliequivalentes del déficit de bases que hay que suministrar. Se recomienda aplicar la mitad rápidamente, hacer nuevo chequeo y completar la otra mitad lenta o rápidamente, según el resultado (155).

La alcalinoterapia se planteó desde 1910 por Osler (156) quien recomendaba en acidosis diabética dosis masivas de bicarbonato de 100 gramos (1.200 mEq) diariamente. En algunos casos de Lactacidosis hay que dar hasta 4.000 mEq de Bicarbonato durante varios días para lograr la normalidad de pH (157).

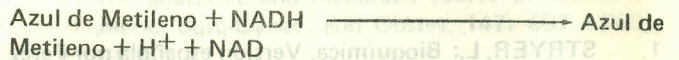
Los inconvenientes son la hipervolemia, la hipernatremia, la depleción de potasio y la alcalemia de rebote (8), por aquello de que el bicarbonato estimula la glucolisis y se puede entrar en un círculo vicioso (41). Se puede presentar el fenómeno de alcalirresistencia que es muy grave y que parece deberse a una distribución asimétrica del Lactato intra y extracelular (158). Este fenómeno se ha presentado en lactacidosis fisiológica del ejercicio severo con lactato igual o mayor que el bicarbonato circulante. Esto puede explicar la muerte fulminante del atleta (41, 42, 159, 160). Otros invocan el factor renal por disminución del Lactato, lo que es discutible (41, 137).

**Lactato Ringer Hartman Locke.** Contienen una proporción de Lactato de Sodio de 3.05 gramos por litro (27 mMol aproximadamente). Es una terapia paradójica recomendada por Shwartz y Waters (154) y su acción se debe a la mejoría del estado de shock (74, 76, 77, 161). Parece que el Lactato exógeno no altera la lactemia (41) no altera el equilibrio Acido/Base aunque eleva un poco la relación Piruvato/Lactato (32). Al mejorar el estado de shock disminuye el Lactato endógeno y a pesar de tener un pH de 6 a 6.5 no altera

el pH. Se ha constatado una suave acción alcalinizante (161, 162). El hígado metaboliza muy bien el Lactato Ringer y lo convierte en Bicarbonato (163, 164) corrigiendo la acidosis (165, 166).

**Trishidroxiaminometano (THAM).** Produce alcalosis intracelular (22, 167) y su aplicación no produce recarga de sodio en el paciente (168). El pH intracelular no cambia hasta que el extracelular llegue a 6.9 (169).

**Remoción o disminución del Lactato.** Se ha recurrido al Azul de Metileno como colorante Redox por ser aceptador o dador de hidrogeniones según la siguiente reacción (170):



Al aplicarlo proporcionamos NAD que vuelve el Lactato en Piruvato. Se aplica en solución intravenosa isotónica en la proporción de 1 a 5 mgs por kilogramo de peso corporal (171).

**Nitroprusiato.** Ha tenido éxito en casos recientemente tratados (172). Mejora el flujo cardíaco y respiratorio y por consiguiente la oxigenación tisular.

**Dicloracetato.** Es el DCA o Di isopropilamine dicloracetato producido recientemente en el Japón como hipoglucemiante oral que mejora la gluconeogénesis y baja la producción del Lactato (173). Activa la enzima Piruvato Dehidrogenasa en el músculo cardíaco, tejido adiposo, riñón e hígado (174, 175, 176) disminuye la glucosa, el Piruvato, el Lactato y experimentalmente ha dado muy buenos resultados en hiperlactemia por Fenformín. No tiene acción sobre la hipoxia. Desafortunadamente este producto para el que había muchas esperanzas ha resultado tóxico con problemas neurológicos, parálisis de las extremidades y degeneración del epitelio germinativo testicular (177). Su empleo en clínica está en espera de más investigación (177).

**Diálisis.** En casos severos se ha recurrido a la hemodiálisis pero se debe hacer con amortiguador apropiado. La diálisis peritoneal con bicarbonato ha sido útil (178), pero tiene el inconveniente de la sobrecarga de sodio con hiperosmolaridad, mala oxigenación tisular y alcalosis metabólica. Hay que buscar subir el pH, puesto que con pH bajos el hígado produce más Lactato. Hay informes según los cuales se necesitan hasta 2.500 mMol/ de Bicarbonato para lograrlo (42).

## SUMMARY

A broad review on lactic acidosis is presented and includes an historical introduction from the beginning of the present century when the first description of the lactic acidosis syndrome was done. Only fifty years ago it was seriously studied, and late when Phenphormin, an oral hi-



poglycemic drug, was used in the treatment of diabetes mellitus. Huckabee W. E. wrote several papers on lactic acidosis from different points of view.

Thereafter many works have been published. Biochemical and metabolic aspects were analysed for a better understanding of hyperlactemic phenomenon which keeps close relation with glycolysis and neoglyconeogenesis disturbs arising from fails with rebounds in the low tissue oxidation.

There are two parameters in the pathogenesis of lactic acidosis: a) Increasing of production, and b) Decreasing of lactate reuse. Some clinic considerations are discussed such as lactic acidosis syndrome definition, normal values of blood lactate in physiological conditions, high concentrations in pathological states as shock, diabetes, leukemia, intoxications produced for phenphormin, ethanol, salicylates, etc. and inborn errors of the metabolism. Prognostic and therapeutic considerations are stressed.

## REFERENCIAS

1. STRYER, L.: Bioquímica. Versión española por Pérez M.R. Editorial Reverté, S. A. Barcelona, España. 1976, pp. 293 - 373 - 374.
2. ORRINGER, E.E. EUSTACE, J. C. WUNSCH, C.D. et al.: Natural History of lactic acidosis after grand mal seizures. A model for study of anion gap acidosis not associated with hyperkalemie. N. Engl. J. Med. 297: 796 - 799, 1977.
3. OLIVA, P. B., Lactic Acidosis. Am. J. Med. 48: 209 - 225, 1970.
4. BALLINGER, W.F., VOLLENWEIDER, H. JR. TEMPLETON, J. Y.: III - Anaerobic metabolism and metabolic acidosis during cardiopulmonary bypass. Ann. Surg. 153: 499, 1961.
5. HUCKABEE, W.E.: Abnormal resting blood lactate. I - The significance of hyperlactemia in hospitalized patients. Am. J. Med. 30: 833, 1961.
6. HUCKABEE, W.E.: Abnormal resting blood lactate. II - Lactic acidosis. Amer. J. Med. 30: 840, 1961.
7. HUCKABEE, W. E.: Lactic acidosis. Amer J. Cardiol. 12: 663, 1963.
8. KREISBER, R. A.: Lactate Homeostasis and lactic acidosis. Annals. Intern. Med. 92 (Part 1): 227 - 237, 1980.
9. ALBERTI, K.G.M.M., NATTRASS, M.: Lactic acidosis. Lancet. 2: 25 - 29, 1977.
10. TRANQUADA, R. E.: Lactic Acidosis. Calif. Med. 101: 450 - 461, 1964.
11. TRANQUADA, R. E., GRANT, W. J., PETERSON C.E.R.: Lactic acidosis. Arch Intern Med., 117: 192, 1966.
12. JAMPOL, M.L.: Lactic acidosis. New York, J. Med. 65: 2593, 1965.
13. COHEN, R.D., WOODS, H.F.: Clinical and Biochemical Aspects of Lactic Acidosis. London: Blakwell Scientific Publications, 1976.
14. HENAO, J. J.: Química Orgánica. Quinta Edición. Editorial Bedout, Medellín, Colombia, 1963. pp. 32 - 34.
15. SPINETTI-BERTI, M.: Manual de Bioquímica. Segunda Edición. Editorial Científico Médica, 1954, pp. 380.
16. RELMAN, A.S.: Lactatic acidosis. Acid-base and potassium homeostasis. New York: Churchill-Livingston 1978, pp. 65 - 100.
17. LEHNINGER, A.L.: Bioquímica. Las bases moleculares de la estructura y función celular. Segunda Edición. Editorial Omega S.A., Barcelona, España, 1978, pp.427 - 451, 1978.
18. HARPER, H. A.: Manual de Química fisiológica. Quinta Edición. Editorial El Manual Moderno, S. A., México, 1976, pág. 299.
19. GANON, W.F.: Manual de fisiología médica. Versión española de la 7a. edición. Editorial Médico Moderno S. A., México, 1976, p.p. 239 - 246.
20. HUCKABEE, W.E.: Metabolic consequences of chronic hypoxia. Ann. N. Y. Acad. Sci. 121: 723, 1965.
21. TOBIN, R. B.: In vivo influences of hydrogen ions on lactate and pyruvate of blood. Amer. J. Physiol. 207: 601 - 605, 1964.
22. TOBIN, R.: In vivo influences of hydrogen ions on lactate and pyruvate of blood. Am. J. Physiol. 207: 601 - 605, 1964.



23. VILLEE, C.: *Biología*. Versión española por Agut Armer V., Sexta Edición. Interamericana, México, 1978, pág. 76.
24. GORDON, E.E.: Etiology of lactic acidosis. *Am. J. Med. Sci.* 265: 463 - 465, 1973.
25. ELDRIDGE, F.: Blood lactate and pyruvate in respiratory insufficiency. *Eng. J. Med.* 274: 878 - 883, 1966.
26. OLSON, R. E. "Excess lactate" and anaerobiosis. *Ann. Intern. Med.* 59: 960, 1963.
27. GREEN, N.M. Effect of epinephrine in lactate pyruvate and excess lactate production in normal human subjects. *J. Lab. Clin. Med.* 58: 682, 1961.
28. CORI, C.F., CORI, G.T.: Mechanism of epinephrine action. IV. The influence of epinephrine on lactic acid production and blood sugar utilization. *J. Biol. Chem.* 84: 683, 1929.
29. BACROFT, H., Cobbold, A.F.: The action of adrenalin on muscle blood flow and blood lactate in man. *J. Physiol.* 132: 372, 1956.
30. BEARN, A.G., Billing, B., Sherlock S.: The effect of adrenaline and noradrenaline on hepatic blood flow and splanchnic carbohydrate metabolism in man. *J. Physiol* 115: 430, 1951.
31. CHOCHINOV, R.H., PERLMAN NOORHOUSE, R. R.: Circulating alanine production and disposal in health subjects. *Diabetes*: 27: 287 - 295, 1978.
32. WAHREN, J., HANGENFELDT, L., FELIG, P.: Splanchnic and leg exchange of glucose, and free fatty acids during exercise in diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 55: 1303 - 1314, 1975.
33. GERTZ, E.W., WISNESKI, V.A., et al.: Myocardial lactate extraction: Multi-determined metabolic function. *Circulation*, 61: 256 - 261, 1980.
- 33A. ALPERT, N.R.: Lactate production and removal and the regulation of metabolism. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 119: 995, 1965.
34. HERMANSEN, L., STENSVOL, I.: Production and removal of lactate during exercise in man. *Acta. Physiol. Scand*, 86: 191 - 201, 1972.
35. ROWELL, L.B., KRANING, K.K., et al.: Splanchnic removal of lactate and pyruvate during prolonged exercise in man. *J. Appl. Physiol.* 21: 1773 - 1783, 1966.
36. TURREL, E.S., JONES, J.W., STRAIT, G.B.: The acid base equilibrium of the blood in exercise. *Amer. J. Physiol.* 137: 742, 1942.
37. HUCKABEE, W.E.: Metabolic consequences of chronic hypoxia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 121: 723, 1965.
38. DANIEL, A.M., SHIZGAL, H. M., MAC LEAN, L.D.: The anatomic and metabolic source of lactate in shock, *Surg-Gynec. and Obstet.* 147: 697 - 700, 1978.
39. DE MEUTTER, R.C., SHREEVE, W.W. Conversion of DL-lactate - 2 C<sup>14</sup> or 3C<sup>14</sup> or Pyruvate 2C<sup>14</sup> to blood glucose in humans: effect of diabetes, insuline, tolbutamide, and glucose load. *J. Clin. Invest.* 42: 525 - 533, 1963.
40. ARIEFF, A.I., KERRAN, A.: Lactic acidosis. An experimental model. *Metabolism*, 25: 307 - 312, 1976.
41. SCHWARTZ, W.B., WATERS, W.C.: III - Lactate versus bicarbonate. A reconsideration of the therapy of metabolic acidosis. *Amer. J. Med.* 32: 831, 1962.
42. WATERS, W.C., HALL, C.D., SCHWARTZ, W.B. Spontaneous lactic acidosis. *Amer. J. Med*, 35: 781, 793, 1963.
43. OSNES, J.B., HORMAZEN, L.: Acid base balance after maximal exercise of short duration. *J. Appl. Physiol.* 32: 59 - 63, 1972.
44. HUCKABEE, W.E.: Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. II - Exercise and formation of O<sub>2</sub> debit. *J. Clin. Invest*, 37: 255, 1958.
45. REYNAFARJE, B., VELASQUEZ, T.: Metabolic and physiological aspects of exercise at high altitud. 1-kinetics of blood lactate, oxigen debit durin exercise and recovering breathing air. *Fed. Proc.* 25: 1397, 1966.
46. BRUCE, R.A., JONES, J.W., STRAIT, G.B.: Anaerobic metabolic responses to acute maximal exercise in male athletes. *Amer. Heart. J.* 67: 643, 1964.



47. EGGLETON, M.G., EVANS, C.L.: The lactic acid content of the blood after muscular contraction under experimental conditions. *J. Physiol.* 70: 269, 1930.
48. ZBOROWSKA SLUIZ, D.T. and DOSSETOR, J.B.: Hyperlactemia of hyperventilation. *J. Appl Physiol.* 22: 746 - 755, 1967.
49. EICHENHOLZ, A., MULHAUSEN, R.O., et al.: Primary hipocapnia: a causa of metabolic acidosis. *J. Appl. Physiol.* 17: 283, 1962.
50. BERRY, H.N., SHEUER, J.: Splanic lactic acid metabolism in hyperventilation, metabolic alkalosis and shock. *Metabolism.* 16: 537, 1967.
51. OSNES, J.B.: Acid base balance after maximal exercise of short duration. *J. Appl. Physiol.* 32: 59 - 63, 1972.
52. DAVIS, E.J., QUASTEL, J. H.: The effects of short chain fatty acids and starvation on the metabolism of glucose and lactate bay the perfused guinea ping heart. *Canad. J. Biochem,* 42: 1605, 1964.
53. PHILIPSON, E.A.: Sproule, R.J.: The clinical significance of elevated blood lactate. *Canad. Med. Ass. J.* 92: 1334, 1965.
54. COOK, L. C., HURST, R.H.: Blood Lactic acid in man during rest. *J. Physiol.* 79: 443, 1933.
55. BOHERINGER MANNHEIM GMBH DIAGNOSTICA. Instrucciones de trabajo. Test combination Lactate. Edición 1981.
56. FRIEDMAN, T.E., HAUGEN, G.E., KMICCIAK, T.C.: Pyruvic acid. III The level of pyruvic and lactic acids, and the lactic pyruvic ratio in the blood of human subjets. The effect of food, haigh muscular activity, and anoxia at high altitude. *J. Biol. Chem.* 157: 673, 1945.
57. TIETZ, N.W.: *Fundamentals of Clinical Chemistry.* W.B. Saunders Company - Phyladelphia, 1976, pp. 940.
58. HUCKABEE, W. E.: Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. I effects of infussion of pyruvate and glucose and hiperventilation. *J. Clin. Invest.* 37: 244, 1958.
59. OLSON, R.E.: "Excess lactate" and anaerobiosis. *Ann. Intern. Med,* 59: 960 - 963, 1963.
60. WISE, P.H., CHAPMAN, M.: Phenformin and lactic acidosis *Brit Med J.* 6001: 70, 1976.
61. REALMAN, A.S.: Lactic acidosis and a possible new treatment. *New Engl. J. Med. (Editorial):* 298: 564 - 566, 1978.
62. PERETZ, D.I., SCATT, DUFF, J. et al.: The significance of lactic acidemia in the shock syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 119: 1133 - 1141, 1965.
63. ELDRIDGE, F., SALZER, F.: Effect of respiratory alkalosis on blood lactate and pyruvate in humans. *J. Appl. Physiol.* 22: 461, 1932.
64. GOLDSMITH, G.A.: The blood lactate pyruvate relationship in varous physiologic and pathologic states. *Amer. J. Med. Sci.* 215: 182, 1948.
65. CAMBELL, G.S.: Cardiac arrest. Further studies on the effect of pH on vagal inhibition of the heart. *Surgery,* 38: 615, 1955.
66. LITWIN, M.S., LUBIN, C. et al.: Acidosis an lactacidemia in extracorporeal circulation. *Ann. Surg.* 149: 188, 1959.
67. ITO, I., FAULKNER, W.R., KOLFF, W.J.: Metabolic acidosis and its correction in patients undergoing open heart operations *Cleveland Clin. Quart.* 24: 193, 1957.
68. CLOWERS, C.H.A.: Acid base balance during and after cardiopulmonary by pass procedures. *Amer. J. Cardiol.* 12: 671, 1963.
69. BLAIRE.: Acid base balance in bacteremic shock. *Arch. Intern. Med.* 127: 731, 1971.
70. MAC LEAN, L.D., MULLIN, W.G. et al.: Patterns of septic shock in man. A Detailed study of 56 patients. *Ann. Surg.* 166: 543, 1967.
71. PERETZ, D.I., SCOTT, H.M., DUFF, J., et al.: The significance of lactic acidemia in the shock syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 119: 1113 - 1141, 1965.
72. HOPRINS, R.W., SABGA, G., PENN, I., SIMEONE, F.A.: Hemodynamic aspects of hemorrhagic and septic shock. *JAMA,* 191: 731, 1965.
73. ROSEMBERG, J.C., RUSH, B.I.: Blood lactic acid levels in irreversible hemorrhagic and letal endotoxin shock. *Surg. Gynec. Obstet.* 126: 1247, 1968.



74. TRINKLE, J.K., RUSH, B.F., EISMAN, B.: Lactate metabolism following hemorrhage. *Surg. Forum*, 18: 1, 1967.
75. SELIGMAN AMFRANK, H.A., ALEXANDER, B.: Fine J. Traumatic shock XV. Carbohydrate metabolism in hemorrhagic shock in the dog. *J. Clin. Invest.* 26: 563, 1947.
76. BAVE, A.E., TRAGUS, E.T. et al.: Hemodynamic and metabolic effects of Ringer's lactate solution in hemorrhagic shock. *Ann. Surg.* 166: 29, 1967.
77. TRINKLE, J.K., RUSH, F.B., EISEMAN, B.: Metabolism of lactate following major blood loss. *Surgery.* 63: 782, 1968.
78. GUERRA, M., GARCIA, E., SANCLEMENTE, D. et al.: Metabolic studies in shock. The anion gap. A practical indicator in the management of hypovolemic shock. *Comunicación personal.*
79. HUCKABEE, W.E.: Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. III - Effect of breathing low oxygen gases. *J. Clin. Invest.* 37: 264, 1958.
80. HUCKABEE, W.E.: Blood lactate and pyruvate in pulmonary insufficiency. *Ne Engl. j Med.* 274: 878, 1966.
81. HUCKABEE, W.E.: Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism II - The effect of breathing low oxygen diseases. *J. Clin. Invest.* 37: 264, 1958.
82. SIEBERT, D.J., EBAUG, F.J. Jr.: Assessment of tissue anoxemia in chronic anemia by the arterial lactate pyruvate ratio and excess of lactate formation. *J. Lab. Clin. Med.* 69: 177, 1967.
83. BROOM, B.: Adrenaline and status asmaticus. *Lancet* 2: 1174, 1961.
84. MILHOEFER, J.C. RUNSER, RHKARETZKY, M.S.: The use of sodium bicarbonate in the treatment of acute bronchial asthma. *New. Engl. J. Med.* 272: 1200, 1965.
85. ROSEMBLOOM, J.: A form of diabetic coma. *New York, Med. J.:* 102: 294, 1915.
86. LEXOW, P.: Diabetic coma without ketosis. *Acta Med. Scand.* 163: 115, 1959.
87. ANDERSON, J., Thomas, W.D., Tominson, R.W.S.: pyruvate and lactate excretion in diabetes mellitus after sodium lactate. *Brit. Med. J.* 2: 1114, 1966.
88. STEENROD, W.J. Jr., PRAHAL, J.W., BARRON, E. J.: Metabolism of lactate in alloxan diabetic acidosis. *Diabetes.* 15: 423, 1966.
89. MCMANUS, I.R., SWEENEYP, OLSON, R.E.: Metabolism of pyruvate 2 - C14 in normal and diabetic humans. *Fed. Proc.* 20: 191, 1961.
90. ANDERSON, J., MAZZ, C.: Pyruvate and lactate excretion in patients with diabetes mellitus and benign glycosuria. *Lancet* 2: 270, 1963.
91. MOURHOUSE, J.A. Pyruvate tolerance testing healthy and diabetic subjects. *Lancet.* 1:194, 1960.
92. JERVELL, O.: Investigation of the concentration of lactic acid in blood and urine under physiological and pathological conditions. *Acta Med. Scand.* Supp 24, p. 1. 1928.
93. WILLIAMSON, J.R., KREBS, H.A.: Acetoacetate as a fuel of respiration in the perfused rat heart. *Biochem. J.* 80: 540, 1961.
94. CUBBERLY, P.T., POLSTER, S.A., SCHULMANN, C.E.L.: Lactic acidosis and death after the treatment of obesity by fasting. *New. Engl. J. Med.* 272: 628, 1965.
95. REICHELLER, R., WEBB, R., WATERHOUSE: Lactic acidosis and associated hypoglycemia. *Arch. Intern. Med.* 128: 273 - 278, 1971.
96. BERGER, M., HAGG, S.A., GOODMAN, M.N., RUDERMAN, N.B.: Glucose metabolism in perfused skeletal muscle. *Biochem. J.* 158: 191 - 202, 1976.
97. RECORD, C.O., ILES, R.A., COHEN, R.D., WILLIAMS, R.: Acid - base disturbances in fulminant hepatic failure. *Gut.* 16: 144 - 149, 1975.
98. HEMS, R., ROSS, B.D., BERRY, M.N., KREBS, H.A.: Gluconeogenesis in the perfused rat liver. *Biochem. J.* 101: 284, 1966.
99. BERRY, M.N.: The liver and lactic acidosis. *Proc. Roy. Soc. Med.* 60: 1260, 1967.
100. FIELD, M., BLOCK, J.B., RALL, D.P.: Lactic acidosis in acute leukemia. *Clin. Res.* 11: 193., 1963.



101. SHEERER, P.P., PIERRE RVSWARTZ, D.E.L., LINMAN, J.V., REED, STERNBERG: cell leukemia and lactic acidosis. *New. Eng. J. Med.*, 270: 274, 1964.
102. WAINER, R.A., EIERNIK, A.L., THOMPSON, W.I.: Metabolic and therapeutic studies of a patient with acute leukemia and severe lactic acidosis of prolonged duration. *Amer. J. Med.* 55: 255 - 260, 1973
103. SPECHLER, S.J., ESPOSITO, A.L. et al.: Lactic acidosis in oat cell carcinoma with extensive hepatic metastases. *Arch. Intern. Med.* 138: 1663 - 1664, 1978.
104. BLOCK, J. B., BRONSON, E.R., BELL, W.R.: Metabolic abnormalities of lactic acid in Burkitt-type lymphoma with malignant effusions. *Ann. Intern. Med.* 65: 101, 1966.
105. APPEL, K.E., BRONSON, W.R., BELL, W.R.: Metabolic abnormalities of lactic acid in Burkitt type lymphoma with malignant effusion. *Ann Intern Med.* 65: 101, 1966.
106. PITTS, F.N. Jr.: The biochemistry of anxiety. *Scientific American* 220: 69 - 76, 1969.
107. ELIS, Š.: The metabolic effects of epinephrine and related amines. *Pharmacol. Rev.* 8: 485, 1956.
108. PAPADOPOULUS, G.N., KEATS, A.S.: The metabolic acidosis of hyperventilation produced by controlled respiration. *Anesthesiology.* 20: 156, 1959.
109. DOSSETOR, J.B., ZBOROWSKI, D. DIXON, H.B. PARE JAP.: Hyperlactemia due to hyperventilation; use of CO<sub>2</sub> inhalation. *Ann. N.Y. acad. Sci.* 119: 1153, 1965.
110. CHAMBERLAIN, J.H., LIS, M.T.: Observations on blood lactate and pyruvate levels and excess lactate production during and after anesthesia, with and without hyperventilation. *Brit. J. Anesth.* 40: 315, 1968.
111. HENDERSON, Y., HAGGARD, H.W.: Respiratory regulation of CO<sub>2</sub> capacity of the blood. III - Effects of excessive pulmonary ventilation. *J. Biol. Chem.* 33: 355, 1918.
112. LITTLE, R.C., SMITH, C.W.: Cardiovascular response to acute hypocapnia due to overbreathing. *Amer. J. Physiol.* 206: 1025, 1964.
113. GREEN, N.M.: Lactate Pyruvate and excess lactate production in anesthetized man. *Anesthesiology* 22: 1960.
114. LOWENSTEIN, E., CLARK, J. D., VILLAREAL, V.: Excess lactate production during hallothane anaesthesia in man. *JAMA* 190: 1110, 1964.
115. EICHENHOLZ, A. MULHAUSEN, R.O., REDLEAO, P. S.: Nature of acid base disturbance in salicylate intoxication. *Metabolism* 12: 164, 1963.
116. GABOW, P.A., ANDERSON, R.J., POTTS, D.E., SHRIER, R.W.: Acid-base disturbances in the salicylate-intoxicated adult. *Arch. Intern. Med.* 138: 1481 - 1484, 1978.
117. CRAIG, J.W., MILLEN, M. et al.: Influence of phenethyl guanide on lactic, pyruvic and citric acids in diabetic patients. *Diabetes* 9: 186, 1960.
118. DAVIDSON, M.B., BOZORTH, W.R. et al.: Phenphormin hypoglycemia and lactic acidosis. *New Eng. J. Med.* 275: 886, 1966.
119. UNGAR, G., FREEDMAN, L., SHAPIRO, S.L.: Pharmacological studies of a new oral hypoglycemic drug. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 95: 190, 1957.
120. STEINER, D.F., WILLIAM, R.H.: Respiratory inhibition and hypoglycemia by biguanidas and decamethylendiguanaida. *Biochem. et Biophys. Acta.* 30: 329, 1957.
121. WALKER, R.S., LINTON, AL., TOMSON, W.S.T.: Mode of action and side effects of phenphormin dichloride. *Brit. Med. J.* 2: 1567, 1960.
122. MILISCI, R.E., DECHARD, J. et al.: Phenphormin induced lactic acid. *Amer. J. Med. Sci.* 265: 447 - 453, 1973.
123. MENGIS, C.L.: Lactic acid acidemia and phenphormin. *Rocky Mountain Med. J.* 61: 39, 1965.
124. MINOT, A.S., DODD, K., SAUNDERS, J.M.: The acidosis of guanidine intoxication. *J. Clin. Invest.* 13: 917, 1934.
125. GORDON, E.E., RUFINO, C.P. et al.: Lactate acidosis associated with Phenphormin. *Ann. Intern. Med.* 59: 878 - 873, 1963.
126. HIMWICH, H. E., NAHUM, N.H., et al.: The metabolism of alcohol. *JAMA* 100: 659, 1933.



127. SULLIVAN, J.F., LANFOR, H.G., ROBERTSON, P.: Renal excretion of lactate and magnesium in alcoholism. *Am. J. Clin. Nutr.* 18: 231, 1966.
128. KREISBER, R.A., OWEN, W.C., SIEGAL, A.M.: Ethanol - inducible hyperlactacidemia: inhibition of lactate utilization. *J. Clin. Invest.* 50: 166 - 174, 1971.
129. SELIGSON, D., STONE, H.H., NEMIR, P.: The metabolism of ethanol in man. *Surg. Forum.* 9:85, 1958.
130. LIEBER, C.S., DAVISON, C.S.: Editorial: Some metabolic effects of ethyl alcohol. *Amer. J. Med.* 33: 319, 1962.
131. FULOP, M., HOBERTMAN, H.D.: Alcoholic ketosis. *Diabetes* 24: 785 - 790, 1975.
132. MILLER, P.D., HEINIG, R.E., WATERHOUSE, C.: Treatment of alcoholic acidosis. *Arch. Intern. Med.* 138: 67 - 72, 1978.
133. RUTSKY, E.A., MCDANIEL, H.G., THARPE, D.L., et. al.: Spontaneous hypoglycemia in chronic renal failure. *Arch. Intern. Med.* 138: 1364 - 1368, 1978.
134. NARINS, R.G., BLUMENTAL, S.A., et al.: Streptozotocin induced lactic acidosis. *Am. J. Med. Sci.* 265: 455, 1973.
135. MAC LEOD, J.J.R., HOOVER, D.H.: Studies in experimental glycosuria. XII. Lactic acid production following the injection of alkaline solutions of dextrose or of alkaline solution alone. *Amer. J. Physiol.* 42: 460, 1917.
136. PAGLIARA, A.S., KARL, I.E., KEATINGOP, et al.: Hepatic fructuosa 1 - 6 diphosphatase deficiency. *J. Clin. Invest.* 51: 2115 - 2123, 1972.
137. SOKAL, G.E., LOWE, C.H., et al.: Studies of glycogen metabolism in liver glycogen diseases (Von Gierke's disease). Six cases similar metabolic abnormalities and responses to glucagon. *Clin. J. Invest* 40: 364, 1961.
138. OEI, T.L.: Hexose monophosphate, pyruvate and lactate in the peripheral blood in glycogen - storage disease. *Clin. Chem. Acta.* 7: 193, 1962.
139. HOWELL, R.R., ASHTON, D.M., WYNGAARDEN, J.B.: Glucose 6 phosphate deficiency glycogen storage diseases. *Pediatrics*, 29: 553, 1962.
140. MASON, H.H., SLY, G.E.: Blood lactic acid in liver glycogen disease. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 53: 145, 1943.
141. PERRET, C.I., HIPF, M.A., FREI, J.: "Spontaneous" lactic acidosis. *Helv. Med. Acta* 33: 16, 1966.
142. WORSLEY, H.E., BROOKFIELD, R.W., ELWOOD, J.S. et al.: Lactic acidosis with necrotizing encephalopathy in two sibs. *Arch. Dis. Child.* 40: 492, 1965.
143. CLAUSEN, S.W.: Anhidremic acidosis due to lactic acid. *Am. J. Dis. Child.*, 29: 761, 1925.
144. GOLDMAN, H.I., KARELITZ, D., SEITER, J.M. et al.: Acidosis in premature infant due to lactic acidosis. *Amer. J. Physiol.* 146: 194, 1949.
145. BLAIR, E., COWLY, A., TAIT, M.K.: Refractory septic shock in man. Role of lactate and pyruvate metabolism and acid-base balance in pro-gnosis. *Amer. Surg.* 31: 537, 1965.
146. REALMAN, A.S.: Lactic acidosis. Acid base and potassium homeostasis. *New York. Churchill - Livingstone*, 1978: 65 - 100.
147. TROWER, W.B., DARBY, T.D., ALDINGER, E.E. et al.: Studies in the relation - ship between sympatho-adrenal function, acid base derangements and ventricular contractil force. *Surg. Forum.* 10: 535, 1939.
148. WILDENTHAL, MIERZWIAK D.S., MEYERS, R.W. et al.: Effects of acute lactic acidosis on left ventricular performance. *Amer. J. Physiol.* 214: 1352, 1968.
149. THROWER, W.B., DARBY, T.D., ALDINGER, E.E.: Acid base derangements and myocardial contractility. *Arch. Surg.* 82: 56, 1961.
150. CAMPBELL, G.S., HOULE, D.B., CRISP, N.W. Jr. et al.: Depressed response to intravenous sympathicomimetic agents in human during acidosis. *Dis. Chest.* 33: 18, 1958.
151. BYRNE, J.J.: Current concepts shock, *New Engl. J. Med.* 275: 659, 1966.
152. PERETZ, D.I.: Current concepts in the pathogenesis and treatment of the shock syndrome. *Appl. Ther.* 9: 272, 1967.



153. BUSS, R.D.: Lactic acidosis. A review. *Marquette Med. Rev.* 31: 117, 1965.
154. SCHWARTZ, W.B., WATERS, W.C.: Lactate versus bicarbonate a reconsideration of the therapy of metabolic acidosis. *Am. J. Med.*: 831, 1962.
155. CECIL LDEB.: *Textbook of Medicine*. 12th edition. Philadelphia & London. WB Saunders, 1967, p. 767.
156. OSLER W.: *The principles and practice of medicine*. 7th Ed., p. 423. New York, 1910 D. Appleton Co.
157. CARY, W.E.: Massive dosis of alkali in cases impeding diabetic.
158. ROBIN, E.D., WILSON, R.J., BROMBERG, P.A.: Intracellular acid-base relation and intracellular buffer. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 92: 539, 1961.
159. DENNUG, H., TALBOT, J., EDWARDS, H. et al.: Effect of acidosis and alkalosis and capacity for work. *J. Clin. Invest.* 9: 601, 1931.
160. TURREL, E.S., ROBINSON, S.: The acid base equilibrium of the blood in exercise. *Am. J. Physiol.* 137: 742, 1942.
161. CANIZARO, P.C., PRAGER, M.D., SHIRES, G.T.: The infusion of Ringer's lactate solution during shock. *Am. J. Surg.* 122: 494 - 501, 1971.
162. BAUE, A.E., TRAGUS, E.T., et al.: Hemodynamic and metabolic effects of Ringer's lactate solution in hemorrhagic shock, *Ann. Surg.* 166: 29 - 38, 1967.
163. COHN C.: Sodium d-lactate tolerance as a test of hepatic function. *Arch. Intern. Med.* 70: 829, 1942.
164. TRIKLE, J.K., RUSH, B.F., EISEMAN, B.: Metabolism of lactate following major blood loss. *Surgery* 63: 782 - 787, 1968.
165. HARTMANN, A.D., 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-lactato. *J. Clin. Invest.* 11: 327, 1932.
166. HARTMANN, A.F., PERELEY, A.M., BASMAN, J. et al.: Further observation on the metabolism and the clinic uses of sodium lactate. *J. Pediat.* 13: 692, 1938.
167. STRAUSS, J., FINE, R.N., MEDINA, D.A., DONELL, G.N.: The use of THAM in the treatment of status asmaticus. *Pediatrics* 28: 655, 1966.
168. TOBIN, R.B.: Varying role of extracellular electrolytes in metabolic acidosis and alkalosis. *Amer. J. Physiol* 195: 685, 1958.
169. ADLER, S., REALMAN, A.S.: Intracellular acid base regulation. I the response of muscle cells to the changes in CO2 tension of extracellular bicarbonate concentration. *J. Clin. Invest.* 44: 8, 1965.
170. TRANQUADA, R. E., BERNSTEIN, S., GRANT, W. J.: Intravenous methylene blue in the therapy of lactic acidosis. *Arch. Intern. Med.* 114: 13, 1964.
171. TRANQUADA, R.E., BERNSTEIN, S., GRANT, W. J.: Methylene blue in the treatment of lactic acidosis. *Clin. Res.* 11: 230, 1963.
172. TARDASH, M.R., JACOBSON, L.B.: Vasodilator therapy of idiopathic lactic acidosis. *N. Eng. J. Med.* 293: 468 - 471, 1975.
173. BLACKSHEAR, P.J., Holloway, P.A., Albert, K.G. M.M.: The metabolic effects of sodium dichloroacetate in the starved rat. *Biochem. J.* 142: 279 - 268, 1974.
174. BLAKSHEAR, P.J., ALBERTI, K.G.M.M.: Metabolic interaction of dichloroacetate and insulin in experimental diabetic ketoacetosis. *Biochem J.* 146: 107 - 117, 1975.
175. ARIEFF, A.I., LEACH, W., LAZAROWITZ, V.: Treatment of experimental lactic acidosis with dichloroacetate (DCA). *Clin. Res.* 26: 410A (Abstract).
176. WHITEHOUS, S., COOPER, R.H., RANDLE, P.: Mechanism of activation of pyruvate dehydrogenase by dichloroacetate and other hallogenated carboxylic acids. *Biochem J.* 141: 761 - 714, 1947.
177. STACPOOLE, P.W., MOOR, G.W., KORN HAUSSER, D.M.: Toxicity of chronic dichloroacetate. *N. Eng. J. Med.*, 293: 468 - 471, 1975.
178. VAZIRI, N.D., NESS, R., WELLIKSON, L.: Bicarbonate buffered peritoneal dialysis an effective adjunct in the treatment of lactic acidosis. *Am. J. Med.* 67: 392 - 396, 1979.



# HIPERLACTEMIA Y ACIDOSIS LACTICA

## PRESENTACION DE ALGUNOS CASOS

Hernán Zuleta Carrasquilla, M. D.\*

### RESUMEN

Con el fin de fijar unos valores normales del lactato sanguíneo en nuestro medio, se sometieron 45 personas normales de ambos sexos en las condiciones requeridas para tal determinación con un resultado promedio de 1.32 mMol/L. De igual manera, un grupo de 54 pacientes en estado crítico por diversos estados patológicos recluidos en la unidad de cuidados intensivos de la Clínica Soma se sometieron a determinaciones de lactato, ionograma y gases arteriales con el fin de buscar síndromes de acidosis láctica. Se corroboró que en este tipo de pacientes es frecuente encontrar hiperlactemias de las cuales algunas conforman las condiciones de acidosis láctica. En este sentido, los siguientes datos de laboratorio se tomaron como base para el diagnóstico clínico:

Hiperlactemias de más de 2 mMol/L, bicarbonato estándar de menos de 20 mMol/L, brecha de aniones por encima de 15 mMol/L, y pH de menos de 7.37.

Los datos de saturación de oxígeno en la sangre arterial no fueron muy significativos en el sentido de que en muchos estados de hipoxia no encontramos lactacidosis. Se destaca la importancia de medir el ión lactato para un estudio más completo del equilibrio ácido-base en virtud de la gravedad en el pronóstico de posibles lactacidosis.

### Materiales y Métodos.

Con el propósito de buscar hiperlactemia y/o acidosis lácticas se estudiaron 54 pacientes en su gran mayoría en estado crítico, que estaban recluidos en las salas de cuida-

dos intensivos de la Clínica Soma de Medellín (Colombia). Se practicaron los siguientes exámenes: Determinaciones de lactato, ionograma y gases arteriales. La mayor parte de los pacientes eran politraumatizados, algunos en estado de shock, y otro grupo con diversas patologías. Con el fin de tener un valor normal de lactato en nuestro medio, se sometieron 45 personas adultas, 39 de sexo masculino y 6 de sexo femenino en condiciones normales, con reposo previo de 20 a 30 minutos, sin estasis venosa.

Las determinaciones de Lactato se hicieron por los métodos de Guttman y Eahlefeld (1) y Noll (2) basados en una reacción enzimática en la que el lactato + NAD catalizado por la dehidrogenasa láctica, se convierte en piruvato y NADH + H<sup>+</sup>. El NADH producido es proporcional a la concentración del lactato. Las lecturas se hicieron en un Fotoclorímetro Clinicon 4010 en la zona ultravioleta de 340 nanómetros de longitud de onda, con cubeta de 1 cm de espesor al paso de la luz. Los resultados se dieron en mMol/L (1 mMol/L = 1 mg<sup>o</sup>/o). El Potasio y el Sodio se determinaron por fotometría de llama, en un aparato Corning 430. El Cloro se midió por titrimetría según el método de Schales and Schales (3). El bicarbonato y demás

\* Exdirector del Laboratorio Clínico de los hospitales Universitarios de Cali y San Vicente de Medellín. Actual director del Laboratorio de Urgencias de la Clínica Soma de Medellín.



datos como pH, pCO<sub>2</sub> y exceso de bases se midieron en un aparato de Gases Arteriales Corning 165/2. La saturación de oxígeno se calculó por el nomograma de Severinhaus (4). Asimismo, el bicarbonato estándar, el exceso de bases, el CO<sub>2</sub> total se calcularon según el nomograma de Seggaard-Andersen (5). Las muestras de sangre se tomaron por punción arterial según las técnicas convencionales. Se usó heparina como anticoagulante y se hizo desproteinización inmediata de parte de la muestra para la determinación del Lactato.

## RESULTADOS

Los sujetos normales nos dieron una cifra del lactato promedio de 1,32 mMol/L con un valor mínimo de 0.72 mMol/L y máximo de 1.89 mMol/L.

Entre los 54 pacientes estudiados se descartaron 20 porque en el momento de hacer los exámenes ya estaban en el curso de una terapia apropiada como bicarbonatoterapia u oxigenoterapia que como es natural interferían en los resultados. De los 34 pacientes restantes, 13 conformaban un grupo de politraumatizados y 21 casos de diversas patologías como sepsis, infarto del miocardio, insuficiencia respiratoria, enfisema pulmonar, edema pulmonar, diabetes no cetogénica, cirrosis, neurosis, etc. (ver tabla 1 para el primer grupo y tabla 2 para el segundo grupo donde podremos ver los resultados de los datos más importantes para el diagnóstico.

TABLA 1

DATOS DE LABORATORIO EN POLITRAUMATIZADOS

CASO	LACTATO mMol/L	pH	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> mMol/L	ANION GAP	pCO <sub>2</sub> mm Hg	B. E. mMol/L	OXIGENO Satur. %	COMENTARIOS
1	1.10	7.431	13	16	19	- 7	98	Oxigenoterapia Recibia Bicarbonato
2	1.84	7.360	19	19	34	- 5	82	
3	1.78	7.405	27	12	45	+ 3	99	Trauma de tórax Respirador - O <sub>2</sub>
4	2.74	7.555	27	15	32	+ 7	97	Respirador - O <sub>2</sub> Bicarbonato
5	2.33	7.470	24	16	34	+ 1	92	
6	5.60	7.432	15	18	23	- 6	80	Respirador
7	3.56	7.383	11	21	19	- 10	91	Estuporoso
8	2.00	7.537	33	12	36	+ 11	92	Bicarbonato Terapia
9	2.40	7.656	24	15	22	+ 6	95	Trauma cerebral
10	2.99	7.400	23	18	38	0	95	Respirador O <sub>2</sub> Bicarbonato
11	2.65	7.450	18	20	26	- 5	83	
12	1.70	7.563	23	11	25	- 4	94	Trauma craneano Parkinson
13	1.60	7.492	23	17	31	+ 2	93	

TABLA 2

LACTATOS EN DIVERSOS ESTADOS PATOLOGICOS

CASO	LACTATOS mMol/L	pH	pCO <sub>2</sub> mmHg	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> mMol/L	B. E. mMol/L	OXIGENO Sat %	ANION GAP	COMENTARIOS
1	2.95	7.407	30	18	- 4	98	11	Peritonitis
2	0.90	7.443	31	21	- 2	91	17	Peritonitis, septicemia Posthepatitis
3	1.50	7.431	35	22	- 1	99	29	Pancreatitis, Oxígeno Bicarbonato
4	5	7.128	55	18	- 12	55	24	Coma diabético
5	7.4	6.904	71	12	- 18	22	32	Caso anterior, al morir
6	12.2	7.023	26	6	- 23	80	14	Shock quirúrgico en día séptico. Oxígeno
7	2.6	7.600	36	33	+ 17	85	16	Enfisema. Recibiendo Bicarbonato
8	4.7	7.418	27	17	- 5	54	20	Paro respiratorio quirúrgico. Respirador
9	1.35	7.368	50	28	+ 2	71	13	Paro respiratorio corto.
10	3	7.360	44	25	0	88	12	Edema pulmonar Respirador. Oxígeno.
11	1	7.328	41	22	- 2	60	33	Enfisema. Respirador
12	4.4	7.360	32	18	- 6	85	15	Enfisema. Con Oxígeno Terapia
13	1.8	7.453	30	20	- 2	93	17	Enfisema Con oximetoterapia
14	5.1	7.370	35	20	- 8	66	25	Infarto Cardíaco
15	6.7	7.434	32	21	- 2	99	12	Infarto Cardíaco. Oximetoterapia.
16	4	7.546	28	23	- 3	88	16	Infarto cardíaco Bicarbonatoterapia.
17	1.4	7.471	32	23	+ 1	90	11	Post - Infarto Cardíaco
18	3	7.570	24	23	+ 2	99	20	Accidente Cerebrovascular
19	3.5	7.470	32	24	+ 1	98	11	Absceso cerebral Craneotomizado
20	2.7	7.490	40	18	- 11	94	20	Neurosis en tratamiento
21	2.2	7.354	24	21	1	90	15	Cirrosis. Hemorragia Gastrointestinal

## DISCUSION

Con este trabajo no tratamos de descubrir casos no descritos como acidosis lácticas en virtud de la relativamente poca cantidad de pacientes, y desde luego, se trata de una investigación en proceso de ampliarse en el futuro.

Lo primero que nos propusimos fue la de fijar cifras normales en nuestro medio, y lo segundo fue el de lanzar un criterio clínico patológico para el diagnóstico de la acidosis láctica, en virtud de la disparidad de criterios que examinamos en la primera parte de este trabajo (Parte I - Revisión del Tema).

Es obvio que no se puede hablar de acidosis láctica sin una buena determinación del ión lactato con resultados altos, y en este sentido nos hemos atenido al criterio de Wise y Chapman (6) quienes consideran anormales lactatos de más de 2 mMol/L.

En nuestro estudio de los 13 pacientes politraumatizados, 7 tenían hiperlactemia, y de los 21 de diversas patologías, 15 eran hiperlactémicos. Ahora bien, como no basta para hablar de acidosis láctica el solo dato de hiperlactemia, debemos examinar otros parámetros. El segundo dato debería ser el de un pH menos de 7.37 según el criterio de Wise y Chapman, hemos encontrado en nuestro estudio que en



el grupo de politraumatizados hiperlactémicos (7 casos) ninguno exhibía acidemia, es decir, pH de menos de 7.37. Esto se podría explicar porque la casi totalidad (6 casos) presentaban signos claros de hiperventilación pulmonar con pCO<sub>2</sub> francamente disminuida lo que clásicamente constituye un mecanismo compensatorio fisiológico que lleva a la normalización de pH y aun a estados de alcalosis respiratoria. Esto ya había sido señalado en otros trabajos (7). Del grupo de diversas patologías con hiperlactemia (15 casos) 6 solamente presentaban datos de pH por debajo de 7.37, y en este mismo grupo 6 casos estaban en hiperventilación comprobada, de manera que igualmente no exhibían acidemia como en el primer grupo.

Es bueno recordar que según la terminología del equilibrio ácido-base el término acidemia significa acidosis descompensada, en tanto que una acidosis compensada puede presentarse con valores de pH hasta de 7.399 y en este sentido en el resto de nuestros casos de hiperlactemia podría ser acidosis lácticas compensadas.

Es necesario buscar otros parámetros que corroboren el estado de acidosis láctica. Estos son: a) cifras de bicarbonato disminuidos, b) iones no determinados ("anion gap") elevados.

A este respecto en nuestro trabajo de los 7 casos de politraumatizados hiperlactémicos, 3 tenían bajas notables de bicarbonato y 5 alzas de iones indeterminados. Y en el grupo de patologías diversas de 15 pacientes hiperlactémicos 12 tenían bajos valores de bicarbonato y 7 aumentos del "ión gap". Los datos de saturación de oxígeno no tuvieron mucha significación, pues en el grupo de politraumatizados sólo en dos casos de siete hiperlactémicos exhibían cifras de mala saturación del oxígeno y del grupo patologías varias, 5 de 15 hiperlactémicos tenían deficiente saturación de oxígeno. Esto corrobora lo que se dijo en la primera parte (Revisión del tema) que no siempre que hay hipoxia se produce lactacidemia (8). A propósito, en nuestro estudio hay tres casos de enfisema pulmonar con hipoxia y sólo 1 de estos tenía lactacidosis. No discutimos lo referente a "exceso de bases" pues de hecho marcha paralela con los datos de bicarbonato, sobre todo con "bicarbonato estándar".

## CONCLUSIONES

Por los resultados de este estudio enfocados más que todo hacia un criterio de diagnóstico por los datos del laboratorio podemos lanzar las siguientes conclusiones: 1) Es útil la determinación del ión lactato dentro del ionograma y gases arteriales para un estudio más completo del equilibrio ácido-base; 2) Un aumento del ión lactato como dato único nos habla de hiperlactemia pero no de lactacidemia en todos los casos. 3) Los datos de pH más aumento del

lactato no siempre marchan paralelos en la lactacidosis y por lo tanto es útil cuando está disminuido, pero no descarta la posibilidad de una acidosis láctica cuando están normales. 4) Los datos de laboratorio referentes a bicarbonato bajo, exceso de bases negativo (mejor déficit de bases) y aumento de "anión gap", son necesarios en la conformación de un buen diagnóstico y control de la acidosis láctica.

A propósito del "anión gap" término norteamericano que podría traducirse como "brecha de aniones" y que se refiere concretamente a un grupo de aniones llamados no determinados entre los que están: ketoácidos, ácido láctico, etc. No determinados no por negligencia sino por dificultad tecnológica en su determinación, bien pudiéramos decir para concluir que si agregamos lactato en el ionograma estamos "rompiendo la brecha".

## SUMMARY

In order to state normal concentration of blood lactate we have done determinations in 45 normal males and females subjects in rest conditions and in venous blood without stasis.

We have found 1,32 mMol/L of average value. In similar way looking for high concentrations in blood lactate and possible lactic acidosis we have studied 54 critic patients in the intensive care unit of the Clínica Soma (Medellín). Ionogram and arterial gases have been determined. The patients had diverse pathological states such as trauma, coronary infarction, diabetes, severe sepsis and pulmonary insufficiency, etc. In 22 of 34 patients we found blood lactate concentrations over 2 mMol/L, but only 19 patients had blood "standard" bicarbonate under 20 mEq/L; 6 patients, with low pH under 7.37 and 20 patients with high values of anion gap. This a preliminar study to find out lactic acidosis in our hospital but we have stressed: a) Is very important blood lactate determinations in acid base studies. b) The low values of pH under 7.37 is not frequent. c) Standard bicarbonate and anion gap helps in the sure lactic acidosis diagnosis.

## AGRADECIMIENTOS

Se agradece la colaboración del personal científico del laboratorio de urgencias de la Clínica Soma de Medellín y a los Laboratorios Boehringer - Mannheim, por el suministro de reactivos para la determinación del lactato.



## REFERENCIAS

1. GUTTMAN, I., EAHLEFELD, L.: L (+) Lactate determination with lactate dehydrogenase and NAD. In *Methods of Enzymatic Analysis*, 3 H.U. Bergmeyer, Ed. Academic Press, New York, N. Y., 1974, p. 1464.
2. NOLL, F.: En H. U. Bergmeyer: *Nethoden der enzymatischen Analyse*. 3d. Edition. Tommo II, Variag Chemie Weinheim, 1974, p. 1521.
3. SCHALES, O. and SCHALES, S.: Chloride determination by titrimetric method with mercuric nitrate, in biological fluids. *J. Biol. Chem*, 140: 879, 1941.
4. SEVERINGHAUS, J. W.: PO<sub>2</sub> Saturation %/o Nomogram for whole blood. Corretion for temperature and pH. Radiometer A/S, Copenhagen, NV. Denmark, 1965.
5. SIGGAARD-ANDERSEN, O.: Blood acid-base alignment nomogram. Scals for pH, PCO<sub>2</sub>, base excess of whole blood of different hemoglobin concentration plasma bicarbonate and plasma total CO<sub>2</sub>. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 15: 211 - 217, 1963.
6. WISE, P. H., CHAPMANN, N.: Phenphormin and lactic acidosis. *Brit. Med. J.* 6001: 70, 1976.
7. KREISBER, W. E.: Lactate homeostasis and lactic acidosis. *Ann. Intern. Med*, 92 (Part 1): 227 - 237, 1980.
8. SPINETTI - BERTI, M.: *Manual de Bioquímica*. Segunda edición. Editorial Científico Médica, 1954.

# LABORATORIO DE ALERGLOGIA LTDA

EDIFICIO RUAMADOR

Calle 54 No. 46 - 74 - Consultorio 201

Teléfonos: 45 80 67 y 42 29 00

Dr. FERNANDO MONTOYA M.

Lic. MARIA ELENA SANCHEZ V.



# DROGAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES POR HONGOS

## ALGUNOS ASPECTOS SOBRESALIENTES

Fernando Montoya Maya, M.D.\*

### INTRODUCCION

El espectro de las enfermedades micóticas se ha ensanchado considerablemente y es de esperar la descripción de nuevas infecciones oportunistas por hongos; también se ha visto la ampliación del arsenal terapéutico disponible para combatir estas infecciones y se investiga actualmente en el desarrollo de nuevas drogas. Por esas razones, se escribe este comentario sobre drogas antimicóticas.

### ORIGEN DE LOS ANTIMICOTICOS

Los antimicrobianos disponibles actualmente, incluidos los antimicóticos, se obtienen de tres fuentes: NATURAL, SEMISINTETICA y SINTETICA (1). Los de origen natural son elaborados por dos grupos de microorganismos: las bacterias filamentosas y los hongos. Estos productos se conocen con el nombre de ANTIBIOTICOS y su actividad puede ser sobre virus, hongos o bacterias. Se dispone pues de antibióticos antimicóticos, antivirales, antibacterianos y aun antineoplásicos. Específicamente, los antibióticos antimicóticos del grupo POLIENO son producidos por bacterias filamentosas del género STREPTOMYCES; en tanto que el antibiótico denominado GRISEOFULVINA es producto de un hongo del género PENICILLIUM. Las especies de Streptomyces y Penicillium productoras de los antibióticos actualmente disponibles en Colombia son las siguientes:

El *Streptomyces nodosus* elabora la anfotericina; el *S. noursei*, la nistatina, el *S. griseus*, la candidicina y el *Penicillium griseofulvum*, la griseofulvina.

Los antimicrobianos SEMISINTETICOS, son aquellos en

cuya elaboración intervienen los microorganismos antes mencionados, pero luego el hombre por medios químicos modifica parcialmente la molécula original, por introducción o remoción de algunos radicales. De éstos se han producido varios en el grupo de los polienos, pero el único con ventajas clínicas, aun en plano meramente experimental, ha sido el METIL ESTER DE ANFOTERICINA B.

Los antimicrobianos SINTETICOS son de elaboración química total y muy frecuentemente se les da el nombre de QUIMIOTERAPICOS. A este grupo pertenecen la 5-fluorocitosina, el diiodohidroquin, el ácido undecilénico y sus sales, la butilfenamina, el tiabenzazol, el diamtazol, las sulfas, el tolnaftato, el clotrimazol, el miconazole y el keto-konazole (estos tres últimos pertenecientes al grupo químico de los IMIDAZOLES). En este grupo están centradas actualmente las perspectivas de obtener los mejores antimicóticos que sean, al tiempo, los más inocuos para el huésped.

### TOXICIDAD SELECTIVA

El armamentarium antifúngico moderno es realmente exiguo si se lo compara con el antibacteriano. Esto podría explicarse por la dificultad de encontrar sustancias con la suficiente toxicidad selectiva por los hongos, dadas las simi-

\* Profesor Departamento de Microbiología y Parasitología Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.



litudes morfológicas y fisiológicas entre las células micóticas y las de los mamíferos. Las dos estructuras de los hongos contra las que es más factible desarrollar drogas selectivamente tóxicas sería la pared y la membrana celular: la primera por ser una estructura de la cual carecemos los mamíferos y la segunda por su alto contenido en esteroides, especialmente ergosterol, lo que la convierte en una estructura parcialmente diferente de la membrana celular de los mamíferos y muy diferente de la de las bacterias, las cuales carecen de esteroides en su membrana (exceptuando los micoplasmas). Sólo los antibióticos del grupo de los polienos y los quimioterápicos del grupo de los imidazoles pueden modificar la membrana celular de los hongos, bien sea por unirse al ergosterol o por alterar su metabolismo llevando, en última instancia, a un incremento de la permeabilidad de la membrana celular. Se han ensayado algunos antimicóticos (las polioxinas) que lesionarían la pared celular inhibiendo específicamente la quitina sintetasa, pero, hasta ahora, sin ninguna implicación clínica; este campo es una reserva para futuras investigaciones (2).

Con referencia a los tres tipos de antimicrobianos analizados anteriormente, es conveniente mencionar que no todos los antimicóticos son antibióticos, ni todos los antibióticos son antimicóticos.

### FUNGISTÁTICO vs. FUNGICIDA

Es importante analizar a continuación, los conceptos de fungistático y fungicida.

Un antimicrobiano es **fungicida** cuando daña en forma irreversible al hongo sin que para ello tenga que intervenir necesariamente el sistema inmunológico del huésped. En contraste, una droga **fungistática** sólo bloquea la multiplicación del hongo, sin producirle un daño irreversible y para que sea efectiva *in vivo*, erradicando completamente al hongo, se requiere la intervención de los mecanismos inmunológicos del huésped. De ahí la recaída, tarde o temprano, del paciente que sufre una micosis con alteración importante de sus mecanismos defensivos y se le suministra un fungistático; sus síntomas estarán controlados sólo mientras reciba la droga. *In vitro*, dependiendo de la dosis, todos los antimicóticos actualmente disponibles pueden comportarse como fungicidas; *in vivo*, en cambio, por problemas de toxicidad, unión a proteínas séricas, dificultad de penetración a los tejidos, déficit en el poder de penetración a la célula micótica o rápido catabolismo de las drogas, sólo tendremos de **bajo** o **alto** poder fungistático. El **Ketokonazole**, el más nuevo de los imidazoles de uso clínico, sería el **fungistático** más potente disponible en la actualidad.

### AMPLITUD DEL ESPECTRO:

Dependiendo del número de géneros y especies de hongos

sobre los cuales pueden actuar los antimicóticos se clasifican de la siguiente manera: **AMPLIO ESPECTRO**, **ESPECTRO INTERMEDIO** y **ESPECTRO REDUCIDO**.

Los polienos y los imidazoles son característicamente de amplio espectro (3). La griseofulvina es de espectro reducido (sólo dermatofitos). El tiabendazol lo catalogaríamos como de espectro intermedio por su acción sobre *Histoplasma*, *Fonseca* y *Dermatofitos* (4). Los factores que determinan el espectro de acción de los antimicóticos aún se desconocen, pero su amplitud podría depender de la difusibilidad del producto a través de la superficie micótica, de la necesidad de transformarse en otro metabolito antes de ejercer su efecto contra el hongo o de la rápida degradación del producto por los sistemas enzimáticos del mismo.

### RESISTENCIA Y POTENCIACION:

Es necesario que nos refiramos a continuación a los fenómenos de **RESISTENCIA** y **POTENCIACION** en terapia antimicótica. Es afortunado el hecho de la baja resistencia a los antimicóticos, si se exceptúa el caso de la 5-fluorocitosina. Se desconoce la razón de esto, pero podría especularse sobre la inexistencia en los hongos de los fenómenos de **CONJUGACION** y **TRANSDUCCION**, bastante conocidos en las bacterias, los cuales posibilitan que una resistencia individual se convierta en un fenómeno colectivo. Otro aspecto a analizar respecto a la resistencia es el que se refiere a su evaluación *in vitro*. También en forma contraria a lo que ocurre en las bacterias las pruebas de sensibilidad (antibiogramas) no se correlacionan adecuadamente con la respuesta clínica del paciente. De ahí la poca importancia médica de las mismas (5). Respecto al fenómeno de **POTENCIACION** es necesario explicar el concepto de **SINERGISMO**, dada su importancia en la terapia antimicrobiana. Se habla de Sinergismo cuando los efectos obtenidos por la asociación de dos o más productos son mayores que los obtenidos por la administración de los agentes individuales. Se trata de un verdadero efecto multiplicativo. Este fenómeno se evidencia en los antimicóticos cuando se asocian los polienos con un producto que actúe a nivel intracelular (6). Los primeros por su poder permeabilizante de membranas permitirían un mayor ingreso del segundo producto a la célula. La gran ventaja clínica de esta asociación es que permite utilizar dosis subterapéuticas de los polienos, disminuyendo así sus conocidos efectos tóxicos. En segundo lugar, posibilita emplear sustancias que aisladamente, por no poder penetrar a la célula del hongo, no tendrían ninguna acción antifúngica; este es el caso de la rifampicina, las tetraciclinas y el trimetoprim-sulfa, que usados aisladamente carecen de efecto antimicótico, exceptuándose el trimetoprim-sulfa, en el caso específico del *P. brasiliensis*.



## FORMAS DE EMPLEO:

Los antimicóticos se pueden emplear SISTEMICA o LOCALMENTE; la administración local también se llama TOPICA. Los de uso sistémico son los que se pueden distribuir por la mayoría de los tejidos del individuo independientemente de que su administración se haga por vía parenteral, como es el caso de la **anfotericina B** y del **miconazole**, u oral como la **griseofulvina**, el **ketokonazole**, la **5-fluorocitosina**, el **diyodohidroxiquin**, el **tiabendazol** y las **sulfas** los cuales se absorben del tubo digestivo y se distribuyen por todos los tejidos. Los de uso TOPICO local, son los que actúan solamente en el sitio de la aplicación, la cual se hace a nivel de tegumentos (piel o mucosas). La **anfotericina B** podría comportarse como agente tóxico, lo mismo que la **nistatina**, la **candidicina**, la **pimaricina** (muy utilizada en otros países en forma de solución oftálmica para el tratamiento de queratitis micóticas) y los siguientes quimioterápicos: imidazoles, ácido undecilénico, butilfenamina, diamtazol, tolinaftato y aun la 5-fluorocitosina (utilizada en el tratamiento local de la cromomycosis).

## MACROLIDOS POLIENOS:

La **anfotericina B**, la **nistatina**, la **candidicina** y la **pimaricina**, tienen el común denominador de pertenecer al grupo químico de los **macrólidos polienos** que se caracterizan por tener un cierto número de enlaces dobles conjugados y un anillo de lactona. Además, es típica su baja hidrosolubilidad, su escasa absorción intestinal y su ineffectividad en dermatofitosis y en pitiriasis versicolor. Su espectro antimicrobiano cubre, además de hongos, algunas bacterias como los micoplasmas dado su alto contenido en colesterol y algunos protozoos como amibas de vida libre, leishmanias y otros. El metil éster de anfoterina B dada su gran hidrosolubilidad, puede ejercer un efecto antiviral en virus envueltos como herpes I y II, Virus de la estomatitis vesicular, virus sindbis y el virus de la vaccinia (7).

Además de estas acciones antimicrobianas ejercidas por los polienos, se han descrito otros efectos, especialmente con la **anfotericina B**, como por ejemplo la potenciación que ejerce en la producción de interferón inducida por Poli I - Poli C (8), el efecto potenciador de drogas antineoplásicas e incluso el efecto inmunoestimulante que han referido algunos autores; otros, por el contrario, han demostrado un efecto inmunodepresor cuando el uso se prolonga.

## NOMBRES GENERICOS Y COMERCIALES:

Consignamos a continuación los nombres genéricos y comerciales de los antimicóticos disponibles en Colombia:

## NOMBRE GENERICO

## NOMBRE COMERCIAL

Anfotericina B	Fungizon
Nistatina	Micostatín
Candidicina	Micocetina
Griseofulvina	Griseofulvina, Grisovin, Fulcin
Acido undecilénico	Undecynol
Butilfenamina	Micofix
Diamtazol	Atelor
Clotrimazol	Canesten - Lotrimin - Micosan
Diyodohidroxiquin	Diyodohidroxiquin - Diodoquin
Miconazole, nitrato	Daktarin, Gyno-Daktarin
Tiabendazol	Mintezol
Tolnaftato	Tinaderm
Sulfas (incluido trimetoprim-sulfa)	Madribón, Kiron, Gantrisin, Gantanol, Bactrim, Septrin, etc.

## APLICACIONES:

El tolinaftato, la butilfenamina y el diamtazol son eficaces frente a dermatofitosis y pitiriasis versicolor. El ácido undecilénico sólo en dermatofitosis. El miconazole y el clotrimazol en dermatofitosis, pitiriasis versicolor, candidiasis tegumentaria e incluso tricomoniasis y algunas infecciones por bacterias gram positivas. El diyodohidroxiquin ha demostrado su efectividad, administrado sistémicamente, en pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica y en forma tópica asociado con esteroides (Locortén Vioformo) en el manejo de dermatofitosis muy inflamatorias; se desconoce su mecanismo de acción. El tiabendazol fue uno de los primeros imidazoles a los que se les demostró efecto antifúngico; su utilidad clínica en dermatofitosis y en cromomycosis está comprobada (9). Su mecanismo de acción al parecer es muy diferente al de los imidazoles modernos. Inhibiría la síntesis de ATP por trastornos en la cadena de electrones (10). El clotrimazole y el miconazole han demostrado su mayor efectividad en el tratamiento de las dermatofitosis y de la pitiriasis versicolor al compararlos con el tolinaftato y el ácido undecilénico. Cada vez parece más aceptada la mayor efectividad de los imidazoles frente a los polienos en las candidiasis tegumentarias.

Un grupo de ácidos orgánicos, tales como el ácido salicílico y el ácido benzoico y la sustancia inorgánica sulfuro de selenio (selsun) se han venido utilizando como **queratolíticos** en el manejo de las micosis superficiales. Sin embargo, **in vitro**, se les ha demostrado capacidad fungistática por un mecanismo de acción desconocido.

Las perspectivas futuras en el tratamiento de las enfermedades por hongos son: lograr obtener sustancias con el mínimo de toxicidad, el mayor efecto antimicrobiano, preferiblemente de administración oral y por cortos períodos de tiempo.



## REFERENCIAS

1. JAWETZ, et al. **Quimioterapia antimicrobiana**. Manual de Microbiología Médica. Cap. 10 6a. ed. El Manual Moderno. Méjico. Págs. 123 - 150, 1975.
2. DEACON, J.W. **Prevention and control of fungal growth**. En Introduction to Modern Mycology. Cap. 14. 1a. ed. Blackwell Scientific Publications. Oxford. Págs. 176 - 186, 1980.
3. Editorial. **Amphotericin B. New perspectives**. Arch. Intern. Med. 140: 470, 1980.
4. BATTISTINI, F., et al. **Clinical antifungal activity of thiabendazole**. Arch. Dermat. 109: 695 - 699, 1974.
5. MERZ, W.G. **Susceptibility testing and antifungal agents**. Clin. Microbiol. Newsletter. 2 (8): 1, 1980.
6. ROSELLE, G.A. and KAUFFMAN, C. **Amphotericin B and 5-fluorocytosine: Effects on cell-mediated Immunity**. Clin. Exp. Immunol. 40: 186, 1980. 0.
7. JORDAN, G. and SEET, E. **Antiviral effects of amphotericin B methyl ester**. Antimicrob. Agents Chemother. 13: 199, 1978.
8. BORDEN, E. et al. **Mechanistic studies of polyene enhancement of interferon production by polyribonucleosinic - Polyribocytidylic acid**. Antimicrob. Agents Chemother. 13: 159, 1978.
9. SUBBARATNAN, S. and MILLER, N.G. **Comparative study of the effect of thiabendazole and fungizone on Histoplasma capsulatum in macrophages**. Sabouraudia 17: 331, 1980.
10. ALLEN, P. and GOTTLIEB, D. **Mechanism of action of fungicide thiabendazole, 2-(4-thiazolyl) benzimidazole**. App. Microbiol. 20: 919, 1970.



**Laboratorio  
Clínico Hematológico**

**Hematología  
Bioquímica  
Microbiología  
Inmunología**

Nueva Dirección: Calle 58 (Av. Oriental) No. 50A - 72 — Tel. 54 77 77 — Medellín - Colombia