

Bicarbonato de Sodio en PCR: Evidencias y Controversias

Dr Jorge A. Césaró

Hospital Británico. Buenos Aires. Argentina

pH intracelular

- Se postula que el pH_i se mantiene aprox. En 7.2 en los mamíferos para :
- Asegurar que metabolitos intermedios estén en estado ionizado con poca tendencia a escapar de la célula.
- Muchas enzimas intracelulares (ej.: fosfofructokinasa) tienen actividad óptima a dicho pH.
- La síntesis de ADN/ARN está facilitada a dicho pH.

pHi

- El pHi se mantiene constante gracias a la actividad de varios transportadores de membrana: intercambiador Na^+-H^+ , ATPasa, cotransportador- NaHCO_3 , intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, $\text{H}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$.
- En respuesta a la acidemia aguda, transportadores específicos de membrana $\text{H}^+/\text{HCO}_3^-$ se activan para retornar el pHi a su valor original.
- La naturaleza de estos transportadores varían entre los diferentes órganos y sistemas.

- Bajo ciertas condiciones, estos mismos transportadores pueden paradójicamente provocar consecuencias sobre la función celular.
- En la isquemia miocárdica, la bomba intercambiadora de Na^+ - H^+ NHE1 ingresa mucho Na^+ , el ATP se va consumiendo, aumenta el Ca^+ intracelular, aumenta la inestabilidad eléctrica.

Acidemia

- La acidemia severa raramente es letal en la ausencia de disfunción miocárdica:
- Sobrevida sin complicaciones en individuos sanos tras acidosis láctica severa ($\text{pH} < 6.8$) por ejercicio extremo.
- Si persiste, produce efectos sobre diversos órganos y sistemas.
- Los estudios se han enfocado sobre la función cardiovascular.

Efectos Adversos Clínicos de la Acidemia

- Disminución del volumen minuto cardíaco.
- Arritmias.
- Hipotensión.
- Resistencia a los vasopresores.
- Venoconstricción.
- Deterioro sensorio.
- Atonía gástrica.
- Reducción del flujo sanguíneo hepático.
- Aumento de la afinidad del oxígeno a la Hb con disminución de la entrega de oxígeno.
- Resistencia a la insulina.



Contractilidad miocárdica

- **Jerusalem y Starling (1910): estudios in vitro con músculo cardíaco aislado donde grados variables de acidemia producía efecto inotrópico negativo.**
- **El efecto es mayor cuando el pH disminuye por aumento de la $p\text{CO}_2$.**
- **Otros estudios han demostrado el mayor efecto de la acidosis respiratoria aguda sobre la función cardíaca comparado con la acidosis metabólica.**

Contractilidad miocárdica

- En modelos animales completos también hay correlación entre la severidad de la acidemia y la depresión cardíaca.
- Este efecto es notable cuando el pH es < 7.2 , con un aumento inicial en la contractilidad que se cree mediada por factores simpáticoadrenérgicos, ya que el betabloqueo previo anula dicho efecto.

Contractilidad miocárdica

- **Por lo tanto estudios in vitro e in vivo documentan profunda reducción en la función cardíaca cuando el pH extracelular cae por debajo de 7.2.**
- **Parece que la acidosis respiratoria tiene impacto más profundo.**
- **Los procesos intracelulares de dicha alteración inotrópica están en discusión (reducción de fosfatos alta energía, aumento del calcio intracelular, alteración de los puentes de actina-miocina, etc.)**

Estabilidad eléctrica del miocardio

- **Estudios experimentales y clínicos evidencian que la acidemia contribuye a la generación de arritmias.**
- **Gerst et al.: evaluación del umbral fibrilatorio en perros ante la acidemia provocada por reducción en bases o aumento en pCO₂. El mismo disminuyó cuando pH < 7.3.**
- **La acidosis respiratoria no cambia el umbral fibrilatorio pero altera la repolarización en humanos, pudiendo ser arritmogénica, especialmente en corazones enfermos.**

Resistencia vascular periférica

- **La acidosis metabólica aguda disminuye la RPT.**
- **La severidad de este efecto dependerá del contrabalance de la descarga adrenérgica, por lo que en los pacientes betabloqueados este efecto será más dramático.**
- **La respuesta de la vasculatura a los agentes presores es menor con la acidosis metabólica.**
- **Este efecto en modelos in vitro es más marcado cuando el $\text{pH} < 7.1$ y hay concentración elevada de ácido láctico.**

Resistencia vascular periférica

- La respuesta de la vasculatura no es uniforme en todos los lechos:
- La acidosis metabólica y respiratoria causa disminución de la resistencia vascular y aumento del flujo.
- En riñón hay estudios contradictorios.
- En miocardio los efectos son complejos.

Acidemia y corazón

- La acidosis metabólica severa altera la función cardiovascular disminuyendo la contractilidad miocárdica, potencialmente induciendo arritmias, disminuyendo la resistencia vascular periférica y la presión arterial.
- La acidemia también produce venoconstricción.

Entrega de oxígeno

- **La acidosis metabólica altera el transporte y la entrega de oxígeno independientemente de los cambios hemodinámicos.**
- **La disminución del pH reduce la afinidad del O₂ por la Hb, aumentando la entrega tisular de O₂ (efecto Bohr).**
- **La acidemia persistente depleciona el DPG, aumentando la afinidad del O₂ por la Hb.**
- **Por lo tanto, la acidemia aguda facilita la entrega de oxígeno, y si persiste la dificulta.**
- **El contrabalanceo de estos efectos contradictorios determinará el resultado en cada paciente en particular.**

Acidemia y electrolitos

- La acidemia aguda provoca hiperkalemia por redistribución, pero si persiste favorece la kaliuria. La hiperkalemia es más frecuente de ver en la acidosis hiperclorémica.
- Los efectos sobre el calcio son complejos dependiendo de muchas variables, con impacto sobre la contractilidad miocárdica.

Tratamiento con bicarbonato exógeno: beneficios y complicaciones

- ***La administración de bicarbonato en pacientes con acidemia severa aumenta el pH arterial y el pHi, eliminando los efectos potencialmente adversos de la acidemia .***
- **La administración de bicarbonato en pacientes con acidemia severa no solo no beneficia, sino que paradójicamente puede llevar al deterioro en sistemas hemodinámico, además de producir sobrecarga de volúmen, hiperosmolaridad, acidosis paradójica del LCR, y reducción del pHi.**

Paro cardíaco y bicarbonato

- Ha sido usado por más de treinta años.
- Después de 5 minutos de PCR, aunque el pH_a se mantenga normal y el pH en sangre venosa mixta sea alrededor de 7.26, el pH_i miocárdico cae a 6.95.
- A los 2 minutos de PCR, la pCO_2 en sangre venosa mixta se eleva de 40 a 165 mmHg, la pCO_2 intramiocárdica a 400 con mínimos cambios en el bicarbonato.

Paro cardíaco y bicarbonato

- **El determinante en el pHi en PCR es el aumento de la pCO₂ tisular más que la concentración de bicarbonato.**
- **Este aumento se debe al aumento en la producción de CO₂ y la reducción de su remoción causada por la hipoperfusión.**
- **Aunque la disminución del volúmen cardíaco pueda llevar a la acidosis láctica, no es la alteración ácido-base más importante que afecte la supervivencia inmediata.**

Efectos del Bicarbonato en PCR

- **Cada 50 mEq de bicarbonato administrado se generan 260 mmHg de CO₂.**
- **Una parte sustancial del CO₂ se acumula en el sistema venoso .**
- **Aumenta la pCO₂ y baja el pH venoso, aunque la pCO₂ arterial sea normal por un buen apoyo ventilatorio.**

Efectos del Bicarbonato en PCR

- **El aumento de la pCO₂ venosa impide la corrección de la acidosis intracelular.**
- **Se altera la utilización hepática del lactato y la contractilidad cardíaca, promoviendo por lo tanto mayor acumulación de ácido láctico.**

Efectos del Bicarbonato de Sodio en PCR

- Acidosis hipercápnica intracelular y tisular paradójica.
- Disminución de la contractilidad miocárdica.
- Alcalosis, hiperosmolaridad plasmática, hipernatremia.
- Aumento riesgo de hemorragia intracerebral. Desviación a la izquierda de la curva de disociación de la oxihemoglobina.
- Disminución de la presión de perfusión coronaria cuando se administra como agente reanimatorio único.

Efectos del Bicarbonato en el pronóstico en Modelos Animales de PCR

Animal	Mejóro	No efecto	Empeoró
perro	Redding,1962		
perro	Ledingham,1962		
perro	Kirimli,1966		
perro	Redding,1967		
Perro	Redding,1968		
Perro		Bishop,1976	
Perro		Minuck,1977	
perro		Guerci,1986	
Porcino		Von Planta, 1988	
Perro	Sanders,1990		
Porcino		Gazmuri,1990	
Porcino			Kette,1990
Porcino			Wiklund,1990
Perro		Blecic,1991	
Porcino		Federik,1991	
Perro		Nitta,1992	
Perro		Bleske,1992	
Sumario	6 (35%)	9 (53%)	2 (12%)

Paro cardíaco y bicarbonato.

Estudios en animales

- Gran número de estudios.
- Variadas medidas de pronóstico: éxito en desfibrilación, sobrevida, pronóstico neurológico.
- Grandes diferencias: duración del PCR, tiempo y dosis de la administración del buffer, uso concomitante de adrenalina, etc.
- En general, cuando se administran vasopresores además de bicarbonato se obtienen más beneficios.
- Vukmir: impacto de la administración de bicarbonato en PCR por FV inducida por 5 ó 15 minutos. Grupo bicarbonato: 1 mmol/kg inicial y luego infusión para mantener bicarbonato plasmático en 5 mEq/l vs Ringer en grupo control. En ambos: altas dosis de epinefrina + ventilación minuto necesaria para mantener end tidal CO₂ en 4%.
- Sobrevivencia fue mayor en el grupo bicarbonato a los 15 minutos, con menor déficit neurológico.

Paro cardíaco y bicarbonato. Estudios en animales

- Bar-Joseph et al: perros en PCR por FV inducida. Masaje + adrenalina + bicarbonato ó solución fisiológica, con ligera hiperventilación. El grupo bicarbonato tuvo mayor presión de perfusión coronaria, mejores tasas de resucitación y menores tiempos de resucitación.
- Redding and Pearson: bicarbonato + epinefrina mejoró resucitación.
- Federiuk et al: epinefrina + bicarbonato en cerdos, sin diferencias.
- Guerci et al: PCR por FV en perros. bicarbonato no mejoró resultados.
- Sharma et al: bicarbonato vs placebo, sin diferencias.
- **En resumen, resultados contradictorios.**
- Punto común: en todos, administración de epinefrina, en muchos hiperventilación para prevenir la acumulación de CO₂.
- En todos, animales con el miocardio sano previo al PCR.

Paro cardíaco y bicarbonato. Estudios en humanos

- Vukmir et al.: revisión de lo publicado hasta 1996.
- 6 de 9 mostraron algo de prolongación del tiempo de sobrevivencia, 2 ningún efecto, en 1 el uso del bicarbonato empeoró el pronóstico.
- La mayoría no controlados.

Vukmir et al. Sodium bicarbonate in cardiac arrest a reappraisal. Am J Emerg Med 14:192-206, 1996

Efectos del Bicarbonato sobre el pronóstico en humanos en PCR

- Stewart, 1968
- Smith, 1965
- Kirby, 1967
- Martínez, 1979
- Skovron, 1985
- Gueugniaud, 1989
- *Ishida, 1987*
- *Delooz, 1989*
- *Aufderheide, 1992*

Dybik, T, Strand, T, Steen, PA. Buffer therapy during out of hospital cardiopulmonary resuscitation. Resuscitation 1995;29:89.

Único estudio prospectivo randomizado doble ciego que examinó el uso de buffers en paro extrahospitalario.

502 adultos con FV refractaria a una desfibrilación inicial recibieron 250 ml de solución salina ó una mezcla de bicarbonato de sodio, tromethamina y fosfato.

- Ninguna diferencia significativa entre los grupos en las tasas de supervivencia a la internación en UTI (36% vs 36%) ni al alta hospitalaria (14% vs 10%).

Paro cardíaco y bicarbonato

- El balance normal del estado ácido base es beneficioso para el organismo, mientras que la acidemia aguda severa es potencialmente deletérea.
- Poco o ningún beneficio de la administración de bicarbonato.
- Temas pendientes: qué subgrupos de pacientes se beneficiarían de la administración de bicarbonato ? Qué impacto en el subgrupo específico de enfermedad cardíaca previa? Diálisis + bicarbonato en grandes dosis? Hiperventilación + bicarbonato? THAM, carbicab, bicarbonato?

Clasificación de las intervenciones terapéuticas en RCP (AHA y ILCOR 2000)

- **Clase I:** definitivamente recomendada,avalado por evidencia excelente (1 ó más EAC).Intervenciones aceptables, probadamente seguras y definitivamente útiles.
- **Clase IIa:**avalada por evidencia buena/muy buena; aceptable, segura y útil .
- **Clase IIb:** evidencia de regular a buena, puede ser útil y probablemente no dañina.Consideradas intervenciones opcionales ó alternativas por la mayoría de los expertos.
- **Clase Indeterminada:** etapa de investigación preliminar, evidencia disponible insuficiente para evaluar una decisión sobre la clase final. Evidencia: sin efecto nocivo, pero sin beneficio.
- **Clase III:** inaceptable, sin beneficio demostrado, puede ser nociva.

Bicarbonato de Sodio

- **Clase IIb:** evidencia de regular a buena, puede ser útil y probablemente no dañina. Consideradas intervenciones opcionales ó alternativas por la mayoría de los expertos.
- *pacientes intubados y ventilados con período de paro prolongado.*
- *cuando se restablece la circulación, luego de un período de paro prolongado.*
- **Clase III:** inaceptable, sin beneficio demostrado, puede ser nociva.
- *acidosis hipercápnica.*



Intoxicación con antidepresivos tricíclicos

Clase IIa (avalada por evidencia buena/muy buena; aceptable, segura y útil).

Intoxicación con antidepresivos tricíclicos

- PRINCIPAL CAUSA DE HOSPITALIZACIÓN Y MUERTE POR INGESTIÓN DE DROGAS PRESCRIPTAS.
- Vd 10/20 l/kg, 95% unión a proteínas:ningún rol para diuresis forzada, diálisis ni hemoperfusión.
- Arritmias, hipotensión, compromiso neurológico, signos anticolinérgicos(fiebre, pupilas dilatadas, íleo, retención urinaria).

Intoxicación con antidepresivos tricíclicos

- Mortalidad por los efectos cardiotoxicos.
- Inhiben los canales rápidos de sodio, enlentecen la fase 0 de despolarización, resultando en prolongación del QRS y emergencias de arritmias de reentrada (TV, FV, torsade de pointes).
- Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants Boehnert MT - *N Engl J Med* - 22-AUG-1985; 313(8): 474-9
- Brown TCK, Barker GA, Dunlop ME: The use of sodium bicarbonate in the treatment of antidepressant-induced arrhythmias. *Anaesth Intensive Care* 1973;1:203-210.
- Sasyniuk BI, Jhamandas V: Mechanism of reversal of toxic effect of amitriptyline on cardiac Purkinje fibers by sodium bicarbonate. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;231:387-394.

Intoxicación con antidepresivos tricíclicos

- La administración de bicarbonato de sodio EV es la intervención más efectiva .
- Revierte la prolongación del QRS, las arritmias ventriculares y la hipotensión.
- La administración del bicarbonato es efectiva aún cuando el pH arterial sea normal.
- Dosis: 1-2 mEq/kg, luego mantener pH 7.5 con infusión continua / intermitente.
- Evidencia: 4 series de casos(n=3,4,5,91;LOE 5) y 24 estudios in vitro ó con animales (LOE6).

Intoxicación con antidepresivos tricíclicos

- Barber MJ, Starmer CF, Grant AO. Blockade of cardiac sodium channels by amitriptyline and diphenylhydantoin: evidence for two use-dependent binding sites. *Circ Res*. 1991;69:677-696.

Bou-Abboud E, Nattel S. Relative role of alkalosis and sodium ions in reversal of Class I antiarrhythmic drug-induced sodium channel blockade by sodium bicarbonate. *Circulation*. 1996;94:1954-1961.

Bou-Abboud E, Nattel S. Molecular mechanisms of the reversal of imipramine-induced sodium channel blockade by alkalization in human cardiac myocytes. *Cardiovasc Res*. 1998;38:395-404.

Kline JA, DeStefano AA, Schroeder JD, et al. Magnesium potentiates imipramine toxicity in the isolated rat heart. *Ann Emerg Med*. 1994;24:224-232.

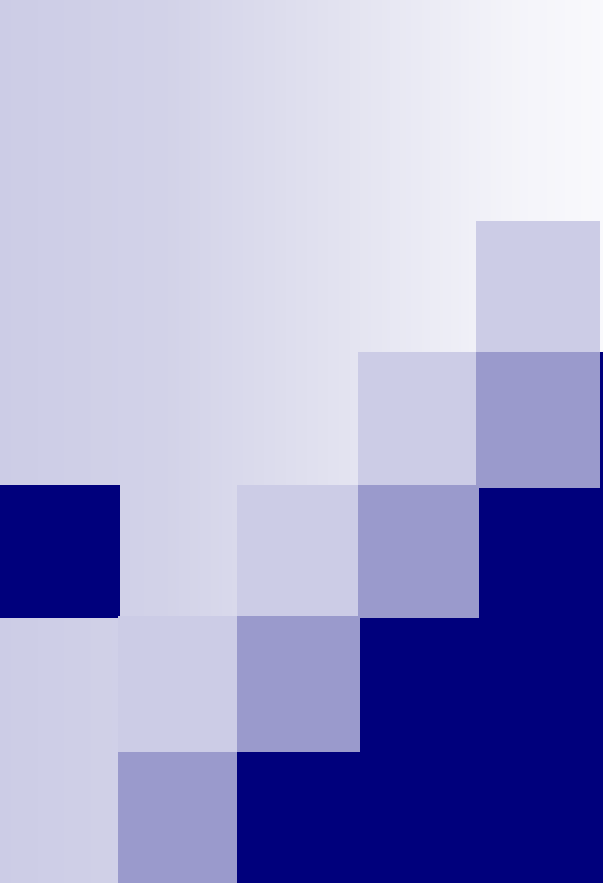
Sasyniuk BI, Jhamandas V. Mechanism of reversal of toxic effects of amitriptyline on cardiac Purkinje fibers by sodium bicarbonate. *J Pharmacol Exp Ther*. 1984;231:387-394.

Wang R, Schuyler J, Raymond R. The role of the cell membrane bicarbonate exchanger in NaHCO₃ therapy of imipramine cardiac dysfunction [abstract]. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35:533.

Nymark M, Rasmussen J. Effect of certain drugs upon amitriptyline induced electrocardiographic changes. *Acta Pharmacol Toxicol*. 1966;24:148-156.

Ruddy JM, Seymour JL, Anderson NG. Management of tricyclic antidepressant ingestion in children with special reference to the use of glucagon. *Med J Aust*. 1972;1:630-633.

Goel KM, Shanks RA. Amitriptyline and imipramine poisoning in children. *BMJ*. 1974;1:261-263.

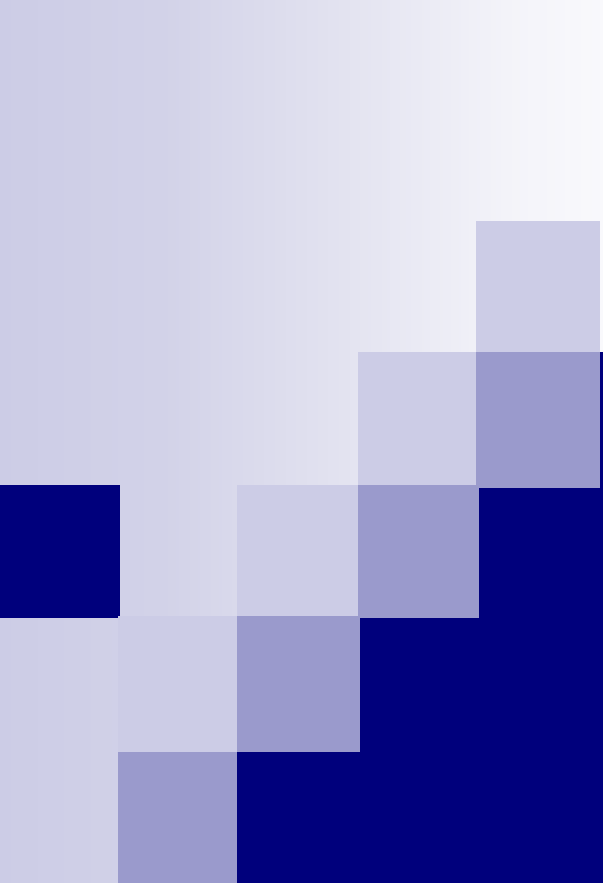


Alcalinización de la orina en intoxicaciones

Clase IIa (avalada por evidencia buena/muy buena; aceptable, segura y útil).

Alcalinizar la Orina en Intoxicaciones

- La excreción urinaria de algunas drogas aumenta al aumentar el pH urinario (salicilatos, fenobarbital).
- Un estudio con 16 pacientes intoxicados con fenobarbital encontró que alcalinizar la orina y provocar diuresis forzada dobló la tasa de eliminación del tóxico y disminuyó a la mitad el período de inconciencia.(Berg et al. N Engl J of Med 1982;307:642)
- Otro estudio mostró que la alcalinización de la orina aumenta el clearance de salicilatos (5 horas vs 19 horas).(Prescott et al. Br Med J 1982;126:1391)



Hiperkalemia Conocida Preexistente.

Clase I (definitivamente recomendada, avalado por evidencia excelente (1 ó más EAC). Intervenciones aceptables, probadamente seguras y definitivamente útiles).

Hiperkalemia

- 1-10% de los pacientes hospitalizados.
- Factores riesgo: edad (extremos de la vida), alteración de la función renal, enfermedad génito-urinaria, cáncer, diabetes severa, polifarmacia.
- ECG: ondas T picudas, prolongación del PR, ensanchamiento del QRS, aplanamiento de la onda P, formación de ondas sinusoidales, ritmo idioventricular, FV , paro cardíaco.

Hiperkalemia

- Eliminación :Diuréticos, resinas quelantes intestinales, hemodiálisis.
- Desplazamiento: bicarbonato de sodio (50 mEq EV), glucosa más insulina, albuterol, cloruro de calcio.

- Fraley DS, Adler S: Correction of **hyperkalemia** by **bicarbonate** despite constant blood pH. *Kidney Int* 12:354–360, 1977.

Simmons DH, Avedon M: Acid-base alterations and plasma potassium concentration. *Am J Physiol* 197:319–326, 1959.

Adroque HJ, Madias NE: Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med* 71:456–467, 1981.

Burnell JM, Villamill MF, Uyeno BT, Scribner BH: The effect in humans of extracellular PH change on the relationship between serum potassium concentration and intracellular potassium. *J Clin Invest* 35:935–939, 1956.

Oster JR, Perez G, Castro A, Vaamonde CA: Plasma potassium response to acute metabolic acidosis induced by mineral and nonmineral acids. *Miner Electrolyte Metab* 4:28–36, 1980.

Abrams WB, Lewis DW, Bellet S: The effect of acidosis and alkalosis on the plasma potassium concentration and the electrocardiogram of normal and potassium depleted dogs. *Am J Med Sci* 222:506–515, 1951.

Fulop M: Serum potassium in lactic acidosis and ketoacidosis. *N Engl J Med* 300:1087–1089, 1979.

- Blumberg A, Weidmann P, Ferrari P: Effect of prolonged **bicarbonate** administration on plasma potassium in terminal renal failure. *Kidney Int* 41:369–374, 1992.
- Gutierrez R, Schlessinger F, Oster JR, et al: Effect of hypertonic versus isotonic sodium **bicarbonate** on plasma potassium concentration in patients with end-stage renal disease. *Miner Electrolyte Metab* 17:297–302, 1991.
- Allon M, Shanklin N: Effect of **bicarbonate** administration on plasma potassium in dialysis patients: Interactions with insulin and albuterol. *Am J Kidney Dis* 28:508–514, 1996.
- Kim HJ: Combined effect of **bicarbonate** and insulin with glucose in acute therapy of **hyperkalemia** in end-stage renal disease patients. *Nephron* 72:476–482, 1996.

- Burnell JM, Villamill MF, Uyeno BT, Scribner BH: The effect in humans of extracellular PH change on the relationship between serum potassium concentration and intracellular potassium. J Clin Invest 35:935–939, 1956.
- Fraley DS, Adler S: Correction of **hyperkalemia** by **bicarbonate** despite constant blood pH. Kidney Int 12:354–360, 1977.
- Scribner BH, Fremont-Smith K, Burnell JM: The effect of acute respiratory acidosis on the internal equilibrium of potassium. J Clin Invest 34:1276–1285, 1956.
- Schwarz KC, Cohen BD, Lubash GD, Rubin AL: Severe acidosis and hyperpotassemia treated with sodium **bicarbonate** infusion. Circulation 19:215–220, 1959.
- Allon M: Treatment and prevention of **hyperkalemia** in end-stage renal disease. Kidney Int 43:1197–1209, 1993.
- Greenberg A: **Hyperkalemia**: Treatment options. Semin Nephrol 18:46–57, 1998.

Muchas gracias

