

Líquidos, electrolitos y choque

Richard J. Mullins, M.D.

COMPOSICION DE AGUA Y ELECTROLITOS DEL ORGANISMO

Anatomía del líquido corporal

Composición de los solutos en el agua extracelular e intracelular

Regulación de la osmolalidad

Potasio

Calcio y magnesio

CONTROL DEL VOLUMEN PLASMÁTICO

Composición del espacio extracelular

Control del movimiento de líquido y del flujo de solutos a través de la membrana capilar

Permeabilidad capilar y coeficientes de reflexión

CONTROL DE LA PRESION ARTERIAL

Control renal del volumen plasmático

BIOQUIMICA Y FISIOLOGIA DE LA REGULACION ACIDOBASICA

Determinación del estado acidobásico

Fisiopatología de los cuatro trastornos acidobásicos

Fisiopatología de los trastornos acidobásicos

FUNCION Y DISFUNCION AEROBICA CELULAR

Metabolismo energético celular

CHOQUE POR HIPOVOLEMIA

Fisiopatología del choque por hipovolemia

Tratamiento de pacientes en choque hemorrágico
Fenómenos consecutivos a la reanimación tras el choque

CHOQUE POR SEPTICEMIA

Observaciones clínicas
Tratamiento del origen de la septicemia

Apoyo cardiovascular de pacientes con choque séptico

CHOQUE POR INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Insuficiencia suprarrenal relativa
Tratamiento

En este capítulo se define al *choque* como la circunstancia caracterizada por un suministro de oxígeno insuficiente para mantener el metabolismo aeróbico en células vitales de órganos esenciales. Si persisten, estas circunstancias inevitablemente conducen a la muerte celular y al deceso final del individuo. Los cirujanos observan tres mecanismos principales de choque: reducción del volumen intravascular, alteración en el funcionamiento del miocardio y declinación en la resistencia vascular sistémica (*systemic vascular resistance*, SVR). En muchas circunstancias clínicas operan en cierto grado las tres causas. En consecuencia, el suministro de oxígeno no satisface las necesidades celulares debido a un flujo sanguíneo inadecuado o mal distribuido.

En este capítulo se adopta una perspectiva clínica del choque y para la exposición se ha dado preferencia a la información relevante que es aplicable a los problemas del paciente. Como preparación para describir el choque se revisa la fisiología normal de mantener lo que Claude Bernard denominó el *medio interno*. Asimismo, se revisan los mecanismos de regulación del tamaño y la composición de los espacios extracelular, intracelular e intravascular, lo mismo que la disfunción fisiopatológica de los mecanismos que tienen importancia clínica.

COMPOSICION DE AGUA Y ELECTROLITOS DEL ORGANISMO

Anatomía del líquido corporal

El agua constituye cerca de 60% del peso corporal. Edelman y Leibman²⁴ revisaron estudios basados en métodos de dilución de

indicadores y resumieron los resultados. Con el uso de óxido de deuterio se encontró que el agua corporal total (*total body water*, TBW) en varones jóvenes era de 60% del peso corporal, lo cual disminuía a 54% en varones de más de 60 años de edad. El mismo marcador indicó que el 51% del peso corporal de las mujeres jóvenes consiste de agua y esta proporción disminuye a 46% en mujeres de más de 60 años de edad. La proporción creciente de grasa corporal en personas de edad avanzada explica la menor fracción de peso atribuible al agua. El agua corporal total puede dividirse en varios compartimientos. Más o menos 40% del peso corporal es agua que se encuentra en el interior de las células y el tejido del músculo esquelético es el reservorio más grande de agua intracelular (*intracellular water*, ICW). El 20% restante del peso corporal que es atribuible al agua reside en el compartimiento extracelular (*extracellular water*, ECW). El agua extracelular se ha subdividido además en compartimiento plasmático, que se intercambia con el líquido intersticial y linfático; líquido relativamente constante en tejidos densos como hueso, cartílago y tendón; y una cantidad variable de agua transcelular en la luz del tubo digestivo.

El agua extracelular en el ser humano se ha cuantificado utilizando métodos de dilución de indicador y el agua intracelular se calcula como la diferencia entre el agua corporal total y el agua extracelular. La dilución del óxido de deuterio ha sido un indicador fiable que se ha utilizado para cuantificar el agua corporal total. Los cálculos de la magnitud del agua extracelular han variado dependiendo de las propiedades de distribución de los indicadores. El pequeño anión bromuro, lo mismo que su sal sódica,

rápida se distribuyen en toda el agua extracelular, incluyendo el agua menos accesible de los tejidos densos; sin embargo, el bromuro proporciona un cálculo excesivo del agua extracelular debido a que logra acceso al agua intracelular. La *inulina*, un pequeño compuesto orgánico sin carga, se mantiene de manera fiable en el compartimiento extracelular, pero se necesitan horas después de una inyección intravenosa para alcanzar el equilibrio en el agua menos accesible del compartimiento extracelular. Una técnica alternativa para determinar la cantidad del agua corporal es la *impedancia bioeléctrica de multifrecuencia*.¹³ El componente del compartimiento plasmático del agua extracelular se ha determinado más a menudo como el espacio de distribución de la albúmina inyectada por vía intravenosa que se ha marcado con isótopos radiactivos o con un colorante. La sustracción del compartimiento plasmático del agua extracelular permite calcular el líquido intersticial y linfático. El espacio de inulina en el varón "normal" se cuantificó como un 15.7% del peso corporal. El volumen plasmático constituye 4.5% del peso corporal, lo que indica que cerca de 10 a 12% del peso corporal está representado por agua en el intersticio de los órganos.⁴¹

Composición de los solutos en el agua extracelular e intracelular

La composición de los solutos en el agua extracelular difiere de la de los solutos en el agua intracelular (cuadro 4-1). Los principales electrolitos extracelulares son el sodio (catión) y cloruro (anión). El 30% del sodio corporal total se encuentra en el tejido estructural, como el hueso. El sodio intercambiable medido mediante dilución del indicador es de cerca de 40 meq por kilogramo de peso corporal y sólo un miliequivalente por kilogramo es intracelular. El cloruro intercambiable asciende a un total de 30 meq por kg de peso corporal. Se mide menos cloruro que sodio debido a que otros aniones del medio extracelular contribuyen a conservar la electroneutralidad de carga molecular. El compartimiento plasmático de líquido extracelular tiene una composición electrolítica un poco diferente a la del compartimiento intersticial. El sodio intersticial es ligeramente más bajo. Los elementos estructurales de la matriz fija (es decir, colágeno y glucoaminoglicanos) en el intersticio influyen en la presión osmótica producida por los solutos. Los principales electrolitos en el agua intracelular son potasio (catión) y fosfatos orgánicos. El potasio intercambiable total medido mediante métodos de dilución de indicador equivale a 49 meq por kilogramo de peso corporal. La masa de potasio corporal total es mayor en proporción al tamaño de la masa de músculo esquelético.

Los tres electrolitos sodio, potasio y cloruro son regulados de manera estricta por la función renal. En el glomérulo se filtra agua extracelular a una tasa que sobrepasa los 100 ml por minuto. El mecanismo principal del control de electrolitos es la regu-

lación de la tasa de filtración glomerular. Las células tubulares reabsorben más de 95% del agua y los electrolitos filtrados, y están sujetas a influencias paracrinas y hormonales. El control de la composición electrolítica del líquido extracelular se efectúa por la reabsorción selectiva de electrolitos a partir de filtrado del plasma en el glomérulo.

Regulación de la osmolalidad

La *osmolalidad* es la propiedad física de una solución (la actividad específica del solvente) definida en fisiología como el número de solutos por unidad de agua. Casi en todas las circunstancias clínicas, la *osmolalidad sérica*, que se determina con un osmómetro, se informa en unidades molares como miliosmoles (mosm) por litro. La *tonicidad* es un concepto fisiológico que designa la relación de la osmolalidad del líquido extracelular con la osmolalidad del medio intracelular. La tonicidad normal corresponde a una osmolalidad de 280 a 290 mosm por litro. El agua encuentra una resistencia insignificante al atravesar las membranas celulares y se desplaza con rapidez cuando ocurre una perturbación en la tonicidad del líquido intracelular o del extracelular. Por consiguiente, se mantiene el equilibrio osmótico entre los compartimientos intracelular y extracelular.

En términos clínicos, la tonicidad es la "osmolalidad eficaz" a través de la membrana celular y súbitamente puede cambiarse con la adición o pérdida de agua del líquido extracelular o por fluctuaciones en la concentración de solutos. En circunstancias normales, las soluciones salinas isotónicas que se aplican mediante infusión intravenosa no producirán desplazamiento de agua hacia dentro o fuera de la célula. El beber una solución de glucosa concentrada puede aumentar la osmolalidad del líquido extracelular y desplazar el agua de las células. Un aumento en las concentraciones séricas del soluto etanol o de la urea no afecta la tonicidad debido a que estos dos solutos atraviesan las membranas celulares básicamente con la misma facilidad que el agua.²⁷ Por consiguiente, el consumo de etanol aumenta la osmolalidad del agua corporal sin modificar la tonicidad del líquido extracelular. Por otra parte, la infusión intravenosa de manitol incrementa tanto la osmolalidad como la tonicidad de líquido extracelular debido a que esta molécula, restringida en su paso por la membrana celular, obliga al desplazamiento de agua fuera de las células.

Los electrolitos sodio, potasio, cloruro y fosfato se intercambian con lentitud entre el agua intracelular y el agua extracelular controlados por mecanismos de transporte activo. El sodio en el líquido extracelular y el potasio en el líquido intracelular (con los aniones respectivos) determinan en gran parte la osmolalidad y los ajustes en el transporte activo de estos solutos a través de la membrana celular influyen en la regulación de la osmolalidad del líquido corporal. Sin embargo, las fluctuaciones en el volumen del peso corporal total influyen principalmente en la tonicidad.

El cerebro ejerce un control importante sobre la tonicidad del líquido corporal. Los principales mecanismos para controlar la tonicidad son la regulación de la liberación de hormona antidiurética hacia la sangre por el hipotálamo, la capacidad del individuo para experimentar y responder a la sed y una respuesta renal apropiada a la hormona antidiurética. La hormona antidiurética en el ser humano es la arginina vasopresina (AVP). La AVP se sintetiza en el hipotálamo y se transporta a la hipófisis posterior, donde se almacena la hormona peptídica en gránulos secretorios.

La osmolalidad del agua corporal se mantiene en el rango justo de 285 a 295 mosm por litro pese a amplias variaciones en el consumo de sal y agua. Cuando los osmorreceptores en el tallo encefálico detectan una osmolalidad plasmática de más de 280 mosm por litro, se libera AVP de los gránulos hacia la sangre y se transporta al riñón, donde produce antidiuresis. Entre más alta es la osmolalidad, tanto más se sintetiza y libera AVP. Un paciente

Cuadro 4-1. Concentraciones de iones en los medios intracelular y extracelular

	Citosol celular (meq/L)	Plasma (meq/L)
K ⁺	140	4
Na ⁺	12	145
Cl ⁻	4	116
HCO ₃ ⁻	12	24
Aniones*	138	9
Mg ²⁺	0.8	1.5
Ca ²⁺	<0.0002	1.8

*Los aniones incluyen fosfato, sulfato y proteínas con una carga negativa neta.

normal con una osmolalidad por debajo del umbral no tendrá una concentración mensurable de hormona AVP en plasma. La mente conforme la osmolalidad plasmática sobrepasa 290 mosm por litro. El consumo de agua sin soluto diluye la osmolalidad elevada del agua corporal. Una causa psicológica rara de hipotonicidad es una avidez desordenada por agua que orilla al individuo a consumir litros de agua a una velocidad que sobrepasa la capacidad del riñón para excretarla pese a concentraciones de AVP no mensurables en la sangre, lo que resulta en dilución de la osmolalidad del líquido corporal.

El control de la osmolalidad corporal depende de la función renal normal. El agua sin soluto se absorbe del filtrado glomerular por la influencia de la AVP, la cual modifica la permeabilidad de las células epiteliales en el túbulo colector de la nefrona. Los túbulos colectores atraviesan desde la corteza renal hasta la médula para drenar orina hacia la pelvis renal para su excreción. El mecanismo de contracorriente del asa de Henle de la nefrona, en la médula renal, genera una osmolalidad intersticial de 1 200 mosm por litro. El líquido tubular que fluye desde los túbulos contorneados distales hacia los túbulos colectores es hipoosmolar y tiene una osmolalidad que fluctúa entre 50 y 100 mosm. La acción de la AVP consiste en fijarse a receptores situados en la membrana basolateral del epitelio del túbulo colector y abrir los canales para el agua mediante la activación intracelular de ciclase de adenilato. El agua fluye a través de estos túbulos desde la luz del túbulo colector hasta el intersticio, impulsada por la diferencia en las fuerzas osmóticas. Desde el intersticio, el agua entra en los capilares e hidrata el compartimiento plasmático. A medida que aumentan los niveles plasmáticos de arginina vasopresina, se retiene más agua del filtrado glomerular y se excreta una orina concentrada. El efecto neto es una reducción en la osmolalidad de los líquidos corporales. El rango fisiológico del funcionamiento de la arginina vasopresina puede demostrarse mediante la infusión experimental de esta hormona. Ocurre una antidiuresis máxima cuando la concentración sérica de la misma alcanza 5 pg/ml y la osmolalidad urinaria llega a 1 200 mosm por litro.²⁷ Cuando la arginina vasopresina no se encuentra en la circulación, el líquido tubular hipoosmolar permanece sin modificaciones conforme atraviesa la médula renal y grandes volúmenes de orina diluida fluyen hacia la vejiga. La orina diluida contiene proporcionalmente más agua que el filtrado glomerular isoosmótico y por tanto la osmolalidad de los líquidos corporales aumenta conforme ocurre la diuresis de agua.

La liberación de arginina vasopresina por la hipófisis se estimula por vías independientes de la osmolalidad. Una reducción en el volumen intravascular o en la presión arterial media de más de 10% estimula la liberación de arginina vasopresina a través de mecanismos mediados por barorreceptores. Los pacientes que se encuentran en estado de choque o que están hipovolémicos a causa de pérdidas de agua, como en el caso de drenaje a partir de una fistula entérica, tienen niveles elevados de AVP y producen orina concentrada. Los mecanismos no osmóticos que liberan AVP (hipovolemia e hipotensión) tienen preferencia sobre el control de la osmolalidad, y en estas circunstancias, la reabsorción de agua renal dirigida por la AVP continúa diluyendo la osmolalidad del agua corporal a menos de 280 mosm por litro. Además de la hipotensión y la hipovolemia, el dolor y la tensión emocional aumentan los niveles de AVP en la sangre. Estos mecanismos no osmóticos de control de la arginina vasopresina producen hiponatremia en pacientes reanimados con líquidos hipotónicos por choque.

Hipotonicidad

La hipotonicidad es un problema común de desequilibrio de líquidos y los cirujanos a menudo deben valorar las causas y corre-

gir el trastorno. El sodio y el cloruro asociado contribuyen a la mayor parte de los osmoles del suero y la osmolalidad de éste se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Osmolalidad del suero calculada} = [2\text{Na}^+ + \text{urea} (\text{mg por } 100 \text{ ml})/2.8] + [\text{glucosa} (\text{mg por } 100 \text{ ml})/18]$$

Los pacientes tienen *hipotonicidad importante* si se encuentran *hiponatremicos*, lo cual se define como la presentación de una concentración sérica de sodio menor de 130 meq por litro. Los enfermos con un nivel sérico de sodio en descenso deberán vigilarse de manera estrecha, sobre todo si las circunstancias clínicas indican un desplazamiento considerable de líquido, como el que se observa en individuos en estado de choque, pérdidas de líquido no compensadas por fistulas entéricas o diuresis originada por fármacos. Cuando el sodio sérico desciende a menos de 130 meq por litro, es indispensable realizar análisis y poner en práctica el tratamiento corrector. Si el sodio sérico es menor de 120 meq por litro, se inicia el tratamiento inmediato para aumentar su nivel. Las personas con niveles séricos de sodio menores de 120 meq por litro corren el riesgo de presentar síntomas neuropsiquiátricos, lo que incluye letargo, disminución del nivel de conciencia, anorexia y vómito.

Los datos clínicos del inicio de la hiponatremia incluyen aumentos sutiles en la agitación o la confusión, sobre todo en los ancianos. La aparición rápida de hiponatremia conlleva un mayor riesgo de efectos adversos, en tanto que la hiponatremia crónica se acompaña de menos síntomas y signos. Los pacientes tienen riesgo de sufrir convulsiones letales si su nivel sérico de sodio desciende a menos de 110 meq por litro. Si bien casi en todas las circunstancias una concentración sérica baja de sodio indica hipotonicidad, puede haber causas como *errores de laboratorio*; los errores en la medición de la concentración de sodio debidos al análisis mediante fotometría con flama del suero lipémico se evitan si se utilizan los métodos de electrodo de ion.

Los sujetos con diabetes mellitus e hiperglucemia tienen hiponatremia debido a la elevada tonicidad de su líquido extracelular, atribuible a que la hiperglucemia desplaza agua del compartimiento intracelular. Por cada incremento de 100 mg por 100 ml en la glucosa, el sodio sérico se diluye en 2 meq por litro.² El corregir la hiperglucemia con insulina revierte la hiponatremia, ya que el agua sigue a los osmoles de glucosa hacia el citosol. Los agentes de inyección intravenosa que deshidratan osmóticamente a las células, como el manitol, reducen la concentración sérica de sodio. Cuando se excretan en la orina, la glucosa y el manitol séricos que están elevados producen pérdida de agua inducida por mecanismos osmóticos. Los trastornos clínicos de la hipotonicidad suelen ser consecuencia de interacciones complejas de diversos factores fisiopatológicos (cuadro 4-2).

Los pacientes hiponatremicos (no en insuficiencia renal) con orina hiperosmolar debida a elevación en la arginina vasopresina pueden estar hipovolémicos, hipervolémicos o euvolémicos. Una historia clínica y exploración física completas por lo general permiten al médico diagnosticar la causa. Se añade información definitiva al determinar la concentración sérica y urinaria de sodio, así como la osmolalidad.

- En pacientes hiponatremicos, la excreción de orina concentrada es una respuesta fisiológica "normal" a la reducción del volumen sanguíneo. Estos individuos tienen *hipotensión postural*; antecedentes médicos de eventos recientes que expliquen la hipovolemia, como hemorragia; y típicamente una concentración urinaria de sodio menor de 30 meq por litro.
- Los sujetos con edema por insuficiencia cardíaca o ascitis desarrollan hiponatremia por la excreción de orina concentrada debido a que están agobiados con un líquido extracelular ex-

Cuadro 4-2. Tres categorías de hiponatremia con base en la fisiopatología

Características clínicas y datos de laboratorio	Hiponatremia (< 130 meq/L) relacionada con		
	Normovolemia	Edema	Hipovolemia
Presión arterial media (mmHg)	92	79	82
Sodio más bajo (meq/L)	125	126	125
Nitrógeno ureico sanguíneo (mg/100 ml)	14	30	23
Orina			
Sodio (meq/L)	71	19	24
Potasio (meq/L)	41	45	46
Osmolalidad (mosm/kg H ₂ O)	423	453	441

Reproducido con adaptaciones de Anderson RJ, Chung H, Kluge R, Schrier RW: Hyponatremia: A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. Ann Intern Med 102:164, 1985.

pandido pero tienen una reducción paradójica en el volumen intravascular efectivo.

- Los individuos hiponatrémicos pueden tener *síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética* (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH). Estos enfermos secretan arginina vasopresina de un tumor o debido a disfunción de mecanismos reguladores normales, por lo general inherentes a alguna enfermedad de los pulmones o del encéfalo.

Las excepciones a estas clasificaciones de hiponatremia incluyen a individuos con insuficiencia renal importante, hiperglucemia (descrita antes), personas que reciben infusiones de manitol o glicina o por fármacos que incrementen la liberación de arginina vasopresina o aumenten la respuesta de los túbulos renales a dicha hormona (se describe más adelante). La intoxicación hídrica aguda con hiponatremia grave súbita puede ser una complicación devastadora en pacientes que absorben grandes volúmenes de líquidos hipotónicos para irrigación después de resección transuretral de la próstata.⁶⁵

HIPONATREMIA HIPOVOLEMICA

La hemorragia, el edema por quemaduras y la peritonitis son trastornos que producen reducción del volumen sanguíneo, aunque en la primera circunstancia, el hematócrito puede permanecer igual o descender, si bien en la segunda o en la tercera circunstancia el hematócrito aumenta. En pacientes en estado crítico, la pérdida de sodio y la reducción del volumen extracelular al grado de producir hipovolemia puede ser la consecuencia yatrógena de las pérdidas renales inducidas por la administración de diuréticos de asa. Las pérdidas no renales de sodio pueden ser resultado de vómito, aspiración nasogástrica, diarrea o fistulas entéricas o linfáticas de gasto elevado. La fuga de exudados y trasudados de heridas de gran tamaño, como un abdomen abierto al que se recurre para descompresión en caso de síndrome compartimental abdominal, rápidamente ocasionan disminución de líquido extracelular y de sodio. La hiponatremia hipovolémica se trata expandiendo el volumen intravascular. La reanimación de estos sujetos con soluciones hipotónicas exacerba la hiponatremia. Si el nivel sérico de sodio sobrepasa los 120 meq por litro, la infusión de volúmenes adecuados de solución salina isotónica (la concentración de sodio en la solución salina normal es de 154 meq por litro) corregirá las anomalías duales del volumen intravascular bajo y del sodio sérico diluido. A veces se necesitan varios litros de solución salina isotónica en adultos con una reducción grave. En situaciones hemodinámicas complejas, como en enfermos con cardiopatía preexistente y choque hemorrágico, puede requerirse de vigilancia hemodinámica con penetración corporal en una unidad de cuidados intensivos con reanimación dirigida para guiar

la respuesta a la expansión del volumen intravascular. Los pacientes con hipovolemia aguda y un nivel de sodio sérico menor de 120 meq por litro pueden beneficiarse al principio de la infusión intravenosa de solución salina hipertónica al 3% (la concentración de sodio es de 516 meq por litro). No obstante, se debe tener precaución al corregir la hiponatremia y evitar una corrección completa y rápida a 140 meq por litro.

La fisiopatología de la hiponatremia en pacientes neuroquirúrgicos ha sido objeto de amplias investigaciones.⁵⁶ La secreción inapropiada de arginina vasopresina a consecuencia de traumatismo o hemorragia cerca del hipotálamo o de la hipófisis ocasiona hiponatremia. No obstante, la pérdida de sal cerebral también contribuye a la hiponatremia aunque no sea la causa.²⁹ El control de la concentración de sodio está sujeto a la influencia de la interacción compleja del cerebro y el corazón. El péptido natriurético auricular (*atrial natriuretic peptide*, ANP), un polipéptido de 28 aminoácidos, se sintetiza en la pared de las aurículas y se libera cuando éstas se distienden y la pared se estira. El péptido natriurético auricular induce al incremento de la natriuresis. El aumento en sus niveles se ha determinado en individuos neuroquirúrgicos hiponatrémicos. El tratamiento de estos pacientes con pérdida de sodio comprende reposición de este mineral, sea por vía intravenosa o como un complemento entérico, y sólo restricción leve de líquidos. Reeder y Harbaugh⁶³ recomendaron una infusión intravenosa combinada de urea y solución salina normal para la hiponatremia en pacientes neuroquirúrgicos, informando que la urea libremente difusible alcanza una diuresis osmótica sin aumentar con rapidez la tonicidad del líquido extracelular.

HIPONATREMIA HIPERVOLEMICA

Los pacientes con edema y ascitis ocasionada por insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico o cirrosis desarrollan hiponatremia difícil de corregir. En estos casos hay un exceso de sodio en el líquido extracelular expandido, pero un aumento incluso proporcionalmente mayor en el volumen de agua. El problema fisiopatológico crítico en estos individuos es la reducción del volumen vascular. El estímulo no osmótico desencadena la liberación de arginina vasopresina por el hipotálamo, y en combinación con la hipoperfusión renal, ocurre antidiuresis y se retiene agua. La corrección de la hiponatremia depende de la restricción del consumo de agua, que en algunos casos es menor de 10 ml por kilogramo por día. El tratamiento satisfactorio de los trastornos médicos subyacentes es esencial para poder tratar las anomalías electrolíticas. En la hiponatremia letal grave (generalmente < 120 meq por litro) se necesita la administración de pequeños volúmenes de solución salina hipertónica. Las medidas para alcanzar una diuresis preferencial de agua más que de sodio a menudo no dan resultado. La hemodialisis o la hemofiltración se utilizan en circunstancias ex-

inordinarias (insuficiencia renal) para corregir la hiponatremia a través de la eliminación del exceso de agua. Un subgrupo específico de pacientes hiponatremicos e hipervolemicos son aquellos con insuficiencia renal crónica que llega casi a la insuficiencia renal aguda, pequeños volúmenes de líquido hipoosmótico están fluyendo hacia el riñón colector, donde no puede lograrse una excreción de agua libre suficiente para corregir la sobrecarga de agua. Por otra parte, en estos enfermos con disfunción medular renal, la hipertonicidad del intersticio medular en el asa de Henle no se puede mantener; estas personas corren riesgo de sobrecarga aguda de agua e inicio subido de hiponatremia.

HIPONATREMIA EUVOLEMICA

Los sujetos hiponatremicos con SIADH tienen un volumen intravascular normal y es posible que presenten una expansión leve del líquido extracelular, si bien carecen de los datos físicos de edema. La perfusión de los tejidos es normal y sin causas no osmóticas para que el cerebro libere arginina vasopresina, pero estos pacientes tienen una secreción disfuncional y sostenida de esta hormona o de un compuesto semejante a la misma. Se retiene agua en exceso y sobreviene hiponatremia. La secreción hipotalámica de arginina vasopresina ocurre a pesar de hipotonicidad debida al "reajuste" de los mecanismos celulares para el control de la arginina vasopresina con el fin de responder mediante la liberación de la hormona a una osmolalidad más baja. Para que se pueda establecer un diagnóstico de secreción inadecuada de hormona antidiurética deben ser normales las funciones renal, suprarrenal y tiroidea. Con el inicio agudo de la secreción inadecuada de hormona antidiurética, un adulto de 70 kg de peso experimenta aumento en el volumen de líquido extracelular de 2 a 6 L y un descenso proporcional en el sodio sérico y en la osmolalidad tanto del líquido extracelular como del intracelular. Aunque la mayoría de los pacientes con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética tiene niveles séricos de sodio de entre 120 y 130 meq por litro, puede presentarse hiponatremia grave (< 120 meq por litro). Las pruebas de laboratorio específicas que apoyan el diagnóstico de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética son un nivel de sodio urinario mayor de 20 meq por litro (sin tratamiento con diuréticos) y una osmolalidad urinaria que sobrepasa la osmolalidad sérica. Hay diversos diagnósticos específicos que pueden ligarse al SIADH y estos trastornos médicos relacionados se dividen en tres amplias categorías.

- Las neoplasias pueden sintetizar y liberar arginina vasopresina en un proceso no regulado. Los carcinomas pulmonares de células pequeñas, de la cabeza y epiteliales del cuello, así como las neoplasias hematológicas son las variantes de tumores que a menudo producen esta categoría de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.⁷⁵
- Los trastornos médicos relacionados con el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética comprenden trastornos pulmonares, como son infecciones bacterianas, virales, micóticas y tuberculosas.
- Los trastornos del sistema nervioso central; la lesión cerebral y las infecciones del cerebro son trastornos que ocasionan liberación disfuncional de la arginina vasopresina.

Los pacientes hiponatremicos diagnosticados con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética se tratan mediante restricción de líquidos. La hiponatremia modesta, la limitación del consumo de agua a 7 a 10 mL/kg de peso por día suele ser eficaz y el trastorno se revierte lentamente en el curso de varios días. La secreción inadecuada de hormona antidiurética en enfermos con neoplasias que liberan grandes cantidades de la hormona son difi-

ciles de tratar y la corrección definitiva de la anomalía electrolítica depende de la erradicación del tumor. La demeclociclina antagoniza la acción renal de la arginina vasopresina y es de utilidad en personas con síndrome crónico de secreción inadecuada de hormona antidiurética en quienes la restricción sostenida de agua es intolerable o no del todo eficaz. El litio también resulta útil. Ambos medicamentos requieren de vigilancia cuidadosa de la concentración sérica de sodio. En caso de un déficit de sodio que contribuya a la hiponatremia, resulta beneficiosa la restitución de este elemento. En estas circunstancias suelen haber concentraciones urinarias de sodio más bajas (< 30 meq por litro). Se puede administrar solución salina hipertónica (3 o 5%) mientras se restringe el consumo de agua para corregir la hiponatremia. Una técnica para la corrección rápida de la hiponatremia letal es la administración concomitante de furosemida y la restitución del gasto urinario mililitro a mililitro con una solución salina hipertónica al 3%. La furosemida aumenta el volumen de la orina hipotónica y la corrección de la hiponatremia ocurre mientras el líquido de restitución de la orina sea hipertónico y de igual volumen. Este método ocasiona desplazamientos rápidos en el estado de líquidos y una disminución en la concentración sérica de potasio; en este caso se vigila de cerca al enfermo por si se presentan cambios hemodinámicos y electrolíticos en la estabilidad.

Los riesgos son los inherentes a la corrección rápida de la hiponatremia.¹⁷ Existen informes de mielinólisis protuberancial central, un trastorno neurológico letal, cuando la corrección de la hiponatremia crónica sobrepasa 10 a 15 meq por litro en un periodo de 24 h. Una tasa de corrección menor a 0.5 meq/L/h es aconsejable, sobre todo porque los pacientes con hiponatremia crónica a menudo toleran la hiponatremia.¹⁷ La tasa de corrección de los individuos con hiponatremia aguda mediante la infusión de solución salina hipertónica puede ser más rápida pero no debe exceder 1.0 meq/L/h hasta que las cifras de sodio sérico alcancen un nivel más seguro de 120 meq por litro.

Los medicamentos pueden ocasionar un incremento en la liberación de arginina vasopresina por la hipófisis posterior o una mayor respuesta renal a dicha hormona. Estos raras veces son la única causa de hiponatremia importante, pero en combinación con otras circunstancias, contribuyen a la reducción en la tonicidad del agua corporal ocasionada por una elevación inadecuada de la arginina vasopresina. Los fármacos que se relacionan con el desarrollo de hiponatremia incluyen vincristina, vinblastina, cisplatino, ciclofosfamida, melfalan, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y clorpropamida. En raras ocasiones, otros trastornos contribuyen a la hiponatremia en presencia de líquido extracelular normal; algunos de estos trastornos son hipotiroidismo, afección renal con nefritis perdedora de sal, deficiencia de mineralocorticoides y polidipsia psicógena.

HIPONATREMIA POSOPERATORIA

La tensión y el dolor inherentes a una intervención quirúrgica aumentan la liberación de arginina vasopresina. Si bien suele generarse un periodo posoperatorio de antiuresis, una pequeña cohorte de pacientes tiene hiponatremia grave de inicio rápido tras una operación electiva. El punto importante que debe recordarse es que rara vez estos enfermos desarrollan complicaciones letales. Arieff³ describió a 15 mujeres que desarrollaron una reducción rápida en el sodio sérico de 138 a 108 meq por litro tras dos días de recibir un anestésico general por alguna operación sistemática. La disfunción neurológica y las convulsiones son dos signos clínicos iniciales de un problema, si bien el diagnóstico de anomalías electrolíticas del paciente suele retrasarse. En el estudio realizado por Arieff, en el nadir del sodio sérico, el nivel promedio de sodio urinario fue de 68 meq por litro y la osmolalidad

urinaria promedio fue de 501 mosm por kilogramo, datos que apoyaron la conclusión de que la secreción inapropiada de arginina vasopresina era el factor fisiopatológico en juego. El paro respiratorio fue un fenómeno común y la consecuencia general fue lesión cerebral grave.³

El riesgo singular en las mujeres menstruantes que desarrollan hiponatremia uno a dos días después de la operación fue informado por Ayus et al.⁵ Si bien las mujeres hiponatémicas desarrollaron disfunción neurológica grave, los varones con una reducción similar en los niveles séricos de sodio raras veces experimentaron secuelas graves. Los autores advirtieron que en las mujeres operadas, sobre todo en aquellas a las que se les administró líquido hipotónico o que bebieron agua a voluntad, los cirujanos deben reconocer que el inicio de vómito, cefalea y letargo representan indicaciones potenciales de que la paciente está desarrollando hiponatremia grave. Las mujeres menstruantes de estatura más pequeña con un gasto urinario de más de 3 L en las primeras 24 h después de la cirugía corren el riesgo de presentar hiponatremia aguda. Aunque ésta es una complicación rara, puede ser rápidamente letal y las pacientes susceptibles deben someterse a vigilancia de los niveles séricos de sodio.

Steele et al.,⁷⁶ estudiaron el problema de la hiponatremia y llevaron a cabo estudios cuidadosos sobre el equilibrio de líquidos y electrolitos en mujeres a las que se les administró un anestésico general para una operación ginecológica. Pese a la infusión de solución salina isotónica en estas personas por lo demás sanas, hubo un periodo de producción de orina hipertónica de 16 a 24 h, mismo que reflejó los niveles elevados de arginina vasopresina. Los solutos en la orina de estas pacientes incluyeron cantidades sustanciales de sodio. A criterio de los autores, en estas enfermas ocurrió un "proceso de desalinización". La combinación de un aumento neto en el agua y una pérdida de sodio se acompaña de reducción en el sodio sérico. Los autores calcularon que el aumento de 3 a 6 L en el agua libre de electrolitos en una paciente operada normal podía producir hiponatremia letal grave. Atribuyeron la mitad del aumento de agua al "proceso de desalinización". Los autores recomendaron que no se administraran líquidos intravenosos hipotónicos inmediatamente después de la operación a menos que hubiese hipernatremia.⁷⁵

Chung et al.,¹⁴ informaron sobre los resultados de un análisis prospectivo de pacientes adultos operados valorados por la prevalencia de hiponatremia: 4.4% desarrolló una concentración sérica de sodio menor de 130 meq por litro. Ninguno de estos enfermos desarrolló daño cerebral. Los autores consideraron que el 42% de los pacientes con función renal normal tenía hiponatremia eurolémica ocasionada por una elevación inadecuada de arginina vasopresina exacerbada por la administración posoperatoria de líquidos hipotónicos.¹⁴

Hipertonicidad

La hipernatremia, que es la causa más común de hipertonicidad, se presenta cuando los pacientes experimentan un periodo sostenido de equilibrio negativo neto de agua y reducción del agua corporal total. Se presenta una pérdida importante de agua en enfermos que han tenido varios días de pérdidas de agua a través del sudor y de gases respiratorios, las cuales no se han compensado. Estas pérdidas obligadas aumentan en ambientes calientes, en estados febriles o cuando la sudación es abundante. Un déficit de agua de 5 L en una persona de 70 kg de peso aumenta la concentración de sodio en 17 meq por litro. Las pérdidas fecales y renales de agua pueden contribuir a la pérdida de ésta. Los pacientes normalmente hipernatémicos producen una orina hipertónica y por tanto las nefronas alcanzan un equilibrio positivo neto de agua y diluyen el sodio sérico. Esta corrección no puede presentarse en caso de hipotensión.

Las concentraciones plasmáticas elevadas de etanol en individuos con intoxicación alcohólica aguda suprimen la liberación de arginina vasopresina por el hipotálamo debido a que aumentan la osmolalidad intracelular. Las personas intoxicadas con etanol generan un gran volumen de orina hipoosmolar. En estos casos es raro observar hipernatremia persistente debido a que la sed es un impulso poderoso en los individuos conscientes que los orilla al consumo de agua; por tanto, diluyen la osmolaridad del líquido extracelular. Es común que sobrevenga hipernatremia importante en enfermos hospitalizados que tienen depresión del nivel de conciencia o que están bajo un régimen de restricción en su consumo de agua. Si se altera el acceso al agua, los lactantes y los ancianos corren mayor riesgo de hipernatremia. A medida que se desarrolla hipernatremia aguda en un individuo hospitalizado, el agua sale del espacio intracelular y se reduce el volumen celular. La deshidratación de las células cerebrales ocasiona disfunción neurológica, convulsiones, estado de coma permanente y muerte.²⁶

Hay varias enfermedades o trastornos que producen hipernatremia. El síndrome de diabetes insípida se caracteriza por la producción de grandes volúmenes de orina diluida, lo que conduce a hipernatremia. La hipodipsia primaria es un déficit neurológico poco frecuente del centro de la sed. Los sujetos con estos padecimientos presentan alteraciones o falta de reacción con sed a un aumento en la tonicidad del líquido extracelular. Los centros de la sed situados en el hipotálamo pueden verse alterados por un tumor, una infección o después de una lesión. Los trastornos dérmicos, como las quemaduras de segundo grado y la dermatitis exfoliativa, aumentan sustancialmente la pérdida de agua transcutánea y puede haber deshidratación e hipernatremia de instauración rápida. Los pacientes pueden estar deshidratados y presentar vómito, diarrea o pérdidas no compensadas de líquido gastrointestinal hipotónico que drena de fistulas o de sondas endoluminales; éstos fallecen por choque hipovolémico.

La diuresis osmótica inducida por hiperglucemia puede presentarse en personas con cetoacidosis diabética. La acidemia y la cetosis en estos casos son un reflejo del profundo déficit en la glucólisis aeróbica. En los pacientes a quienes se administra glucosa intravenosa a una velocidad superior a la que les permita depurarla del plasma pero que tienen suficiente insulina para mantener el metabolismo celular ocurre un problema clínico diferente. Estos enfermos desarrollan hiperglucemia profunda pero no presentan cetoacidosis. Cuando la glucemia aumenta de 100 a 600 mg/100 ml hay un aumento en la osmolalidad plasmática de 27 mosm por litro. La diuresis osmótica persistente en estos individuos continuamente hiperglucémicos origina una reducción progresiva del líquido corporal total, aumentando la concentración sérica de sodio. Se puede sobrecargar a los pacientes con glucosa cuando se les aplica una infusión de soluciones de alimentación parenteral total; a medida que desarrollan hipernatremia, sobrevienen los síntomas neurológicos como obnubilación, estupor y estado de coma. Los ancianos con diabetes mellitus de instauración en la edad adulta corren el riesgo de sufrir coma hiperosmolar no cetósico en caso de septicemia. Entre las complicaciones electrolíticas adicionales que se presentan en los síndromes hiperglucémicos hiperosmolares no cetósicos están hipocaliemia e hipofosfatemia. El tratamiento de quienes las presentan incluye una reducción en la carga de glucosa intravenosa en combinación con una infusión de líquido isotónico intravenoso para corregir la hipovolemia. El paciente se beneficia de la administración complementaria de insulina.

DIABETES INSIPIDA

La diabetes insípida se caracteriza por la producción de grandes volúmenes de orina diluida, por lo que los pacientes corren el

riesgo de desarrollar hipernatremia. Hay dos problemas fisiopatológicos que pueden ocasionar diabetes insípida, a los que se les *designa* según las categorías central y nefrógena. La *diabetes insípida central* es un trastorno endocrino. El enfermo tiene una *sin-potálamo* o una falta de liberación por la hipófisis en respuesta a un defecto de la nefrona que altera o impide que la arginina vasopresina induzca a antidiuresis. Los individuos con síndrome de *diabetes insípida* se quejan de poliuria y polidipsia. En cualquiera de los dos síndromes de diabetes insípida, los enfermos generan grandes volúmenes de orina diluida en una respuesta renal que incrementa la concentración de sodio en el líquido extracelular. La gravedad de la diabetes insípida central es proporcional al déficit en la arginina vasopresina en la circulación. Muchos pacientes con una deficiencia modesta en la liberación de arginina vasopresina compensan bebiendo varios litros de agua por día. Un adulto con inicio súbito de diabetes insípida que típicamente se presenta después de neurocirugía o lesión cerebral puede producir súbitamente más de 1 L de orina, tal vez con una osmolalidad menor de 280 mosm por litro. Sin acceso al agua y al cabo de horas, estos sujetos desarrollan choque e hipernatremia grave como una consecuencia de la producción de orina no regulada.

La instauración aguda de diabetes insípida central puede deberse a un procedimiento quirúrgico en la base del cráneo, traumatismo, hemorragia subaracnoidea o un tumor que altere la producción hipotalámica de arginina vasopresina o que destruya la hipófisis posterior. Alrededor de 50% de los enfermos que presentan diabetes insípida central de aparición espontánea se clasifica como idiopáticos y los indicios sugieren que una fisiopatología autoinmunitaria contribuye a su defecto en la respuesta de la AVP a la hipertoncidad. Un subgrupo de sujetos con diabetes insípida central presenta una disfunción adquirida en los osmorreceptores del hipotálamo, así como reajuste del umbral de osmolalidad que desencadena la liberación de arginina vasopresina a un valor de más de 280 meq por litro. Los pacientes con diabetes insípida nefrógena producen una orina diluida, desarrollan hipernatremia y suelen tener elevaciones notables de la AVP mensurable en el plasma. Las células en los túbulos renales pueden tener una respuesta deficiente a la AVP tras el alivio de la obstrucción ureteral crónica y en pacientes con nefropatía por células falciformes o enfermedad quística medular. El litio es una causa farmacológica común de diabetes insípida nefrógena de carácter adquirido. Otros medicamentos que inducen a la diabetes insípida nefrógena son gliburida, foscarnet, demeclociclina, metoxiflurano y anfotericina B. La hipercalcemia y la hipocaliemia grave son dos anomalías electrolíticas que producen disfunción en el manejo renal de solutos y agua, ocasionando un gasto constante de orina hipotónica que no responde a la arginina vasopresina. Es posible que los pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal no puedan concentrar la orina en respuesta a la AVP y desarrollen diabetes insípida nefrógena cuando los volúmenes de orina son todavía altos pese a una reducción en la tasa de filtración glomerular.

En un paciente con gasto urinario persistente de más de 100 ml por hora que desarrolla hipernatremia, debe valorarse diabetes insípida con pruebas de orina y osmolalidad séricas. Una orina diluida con una osmolalidad de menos de 300 mosm por litro en un individuo cuyo sodio sérico sobrepasa los 150 meq por litro apoya el diagnóstico de diabetes insípida. Un enfermo con diabetes insípida leve puede compensar el volumen urinario perdido mediante el consumo de líquidos. La prueba diagnóstica para diferenciar a un paciente con diabetes insípida nefrógena de uno con diabetes insípida central depende de la respuesta renal a la administración de hormona antidiurética, la cual reducirá la producción de orina en personas con diabetes insípida central. El

análogo de la arginina vasopresina, la desmopresina (1-desamino-8-D-arginina vasopresina [DDAVP]) es el medicamento preferido en caso de diabetes insípida central debido a que incrementa la absorción de agua en la nefrona sin tener acción vasopresora. El no poder producir un flujo de orina tras la administración de desmopresina indica diabetes insípida nefrógena.

TRATAMIENTO DE LA HIPERNATREMIA

El tratamiento de los pacientes hipernatrémicos en la mayor parte de las circunstancias comienza con la infusión intravenosa de una solución isotónica; esto se debe a que la hipovolemia concomitante es un problema común. Los datos físicos que indican hipovolemia en el individuo hipernatrémico son hipotensión, presión venosa central baja y turgencia cutánea inadecuada. El líquido extracelular puede ocasionar un hematócrito alto. Las medidas para corregir la hipertoncidad del líquido extracelular disminuyen la osmolalidad al diluir el sodio sérico a una velocidad de 10 a 15 meq por litro en 24 h. La rehidratación rápida conduce a edema de las células cerebrales y daño neurológico permanente. Para detener la poliuria en pacientes con diabetes insípida central hay que administrar desmopresina cuando el gasto urinario sobrepase un volumen umbral. La clorpropamida intensifica los efectos renales de la arginina vasopresina cuando el problema entraña una reducción en la liberación de AVP por la hipófisis posterior. El tratamiento prolongado de los pacientes con diabetes insípida nefrógena depende del control satisfactorio de la causa específica del síndrome de disfunción renal.

Potasio

El potasio (K^+) es el principal catión intracelular. Más de 98% del potasio corporal se encuentra en el 40% del peso corporal constituido por el líquido intracelular. Los aniones presentes en el citosol que se equiparan con el potasio son principalmente grandes moléculas de carga negativa, que incluyen fosfatos orgánicos. El potasio puede atravesar la membrana celular con relativa facilidad, no así los aniones; si bien hay una diferencia sustancial en la concentración de potasio entre los líquidos intracelulares y extracelulares que favorece la difusión de potasio fuera de la célula, los aniones no difusibles "retienen" potasio para conservar la neutralidad electroquímica.

Hay una diferencia de -90 mV en la carga eléctrica a través de la membrana celular y existen más cargas negativas dentro de la célula.⁴⁷ El potasio interviene manteniendo el potencial de membrana en reposo. La Na^+, K^+ -ATPasa es una enzima de la membrana celular que desplaza estos cationes contra gradientes de concentración. El sodio intracelular se intercambia por potasio extracelular. La energía consumida por 1 mol de trifosfato de adenosina (adenosine triphosphate, ATP) se intercambia con 3 moles de Na^+ del citosol, y en la misma reacción, 2 moles de potasio extracelular se desplazan hacia la célula. Por consiguiente, la enzima bombea el exceso de cargas positivas fuera de la célula y esta discrepancia crea el potencial de membrana en reposo negativo en la membrana celular. En circunstancias normales, la membrana celular tiene una baja permeabilidad para el Na^+ . La despolarización de la membrana celular, que es un desplazamiento transitorio a la neutralidad en el potencial de membrana en reposo de la célula, se logra mediante un aumento súbito en la permeabilidad de la membrana celular para el sodio. El aumento de este elemento dentro de la célula estimula la actividad enzimática de la Na^+, K^+ -ATPasa, la cual bombea el sodio fuera de la célula con el propósito de restablecer el potencial de membrana celular. La despolarización es la actividad vital esencial para el funcionamiento de las neuronas y las células miocárdicas contráctiles. Las alteraciones en la concentración de potasio extracelular modifican el

potencial de membrana en reposo, lo cual hace que las células no respondan a un desplazamiento del Na^+ hacia la célula. Por consiguiente, las concentraciones bajas o altas de potasio en el líquido extracelular se manifiestan clínicamente como arritmias cardíacas letales, mismas que son consecuencia de la despolarización disfuncional.

El potencial de membrana en reposo se regula por varias enzimas de la membrana celular, aunque el mecanismo de control dominante son las alteraciones en la actividad enzimática de la Na^+, K^+ -ATPasa. Los agentes adrenérgicos β_2 aumentan el transporte de Na^+, K^+ -ATPasa mediante la ocupación de receptores localizados en las superficies celulares, un proceso que vincula el control del potencial de membrana en reposo con el sistema nervioso simpático. La hormona insulina hace que más sodio entre en el citosol a través del antiportador Na^+/H^+ , reduciendo la concentración de protones intracelulares, pero también aportando más sodio a la Na^+, K^+ -ATPasa para intercambiarse con el potasio extracelular. Tanto el tratamiento con insulina como con agentes adrenérgicos β_2 reduce las concentraciones extracelulares de potasio. En pacientes en estado de choque se altera la actividad de la Na^+, K^+ -ATPasa. Illner et al.,³⁵ propusieron que la agresión anaeróbica que representa el choque priva a la célula de la energía necesaria para mantener el transporte activo del ion sodio por la Na^+, K^+ -ATPasa (fig. 4-1).

En el líquido extracelular, el H^+ y el K^+ interactúan de una manera recíproca. Por ejemplo, un aumento en la acidemia reduce la hipercalemia y esta relación es de utilidad terapéutica. Conforme se reduce el pH del líquido extracelular, el exceso de H^+ se desplaza hacia el citosol. Hay un desplazamiento compensador del potasio hacia el exterior. En cambio, el amortiguador intravenoso bicarbonato se añade al líquido extracelular, se amortiguan los protones y, con el descenso en el H^+ , éstos se desplazan desde el líquido intracelular hasta el extracelular y hay un desplazamiento recíproco de potasio que produce una reversión aguda de la hipercalemia. Esta medida simple constituye una solución temporal para la hipercalemia hasta que se puede lograr el tratamiento definitivo y obtener una pérdida neta del potasio corporal total. Cuando la excreción renal no puede eliminar el exceso de potasio, se necesita tratamiento de restitución renal mediante diálisis o hemofiltración. El consumo oral o la instilación rectal de resinas fijadoras de potasio reduce (en el curso de horas) el potasio corporal total. Un aumento en el pH plasmático ocasionado por alcalosis respiratoria aguda no ejerce el mismo efecto que una infusión de bicarbonato. Por otra parte, el inicio rápido de la acidemia metabólica en un paciente hipercalemiático puede ocasionar aumentos letales en el potasio del líquido extracelular.

La función renal es esencial para la excreción diaria de los 50 a 100 meq de potasio que normalmente se consumen en la dieta. La mayor parte del potasio filtrado se absorbe en los túbulos proximales. La excreción renal de potasio se controla por la actividad del túbulo colector cortical de la nefrona. En tal segmento, el sodio intraluminal se intercambia por potasio intracelular bajo la influencia de la aldosterona. La liberación de ésta es estimulada por la médula suprarrenal a través de los efectos de las hormonas renina y angiotensina, las cuales están incrementadas en pacientes hipovolémicos. A medida que aumenta el nivel plasmático de aldosterona, se reabsorbe una mayor cantidad de sodio y se excreta más potasio. El incremento máximo en el potasio urinario es de 10 veces en relación con la concentración plasmática. El volumen de líquido que fluye hacia el túbulo colector es tan importante para la excreción de potasio como lo es la concentración de este elemento en el líquido del túbulo. La administración de un diurético de asa que disminuya la captación de sodio en la parte proximal de la nefrona permite la descarga de una mayor cantidad de sodio y líquido hacia el túbulo distal, donde el efecto de la aldosterona (a menudo elevada a causa de una reducción en el

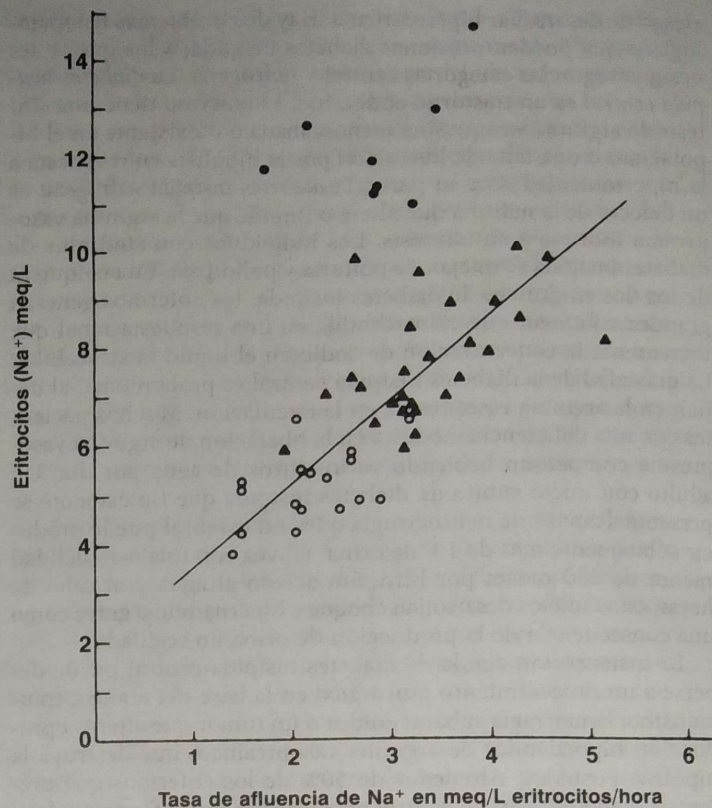


Fig. 4-1. Correlación entre la concentración del ion sodio en los eritrocitos (RBC $[\text{Na}^+]$) y la permeabilidad de la membrana en individuos normales y pacientes con choque hemorrágico grave. Están representados enfermos con choque grave de larga duración (círculos negros), pacientes con choque grave de duración breve (círculos blancos) y sujetos control (triángulos). (Reimpreso de Am J Surg. Vol. 143, Illner HP, Cunningham JN Jr, Shires GT: Red blood cell sodium content and permeability changes in hemorrhagic shock, páginas 349-355, Copyright 1982, con autorización de Excerpta Medica Inc.)

líquido extracelular relacionada con diuréticos) produce una pérdida neta máxima de potasio en la orina. La hipercalemia estimula directamente la liberación de aldosterona y, por tanto, es un mecanismo de retroalimentación protectora directa para la excreción del exceso de potasio. Una combinación de una tasa de filtración glomerular normal y de control central endocrino de la excreción del potasio efectivamente protegen a la mayoría de los pacientes de un aumento brusco en la concentración de potasio en el líquido extracelular.

Hipocaliemia

La hipocaliemia (potasio sérico < 3.5 meq por litro) conduce a arritmias graves, sobre todo en casos en los que se administran digitálicos. La debilidad es un síntoma de la hipocaliemia y los pacientes con una función respiratoria marginal experimentan insuficiencia respiratoria aguda si tienen una disminución rápida de potasio sérico a menos de 3 meq por litro. Una población específica con riesgo de hipocaliemia son los enfermos con disfunción hepática ligada a encefalopatía y a elevación del nivel de NH_4^+ . El estado mental se deteriora aún más conforme se reduce el nivel de potasio sérico.

Las pérdidas renales excesivas de potasio o las pérdidas no compensadas de líquido gastrointestinal, sobre todo diarrea, suelen ser las causas de la hipocaliemia. Estudios genéticos han defi-

nido varios trastornos hereditarios de las enzimas de transporte que desplazan sodio, cloruro y potasio a través de las membranas de las células tubulares renales. Los pacientes con estos trastornos tienen manifestaciones clínicas de hipocaliemia, pérdida de sodio, presión arterial normal y alcalosis hipoclorémica. Los síndromes de Bartter y de Gitelman constituyen ejemplos de un trastorno endocrino relacionado con hipocaliemia en el cual el problema esencial es la pérdida renal de sal, la reducción notable del volumen intravascular y una hiperreninemia compensadora acompañada en algunos casos de hipertrofia del aparato yuxtaglomerular.⁷⁴ Estos síndromes raros sirven para demostrar el vínculo esencial de la homeostasia del sodio, cloruro y potasio.

Un mecanismo yatrógeno común de las pérdidas renales excesivas es la administración de diuréticos de asa, como la furosemida, que inducen a una diuresis y pérdida de sodio rápidas, lo que contrae el compartimiento del líquido extracelular. La respuesta hormonal a la hipovolemia inducida por diuréticos incluye liberación renal de renina y conversión de angiotensinógeno en angiotensina II, lo cual, a su vez, aumenta la liberación suprarrenal de aldosterona. El efecto de la hormona aldosterona sobre el túbulo contorneado distal consiste en acelerar el intercambio de potasio del paciente por una carga de sodio sustancialmente incrementada que se genera como consecuencia de los efectos farmacológicos de la furosemida sobre la función de la nefrona proximal. Los pacientes en estas circunstancias presentan hipocaliemia y a la vez producen orina con concentraciones elevadas de potasio en vez de los 10 a 15 meq por litro de concentración mínima que la función renal normal puede lograr para conservar el potasio. Las causas raras de hipocaliemia incluyen tumor funcional productor de aldosterona en la corteza suprarrenal (hiperaldosteronismo primario) y producción excesiva de renina por los riñones isquémicos debido a estenosis de la arteria renal.

El tratamiento de la mayoría de los enfermos con hipocaliemia implica reemplazo con cloruro de potasio. El potasio corporal total se distribuye como 1 mmol por kilogramo en el líquido extracelular y como 40 a 50 mmol por kilogramo en el líquido intracelular, una razón que implica que la reducción del potasio sérico es una medición poco útil de la magnitud del déficit de potasio corporal total. La función renal puede mantener una concentración de potasio normal en sujetos hipocaliémicos al reducir la excreción de potasio a 10 a 20 meq por día. Los déficit de potasio intracelular son considerables en caso de hipocaliemia intensa y prolongada y el tratamiento corrector logra un equilibrio positivo de varios centenares de miliequivalentes de potasio en un periodo de días. El uso del anión cloruro con el potasio conlleva el beneficio asociado de ayudar a la expansión del volumen de líquido extracelular. El cloruro también permite la absorción de una mayor cantidad de sodio en el túbulo proximal. Hay que administrar otras sales de potasio (acetato, citrato y bicarbonato) en las circunstancias más extraordinarias de hipocaliemia que se acompañan de pérdida de bicarbonato, un problema clínico que es característico de los síndromes diarreicos. El apoyo nutricional en un paciente catabólico puede crear la necesidad sustancial de una administración excesiva de potasio para posibilitar la restitución de las reservas de potasio intracelular a medida que se reemplaza la masa celular durante una fase anabólica. Estos enfermos anabólicos requieren fosfato de potasio. Los problemas dobles de hipofosfatemia intensa junto con hipocaliemia también pueden presentarse durante la recuperación de un episodio de cetoacidosis diabética.

El tratamiento de reemplazo de potasio se administra en forma gradual; la tasa de infusión intravenosa de potasio, por lo general mediante una sal de cloruro, raras veces sobrepasa los 20 meq por hora. Un aumento rápido de 1 a 2 meq por litro en el potasio sérico es apropiado cuando la concentración sérica desciende a menos de 3 meq por litro o el paciente está recibiendo

digitálicos. Antes de administrar potasio, el médico debe asegurarse de que el enfermo tenga una función renal adecuada.

La alcalosis hipocaliémica e hiperclorémica se presenta en individuos con vómito persistente o con grandes volúmenes de drenaje gástrico y constituye un problema clínico común. El déficit de potasio en estos casos puede ser enorme y es resultado de la pérdida combinada a través del estómago y de los túbulos renales. La fisiopatología de este tipo de hipocaliemia consiste en que con la pérdida de litros de líquido gástrico se generan hipocloremia y alcalemia por la pérdida de ácido clorhídrico. En la nefrona, la baja disponibilidad de cloruro en el filtrado glomerular reduce la importante reabsorción de sodio ligada a cloruro en la nefrona proximal. Un mayor suministro de sodio al túbulo contorneado distal, en combinación con la alcalemia, establece las condiciones para la excreción de grandes cantidades de potasio impulsadas por la aldosterona. El dato de laboratorio característico en estos individuos con hipocaliemia y alcalemia es una concentración de potasio que sobrepasa los 20 meq por litro y un pH urinario que es paradójicamente bajo. El tratamiento suele tener éxito cuando se administra cloruro de potasio para corregir el déficit en el líquido extracelular.

Una causa de hipocaliemia quirúrgicamente corregible, aunque poco frecuente, es un adenoma vellosa de gran tamaño que produce cantidades excesivas de diarrea mucosa con una concentración elevada de potasio. La ablación del adenoma vellosa cura la causa de la hipocaliemia.

Hipercaliemia

La hipercaliemia (potasio sérico > 5.0 meq por litro) es una anomalía electrolítica potencialmente grave que puede progresar con rapidez a hipercaliemia grave (potasio sérico > 6.0 meq por litro) y producir arritmias letales o paro cardíaco resistente al tratamiento. El inicio rápido de la hipercaliemia es un riesgo mayor que un aumento lento en la concentración de potasio sérico (observado cuando la función renal se ha deteriorado en forma gradual). En individuos con función renal normal, un aumento súbito en la masa de potasio en el líquido extracelular puede compensarse con la excreción urinaria de potasio. Las concentraciones urinarias de potasio pueden ser 10 veces menores que las séricas. Una causa excepcional de hipercaliemia aguda, que puede ser inmediatamente letal, es la reperfusión de un lecho vascular de gran tamaño tras un periodo de más de 4 h de isquemia. En esta situación, la acidosis aumenta el desplazamiento del potasio intracelular hacia el líquido extracelular, que entra en la circulación sistémica con la reanudación del flujo sanguíneo. Se ha informado que la infusión intravenosa de bicarbonato en anticipación a este problema evita la muerte súbita. En la mayoría de los pacientes quirúrgicos, la principal causa clínica de hipercaliemia es la insuficiencia renal; asimismo, es posible que ocurra una elevación falsa en las cifras de potasio sérico. La lisis de los eritrocitos durante el proceso de obtener sangre para su análisis libera potasio a partir de estas células. Los enfermos con recuentos plaquetarios muy elevados deben tener un nivel de potasio sérico alto a causa de la liberación de este elemento por las plaquetas activadas. Por lo general se establece pseudohipercaliemia si se vuelve a obtener una muestra de sangre en forma apropiada.

Los medicamentos y la liberación disfuncional de aldosterona pueden ocasionar hipercaliemia. Los fármacos que alteran la capacidad de la aldosterona para efectuar la excreción de potasio en el túbulo colector cortical incluyen trimetoprim, amilorida y pentamidina. Una sobredosis de enzima convertidora de angiotensina reduce el gasto suprarrenal de aldosterona y produce hipercaliemia leve. La hipercaliemia consecutiva a medicamentos o insuficiencia suprarrenal raras veces es grave. La destrucción de las glándulas suprarrenales por hemorragia, infiltración tumoral o

infarto produce insuficiencia de la médula suprarrenal para producir aldosterona. En la crisis addisoniana aguda, los pacientes tienen poca aldosterona circulante y desarrollan hipocaliemia debido a un defecto en la capacidad para excretar potasio en la nefrona distal. Una causa rara de hipercaliemia es un nivel bajo de renina. La incapacidad del riñón para liberar renina es consecuencia de la disfunción del aparato yuxtaglomerular.

La primera indicación clínica de hipercaliemia letal puede ser el inicio de cambios característicos en el electrocardiograma, que se caracterizan por ondas T altas, estrechas, "acuminadas" y prolongación del intervalo PR. Los cambios electrocardiográficos que indican arritmia cardíaca inminente o asistolia son la pérdida de la onda P, borramiento del complejo QRS y taquicardia ventricular amplia terminal. Los cambios electrolíticos que exacerban la hipercaliemia incluyen hipocalcemia, hiponatremia y acidosis. El tratamiento urgente de los individuos hipercaliémicos con cambios electrocardiográficos consiste en infusión de sales de calcio, que antagonizan los efectos adversos del potencial de membrana del potasio elevado en el líquido extracelular. La hipercaliemia se trata rápidamente mediante la infusión intravenosa de bicarbonato de sodio, insulina y glucosa. El objetivo es impulsar potasio hacia las células y controlar la crisis inmediata. La administración entérica de resinas fijadoras de potasio elimina este elemento del organismo. La administración rectal de sal de resinas fijadoras de potasio tiene un efecto más rápido que la administración oral debido a que la mucosa colónica puede excretar moco con grandes cantidades de potasio. Este puede alcanzar niveles tóxicos al cabo de 1 h en sujetos hipercatabólicos con insuficiencia renal aguda y, por tanto, es prudente minimizar la administración del mismo en sujetos con riesgo de disfunción renal aguda. La hemodiálisis es el método definitivo y más rápido para reducir la concentración de potasio en el líquido extracelular. En pacientes con insuficiencia renal crónica que todavía tienen la capacidad para excretar orina, una diuresis forzada permite eliminar una cantidad suficiente de potasio para evitar sus concentraciones tóxicas. El tratamiento exitoso de la hipercaliemia suele depender de que se proporcione al paciente un tratamiento de reemplazo renal (cuadro 4-3).

Calcio y magnesio

El calcio es un catión divalente y un componente decisivo de muchas reacciones extracelulares e intracelulares. El calcio presente en el retículo sarcoplásmico es esencial para la interacción de la actina y la miosina, lo que resulta en la contracción de células miocárdicas y de músculo estriado. Las funciones enzimáticas que requieren de calcio ubicuo incluyen las que son decisivas para la estabilización de la membrana celular, la cascada de la coagulación y la división celular. La concentración de calcio ionizado (Ca^{2+}) en el líquido extracelular participa en la regulación de las funciones neuronal, miocárdica y del túbulo renal. La concentración de calcio, a su vez, es controlada por la interacción de las hormonas paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH) y calcitonina y por el metabolismo de la vitamina D (no una molécula, sino más bien una mezcla de esteroides con actividad antirraquítica). El calcio funciona en las células como un segundo mensajero y su concentración en el citosol está sujeta a un control estrecho. En situaciones normales se consume energía para bombear calcio intracelular libre fuera del citosol hacia el retículo sarcoplásmico o el líquido extracelular. Después del choque y la reducción de energía intracelular, la acumulación de calcio dentro de las células ejerce efectos funcionales y de destrucción celular adversos.⁸⁰ Los aumentos o las disminuciones en la concentración de calcio en el líquido extracelular ocurren con rapidez y pueden desencadenar disfunción diseminada de órganos y la muerte.

El calcio en el líquido extracelular se analiza como la concentración total de calcio sérico (normalmente 8.5 a 10.5 mg/100 ml),

Cuadro 4-3. Lineamientos para tratar a pacientes adultos con hipercaliemia aguda

SI EL ELECTROCARDIOGRAMA MUESTRA CAMBIOS

Si el tratamiento debe ser eficaz en el lapso de minutos

Sales de calcio

10 ml de gluconato de calcio al 10% aplicado mediante infusión intravenosa en un lapso de 3 a 5 min

10 ml de cloruro de calcio al 10% aplicado mediante infusión intravenosa en un lapso de 10 min

Reducir H^+ en ECW

50 a 100 meq de bicarbonato de sodio aplicado mediante infusión intravenosa en un lapso de 10 a 20 min; el beneficio es proporcional a la acidemia previa al tratamiento

Si el tratamiento debe ser eficaz en un lapso de 1 h

Glucosa e insulina

Infusión intravenosa de 50 ml de solución de dextrosa en agua al 50% y 10 unidades de insulina regular

Hemodiálisis

Si el tratamiento debe ser eficaz en pocas horas

Resinas de fijación de K^+ en sorbitol al 20%

La instilación rectal de 100 g funciona más rápido que si se usa la vía oral

Promoción de la caliuresis

Acetazolamida en la presencia de aldosterona

Abreviaturas: ECW, agua extracelular.

cifra que comprende tres formas moleculares del calcio: el unido a proteínas, el que forma complejos con aniones y que es difusible (bicarbonato, fosfato, acetato) y el calcio libremente difusible. El calcio ionizado constituye alrededor de 45% del calcio sérico total. El calcio ionizado como un electrolito divalente es la forma biológicamente activa que influye en forma directa sobre las funciones de las células. Más de 80% del calcio unido a proteínas está adherido a una albúmina. La acidemia disminuye la fijación de calcio a la albúmina y el Ca^{2+} la aumenta; la alcaliemia reduce el Ca^{2+} . Por consiguiente, en individuos con concentraciones diluidas de albúmina o con un estado acidobásico fluctuante, la concentración medida de calcio total puede no reflejar el elemento disponible para apoyar las reacciones bioquímicas. La medición más exacta del calcio biológicamente activo se efectúa con un electrodo utilizado para poner a prueba una muestra anaeróbica de sangre o plasma. El rango normal del calcio medido en una muestra heparinizada de plasma es de 1.1 a 1.4 mmol por litro.

El hueso es un reservorio de calcio y el recambio de las sales de calcio en el hueso es constante. Los osteoclastos son células que reabsorben hueso y los osteoblastos son células que lo forman. La secreción de hormona paratiroidea está muy ligada con los niveles de calcio en el líquido extracelular. En la glándula paratiroides, las células endocrinas responden a una disminución en el calcio extracelular liberando hormona paratiroidea. El control del calcio por la hormona paratiroidea se logra a través de varios mecanismos. La hormona paratiroidea favorece la resorción de hueso por los osteoclastos, lo que significa que el calcio es liberado de la matriz estructural del hueso. En la nefrona proximal, la hormona paratiroidea altera la función de la célula tubular, lo que aumenta la fosfaturia y resulta en una mayor reabsorción de calcio filtrado. La vitamina D aumenta la absorción de calcio de la luz del tubo digestivo y se incrementa la potencia de la vitamina D por la influencia trófica relacionada con la PTH sobre la síntesis renal de 1,25-dihidroxicolecalciferol, que es la forma más activa de la vitamina D. Un aumento en el calcio normalmente suprime la liberación de hormona paratiroidea y, en consecuencia, disminuye la concentración de Ca^{2+} . La liberación alterada de PTH, como la que ocurre tras la ablación o la desvascularización de las glándulas paratiroides, produce una caída

sustancial en la cifra de calcio a las pocas horas, lo que resulta en síntomas de disfunción neurológica, como entumecimiento y espasmos musculares.

El magnesio es un catión esencial en la conversión liberadora de energía de ATP en difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP) que ocurre en el citosol. Menos de 1% del contenido de magnesio corporal total se encuentra en el líquido extracelular. La concentración plasmática normal de magnesio fluctúa entre 1.4 y 2.0 meq por litro y aproximadamente 20% está unido a proteínas. La concentración de magnesio determinada en eritrocitos constituye un indicio de las reservas de magnesio intracelular y los sujetos con reservas menores de 4.4 a 6.0 meq por litro tienen una considerable deficiencia de magnesio corporal total. Las enfermedades que producen pérdida de magnesio tienen un efecto paralelo sobre el calcio. Los enfermos hipomagnesémicos presentan trastornos en la función muscular, cardiovascular y del sistema nervioso central. Los signos y síntomas suelen ser el resultado neto de deficiencia de ambos cationes divalentes.

Hipercalcemia

Se sospecha hipercalcemia cuando el nivel total de calcio se encuentra por arriba del rango normal (9 a 11 mg por 100 ml, 2.2 a 2.7 mmol por litro), pero para un diagnóstico preciso se necesita la medición de una concentración elevada de Ca^{2+} ionizado (1.1 a 1.4 mmol por litro). Los enfermos con elevaciones modestas del calcio sérico generalmente no tienen síntomas, pero muchos presentan complicaciones cuando las concentraciones sobrepasan los 15 mg por 100 ml. Los pacientes con hipercalcemia experimentan debilidad, estupor y otras manifestaciones del sistema nervioso central que avanzan al estado de coma. En la hipercalcemia ocurre un defecto en la concentración renal que conduce a poliuria, pérdida notable de sodio urinario y reducción sintomática en el volumen del líquido extracelular. La crisis hipercalcémica es un síndrome que es consecuencia de niveles totales de calcio sérico que sobrepasan los 17 mg por 100 ml. Estos pacientes presentan taquiarritmias cardíacas letales, estado de coma, insuficiencia renal aguda e íleo con distensión abdominal.

Los individuos con hiperparatiroidismo presentan concentraciones elevadas de calcio que se acompañan de un nivel inadecuadamente elevado de hormona paratiroidea. Las personas con adenomas e hiperplasia de las glándulas paratiroides con un alza sostenida e inapropiada en el calcio por lo general muestran concentraciones bajas de fosfato sérico.

El cáncer también es una causa común de hipercalcemia grave. El mieloma múltiple y los tumores que producen metástasis óseas (sobre todo carcinomas de mama, pulmón y próstata) producen hipercalcemia y dolor óseo. En algunos casos de calcio elevado y cáncer, el mecanismo fisiopatológico entraña la activación de osteoclastos por citocinas (interleucina [IL]-1, factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α] e IL-6). Otro mecanismo de la activación de osteoclastos es la producción tumoral de un péptido de estructura relacionada con la hormona paratiroidea. Los medicamentos también producen hipercalcemia, incluidos los diuréticos tiazídicos. El consumo excesivo de vitaminas D y A contribuye a la hipercalcemia. Los pacientes jóvenes normalmente activos con tasas elevadas de recambio óseo desarrollan hipercalcemia cuando se ven súbitamente forzados a permanecer inmóviles, como ocurre durante el reposo en cama forzado o tras una lesión o enfermedad importante; esta hipercalcemia por inmovilización se resuelve cuando se reanuda la actividad normal.³⁷

El tratamiento de la hipercalcemia depende de la corrección del problema primario. Los enfermos con trastornos paratiroides deben someterse a ablación quirúrgica de la glándula o glándulas causales. En caso de tumor e hipercalcemia, la ablación quirúrgica, la radioterapia local o la quimioterapia orientada con-

tra el tumor resultan en la corrección definitiva de la hipercalcemia. En sujetos con crisis hipercalcémica relacionada con cáncer, el tratamiento inicial incluye una diuresis forzada mediante la infusión intravenosa de solución salina isotónica combinada con furosemda.

Los bisfosfonatos (clodronato, pamidronato, ibandronato) son fármacos potentes para reducir la concentración sérica de calcio. Estos agentes suprimen la función de los osteoclastos, disminuyendo así la resorción ósea, lo que trae como consecuencia menor movilización del calcio esquelético. Los bisfosfonatos de generaciones más nuevas tienen una buena eficacia y una baja toxicidad en el tratamiento a largo plazo de la hipercalcemia relacionada con cáncer.⁷ Los bisfosfonatos administrados a pacientes con cáncer mamario metastásico como agentes profilácticos a largo plazo y aplicados con una dosificación regular fueron agentes eficaces para prevenir la hipercalcemia.³³ La mitramicina, otro compuesto que reduce la resorción ósea, puede revertir con éxito la hipercalcemia. La calcitonina, hormona reductora de calcio producida por las células parafoliculares de la glándula tiroides, induce la excreción renal de calcio y suprime la resorción ósea osteoclástica. Aunque el tratamiento con calcitonina suele ser eficaz al principio, a largo plazo a menudo lleva a taquifilaxia, posiblemente relacionada con los anticuerpos a la calcitonina. Los agentes quelantes (ácido etilendiaminotetraacético o las sales de fosfato) fijan calcio ionizado y lo neutralizan y raras veces están indicados debido a que se acompañan de complicaciones como calcificaciones metastásicas, insuficiencia renal aguda e incluso reducción excesiva de los niveles de calcio hasta niveles hipocalcémicos. La hipercalcemia es un problema en casi 10% de los individuos con sarcoidosis. Los corticosteroides logran la corrección rápida del calcio ionizado elevado en personas con dicha enfermedad.

Hipocalcemia

La hipocalcemia altera la despolarización y conduce a disfunción del sistema nervioso central y, sobre todo en los niños, convulsiones. Una disminución en el calcio sérico total puede no representar una disminución en el Ca^{2+} funcionalmente importante y difusible. Por cada reducción de 1 g por 100 ml en la albúmina sérica, la reducción esperada en el calcio sérico total será de 0.8 mg por 100 ml. La hipocalcemia conduce a disfunción grave de las proteínas contráctiles y tal vez se manifieste clínicamente de manera espectacular como espasmos musculares dolorosos o por la contracción sostenida de la tetania. Los individuos con hipocalcemia experimentan sensación de hormigueo en las puntas de los dedos y los labios antes del espasmo muscular. Los signos y síntomas son proporcionales a la disminución de Ca^{2+} . Los enfermos pueden exacerbar la hipocalcemia mediante hiperventilación. Ocurre disfunción cardíaca en caso de hipocalcemia, lo que incluye supresión directa de la contractilidad. El dato electrocardiográfico característico de la hipocalcemia es la prolongación del segmento ST debido a repolarización retardada y, raras veces, bloqueo cardíaco.

La hipocalcemia crónica sobreviene cuando las glándulas paratiroides no pueden sintetizar y liberar hormona paratiroidea en respuesta a un descenso en el Ca^{2+} , en caso de que la dieta sea deficiente en vitamina D o si se altera la conversión de vitamina D en una forma activa a consecuencia de enfermedades hepáticas o renales. El hipoparatiroidismo raras veces constituye un defecto primario en la función endocrina y es mucho más común que sea consecuencia de la ablación quirúrgica de la totalidad o la mayor parte del tejido paratiroideo. Los pacientes sin tejido paratiroideo experimentan un síndrome de hipocalcemia que es difícil de tratar. La deficiencia de vitamina D se presenta cuando la dieta del individuo es inadecuada en nutrientes que contienen vitaminas, en enfermos con síndrome de intestino corto o cuando hay absor-

ción deficiente de vitaminas liposolubles a consecuencia de disfunción biliar, pancreática o de la mucosa.

Los síndromes de hipocalcemia aguda se presentan en casos de quelación aguda o precipitación del Ca^{2+} debido a la infusión intravenosa de un agente exógeno o a reacciones con factores endógenos. Es común una reducción modesta de Ca^{2+} del orden de 0.8 a 1.0 mmol por litro cuando se aplica infusión de grandes volúmenes de líquido isotónico para reanimación tras el choque. Suele haber una reducción comparable en el magnesio. La hipomagnesemia altera las acciones de la vitamina D y contribuye al retardo en la corrección de la hipocalcemia consecutiva a la reanimación. La infusión rápida de una carga de citrato durante la transfusión de hemoderivados (particularmente concentrados de plaquetas y plasma fresco congelado) lleva a hipocalcemia grave aguda ($\text{Ca}^{2+} < 0.62$ mmol por litro) e hipotensión por falla de la bomba miocárdica.²¹ Los aumentos rápidos en el fósforo sérico se presentan tras la administración inadecuada o la dosificación excesiva de catárticos que contienen fósforo y ocasiona hipocalcemia grave. La aparición de hipocalcemia grave en sujetos con pancreatitis aguda se ha atribuido a la fijación de calcio libre a grasas saponificadas, aunque sigue sin conocerse su mecanismo preciso.

El *síndrome de lisis tumoral* es una constelación de anomalías electrolíticas que incluyen hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e hipercaliemia que ocurren con rapidez tras el tratamiento antineoplásico; el síndrome se presenta debido a muerte masiva de células tumorales. Los tumores sólidos y los linfomas se han relacionado con este trastorno. En sujetos con síndrome de lisis tumoral ocurre insuficiencia renal aguda, misma que impide la corrección espontánea de las anomalías electrolíticas; la diálisis de urgencia es el único tratamiento que proporciona una corrección completa de los problemas.³⁶

El tratamiento de reemplazo es el apropiado para la hipocalcemia aguda sintomática. En caso de una reducción modesta en el Ca^{2+} (0.8 a 1.1 mmol por litro) no se necesita tratamiento de reemplazo, si bien en la mayoría de los sujetos con un nivel de 0.62 a 0.8 mmol por litro resulta beneficioso añadir complementos de calcio a la dieta. La hipocalcemia grave (< 0.62 mmol por litro) pone al sujeto en riesgo de insuficiencia cardíaca inminente o de una arritmia letal. En las circunstancias agudas cuando los síntomas cardíacos son problemáticos o hay tetania, está indicada la infusión intravenosa de sales de calcio. La infusión de 10 ml de una solución de CaCl_2 al 10% proporciona al paciente 272 mg de calcio (equivalentes a 13.6 mmol de Ca^{2+}), en tanto que el mismo volumen de gluconato de calcio al 10% contiene 90 mg de calcio (equivalente a 4.5 mmol de Ca^{2+}). La infusión intravenosa de calcio debe llevarse a cabo con cautela debido a que los desplazamientos rápidos en la concentración de Ca^{2+} ocasionan arritmias cardíacas, sobre todo en individuos tratados con digoxina. Los preparados intravenosos de calcio son cáusticos y es mejor administrarlos mediante catéteres venosos centrales debido a que la piel se esfacela cuando el medicamento sufre extravasación hacia el tejido subcutáneo. El tratamiento de la hipocalcemia que se acompaña de hiperfosfatemia es complejo porque la administración rápida de calcio puede ocasionar una precipitación difusa de este elemento en los tejidos con disfunción orgánica consecutiva; se requiere vigilancia estrecha de los niveles séricos de fósforo durante la infusión intravenosa de calcio. Casi en todos los estudios sobre la respuesta hemodinámica a la administración de Ca^{2+} hay un aumento transitorio en la contractilidad miocárdica.⁸⁰ En las formas de hipocalcemia más crónicas, el tratamiento con complementos de calcio y vitamina D en la dieta a menudo basta para mantener un nivel de calcio adecuado y para evitar los síntomas de espasmos musculares, parestesias y debilidad. Un problema específico en pacientes en estado agudo con hipocalcemia es que se alteran las acciones de los digitálicos; para una eficacia óptima se necesita de calcio complementario.

Hipermagnesemia e hipomagnesemia

La hipermagnesemia es una anomalía electrolítica que se observa en pacientes con insuficiencia renal. Se exagera por el consumo de medicamentos que contienen magnesio, sobre todo antiácidos, por lo que deben evitarse estos agentes. El magnesio bloquea el desplazamiento del calcio hacia las células miocárdicas, por lo que la insuficiencia cardíaca es una complicación de la hipermagnesemia grave.

Las reservas de magnesio en el líquido intracelular pueden sufrir reducción sustancial en sujetos con diarrea crónica o tratamiento intensivo y prolongado con diuréticos.²⁸ La deficiencia de magnesio es común en quienes mantienen un consumo intenso de etanol. Los diabéticos con una diuresis osmótica persistente por glucosuria suelen mostrar hipomagnesemia. La corrección de ésta se logra mediante la infusión intravenosa de sulfato de magnesio (MgSO_4). La hipomagnesemia grave (< 1.0 meq por litro) representa un problema que necesita tratamiento sostenido para corregirse debido a que el equilibrio entre el magnesio extracelular y las reservas intracelulares es lento. Comúnmente, la magnitud de la deficiencia de magnesio es paralela a la de la hipocalcemia. Esta última es resistente al reemplazo de calcio por sí solo en sujetos con deficiencia de magnesio, de manera que debe administrarse magnesio al mismo tiempo.

CONTROL DEL VOLUMEN PLASMÁTICO

El líquido extracelular existe en dos compartimientos, el plasmático y el espacio intersticial, que están separados por membranas semipermeables en el segmento microvascular del sistema vascular. El intercambio de líquido y solutos entre el plasma y el intersticio es esencial para apoyar el metabolismo celular. El líquido y los solutos, incluidas albúmina y otras proteínas plasmáticas, tienen un flujo unidireccional neto desde el plasma hasta el intersticio a través de los linfáticos y de regreso a la circulación venosa. La circulación sanguínea distribuye oxígeno y nutrientes a través del compartimiento vascular. Un mecanismo importante para modular la circulación de la sangre es el ajuste en el tono vascular arteriolar, que también ajusta la presión en la luz de la microvasculatura. Las presiones hidrostáticas dentro de los capilares fueron definidas hace más de 100 años por el brillante fisiólogo Ernest Starling y en gran parte determinan el flujo del agua plasmática hacia el intersticio.

La segunda circulación, el flujo de linfa, es controlada principalmente como el transporte modulado de agua y solutos a través del endotelio de los capilares y las vénulas. Las modulaciones de las características de la permeabilidad y el área de superficie de las membranas microvasculares, al igual que la presión hidrostática intraluminal, son componentes decisivos para regular la distribución del líquido extracelular entre los espacios endovascular e intersticial. Los linfáticos drenan el intersticio, los cuales, al fluir a través de los ganglios linfáticos, experimentan coalescencia para formar troncos progresivamente más grandes. El conducto torácico regresa no sólo el agua y los solutos que cruzaron la membrana microvascular, sino también los productos secundarios del metabolismo y las moléculas reguladoras liberadas de células en el intersticio hacia el líquido extracelular. En consecuencia, la segunda circulación de la linfa es un mecanismo importante en el funcionamiento del sistema endocrino. Este flujo de agua y de solutos a través del intersticio en la segunda circulación está relacionado con la función de mantener un volumen plasmático de la magnitud adecuada (fig. 4-2). En circunstancias de reducción del volumen plasmático el líquido y las proteínas plasmáticas del intersticio contribuyen a restablecer el volumen vascular. En caso de sobrecarga de líquido extracelular, el exceso de agua se almacena en el intersticio del músculo esquelético y la

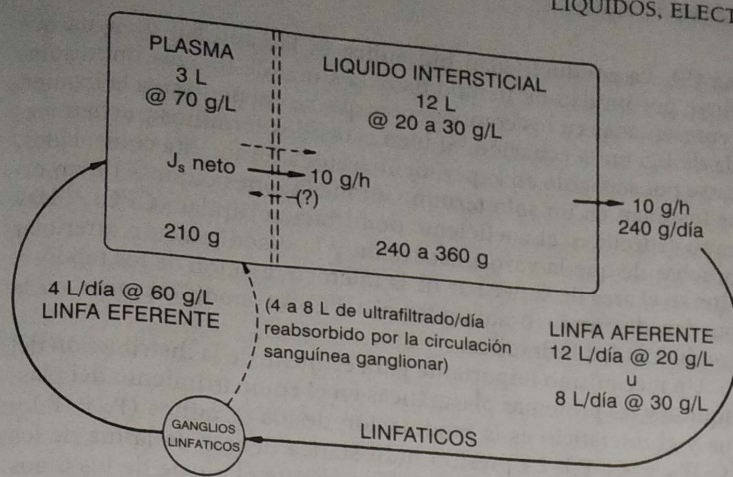


Fig. 4-2. Magnitudes del recambio linfático de líquido y proteína plasmática. (Reproducido de Renkin EM: Some consequences of capillary permeability to macromolecules: Starling's hypothesis reconsidered. Am J Physiol 250:H706, 1986.)

piel, manifestándose como edema compresible del tobillo, el cual ofrece la ventaja de que evita al compartimiento plasmático la carga que provocan la expansión excesiva y el edema pulmonar.

Es preciso comprender los complejos mecanismos de control del volumen plasmático debido a que la medida de reanimación más importante en los periodos preoperatorio y posoperatorio es el restablecimiento de un volumen intravascular de magnitud óptima. Las interacciones complejas de función renal, funcionamiento cardiovascular, respuestas endocrinas y actividad autonómica logran controlar la distribución relativa de líquido y proteínas plasmáticas entre el compartimiento vascular y el intersticio.⁴

Las membranas microvasculares semipermeables constan de una fusión de células endoteliales adheridas a la membrana basal de colágena y otras macromoléculas estructurales. Las membranas microvasculares en los segmentos capilares y venulares del árbol vascular filtran el agua y los solutos plasmáticos conforme éstos atraviesan el intersticio y entran en él. Los solutos pequeños (electrolitos, glucosa y urea) pasan por la membrana microvascular con la misma facilidad que el agua y las concentraciones de estos solutos, expresadas como una razón linfa:plasma, son cercanas a 1. En cambio, hay un gradiente de concentración para los solutos plasmáticos de gran tamaño, como las proteínas albúmina, inmunoglobulinas y fibrinógeno. La membrana microvascular semipermeable normalmente es más una barrera para los solutos de proteína. En consecuencia, la razón de la concentración de albúmina en linfa:plasma es de menos de 1, pero más alta que la razón de la concentración de moléculas de mayor tamaño. La membrana capilar tiene características de permeabilidad de solución que se comportan como si la barrera de tamiz tuviese dos poblaciones de orificios o poros. Los poros pequeños hacen posible el movimiento transmembranoso de agua y pequeños solutos, pero restringen o evitan totalmente el transporte a través de la membrana microvascular de moléculas de gran tamaño, como la albúmina. También hay poros grandes, a través de los cuales la albúmina y otras proteínas más grandes pueden atravesar la membrana. Un componente decisivo de la teoría de los poros permeables de la membrana microvascular es que el número de los pequeños sobrepasa sustancialmente el de los grandes. Estos poros heterogéneos forman una barrera que actúa como un filtro selectivo para separar el plasma y el intersticio. La característica de membrana semipermeable es la razón de que la diferencia en la presión oncótica entre el plasma y el líquido intersticial tenga un

efecto sobre el movimiento de agua. La hipótesis inicial de Starling que señala que existe un equilibrio estático de las fuerzas hidrostáticas y oncóticas a través de la pared capilar se ha expandido para abarcar el concepto de que ocurren fluctuaciones en el tamaño del compartimiento plasmático e intersticial dentro del líquido extracelular gracias a cambios en el equilibrio de las fuerzas impulsoras a través de la membrana microvascular y la modulación de las características de permeabilidad del complejo endotelio-membrana basal como una barrera semipermeable.

Las características de permeabilidad de la membrana microvascular en diferentes tejidos fluctúa desde hepática muy porosa hasta la relativamente impermeable de la microcirculación en el cerebro. La concentración de proteínas linfáticas en el músculo está muy diluida en comparación con la plasmática. Por el contrario, la composición de la linfa que drena del hígado es casi idéntica a la del plasma. Las características de permeabilidad de la membrana microvascular no son constantes y pueden modificarse por factores hormonales y autocrinos. Por ejemplo, la bradichina y la histamina aumentan sustancialmente la permeabilidad microvascular, un efecto que se revierte al suspender la administración de estos agentes.⁵³ No se comprende bien cómo se ajusta la membrana semipermeable, pero se considera que un mecanismo regulador influye en el suministro de solutos del plasma a las células y determina el tamaño del compartimiento plasmático.

Composición del espacio extracelular

Casi en todos los tejidos, el intersticio tiene una matriz extracelular de fibras de colágena que hace las veces de un armazón. Embebidos y adheridos a la colágena se encuentran los glucosaminoglucanos, que contribuyen a formar una fase de gel hidratado en el intersticio. En este sitio también se encuentra una fase de líquido libre contigua que es idéntica al líquido que fluye hacia los linfáticos. La linfa que fluye a través de los ganglios linfáticos puede modificarse. La que se encuentra en los linfáticos más grandes y en el conducto torácico es bombeada hacia el compartimiento venoso a través de contracciones peristálticas; la presión venosa central (*central venous pressure*, CVP) también influye en la velocidad del drenaje linfático del intersticio.

El edema es la acumulación anormal de líquido excesivo en el intersticio. La estructura de la matriz intersticial tiene una influencia reguladora en el desarrollo del edema. La distribución de las proteínas plasmáticas dentro del espacio intersticial está restringida a la fase de líquido libre. La fase de gel intersticial normalmente hidratada excluye a la albúmina y a otras proteínas debido a las fuerzas electrostáticas ejercidas sobre las fibras de la matriz estrechamente enlazadas, sobre todo los glucosaminoglucanos. Sin embargo, a medida que se hidrata la matriz intersticial durante la formación de edema, se abre la fase de gel intersticial y disminuye el volumen excluido, lo cual trae como consecuencia un mayor volumen de distribución para las proteínas plasmáticas que se han filtrado hacia el intersticio.⁵² Esto tiene la ventaja contrarreguladora de que diluye más la concentración intersticial de proteínas, modificando así el equilibrio de las fuerzas de Starling a favor de una menor cantidad de líquido que se desplaza hacia el intersticio. La recuperación tras el edema se logra mediante la eliminación del exceso de líquido intersticial, lo cual ocurre en el curso de varios días, aunado a un aumento en la diuresis. Con la reanudación de la fase de gel edematoso a su hidratación normal, se restablece la distribución de las proteínas intersticiales a los valores de referencia.

Hay una considerable variación en las características del intersticio de los tejidos y la permeabilidad capilar de las membranas microvasculares. Los tejidos de la piel y del músculo esquelético contienen más de 50% del volumen intersticial que se intercambia libremente con el compartimiento plasmático. Estos dos

tejidos pueden funcionar como reservorios de gran tamaño que se expanden o contraen para mantener un volumen plasmático eurolémico durante tiempos de sobrecarga de líquido o deshidratación. Otros órganos, como el pulmón y el intestino, pueden tener una fracción más pequeña del volumen intersticial, pero el edema en estos tejidos tiene consecuencias fisiopatológicas graves debido a disfunción orgánica. La matriz intersticial no es constante, sino que puede ajustarse y contribuir al restablecimiento de la homeostasia después de una perturbación, como la reanimación tras un estado de choque mediante la infusión de solución salina isotónica. Por ejemplo, la depuración de hialuronano (uno de los glucosaminoglucanos intersticiales) durante el desarrollo del edema modifica la distensibilidad del intersticio, lo que origina edema.⁵⁷ Un mecanismo compensador del edema entraña la síntesis de macromoléculas por los fibroblastos intersticiales que reemplazan al hialuronano agotado durante un periodo de horas y que resultan en una recuperación gradual del volumen intersticial normal. El control del volumen plasmático comprende múltiples interacciones de factores en la membrana capilar y el intersticio, los cuales proporcionan un control modulado durante los episodios de perturbación, como ocurre en el choque.

Control del movimiento de líquido y del flujo de solutos a través de la membrana capilar

Starling describió inicialmente el equilibrio de dos fuerzas operantes a través de la membrana capilar que regulan el equilibrio del líquido extracelular entre el compartimiento plasmático y el intersticio.⁴ La siguiente ecuación describe el concepto actual de la hipótesis de Starling en lo referente al equilibrio de las fuerzas que entran en juego a través de la membrana microvascular:

$$J_v = L_p S [(P_c - P_i) - \sigma (COP_p - COP_i)]$$

En esta ecuación, J_v es el flujo de líquido transcápilar y representa el movimiento neto del líquido desde el capilar hasta el intersticio. En condiciones de estado estable, el valor de J_v para un tejido es equivalente al flujo de linfa para el mismo y el tamaño intersticial permanece estable. Esta ecuación se percibe como una representación matemática de la suma de fenómenos que ocurren a lo largo de todo el capilar. La hipótesis inicial de Starling incluía el concepto de que la filtración ocurría en el extremo arterial del capilar, en tanto que la reabsorción se presentaba en el extremo venoso del mismo. En la ecuación actual, P y COP corresponden a las presiones hidrostática y coloidosmótica y P es el plasma, en tanto que los subíndices i y c designan la localización intersticial o capilar. El componente de $(P_c - P_i)$ en la ecuación indica lo que suele ser una presión de impulso de 10 a 12 mmHg para el líquido en el intersticio. El componente $(COP_p - COP_i)$ es la fuerza impulsora de la presión osmótica coloidal de 8 a 10 mmHg, que favorece la retención de agua en el lado plasmático de la membrana. La sigma (σ) tiene un valor entre 0 y 1 y corresponde a la eficacia de la membrana microvascular como una barrera a las proteínas plasmáticas. La presión osmótica coloidal normal del plasma es de 25 a 30 mmHg y más de 50% de la misma se atribuye a la albúmina. Entre mayor sea el número de estas proteínas que pueden atravesar la membrana capilar, tanto menor será el grado de influencia de la presión osmótica coloidal del plasma sobre el desplazamiento de líquido. En circunstancias de un capilar muy permeable a las proteínas, σ mide más cerca de 0. La σ cuantificada en piel y músculo esquelético sobrepasa 0.9; y la presión osmótica coloidal de las proteínas plasmáticas es casi completamente eficaz en los capilares de estos tejidos. Los dos términos en $L_p S$ representan la permeabilidad de la membrana capilar a la conductividad hidráulica designada para el agua (L_p) y el área de superficie disponible para que el agua se mueva a través de la membra-

na (S). La conductividad hidráulica es la cantidad de agua que fluye por unidad de tiempo dada la suma de fuerzas impulsoras representadas en los componentes que se encuentran a la izquierda de $L_p S$ en la ecuación. Si bien estos dos términos pueden medirse por separado en experimentos cuidadosamente controlados, se fusionan en un solo término en mediciones clínicas de un órgano específico: el coeficiente de filtración capilar (CFC).³⁰ Hay pruebas de que la vasoconstricción y la vasodilatación arteriolar alteran el área de superficie de la microcirculación de los tejidos y pueden disminuir o aumentar el CFC sin modificaciones en la conductividad hidráulica.

Un mecanismo importante para el ajuste de la distribución del líquido y las proteínas plasmáticas en el compartimiento del plasma y el intersticio es la modulación de los términos $(P_c - P_i)$ y $(COP_p - COP_i)$. La presión hidrostática dentro de la luz de los vasos microvasculares se modula mediante el ajuste de los tonos vasomotores de los vasos precapilares y poscapilares. La vasodilatación arteriolar conduce a un aumento en la presión hidrostática en el capilar y a una mayor cantidad de movimiento de líquido hacia el intersticio. Starling postuló el concepto autorregulador de que el mayor desplazamiento de líquido hacia el intersticio era un filtrado de plasma que contenía menos proteínas, lo que originaba una mayor presión oncótica del plasma remanente en el compartimiento vascular y, por tanto, retardaba la filtración. Las determinaciones del CFC en antebrazos de seres humanos muestran una reducción de 10 veces cuando la hipertensión venosa mediante la inflación de un torniquete aumenta la presión impulsora para el desplazamiento hacia el intersticio.

Para comprender la función que desempeñan las fuerzas oncóticas a través del capilar se necesita considerar que la diferencia entre las presiones oncóticas intravascular e intersticial determina la fuerza impulsora. Por tanto, una dilución de la presión oncótica plasmática lleva a un mayor flujo de agua hacia el intersticio. No obstante, una mayor cantidad de líquido en el intersticio implica una dilución de la presión oncótica intersticial y el restablecimiento de las fuerzas impulsoras oncóticas a favor de un menor flujo de líquido transmembranoso. El carácter complejo de la fisiología del transporte de líquidos y proteínas a través de la pared capilar significa que el tratamiento que se ajusta sólo a un factor (como la presión oncótica coloidal) puede no acompañarse de un efecto persistente previsible sobre el volumen plasmático. La albúmina es el principal factor que determina la presión oncótica coloidal, en tanto que otras proteínas del plasma, como las inmunoglobulinas, contribuyen en menor grado debido a las menores concentraciones y a sus mayores pesos moleculares.

Permeabilidad capilar y coeficientes de reflexión

El término *permeabilidad capilar* suele utilizarse para referirse a las características de la barrera entre el compartimiento plasmático y el intersticio. Hay tres componentes diferentes de la permeabilidad capilar. La permeabilidad de la membrana capilar al agua es el producto de la conductividad hidráulica y el área de superficie de la membrana disponible para el transporte, $L_p S$. El movimiento de agua y solutos pequeños (p. ej., sodio y cloruro) a través de la membrana ocurre mediante conductos tan pequeños que no permiten el transporte de las proteínas plasmáticas. El tamaño y número de poros para el transporte de proteínas en la membrana microvascular determinan la permeabilidad para los coloides. El término *coeficiente de reflexión* designa un valor numérico a la permeabilidad de las membranas capilares a las proteínas. Los coeficientes de reflexión tienen un valor de entre 0 y 1 y pueden conceptuarse como la fracción de la proteína plasmática que se refleja desde la pared capilar cuando atraviesa el agua. Entre mayor sea el coeficiente de reflexión, tanto más impermeable será el capilar a las proteínas. Un coeficiente de reflexión de 1

Las células endoteliales y la membrana basal del capilar son una unidad vital, no simplemente membranas pasivas. La barrera entre el compartimiento plasmático y el intersticio puede modificarse por los autacoides en la circulación intravascular, que reducen el coeficiente de reflexión. La bradisinina aumenta la permeabilidad de la membrana microvascular. Esto conlleva varias consecuencias. El desplazamiento de líquido y proteínas plasmáticas hacia el intersticio reduce el tamaño del compartimiento plasmático; el edema del exudado rico en proteínas significa que grandes proteínas son descargadas hacia el intersticio, donde estos mediadores de la función inmunitaria actúan en forma eficaz contra las infecciones invasoras. El factor natriurético auricular (*atrial natriuretic factor*, ANF) también influye en la permeabilidad capilar. Cuando la distensión de la aurícula derecha y de la pared desencadenan la liberación de este factor, el grado en el cual el ANF aumenta la permeabilidad capilar tiene el beneficio compensador de disminuir el tamaño del compartimiento plasmático y de esta manera atenuar la distensión auricular.³⁹ La permeabilidad de la microcirculación es influida localmente por factores y modulada de manera remota por mediadores de la circulación sistémica. Estos mecanismos permiten modificar el tamaño del volumen intravascular durante periodos de tensión, hipervolemia e hipovolemia (cuadro 4-4).

Los receptores adrenérgicos del sistema nervioso autónomo se han clasificado en categorías. Los receptores adrenérgicos alfa, que se encuentran en el sistema cardiovascular y en el miocardio, se dividen en tipos α_1 y α_2 . Los receptores adrenérgicos beta se dividen en β_1 y β_2 ; el corazón contiene receptores adrenérgicos beta. Las distinciones entre los tipos de receptor se relacionan con los efectos que son mediados cuando los receptores son ocupados por agonistas y por la variabilidad de los diferentes agonistas en términos de fijación e inducción de un efecto. En general, los agonistas adrenérgicos alfa estimulan la vasoconstricción mediante la contracción del músculo liso. Los agonistas adrenérgicos beta ocasionan relajación de dicho músculo y también intensifican la contractilidad y la frecuencia cardíacas. A medida que se lleven a cabo más investigaciones, se comprenderán mejor las interrelaciones complejas de estos agentes adrenérgicos autónomos y otros factores, incluidos los receptores dopaminérgicos. Las intervenciones terapéuticas futuras dirigidas a modular los mecanismos intracelulares mediante los receptores adrenérgicos permitirán una modulación farmacológica más precisa de los reflejos del sistema nervioso autónomo.

El sistema nervioso central regula los reflejos que mantienen una presión arterial normal pese a fluctuaciones en el volumen intravascular. Los barorreceptores situados en el arco aórtico y otros vasos mayores responden a cambios en la presión de perfusión medida como el estiramiento de la pared vascular durante la sístole. Una reducción o un aumento en la presión sistólica desencadena un cambio mediado por un reflejo a través del sistema nervioso a los centros en el tallo encefálico. El tallo encefálico controla las catecolaminas noradrenalina (*norepinephrine*, NE) y adrenalina (*epinephrine*, EPI), aunque a través de diferentes mecanismos. En respuesta a un desplome en la presión arterial, el aumento en el tono de las neuronas posganglionares simpáticas del sistema nervioso autónomo libera noradrenalina hacia las uniones

Factor	¿Vasodilatador arteriolar?	¿Disminuye el coeficiente de reflexión?
Bradicinina	Sí	No
Oxido nítrico	Sí	Sí
Factor natriurético auricular	Sí	Sí
Histamina	Sí	Sí
Factor activador de plaquetas		

En circunstancias de sobrecarga de líquido, el riñón genera una diuresis que logra reducir el volumen intravascular. En caso de hipovolemia, se pone en juego un reflejo renal complejo para restablecer el volumen intravascular. En el riñón se encuentran reflejos intrínsecos que redistribuyen el flujo sanguíneo cuando desciende la presión de perfusión arterial. Una mayor proporción del flujo sanguíneo se desplaza a las nefronas yuxtamedulares, las cuales tienen asas de Henle más largas que las nefronas de la corteza externa. Estas asas de Henle profundas atraviesan la médula renal en toda su amplitud, reabsorben sodio con avidez y crean la hiperosmolaridad del intersticio medular que es esencial para producir, cuando hay arginina vasopresina, una pequeña cantidad de orina muy concentrada. La estimulación de los barorreceptores debida a hipotensión intensa induce a una mayor actividad del sistema nervioso simpático y vasoconstricción profunda. El aumento del tono en los nervios simpáticos renales provoca vasoconstricción de las arteriolas eferentes, lo cual trae consigo una gama de efectos. Los aumentos modestos en el tono simpático conservan las tasas de filtración glomerular e intensifican la reabsorción de agua y sodio de los túbulos, con el beneficio de la expansión del volumen sanguíneo. El tono simpático excesivo inicia una nefropatía vasomotora que, una vez establecida, representa el mecanismo fisiopatológico de la insuficiencia renal aguda. En consecuencia, la respuesta renal compensadora normal a un déficit modesto en el volumen intravascular consiste en sostener la tasa de filtración glomerular y restablecer el volumen plasmático produciendo una pequeña cantidad de orina concentrada con una baja concentración de sodio. Por el contrario, los pacientes con hipotensión profunda y persistente producen poca orina, la cual es isoosmolar con el suero, debido a que su tasa de filtración glomerular es menor del 10% del valor normal. La disfunción grave persistente de la insuficiencia renal aguda requiere de tratamiento de reemplazo renal, como diálisis o hemofiltración, y es la consecuencia nociva de una reacción refleja renal endocrina e intrínseca avasalladora cuyo propósito es controlar el volumen plasmático.

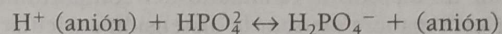
BIOQUIMICA Y FISIOLOGIA DE LA REGULACION ACIDOBASICA

Con una sola carga positiva y el peso molecular elemental más bajo, el protón ubicuo (H^+) influye en todas las reacciones bioquímicas vitales. La concentración molar de protones en el líquido extracelular normalmente es de 40 ± 2 nmol por litro y se ajusta en torno a un rango estrecho por múltiples medios. Las concentraciones de otros solutos (Na^+ , K^+ , Cl^- y HCO_3^-) en el líquido extracelular y el volumen intracelular (*intracellular volume*, ICV) son 10^6 veces mayores que la de H^+ . En la práctica clínica, la concentración de H^+ se determina como el pH, que es el logaritmo negativo de la concentración de H^+ (en nanomoles por litro). Se dice que un paciente tiene un exceso de protones, es decir, tiene *acidemia*, cuando el pH arterial desciende por debajo de 7.40 y que tiene *alcalemia* cuando el pH es mayor que su valor neutral. La homeostasia del pH es decisiva para la supervivencia. Los individuos con trastornos acidobásicos que generan un pH menor de 7.00 o mayor de 7.70 posiblemente fallecerán. Al consumir una dieta estándar, el adulto promedio absorbe 50 a 100 meq de iones H^+ diariamente y la función renal debe eliminar el exceso de H^+ para evitar la acidemia. Hay tres funciones principales que permiten al organismo controlar el pH: la capacidad neutralizante de los amortiguadores, la excreción renal de protones y la espiración de CO_2 por los pulmones.

El control del pH intracelular, que es más bajo que el pH extracelular, es esencial para mantener las reacciones bioquímicas normales en el citosol. El pH intracelular fluctúa conforme se consume o libera H^+ durante el metabolismo. Por ejemplo, la

concentración de H^+ aumenta cuando el ATP se desvía a la formación de ADP, liberando energía del enlace de fosfato y un protón. La principal tarea del metabolismo aeróbico es la fosforilación oxidativa de ADP, que restablece el ATP e incluye el enlace de H^+ . Un paciente en estado de choque muestra disolución del ciclo ADP/ATP debido a un déficit mitocondrial en el oxígeno, además de manifestar una acumulación intracelular de H^+ . Conforme aumenta el H^+ intracelular ocurre un desplazamiento al líquido extracelular y la magnitud de la tensión anaeróbica intracelular puede medirse como acidemia en un análisis de gases en sangre arterial. Cuando hay una carga súbita de ácido intracelular, los protones son transportados al compartimiento extracelular, donde los amortiguadores ayudan a mantener el pH del medio interno cerca de lo normal, preservando así el metabolismo.

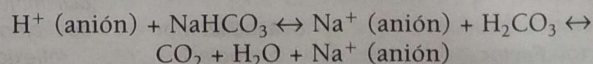
Los *amortiguadores* son moléculas que resisten a cambios en el pH pese a modificaciones en la masa de H^+ disponibles. La *amortiguación* es la capacidad medible de una solución que contiene un anión (el amortiguador) para resistir a una declinación en el pH cuando se añade a la solución una cantidad fija de H^+ en forma de un ácido muy disociado (p. ej., ácido clorhídrico). La amortiguación también representa correctamente la capacidad medible de la misma solución para resistir a un aumento en el pH cuando se añade a la solución una molécula que fija protones con avidez ($NaHCO_3$ en los sistemas biológicos) y disminuye la concentración de H^+ . La amortiguación del líquido intracelular, en el cual la concentración de protones es de 80 a 100 nmol por litro (pH ≈ 7.1), depende principalmente de un sistema amortiguador de fosfato:



El fosfato dibásico se convierte en un fosfato monobásico con la adición de un protón y 33% del fosfato intracelular se encuentra en la forma monovalente de $H_2PO_4^-$. El sistema amortiguador de fosfato permite estabilizar el pH del citosol cuando hay alteraciones súbitas en el metabolismo, como ocurre durante una agresión hipóxica, y los H^+ aumentan con rapidez. Además del sistema amortiguador de fosfato, hay amortiguadores dentro de las células representados por sitios de fijación de protones en moléculas constituyentes, como son las proteínas. Conforme aumenta el número de H^+ unidos a proteínas se modifica la función de éstas (sobre todo de las enzimas).

El sistema amortiguador de bicarbonato predomina en el medio del líquido extracelular. El ácido carbónico (H_2CO_3) es un amortiguador fisiológico primario debido a que tiene la capacidad de convertirse a un amortiguador hidrosoluble (bicarbonato [HCO_3^-]) o a un gas volátil (CO_2). Dos órganos desempeñan una función importante en el control del pH: la función renal ajusta la concentración de bicarbonato en sangre al determinar la concentración de protones en la orina excretada y la función pulmonar extrae y espira CO_2 de la sangre en el capilar pulmonar durante la respiración.

Un determinante importante en la regulación del pH es el intercambio de H^+ entre el citosol y el líquido intersticial. El pH intracelular se equilibra con el pH extracelular con base en la conversión de protones a bióxido de carbono (más volátil y rápidamente difusible) y agua:



La molécula intermedia en esta reacción, el ácido carbónico (H_2CO_3), se hidroliza en bióxido de carbono y agua. La química de este equilibrio favorece en forma importante el cambio a CO_2 . Este predominio hacia el CO_2 hace del sistema un vertedero sustancial para la eliminación del exceso de H^+ . La membrana celu-

lar no es tan fácilmente permeable al ácido carbónico, pero cuando se convierte en agua y bióxido de carbono en el citosol, estos se difunden con facilidad a través de la membrana celular.

En el pH rápidamente cambiante del citosol, una limitación temporal del proceso de amortiguación es la tasa de hidrólisis de ácido carbónico en el gas disuelto CO_2 . La cinética de la conversión de ácido carbónico en bióxido de carbono disuelto y agua. En consecuencia, cuando disminuye el pH intracelular sólo se amortigua, sino también se convierte en bióxido de carbono y agua, lo cual se facilita por la acción de la anhidrasa carbónica. El H^+ es así amortiguado al distribuirse tanto en el líquido extracelular como en el citosol. En el medio extracelular, la anhidrasa carbónica de nuevo es una enzima decisiva en el control del pH del citosol debido a que el bióxido de carbono que se difunde desde la célula se convierte de nuevo en ácido carbónico menos permeable y permanece fuera de la célula. La anhidrasa carbónica es una enzima de importancia decisiva en el equilibrio acidobásico y tiene varias formas localizadas tanto en el líquido intracelular como en el extracelular.

Los protones son excretados por el organismo en dos formas: como iones en la orina y como amortiguador consumido que se convierte a través del ácido carbónico en bióxido de carbono gaseoso, el cual se espira. En ambas circunstancias, la anhidrasa carbónica constituye una enzima crítica. En la nefrona, la anhidrasa carbónica intracelular en el epitelio tubular facilita el transporte rápido del bicarbonato del citosol hacia el líquido intersticial, en tanto que al mismo tiempo en el lado opuesto de la célula tubular, los intercambiadores de Na^+/H^+ bombean protones hacia la orina. La anhidrasa carbónica en el parénquima pulmonar asegura la conversión instantánea del ácido carbónico descargado en la sangre de la microcirculación pulmonar en CO_2 , el cual se difunde con rapidez hacia los alvéolos para espirarse. Los dos métodos para eliminar H^+ se complementan entre sí. Los pacientes rápidamente ajustan el pH gracias a la función respiratoria. La hipoventilación o la hiperventilación aumentan o disminuyen la presión parcial de bióxido de carbono en sangre arterial, respectivamente, y a los pocos minutos logran una amplia gama de cambios en el pH. Estos cambios, a su vez, permiten un ajuste en la capacidad amortiguadora, pero no una pérdida o ganancia neta en los H^+ . Sin embargo, con la función renal, el paciente puede lograr una pérdida sostenida en los H^+ totales del organismo o una ganancia de HCO_3^- en todo el cuerpo con un ajuste apropiado en el pH.

La nefrona es la unidad fisiológica de la función renal. El túbulo de la nefrona es un conducto que comienza en el glomérulo, donde ocurre la filtración de plasma, y termina en los túbulos colectores en el sitio del hilio renal donde la orina fluye hacia la vejiga. La presión hidrostática intravascular genera filtrado desde los capilares del glomérulo. La sangre filtrada fluye hacia las arteriolas eferentes y luego a través de los capilares distales al glomérulo que rodean a la nefrona. La función renal esencial es la reabsorción selectiva de más de 99% del filtrado glomerular hacia la sangre. El filtrado se reabsorbe sujeto a múltiples influencias sobre la función de las células tubulares, las cuales difieren en cada segmento sucesivo de la nefrona posglomerular.

El control renal del equilibrio acidobásico depende del restablecimiento de todo el bicarbonato filtrado hacia la sangre, más la producción de una orina ácida en la nefrona, el bicarbonato filtrado es reabsorbido en los túbulos contorneados proximales de la nefrona, el bicarbonato filtrado se restituye al compartimiento plasmático por el intercambiador de Na^+/H^+ en la pared de las células tubulares. Por cada H^+ bombeado hacia el filtrado tubular que encuentra un ion bicarbonato se genera ácido carbónico, reabsorbido al citosol tubular como CO_2 , que a su vez se transporta fuera del lado abluminal de las células como bicarbonato que se añade a la sangre. En condi-

ciones normales, para el momento en que el filtrado fluye hacia la nefrona distal, ya se ha recuperado todo el bicarbonato filtrado en el glomérulo. Los adultos con una tasa de filtración glomerular de 125 ml por minuto y concentración de bicarbonato en plasma de 24 meq por litro (normal), filtran más de 4 000 meq de bicarbonato hacia sus nefronas por día, todo el cual se reabsorbe. En la nefrona distal se generan gradientes de concentración de H^+ gracias a la enzima H^+ -ATPasa, que puede producir un gradiente de pH sustancial desde el interior de la célula tubular hasta la superficie luminal. Junto con la extrusión de protones se añade bicarbonato a la sangre que compensa los 50 a 100 meq de H^+ que se ingieren diariamente en la dieta. Los protones bombeados hacia el túbulo se unen a NH_3 y forman amonio (NH_4^+). El aceptor de protón luminal NH_3 es el producto del metabolismo de la glutamina en los túbulos contorneados proximales, donde se bombea hacia la luz; la glutamina es un aminoácido abundante en circunstancias normales. El otro aceptor de protón en el líquido tubular es el HPO_4^- , que con el H^+ adicional se convierte en difosfato.

Diversos factores determinan la capacidad de la función renal para alcanzar la excreción adecuada de H^+ . Es esencial una tasa de filtración glomerular adecuada y los pacientes con insuficiencia renal aguda necesitan bicarbonato intravenoso para revertir la acidemia. En enfermos con una función renal normal, 5 es el pH urinario más bajo que puede producirse. A través de la inhibición farmacológica de la anhidrasa carbónica, el medicamento acetazolamida reduce la capacidad de la nefrona para producir orina ácida. Además del pH, la concentración urinaria de los amortiguadores NH_3 y HPO_4^- fija la capacidad del riñón de manera estequiométrica para lograr una excreción neta de ácido. Las causas específicas de una deficiencia de NH_3 incluyen deficiencia de glutamina debida a limitaciones en la dieta e hipercaliemia (sobre todo debida a deficiencia de aldosterona). La *acidosis tubular renal* representa una serie de síndromes de disfunción renal que hacen que el paciente desarrolle acidemia. Los individuos con acidosis tubular renal tienen alterada la capacidad para excretar suficiente ácido debido a una de varias fallas bioquímicas, entre las que se incluyen menor capacidad para producir amonio, alteración en la capacidad para bombear protones contra un gradiente de concentración o capacidad alterada para generar bicarbonato dentro de las células tubulares.

Determinación del estado acidobásico

El análisis de gases en sangre arterial proporciona una medida de la concentración de H^+ en el líquido extracelular que no es equivalente a la concentración de H^+ intersticial o del citosol. Los gases en sangre arterial ofrecen la ventaja sobre los gases en sangre venosa de proporcionar una muestra de líquido extracelular distal al capilar pulmonar, por lo que proporcionan un indicio de la influencia de la función respiratoria sobre el equilibrio acidobásico. En una muestra estándar de gases en sangre arterial, e pH, la concentración de bicarbonato (HCO_3^-) y la presión parcial de bióxido de carbono se miden utilizando electrodos. En 1909 Henderson utilizó terminología fisicoquímica para presentar la relación de la concentración de protones del sistema de amortiguador de bicarbonato en la siguiente fórmula:

$$[\text{H}^+] = K \times (\text{S} \times \text{Pco}_2) / [\text{HCO}_3^-]$$

Hasselbach contribuyó con el concepto de considerar el antilogaritmo de la base 10 de una forma invertida de la fórmula de Henderson, lo que originó la ecuación de Henderson-Hasselbach que permite calcular el pH de la siguiente manera:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log_{10} [\text{HCO}_3^- / (0.03 \times \text{Paco}_2)]$$

La variable ($0.03 \times \text{Paco}_2$) indica la concentración de ácido carbónico y, en circunstancias normales, una razón 20:1 genera el pH normal de 7.40. El gas en sangre arterial normal, de acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbach, es el siguiente:

$$\text{pH} = 7.40 = 6.1 + \log_{10}(24/1.33)$$

Una desventaja de esta fórmula para algunos médicos es la dificultad de pensar intuitivamente en términos de logaritmos. En consecuencia, la acidemia, que es un aumento en la concentración de protones, corresponde a un descenso en el pH. No obstante, la fórmula de Henderson-Hasselbach conlleva la ventaja de que el cambio en la concentración de protones está directamente relacionado con modificaciones en los dos amortiguadores extracelulares más importantes: la concentración de bicarbonato, que está sujeta a la influencia de la función renal, y la presión parcial de bióxido de carbono, que es influida por la ventilación alveolar. Una medida alternativa del estado acidobásico es el valor de bióxido de carbono total reportado para el análisis (por lo general) del suero de sangre venosa. El valor total del bióxido de carbono corresponde a la combinación de bicarbonato y ácido carbónico y no incluye al bióxido de carbono disuelto. En consecuencia, el valor total del bióxido de carbono siempre será mayor que el del bicarbonato determinado en sangre arterial.

En pacientes con gasto cardíaco bajo, el pH arterial y la concentración de bicarbonato pueden no medir el estado del pH citosólico. En una comparación de gases en sangre arterial y venosa, el pH normalmente es más bajo en la sangre venosa antes que algo del CO_2 sea eliminado de la sangre durante el contacto con los sacos alveolares. La presión parcial de bióxido de carbono normalmente es de 4 a 5% de la presión total de los gases en los alvéolos. En circunstancias de muy bajo gasto cardíaco, como ocurre durante el paro cardíaco y el masaje externo para mantener una cantidad mínima de flujo sanguíneo anterógrado, puede haber una amplia discrepancia de la Paco_2 arterial y la Paco_2 venosa mixta.

Fisiopatología de los cuatro trastornos acidobásicos

La ecuación de Henderson-Hasselbach puede aplicarse instructivamente a una descripción de los cuatro paradigmas de las anomalías acidobásicas.¹ Un aumento en la concentración de H^+ (acidemia) se presenta cuando el amortiguador bicarbonato (numerador) disminuye o la presión parcial de bióxido de carbono (denominador) aumenta. Una disminución en la concentración de H^+ (alcalemia) se presenta cuando aumenta la concentración del amortiguador bicarbonato o disminuye la presión parcial del bióxido de carbono por la hiperventilación. Los cuatro paradigmas de la disfunción acidobásica pueden ser consecuencia de un aumento o una disminución en la función de dos órganos: riñones y pulmones. La acidosis metabólica se define como una reducción en el amortiguador bicarbonato, en tanto que la alcalosis metabólica representa un aumento en dicho amortiguador. Estos cambios son producto del metabolismo anormal logrado por la función renal endógena o una consecuencia de la infusión intravenosa de H^+ o bicarbonato. La hiperventilación de los alvéolos conduce a una disminución en la Paco_2 y a alcalosis respiratoria, en tanto que la hipoventilación origina una acumulación del exceso de CO_2 y acidosis respiratoria. El concepto de cuatro categorías de trastorno acidobásico es una herramienta de utilidad para comprender cuál tratamiento es apropiado para corregir la acidemia o la alcalemia.

Los cuatro paradigmas de las anomalías acidobásicas se presentan como cambios fijos de una sola variable que produce un cambio estequiométrico previsible en el pH. Estos cuatro concep-

tos son simplificaciones comparadas con las anomalías que ocurren en pacientes en los que suelen presentarse compensaciones fisiológicas en respuesta a una perturbación patológica. El efecto final sobre el estado acidobásico del sujeto es un equilibrio de varios factores. Por ejemplo, un enfermo con un aumento súbito en la carga de H^+ a causa de choque presentará hiperventilación, produciendo una disminución en la Paco_2 , y el equilibrio neto de los factores significa que hay un cambio mínimo en el pH del líquido extracelular. Otro ejemplo es una persona con insuficiencia pulmonar crónica y retención de bióxido de carbono que compensa mediante la retención renal de bicarbonato adicional y corrige un pH acidémico hacia 7.40.

La ecuación de Henderson-Hasselbach indica el estado del pH del medio del líquido extracelular en el cual domina el sistema del amortiguador bicarbonato, pero esta ecuación no proporciona en forma directa información referente al medio intracelular, en el cual operan diferentes amortiguadores. Sin embargo, por lo general es válido asumir que las fluctuaciones en el pH extracelular son un reflejo de tendencias similares en los H^+ dentro del citosol. Es preciso reconocer que en ciertas circunstancias, sobre todo en la carga de ácido de acumulación rápida que acompaña a la deficiencia intracelular de oxígeno, el pH de la sangre arterial es un indicador menos sensible de la magnitud o incluso de la dirección de los cambios en las células. El cambio paradójico en el pH intracelular que ocurre cuando se inyecta bicarbonato intravenoso a un paciente acidémico ejemplifica el fenómeno discordante. En un enfermo con una glucólisis anaeróbica, la inyección intravenosa de soluciones de bicarbonato de sodio amortigua el exceso de H^+ extracelular, pero también incrementa la concentración del ácido carbónico extracelular. Debido a la acción de la anhidrasa carbónica, el bicarbonato se convierte en bióxido de carbono extracelular, el cual se desplaza hacia el citosol y ahí crea una carga de ácido adicional. Este cambio paradójico en el pH intracelular se evita cuando a los pacientes acidémicos se les administra una infusión intravenosa de otros amortiguadores diferentes al bicarbonato.

Fisiopatología de los trastornos acidobásicos

Los trastornos acidobásicos son ocasionados por circunstancias clínicas que desencadenan disfunción bioquímica y acumulación de protones o pérdida de bases. Estas situaciones clínicas raras veces constituyen anomalías acidobásicas simples. La *cetoacidosis diabética* representa una acumulación excesiva de aniones de cetoácidos en pacientes sin glucosa intracelular suficiente para mantener el metabolismo aeróbico. La administración de insulina y la corrección de los déficit de agua, potasio y sodio permiten a la mayoría de los pacientes con cetoacidosis diabética corregir la acidemia con rapidez. Los pacientes alcohólicos suelen presentar acidemia grave y un déficit en el bicarbonato debido a la falla metabólica relacionada con una dieta deficiente en vitamina y la dependencia en el etanol como fuente de calorías. Estos individuos corrigen su acidosis cuando reciben vitaminas (incluida la tiamina) y glucosa, lo mismo que solución salina isotónica intravenosa. Las personas que ingieren metanol y etilenglicol desarrollan acidemia grave conforme se metabolizan estas sustancias tóxicas.

Acidemia en el choque

El trastorno acidobásico predominante en el choque es la acidemia debida a la incapacidad para suministrar al tejido suficiente flujo sanguíneo y oxígeno para satisfacer las necesidades del metabolismo aeróbico mitocondrial. El *choque hemorrágico* consiste en hipovolemia, presiones diastólicas cardíacas inadecuadas,

Alcalosis metabólica hipocaliémica hipoclorémica

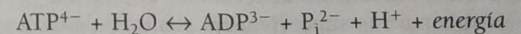
El problema de la alcalosis metabólica en personas con vómito o drenaje a través de la sonda gástrica es un trastorno típico en casos quirúrgicos. Esta suele ser consecuencia de varios fenómenos concomitantes que actúan entre sí. Los jugos gástricos ricos en HCl se pierden y se presenta reducción del agua y del sodio extracelulares, lo que desencadena respuestas hormonales que incluyen una mayor secreción de aldosterona. Dado que una mayor cantidad de mineralocorticoides influye en la reabsorción de sodio y que se dispone de menos cloruro para posibilitar la absorción de sodio por la nefrona proximal, la nefrona distal, ávida por retener sodio, intercambia de preferencia H^+ por sodio, en tanto que el bicarbonato se transporta en un plasma ya de por sí alcalémico. Este problema de alcalosis se corrige mediante la infusión de cloruro de sodio para restablecer el volumen intravascular y la administración de cloruro de potasio complementario. Ocurre un mecanismo similar cuando los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y edema grave tienen una diuresis intensa acompañada de pérdida de potasio. En raras ocasiones, quienes ingieren enormes cantidades de carbonato de calcio desarrollan alcalosis metabólica. La infusión de ácido clorhídrico en enfermos con alcalemia grave (pH mayor de 7.60) permite la conversión de bicarbonato en ácido carbónico, el cual se espira.¹

FUNCION Y DISFUNCION AEROBICA CELULAR

El *choque clínico* puede definirse como una disfunción del metabolismo intracelular normal debido a la falta de energía que, si se deja persistir, destruye de manera irreversible a las células y acaba por matar al individuo. Aunque el problema del choque es un síndrome de disfunción celular, el tratamiento satisfactorio es a gran escala e incluye el restablecimiento del volumen intravascular, el control de la hemorragia y la reparación de las lesiones. Sin embargo, estos tratamientos irremediamente fracasan a pesar de llevarse a cabo con gran destreza si la lesión al metabolismo celular sobrepasa un umbral de intensidad y duración y el paciente llega al estado de choque irreversible.

Metabolismo energético celular

El metabolismo celular depende principalmente de la hidrólisis del enlace rico en energía en el ATP.⁷³ El enlace de fosfoanhídrido entre el fosfato terminal y el difosfato de adenosina mantiene la energía utilizada prácticamente para todas las funciones esenciales que se realizan dentro de las células. Cuando el trifosfato de adenosina se hidroliza en difosfato de adenosina se libera energía:



donde P_i^{2-} es un fosfato inorgánico y la *energía* corresponde a 12 000 calorías por cada mol de ATP hidrolizado. La función celular requiere de la resíntesis de trifosfato de adenosina a partir de difosfato de adenosina, recobrando el protón (y el pH del citosol progresivamente mayor) y fosfato inorgánico. En el metabolismo aeróbico se consume glucosa y ácidos grasos conforme los enlaces de carbono en estos combustibles se oxidan a CO_2 . La oxidación de los enlaces de carbono se logra a través de la conversión del oxígeno molecular en agua. El trabajo celular que se lleva a cabo con la energía presente en el trifosfato de adenosina incluye la contracción de la actina y la miosina intracelulares, el transporte de electrolitos y otros solutos a través de las membranas celulares contra gradientes de concentración, la síntesis de moléculas constitutivas y la generación de calor. La función celu-

disminución del gasto cardíaco y hemodilución de la hemoglobina, que en conjunto reducen la capacidad transportadora de oxígeno por unidad de volumen de sangre. El *choque séptico* es un problema complejo de microorganismos invasores y una reacción inflamatoria neoplásica mediada por toxinas que desencadena alteraciones en el suministro y el uso de oxígeno en las células. El *choque cardíaco* se caracteriza por insuficiencia de la contractilidad miocárdica y un volumen sistólico insuficiente. Estas diferentes causas de falla en el suministro de oxígeno originan la situación terminal de oxígeno insuficiente dentro de la mitocondria.

Una explicación para la acidemia en pacientes con estado de choque es la imposibilidad para recapturar el H^+ liberado cuando se oxida ATP a ADP. El difosfato de adenosina no se convierte en trifosfato de adenosina debido a la falla mitocondrial para lograr la fosforilación oxidativa. Conforme aumenta el piruvato dentro de las células debido a la falta de sustrato, aquél se desvía a lactato, el cual es liberado. Los pacientes en estado de choque desarrollan acidosis láctica a causa de las alteraciones en la oxigenación de los tejidos (acidosis láctica tipo A), si bien ocurre otro síndrome raro (acidosis láctica tipo B) en sujetos con defectos bioquímicos (por lo general en el hígado) que alteran la eliminación de lactato. Se ha propuesto a la concentración plasmática de lactato como un indicador sensible de la falla oxidativa en las células tras la reanimación por choque hemorrágico, al igual que después de operaciones cardíacas.¹⁵ El lactato sérico decreciente es indicio de una reanimación satisfactoria.

El tratamiento del choque, y no de la acidemia, es el objetivo primario. Sin embargo, cuando el pH sanguíneo desciende a menos de 7.20, pueden presentarse depresión en la contractilidad miocárdica, hipertensión arterial pulmonar e hipercaliemia. En estos casos se necesita una infusión intravenosa lenta de bicarbonato de sodio para evitar el agravamiento paradójico de la acidemia intracelular. La infusión intravenosa de cloruro de sodio isotónico puede ocasionar acidosis por dilución conforme se expande el líquido extracelular con una solución que no es de bicarbonato. La producción renal de bicarbonato y la excreción de cloruro corrigen esta acidemia. Es posible evitar la acidosis por dilución si se utilizan líquidos isotónicos con bicarbonato o lactato.

Los pacientes con sepsis grave y choque séptico pueden desarrollar acidemia y déficit de bicarbonato debido a deficiencia en la extracción celular de oxígeno. Hotchkiss y Karl³⁴ observaron que los niveles de lactato en serie de sujetos con choque séptico son indicadores no fiables de la hipoxia celular. Recomendaron que se valoraran los niveles de bicarbonato en sangre arterial en forma periódica y sucesiva como guía para el tratamiento.

Corrección súbita de la hipercapnia

La corrección rápida de la $Paco_2$ en enfermos con hipercapnia crónica, ante la persistencia de una elevación del bicarbonato en el líquido extracelular como consecuencia de la retención renal de este anión, puede ocasionar alcalemia grave, arritmias y muerte.⁵⁰

Acidosis por pérdidas gastrointestinales de bicarbonato

La pérdida de la sal sódica del bicarbonato en un líquido con un pH elevado produce acidosis hiperclorémica en individuos con diarrea o fístulas entéricas. El ejemplo más claro de este problema clínico ocurre en el cólera. Los gastos considerables de fístulas en la parte proximal del intestino, el páncreas y las vías biliares re-presentan las causas más comunes en pacientes quirúrgicos. El tratamiento consiste en reemplazo de bicarbonato.

lar se deteriora si no se cuenta con suficiente trifosfato de adenosina para mantener el metabolismo. Cuando hay déficit grave de energía, las células individuales fallan y finalmente el individuo fallece.

Sin el consumo de oxígeno, la vía glucolítica produce 2 moles de ATP por cada mol de glucosa catabolizada. El metabolismo anaeróbico (degradación de la glucosa de seis carbonos en un par de moléculas de piruvato de tres carbonos) contrasta con la oxidación completa del piruvato por vías aeróbicas en la mitocondria. La oxidación completa de 1 mol de glucosa genera 38 moles de ATP. El análisis termodinámico de estas reacciones esclarece varios aspectos: 1 mol de glucosa contiene 690 000 calorías de energía. Mediante el metabolismo aeróbico completo de 1 mol de glucosa se almacenan 456 000 calorías ($38 \times 12\,000$ calorías = 456 000) en los enlaces de ATP ricos en energía. En consecuencia, la eficiencia máxima del metabolismo aeróbico de la glucosa es de 66 por ciento.

La liberación de H^+ durante las reacciones de oxidación y reducción es un fenómeno decisivo en el metabolismo energético. La conversión de glucosa en piruvato libera cuatro H^+ y es realizada por las deshidrogenasas, las cuales incorporan un par de H^+ en el nucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+). Esta molécula, ingerida como la vitamina niacina, es un cofactor esencial del metabolismo energético. Dos moléculas de NAD^+ se encuentran en una forma oxidada cuando, bajo la influencia de la deshidrogenasa, las moléculas derivadas de niacina aceptan un hidrógeno y se reducen a NADH y los otros dos átomos de hidrógeno emergen de la reacción como H^+ . El dinucleótido de flavina y adenina (*flavine adenine dinucleotide*, FAD), otro cofactor localizado en la mitocondria, acepta un par de átomos de hidrógeno para convertirse en $FADH_2$. Estos cofactores son decisivos en los pasos finales del metabolismo aeróbico cuando el transporte de electrones se vincula con la conversión de ADP y Pi mientras se genera dióxido de carbono.

La deficiencia de oxígeno significa deficiencia de ATP. Cuando se dispone de oxígeno, los enlaces de carbono en el piruvato y en las grasas se oxidan por completo. El O_2 es el aceptor de electrón terminal (oxidante) y el producto final es el dióxido de carbono. Para el metabolismo aeróbico se necesita del suministro constante de suficiente oxígeno molar a la mitocondria; en el choque no se dispone de suficiente oxígeno para apoyar la oxidación de NADH y $FADH_2$. La glucólisis de glucosa en piruvato produce una pequeña cantidad de ATP y NADH. El piruvato se convierte por la acción de NADH en lactato. En estas circunstancias, el H^+ disponible en abundancia forma ácido láctico. Conforme se acumula este último en el citosol, se transporta al hígado y la corteza renal. El lactato es un sustrato para la gluconeogénesis. La conversión de piruvato en lactato es una reacción reversible y un mecanismo eficiente para responder a una intensificación de la actividad del metabolismo anaeróbico, el cual no produce suficiente energía para la supervivencia prolongada de los pacientes en choque grave.

Dos problemas clínicos demuestran las consecuencias de la falta de apoyo al metabolismo aeróbico en las mitocondrias. En la diabetes mellitus no se proporciona suficiente sustrato (glucosa) para la oxidación. En el choque (sea cual sea la causa), el oxígeno es insuficiente para apoyar las reacciones enérgicas de la fosforilación oxidativa. En ambas situaciones se altera la conversión de difosfato de adenosina en trifosfato de adenosina.

La magnitud de la acidemia atribuible al choque se calcula como el déficit de bicarbonato, el cual es la cantidad de bicarbonato necesaria para corregir el pH ácido de una muestra de gas en sangre a 7.40, presuponiendo una $Paco_2$ de 40 mmHg. Las unidades para el déficit de base suelen designarse en milimoles por litro y la selección del término *deficit de base* implica una cifra positiva según se refiere en la acidemia, en tanto que el término

exceso de base se refiere a una cifra negativa. Un déficit de base en sangre arterial persistentemente elevado (> 4 mmol por litro) después de 24 h de la reanimación indica perfusión insuficiente y grave que pone en riesgo la vida.³⁸

CHOQUE POR HIPOVOLEMIA

La reducción en el volumen intravascular es una causa común de choque enfrentada por los cirujanos. La definición de la terminología utilizada con relación al choque hipovolémico es de utilidad al tratar de identificar con precisión las causas de la hipovolemia.

La *deshidratación* es una pérdida del agua corporal que por lo general se relaciona con hipertonicidad; el agua se pierde tanto del líquido intracelular como del extracelular. La deshidratación ocurre cuando no se reemplazan las pérdidas de agua por evaporación. Los pacientes con diabetes insípida rápidamente desarrollan deshidratación profunda por la pérdida renal rápida y considerable de orina hipotónica. Los enfermos con deshidratación grave tienen hipovolemia.

La *hipovolemia a expensas del líquido extracelular* representa un déficit en el agua y el sodio extracelulares. Las personas con fistulas gastrointestinales, diarrea o vómito pueden sufrir pérdida del líquido extracelular. Este trastorno se debe a la administración excesiva de diuréticos de asa, lo que condiciona pérdidas renales excesivas de agua y sodio. Ocurren desplazamientos de estos dos últimos dentro del líquido extracelular en caso de quemaduras, peritonitis u otros sitios de inflamación y la consecuencia súbita de una mayor permeabilidad, como ocurre en el caso del choque anafiláctico y la liberación masiva de histamina. La hipovolemia ocurre en individuos con estos desplazamientos. Los enfermos experimentan un aumento en el hematócrito conforme desarrollan choque.

La *hemorragia* ocasiona reducción del volumen intravascular. La magnitud de la agresión fisiológica es directamente proporcional al volumen de sangre que se pierde. La vasoconstricción es la respuesta a una pérdida modesta del volumen sanguíneo ($< 15\%$ del volumen sanguíneo) y pueden no presentarse signos o síntomas en la exploración física. La respuesta a una pérdida sustancial de sangre (15 a 40% del volumen sanguíneo) es la hipotensión. Las personas que sangran más de 40% de su volumen sanguíneo se encuentran en riesgo inminente de muerte.

Fisiopatología del choque por hipovolemia

La hemorragia rápidamente reduce el volumen intravascular de eritrocitos y plasma y se ha estudiado ampliamente como el modelo del choque hipovolémico. La mayoría de los individuos fácilmente puede compensar una reducción de 10% o menos en el volumen sanguíneo mediante vasoconstricción refleja mediada por barorreceptor. La recuperación tras una hemorragia de esta magnitud con el restablecimiento del volumen intravascular puede ocurrir con desplazamientos inmediatos de líquido intersticial hacia el compartimiento vascular y administración de agua y sodio en la dieta. Los sujetos con una reducción de 10 a 20% en el volumen sanguíneo pueden mantener una presión de perfusión normal si permanecen en posición supina, pero se reduce el gasto cardíaco y sobreviene hipotensión postural cuando se ponen de pie de manera repentina.⁴⁹

En enfermos con hipovolemia leve, el aumento en los niveles de noradrenalina en la circulación constituye la primera respuesta a la pérdida del volumen sanguíneo. Los déficit de un mayor volumen desencadenan la liberación de adrenalina y un aumento en la actividad plasmática de renina.⁷⁷ Estos cambios hormonales indican que la hipotensión estimula a los barorreceptores que median las respuestas simpático-suprarrenales y ayudan a mantener la presión arterial en pacientes con una pérdida de sangre

modesta.⁷⁰ Como consecuencia de la liberación de vasopresores se reduce el flujo sanguíneo a la piel y el músculo esquelético mediante la vasoconstricción a medida que aumenta la resistencia vascular sistémica. El flujo sanguíneo al corazón y al cerebro se conserva mientras se reduce la sangre visceral. La isquemia visceral, cuando se presenta en individuos con choque hemorrágico, constituye un factor de riesgo para la aparición tardía de disfunción de órganos.²⁵

Conforme aumenta la magnitud de la pérdida de sangre de 20 a 40%, se incrementa la probabilidad de hipotensión. Los enfermos con hipovolemia grave a menudo están pálidos y diaforéticos. También muestran retraso en el llenado capilar, aunque estos indicadores de hipovolemia son menos fiables que los síntomas de síncope postural, como el desvanecimiento.⁴⁹ Los individuos con un déficit de volumen sanguíneo de 20 a 40% corren el riesgo de morir cuando no se restablece el volumen intravascular. Se dispone en la bibliografía de descripciones de casos publicados durante la Primera Guerra Mundial, cuando no siempre se administraban las infusiones intravenosas, o a menudo tardaban horas, para reanimar a las víctimas de guerra y los fisiólogos y cirujanos describían el fenómeno de la muerte gradual en el lapso de varias horas por choque secundario en soldados heridos.¹² Los pacientes con una pérdida súbita de sangre mayor de 40% del volumen intravascular sufren una hemorragia letal inmediata. Por lo general manifiestan alteraciones en el nivel de conciencia y experimentan muerte rápida si el volumen intravascular no se restablece con rapidez.

Durante decenios se ha estudiado con cuidado la fiabilidad de la frecuencia del pulso como un dato físico en sujetos con hipovolemia. Pese a un gran número de informes según los cuales la taquicardia es un indicador fiable de la presencia y gravedad del choque, una y otra vez se ha demostrado que la frecuencia del pulso no ha resultado sensible ni específica para diferenciar a las víctimas de lesiones en choque de aquellas que no sufren este síndrome.²⁰ Muchos pacientes con hipotensión presentan bradicardia. Los individuos con lesión y dolor pero una pérdida de sangre mínima se encuentran taquicárdicos. Se informa que un indicador sensible de hipovolemia en personas hipovolémicas después de cambios posturales es un incremento mayor de 30 lpm.^{42,49}

Tratamiento de pacientes en choque hemorrágico

El restablecimiento del volumen intravascular es el objetivo terapéutico en el tratamiento de los pacientes que se encuentran en choque hemorrágico. La solución salina isotónica se ha utilizado con suma eficacia para restablecer el volumen sanguíneo en sujetos con pérdida de sangre moderada.⁷³ Dado que una pequeña proporción de la solución isotónica administrada mediante infusión intravenosa se retiene dentro del espacio intravascular, algunos investigadores han recomendado la expansión del volumen sanguíneo con soluciones que contienen coloides, como plasma, o solución salina isotónica que contiene materiales sintéticos, como hetaalmidón o dextrano. El tratamiento del choque hemorrágico con líquido coloide activo se basa en la suposición de que los solutos de mayor tamaño se retendrán mejor en el espacio intravascular. Si bien las soluciones de coloide pueden alcanzar, con menos volumen de infusión, una expansión equivalente del volumen intravascular que un volumen sucesivamente mayor de cristaloideos en infusión, los resultados de varios estudios controlados aleatorios, analizados en un metaanálisis, no apoyan la conclusión de que los coloides logran un resultado superior, incluida la supervivencia, como líquidos de reanimación.⁷⁹ Los estudios de pacientes lesionados tratados por choque con solución salina hipertónica (a 7.5%, 4 ml por kg) administrada en una sola carga

durante la fase previa a la hospitalización revelaron datos de beneficio en un subgrupo de pacientes con lesión cerebral grave.⁷⁸ Los estudios sobre la infusión de solución salina hipertónica para el choque sugieren que algunos sujetos en choque hemorrágico con factores de riesgo específicos, como lesión cerebral, se benefician con el método de reanimación ajustada a sus necesidades.

La transfusión sanguínea reemplaza el volumen eritrocitario perdido y se ha utilizado por decenios como tratamiento esencial para salvar las vidas de pacientes con hemorragia importante. Durante más de 50 años se ha informado sobre la seguridad y la eficacia de la administración de sangre tipo O, universalmente compatible, en individuos con hipotensión profunda. Es posible que se necesite transfusión masiva de sangre en enfermos que han sufrido pérdidas enormes para poder lograr el control de la hemorragia. En el caso de una transfusión masiva, se necesita de una infusión auxiliar de otros hemoderivados para corregir la coagulopatía.²⁶

Fenómenos consecutivos a la reanimación tras el choque

En una serie de publicaciones, Lucas⁴¹ describió tres fases de la respuesta humana al choque hemorrágico agudo. En la *fase I* (que comienza a partir de la lesión y que termina con la cirugía o un procedimiento para controlar la hemorragia activa), el paciente está hipovolémico, por lo general con vasoconstricción, y muestra alteraciones en la perfusión de órganos. Durante esta fase, la bioenergética celular se ve alterada, la síntesis de trifosfato de adenosina no coincide con las necesidades y los enfermos experimentan acidemia progresiva mensurable como una cifra reducida de bicarbonato en los gases en sangre arterial. El tratamiento de la fase I comprende la infusión de solución electrolítica equilibrada, la cual se administra en razones de tres a cuatro volúmenes de solución salina isotónica por cada volumen de sangre que se pierde. La transfusión es esencial cuando ha ocurrido una hemorragia de más de 30% del volumen sanguíneo. Durante la fase I, las personas con lesiones graves y hemorragia activa necesitan varios litros de sangre durante la operación o el procedimiento para controlar la hemorragia.

La *fase II* comienza con la consumación de la hemostasia y es un período de secuestro de líquido. Algunos indicios apuntan a la ocurrencia de expansiones intracelulares e intersticiales durante este período de captación de líquido.⁴⁷ La duración y magnitud de la ganancia de líquido durante la fase II es proporcional a la gravedad del episodio de choque. En el período subsiguiente al choque grave, los pacientes presentan un aumento ponderal mayor de 10% del peso corporal, ya que se retienen líquidos. Aunque la insuficiencia respiratoria raras veces es un resultado directo del exceso de líquido retenido durante la fase II, el edema visceral puede ser enorme, sobre todo en individuos con peritonitis (fig. 4-3).⁶⁴ Estos sujetos desarrollan un síndrome de hipertensión del compartimiento abdominal, lo que orilla a muchos cirujanos a evitar el cierre justo del abdomen y a insertar en cambio una prótesis (fig. 4-4).⁴⁶ Lucas⁴¹ atribuyó la expansión del volumen intersticial a una alteración en la matriz intersticial que conduce a un aumento en la distensibilidad. Shirers et al.,⁷³ atribuyeron los fenómenos que siguen al choque a alteraciones en la actividad de la bomba de sodio en la membrana celular y al edema celular subsiguiente. Otros investigadores han sugerido que los aumentos en la permeabilidad de la membrana microvascular contribuyen a la ganancia generalizada de líquido durante la fase II. Durante ésta, la hipoperfusión oculta pone en riesgo la recuperación de un paciente. Claridge et al.,¹⁵ informaron que la corrección inmediata de un aumento en el nivel de ácido láctico era una guía útil para determinar qué pacientes en la fase II tenían hipoperfusión oculta.

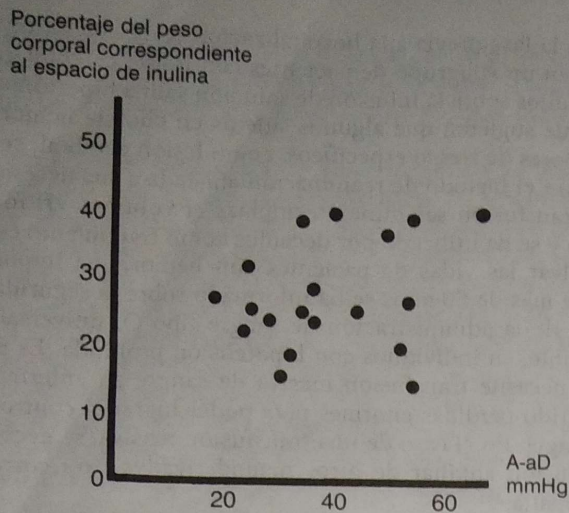


Fig. 4-3. Relación al azar de las diferencias de PO_2 alveolar-arterial (A-aD) y espacio de inulina. (Reproducido de Rosenberg IK, Gupta SL, Lucas CE, et al: Renal insufficiency after trauma and sepsis: a prospective functional and ultrastructural analysis. Arch Surg 103:175-183, 1971. Copyright 1971, American Medical Association.)

La fase de recuperación final tras el choque hemorrágico comienza con un equilibrio de líquido negativo. La *fase III* entraña un periodo de diuresis cuando el exceso de líquido que se gana durante la fase II es movilizado y excretado por los riñones. El inicio de la fase III ocurre en un lapso de dos a cuatro días de la fase I y la falta de inicio de la fase III indica que el paciente ha desarrollado una complicación (por lo general septicemia) o, en el caso de cardiopatía preexistente, posiblemente tiene una reserva cardíaca limitada y se beneficiará del tratamiento con diuréticos. La comprensión de las tres fases de la reanimación tras el choque hemorrágico es de utilidad debido a que éstas constituyen un patrón evidente durante la recuperación de personas con



Fig. 4-4. Determinación de la presión del compartimiento abdominal llevada a cabo fácilmente al determinar la altura del menisco de una columna de orina por arriba de la sínfisis del pubis. Una altura de líquido mayor de 30 cm obliga a considerar medidas que reduzcan la presión abdominal. En este caso, la inserción de material de prótesis, malla de ácido poliglicólico, en la herida abdominal redujo la presión abdominal a menos de 20 cm y revirtió el choque.

lesiones graves que se encuentran en choque profundo. El tratamiento clínico suele ser óptimo cuando se "facilita la adaptación a estas respuestas fisiológicas" en vez de realizar intentos por imponer otro patrón, como la diuresis temprana forzada, a la evolución clínica del enfermo.⁴¹

CHOQUE POR SEPTICEMIA

La septicemia grave y el choque séptico son causas comunes de muerte en pacientes quirúrgicos hospitalizados. Cada año en hospitales de Estados Unidos se trata a más de medio millón de enfermos con septicemia grave. La tasa de mortalidad por choque séptico sobrepasa el 50%. El tratamiento en la unidad de cuidados intensivos de un individuo en choque séptico suele ser prolongado y resulta muy costoso cuando sobrevienen complicaciones de disfunción y falla orgánica múltiple.

El deceso por choque séptico generalmente sigue uno de dos patrones. Es posible que los enfermos fallezcan al cabo de algunas horas de iniciada la septicemia debido a que están muy graves y en choque profundo con vasodilatación periférica. Una minoría de los individuos en choque séptico refractario se encuentran hipotensos, con vasoconstricción y acidosis grave. En estos casos se descuidó el choque séptico con la hipovolemia, por lo que los enfermos mueren rápidamente.⁶⁹ El segundo patrón de muerte relacionada con septicemia ocurre después de que se han deteriorado o han fallado múltiples órganos y sistemas. Sands et al.,⁶⁹ informaron tasas de mortalidad de 34% a 28 días y de 45% a sólo cinco meses y las muertes adicionales a largo plazo se relacionaron con las secuelas residuales de la septicemia. En estos pacientes se vuelven excesivas las respuestas inflamatorias endógenas que suelen ser protectoras.¹⁹

Observaciones clínicas

En 1991 se llevó a cabo una conferencia apoyada de manera conjunta por el American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine y se describieron con detalle cuatro síndromes de la respuesta inflamatoria.⁹ Entre los pacientes con el *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), los datos clínicos esenciales incluyeron temperatura corporal anormal, taquicardia, taquipnea y recuento leucocitario aberrante. La *septicemia* es la circunstancia de un paciente que tiene datos compatibles con SIRS más una infección comprobada. La *septicemia grave* se define como la que ocurre cuando un paciente séptico tiene disfunción importante de órganos e hipoperfusión, lo que incluye hipotensión. El *choque séptico* es el problema clínico más grave y existe cuando el individuo tiene septicemia grave, es reanimado en forma apropiada mediante infusión de líquido intravenoso y permanece en estado de choque. Rangel-Frausto et al.,⁶¹ describieron las características de enfermos que se encontraban dentro del espectro del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Los pacientes con los tres síndromes más graves pueden dividirse además en subgrupos de infección confirmada e infecciones sospechadas no confirmadas mediante cultivos positivos. Los que se encuentran hipotérmicos al principio de la septicemia o del choque séptico tienen un pronóstico desfavorable. En caso de una temperatura corporal central por debajo de 35.5°C, la tasa de mortalidad es más alta (62%) que en el caso de un síndrome de septicemia que se acompaña de una temperatura corporal normal o alta (23%) (cuadro 4-5).¹⁶

La intensidad en la activación de las respuestas inflamatorias endógenas guarda una relación proporcional con la magnitud del riesgo de insuficiencia orgánica y muerte. Las cuatro categorías de SIRS se correlacionan con los riesgos de deceso de los pacientes y disfunción e insuficiencia orgánica múltiple.¹⁰ Entre quienes desarrollan insuficiencia orgánica es variable el número y

Cuadro 4-5. Categorías de los síndromes de respuesta inflamatoria sistémica en 857 pacientes tratados en unidades de cuidados intensivos quirúrgicos

	Cultivo-positivo*	Cultivo-negativo*	Prevalencia de muerte (%)†
Septicemia	305	165	16 a 10
Septicemia grave	260	130	20 a 16
Choque séptico	40	22	46

*Indica la densidad de la frecuencia como episodios por 1 000 días-paciente.

†Tasas de mortalidad para los subgrupos de pacientes con cultivo positivo y cultivo negativo y para todos los enfermos en este estudio.

Con adaptaciones de Rangel-Frausto MS, Pitter D, Costigan M, et al: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome. JAMA 273:117, 1995.

patrón de órganos con la misma. Por lo general, los que desarrollan insuficiencia orgánica experimentan un deterioro progresivo en la función orgánica que comienza a las pocas horas de la reversión exitosa del fenómeno inicial. Tras un episodio de rotura aguda de la homeostasia, que con mucha frecuencia se debe a septicemia pero que también podría ser por pancreatitis u otro estado inflamatorio estéril, ocurre disfunción e insuficiencia de uno o más de los siguientes órganos y sistemas: respiratorio, renal, hepático, cardiovascular, hematológico, neurológico o gastrointestinal. Marshall et al.,⁴⁴ propusieron asignar una calificación de disfunción orgánica con base en el número de órganos que fallaban y en criterios fisiológicos sobre la alteración del órgano. Los riesgos de muerte, complicaciones y duración de los cuidados intensivos se correlacionaron con tal calificación.

Tratamiento del origen de la septicemia

El tratamiento del choque séptico inicia con el tratamiento inmediato del sitio de infección. Los antibióticos desempeñan una función esencial en el choque séptico. Para que sean eficaces, es necesario administrar los apropiados en dosis adecuadas a fin de alcanzar niveles citotóxicos para los microorganismos invasores.¹⁰ Sin embargo, el tratar a pacientes con una gran carga de bacterias gramnegativas en una infección establecida obliga a controlar el nido de la septicemia. Por otra parte, los antibióticos que destruyen bacterias pueden liberar una oleada de endotoxinas.⁵¹ El cirujano debe determinar los sujetos con choque séptico en quienes es esencial la intervención quirúrgica.

Apoyo cardiovascular de pacientes con choque séptico

Se necesitan tomar decisiones complejas cuando se reanima a pacientes con choque séptico debido a que debe seleccionarse entre los diversos tratamientos con efectos antagonistas. El apoyo hemodinámico óptimo de los sujetos en choque séptico a menudo es una determinación empírica que depende de la interpretación sucesiva de las presiones y flujos cardiovasculares y de las respuestas del individuo mientras se intentan los tratamientos. La reanimación en la mayor parte de los casos de choque séptico comienza con la infusión intravenosa de líquido isotónico (solución salina normal o de Ringer con lactato) con el propósito de expandir el volumen intravascular. Los mediadores inflamatorios en la septicemia aumentan la permeabilidad de la membrana microvascular y un incremento en el volumen intravenoso típicamente se acompaña de una expansión en el espacio extravascular. La expansión del volumen intravascular mediante la transfusión

sanguínea está indicada cuando el hematócrito del paciente se diluye a menos de 25%. Los individuos con hematocritos de entre 25 y 35% se benefician de la transfusión sanguínea si las soluciones electrolíticas no pueden restablecer el volumen sanguíneo y si hay fuga capilar. A veces se necesitan volúmenes enormes de líquido para reanimar a las personas con choque séptico. La ganancia de líquido puede sobrepasar 10% del peso corporal. Los datos clínicos que apuntan a la eficacia del líquido administrado son aumento en la presión arterial media por encima de 60 mmHg, tasa de flujo urinario adecuada, resolución de la acidosis y mejoría en la capacidad mental. Los catéteres que requieren penetración corporal para la vigilancia hemodinámica en la arteria pulmonar se han utilizado ampliamente para obtener puntos terminales durante la infusión de líquidos de reanimación (fig. 4-5). La presión en cuña de la arteria pulmonar (*pulmonary artery wedge pressure*, PAWP) y la presión venosa central se interpretan como índices de la presión telediastólica en los ventrículos izquierdo y derecho, respectivamente. Cuando ambas presiones son menores de 10 mmHg, la mayoría de los pacientes en choque séptico se beneficia de infusiones isotónicas de líquido administradas como cargas repetidas equivalentes a 1 a 2% del peso corporal. La cantidad de líquido que se administra se basa en la respuesta observada en las dos presiones. La relación entre el estado del volumen intravascular, el volumen telediastólico y estas presiones, cuando sobrepasan 10 mmHg, no es muy directa.⁵⁵ La PAWP óptima debe individualizarse, pero pueden requerirse valores de 15 a 18 mmHg al reanimar a los pacientes en choque séptico. Algunos investigadores han sugerido que la infusión de líquidos para reanimación debería continuarse hasta que mayores aumentos en la PAWP no se acompañen de un incremento en el gasto cardíaco.³² El basarse invariablemente en la vigilancia hemodinámica invasora puede acarrear efectos adversos no intencionados. El estudio cuidadoso del resultado de una gran cohorte de pacientes en estado crítico tratados con o sin un catéter en las cavidades derechas del cora-

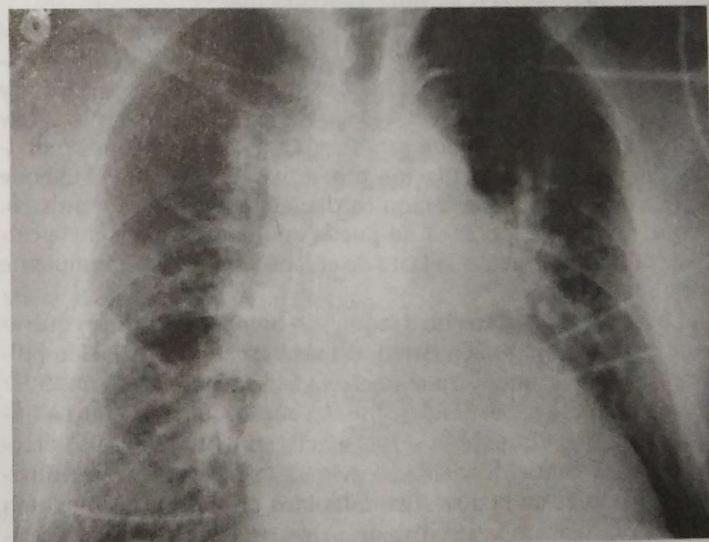


Fig. 4-5. La reanimación de un paciente con insuficiencia cardíaca preexistente, representado en esta radiografía, por septicemia intraabdominal consecutiva a diverticulitis perforada se llevó a cabo mediante la infusión directa de líquido y la administración de agentes vasoactivos. La respuesta al tratamiento se vigiló continuamente con catéteres de la arteria pulmonar. Se ha cuestionado el valor añadido del empleo sistemático de vigilancia hemodinámica con penetración corporal en estas circunstancias. (Reproducido de Connors AF, Speroff T, Dawson NV, et al: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. J Trauma 42:577, 1997.)

zón indicó que el empleo de catéteres se relacionaba con aumento en el riesgo de muerte. Una implicación es que la reanimación intensiva puede ser riesgosa debido a que los pacientes que tienen una reanimación "óptima" son sometidos a una carga que va más allá de su capacidad cardíaca.¹⁸ Son necesarias otras investigaciones para establecer quiénes se benefician de la vigilancia hemodinámica con penetración corporal.

Durante decenios, los investigadores han observado que la mayoría de los enfermos infectados hipotensos típicamente tiene choque distributivo con una presión arterial media baja pese a aumentos considerables en el gasto cardíaco.¹¹ El tratamiento farmacológico que influye en el sistema cardiovascular es esencial para restablecer la presión arterial media en sujetos con choque séptico.²³ Se considera que los mediadores inflamatorios liberados en respuesta a la endotoxina producen vasodilatación de la circulación periférica en estos individuos. La distinción entre la sepsis grave y el choque séptico es que la infusión de líquidos de reanimación puede ocasionar un aumento del doble o del triple en el gasto cardíaco, pero la presión arterial media se mantiene en menos de 60 mmHg. Dos categorías de medicamentos son útiles en estas circunstancias: *los agentes inotrópicos*, que aumentan la contractilidad del miocardio, y *los medicamentos vasoconstrictores*, que incrementan la resistencia vascular sistémica. El tratamiento del choque grave requiere de una combinación de estos fármacos.

Los fármacos inotrópicos benefician a los sujetos en choque séptico debido a que éstos sufren de alteraciones en el funcionamiento ventricular. Parrillo⁶⁰ interpretó las determinaciones simultáneas obtenidas con catéteres en arteria pulmonar y gammagrafías con radionúclidos y concluyó que los ventrículos cardíacos se dilatan en los pacientes que se encuentran en choque séptico. Una consecuencia de este cambio en la adaptabilidad es que la relación normal entre las cifras de presión venosa central y presión en cuña de los capilares pulmonares y el volumen telediastólico se modifica, por lo que las variables de presión que suelen determinarse son menos fiables como indicadores de la reanimación.⁶⁰ La dilatación del ventrículo izquierdo se acompaña de un deterioro en la función ventricular.⁵⁹

La disfunción miocárdica en individuos sépticos tal vez esté ligada a un mediador que circula en el plasma. Se han identificado sustancias depresoras del miocardio en pacientes infectados y se especula que son un factor decisivo en el choque irreversible profundo que rápidamente produce la muerte en algunos individuos sépticos.¹¹ La circulación hiperdinámica durante el choque séptico depende de que la taquicardia mantenga el gasto cardíaco. El que el sujeto hipotenso no pueda aumentar la frecuencia cardíaca es una indicación nefasta de colapso circulatorio inminente por choque séptico.⁵⁸

Los ventrículos derecho e izquierdo bombean un flujo equivalente de sangre, pero la resistencia más baja en la circulación pulmonar significa que normalmente existe menor masa muscular en la pared del ventrículo derecho. La supresión de la contractilidad miocárdica durante la sepsis afecta tanto al ventrículo derecho como al izquierdo y ambas cavidades se dilatan.¹¹ Sin embargo, los cambios en la poscarga inducidos por la sepsis aumentan el tono vascular en la circulación primaria mientras que se dilatan los vasos sistémicos. La combinación de factores que dilatan de manera aguda el ventrículo derecho aumenta el tamaño de las cavidades derechas del corazón al grado en que resulta constreñido por un pericardio rígido, se comprime el ventrículo izquierdo y se limita el llenado diastólico. La fracción de expulsión del ventrículo derecho (*right ventricular ejection fraction*, RVEF) puede determinarse utilizando catéteres para arteria pulmonar adaptados a catéteres de doble termistor. Las observaciones en seres humanos normales indican que la fracción de eyección del ventrículo derecho es mayor de 0.45. Los pacientes con RVEF menor

de 0.20 tuvieron disfunción cardíaca profunda y la mayoría falleció. Aquellos con una RVEF menor de 0.45 y en choque séptico al momento de recibir agentes inotrópicos aumentan la contractilidad y mejoran la perfusión.

La dopamina, dobutamina y adrenalina son agentes inotrópicos cuyos beneficios para el apoyo hemodinámico de individuos en choque séptico se han comprobado en estudios clínicos.⁶⁷ La dopamina ejerce varios efectos farmacológicos que varían según la dosis administrada. Este fármaco se une a los receptores endógenos de la dopamina y tiene efectos vasodilatadores selectivos sobre las circulaciones renal, coronaria y mesentérica. En dosis bajas (1 a 10 µg por kg por minuto) es un agonista de los receptores adrenérgicos beta₁, los cuales aumentan la contractilidad miocárdica. A dosis mayores de 10 µg por kg por minuto, los receptores adrenérgicos alfa₁ cada vez se ocupan en mayor grado, ocasionando vasoconstricción. Asimismo, en dosis de infusión más altas, los pacientes experimentan más arritmias cardíacas. La dobutamina es sobre todo un potente agonista de receptores adrenérgicos beta₁ que estimula en menor grado a los receptores adrenérgicos beta₂ (vasodilatación y broncodilatación). En estudios clínicos de pacientes en choque séptico se ha comunicado que el tratamiento con dobutamina conlleva mayores tasas de mortalidad, según Hayes et al.³¹ Los efectos miocárdicos adversos de la dobutamina comprenden frecuencias cardíacas de más de 130 lpm y cambios isquémicos en el electrocardiograma y taquiarritmias; estos efectos contrarrestan los beneficios del medicamento en sujetos cuya función miocárdica ha sido suprimida por la septicemia. Otro efecto adverso de la dobutamina implica la estimulación de los receptores adrenérgicos beta₂, lo cual produce más vasodilatación en personas con tonos vasculares ya de por sí disminuidos a causa de los mediadores inflamatorios. Una indicación específica para el tratamiento con dobutamina en caso de choque séptico es la minoría de pacientes con gasto cardíaco bajo. La adrenalina tiene un amplio efecto sobre los receptores adrenérgicos. La infusión del medicamento estimula una combinación de efectos adrenérgicos alfa₁ (vasoconstricción) y alfa₂ y también estimula a los receptores adrenérgicos beta₁ y beta₂. En diversos informes clínicos se han reproducido los efectos duales de una infusión de adrenalina mediante la combinación de los agentes vasoconstrictores noradrenalina (alfa y algunos beta) y fenilefrina (alfa) con una infusión de dopamina o dobutamina.

Los sujetos en choque séptico que tienen colocado un catéter en la arteria pulmonar a menudo presentan resistencia vascular sistémica calculada en menos de 1 000 dinas por segundo por cm⁵ por m². La vasodilatación periférica se acompaña de reducción en la presión arterial media por debajo de 60 mmHg. La vasodilatación de las arteriolas en las circulaciones de gran capacidad de la piel y el músculo esquelético desvía la sangre y la aleja de la perfusión de órganos decisivos, como cerebro, corazón, intestino, hígado y riñones. Estos pacientes tienen presiones arteriales sistémicas medias por debajo de 60 mmHg y disfunción orgánica importante. El tratamiento con medicamentos que producen vasoconstricción de los vasos en la piel y el músculo esquelético restablece la perfusión de órganos críticos en algunos sujetos. En la unidad de cuidados intensivos, la respuesta a los medicamentos vasoconstrictores se establece por un aumento en la resistencia vascular sistémica. La infusión de agentes vasoconstrictores en dosis excesivas es peligrosa; por tanto, estos medicamentos deben administrarse mediante infusiones continuas ajustadas para lograr un cambio planificado en la presión arterial media. En casi todos los estudios publicados se utilizan dos medicamentos como tratamiento vasoconstrictor para los pacientes en choque séptico. La *fenilefrina* es un agente adrenérgico alfa puro que produce vasoconstricción, pero que no tiene efectos de estimulación cardíaca. La fenilefrina es de utilidad en la circunstancia específica del choque séptico en un paciente con alto ries-

go de arritmias cardíacas, pero hay pocos datos publicados sobre su uso en individuos con choque séptico. La noradrenalina tiene un efecto alfa y beta combinado y se ha comunicado su uso extenso en pacientes con choque séptico.⁴³ Se ha combinado con dopamina o dobutamina para aumentar la presión arterial media. La vasodilatación refractaria del choque séptico puede revertirse mediante noradrenalina, la cual rescata la circulación renal con perfusión deficiente y restablece la función renal en pacientes con choque séptico.⁶²

En resumen, el apoyo farmacológico de personas en choque séptico debe ajustarse de manera individual. La selección de los medicamentos y los ajustes en la dosificación se guían por la información que proporcionen las determinaciones con el catéter de la arteria pulmonar, incluida la RVED. Hay un consenso generalizado de que la primera medida que debe aplicarse al sujeto con hipotensión y septicemia es la infusión intravenosa de líquidos y sangre para expandir de manera óptima y sin sobrecarga el volumen intravascular. La infusión de agentes inotrópicos en el sujeto con septicemia grave en estado precario o con choque séptico resulta beneficiosa debido a que estos medicamentos (dopamina y dobutamina) mejoran la contractilidad miocárdica deprimida.²³ La hipotensión persistente a pesar de un volumen intravascular adecuado se trata mediante una infusión ajustada de un agente vasoconstrictor, como la noradrenalina, para alcanzar un aumento en la presión arterial media por arriba de 60 mmHg. Estos medicamentos mejoran el estado hemodinámico del paciente en choque séptico, pero a menos que se logre controlar el origen de la infección y las toxinas, el riesgo de muerte por septicemia sigue siendo alto (cuadro 4-6).⁴⁸ Sin embargo, el carácter complejo de la toma de decisiones en la unidad de cuidados intensivos, en gran parte relacionado con la dependencia en múltiples tratamientos potencialmente antagónicos de la función pulmonar, cardiovascular y renal, implica que en el futuro, los adelantos hacia el alcance de un resultado óptimo dependen en alto grado de los nuevos métodos de toma de decisiones, como las redes neurales artificiales.²²

CHOQUE POR INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

La función endocrina de las glándulas suprarrenales apoya de manera importante la respuesta del organismo a la tensión. Intervienen tres vías: 1) la corteza suprarrenal secreta cortisol, un glucocorticoide que es esencial para apoyar el metabolismo intrace-

lular acelerado; 2) la médula suprarrenal secreta adrenalina, un potente agonista de la actividad adrenérgica que apoya la función cardiovascular y que se distribuye en todo el organismo a través de la sangre, y 3) los mineralocorticoides liberados por la médula renal son esenciales para mantener los equilibrios de agua y electrolitos del organismo. Estas tres funciones endocrinas son controladas por una serie de reacciones en varios sitios y están sujetas al influjo de los centros de control cardiovascular y endocrino ubicados en el tallo encefálico. La importancia de estas funciones suprarrenales resulta evidente durante el estado devastador que representa la pérdida de la glándula suprarrenal.⁵⁴ Los pacientes que se han sometido a una suprarrenalectomía bilateral sólo pueden sobrevivir si reciben tratamiento de reemplazo con glucocorticoides y mineralocorticoides. La pérdida de la adrenalina de la médula suprarrenal se compensa con otros agentes vasoactivos independientes de la función suprarrenal.

Insuficiencia suprarrenal relativa

La insuficiencia suprarrenal relativa es un síndrome de alteración en la función del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal que genera la producción de cantidades bajas o incluso normales de corticosteroides. Durante las actividades regulares, el paciente tiene concentraciones séricas de cortisol normales; sin embargo, el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal no puede aumentar en forma adecuada la síntesis de cortisol y su liberación en respuesta a la tensión. Por tanto, el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria crónica (enfermedad de Addison) sólo se establece cuando el enfermo desarrolla otro trastorno médico o lesión que precipita una crisis addisoniana. Un estado autoinmunitario, la adrenalitis, es la causa más común del inicio gradual de insuficiencia suprarrenal primaria. Los linfocitos citotóxicos destruyen de manera selectiva a las células de la corteza suprarrenal, que sintetizan corticosteroides. La infección tuberculosa destruye lentamente todos los componentes de la glándula suprarrenal y en un tiempo fue la principal causa de enfermedad de Addison.⁵⁴ Estos enfermos tienen elevaciones desproporcionadamente altas de hormona adrenocorticotrópica en comparación con los niveles de cortisol. El inicio de signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal es gradual y sutil: fatiga, pérdida de peso, náusea y síntomas de síncope. La hipercaliemia, la hiponatremia y la elevación de los niveles séricos de creatinina a causa de la contracción del volumen intravascular son datos comunes cuando también

Cuadro 4-6. Algunos estudios humanos sobre el tratamiento con anticitocina

Referencia	Agente	Población	Resultado primario
Abraham et al., JAMA 273:943, 1995	Anticuerpo monoclonal contra TNF	Choque séptico	Tasas de mortalidad de 46%, tendencia a reducir el riesgo
Cohen y Carlet, Crit Care Med 24:1431, 1996	Anticuerpo monoclonal contra TNF	Choque séptico	Tasa de mortalidad de 40%, sin beneficio
Fisher et al., NEJM 334:1697, 1996	Proteína de fusión para el receptor de TNF	Choque séptico	Tasa de mortalidad más alta relacionada con la dosis
Reinhart et al., Crit Care Med 24:1608, 1996	Anticuerpo monoclonal contra TNF	Septicemia grave o choque	Tasa de mortalidad de 41%, sin beneficio
Knaus et al., Crit Care Med 24:46, 1996	Antagonista de receptor de IL-1	Septicemia grave o choque	Menor riesgo de muerte temprana
Abraham et al., JAMA 277:1531, 1997	Proteína del receptor de TNF	Septicemia grave o choque	Tasa de mortalidad más baja relacionada con la dosis
Clark et al., Crit Care Med 26:1650, 1998	Anticuerpo monoclonal contra TNF- α	Septicemia grave	Tasa de mortalidad de 30%, sin beneficio
Abraham et al., Lancet 351:929, 1998	Anticuerpo monoclonal contra TNF- α	Choque séptico	Tasa de mortalidad de 41%, sin beneficio

Abreviaturas: IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral.

existe una disfunción de la síntesis de mineralocorticoides por la médula suprarrenal.⁵⁴

La administración terapéutica de glucocorticoides como medicamentos antiinflamatorios para diversos trastornos médicos suprime y produce involución de las células que intervienen en el eje hipotalámico-hipofisario. Ocurre atrofia de las células normales y se han descrito alteraciones en la función suprarrenal de pacientes cuya única exposición a esteroides exógenos fueron los broncodilatadores inhalados. Quienes reciben tratamiento con glucocorticoides desarrollan signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante episodios de tensión inesperada a menos que se aumente la dosificación de corticosteroides. Schlaghecke et al.,⁷¹ determinaron que aproximadamente un tercio de los enfermos que se encontraban recibiendo tratamiento crónico con corticosteroides respondía normalmente a la hormona adrenocorticotrópica sintética. En este estudio, los autores no pudieron predecir de manera fiable (utilizando la dosis o la duración del tratamiento con corticosteroides o el nivel de cortisol basal) cuáles pacientes tendrían una respuesta normal y cuáles requerirían tratamiento de reemplazo. Esto implica clínicamente que a todos los pacientes que reciben esteroides a largo plazo se les deben administrar esteroides exógenos complementarios cuando se someten a tensión. Es común que quienes reciben glucocorticoides súbitamente presenten un agravamiento crítico de infecciones o lesiones y que no puedan comunicar que utilizan esteroides. En una urgencia, los datos físicos en un paciente que no se comunica y que sugieren uso de corticosteroides incluyen piel delgada y friable, estigmas de neumopatía obstructiva crónica o deformación en las articulaciones.⁶

Tratamiento

El tratamiento estándar de reemplazo para los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria crónica es una combinación de reemplazo de glucocorticoides mediante la administración de hidrocortisona y fludrocortisona, un sustitutivo de los efectos mineralocorticoides de la aldosterona.⁶⁸ Los enfermos con insuficiencia suprarrenal secundaria necesitan únicamente glucocorticoides. Los adultos con insuficiencia suprarrenal que se someten a cirugía programada o a una tensión equivalente deben recibir una carga perioperatoria de hidrocortisona y dosis subsiguientes de 100 a 200 mg por día, por lo general reducidas gradualmente en los primeros cinco a 10 días después de la tensión de la cirugía.

En los enfermos con choque irreversible siempre se sospecha la posibilidad de una insuficiencia suprarrenal. El diagnóstico se tiene en cuenta sobre todo en individuos hipotensos que no responden a las infusiones de líquido, a los agentes inotrópicos y al tratamiento vasopresor, así como en quien avanza la acidosis. Después de obtener los niveles séricos de cortisol, se obtiene una muestra de sangre para determinar el cortisol sérico y luego se administran corticosteroides de reemplazo en forma empírica. En casos en los que el paciente no está moribundo se puede llevar a cabo una prueba de estimulación con Cortrosyn en el curso de 1 h antes de comenzar el tratamiento empírico. Baldwin y Allo⁶ describieron a adultos en estado crítico con insuficiencia orgánica múltiple que desarrollaron choque resistente al tratamiento. Plantearon la hipótesis de que algunos sujetos en estado crítico y en choque responden a los glucocorticoides pese a tener niveles de cortisol sérico en el rango normal. En un estudio controlado y aleatorio realizado por Bollaert et al.,⁸ se comunicó que 300 mg de hidrocortisona administrados diariamente durante cinco días en individuos con choque séptico mejoraban la supervivencia.

Para un adulto, la dosis de reemplazo suprarrenal habitual es de 100 mg de succinato sódico de hidrocortisona aplicados mediante infusión intravenosa cada 6 a 8 h.⁶⁸ Las dosis farmacológi-

cas de esteroides no son benéficas para pacientes en choque.⁴⁰ Los pacientes hipoadrenales pueden no responder de inmediato y a veces se requiere de infusiones de líquido intravenoso con agentes inotrópicos para aumentar la contractilidad cardíaca. Después de la reanimación tras insuficiencia suprarrenal sospechada, el paciente continúa recibiendo tratamiento con glucocorticoides hasta que se confirme el diagnóstico.

REFERENCIAS SELECTAS

- Lucas CE: Resuscitation through the three phases of hemorrhagic shock. *Can J Surg* 33:451, 1990.
- El autor presenta una descripción de las tres fases que cabe esperar en los pacientes reanimados con solución electrolítica equilibrada tras choque hemorrágico. Se proporciona una justificación fisiopatológica que explica la serie de pasos temporales.
- Parrillo JE: Pathogenic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 328:1473, 1993.
- En esta revisión detallada y con amplias referencias, el autor resume las características fisiológicas de los pacientes en choque con infección. Se describe el patrón hiperdinámico de la perfusión y la alteración en la función cardíaca.
- Renkin EM: Some consequences of capillary permeability to macromolecules: Starling's hypothesis reconsidered. *Am J Physiol* 250:H706, 1986.
- En este resumen se definen los factores fisiológicos y bioquímicos que determinan el equilibrio de líquido y solutos de proteína plasmática entre los espacios intervascular e intersticial.
- Shires T, Coln D, Carrico J, Lightfoot S: Fluid therapy in hemorrhagic shock. *Arch Surg* 88:688, 1964.
- Este artículo decisivo describe la influencia fisiopatológica de la lesión anaeróbica relacionada con el choque hemorrágico sobre el equilibrio de sodio y agua a través de la membrana celular, que según la hipótesis planteada explican la necesidad de un periodo de aumento de líquido y de sodio después de revertir el choque hemorrágico.
- Velanovich V: Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: A meta-analysis of mortality. *Surgery* 105:65, 1989.
- Metaanálisis que proporciona un resumen de las evidencias publicadas en las que se refiere la eficacia de la reanimación con líquido cristalino en contraposición al coloide en el tratamiento de los pacientes en choque.

REFERENCIAS

- Adrogue HJ, Madias NE: Management of life threatening acid base disorders. *N Engl J Med* 338:26 and 107, 1998.
- Anderson RJ, Chung H, Kluge R, Schrier RW: Hyponatremia: A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 102:164, 1985.
- Arieff AI: Permanent neurological disability from hyponatremia in healthy women undergoing elective surgery. *N Engl J Med* 314:1529, 1986.
- Aukland K, Reed RK: Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev* 73:1, 1993.
- Ayus JC, Wheeler J, Arieff AI: Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruating women. *Ann Intern Med* 117:891, 1992.
- Baldwin WA, Alto M: Occult hypoadrenalism in critically ill patients. *Arch Surg* 128:673, 1993.
- Bloomfield DJ: Should bisphosphonates be part of the standard therapy of patients with multiple myeloma or bone metastases from other cancers? An evidence-based review. *J Clin Oncol* 16:1218, 1998.
- Bollaert P, Charpentier C, Levy B, et al: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 26:645, 1998.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians per Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101:1644, 1992.
- Bone RC: The sepsis syndrome: Definition and general approach to management. *Clin Chest Med* 17:175, 1996.
- Bunnell E, Parrillo JE: Cardiac dysfunction during septic shock. *Clin Chest Med* 17:237, 1996.
- Cannon WB: *Traumatic Shock*. New York, D. Appleton, 1923.
- Cha K, Chertow GM, González J, et al: Multifrequency bioelectrical impedance estimates the distribution of body water. *J Appl Physiol* 79:1316, 1995.
- Chung H-M, Kluge R, Schrier RW, et al: Post-operative hyponatremia. *Arch Intern Med* 140:333, 1986.
- Claridge JA, Crabtree TD, Pelletier SJ, et al: Persistent occult hypoperfusion is associated with significant increase in infection rate and mortality in major trauma patients. *J Trauma* 48:8, 2000.
- Clemmer TP, Fisher CJ, Bone RC, et al: Hypothermia in the sepsis syndrome and clinical outcome: The Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 20:1395, 1992.
- Cluitmans FHM, Meinders AE: Management of severe hyponatremia: Rapid or slow correction? *Am J Med* 88:161, 1990.
- Connors AF, Speroff T, Dawson NV, et al: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *J Trauma* 42:577, 1997.