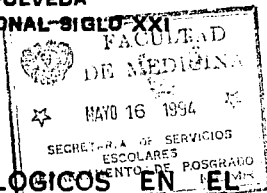


11224 N-1  
2E



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"BERNARDO SEPULVEDA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL-SIGLO XXI



**CAMBIOS HISTOPATOLOGICOS EN EL**  
PULMON, CORAZON, HIGADO Y RINONES  
DE ROEDORES POSTERIOR A LA INSTILA-  
CION ENDOVENOSA DE HIDROXIDO DE  
SODIO AL O. 1 N

**TESIS DE POSGRADO**

**CURSO DE ESPECIALIZACION EN**

**MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO**

**P R E S E N T A :**

**DR. MARCO ANTONIO LEON GUTIERREZ**



**IMSS**

Asesores: Dra. Rocío Alvarado Díez  
Dr. Manuel Díaz de León Ponce  
Dr. Jesús Aguirre García

MEXICO, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1994



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

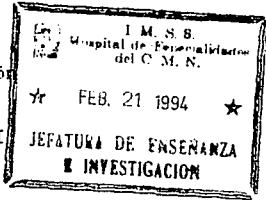
### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

*Wah*

Dr. Niels WacherRodarte  
Jefe de Enseñanza e Investigación  
Hospital de Especialidades  
"Dr. Bernardo Sepúlveda"  
Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dr. Manuel Díaz de León Ponce.  
Profesor Titular del Curso de Especialización  
en Medicina del Enfermo en Estado Crítico  
Hospital de Especialidades del Centro Médico  
Nacional Siglo XXI.

Dr. Jorge A. Castañón González  
Jefe de Unidad de Cuidados Intensivos  
y Medicina Crítica del Hospital de  
Especialidades del Centro Médico Nacional  
Siglo XXI.

## AGRADECIMIENTOS

A mi madre Ma. de Lourdes:

.Por su cariño y apoyo de toda la vida.

A mi esposa Rosario y mis hijos Nancy y Erick:

.Por su cariño, apoyo y comprensión.

.Por haberme concedido el tiempo que debí compartir con ustedes para lograr mi superación.

.Por ser el estímulo que me impulsó para continuar en los momentos más difíciles.

A mis suegros:

Sr. Gabriel y Sra. Ma. de los Angeles

.Por su apoyo incondicional, ya que sin él no habría podido lograr mi meta profesional.

A mis Profesores:

Dr. Manuel Díaz de León Ponce  
Dr. Jorge A. Castañón González

A todos los médicos adscritos de la Unidad de  
Cuidados  
Intensivos y Medicina Crítica del Hospital de  
Especialidades  
del Centro Medico nacional Siglo XXI.

A la Dra. Rocío Alvarado D.

Por su confianza y asesoría para la realización  
de este trabajo

Al Dr. Jesús Aguirre G.  
Jefe del Servicio de Anatomía Patológica  
del Hospital de Especialidades del Centro  
Médico Nacional Siglo XXI.

Por su colaboración para la realización del  
presente trabajo.

Gracias al enfermo que dadas sus condiciones,  
de gavedad nos impulsó día con día a  
incrementar nuestro conocimiento y ofrecerle  
así una nueva esperanza.....

CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN EL PULMON, CORAZON,  
HIGADO Y RINON DE ROEDORES, POSTERIOR A LA  
INSTILACION ENDOVENOSA DE HIDROXIDO DE SODIO AL  
0.1 N



## INDICE

	Pág.
Introducción	1
Antecedentes	3
Objetivo	11
Material y Método	12
Resultados	15
Gráficas	18
Discusión	24
Conclusión	27
Bibliografía	28

## INTRODUCCION

En el paciente en estado crítico, la hipoperfusión es un evento frecuente que se asocia a alteraciones en el metabolismo y en la utilización del oxígeno, con la consecuente disminución en la producción de fosfatos de alta energía, ya que de un metabolismo predominantemente aeróbico se pasa a un anaeróbico con la producción excesiva de ácidos que al acumularse a nivel plasmático alteran el equilibrio ácido - base produciéndose acidosis metabólica.

El bicarbonato de sodio se ha utilizado en forma rutinaria para la corrección farmacológica de la cidosis metabólica, a pesar de que se han demostrado efectos deletéreos.

En la búsqueda de otras alternativas terapéuticas se han utilizado el Carbicab, el

TRIS ó THAM y el Dicloroacetato con resultados prometedores, pero debido a que su adquisición no es fácil en nuestro medio y pensando en un compuesto de fácil adquisición sin los efectos adversos del bicarbonato decidimos estudiar el Hidróxido de sodio al 0.1 N, el cual es un álcali que en su reacción con los ácidos no produce CO<sub>2</sub>, lo que es una ventaja terapéutica para la corrección de la acidosis metabólica. (1, 4, 8, 10, 12, 13, 14).

## ANTECEDENTES

En condiciones metabólicas basales se producen continuamente ácidos a pesar de la adición de cerca de 20,000 mmol de ácido carbónico y 80 mmol de ácidos no volátiles a los líquidos corporales, la concentración de hidrogeniones libres en estos líquidos permanece fija dentro de límites estrechos, (22).

El pH extracelular se sitúa en condiciones normales entre 7.35 y 7.45 lo que equivale a una concentración de hidrogeniones de 45 a 35 mmol/l, el pH del líquido intracelular no se puede determinar con precisión, pero la mayoría de los métodos sugieren un pH intracelular medio de 6.9. (23).

La respuesta inmediata a los cambios bruscos del pH originan la activación de los sistemas amortiguadores o buffer del organismo formado

por las proteínas, los fosfatos y la hemoglobina los cuales son capaces de captar o liberar protones instantáneamente en respuesta a las modificaciones agudas de la concentración de hidrogeniones de los líquidos corporales ya que finalmente la regulación final del pH dependerá de los pulmones y riñones.

El principal producto del metabolismo es el dióxido de carbono equivalente al ácido carbónico potencial y cuya concentración es cercana a 1.2 mmol/l (  $POC_2 = 40$  mmHg :  $KPa = 5.3$  ).

De tal forma que no existe cambio neto en la composición de los líquidos corporales ya que el  $CO_2$  excretado por los pulmones es igual al  $CO_2$  producido por las células. (22).

Cuando el metabolismo produce un ácido no volátil los protones son extraídos en forma rápida. En el líquido extracelular el bicarbonato de sodio es convertido en agua y dióxido de carbono el cual es excretado por los pulmones. (23).

La capacidad amortiguadora total de los líquidos corporales es de 15 mmol/kg de peso, por lo tanto la velocidad para depletar por completo estos sistemas (amortiguadores) serían en 10 ó 20 días, si no fuera por la capacidad del riñón para eliminar protones del organismo a través de la orina regenerando de este modo el bicarbonato y la capacidad amortiguadora de las células. (22).

La principal fuente de ácidos no volátiles es el metabolismo de la metionina y la cistina presentes en las proteínas de la dieta que producen ácido sulfúrico, otras fuentes adicionales son la combustión incompleta de los carbohidratos y grasas que producen ácidos orgánicos, el metabolismo de los compuestos fosforados inorgánicos.

La acidosis metabólica está causada por uno de los siguientes tres mecanismos:

- 1) Excesiva producción de ácidos no volátiles
- 2) Disminución de la excreción de ácidos por el riñón.
- 3) Por pérdida de álcalis.

La acidosis metabólica se clasifica de acuerdo al patrón electrolítico en suero (anión gap ó brecha aniónica) cuya fórmula es:  $\text{anión gap} = \text{Na}^+ - (\text{HCO}_3^- + \text{CL}^-)$  con un valor normal de (12).

De esta forma la clasificación de acuerdo al anión gap es : acidosis metabólica con anión gap elevado ( Azoemia, cetoacidosis diabética ) y acidosis metabólica con anión gap normal (ingesta de inhibidores de la anhidrasa carbónica, diarrea, pielonefritis). (24).

Las múltiples reacciones químicas del metabolismo como ya se comentó dan como resultado producción, consumo ó eliminación de ácidos y bases en los líquidos corporales.

En el hombre sano en condiciones basales el metabolismo de ácidos y bases es constante y las concentraciones de sodio, hidrógeno, calcio, magnesio y cloro son estables y es el ión hidrógeno el que determina el pH del organismo. (22).

Los ácidos pueden ser resintetizados por órganos que los consumen (encéfalo, riñón e hígado ), sin embargo en condiciones patológicas como son la alteración en la producción y captación de la insulina, anaerobiosis, disminución del filtrado glomerular o pérdidas gastrointestinales provocan alteración en la homeostasis enfocada al equilibrio ácido - base. (22).



Un trastorno ácido - base frecuente y de consecuencias potencialmente mortales en el enfermo en estado crítico es la acidosis metabólica, causa frecuente del deterioro cardiovascular en estos enfermos.

En estados patológicos caracterizados por hipoxia y/o disoxia el metabolismo sufre una alteración importante ya que ante la falta de utilización del oxígeno el metabolismo inicialmente aeróbico se convierte en anaeróbico con la consecuente producción excesiva de ácidos lo que condiciona la aparición de acidosis metabólica que por sí misma altera la producción de energía con la disminución de fosfatos de alta energía ( A TP ). (1, 2, 6).

Tradicionalmente se utiliza el bicarbonato de sodio para la corrección farmacológica de la acidosis metabólica, la cual queda al criterio del médico y al resultado del pH, bicarbonato y exceso de base su uso es controversial ya que se han encontrado efectos adversos en el organismo posterior a su administración como

son la acidosis intracelular paradójica, hipocalcemia, hipernatremia, aumento de la osmolaridad plasmática y diversas alteraciones hemodinámicas. 5.8, (11, 16, 21)

Debido a sus efectos adversos su administración se encuentra en deshuso, por tal motivo se han investigado nuevos fármacos para la corrección farmacológica de la acidosis metabólica entre los cuales se encuentran el Dicloroacetato utilizado en la acidosis láctica, el TRIS ó THAM y el Carbicarb, el cual produce menor cantidad de CO<sub>2</sub> que el bicarbonato de sodio, pero desgraciadamente estos compuestos no son de fácil adquisición en nuestro medio. (1, 4, 8, 10, 12, 13, 14)

El Hidróxido de sodio compuesto que nosotros estamos investigando para la corrección farmacológica de la acidosis metabólica es un álcali con una osmolaridad de 263 mmol/l, con Na<sup>+</sup> de 98 mEq/l y k de 0.1 mEq/l, que en su reacción con los ácidos no produce liberación de CO<sub>2</sub> y que en estudio experimental previo demostró corregir la acidosis metabólica inducida. (15).

Dentro de la literatura solo se cuenta con dos referencias con respecto al uso del hidróxido de sodio, la primera fue la administración por vía enteral en animales sin detectar alteraciones funcionales y sin acidosis metabólica y la segunda fue el estudio experimental antes descrito.(15,20)

Como la mayoría de los compuestos que ingresan al organismo presentan una vía de eliminación renal o hepática el presente estudio en fase I pretende demostrar si existen cambios histopatológicos en el pulmón, corazón (sitio del catéter central), hígado y riñón (órganos de eliminación) de roedores posterior a la instilación endovenosa de hidróxido de sodio al 0.1 N en dosis única.

## OBJETIVO

Demostrar si la instilación endovenosa durante 10 minutos de hidróxido de sodio al 0.1 N produce alteraciones histopatológicas en el pulmón, corazón, hígado y riñón de roedores.

## MATERIAL Y METODO.

Este estudio prospectivo, transversal, aleatorio, ciego, comparativo y experimental se llevó a cabo en la Unidad de Cirugía Experimental del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Previa autorización y asesoría de la Jefatura de Enseñanza e Investigación y del apoyo del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se realizó el estudio en 10 roedores Hamster raza Long Evans, con edad de 4 a 5 meses, con un peso de 400 a 500 gramos escogidos al azar por el médico veterinario de la Unidad de Cirugía Experimental.

Los roedores fueron divididos para fines del estudio en dos grupos de cinco cada uno

El grupo I fue integrado por cinco roedores a los cuales se les instiló por vía endovenosa hidróxido de sodio al 0.1 N a dosis de 10 ml./kg durante 10 minutos.

En el grupo II fueron integrados por cinco roedores a los cuales se les instiló por vía endovenosa solución de cloruro de sodio al 0.9 % a la misma dosis y tiempo de instilación que el grupo I.

La dosis de 10 ml./kg se escogió con base a la ya reportada en el estudio previo experimental para corrección farmacológica de acidosis metabólica. (15).

Para realizar la instilación de las soluciones se anestesió a los roedores con Ketamina a dosis de 0.8 mg. IM y Droperidol a dosis de 0.8 mg. IM, posteriormente se realizó el rasurado de la región lateral del cuello en forma indistinta (derecha o izquierda), se efectuó venodisección de la vena yugular interna e inserción de un catéter del No. 18 colocándolo a nivel de la vena cava superior o aurícula derecha y se corroboró adecuado reflujo sanguíneo.

La instilación total de ambas soluciones de acuerdo al peso del roedor se realizó durante 10 minutos por medio de una jeringa de 1 ml., 15 minutos posteriores al término de las instilaciones y estando el roedor anestesiado se procedió a retirar el catéter central provocando que el animal se desangrara hasta su muerte.

Se corroboró apnea y ausencia de latido cardiaco para determinar la muerte del roedor y proceder a la extracción de ambos pulmones, corazón, hígado y riñones.

Los órganos fueron marcados y llevados al servicio de anatomía patológica donde fueron foliados y así poder determinar a que grupo pertenecían al recuperar los resultados. Los órganos fueron procesados con técnicas de hematoxilina y eosina, PASS y Sudán, hasta obtener laminillas las cuales fueron valoradas por dos médicos patólogos en forma ciega quienes remitieron sus resultados por escrito, posteriormente se compararon los resultados de ambos grupos.

El análisis estadístico utilizado fue el índice de Kappa para obtener la concordancia relativa y absoluta.

## RESULTADOS

Se estudiaron 10 roedores hamster que se dividieron en dos grupos de cinco, ninguno falleció durante el estudio de todos los roedores la colocación del catéter central fue adecuada corroborada por un adecuado reflujo sanguíneo

Los hallazgos histopatológicos encontrados fueron los siguientes:

En el grupo I el médico patólogo "A" encontró un caso con cambios inflamatorios bronquiales crónicos (neumonitis crónica), el corazón e hígado sin alteraciones, a nivel renal un caso de necrosis tubular renal. El médico patólogo "B" encontró dos casos con neumonitis crónica, cuatro casos de necrosis tubular y el corazón e hígado sin alteraciones (gráfica 1).



En el grupo II el médico patólogo "A" encontró tres casos con neumonitis crónica, dos casos de necrosis tubular y el corazón e hígado sin alteraciones. El médico patólogo "B" encontró cuatro casos con neumonitis crónica, cinco casos con necrosis tubular y el corazón e hígado sin alteraciones (gráfica 2).

Las dos alteraciones histopatológicas encontradas fueron neumonitis crónica y necrosis tubular renal. El médico patólogo "A" encontró un 20 % en el grupo I y un 60 % en el grupo II con neumonitis crónica (gráfica 3).

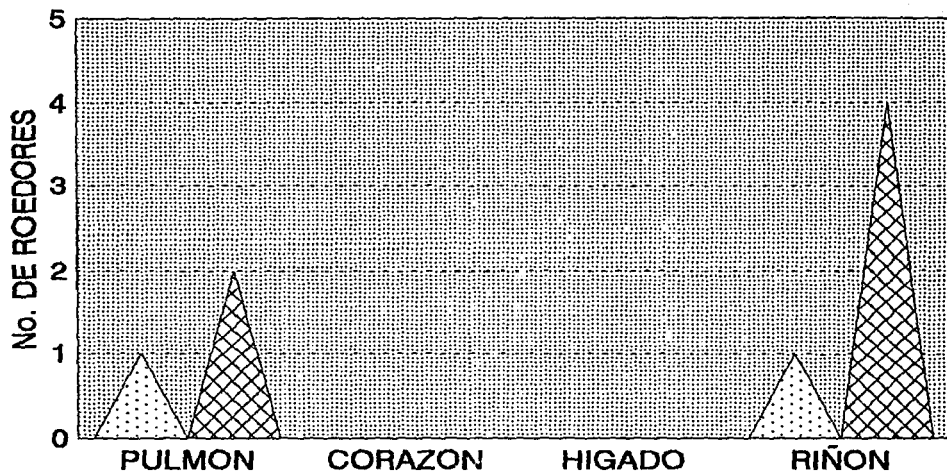
Con respecto a la necrosis tubular renal encontró un 20 % en el grupo I y un 40 % en el grupo II (gráfica 4).

El médico patólogo "B" encontró con neumonitis crónica en el grupo I un 40 % y en el grupo II un 80 % (gráfica 5). Con necrosis tubular renal en el grupo I el 80 % y en el grupo II el 100 % (gráfica 6).

El Indice Kappa para concordancia relativa fue del 65 %.

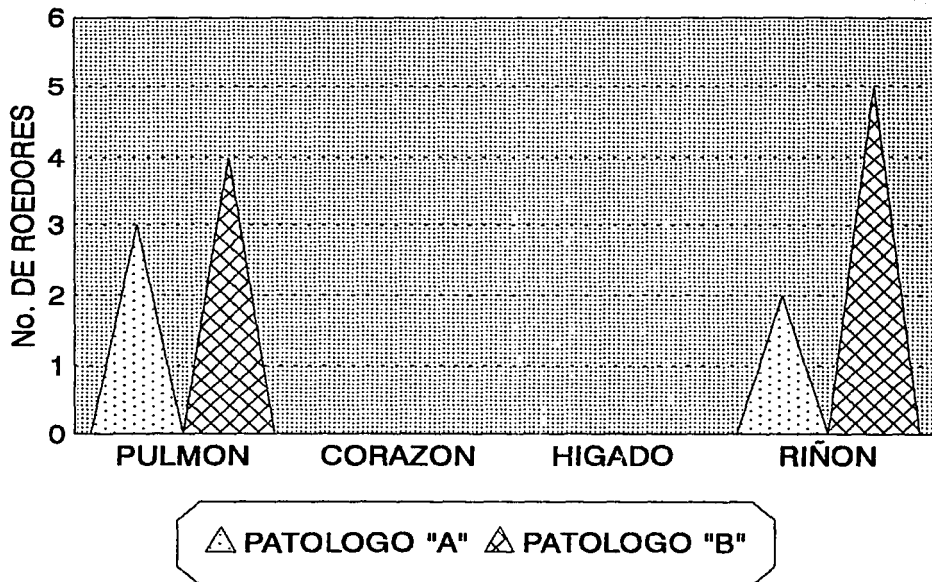
El Indice Kappa para concordancia absoluta fue del 95 %.

GRAFICA 1  
CAMBIOS HISTOPATOLOGICOS GRUPO I  
(HIDROXIDO DE SODIO 0.1 N)

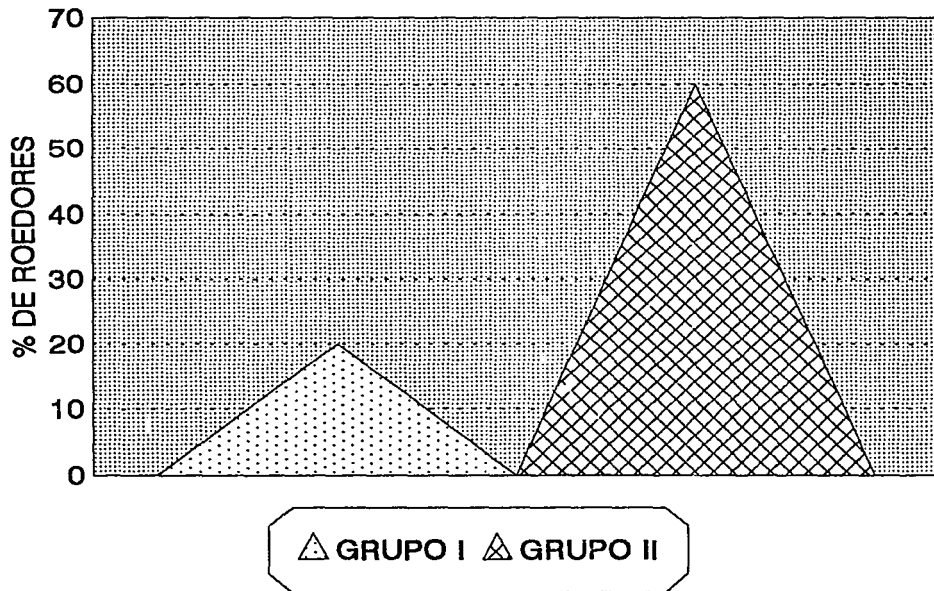


△ PATOLOGO "A"   △ PATOLOGO "B"

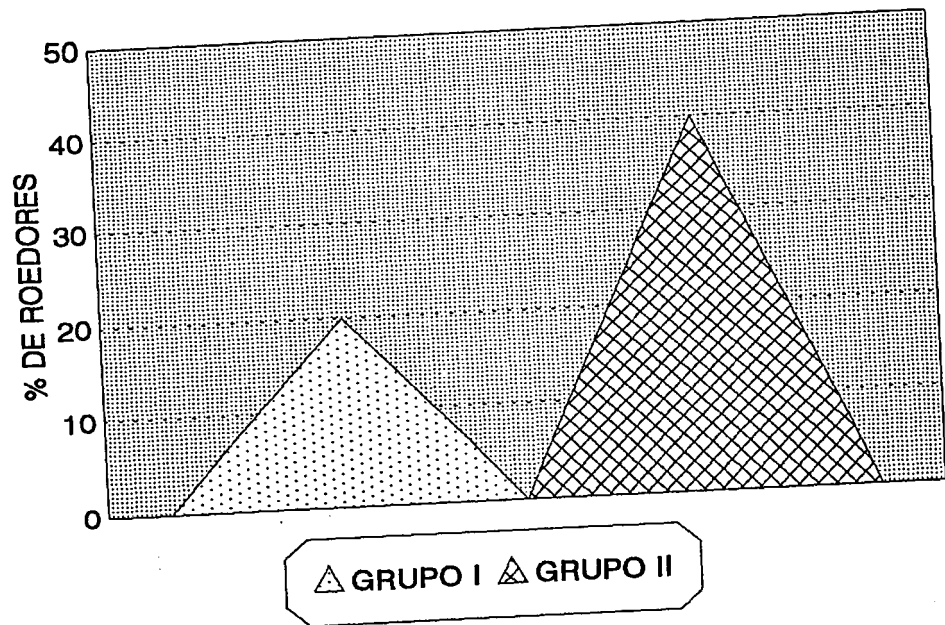
GRAFICA 2  
CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS GRUPO II  
(CLORURO DE SODIO 0.9 %)



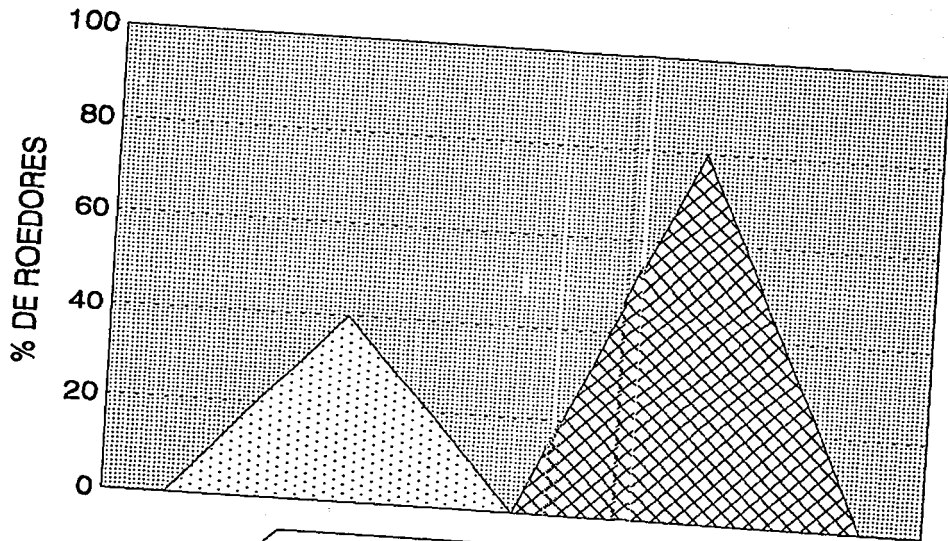
GRAFICA 3  
NEUMONITIS CRONICA  
(PATOLOGO "A")



GRAFICA 4  
NECROSIS TUBULAR RENAL  
(PATOLOGO "A")

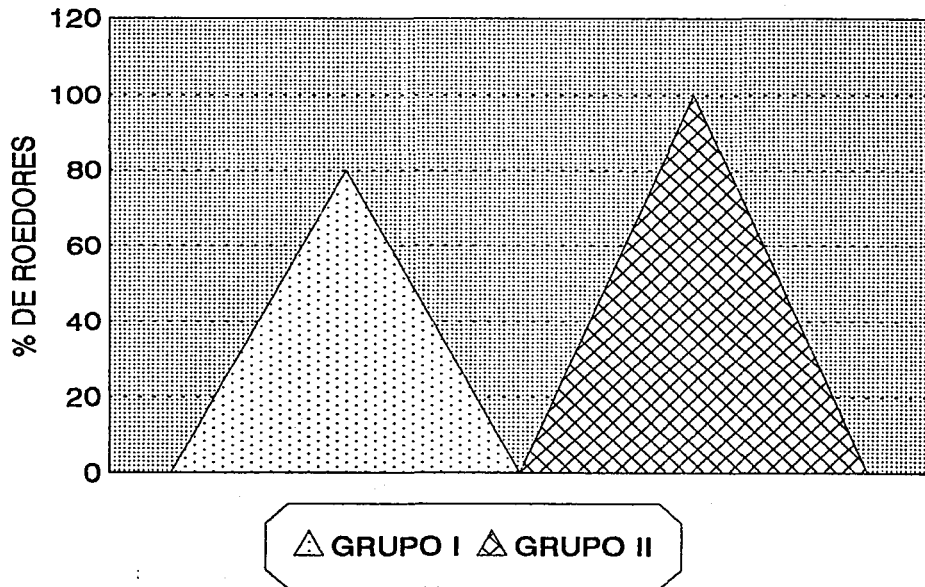


GRAFICA 5  
NEUMONITIS CRONICA  
(PATOLOGO "B")



△ GRUPO I △ GRUPO II

GRAFICA 6  
NECROSIS TUBULAR RENAL  
(PATOLOGO "B")





## DISCUSION

La acidosis metabólica es el resultado de una alteración en el metabolismo celular del oxígeno en el enfermo en estado crítico, provocada por una alteración en el aporte y consumo de oxígeno ya que la hipoxia tisular es debida a la disminución de oxígeno disponible por una pobre perfusión así como la disoxia (término utilizado recientemente para caracterizar a los estados patológicos en los que a pesar de tener disponibilidad de oxígeno no hay utilización del mismo por bloqueo metabólico, disfunción y/o muerte celular).

El paciente grave presenta también alteración en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, que aunado a la disfunción orgánica múltiple que evoluciona a la falla orgánica, siendo el paso previo a la muerte.

Con frecuencia se corrige farmacológicamente el pH de los líquidos corporales, sobre todo en la acidosis metabólica ya que el paciente grave en ocasiones depende de drogas cuya acción se ve alterada por el equilibrio ácido - base (dopamina, dobutamina).

El bicarbonato continúa utilizándose aún a pesar del conocimiento de los efectos deletéros que se asocian a su uso, por lo que nuevos fármacos como el Dicloroacetato (12, 13), el Carbicarb (1, 4, 8) y el TRIS ó THAM (10, 14) prometen una alternativa para la corrección farmacológica de la acidosis metabólica, pero debido a que su adquisición no es fácil en nuestro medio nosotros proponemos una nueva alternativa con el hidróxido de sodio al 0.1 N para la corrección farmacológica de la acidosis metabólica, fármaco que será de fácil adquisición y sin los efectos adversos del bicarbonato de sodio.

En el estudio realizado se encontraron solo cambios histopatológicos en dos órganos de los roedores siendo la neumonitis crónica y la necrosis tubular renal.

Tanto la neumonitis crónica como la necrosis tubular renal fueron encontradas en mayor número en el grupo II (cloruro de sodio al 0.9 %) siendo el índice Kappa para concordancia absoluta del 95%, no se encontraron alteraciones a nivel del endocardio debido al hidróxido de sodio, conociendo que su osmoralidad es de 263 mmol/l por lo que este dato apoya su uso.

La administración del hidróxido de sodio a nivel tisular debe ser evaluada en casos agudos ya que no es un fármaco que deba aplicarse por tiempos prolongados.

La neumonitis crónica en los roedores se debió a la edad adulta tardía en donde es frecuente encontrarla.

La necrosis tubular se catalogó como una alteración producida por el estado de choque causado al desangrarse el roedor.

En este estudio nos faltó determinar el pH plasmático que se obtuvo después de la instilación que aunque no era el propósito del estudio hubiera sido importante, así como realizar cortes de la vena cava superior para conocer si hubo cambio en el endotelio.

## CONCLUSIONES

1) El hidróxido de sodio al 0.1 N no produce alteraciones histopatológicas en el pulmón, corazón, hígado y riñón de roedores, posterior a su instilación endovenosa en bolo durante 10 minutos.

2) Es necesario otro modelo experimental para investigar la farmacocinética y farmacodinamia del hidróxido de sodio a las dosis utilizadas para completar la fase I.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bersin R M, Arieff A I. Improved hemodynamic function during hypoxia with CARBICAP, a new agent for the management for acidosis. Circulation 1988; 77: 227-233.
2. Floyd C. Metabolic consequences of acid base disorders. Kidney Int 1972; 1: 347-359.
3. Posner J B., Plum F. Spinal fluid pH and neurologic symptoms in systemic acidosis. N Engl J Med 1967; 277: 605-613.
4. Sun J H y col. Carbicap: an effective substitute for Na HCO<sub>3</sub> for the treatment of acidosis. Surgery 1987; 102: 837-839.
5. Hindman B J. Sodium bicarbonate in the treatment of subtypes of acute lactic acidosis. Anesthesiology 1990; 72: 1064-1076.
6. Paradis N. Sodium bicarbonate in CPR. JAMA 1991; 266: 2129-30.
7. Cooper J D, Walley K R. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically III patients. Ann Intern Med 1990; 112: 492-98.

8. Narins R G., Cohen JJ. Bicarbonate therapy for organic acidosis. Ann Intern Med 1987: 106: 615-618.
9. Mizock G. Controversies in lactic acidosis. JAMA 1987: 258: 497-501.
10. Rothe K F., Diedler J. Comparasion of intra and extracellular buffering of clinically used buffer substances: TRIS an Bicarbonate. Acta Anaesth Scand 1982: 26: 194-198.
11. Singer R B., Deering R C., Clark J K., The acute effects in man of rapid intravenous infusion of bicarbonate solution. Medicine. 1955: 33: 245-252.
12. Park R., Arriev A I. Treatment of lactic acidosis with Dichloroacetato in dogs. J Clinical Invest 1982: 70: 853-862.
13. Graf H., Leach W., Arrief A. Effects of Dichloroacetato in the treatmet of hypoxic lactic acidosis in dogs. J Clin Invest 1985: 76: 919-923.
14. Minuck M, Sharma G P., Comparasion of THAM and sodium bicarbonate in resucitation of the heart. Anaesth Analg 1977: 56: 38-45.

15. Alvarado D R., Diaz de León M P. Corrección de la acidosis metabólica con hidróxido de sodio, en un modelo experimental. En publicación.

16. Ritter J M., Doktor H S. Paradoxical effect of bicarbonate on cytoplasmic pH. Lancet 1990: 335: 1243-46.

17. Abouna G M y col. Intravenous infusion of hydrochloric acid for the treatment of severe metabolic alkalosis. Surgery 1974: 75: 194-200.

18. Diaz de León M P. Acido clorhídrico como tratamiento en la alcalosis metabólica. Rev. Mex. Anest. y Ter. Int. 1977: 26: 121-126.

19. Guyton C A. Fisiología Médica. Edit. Interamericana 1989.

20. Wamberg S. Ensue K. Acid base balance in ruminating clave given sodium hydroxide. Br J Nutrition 1985: 54: 655-62.

21. Cooper D J And Worthley L I.: Adverse effects of sodium bicarbonate in metabolic acidosis. Intern Care Med. 1987: 13: 425-427.

22. Maxwell And Kleemans. Fluid and electrolyte metabolism. Edit. McGraw-Hill. Fifth Edition. 1994. Pag. 205 a 209.

23. Principios de Medicina Interna. Harrison, 12a.ed. Cap. 51, 1991.

24. Critical Care Medicine. Parrillo J E. 2a. ed. 1991. Pag. 20 - 24.