



**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA**

**EVALUACIÓN DE IONES Y GASES RESPIRATORIOS DURANTE LA
ANESTESIA CON ISOFLUORANO EN LA OVEJA CON FINES DE
EXPERIMENTACIÓN**

Por

DELFINO BARBIEL, VALENTINA

TESIS DE GRADO presentada como uno
de los requisitos para obtener el título de
Doctor en Ciencias Veterinarias
Orientación: Medicina Veterinaria

MODALIDAD: Ensayo experimental

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2019**

PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis aprobada por:

Presidente:

Dr. Alejandro Benech.

Segundo miembro:
(Tutor)

Dr. Luis Cal Pereyra

Tercer miembro:

Dra. Graziana Cigliuti.

Cuarto miembro:

Dra. Cecilia Abreu Palermo

Fecha de aprobación:

Autor:

Valentina Delfino Barbiel

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres, por el apoyo brindado desde siempre, siendo de ejemplo e incentivo durante este proceso de aprendizaje, ayudándome a superar los obstáculos, a enseñarme a que si me caigo, hay que sacudirse el polvo y seguir.

A mi hermana por acompañarme en mis últimos años de estadía en Montevideo, aguantando mis madrugones.

A mi compañero de vida, que fue y es mi apoyo desde el momento que decidí incursionarme en esta carrera, aguantamos distancia, alegrías, llantos, en las buenas y las malas; no lo pude haber logrado sin tu apoyo y paciencia. Este logro también es tuyo.

A los amigos que me acompañaron durante tantos años, los nuevos y los viejos; gracias por estar para festejar las buenas y más las malas.

A los “tesistas” de fisiopatología, por siempre tener un espacio para reírnos y relajar al medio día, haciendo más llevadera la jornada.

Al Dr. Alejandro Benech por su paciencia, y gran disposición siempre; fue un excelente docente, y un gran amigo durante gran parte de mis años recorridos en esta Facultad.

A mis tutores de esta Tesis: Dr. Luis Cal Pereyra y la Dra. Cecilia Abreu Palermo, por permitirme ser parte de este proyecto y ayudarme a concretarlo.

A todas las personas que formaron parte de esta investigación Dr. Alejandro Benech; Dr. Luis Cal; Dra. Natalia Delgado; Dra. Veronica Sotelo; Dr. Carlos Rodriguez; Dr. Sebastián Adó; Dr. Victor Dayan y al Dr. Carlos Soto.

A todos, de corazón, Muchas Gracias.

TABLA DE CONTENIDO:

PÁGINA DE APROBACIÓN	2
AGRADECIMIENTOS:	3
LISTA DE FIGURAS	6
LISTA DE CUADROS.....	7
1- RESUMEN	8
2- SUMMARY	9
3- INTRODUCCIÓN.....	10
4- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	13
MEDIO INTERNO:	13
DISTRIBUCIÓN DE LOS LÍQUIDOS EN EL ORGANISMO.....	13
COMPOSICIÓN DE FLUIDOS CORPORALES:.....	13
Mecanismo de intercambio de sustancias:	15
Difusión simple:	15
Difusión facilitada:.....	15
Transporte activo:	15
Osmosis y Presión osmótica:.....	15
Filtración:.....	16
FUERZAS DE MOVIMIENTO DE LÍQUIDO A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS: 17	
Presión hidrostática capilar (Pc):	17
2) Presión hidrostática del líquido intersticial:	17
3) La presión coloidosmótica plasmática:.....	17
4) Presión coloidosmótica intestinal:	17
REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO DE AGUA Y ELECTROLITOS:	18
FUNCIÓN RENAL:	18
Mecanismos de regulación:.....	19
Efecto de la hormona antidiurética (ADH).	19
Efecto de la Aldosterona:.....	20
Efecto de la Angiotensina:	20
Efecto del sistema Calcicreína - Quinina:.....	21
Efecto de las Prostaglandinas:.....	21
Efecto del factor Natriurético Auricular (FNA):	21
CONCENTRACIONES DE LOS CATIONES:	21
Importancia del ion sodio:.....	21
HIPERNATREMIA:	22
HIPONATREMIA:	22
IMPORTANCIA DEL ION POTASIO:.....	23
HIPERPOTASEMIA:.....	25
IMPORTANCIA DE LOS IONES FOSFATO Y CALCIO:	25
CONCENTRACIÓN SÉRICA DE CLORUROS:	26
REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO ÁCIDO- BÁSICO:.....	27
DEFINICIÓN.....	27
MECANISMOS DE REGULACIÓN:	29
SISTEMAS AMORTIGUADORES O TAMPONES:.....	29
REGULACIÓN RESPIRATORIA:	31
REGULACIÓN RENAL:.....	32

VARIACIÓN DE CONCENTRACIÓN DE HIDROGENIONES:.....	34
ACIDOSIS:.....	34
ACIDOSIS METABÓLICA:.....	34
ACIDOSIS RESPIRATORIA:	34
ALCALOSIS:.....	35
ALCALOSIS METABÓLICA:.....	36
ALCALOSIS RESPIRATORIA:	37
CONSIDERACIONES DE LA ANESTESIA GENERAL:.....	37
TIPOS DE ANESTESIA:	38
INYECTABLE:.....	38
ORAL O RECTAL:.....	38
LOCAL:	38
ELECTROANESTESIA/ ELECTRONARCOSIS:	38
INHALATORIA:	38
ANESTESICOS INHALABLES:	38
VENTAJAS:.....	39
INCONVENIENTES:.....	39
CAPTACIÓN DE LOS ANESTÉSICOS INHALABLES:.....	40
CONSIDERACIONES GENERALES:	41
ISOFLUORANO:	42
PROPIEDADES FISICO-QUÍMICAS:.....	42
Efectos respiratorios:.....	43
Efectos cardiovasculares:.....	43
Efecto sobre el sistema nervioso central:	44
Efecto sobre el sistema hepático y renal:	44
Contraindicaciones:.....	44
Advertencia y precauciones:	45
Interacciones:.....	45
5- OBJETIVOS	46
6- MATERIALES Y MÉTODOS	47
7- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	49
8- RESULTADOS	50
9- DISCUSIÓN:	55
10- CONCLUSIONES.....	57
11- BIBLIOGRAFÍA	58

LISTA DE FIGURAS

	Páginas
Figura 1: Evolución del pH	50
Figura 2: Evolución de la PCO ₂	51
Figura 3: Evolución del HCO ₃	53
Figura 4: Evolución del K	54

LISTA DE CUADROS

	Páginas
Tabla 1: Valores séricos de pH	50
Tabla 2: Valores séricos de PCO ₂	52
Tabla 3: Valores séricos de HCO ₃	52
Tabla 4: Valores séricos de Na	53
Tabla 5: Valores séricos de K	54

1- RESUMEN

La utilización de modelos animales ha contribuido al progreso en el conocimiento de las enfermedades cardiovasculares, sin embargo no existe uno ideal que responda satisfactoriamente a todos los problemas planteados. Un aspecto importante que hay que considerar al seleccionar un modelo animal es el protocolo anestésico que se deberá usar ya que sus efectos pueden modificar los fenómenos. La determinación de gases y electrolitos en sangre es relevante para conocer el estado fisiológico del animal durante el protocolo anestésico. El objetivo de este trabajo fue evaluar los iones y gases respiratorios durante la anestesia con Isoflurano en la oveja. Veinticuatro ovejas Corriedale adultas y vacías, fueron divididas al azar en dos grupos; A (n=12)(control): las ovejas permanecieron a campo en condiciones naturales y se evaluaron los parámetros normales y B (n=12) se realizó una cirugía experimental una vez cada 15 días, la cual consistió en realizar una cirugía cardiaca a tórax abierto. Las ovejas de este grupo fueron anestesiadas con Isoflurano y se tomaron cuatro muestras de sangre, pre anestésica y a los 20, 30 y 60 minutos de comenzada la misma. Se determinó pH, PCO_2 , HCO_3 , Na y K. Se concluye que la anestesia con Isoflurano de acuerdo al protocolo utilizado, produjo una hipoventilación y como consecuencia una hipercapnia (retención de CO_2), resultando en una acidosis respiratoria. La acidosis respiratoria fue compensada por medio de un aumento de la reabsorción renal de bicarbonato, generando un aumento del mismo y una posterior disminución de dichas reservas a medida que progresó la acidosis. La anestesia no produjo alteración en los valores del Na sanguíneo. El ayuno de 24 horas previo a la cirugía produjo una alteración del pH sanguíneo al inicio del protocolo y de la concentración de K en sangre durante el desarrollo del mismo. La disminución de temperatura generada en el transcurso de la anestesia condujo a una hipokalemia.

2- SUMMARY

While the use of animal models has contributed to the progress in the knowledge of cardiac diseases, not single one exists that responds satisfactorily to all of the problems posed. An important factor to consider when selecting an animal model is the anesthetic protocol to be used, since its effects can modify the phenomena. The determinations of gases and electrolytes in the blood will be relevant to the physiological state of the animal during the anesthetic protocol. The objective of this study was to evaluate ions and respiratory gases in ewes during anesthesia with isoflurane. Twenty-four adult and non gravid corriedale ewes were randomly divided into two groups; A (n=12) (control group), which remained in the field under natural conditions for normal parameters to be evaluated; and B (n=12), which underwent an experimental open chest cardiac surgery once every 15 days. The second group has an anesthetic with isoflurane administered, with blood samples taken pre-anesthetic and at the 20,30 and 60 minute marks after administration. PH, PCO_2 , HCO_3 , Na and K were determined. It was concluded that anesthesia with isoflurane administered according to the protocol produced hypoventilation, and as a result, hypercapnia (CO_2 retention), resulting in respiratory acidosis. The respiratory acidosis was compensated for by an increase in the renal reabsorption of bicarbonate, generating first an increase, then a decrease in these reserves as acidosis progressed. Anesthesia did not cause changes in Na values. The 24-hour fasting prior to surgery caused an alteration of blood PH at the beginning of the protocol, and a concentration of K in the blood during the progression of the protocol. The decrease in temperature generated in the course of anesthesia led to hypokalemia.

3- INTRODUCCIÓN

La utilización de animales como modelos experimentales ha evolucionado con la investigación moderna. En la definición de animal de laboratorio se debería incluir a cualquier tipo de ser vivo, con independencia de su categoría filogenética, o taxonómica incluyendo tanto invertebrados, como vertebrados, utilizados en experimentación animal y otros fines científicos (Hernandez, 2006).

En el campo del estudio de las enfermedades cardiovasculares, la utilización de modelos animales ha contribuido sustancialmente al progreso en el conocimiento de su patogenia y ha permitido el desarrollo de técnicas diagnósticas y la validación de procedimientos preventivos y terapéuticos, tanto farmacológicos como intervencionistas (Chorro y col, 2009).

Existen varios tipos de modelos de mamíferos pequeños (ratón, rata, cobayo, conejo y hámster) con alteraciones cardiovasculares que ocurren por mutaciones genéticas espontáneas o son inducidos mediante modificaciones específicas del genoma (Roth y col., 1999; Hearse y Sutherland, 2004; Nattel y col., 2007; Tamargo y col., 2017).

La principal ventaja de este tipo de modelos es la posibilidad de fijar las condiciones que podrían modificar los resultados al variar uno o varios factores. Entre las limitaciones se encuentran las diferencias existentes entre la enfermedad humana y la inducida experimentalmente, más específicamente las diferencias en los mecanismos de regulación genética o en los factores que determinan las funciones cardíaca y vascular (Hearse y Sutherland, 2004).

Cuanto mayor es el conocimiento sobre los distintos modelos animales, más evidente se hace la teoría de que no existe uno ideal que responda satisfactoriamente a todos los problemas planteados. Es por estos motivos que la elección adecuada del modelo experimental debe basarse fundamentalmente en la finalidad del estudio, es decir, hay que elegir aquel que mejor se adapte a los objetivos de la investigación (Vasselínovitch, 1979; Chorro y col, 2009). Más aún, la utilización de modelos animales es imprescindible en la investigación en el campo de la patología cardiovascular ya que el inconveniente de no contar con un modelo ideal implica que deben utilizarse varios modelos antes de extrapolar los resultados al humano (Navarro y col., 2005).

En este sentido, cuando se considera relevante que estén presentes los mecanismos de regulación y homeostasis del organismo, es necesario el uso de animales de mayor tamaño (Hearse y Sutherland, 2004; Yong y Wang, 2006). Sin embargo, cuando se decide trabajar en especies mayores, existen diferencias entre las mismas que deben ser consideradas, por ejemplo la circulación coronaria en el cerdo es terminal, sin anastomosis entre las ramas vasculares, mientras que en el modelo canino existen colaterales (Maxwell y col., 1987). En relación con el sistema de conducción cardíaco, la distribución de las fibras de Purkinje no es uniforme; en el cerdo es transmural, abarcando desde el endocardio hasta el epicardio (Such-

Belenguer, 2009), mientras que en el perro o en el gato es predominantemente sub endocárdica, por lo que se asemeja más a la del ser humano, presentando una secuencia de activación ventricular más parecida a éste. Sin embargo no ocurre lo mismo en el proceso de repolarización miocárdica de los modelos caninos y el de los seres humanos que dificultan la comparación de los cambios ocurridos en el intervalo QT o en la onda T en distintas circunstancias (Chorro y col., 2009).

Aunque la mayoría de las investigaciones sobre isquemia de miocardio se realizaron en modelos caninos, la observación de estas diferencias anatómicas y fisiológicas, junto a resultados contradictorios contribuyeron para que se buscaran modelos en especies alternativas (Weaver y col., 1986), entre las que vienen creciendo el cerdo, el bovino y el ovino (Hughes, 1986). El conocimiento de la anatomía coronaria, junto con la posibilidad de crear zonas infartadas con tamaño y localización predecible, hacen de la oveja una buena elección para la investigación de isquemia de miocardio (Pereztol - Valdez, 2004).

Un aspecto importante que hay que considerar al seleccionar un modelo animal es el protocolo anestésico que se deberá usar ya que sus efectos pueden modificar los fenómenos estudiados y existen publicaciones que comparan diferentes protocolos anestésicos en ovejas (Sobiech y col., 2005; Kästner y col., 2006; Such-Belenguer y col (2009)). En el campo de la investigación cardiovascular hay que tener en cuenta que la anestesia por si sola puede causar depresión respiratoria e hipoventilación alveolar, además de alterar, según las drogas usadas, el balance acidobásico e ir acompañada de hipotensión, con resultados indeseables en la recuperación de la misma (Verhoef y Wierda, 1983; Gross y col., 1990).

La determinación de gases y electrolitos en sangre es relevante para conocer el estado fisiológico del animal durante el protocolo anestésico (Onmaz y col., 2009). Conocer la presión parcial de gas carbónico (PCO_2) en sangre arterial es la mejor indicación de una correcta ventilación pulmonar, un incremento de la misma es indicativo de una hipoventilación, lo que ocurre muy comúnmente durante la anestesia (D'Hollander y col., 1984). Generalmente la determinación de estos valores en sangre venosa es suficiente para evaluar la ocurrencia de desórdenes metabólicos (Sobiech y col., 2005). Sin embargo algunos autores sostienen que la determinación de CO_2 en sangre venosa en rumiantes ofrece mayores errores en comparación con la sangre arterial (Meintjes y Engelbrecht, 1995).

Por otro lado, el análisis del balance acidobásico en sangre arterial permite conocer la compensación pulmonar frente a un desbalance del mismo, dando una idea de la ventilación pulmonar (Adams y col., 1991; Tvedten y col., 2000). Existen diferencias en el valor del bicarbonato (HCO_3) entre la sangre venosa y arterial, siendo más elevado en la venosa (Onmaz y col., 2009).

El isofluorano (2-cloro-2-difluoromethoxy-1.1.1-trifluoroethane), es un éter alogenado comúnmente usado para la anestesia inhalatoria en animales domésticos (Onmaz y col., 2009) y sus efectos cardiopulmonares se han estudiado en ovejas (Brett y col., 1897), cabras (Antognini y Eisele, 1993) y vacas (Hikasa y col., 2000). Este gas

puede deprimir la actividad del miocardio, pero en menor medida que el halotano (Mutoh y col., 1997).

En la oveja despierta y consciente la recolección de sangre arterial es dificultosa, y no está libre de complicaciones como la formación de coágulos intravenosos y hematomas perivasculares (Sobiech y col., 2005). Onmaz y col. (2009), demostraron que las muestras de sangre venosa son una alternativa en la oveja para la determinación de los parámetros acidobásicos comparados con la sangre arterial.

La determinación de la presión parcial de gases respiratorios y concentración de electrolitos en sangre venosa de ovejas con el analizador portátil I-Stat® (Abbott), demostró tener una alta correlación con los resultados obtenidos mediante la determinación en laboratorio, pero no así la determinación del hematocrito (Peiró y col., 2010).

En la UdelaR existe un grupo de investigación multidisciplinario (Dpto. de Medicina Básico y Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas, Fisiología, Técnica Quirúrgica y Patología de la Facultad de Veterinaria) que trabaja sobre un modelo ovino de infarto de miocardio. La determinación de gases respiratorios y electrolitos en sangre durante los protocolos anestésicos en las cirugías experimentales es altamente útil para conocer el estado metabólico del animal y la ventilación alveolar y poder responder rápidamente frente a cambios que puedan alterar el equilibrio homeostático. El analizador clínico portátil (I-Stat®) es una herramienta que permite conocer estos valores inmediatamente con una gota de sangre venosa o arterial. Nuestro grupo cuenta con un analizador portátil, adquirido por Proyecto Institucional que comenzará a usarlo en estas cirugías.

4- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

MEDIO INTERNO:

El concepto del medio interno fue introducido por el fisiólogo francés Claude Bernard en 1859. La capacidad de los animales más avanzados para vivir en un medio osmótico fluctuante se debe a la estabilidad de su medio interno. El fisiólogo americano Walter Cannon denominó a este estado estable del medio interno “homeostasis”. La homeostasis del medio interno involucra el control de diversos factores tales como la composición química y el volumen del líquido extracelular, la presión sanguínea y la temperatura corporal. La homeostasis es un estado dinámico –un delicado equilibrio mantenido por la mayor parte de los procesos reguladores- que se lleva a cabo por todos los sistemas orgánicos, si bien se considera que los órganos que intervienen en mayor medida son los pulmones y los riñones (Tuñón Gonzalez, 2001)

DISTRIBUCIÓN DE LOS LÍQUIDOS EN EL ORGANISMO

El agua se encuentra distribuida en dos compartimientos principales: el intracelular, que contiene el líquido que se encuentra en el interior de las células y el extracelular, que comprende el líquido situado en el exterior de las células. El compartimiento intracelular contiene dos tercios del agua corporal total y el extracelular el tercio restante. Estos dos compartimientos están constituidos a su vez por diversos subcompartimientos; así el extracelular incluye el líquido extravascular (plasma sanguíneo y linfa) y el líquido intersticial que representan aproximadamente el 5% y el 16% de la masa corporal total, respectivamente (Tuñón Gonzalez, 2001).

Existe otra fracción importante de líquido, habitualmente incluida en el compartimiento extracelular, que se denomina líquido transcelular e incluye el líquido cefalorraquídeo, líquido intraocular y líquidos de los espacios serosos, así como los líquidos pleural, sinovial, peritoneal y pericárdico. En conjunto, este compartimiento representa alrededor del 1 al 3% del peso corporal (Tuñón Gonzalez, 2001).

Los compartimientos líquidos de los animales pueden considerarse a efectos químicos como soluciones diluidas de solutos carentes de carga eléctrica (caso de glucosa), o solutos dotados de carga (electrolitos) con cantidades variables de proteínas que les confieren un carácter coloidal. Una solución puede ser descrita en términos tanto de la cantidad de solutos como el número total de partículas que contenga. El peso molecular de un compuesto es la suma de los pesos atómicos de sus átomos constituyentes; este número, en gramos, es el peso molecular gramo, o el mol. La concentración de los componentes de los líquidos corporales se expresa en molaridad o moles de soluto en un litro de solución (mol/l) o bien en molalidad cuando se expresa por kilogramo de disolvente (mol/kg) (Tuñón Gonzalez, 2001).

COMPOSICIÓN DE FLUIDOS CORPORALES:

El agua constituye el componente mayoritario del organismo, pudiendo suponer hasta un 60% de la masa corporal en los animales adultos y hasta un 80% en los jóvenes (Tuñón Gonzalez, 2001).

Las estructuras y reacciones químicas de los organismos vivos son muy sensibles a las condiciones químicas y físicas existentes dentro y fuera de sus células. En los organismos multicelulares, el líquido que rodea a las células se denomina extracelular y su composición es controlada por el organismo. El líquido intracelular debe contener ciertos solutos en concentraciones determinadas. Prácticamente, todas las células contienen altas concentraciones de sodio, cloruro magnesio y calcio, además las células necesitan adecuado suministro de nutrientes y una temperatura óptima (Tuñón Gonzalez, 2001).

La producción de energía química, en la mayoría de los tipos celulares, requiere que el oxígeno y los nutrientes alcancen el interior de las células y que el dióxido de carbono y otros productos químicos finales del metabolismo sean transferidos al medio. La mayor parte del intercambio de sustancias entre las células y el medio que las rodea se produce por difusión, siempre y cuando exista un gradiente de concentración, es decir, una diferencia de concentración de dichas sustancias entre ambos medios. Esta difusión se realiza a través del ambiente líquido que rodea a las células y que se denomina “medio interno” (Tuñón Gonzalez, 2001).

Existe una notable diferencia en la concentración de los iones entre los compartimientos intracelular y extracelular. El catión más importante del líquido extracelular es el sodio (145 mmol/l), y el anión más abundante es el cloro (104 mmol/l) seguido del bicarbonato (24 mmol/l). La osmolaridad total del líquido extracelular (tanto plasma como líquido intersticial) es de aproximadamente 300 mOsm/l (Tuñón Gonzalez, 2001).

La composición de los principales compartimientos extracelulares, plasma y líquido intersticial, es muy parecida. La diferencia más importante entre ambos compartimientos es la presencia de una alta concentración de proteínas en el plasma. Las proteínas son los únicos solutos plasmáticos que no pueden atravesar la pared capilar; su restricción al plasma es la responsable de los gradientes osmóticos existentes a través de las paredes capilares que contrarresta la presión hidrostática en el capilar sanguíneo (Taranto y col, 2011). Los efectos opuestos de la presión hidrostática plasmática y la presión oncótica de las proteínas determinan la distribución de líquidos entre los compartimientos intra y extravasculares.

La composición del líquido intracelular varía en función de los diferentes tejidos, aunque mantiene en todos ellos sus características principales. En general el principal catión del líquido intracelular es el K⁺, mientras que las concentraciones de Na⁺, Cl⁻ y HCO₃⁻ son relativamente bajas. En este caso, el cloruro no es el principal anión intracelular y la electroneutralidad (esto es, el número total de cargas positivas debe igualar, virtualmente, el número total de cargas negativas) es mantenida por las cargas negativas de las moléculas proteicas (Tuñón Gonzalez, 2001). La acción de la enzima ATPasa/Na⁺ - K⁺, presente en la membrana celular es transportar activamente el potasio al interior celular y el sodio al exterior, manteniendo concentraciones elevadas de potasio y bajas de sodio en el interior de la célula (Tuñón Gonzalez, 2001).

Mecanismo de intercambio de sustancias:

Los líquidos intra y extracelulares, a pesar de estar separados por membranas, están en contacto constante para permitir que los materiales esenciales y los productos de desechos sean intercambiados de forma adecuada (Tuñón Gonzalez, 2001).

Este transporte a través de las membranas se lleva a cabo por uno o más de los siguientes mecanismos:

Difusión simple:

Proceso por el que las sustancias se mueven desde el área con más alta concentración a la de menos concentración sin consumo de energía gracias al movimiento del material provocado por los movimientos al azar de los átomos y las moléculas. La magnitud del flujo neto de una sustancia moviéndose por difusión depende tanto de las propiedades del sistema involucrado como de las propiedades del soluto (Tuñón Gonzalez, 2001).

Difusión facilitada:

Es un mecanismo para transportar aquellas partículas que son demasiado grandes para atravesar las membranas por difusión simple. En este tipo de difusión, el transporte de las partículas, desde una alta concentración a otra de baja concentración, es facilitada por una proteína transportadora de membrana. Esta forma de transporte no requiere consumo de energía (Tuñón Gonzalez, 2001).

Transporte activo:

Es el mecanismo por el que las sustancias se mueven a través de la membrana contra sus gradientes de concentración. Se parece a la difusión facilitada por el hecho de requerirse una proteína transportadora de membrana pero difiere por ser necesario el consumo de energía. La energía necesaria para el transporte activo deriva directamente de la degradación del adenosintrifosfato (ATP) o de algún otro compuesto con fosfatos de alta energía (transporte activo primario), o bien secundariamente de gradientes de concentración de iones que fueron creados por transporte activo primario (transporte activo secundario). En ambos casos, el transporte depende de proteínas transportadoras que penetran a través de la membrana igual que las responsables de la difusión facilitada, si bien funcionan de forma diferente (Tuñón Gonzalez, 2001).

Osmosis y Presión osmótica:

El proceso por el que el agua difunde a través de las membranas biológicas se denomina ósmosis. Cuando las membranas, que son permeables al agua, separan concentraciones diferentes de partículas, el agua puede difundir a través de la membrana desde el área con menos concentración de solutos al área donde se encuentran más concentrados (Tuñón Gonzalez, 2001). La presión osmótica de una solución es la diferencia de presión hidrostática que debe crearse entre dicha solución y el agua pura para impedir exactamente cualquier movimiento osmótico neto del agua cuando la solución y el agua pura están separadas por una membrana semipermeable (Tuñón Gonzalez, 2001). Es, por lo tanto, la medida del número de

partículas en una unidad de volumen de líquido y está determinada por el número total de partículas en cualquier lado de la membrana, independientemente del tamaño o la naturaleza química de éstas. Se debe destacar que cada molécula disuelta (ya sea una molécula de glucosa, una molécula proteica de gran tamaño o un ión sodio) contribuye casi por igual a la presión osmótica de una solución. La presión osmótica se puede expresar en centímetros de agua pero es más frecuente hacerlo en milímetros de mercurio (mmHg) (Tuñón Gonzalez, 2001).

Los procesos de difusión y transporte activo involucran principalmente el movimiento de partículas cargadas, gases (oxígeno y dióxido de carbono) y otras moléculas pequeñas que atraviesan las membranas biológicas. Otras sustancias de alto peso molecular que se encuentran en los líquidos corporales también se añaden al número total de partículas presentes e influyen en la presión osmótica. Tales sustancias, normalmente, no son difusibles y por ello no pueden atravesar las membranas excepto en el caso de su paso por endocitosis. La presión osmótica por las partículas no difusibles se denomina presión coloidosmótica, o presión oncótica (Tuñón Gonzalez, 2001).

Por otro lado, el intercambio de sustancias a través de la pared de los capilares se lleva a cabo mediante dos mecanismos principales; la difusión, ya comentadas, y los mecanismos de filtración – reabsorción.

Filtración:

Es el movimiento de líquidos y solutos a través de los poros capilares como consecuencia de las diferencias de presión hidrostática y osmótica existentes a ambos lados de la pared capilar (Tuñón Gonzalez, 2001).

La dirección y velocidad de este mecanismo depende de tres factores: 1) La presión hidrostática a cada lado de la pared capilar, 2) La presión osmótica de las proteínas en el plasma y en el líquido intersticial, y 3) Las propiedades de la pared capilar.

La presión de los capilares sanguíneos tiende a favorecer la salida de los líquidos y de las sustancias disueltas a través de los poros capilares hacia los espacios intersticiales. Al contrario, la presión osmótica causada por las proteínas plasmáticas tiende a provocar movimiento por ósmosis desde los espacios intersticiales hacia la sangre, siendo la causa principal que evita la pérdida continua de líquidos desde la sangre hacia los espacios intersticiales. El proceso aún es más complicado e incluye el papel del sistema linfático que devuelve a la circulación pequeñas cantidades de proteínas y líquidos que se pierden continuamente hacia el líquido intersticial (Tuñón Gonzalez, 2001).

FUERZAS DE MOVIMIENTO DE LÍQUIDO A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS:

1) Presión hidrostática capilar (P_c):

Es la presión ejercida por la sangre sobre la pared capilar y que tiende a mover el líquido hacia el exterior de la luz capilar, a través de la pared capilar. Esta fuerza no es constante y depende de la presión arterial, de la presión venosa y de las resistencias pre y postcapilar (Tuñón Gonzalez, 2001).

2) Presión hidrostática del líquido intersticial:

Es la fuerza que tiende a mover el líquido hacia a la luz capilar, siempre y cuando esta presión sea positiva, ya que resulta negativa en todos los tejidos en los que se han realizado medidas a excepción del tejido renal (Tuñón Gonzalez, 2001).

La presión hidrostática capilar es la principal fuerza de filtración a través de la pared capilar y tiende a desplazar el líquido hacia fuera del capilar, mientras que la presión hidrostática del líquido intersticial tiende a desplazar el líquido hacia el interior del capilar, por lo que se opone a la filtración. Sin embargo, en la mayoría de los capilares como esta fuerza es negativa favorece también la filtración. La fuerza impulsora de la filtración, por tanto, es la diferencia entre la presión hidrostática capilar y la presión hidrostática intersticial y se denomina presión hidrostática eficaz (Tuñón Gonzalez, 2001).

3) La presión coloidosmótica plasmática:

Tiende a causar ósmosis de líquido hacia dentro de la membrana capilar. Como ya se comentó anteriormente esta fuerza es la presión osmótica causada por las sustancias no difusibles a través de las paredes capilares, como es el caso de las proteínas, principalmente las albúminas. A pesar de que los valores de esta presión son bajos tiene una gran importancia en el intercambio de líquido a través de la pared capilar, dado que las proteínas plasmáticas están limitadas esencialmente al espacio intravascular. No obstante, pequeñas cantidades de albúmina pueden escapar desde los capilares hacia el espacio intersticial donde ejercerían una pequeña fuerza osmótica denominada presión coloidosmótica intersticial (Tuñón Gonzalez, 2001).

4) Presión coloidosmótica intestinal:

Tiende a provocar ósmosis de líquido desde la luz hacia el exterior de la membrana capilar. Los valores de la presión hidrostática del líquido intersticial son muy variables dada la diferencia de permeabilidad que presentan las paredes capilares de las distintas regiones (Tuñón Gonzalez, 2001).

Puesto que la presión oncótica intersticial es mucho más baja que la presión oncótica plasmática, en la mayoría de las regiones, la fuerza osmótica neta favorece la absorción de líquido desde los espacios intersticiales hacia el interior de los capilares, oponiéndose a la filtración. Esta fuerza se denomina presión oncótica eficaz (Tuñón Gonzalez, 2001).

La relación entre las fuerzas hidrostáticas y osmóticas se expresa como fuerza neta de filtración.

Esta fuerza tiende a desplazar el líquido hacia afuera del capilar es mayor que la fuerza neta que tiende a retener el líquido en el interior se lleva a cabo la filtración de líquido a través de la pared capilar hacia los espacios intersticiales. Por el contrario, si el valor resultante es negativo, se lleva a cabo la absorción y retención de líquido en el interior del capilar (Tuñón Gonzalez, 2001).

El denominado equilibrio de Starling para el intercambio capilar postula que la cantidad de líquido filtrado hacia el exterior en los extremos arteriales de los capilares iguala la cantidad de líquido que regresa a la circulación por reabsorción en los extremos venosos de los capilares.

REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO DE AGUA Y ELECTROLITOS:

Función renal:

El mantenimiento de la concentración electrolítica dentro de unos límites y la constancia de la osmolaridad y el volumen de los líquidos del organismo es una condición esencial para la vida. Las ganancias corporales del agua se deben a la proporcionada por la bebida, los alimentos y la liberada como producto de diversas reacciones químicas. Las pérdidas de agua en el organismo animal son muy variadas; la respiración pulmonar conlleva una pérdida de vapor de agua con el aire espirado que, junto con la evaporada a través de la piel y las mucosas, origina las denominadas pérdidas insensibles de agua. Otras pérdidas se producen debido a las excreciones urinaria y fecal (Luzardo y col, 2011).

El órgano más importante encargado del equilibrio de líquidos y electrolitos es el riñón, que los elimina o los retiene de acuerdo con los requerimientos corporales. (Luzardo y col, 2011).

La unidad básica del riñón es la nefrona la cual está compuesta por un glomérulo y un sistema de túbulos. El glomérulo actúa como un filtro evitando la entrada de células sanguíneas, proteínas y otras moléculas de tamaño elevado. El líquido filtrado se denomina filtrado glomerular.

El túbulo está constituido por la región contorneada proximal, las asas descendente y ascendente de Henle, la región contorneada distal y el túbulo colector. Cada una de estas regiones del túbulo es funcionalmente distinta en lo que respecta a sus permeabilidades al agua y electrolitos. El túbulo está rodeado por capilares sanguíneos peritubulares que reabsorben algunas sustancias del filtrado glomerular y las devuelven a la sangre. Los capilares peritubulares también pueden secretar sustancias desde la sangre hacia el túbulo renal (Tuñón Gonzalez, 2001).

Cuando el filtrado glomerular se mueve a lo largo del túbulo, varias sustancias son reabsorbidas desde el túbulo hacia la sangre de los capilares peritubulares o secretada desde los capilares desde estos capilares hacia el túbulo renal. La mayor parte de la reabsorción de solutos se realiza en el túbulo contorneado proximal. La glucosa y los aminoácidos son prácticamente reabsorbidos por un proceso de

transporte activo en este lugar. Además también son reabsorbidos por transporte activo el 80% del sodio, potasio y otros cationes. Debido a este transporte activo de cationes hacia afuera del túbulo, los aniones tales como cloruro y bicarbonato, difunden de forma pasiva en la misma dirección para mantener la electroneutralidad. Al moverse los solutos fuera del túbulo, el agua difunde en el mismo sentido con el fin de mantener la presión osmótica normal (Tuñón Gonzalez, 2001).

El asa de Henle es la región responsable de la dilución del filtrado glomerular y de la posterior disminución de su volumen. Si bien parte del agua es reabsorbida en el segmento descendente del asa de Henle, el segmento ascendente es impermeable al agua. El cloruro, además, es eliminado del filtrado por transporte activo en el segmento ascendente. De esta forma, el filtrado llega a ser hipotónico cuando abandona el asa de Henle (Tuñón Gonzalez, 2001).

Los túbulos distal y colector son las zonas en las que tiene lugar las alteraciones finales en la concentración del filtrado glomerular. Es en estas regiones donde, la aldosterona influye en la reabsorción del sodio, y en la secreción de potasio, y la hormona antidiurética (ADH) incrementa la reabsorción de agua. También en este lugar, los iones hidrógeno y amonio son eliminados, desde el fluido hacia los capilares peritubulares, y secretados en el filtrado glomerular por un mecanismo de intercambio es necesario para mantener la electroneutralidad. El potasio y el hidrógeno son intercambiados por el sodio, de acuerdo, probablemente, con la concentración relativa de cada uno de los líquidos corporales.

Mecanismos de regulación:

El mecanismo más importante en la regulación del volumen del líquido extracelular es la denominada diuresis de presión. Con la diuresis, aumenta la eliminación de sodio, recibiendo el nombre de natriuresis de presión. Este mecanismo físico consiste en que cuando se produce un aumento de volumen plasmático, el gasto cardíaco aumenta, y en consecuencia también lo hace la presión arterial (Tuñón Gonzalez, 2001).

Este aumento generalizado de presión arterial incrementa la presión de perfusión renal, lo que produce una mayor diuresis que tiende a equilibrar el exceso de volumen. Por el contrario, si se reduce el volumen plasmático, el gasto cardíaco disminuye, y la presión arterial se reduce, lo que produce una menor presión de perfusión renal y una reducción del volumen excretado (Tuñón Gonzalez, 2001).

Efecto de la hormona antidiurética (ADH).

Además del mecanismo comentado con anterioridad, ciertos factores hormonales pueden modificar de forma rápida la eliminación de sodio y agua por el riñón e intervenir, por tanto, en el control de la volemia (volumen sanguíneo). La liberación de hormona antidiurética (ADH), producida en el núcleo supraóptico del hipotálamo y almacenada y secretada por la hipófisis posterior, es estimulada por la hipertonicidad del plasma (principalmente un exceso de sodio y de los aniones que lo acompañan) (Tuñón Gonzalez, 2001). Los osmorreceptores, localizados en el hipotálamo, responden a la hipertonicidad del plasma y estimulan la liberación de ADH de la

hipófisis. La ADH se libera a la sangre y es transportada a los riñones donde provoca la liberación de una orina escasa y muy concentrada (antidiuresis). Si el plasma es hipotónico, no se libera ADH por la hipófisis y los riñones eliminan una gran cantidad de orina diluida (diuresis) (Tuñón Gonzalez, 2001).

La ADH produce un aumento de la permeabilidad del agua en los túbulos distales y colectores; de esta forma, el agua abandona la luz del túbulo y es reabsorbida hacia los capilares peritubulares. Los solutos permanecerán en el filtrado glomerular y la orina excretada es muy concentrada. Cuando se ha recuperado una cantidad suficiente de líquido y el plasma, que pasa a través del hipotálamo, llega a ser isotónico, cesa el estímulo provocado por la secreción de ADH (Tuñón Gonzalez, 2001).

Efecto de la Aldosterona:

Una segunda hormona, la aldosterona, se produce y secreta por la corteza adrenal. Sus efectos sobre el volumen de líquidos se deben a que provoca la reabsorción de sodio desde el filtrado glomerular hacia los capilares peritubulares y por ello hacia la sangre, en las regiones distales de la nefrona. El incremento en la reabsorción de sodio causa hipertonicidad del plasma lo que provoca el estímulo de la secreción de ADH (Tuñón Gonzalez, 2001). La ADH estimula entonces la reabsorción de agua con lo que el plasma se hace de nuevo isotónico. El resultado neto de la acción de la aldosterona y la ADH es el incremento del volumen del líquido extracelular. La aldosterona, además, origina un incremento de la secreción de potasio desde la sangre peritubular hacia el líquido tubular. Aunque la participación de los iones potasio en la osmolaridad del líquido extracelular es pequeña, ya que su concentración normal no supera los 5 mmol/l, pequeñas modificaciones en dicha concentración pueden alterar sustancialmente la función miocárdica y nerviosa (Tuñón Gonzalez, 2001). Además los iones potasio extracelulares regulan eficazmente la secreción de aldosterona, mediante una acción directa sobre la corteza adrenal, constituyendo un sistema de retroalimentación positivo. Cuando se incrementa de forma marcada la concentración de potasio en el líquido extracelular, también se incrementa la secreción de aldosterona, produciendo una mayor excreción renal de potasio, que tiende a normalizar la concentración elevada de este ion. Este mecanismo de retroalimentación es de importancia vital, pues su disfunción llevaría a una hipercalcemia, incompatible con la vida (Tuñón Gonzalez, 2001).

Efecto de la Angiotensina:

La secreción de aldosterona y de ADH es estimulada, en gran parte, por la angiotensina II, formada principalmente en las células endoteliales de los capilares pulmonares como resultado de la acción de la renina (enzima liberada por las células granulares del aparato yuxtaglomerular del riñón) sobre una proteína circulante, el angiotensinógeno (Tuñón Gonzalez, 2001). La liberación de renina, a su vez es estimulada por: Una disminución del flujo sanguíneo renal (consecuencia de disminución del volumen plasmático/ presión arterial), una estimulación simpática renal, una disminución en la concentración de NaCl en el líquido tubular que es captada por las células de la mácula densa del túbulo distal (Tuñón Gonzalez, 2001).

A este complejo mecanismo se le denomina sistema renina- angiotensina. Su función principal es modificar la resistencia vascular y la excreción renal de sal en respuesta a alteraciones en el volumen extracelular (Tuñón Gonzalez, 2001).

Efecto del sistema Calcicreína - Quinina:

La calcicreína renal es una proteasa que actúa sobre los cininógenos plasmáticos liberando cininas: bradicinina y lisilbradicinina. Estas son potentes vasodilatadores renales y agentes natriuréticos. Ejercen su efecto natriurético al inhibir la reabsorción de sal y agua en las zonas más distales de la nefrona. Las cininas, a su vez, son capaces de estimular la síntesis de renina (Tuñón Gonzalez, 2001).

Efecto de las Prostaglandinas:

La prostaciclina (PGI₂) y la prostaglandina E₂ (PGE₂) y la prostaglandina F₂alfa (PGF₂alfa) derivan del metabolismo renal del ácido araquidónico. Si bien está claro que las prostaglandinas protegen la circulación renal cuando disminuye el volumen intravascular gracias a su efecto vasodilatador, no está perfectamente aclarado si tienen un papel importante en el control de la excreción renal de sodio (Tuñón Gonzalez, 2001).

Efecto del factor Natriurético Auricular (FNA):

Finalmente, cuando se produce distensión de las aurículas, como resultado de un aumento de volumen sanguíneo, tiene lugar la liberación del factor natriurético auricular (FNA) al torrente circulatorio. Este factor actúa en los riñones de forma rápida, aumentando la diuresis y natriuresis. La acción del FNA, por tanto, antagoniza los efectos de la ADH y la aldosterona, pero su efecto no es muy duradero (Tuñón Gonzalez, 2001).

CONCENTRACIONES DE LOS CATIONES:

Todos los mecanismos indicados son de extrema importancia para el normal funcionamiento orgánico ya que el mantenimiento de las adecuadas concentraciones de los cationes (sodio, potasio y calcio) es crítica para las principales funciones corporales (DiBartola y col, 2004).

Importancia del ion sodio:

La osmolalidad del líquido extracelular está condicionada, prácticamente por la concentración del ion sodio. El mantenimiento de las concentraciones normales de este ion depende no sólo del control de su excreción sino también de la regulación de su ingestión; el organismo tiene un mecanismo de apetito por la sal que controla la ingestión de sodio, similar al de la sed para la ingestión de agua (DiBartola y col, 2004). El edema generalizado es la acumulación de un exceso de líquido en el compartimiento intersticial y se asocia invariablemente con la retención renal de sodio. Ahora bien, es en el edema intracelular donde el sodio juega un papel aún más importante. Así, cuando se produce una disminución del flujo sanguíneo local y la llegada de oxígeno y nutrientes es demasiado baja para mantener el metabolismo normal, se alteran los sistemas transportadores de iónicos de membrana,

especialmente la bomba ATPasa/Na-K⁺ que extrae sodio del interior celular. El exceso de sodio en el interior de las células provoca el movimiento de agua hacia el interior celular por ósmosis. El resultado final es un aumento de volumen intracelular en un área tisular determinada. En segundo lugar, el edema intracelular también aparece en las áreas tisulares inflamadas. (DiBartola y col, 2004). La inflamación tiene habitualmente un efecto directo sobre las membranas celulares, aumentando su permeabilidad y permitiendo que el sodio y otros iones difundan a su interior, con la posterior ósmosis de agua hacia el compartimiento intracelular (DiBartola, y col, 2004).

Valores normales: 140 – 150mEq/L. (DiBartola y col, 2004).

Los valores peligrosos donde aparecen los signos clínicos de hipernatremia e hiponatremia están más relacionados con la rapidez de su inicio que con la magnitud del cambio y con la hipoosmolaridad o hiperosmolaridad plasmática asociadas. (DiBartola y col 2004)

HIPERNATREMIA:

Se define como concentración plasmática de sodio superior a la normal. (Prieto Montaña y col, 2001). La mayoría de las veces se genera hipernatremia cuando además de ingresar cantidades importantes de sodio al organismo (bicarbonato sódico, soluciones salinas hipertónicas), el riñón presenta incapacidad para su eliminación con lo que pasa, por aumento de la osmolaridad, agua del espacio intracelular al extracelular (deshidratación intracelular), lo que justifica los signos del animal enfermo (Prieto Montaña y col, 2001).

Los causantes pueden ser: ingestión insuficiente de agua (falta de respuesta o incapacidad para responder a los estímulos de la sed), aumento de las pérdidas de agua (diabetes insípida, incapacidad del riñón para concentrar orina, hiperventilación) y por pérdidas de agua y sodio de forma conjunta con mayor proporción de la última (sudor, pérdidas digestivas) (Prieto Montaña y col, 2001)

La hipernatremia al constituir una situación de aumento de la presión osmótica, justifica la tendencia a la ingestión de agua y a las alteraciones del sistema nervioso central representadas por excitación, delirio y en casos graves, coma (Prieto Montaña y col, 2001).

HIPONATREMIA:

Prieto Montaña y col (2001) se refieren a la misma cuando la concentración plasmática de sodio es inferior a la normal, cuyo mecanismo de defensa más importante es la capacidad del riñón para eliminar agua. La hiponatremia cursa generalmente con hipoosmolaridad, ya que algunas situaciones hiponatrémicas no son hipoosmolales.

De acuerdo con el grado de expansión extracelular, se pueden clasificar tres situaciones de hiponatremia:

Volumen extracelular aumentado:

Por ejemplo en la presencia de edemas, por insuficiencia cardíaca, hepatopatías, o por síndrome nefrótico (aumento del espacio extracelular) donde el volumen circulante eficaz está disminuido, o en situaciones de insuficiencia renal, donde existiendo aumento del espacio intersticial, sin embargo, el volumen circulante no está disminuido. Es decir, se puede originar un balance positivo de agua y de sodio, pero manteniendo una dilución de este por retenerse proporcionalmente mayor cantidad de agua (Prieto Montaña y col, 2001).

Volumen extracelular disminuido:

Es propio de la falta de aporte de sal cuando sus necesidades están aumentadas por afección renal que es incapaz de limitar las pérdidas de sodio, ya que el riñón en condiciones normales es capaz de restringir las pérdidas de sodio para mantener la natremia. También aparece hiponatremia cuando existe eliminación anormal de líquidos orgánicos ricos en este electrolito (hemorragia crónica, pérdidas de líquido cefalorraquídeo), como ocurre en la diarrea o durante la aspiración endointestinal (Prieto Montaña y col, 2001).

Volumen extracelular normal:

En aportes excesivos de agua al organismo se produce dilución del medio interno, a pesar de que el contenido total de sodio se mantenga, al igual que cuando hay exceso de producción de ADH que cursa con hipoosmolaridad e hiponatremia. También sucede en el hipotiroidismo donde la anomalía del balance hidrosalino consiste en la reducción de la capacidad renal para eliminar agua libre de solutos, lo que conduce a la hemodilución con hiponatremia e hipoosmolaridad (Prieto Montaña y col, 2001).

IMPORTANCIA DEL ION POTASIO:

El mantenimiento del equilibrio de potasio es vital por múltiples aspectos. Por un lado, una concentración intracelular de potasio elevada es esencial para el crecimiento, la síntesis de ADN y de proteínas, el funcionamiento adecuado de los sistemas enzimáticos, el control preciso del volumen celular y el equilibrio ácido-básico normal. Por otro lado, la existencia de mantener la polarización eléctrica normal de la célula (Prieto Montaña y col, 2001). El mantenimiento de la excitabilidad celular y de la contracción muscular, incluyendo al corazón, depende del potencial de membrana de reposo, atribuible en gran medida, a las diferencias de concentración de potasio existentes a ambos la membrana. Por todo ello, la disminución de la concentración plasmática de iones potasio (hipocalcemia) provoca una intensa debilidad muscular con parálisis, como consecuencia de la hiperpolarización (potencial de membrana en reposo aún más negativo) de las membranas de las fibras musculares y nerviosas, que impide la transmisión de los potenciales de acción. Por otro lado, los aumentos de potasio en el líquido extracelular (hipercalcemia) producen la despolarización del potencial de membrana, con la activación de los canales de calcio. Por tanto, pueden presentarse graves alteraciones cardíacas, con arritmias llegando a producir muertes súbitas por parada cardíaca (Prieto Montaña y col, 2001).

CONCENTRACIÓN SÉRICA DE POTASIO:

Sus valores normales oscilan entre 3.5 a 5.5 mEq/L (DiBartola y col, 2004).

Según DiBartola y col (2004) los valores peligrosos se consideran por debajo de los 2.5mEq/L donde se visualiza la debilidad muscular; o superiores a 7.5mEq/L donde se pueden dar alteraciones en la conductibilidad eléctrica.

HIPOPOTASEMIA:

Los tres mecanismos posibles comprenden:

- 1) captación disminuida,
- 2) translocación de potasio desde el líquido extracelular al intracelular,
- 3) pérdida por vía renal o gastrointestinal.

La dilución de las concentraciones séricas de potasio debido a administración de líquidos libres de potasio, en especial los que contienen glucosa, podría contribuir a la hipopotasemia (DiBartola y col, 2004).

Una ingesta reducida de potasio puede agravar la hipopotasemia causada por pérdida o translocación incrementadas, pero no suele producir hipopotasemia por sí misma. La hipopotasemia a menudo se debe a una combinación de una ingesta disminuida con pérdidas urinarias o gastrointestinales (por ej. Administración de líquidos libres de potasio a animales anoréxicos). La translocación de potasio desde el líquido extracelular al intracelular puede deberse a administración de bicarbonato o captación celular de glucosa mediada por insulina. Ambas situaciones son típicamente iatrogénicas (por ej. Tratamiento intensivo para cetoacidosis diabética) (DiBartola y col, 2004).

La hipotermia puede inducir la entrada de potasio a las células (este efecto se revierte con la corrección de la hipotermia) (DiBartola y col, 2004).

Las pérdidas gastrointestinales excesivas (por ej. vómitos, diarreas) y urinarias (por ej. poliuria) suelen causar hipopotasemia. El vómito del contenido gástrico causa pérdida de potasio y cloruro. La hipocloremia y la alcalosis metabólica resultantes producen pérdida adicional de potasio e hidrógeno. La secreción de aldosterona debido a deshidratación de cualquier origen conduce a retención de sodio y mayor excreción de potasio. Los diuréticos de asa (furosemida) causan depleción renal de potasio (DiBartola y col, 2004). La hipopotasemia afecta de manera significativa (20 a 30%) a los animales con falla renal crónica. La hipopotasemia también puede relacionarse con el hiperadrenocorticismismo debido a los efectos mineralocorticoides de los esteroides endógenos y es más común en animales con tumores suprarrenales que en la enfermedad dependiente de la pituitaria.

En síntesis las causas más usuales de hipopotasemia moderada a grave (<2.5 a 3 mEq/L) son el vómito de contenido gástrico, las pérdidas urinarias (por ej. Diuresis posobstructiva, falla renal crónica poliúrica), diuréticos de asa (en especial en

animales anoréxicos), tratamiento intensivo con insulina y bicarbonato de sodio (por ej. Para la cetoacidosis diabética) y fluidoterapia inapropiada en animales anoréxicos (DiBartola y col, 2004).

HIPERPOTASEMIA:

Los tres mecanismos de la hiperpotasemia comprenden:

- 1) ingesta incrementada de potasio,
- 2) Translocación de potasio desde el líquido intracelular al extracelular
- 3) Excreción urinaria de potasio disminuida.

La translocación de potasio puede acompañar a la acidosis inorgánica aguda, al daño tisular masivo (por ej. lisis tumoral aguda) o retención de potasio (falla renal aguda), deficiencia de insulina o hipertonicidad aguda (DiBartola y col, 2004). La acidosis aguda causada por ácidos inorgánicos (HCL) pero no por ácidos orgánicos (ácido. Láctico) puede promover el desplazamiento del potasio fuera de las células. El efecto de la acidosis metabólica inorgánica sobre la concentración de potasio sérico es variable y en general la eleva en 0.17 a 1.67 (promedio 0.75 mEq/L) por cada reducción de pH en 0.1 unidad.

La excreción disminuida es el mecanismo más importante, la hiperpotasemia rara vez ocurre en animales con función renal normal (DiBartola y col, 2004). Las causas más comunes de excreción urinaria reducida de potasio comprenden obstrucción uretral, ruptura vesical (o uretral), falla renal anúrica u oligúrica e hipoadrenocorticismismo (DiBartola y col, 2004).

IMPORTANCIA DE LOS IONES FOSFATO Y CALCIO:

El cambio en la concentración de fosfato en el líquido extracelular, a no ser que sea muy marcado, no produce efectos inmediatos importantes sobre el organismo. Sin embargo, el aumento o la disminución de las concentraciones de calcio en el líquido extracelular producen efectos inmediatos (Tuñón Gonzalez, 2001).

El calcio es necesario para importantes reacciones intracelulares tales como la contracción muscular, la actividad celular nerviosa, la liberación de hormonas y la activación de algunas enzimas, entre otras. Así por ejemplo, la concentración de calcio en el líquido intersticial tiene un efecto importante sobre el valor del voltaje al que se activan los canales de sodio de las membranas celulares. Cuando hay un déficit de iones calcio los canales de sodio se activan (abren) con aumentos muy pequeños de potencial de membrana sobre el valor normal de reposo. Por tanto, la fibra nerviosa se hace muy excitable, descargando a veces repetitivamente (sin provocación alguna) en vez de permanecer en su estado de reposo (Tuñón Gonzalez, 2001).

De hecho, es preciso que la concentración de iones calcio disminuya entre un 30 y un 50% para que aparezcan descargas espontáneas en muchos nervios periféricos. Ello causa a menudo tetania muscular, que puede ser mortal a causa de la contracción tetánica de los músculos respiratorios. Es decir, cuando disminuye la concentración de calcio extracelular (hipocalcemia), el sistema nervioso central se hace progresivamente más excitable. Al contrario, cuando se incrementa la concentración de calcio (hipercalcemia) se inhibe el sistema nervioso central y disminuye la actividad refleja (Tuñón Gonzalez, 2001).

CONCENTRACIÓN SÉRICA DE CLORUROS:

Los cambios en el balance de agua promueven cambios proporcionales en las concentraciones de cloruro y sodio. La concentración de cloruro también puede presentar variaciones primarias, por ello se deben evaluar junto con la concentración de sodio. Usando este enfoque, los trastornos del cloruro se pueden dividir en los causados por artefactos (el sodio y el cloruro cambian en forma proporcional) y los corregidos (los cambios en el cloruro son proporcionalmente mayores que los cambios en el sodio (DiBartola y col, 2004).

Según DiBartola y col (2004) los valores peligrosos de cloruro son desconocidos. La alcalosis metabólica y la reducción en la concentración del calcio ionizado pueden causar temblor muscular o convulsiones en animales hipoclorémicos, mientras que los signos clínicos asociados con hipercloremia podrían deberse a hiperosmolaridad.

HIPOCLOREMIA:

La situación de hipocloremia puede establecerse en distinto grado, más por una eliminación excesiva que por una falta de aporte. También cuando el riñón está sometido a la influencia de diuréticos, hipoadrenocorticismos o padece insuficiencia renal por la que mantiene poliurias abundantes, o cuando existen pérdidas de líquidos orgánicos ricos en cloro, como es el jugo gástrico en procesos que cursan con vómito o con aspiración endogástrica, que aún no saliendo del cuerpo permanecen en la luz intestinal. Otra posible situación motivo de la hipocloremia es la derivada del aporte excesivo de agua (rehidratación con sueros salinos hipotónicos) en intentos de forzar la diuresis, coexistiendo dificultad del riñón para su eliminación, como ocurre en las anurias, donde sin variar el contenido total del cloro, la concentración de este disminuye. La hipocloremia por tanto puede aparecer por descenso absoluto o relativo (concentración en sangre) de las cantidades de cloro en el organismo (Prieto Montaña y col, 2001).

La hipocloremia se caracteriza por una pérdida de tono de la fibra lisa de los vasos (hipotensión) y del intestino; en lo que concierne a la musculatura intestinal, puede conducir al íleo paralítico, produciendo un ciclo vicioso ya que aumentan más las pérdidas de cloro por cursar con vómitos (Prieto Montaña y col, 2001).

HIPERCLOREMIA:

Es rara en animales domésticos, a pesar de los accidentes derivados por la adición de sal común a los piensos o por ingestiones inapropiadas de piedras de lamer, o que contienen cloruro (KCl o NH₄Cl). Generalmente la hipercloremia está relacionada con los procesos renales, aunque al estar su retención ligada al sodio, la respuesta orgánica es la de retener líquidos, con lo que aun aumentando el

contenido total de cloro, las concentraciones se mantienen (Prieto Montaña y col, 2001).

REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO ÁCIDO- BÁSICO:

DEFINICIÓN

La composición iónica de los líquidos corporales ha de mantenerse entre límites muy estrechos para el funcionamiento normal del cuerpo. El ion hidrógeno es uno de los iones que determina la acidez o el pH de los líquidos corporales. Cuando en fisiología hablamos de equilibrio ácido- básico nos referimos al control de las concentraciones del ion hidrógeno en los líquidos corporales o a la conservación de la homeostasis de la concentración puede producir alteraciones en las reacciones químicas de las células, acelerándolas o retardándolas, de acuerdo con la gran dependencia que la actuación enzimática tiene por determinados valores óptimos de pH (Tuñón Gonzalez, 2001). La concentración del ion hidrógeno se expresa como pH, definido como el logaritmo negativo de la concentración de ión hidrógeno.

La concentración del ion hidrógeno en el plasma, expresado exponencialmente, es 4×10^{-8} moles por litro.

Para expresar la concentración de hidrogeniones es mucho más sencilla la expresión de pH que la forma exponencial. En valor de pH bajo indica una alta concentración de hidrogeniones, como sucede en la acidosis, mientras que un valor alto representa una baja concentración de hidrogeniones, como sucede en la alcalosis (Tuñón Gonzalez, 2001).

El valor óptimo de pH sanguíneo para las funciones corporales fluctúa desde 7.35 a 7.45. Existen varios mecanismos corporales que trabajan en combinación para mantener este rango fisiológico normal de pH. Su acción es de extrema importancia ya que valores de pH por debajo de 7.0 y por encima de 7.8 pueden provocar la muerte. Los tres mecanismos más importantes para mantener en el rango de normalidad los valores de pH son los sistemas amortiguadores, los pulmones y los riñones. Estos mecanismos reguladores son complementarios y los sistemas renal y respiratorios tienen una considerable capacidad compensadora, el primero regulando la excreción de ácidos y bases y el segundo variando la velocidad de ventilación de CO_2 (Tuñón Gonzalez, 2001).

La condición más usual que debe ser corregida es la presencia de un exceso de ácido o de ion hidrogeno en los líquidos corporales. El ácido se produce de manera constante en el organismo como producto secundario del metabolismo. La cantidad de ácido que se produce varía con los cambios de la dieta y de ejercicio, o en función de otros procesos fisiológicos. Por consiguiente, los sistemas están diseñados para mantener la homeostasis ácido-básica y deben ser capaces de adaptarse a los cambios en la cantidad de ácidos. De manera frecuente, existen ciertas alteraciones que dan lugar a un exceso de bases que también han de ser eliminadas (Tuñón Gonzalez, 2001).

Luzardo y col (2011) afirman que la concentración de H^+ plasmática es una de las variables fisiológicas más estrictamente regulada; los cambios agudos del pH sanguíneo inducen una poderosa respuesta regulatoria que ocurre tanto a nivel celular como del organismo entero. En la práctica clínica el análisis de los gases sanguíneos y del pH es la determinación de laboratorio que tiene mayor repercusión inmediata e impacto potencial en el cuidado del paciente.

En el 2009 se cumplieron 100 años desde que Henderson describió su teoría del equilibrio ácido – base. Luego Hasselbalch diseñó la fórmula conocida como Henderson- Hasselbalch (HH) que ha permitido clasificar los trastornos del equilibrio ácido- base en respiratorios o metabólicos en función del parámetro afectado en primer lugar, diseñar reglas para establecer las respuestas adaptativas esperadas y poder distinguir trastornos mixtos, o el carácter agudo o crónico de un trastorno respiratorio (Luzardo y col, 2011). En la década de 1960 Siggard Anderson desarrolla el modelo que analiza *base excess* (BE), mejorando el análisis del componente metabólico del equilibrio ácido- base. El BE cuantifica la acidosis o alcalosis metabólica, definida como la cantidad de ácido o base que se debe ser agregada a una muestra de sangre in vitro para retornar el pH a 7.4 mientras mantiene un $aPCO_2$ fija en 40mmHg.

Luzardo y col (2011) consideran que es razonable describir el estado ácido – base del organismo en términos de los cambios en el pH, PCO_2 y HCO_3^- , estando su uso ampliamente difundido. Sin embargo, desde el punto de vista del análisis fisiopatológico es importante conocer que existen otros modelos para analizar el equilibrio ácido- base.

El mecanismo de la concentración de H^+ dentro de límites muy estrechos es esencial para un correcto funcionamiento del organismo, ya que los H^+ tienen una alta reactividad con las proteínas, cambiando su configuración molecular por aumento del número de cargas positivas, y por ende su función. La concentración normal H^+ en el líquido extracelular es de 40 nEq/L, lo que, de corresponde con un valor de pH de 7.4 considerando dentro de límites normales los valores de pH entre 7.36 y 7.45 para la sangre arterial (Luzardo y col, 2011).

En condiciones normales el medio interno se acidifica como resultado de dos procesos fundamentales:

- 1) La producción de CO_2 por los tejidos, ya que es el principal producto final de la oxidación de la glucosa, ácidos grasos y aminoácidos. Diariamente se produce CO_2 en cantidad suficiente como para añadir unos 10.000 mmoles de H^+ a los líquidos orgánicos. El CO_2 puede considerarse un ácido carbónico al reaccionar con agua, éste a su vez se disocia rápidamente cediendo un protón (Luzardo y col, 2011).
- 2) La producción de ácidos fijos por el metabolismo celular (por ejemplo ácido sulfúrico y ácido fosfórico), que varía con la dieta pero típicamente producen 50 a 100 nmoles/día de H^+ (Luzardo y col, 2011).

Sin mecanismos de compensación, el agregado diario de esta carga ácida tendría un efecto catastrófico sobre el pH de los líquidos orgánicos. Si bien, habitualmente nos referimos al pH extracelular, que es el que puede medirse fácilmente en la práctica clínica, debemos tener presente que es el pH extracelular el de vital importancia. Los cambios del pH extracelular influyen en el pH intracelular y esta interrelación de los H⁺ intra y extracelular es la principal razón para medir el pH sanguíneo como un índice global del estado ácido-base sistémico, además de ser más accesible que el pH intracelular. Además de la dificultad en su determinación, el pH intracelular no es uniforme, ya que varía en los diferentes compartimientos (citosol, mitocondrias, lisosomas, etc) (Luzardo y col, 2011).

Luzardo y col (2011) entienden como equilibrio ácido- base el mantenimiento de la concentración de hidrogeniones dentro de parámetros normales, lo que se logra por la existencia de mecanismos de amortiguación. En la práctica clínica, el estudio del estado ácido- base de un paciente se expresa en función del principal *buffer* (tampón, amortiguador) extracelular.

MECANISMOS DE REGULACIÓN: SISTEMAS AMORTIGUADORES O TAMPONES:

Tuñón Gonzalez (2001) propone que los sistemas amortiguadores o también denominados tampones, constituyen la primera línea de defensa contra los cambios de pH a su rápida acción. Un sistema tampón consiste en dos o más compuestos químicos que se combinan con ácidos o bases fuertes para producir un ácido o base débiles. Los sistemas tampón más característicos de los líquidos extracelulares son las proteínas plasmáticas y el bicarbonato, mientras que los de los líquidos intracelulares son los de proteínas, hemoglobina y fosfato. El pH urinario es tamponado por los sistemas amonio, bicarbonato y fosfato.

Los amortiguadores o tampones son mezclas de ácidos débiles con sus bases conjugadas. Imaginemos una solución que contiene bicarbonato de sodio y ácido carbónico. Las concentraciones del ácido débil y en consecuencia de las concentraciones del ion hidrógeno de la base y del ácido no disociado están determinadas por la denominada constante de disociación que puede describirse por la Ley de acción de masas (Tuñón Gonzalez, 2001).

Tuñón Gonzalez (2001) afirma que de la ecuación de Henderson-Hasselbalch se deduce que un aumento de la concentración de bicarbonato eleva el pH (desplazando el equilibrio hacia la alcalosis) y que un aumento de la concentración de ácido desplaza el equilibrio hacia la acidosis.

De todos los sistemas tampón, el de proteínas es el más potente. Es el principal amortiguador intracelular junto con el fosfato inorgánico. Las proteínas, compuestas por aminoácidos, tienen radicales ácidos libres, que se disocian en iones COO⁻ e

hidrogeniones, y radicales básicos libres, que se disocian en iones NH_3^+ y OH^- . El radical hidroxilo (OH^-) puede combinarse con los hidrogeniones para formar agua y así eliminar estos últimos iones de los líquidos corporales. Las proteínas son moléculas anfotéricas ya que pueden actuar como ácidos o bases (Tuñón Gonzalez, 2001).

La hemoglobina y el bicarbonato son los amortiguadores sanguíneos más importantes. La hemoglobina es importante por su abundancia en la sangre y porque los residuos imidazol de la histidina globina poseen un pK cercano a pH sanguíneo (la desoxihemoglobina posee mayor capacidad amortiguadora que la oxihemoglobina). Cuando la sangre arterial entra en los tejidos por los capilares, el oxígeno abandona la hemoglobina dando lugar a la desoxihemoglobina que es un excelente amortiguador para los iones hidrógeno que se producen cuando se libera CO_2 a la sangre (Luzardo y col, 2011).

El tampón bicarbonato de los líquidos extracelulares representa cerca del 75% de la capacidad tampón total del plasma. Está compuesto por un ácido débil, el ácido carbónico (H_2CO_3), y su sal, el bicarbonato de sodio (NaHCO_3). Si se incorpora al sistema un ácido fuerte tal como el clorhídrico (HCL) se produce una reacción donde el ácido fuerte es reemplazado por el débil. Como el H_2CO_3 es un ácido débil se disocia en menor cantidad y libera menos hidrogeniones existiendo una menor variación en el pH (Luzardo y col, 2011).

Cuando se incorpora al sistema tampón bicarbonato una base fuerte, tal como el hidróxido de sodio (NaOH), la base fuerte es reemplazado por una base débil y existe poca interacción con el pH (Luzardo y col, 2011).

El sistema tampón fosfato del líquido intracelular reacciona de la misma forma que el sistema bicarbonato. Los componentes del sistema son el fosfato disódico y el fosfato monosódico (Luzardo y col, 2011).

Aunque los sistemas amortiguadores constituyen la primera línea de defensa e impiden los cambios drásticos de pH, no pueden corregir el problema aumentando o disminuyendo la eliminación de iones de hidrógeno o por el remplazo de la capacidad amortiguadora perdida. Es decir, el pH ha de corregirse mediante ajustes en la velocidad respiratoria y/o por cambios en la función renal. Debido a que los pulmones pueden alterar la PCO_2 y los riñones controlar la concentración de ion bicarbonato, se puede escribir la ecuación de Henderson- Hasselbalch de la siguiente forma (Luzardo y c ol, 2011):

$$\text{PH: } \text{pK} + \log \frac{\text{Riñones}}{\text{Pulmones}}$$

Luzardo y col (2011) coinciden en que los riñones y los pulmones son principalmente los que comparten responsabilidad de regular el pH del

organismo, pero que los mismos requieren un tiempo considerable para instalar una respuesta compensatoria frente a una carga ácida o básica. La defensa inmediata frente a los cambios del pH la proporcionan los sistemas buffer, que a través de captar o ceder protones amortiguan los cambios de la concentración de H^+ . Consisten en una solución de un ácido débil y su base conjugada.

Luzardo y col (2011) explican que los buffers evitan los cambios del pH frente al agregado de un ácido gracias a la existencia de una reserva de base conjugada, capaz de reaccionar y capturar los H^+ añadidos por el ácido, evitando así que éstos queden libres en la solución y modifiquen el pH de la misma. De esta misma manera son capaces de evitar cambios en el pH frente al agregado de una base gracias a la existencia de una reserva de ácido débil, capaz de ceder H^+ a fin de neutralizar la base agregada. Así, los buffers actúan por medio de una reserva tanto de ácido como de base, que evitan cambios en las concentraciones de H^+ libres en solución. Esto nos permite entender que la eficiencia de una par de ácido débil/ base conjugada (buffer) depende fundamentalmente de su concentración y de la relación pH/ pK , relación que determina qué proporción de las moléculas del sistema buffer están como reserva de ácido o de base.

REGULACIÓN RESPIRATORIA:

La regulación respiratoria del equilibrio ácido- base es un proceso de autorregulación basado en el control del contenido de dióxido de carbono en la sangre, cuya variación altera los valores de pH en un sentido o en otro (ecuación HH). La velocidad respiratoria es regulada a través del centro respiratorio bulbar que responde a estímulos provocados por las variaciones de la concentración de CO_2 sobre los receptores específicos localizados en el bulbo raquídeo (Luzardo y col, 2011).

El CO_2 formado como producto final de múltiples reacciones biológicas, se difunde desde las células a los líquidos corporales y reacciona con el agua, merced a la acción de la enzima anhidrasa carbónica, para formar ácido carbónico (Luzardo y col, 2011).

Cuando las concentraciones de CO_2 se incrementan en el plasma (hipercapnia), se forma el H_2CO_3 que se disocia para liberar los iones hidrógeno, disminuyendo así el pH. Como dicha reacción es reversible, el efecto de la excreción de CO_2 por los pulmones puede forzar la reacción hacia la izquierda, resultando en una disminución de los iones hidrógeno y un incremento del pH. De esta forma, si la respiración se entorpece por cualquier cosa, el CO_2 y los iones hidrógeno pueden permanecer en los líquidos corporales incrementando la acidez. Por lo que si la concentración de CO_2 aumenta (acidosis), también lo hace la actividad del centro respiratorio con lo que la frecuencia y la profundidad de la respiración se incrementan. Al disminuir la concentración de CO_2 en la sangre (alcalosis), el centro reduce su actividad, disminuyendo la función respiratoria, tanto en su frecuencia como en su profundidad.

Habitualmente, la hipercapnia es el resultado de la hipoventilación, pero también puede producirse en animales anestesiados cuando, por ejemplo, se emplean circuitos anestésicos con un gran espacio muerto. La hipocapnia siempre es el resultado de la hiperventilación (Tuñón Gonzalez, 2001).

Dada la importante relación entre ventilación alveolar y PCO_2 no debe sorprendernos que muchos de los mecanismos que permiten que el organismo mantenga un pH arterial normal sean mediados por cambios en la ventilación alveolar. Por ejemplo los quimiorreceptores que se encuentran en el bulbo raquídeo, los cuerpos raquídeos, los cuerpos carotídeos y los cuerpos aórticos responden el aumento de la PCO_2 estimulando la ventilación alveolar. Los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos estimulan también la ventilación alveolar en respuesta a la reducción del pH arterial, hecho que se produce independientemente de un aumento de la PCO_2 . Los mecanismos reguladores son importantes no sólo en el mantenimiento de un pH arterial normal día a día, sino también en la respuesta del organismo a algunas alteraciones ácido-base (Luzardo y col, 2011).

REGULACIÓN RENAL:

El tercer mecanismo de control del pH corporal se lleva a cabo por los riñones que controlan el pH al regular la excreción de iones de hidrógenos, la reabsorción de iones de sodio, la conservación y regeneración del ion bicarbonato y la síntesis de amonio. Todos estos procesos no pueden producirse al mismo tiempo, lo hacen en relación con las concentraciones corporales de ácidos o bases (Tuñón Gonzalez, 2001).

Cuando al concentración de hidrogeniones son elevadas se produce su secreción renal (hacia la luz tubular) junto con la reabsorción de sodio (hacia la sangre de los capilares peri tubulares). Los iones sodio se combinan entonces con los iones bicarbonato del líquido extracelular. El CO_2 formado en las células, se difunde al plasma y es transportado al interior del túbulo renal. Desde la luz tubular se difunde al interior de las células y se combinan con agua, por acción de la anhidrasa carbónica, para formar ácido carbónico, que se disocia en iones hidrógeno y bicarbonato (Tuñón Gonzalez, 2001).

Los iones hidrógeno son entonces secretado activamente a la luz tubular, intercambiados por iones sodio, que son reabsorbidos hacia la sangre peritubular. Los iones bicarbonato difunden al líquido extracelular para mantener la electroneutralidad. Los iones sodio y bicarbonato reaccionan para formar bicarbonato de sodio. En el túbulo renal, los iones hidrógeno secretados se combinan con los iones bicarbonato y forman ácido carbónico y/o agua. Es decir, la presencia o exceso de dióxido de carbono o de iones de hidrógeno en los líquidos corporales tiene como resultado la excreción de iones hidrógeno en forma de ácido carbónico o agua y un incremento en el contenido corporal de bicarbonato. Debemos mencionar el importante papel que tiene la anhidrasa carbónica renal en la reabsorción de bicarbonato, catalizando la hidratación/ deshidratación del CO_2 . De

hecho, los inhibidores de la enzima causan una diuresis aguda de bicarbonato de sodio y la reducción de las reservas corporales totales de bicarbonato (Tuñón Gonzalez, 2001).

Otro mecanismo, que interviene en la regulación renal del equilibrio ácido-básico, es la formación del ion amonio (NH_4^+). El amoníaco (NH_3), sintetizado por las células de los túbulos renales y conductos colectores por un proceso de hidrólisis del aminoácido glutamina, se difunde a la luz del túbulo renal y se combina con el hidrógeno para formar ion amonio, molécula polar no difusible, que puede combinarse con iones tales como el cloruro y ser excretado por la orina en forma de sales (Tuñón Gonzalez, 2001).

El ion amonio, al no poder difundir a través de la membrana plasmática apical, se encuentra "atrapado" dentro de la luz tubular. La formación de amonio, a partir de amoníaco y del hidrógeno intraluminal, disminuye la concentración de amoníaco en el líquido tubular, contribuyendo en el mantenimiento de un gradiente favorable para la difusión del amoníaco hacia el líquido tubular, y en la secreción de hidrogeniones. La formación de amoníaco a partir de glutamina (amoniogénesis) es promovida por acidosis y nos proporciona una vía para el aumento en la excreción de hidrogeniones como respuesta a un aumento en la cantidad de ácidos (Tuñón Gonzalez, 2001).

Otro mecanismo de eliminación de hidrogeniones es mediante su combinación con el anión HPO_4 ; el cual se filtra desde el plasma al glomérulo produciendo H_2PO_4 . Este anión es polar, por lo que no pasa a través de las membranas plasmáticas siendo eliminado por la orina (Tuñón Gonzalez, 2001).

En síntesis podemos decir que los riñones y los pulmones juegan papeles compensadores en la regulación del equilibrio ácido-base. Cuando la función renal disminuye y los hidrogeniones se encuentran en exceso en los líquidos corporales, se incrementa la velocidad respiratoria con el fin de lograr una mayor eliminación de CO_2 (Tuñón Gonzalez, 2001).

Por otro lado, cuando la función respiratoria está disminuida y se presenta una acidosis respiratoria, los riñones responden incrementando la eliminación de hidrogeniones por secreción, la síntesis de amonio y retención de bicarbonato. Cuando se presenta alcalosis respiratoria, los riñones responden disminuyendo los mecanismos normales de pérdida de hidrogeniones (Tuñón Gonzalez, 2001).

DiBartola y col, (2004) afirman que los trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-base pueden deberse a diversas enfermedades. La corrección oportuna de las alteraciones de los líquidos, electrolitos y estado ácido -base a menudo causa un beneficio más inmediato para los pacientes que establecer un diagnóstico específico, aunque ambos son deseables.

VARIACIÓN DE CONCENTRACIÓN DE HIDROGENIONES:

La concentración de hidrogeniones puede alterarse por aumento o disminución, y cada una de estas alteraciones puede deberse a una modificación primaria de la presión de CO₂ (acidosis y alcalosis respiratorias) o de su concentración de bicarbonato (alcalosis o acidosis metabólicas), de forma que pueden diferenciarse cuatro situaciones (Prieto Montaña y col, 2001).

ACIDOSIS:

Cuando se presenta un aumento de hidrogeniones como consecuencia de un mayor ingreso o por proceder del metabolismo se establece la acidosis metabólica. Cuando el pulmón o el riñón enferman a pesar de que exista un aporte y metabolismo normal, las sustancias ácidas se acumulan por no ser eliminadas, denominándose acidosis pulmonar y renal respectivamente (Prieto Montaña y col, 2001).

ACIDOSIS METABÓLICA:

El aumento en la producción de ácidos en el organismo, como ocurre en la inanición, en la cetosis bovina, en la toxemia de la gestación y en la diabetes mellitus, o en los tejidos por disminución del riesgo hístico (acidosis láctica). También puede estar motivada por la retención de hidrogeniones y aniones por el riñón en la nefritis, al existir incapacidad por parte del riñón para eliminar los ácidos metabólicos que normalmente se forma en el organismo, por hipoadrenocorticismo, por un aumento en la pérdida de bicarbonato sódico por la diarrea, lo que justifica la muerte de animales recién nacidos (Prieto Montaña y col, 2001).

Por aumento en la reabsorción de ácidos por el intestino, bien sea por la administración de éstos (causa común en perros y gatos) o al ser absorbidos tras producirse procesos metabólicos anormales en el conducto digestivo como ocurre en los rumiantes que sufren sobrecarga de los preestómagos con hidratos de carbono de fácil fermentación (fermentación láctica o acidosis ruminal. La administración de medicamentos acidificantes, tales como la metionina, paraldehído, etilenglicol o acetazolamida (este último por inhibición de la enzima anhidrasa carbónica), pueden ocasionarla, al igual que la administración parenteral excesiva de soluciones de cloruro sódico produce acidosis al inundar el líquido extracelular con iones cloro. El cloruro de amonio, un expectorante salino, libera el cloruro en sangre mientras que el ion amonio se sintetiza hacia urea, excretándose por la orina (Prieto Montaña y col, 2001).

Cuando esta ocurre, se manifiesta un cuadro clínico y de laboratorio que por ser escalonados nos indican el grado de acidosis, siendo el pH el último parámetro en alterarse y el primero en corregirse (Prieto Montaña y col, 2001).

ACIDOSIS RESPIRATORIA:

Cuando el pulmón se ve afectado por procesos que no permiten la eliminación de CO₂ y del agua al estar dificultada su disociación del ácido carbónico, éste se ioniza aumentando la concentración de hidrogeniones, lo que favorece la re síntesis del bicarbonato, dando paradójicamente en esta situación de acidosis pulmonar un aumento de esta sustancia alcalina (Prieto Montaña y col, 2001).

La obstrucción de las vías respiratorias superiores (como la bronquitis), el paro respiratorio o las convulsiones prolongadas (epilepsia) suelen ser las causas más comunes en los animales de compañía.). En casos de neumonía la inflamación limita el intercambio gaseoso, a la vez que la hipoxia y el aumento de la $p\text{CO}_2$ (parte de la presión gaseosa total del plasma que corresponde al CO_2) estimulan el centro respiratorio produciendo hiperventilación que limita los cambios en pH. En casos de edema pulmonar también se ve limitado el intercambio de gases, con severa acidosis y con hipoxia que en este caso es un factor fatal. En el enfisema pulmonar adquiere menor gravedad, en parte debido al carácter crónico, lo que permite al sistema nervioso central crear tolerancia a la alta $p\text{CO}_2$, resultando mínimo el esfuerzo respiratorio en reposo. En los animales durante la anestesia se produce una depresión respiratoria con hipoventilación y por tanto disminución de eliminación de CO_2 , a lo que se sumaría bajo los efectos de la anestesia el factor agravante de la deficiencia renal, que con el transcurso del tiempo puede ser grave por descompensación, pero sin embargo una vez que pasa el efecto tóxico-anestésico, el animal se recupera por la acción estimulante de la hipoxia y la ausencia de depresión respiratoria que se mantenía por la anestesia (Prieto Montaña y col, 2001).

ALCALOSIS:

Cuando un álcali penetra en el organismo disminuye la concentración de hidrogeniones en el medio interno, siendo las sustancias amortiguadoras extracelulares las que liberan nuevos hidrogeniones a fin de mantener la concentración fisiológica). En esta situación, al disminuir los hidrogeniones, para mantener la constante de disociación del ácido carbónico, se disocia más ácido carbónico, lo que da lugar al aumento del ion común bicarbonato. Este ion aumenta el numerador de la fracción de bicarbonato sódico, lo que da lugar a la resíntesis del mismo para mantener la constante de disociación. Es decir, el ingreso de alcális determina la disminución del ácido carbónico y un aumento del bicarbonato sódico. De forma análoga actúan los fosfatos, aunque en menor proporción debido a su menor concentración de los líquidos extracelulares, resultando un aumento en la producción de fosfato disódico. También en la alcalosis, las proteínas y la hemoglobina, libera hidrogeniones al cambiar su ionización, inversamente a como lo hacían ante el aumento de ácidos. Las sustancias intracelulares también colaboran en la estabilización ácido- básica mediante la disociación de sus complejos de fosfatos orgánicos y liberando hidrogeniones que se utilizan para sustituir a los captados por los álcalis. Así, parte del cloro intracelular sale a través de la membrana celular compitiendo con los álcalis en la captación de hidrogeniones tomados por el álcali, formando ácido clorhídrico de gran poder de disociación con lo que devuelve los hidrogeniones que habían sido captados por el álcali (Prieto Montaña, y col, 2001).

También el pulmón y riñón participan aunque de diferente forma de la que lo hacían en situaciones de acidosis. Como una de las consecuencias es la disminución de ácido carbónico, el pulmón disminuye de forma inmediata e intensa la frecuencia y profundidad respiratoria derivándose una menor ventilación y por tanto menor eliminación de anhídrido carbónico, lo que supone el aumento de la concentración del ácido carbónico en sangre, compensando la disminución de éste por la presencia de álcali. El riñón colabora de dos formas, mediante la eliminación de bicarbonato sódico y fosfato disódico ya que en sangre superan los niveles fisiológicos, y disminuyendo la formación de amoníaco y la eliminación de ácidos (Prieto Montaña y col, 2001).

ALCALOSIS METABÓLICA:

La situación de alcalosis metabólica motivada por mayor ingreso/adición de bases (exceso de ingestión de bicarbonato sódico, dosis excesivas de Ringer Lactato o hipocaliemia por diuéticos), por producción de álcalis procedentes de procesos metabólicos normales, por pérdida de valencias ácidas por vía digestiva (vómito de HCL desde el estómago), secuestro de ácido (pocas veces se da por vólvulo estomacal) o por impedimentos del pasaje intestinal con retención de jugo del cuajar (estenosis anatómica o funcional del píloro También puede ser causada por estar disminuida la eliminación de exceso de cationes por el riñón, como puede ocurrir en caso de nefritis en los herbívoros (Prieto Montaña y col, 2001).

La alcalosis puede ser causada por un exceso de aldosterona, haciéndose el líquido extracelular alcalino. Esto ocurre porque la reabsorción de sodio en los segmentos distales de la nefrona aumenta, produciéndose de forma secundaria un incremento de la eliminación de hidrogeniones, con la consiguiente alcalosis (Prieto Montaña y col, 2001).

Se puede reconocer la alcalosis metabólica mediante la observación clínica y valoraciones en el laboratorio; no obstante todos o algunos de los síntomas pueden manifestarse en consonancia con el grado de alcalosis, ocurriendo como en la acidosis, el pH es el último parámetro en modificarse y el primero en ser corregido cuando se ponen en marcha los mecanismos amortiguadores del organismo (Prieto Montaña y col, 2001).

Así, clínicamente predomina la disminución de la función respiratoria y la irritabilidad neuromuscular (hiperexcitabilidad del sistema nervioso central) debida a la disminución de hidrogeniones que da lugar a una disminución de calcio ionizado, lo que puede llegar a desencadenar un síndrome de tetania. De hecho un animal predispuesto a la epilepsia, al situarlo en alcalosis y aumentarle la frecuencia respiratoria es probable que se le desencadene un ataque epiléptico. Los análisis de sangre indican un aumento del contenido de bicarbonato sódico y aumento de la presión de pCO_2 , mientras que los análisis de orina reflejan la disminución de la acidez y aumento en la eliminación de bicarbonato sódico (Prieto Montaña y col, 2001).

ALCALOSIS RESPIRATORIA:

Se favorece el desdoblamiento del ácido carbónico y la eliminación de CO₂ (con caída de la presión de CO₂) cuando se instaura una hiperventilación voluntaria, provocada (anestesia, ejercicio, excitación, estrés fisiológico) o patológica (miedo, dolor, enfermedad pulmonar con hiperpnea continuada) (Prieto Montaña y col, 2001).

Este estrés por altas temperaturas ambientales con incremento del jadeo y eliminación respiratoria de calor (frecuente en el perro), que cursa con hiperventilación o en situaciones de disminución de la presión parcial de oxígeno del aire, frecuente en grandes alturas, que estimula el centro respiratorio con pérdida excesiva de anhídrido carbónico; similares consecuencias se obtienen tras la sobreventilación o por estimulación faríngea en los animales anestesiados, aunque no siempre los animales de esta última circunstancia responden igual, posiblemente debido al grado de intensidad de la anestesia (Prieto Montaña y col, 2001).

La alcalosis respiratoria produce en sangre disminución parcial de anhídrido carbónico (pCO₂), disminución del bicarbonato sódico, que en situaciones intensas pueden llegar a producir aumento del pH. (Prieto Montaña y col, 2001).

Como situaciones concretas que se vienen dando en los animales domésticos tenemos la estimulación del centro respiratorio debido a drogas (envenenamientos por salicilatos en perros) o por lesiones cerebrales directas (animales politraumatizados). También la estimulación del centro respiratorio puede ser motivada por varias sustancias. Así la progesterona en el caso de hembras gestantes; el amonio en animales con uremia; la encefalitis y meningitis; la bacteriemia con gérmenes gram negativos y la peritonitis (Prieto Montaña y col, 2001).

CONSIDERACIONES DE LA ANESTESIA GENERAL:

El término anestesia significa insensibilización, y es usado para describir la pérdida de sensación de todo el cuerpo o una parte del mismo. La anestesia es inducida por drogas que deprimen la actividad del tejido nervioso local, regional o del sistema nervioso central (Thurmon, 2007).

El término anestesia general es empleado para referirse a el estado controlado de inconciencia inducido por una droga produciendo una depresión del sistema nervioso central reversible. Este estado no es exitable por estímulos dolorosos; donde los reflejos sensoriales, motores y autónomos están atenuados (Thurmon, 2007).

La anestesia es, por necesidad un proceso reversible. El conocimiento de los factores que la producen así como los que la modifican es esencial para el éxito del procedimiento. Las dosis de anestésico y las técnicas utilizadas para su administración están basadas en animales en estado de salud normal. Las variaciones en respuesta a las dosis estándar de anestésico administradas dependen de varios factores, en específico aquellos relacionados con el status del

sistema nervioso central (exitado o deprimido), y la actividad metabólica del animal, existiendo enfermedades o patologías que modifican la distribución del anestésico (Muir, 2007).

TIPOS DE ANESTESIA:

Los diversos usos de la anestesia (que incluyen inmovilización, relajación muscular y analgesia) y los requerimientos específicos relacionados a la especie, edad, y alguna enfermedad específica producen variación en drogas, combinaciones de las mismas y métodos de uso (Thurmon, 2007).

Según Thurmon (2007) la anestesia se puede clasificar dependiendo el tipo de droga utilizada o la ruta/ método empleado.

INYECTABLE:

Solución de anestésico administrada de forma inyectable intravenoso, intramuscular o subcutáneo. Otras rutas pueden incluir intraperitoneal e intratorácico aunque no son recomendadas.

ORAL O RECTAL:

Son utilizadas normalmente para anestésicos en solución líquida o supositorios.

LOCAL:

Aplicada en forma tópica o inyectada localmente alrededor del área quirúrgica. Puede ser inyectado alrededor de un tronco nervioso para insensibilizar un área específica (Bloqueo nervioso regional). También se puede inyectar de forma perineural (bloqueo nervioso) o dentro del espacio epidural o subaracnoideo (anestesia espinal).

ELECTROANESTESIA/ ELECTRONARCOSIS:

Corrientes eléctricas pasan a través del cerebro para inducir narcosis profunda. Este tipo de anestesia tiene poco uso práctico a nivel veterinario.

INHALATORIA:

Gases o vapores anestésicos con inhalados en combinación con oxígeno.

ANESTESICOS INHALABLES:

Al día de hoy, los anestésicos inhalables se utilizan ampliamente tanto en humanos como en especies animales. En la mayoría de los casos, las ventajas que ofrece el empleo de estos anestésicos superan notablemente a los inconvenientes que pueda presentar su uso (Matthews, 2007).

La inhalación de anestésicos es comúnmente usada para el manejo anestésico de los animales. Son fármacos únicos entre las drogas anestésicas, porque son administradas y en gran parte eliminadas del cuerpo a través de los pulmones (Steffey, 2007).

Tienen alta popularidad por sus características farmacocinéticas ya que son predecibles y tienen un rápido ajuste de la profundidad anestésica. Debe agregarse que se necesita de un dispositivo especial para utilizar estos agentes inhalables. El mismo incluye una fuente de oxígeno, un circuito respiratorio que incluye (normalmente) un tubo endotraqueal o máscara, un medio de eliminación de dióxido de carbono y un compartimiento que sirve de reservorio de gas). Estos componentes sirven para minimizar la morbilidad y mortalidad ya que facilitan la ventilación pulmonar y optimizan la oxigenación arterial (Steffey, 2007).

VENTAJAS:

- Todos los anestésicos inhalatorios tienen la ventaja de que deben ser vehiculizados en oxígeno a través del tubo endotraqueal o una mascarilla adaptada al paciente. Estas dos condiciones contribuyen a incrementar la seguridad técnica.
- Los anestésicos inhalatorios más modernos (isoflurano, sevoflurano y desflurano), actúan rápidamente, producen menor sensibilización del miocardio frente a las catecolaminas y requieren un metabolismo hepático mínimo (Matthews, 2007).
- La capacidad de modificar el plano de profundidad anestésica es mayor con los anestésicos inhalatorios comparado con los inyectables o con las técnicas de infusión intravenosa continua (Steffey 2007).
- Su rápida eliminación del organismo, unido al mínimo metabolismo requerido por los riñones o el hígado y su menor efecto sobre el miocardio, hacen que estos agentes sean más apropiados para su empleo en animales geriátricos, comprometidos o especies exóticas (Matthews, 2007).

INCONVENIENTES:

- El empleo de anestésicos inhalatorios requiere el uso de máquinas de anestesia, circuitos anestésicos y vaporizadores que pueden resultar económicamente costosos (Steffey 2007).
- Se deben instalar sistemas efectivos de evacuación para evitar la contaminación de las zonas de trabajo.
- Al igual que los anestésicos inyectables, en algunos casos producen depresión cardiorespiratoria de forma dosis-dependiente, por lo que los animales deben permanecer bien monitorizados (Matthews, 2007).
- La estructura química y las propiedades físicas de los anestésicos inhalatorios, determinan sus efectos y su grado de seguridad, que pueden influir sobre algunos aspectos prácticos en su uso clínico. Algunos ejemplos serían la manera en la que estos productos se comercializan (líquidos o gases), la facilidad de la molécula para degradarse bajo ciertas condiciones de luz o temperatura o ante determinadas sustancias con las que entra en contacto (componentes metálicos o adsorbentes de CO₂). Estas

características también influyen sobre los equipos necesarios para administrar el anestésico con seguridad (Steffey 2007).

- Todos los anestésicos inhalatorios actuales, a excepción del óxido nitroso o el xenón, son compuestos orgánicos. Los agentes de mayor interés se clasifican en hidrocarburos alifáticos (cadena hidrocarbonada recta o ramificada) o ésteres (dos radicales orgánicos unidos a un átomo de oxígeno) (Steffey 2007).
- La tendencia a encontrar moléculas cada vez menos reactivas, más potentes y menos inflamables, hace que se haya focalizado en la halogenación de estos compuestos. El cloro y el bromo hacen que estos compuestos se hagan más potentes. Aunque los métodos de síntesis son complejos, han mejorado considerablemente y han facilitado el descubrimiento de nuevos agentes. Los compuestos fluorados son un grupo que ofrece grandes contrastes, unos son tóxicos y otros no, algunos son inertes y otros extremadamente activos. En algunos anestésicos, el cloro o bromo se sustituye por flúor para aumentar su estabilidad. Este cambio reduce su potencia anestésica y su solubilidad (Steffey 2007).
- Por último también se debe considerar la captación de anestésico en los distintos tejidos. Los órganos más irrigados (cerebro, corazón, intestino, riñones, hígado y bazo), reciben la mayor cantidad de sangre, por lo que la concentración de anestésico se equilibra más rápidamente en estos órganos (Matthews, 2007).

CAPTACIÓN DE LOS ANESTÉSICOS INHALABLES:

Una vez que el anestésico ha alcanzado el alvéolo, éste debe ser transferido a la sangre; las moléculas de gas se encuentran en continuo movimiento sobrenadando la sangre. Existe un flujo continuo de moléculas de anestésico hacia el interior de la sangre hasta que se establece un equilibrio entre las moléculas de gas disueltas en el líquido y las que se encuentran fuera de él. En este punto, las moléculas de gas que abandona la sangre que se iguala a las que entran en ella existiendo la misma presión por parte del anestésico tanto en la fase líquida como en la gaseosa (Steffey 2007). Los anestésicos con un bajo coeficiente de partición sangre/gas (tales como isoflurano o sevoflurano), tardarán más en abandonar el alveolo que aquellos anestésicos cuya solubilidad es mayor (halotano). Sin embargo, esto supone que el gradiente de concentración anestésica alveolo/ sangre sea mayor, por lo que la captación de anestésico aumenta, y por tanto, la inducción es más rápida. Aquellos anestésicos con un coeficiente de partición sangre/ gas más elevado, producen inducciones más lentas puesto que estos gradientes no quedan bien establecidos, y la mayor parte del anestésico queda retenido en sangre sin llegar a cerebro que es donde desarrolla su efecto (Matthews, 2007). Además de estos factores, el gasto cardíaco, también influye sobre la captación de anestésico por parte del alveolo: un flujo sanguíneo elevado que atraviesa el alvéolo, producirá una

captación de anestésico mayor, sin embargo el gradiente de concentración sangre/alveolo que se establece, no es muy marcado por lo que, en realidad, la inducción anestésica es más lenta en situaciones en las que el gasto cardíaco es elevado. Por tanto, aquellos animales enfermos en los que su gasto cardíaco se encuentre reducido, sufrirán inducciones anestésicas más rápidas (Watt, y col. 1996).

CONSIDERACIONES GENERALES:

Existe un intercambio constante de gases respiratorios (O_2 y CO_2) entre las células y el ambiente externo a través de la sangre. El agente es diluido en cantidades apropiadas (concentraciones) y es administrado al sistema respiratorio en una mezcla de gas que contiene suficiente O_2 para mantener el soporte vital necesario (Steffey, 2007).

Todos los anestésicos volátiles inducen alteraciones en el sistema cardiovascular de manera dependiente de la dosis; los mecanismos son diversos dependiendo del agente, pero a menudo incluyen una depresión miocárdica directa y una disminución de la actividad simpaticoadrenal. Todos causan reducción del gasto cardíaco, y la magnitud de esa reducción depende del agente y de la dosis (Regueiro-Purriños, 2013).

Esta disminución se debe a la reducción del volumen de eyección como resultado de la disminución de la contractilidad miocárdica. Además, se produce una disminución de la presión arterial (debido a una reducción del volumen sistólico y la resistencia vascular periférica) y la perfusión tisular. Sus efectos en la frecuencia cardíaca son variables y dependen del agente empleado; sin embargo, como regla general, a dosis clínicas suele mantenerse constante dentro de valores fisiológicos en ausencia de otros factores modificadores (Regueiro-Purriños, 2013).

Se ha observado que el sevoflurano no induce taquicardia ni alteraciones en la perfusión miocárdica. Produce una disminución de la presión arterial dependiente de la dosis que es mínima a concentraciones de 1 concentración alveolar mínima (CAM) y, según distintos autores, es menor que la inducida por isoflurano (Regueiro-Purriños, 2013).

Los anestésicos inhalados también poseen propiedades cardioprotectoras mediante la preservación del ATP y la reducción de la entrada de calcio en las células, con lo que se evita la sobrecarga citosólica y mitocondrial de calcio típica de isquemia y reperfusión (Regueiro-Purriños, 2013); esto tiene lugar por distintos mecanismos: inhibiendo la bomba $Na^+ - Ca^{+}$ y la interacción con el intercambio $Na^+ - H^+$, la disminución de la formación de radicales libres durante la isquemia-reperfusión, activación o translocación de la proteincinasa C y otras proteincinasas y la apertura de canales de $K^+ ATP$ (Regueiro-Purriños, 2013).

Estos efectos cardioprotectores no son dependientes de la especie, ya que se han visto resultados similares en estudios realizados con perros, cerdos, conejos y ratas (Regueiro-Purriños, 2013).

Además, se ha demostrado que los anestésicos inhalados tienen actividad antiapoptótica mediante dos mecanismos: interfieren en la homeostasis cálcica intracelular bloqueando la entrada de calcio sarcolémica, inhibiendo la bomba de $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ y disminuyendo el contenido de calcio en el retículo sarcoplásmico y disminuyen la muerte celular por apoptosis por inhibición beta adrenérgica (Regueiro-Purriños, 2013).

Por otra parte, previenen el daño por reperfusión, ya que inhiben la activación de neutrófilos y su adhesión al endotelio coronario, con lo que se evitan disfunciones miocárdicas y se preserva la funcionalidad cardiaca. También disminuyen la adhesión plaquetaria a la pared vascular tras un episodio isquémico (Regueiro-Purriños, 2013).

Otro efecto de esta cardioprotección es la reducción de las arritmias cardiacas, que se debe en parte a la habilidad de estos agentes para alterar la homeostasis cálcica del miocardio y, por lo tanto, la contracción-relajación de cardiomiocitos (Regueiro-Purriños, 2013).

ISOFLUORANO:

El isofluorano, (1- cloro- 2,2,2-trifluoroetil difluorometil éter), es un anestésico inhalatorio que empezó a ser utilizado en pequeños animales en la década de los 80. Su halogenación con cinco átomos de flúor y uno de cloro hacen que este compuesto resulte ser no inflamable a las concentraciones clínicas a las que se utiliza (Eger, 1974). El isofluorano no se descompone en presencia de la cal sodada pero si puede reaccionar con los adsorbentes de Co_2 y formar monóxido de carbono de elevada toxicidad (Matthews, 2007).

PROPIEDADES FISICO-QUÍMICAS:

La naturaleza volátil del isofluorano, hace que este compuesto tenga que ser administrado a través de vaporizadores. Su presión de vapor es similar a la del halotano (240 y 243 respectivamente) (Steffey 2007). Lo que hace que tradicionalmente algunos vaporizadores de halotano se hayan adaptado para el uso con isofluorano cuando el halotano era utilizado (Steffey 2007).

Su bajo coeficiente de solubilidad sangre/gas (1,4) permite que las concentraciones alveolares incrementen rápidamente (Cromwell y Eger, 1974). La velocidad con la que se alcanzan concentraciones alveolares similares a las administradas, sugiere que las inducciones deben ser más rápidas que cuando se realizan con anestésicos más solubles como el halotano. Sin embargo, el olor pungente e irritante del isofluorano sobre la vía aérea, hace que se puedan dar reacciones de tos o contención de la respiración, lo que limitaría la captación de anestésico dando lugar a inducciones más lentas (Eger, 1974). La baja solubilidad del isofluorano, también facilita su eliminación aunque la duración de la anestesia afecta los tiempos de

recuperación. La rápida eliminación de este fármaco, hace que la capacidad mental, así como las funciones circulatorias, respiratorias y neuromusculares se reviertan con mayor velocidad (Cromwell y Eger, 1974). El bajo coeficiente de solubilidad, permite además, modificar rápidamente el plano de profundidad anestésica (McKelvey y Hollingshead, 2003). La CAM (concentración alveolar mínima) del isofluorano es más elevada que la del halotano y menor que la del sevofluorano, lo que define su menor o mayor potencia con respecto a estos anestésicos. El mantenimiento anestésico se realiza, normalmente a concentración 1.5 – 2% de isofluorano en oxígeno (McKelvey y Hollingshead, 2003).

El isofluorano es estable a temperatura ambiental y no requiere del uso de conservantes, por lo que se evita la formación de residuos en el vaporizador. Este anestésico no se oxida espontáneamente ni se degrada en presencia de la luz ultravioleta o cal sodada, lo que le hace ventajoso respecto a otros productos como el halotano. La solubilidad del isofluorano en plástico, es muy baja (Eger, 1974) lo que hace que la absorción del anestésico por parte de los circuitos anestésicos sea mínima. La estabilidad física del isofluorano, se refleja en su resistencia ante la degradación. En estudios iniciales sobre el metabolismo del isofluorano, apenas se describen reacciones de biodegradación (Halsey y col 1971). En estudios posteriores en los que se emplearon técnicas más sensibles, se describió que la molécula de isofluorano se descomponía aunque tan sólo una cantidad inferior al 0,2% de isofluorano se podía recoger como metabolitos en orina (Holaday y col, 1975). Los productos finales del metabolismo del isofluorano son fluoruros inorgánicos y ácido trifluoroacético (Hitt y col, 1974). La importancia del metabolismo anestésico radica en su asociación con la toxicidad hepática o renal. La práctica ausencia de metabolitos del isofluorano, sugiere que este anestésico no es hepatotóxico ni nefrotóxico (Stevens y col, 1975). Por otro lado, parece ser que el isofluorano no posee efecto mutagénico, carcinogénico o teratogénico (Booth y McDonald, 1988).

Efectos respiratorios:

Todos los anestésicos inhalatorios, incluyendo el isofluorano, deprimen la ventilación. En humanos, perros, gatos y aves, los incrementos en la concentración de isofluorano, inducen estados de hipoventilación que se manifiestan con incrementos dosis- dependientes de la presión parcial de CO₂ asociadas a estados de apnea o de hipercapnia severa (Haskins y Klide, 1992). En el paciente no estimulado, esta depresión es mayor que la producida por el halotano, aunque el estímulo quirúrgico contrarresta este efecto y hace que la frecuencia respiratoria se iguale a la observada con el halotano (Hall y col, 2001).

Efectos cardiovasculares:

Así como otros anestésicos, el isofluorano disminuye la contractibilidad de la fibra miocárdica y produce un descenso de la fracción de acortamiento (Kemmons y col, 1973). La presión en el atrio derecho no se ve afectada a concentraciones de 0.9 – 1.4 x CAM y aumenta ligeramente a 1.9 x CAM lo que indicaría una depresión miocárdica mínima ya que no se observan alteraciones en la postcarga (Tarnow y

col, 1976). Por otro lado, también se han observado en algunas especies que el isofluorano produce cierta vasodilatación periférica que conlleva en descenso de la presión arterial y la concentración de isofluorano administrada, podría ser un indicativo del grado de profundidad anestésica (Pascoe y col, 1997). En referencia a la frecuencia cardíaca, se ha descrito un descenso de la misma forma dosis-dependiente, aunque no se han observado arritmias ni siquiera a 2 x CAM (Hikasa y col, 1997).

Efecto sobre el sistema nervioso central:

El isofluorano produce una depresión dosis-dependiente del sistema nervioso central en la que a partir de 0.25 x CAM, se produce amnesia en humanos. A diferencia del enflorano, el isofluorano no posee actividad convulsiva, aunque ocasionalmente se han observado convulsiones (Poulton y Ellingson, 1984). Tanto el isofluorano como el halotano, inducen una disminución del metabolismo cerebral, lo que llevaría a una disminución del flujo vascular cerebral por un aumento de la presión cerebral de oxígeno y una disminución de la presión de CO₂ (Theye y Michenfelder, 1975). Un mínimo cambio en el flujo vascular cerebral producido por el isofluorano, implica un pequeño cambio en la presión intracraneal. Se ha descrito que en perros normocápnicos anestesiados con isofluorano, la presión intracraneal aumenta un 25%, mientras que con halotano o enflorano, produce un aumento del 100% (Eger, 1974).

Efecto sobre el sistema hepático y renal:

El isofluorano produce una reducción del flujo portal hepático y un incremento del flujo arterial en el perro. El flujo sanguíneo hepático total, se afecta de una manera dosis-dependiente, causado además un descenso en el suministro hepático de oxígeno (Gelman y col, 1984). La disminución del flujo sanguíneo hepático puede ser controlada utilizando concentraciones de isofluorano inferiores y asegurando una saturación arterial de hemoglobina próxima al 100% (Haskins y Klide, 1992).

Durante la anestesia con isofluorano también se produce una ligera disminución del flujo sanguíneo renal, de la tasa de filtración glomerular y del flujo urinario. A pesar de ello, la producción de iones fluorados es mínima, y la eliminación vía renal es inferior al 1% por lo que este producto puede ser empleado con seguridad en animales con fallo renal (Hall y col, 2001).

Debido a su bajo metabolismo hepático y reducida excreción renal, el isofluorano es un anestésico de elección en neonatos y geriátricos en los que el metabolismo hepático y renal son insuficientes (McKelvey y Hollingshead, 2003).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a isofluorano o a otros agentes halogenados (especialmente si han sufrido disfunción hepática, ictericia, fiebre inexplicada, leucocitosis o eosinofilia tras administración previa de anestésicos halogenados); susceptibilidad genética a la hipertermia maligna conocida o sospechada (Vademecum Spain, 2015).

Advertencia y precauciones:

Enfermedad hepática previa: la hipoxia asociada y la exposición repetida al isoflurano aumentan el riesgo de hepatotoxicidad; elevada presión intracraneal (puede ser necesaria la hiperventilación); insuficiencia coronaria grave; miastenia gravis. Riesgo de hipertermia maligna en individuos susceptibles: ancianos. Hiperpotasemia peri operatoria. Disminuye la función intelectual durante 2-3 días. No usar con absorbentes de CO₂ desecados.

Se han descrito disfunciones hepáticas, ictericia y necrosis hepática fatal tras anestesia con anestésicos halogenados (Vademecum Spain , 2015).

Interacciones:

- Aumenta efecto de: relajantes musculares.
- Riesgo de colapso preoperatorio con: IMAO no selectivos (suspenderlos 15 días antes).
- Riesgo de arritmias con: epinefrina, norepinefrina, isoprenalina.
- Riesgo de hipertensión con: anfetaminas y derivados, psicoestimulantes, supresores del apetito, efedrina y derivados.
- Riesgo de hipotensión con: antagonistas del Ca.
- Toxicidad cardiovascular con: β -bloqueantes.
- Depresión respiratoria aumentada con: analgésicos opiáceos.
- Hepatotoxicidad potenciada con: isoniazida.
- Concentraciones alveolares mínimas disminuidas por: óxido nitroso en oxígeno, sedante, narcótico, clonidina (Vademecum Spain , 2015).

5- OBJETIVOS

Objetivos generales:

Evaluar las alteraciones de iones séricos y gases respiratorios durante la anestesia con isofluorano en la oveja con fines de experimentación.

b) Objetivos específicos:

- 1) Determinar el comportamiento de gases respiratorios en la oveja durante la anestesia con isofluorano.
- 2) Determinar el comportamiento del equilibrio ácido-base en la oveja durante la anestesia con isofluorano.
- 3) Determinar el comportamiento de los principales electrolitos en la oveja durante la anestesia con isofluorano.

6- MATERIALES Y MÉTODOS

El procedimiento experimental se realizó en la Unidad de endoscopía del Hospital de la Facultad de Veterinaria, UdelaR.

Veinticuatro ovejas Corriedale adultas y vacías, de 4-6 años, fueron seleccionados de la majada del Campo Experimental Nº 2, Libertad, con una condición corporal entre 2.5 y 3.5, en una escala de 1-5 (Manazza, 2006).

Al inicio del protocolo los animales fueron divididos al azar en 2 grupos:

Grupo A (n=12) (grupo control) las ovejas de este grupo permanecieron a campo en condiciones naturales. Estas fueron sangradas para obtener todos los parámetros normales de gases respiratorios e iones en sangre.

Las muestras de sangre de las ovejas de este grupo se obtuvieron de la vena yugular con jeringas de 10 ml y agujas 18 G. En las ovejas de este grupo se recolectaron 4 muestras:

- muestra cero
- a los 20 minutos
- a los 30 minutos
- a los 60 minutos de la primera

Grupo B (n=12): Cada 15 días se realizó a una de las ovejas del grupo una cirugía experimental, la cual consistió en una cirugía cardiaca a tórax abierto con el objeto de provocar un infarto de miocardio bajo anestesia con isoflurano.

El protocolo anestésico utilizado durante la cirugía cardiaca a las ovejas de este grupo fue el siguiente:

- Pree medicación: Midazolam, 0.2mg/kg.
Ketamina, 0.5 mg/kg, al 50%.
- Para la Inducción e intubación endotraqueal: Tiopental sódico, 30 mg/kg
- El mantenimiento de anestesia se realizó con isoflurano al 2% (anestésico volátil, se utilizó una CAM 3 - 3.5)
- Para la analgesia se utilizó ketamina 5mg/kg + Fentanilo 200µg y Ketoprofeno 2mg/kg.
- Antibiótico: Cefradina 1 gr iv al inicio y 1 gr iv a los 60 min.

A las ovejas del grupo B durante la cirugía se les realizó cuatro extracciones de sangre:

- Pre anestesia (sangre venosa)

- 20 minutos de comenzada la anestesia (sangre arterial)
- 30 minutos de comenzada la anestesia (sangre arterial)
- 60 minutos de comenzada la anestesia (sangre arterial)

Las muestras de sangre venosa se obtuvieron de la vena safena lateral utilizando una jeringa de insulina heparinizada. Las muestras de sangre arterial se obtuvieron de la aurícula izquierda utilizando también una jeringa de insulina heparinizada.

Inmediatamente luego de obtenidas, las muestras de sangre de las ovejas de ambos grupos experimentales, se procesaron con un autoanalizador portátil I- Stat® (Lab. Abbott). Se utilizaron dos tipos de cartuchos, uno para sangre venosa y otro para sangre arterial (cartuchos sangre venosa: EC8+, cartuchos sangre: arterial EG7+).

En todas las muestras se determinó: pH, PCO_2 , HCO_3 , Na y K.

7- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los valores de los distintos parámetros obtenidos en sangre arterial y venosa, antes y durante la anestesia se compararon entre sí por medio de Test de Student para muestras independientes de la varianza, en el paquete estadístico XLSTAT 2016. Se consideraron diferencias significativas cuando $p < 0.05$. Los resultados se presentan como $\bar{x} \pm DS$.

8- RESULTADOS

En los cuatro muestreos de pH sérico de las ovejas del grupo control (A) se observó que el mismo se presentó en un rango entre $7,43 \pm 0,04$ y $7,45 \pm 0,04$. Al analizar los valores de pH de las ovejas del grupo sometido a anestesia con isoflurano se observó que las mismas presentaron valores inferiores a las ovejas del grupo control en todos los muestreos, siendo esta diferencia, estadísticamente significativa (Tabla 1).

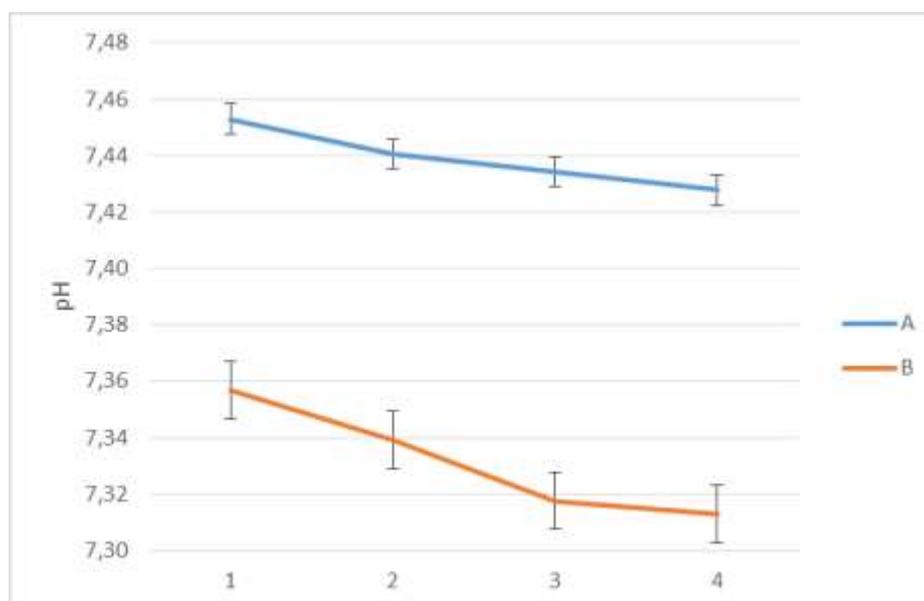
Con el transcurso de la anestesia, el pH de estos mismos animales comienza a descender llegando a los 60 minutos de comenzada la misma a $7,318 \pm 0,102$, lo que se puede observar en la Figura N° 1.

Tabla 1. Evolución de pH sérico

	1	2	3	4
A	$7,45^a \pm 0,04$	$7,44^c \pm 0,03$	$7,43^e \pm 0,04$	$7,43^g \pm 0,05$
B	$7,357^b \pm 0,104$	$7,339^d \pm 0,097$	$7,318^f \pm 0,109$	$7,313^h \pm 0,102$

Valores medios con sus respectivos desvíos estándar de pH expresados en escala del 1 – 14 en ovejas sin Anestesiarse (Grupo A) y sometidas a Anestesia con Isoflurano (Grupo B) con muestras obtenidas al inicio del estudio (Muestra 1); a los 20 minutos (Muestra 2); a los 30 minutos (Muestra 3) y a los 60 minutos (Muestra 4) de comenzado el protocolo. Diferencias significativas: $^{a-b} p < 0.02$, $^{c-d} p < 0.01$, $^{e-f} p < 0.008$ y $^{g-h} p < 0.007$

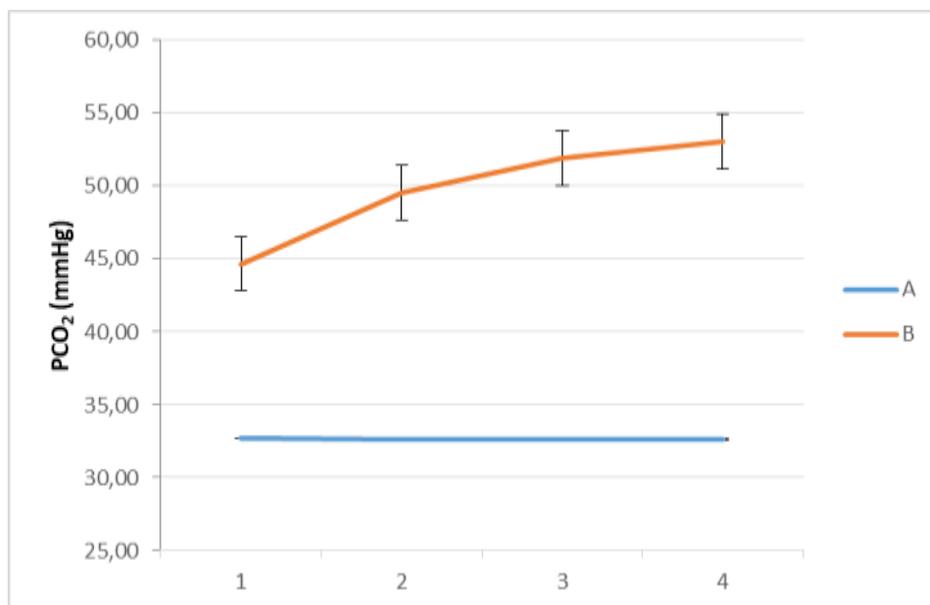
Figura 1. Evolución del pH



Evolución de los valores séricos de pH (expresado en escala del 0 – 14) utilizando dos grupos: Grupo A (control sin anestesiarse con isoflurano), Grupo B (anestesiados con isoflurano). Estas muestras fueron obtenidas al inicio del estudio (Muestra 1); a los 20 minutos (Muestra 2); a los 30 minutos (Muestra 3) y a los 60 minutos de comenzado el protocolo (Muestra 4).

Como se observa en la Figura N°2 la presión parcial de dióxido de carbono en los animales del grupo B (sometidos al isoflurano), aumenta a medida que progresa la anestesia, situación que no se presenta en las ovejas del grupo control (A) en las cuales este parámetro se mantiene en un rango muy estrecho ($32,64 \pm 2,95$ y $32,68 \pm 3,02$).

Figura 2. Evolución de la PCO₂



Evolución de los valores séricos de PCO₂ (expresado en mmHg) utilizando dos grupos: Grupo A (control sin anestesiarse con isoflurano), Grupo B (anestesiados con isoflurano). Estas muestras fueron obtenidas al inicio del estudio (Muestra 1); a los 20 minutos (Muestra 2); a los 30 minutos (Muestra 3) y a los 60 minutos de comenzado el protocolo.

Al comparar este parámetro sanguíneo entre los animales del grupo B con los del grupo A, se observó que en los 4 muestreos obtenidos de las ovejas sometidas a anestesia con isoflurano, los valores de PCO₂ siempre fueron estadísticamente superiores a los de las ovejas del grupo Control.

Tabla 2. Valores Séricos de PCO₂

	1	2	3	4
A	32,68 ^a ± 3,02	32,67 ^c ± 2,95	32,6 ^e ± 2,94	32,64 ^g ± 2,95
B	44,67 ^b ± 16,22	49,56 ^d ± 14,07	51,93 ^f ± 17,35	53,07 ^h ± 16,68

Valores medios con sus respectivos desvíos estándar de PCO₂ expresados en mmHg en ovejas sin Anestesiarse (Grupo A) y sometidas a Anestesia con Isoflurano (Grupo B) con muestras obtenidas al inicio del estudio (Muestra 1); a los 20 minutos (Muestra 2); a los 30 minutos (Muestra 3) y a los 60 minutos (Muestra 4) de comenzado el protocolo. Diferencias significativas: ^{a-b} p<0.045, ^{c-d} p< 0.004, ^{e-f} p< 0.006 y ^{g-h} p<0.003.

Como se observa en la Tabla 3, las ovejas del Grupo B presentaron un aumento de la concentración de bicarbonato en sangre, produciéndose un pico (25,98 ± 3.17 mmol/l) a los 20 minutos de comenzada la anestesia con una gradual disminución posterior. En cambio, al observar los valores de este parámetro sérico en las ovejas del grupo A (Grupo control), estos se mantuvieron en un rango muy estrecho a los largo de todos los muestreos (22,96 ± 3,08 a 23,12 ± 3,23).

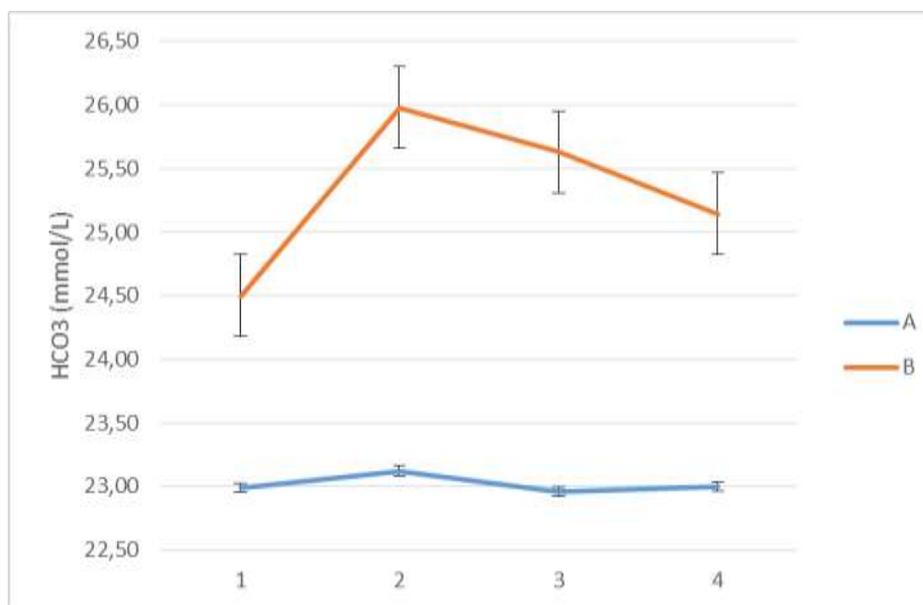
Tabla 3. Valores Séricos de HCO₃

	1	2	3	4
A	22,99 ± 3,12	23,12 ^c ± 3,23	22,96 ^a ± 3,08	23 ^e ± 3,08
B	24,5 ± 5,59	25,98 ^d ± 3,17	25,63 ^b ± 2,52	25,14 ^f ± 1,54

Valores medios con sus respectivos desvíos estándar de HCO₃ expresados en mmol/L en ovejas sin Anestesiarse (Grupo A) y sometidas a Anestesia con Isoflurano (Grupo B) con muestras obtenidas al inicio del estudio (Muestra 1); a los 20 minutos (Muestra 2); a los 360 minutos (Muestra 3) y a los 60 minutos (Muestra 4) de comenzado el protocolo. Diferencias significativas: ^{a-b} p<0.05. Tendencia estadística: ^{c-d} p< 0.068 y ^{e-f} p< 0.079.

Al comparar los valores de este ion en sangre de las ovejas sometidas a cirugía con las ovejas del grupo A, se observó que sus valores siempre se encontraron por encima de los que presentaron los animales a campo (Figura n°3). En el primer muestreo no se presentó diferencia significativa entre los grupos.

Figura N°3. Evolución del HCO₃



Evolución de los valores séricos de HCO₃ (expresado en mmol/L) utilizando dos grupos: Grupo A (control sin anestésico con isoflurano), Grupo B (anestésicos con isoflurano). Estas muestras fueron obtenidas al inicio del estudio (Muestra 1); a los 20 minutos (Muestra 2); a los 30 minutos (Muestra 3) y a los 60 minutos (Muestra 4) de comenzado el protocolo.

Al analizar la Tabla 4, en la cual se presenta la evolución del Sodio, se observó que este ión sérico mostró valores superiores en las ovejas del Grupo B al compararlo con los valores obtenidos de las ovejas del grupo control (A), sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 4. Valores Séricos de Na

	1	2	3	4
A	146 ± 3,91	146 ± 3,43	146,5 ± 3,20	146 ± 3,43
B	148,3 ± 2,98	147,7 ± 2,45	148,4 ± 3,34	147,9 ± 2,28

Valores medios con sus respectivos desvíos estándar de Na expresados en mmol/L en ovejas sin Anestésico (Grupo A) y sometidas a Anestesia con Isoflurano (Grupo B) con muestras obtenidas al inicio del estudio (Muestra 1); a los 20 minutos (Muestra 2); a los 30 minutos (Muestra 3) y a los 60 minutos (Muestra 4) de comenzado el protocolo.

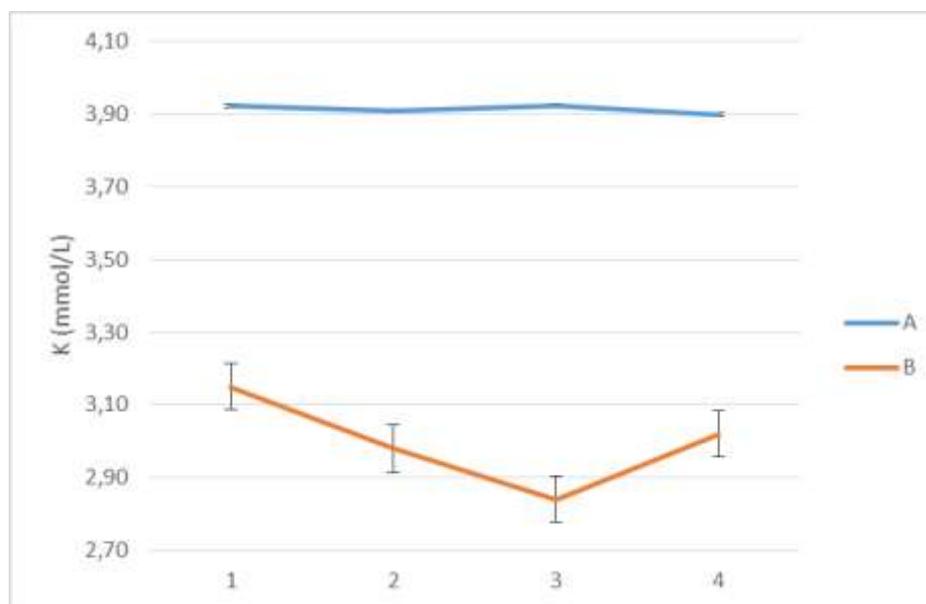
En la tabla N° 5 se observa que los valores del K sérico en las ovejas del grupo control presentaron valores en un rango muy estrecho ($3,9 \pm 0,22$ a $3,92 \pm 0,95$). Sin embargo al analizar los valores de este ion en las ovejas enfrentadas a una anestesia con Isoflurano (Grupo B) se observó que en los 4 muestreos este ión se mantuvo en valores estadísticamente inferiores.

Tabla 5. Evolución Sérica del K

	1	2	3	4
A	$3,92^a \pm 0,23$	$3,91^c \pm 0,21$	$3,92^e \pm 0,25$	$3,9^g \pm 0,22$
B	$3,15^b \pm 0,62$	$2,98^d \pm 0,42$	$2,84^f \pm 0,39$	$3,02^h \pm 0,65$

Valores medios con sus respectivos desvíos estándar de K expresados en mmol/L en ovejas sin Anestesiarse (Grupo A) y sometidas a Anestesia con Isoflurano (Grupo B) con muestras obtenidas al inicio del estudio (Muestra 1); a los 20 minutos (Muestra 2); a los 30 minutos (Muestra 3) y a los 60 minutos (Muestra 4) de comenzado el protocolo. Diferencias significativas: $a-b$ $p < 0.003$, $c-d$ $p < 0.000013$, $e-f$ $p < 0.0000017$ y $g-h$ $p < 0.0019$.

Figura N°4 Evolución del potasio



Evolución de los valores séricos de K (expresado en mmol/L) utilizando dos grupos: Grupo A (control sin anestesiarse con Isoflurano), Grupo B (anestesiados con Isoflurano). Estas muestras fueron obtenidas al inicio del estudio (Muestra 1); a los 20 minutos (Muestra 2); a los 30 minutos (Muestra 3) y a los 60 minutos (Muestra 4) de comenzado el protocolo.

9- DISCUSIÓN:

Los cuatro muestreos de pH sérico de las ovejas del grupo control presentaron valores considerados normales, que según Fidalgo Alvarez y col (2003) y Rejas López y col (2001) este se mantiene en un rango entre 7.35 – 7.45.

La primer muestra (pre anestésica) de pH sanguíneo de las ovejas del Grupo B (7.357 ± 0.104) se encuentra dentro de los valores normales de pH citados por la bibliografía (Fidalgo Alvarez y col, 2003; Rejas López y col, 2001). En el transcurso de la anestesia el pH de estos mismos animales comienza a descender, mostrando a los 20 minutos de comenzada la anestesia con Isoflurano, un pH que se indica en animales con acidosis ($7,339 \pm 0,097$), (Fidalgo Alvarez y col, 2003; Rejas López y col, 2001). En estos mismos animales los valores de pH siguieron descendiendo hasta llegar a los 60 minutos de transcurrida la anestesia a valores de $7,313 \pm 0,102$.

Al Comparar los valores de pH de los animales del grupo A con los del Grupo B, se observa que el pH registrado en la primera muestra de las ovejas sometidas a anestesia, presentan un pH inferior al de los animales del grupo control (7.357 ± 0.104) (grupo B). Esto puede deberse a que las ovejas del grupo B fueron sometidas a un ayuno previo a la cirugía de 24 horas, lo cual pudo haber producido una lipomovilización con posterior producción de cuerpos cetónicos hepáticos, los cuales al comportarse como cuerpos ácidos, producen un descenso del pH (Cal Pereyra y col, 2012).

El aumento de la PCO_2 en las ovejas del grupo B durante la anestesia podría ser causada por la disminución de la ventilación pulmonar, la cual se produciría como consecuencia de que, al ser la cirugía cardíaca, a tórax abierto, el animal es sometido a una gran depresión del centro respiratorio (inducción y mantenimiento) para ser asistido por un respirador automático, el cual se encarga de la ventilación del animal. Así mismo, Haskins y Klide (1992) sugieren que todos los anestésicos inhalatorios, incluyendo el isoflurano deprimen la ventilación. Estos autores proponen que los incrementos de la concentración de isoflurano inducen estados de hipoventilación que se manifiestan con un aumento de la PCO_2 asociados a estados de hipercapnia. La hipercapnia producida en las ovejas del Grupo anestesiado con isoflurano (B) podría explicar el descenso del pH en estos mismos animales que según Tuñón Gonzalez (2001), la misma estaría produciendo una Acidosis Respiratoria.

El aumento del ion bicarbonato registrado a los 20 minutos de ser sometidos los animales al Isoflurano se pudo haber generado a consecuencia de la reabsorción renal de bicarbonato, el cual se produce como mecanismo compensador ante un estado de acidosis (Rejas López y col, 2001). Así mismo, la disminución experimentada por este ión a partir de los 20 minutos hasta el final de la anestesia pudo ser causado por un agotamiento de las reservas, ya que el bicarbonato es el principal buffer de compensación sanguínea y que el estado de acidosis progresivo

visualizado con el descenso del pH, generó un agotamiento de las mismas (Luzardo y col, 2011).

Los valores de Na obtenidos en ambos Grupos (A y B) se presentaron como los describe la bibliografía entre los valores normales considerados para este ión (Willard y Tvedten, 2004). Por lo tanto, en nuestras condiciones experimentales la anestesia con isoflurano no produjo modificaciones del ión Na.

Al analizar la evolución del ion potasio en las ovejas del grupo B, si tenemos en cuenta los valores normales propuesto por Willard y Tvedten (2004) para este ion (3,5 a 5.5 mmol/l), podemos observar que estos animales se encontraban en un estado de hipopotasemia durante el transcurso de toda la anestesia. Sin embargo esta hipopotasemia nunca registró los valores considerados de riesgo (2,5 mmol/l) por DiBartola y col (1993), lo que puede conducir a debilidad muscular. Esta hipopotasemia visualizada en el muestreo 1 (pre anestésica) podría haber sido causada por el prolongado ayuno (24 horas) al que fueron sometidos estos animales (DiBartola y col, 2004). Sin embargo la hipopotasemia visualizada a partir de 20 minutos de comenzada la anestesia con Isoflurano podría haber sido causada por la disminución de temperatura que se produce durante la cirugía, la cual puede producir una entrada de potasio a las células como proponen Willard y Tvedten (2004) y Schaer (1983).

10-CONCLUSIONES

La anestesia con Isoflurano de acuerdo al protocolo utilizado, produjo una hipoventilación y como consecuencia una hipercapnia, resultando en una acidosis respiratoria.

La acidosis respiratoria fue compensada por medio de un aumento de la reabsorción renal de bicarbonato, generando un aumento del mismo y una posterior disminución de dichas reservas a medida que progresó la acidosis.

La anestesia no produjo alteración en los valores del Na sanguíneo.

El ayuno de 24 horas previo a la cirugía produjo una alteración del pH sanguíneo al inicio del protocolo y de la concentración de K en sangre durante el desarrollo del mismo.

La disminución de temperatura generada en el transcurso de la anestesia condujo a una hipokalemia.

11-BIBLIOGRAFÍA

1. Adams R M, Aldrige B, Gary F, Odde K (1991). Arterial blood sample collection from the newborn calf. *Vet. Res. Commun* vol 15, 387 - 394.
2. Antognini J, Eisele, P (1993). Anesthetic potency and cardiopulmonary effects of enflurane , halothane, isoflurane in goats. *Lab Anim Sci*; 43: 607 - 610.
3. Booth N, McDonald (1988). Anestésicos por inhalación. *Farmacología y terapéutica veterinaria*. Zaragoza, Acribia, pp 201 - 230.
4. Brett C, Teitel D, Heymenn M, y Rudolph A (1897). The cardiovascular effects of isoflurane in lambs. *Anesthesiology*; 67: 60 - 65.
5. Cal Pereyra L, Acosta Dibarrat J, Benech A, Da Silva S, Martin A, González Montaña J (2012). Ewe pregnancy toxemia review. *Rev Mex Cienc Pecu*; 3(2): 247 - 264.
6. Chorro F, Such- Belenguer L, y Lopez-Merino V. (2009). Modelos animales de Enfermedad Cardiovascular. *Revista Española de Cardiología*; N°62: 69 - 84.
7. Cromwell T, y Eger E (1974). Forane uptake, excretion and blood solubility in man. *Anesthesiology*; 35: 401 - 408.
8. D´Hollander A, Capouet V, Czerucki R, Bomblet J, Govaerts J (1984). Comparative value of periheral and central venous pCO₂ in predicting normal paCo₂ during anesthesia . *Can Anesth Soc*; 31: 439 - 443.
9. DiBartola S. (1993). Development of chronic renal failure in cats fed a comercial diet low in potassium. *J Am Vet Med Assoc*. 202(5): 744-751.
10. DiBartola S, Green R, Autran de Morais H, Willard M (2004). Trastornos electrolíticos y del estado ácido-base. En M. Willard, & H. Tvedten, *Diagnóstico clinicopatológico práctico Uppsala, Intermédica*; 119 - 135.
11. Eger E I (1974). Uptake of inhaled anesthetics: the alveolar to inspired anesthetic difference. En EI Eger Williams and Wilkins. Baltimore, *Anesthetic uptake and action*, 77 - 96.
12. Fidalgo Alvez E, Rejas Lopez J, Ruiz de Gopegui Fernandez R, Ramos Antón JJ (2003). *Patología Medica Veterinaria*. Salamanca: Universidad de León, 604.
13. Gelman S, Fowler K, Zaoui D (1984). Liver circulation and function during isoflurane and halotane anesthesia. *Anesthesiology*; 61: 726 -730.
14. Gross M, Tranquilli W, Thurman J, Benson G, Olson W (1990). Hemodynamic effects of intravenous midazolam xylazine - butorphanol in dogs. *Vet Surg*; vol 19: 173 - 180.

15. Hall L, Clarke K, Trim C (2001). Principles of sedation, analgesia and premedication. London, Veterinary Anesthesia; 75 - 107.
16. Halsey M, Sawyer D, Eger E I, Batman S, y Impelman D (1971). Hepatic metabolism of halotane, metoxyflurane, cyclopropane, ethrane and forane in miniature swine. Anesthesiology; 35: 43 - 47.
17. Haskins S, Klide A (1992). Precautions when using ketamine for inductions of anesthesia. Vet Clin North Anim Pract 22 (2): 268 - 269.
18. Hearse D, Sutherland F (2004). Experimental models for the study of cardiovascular function and disease. Pharmacol Res; 41: 597 - 603.
19. Hernandez S.(2006) El modelo animal en las investigaciones biomédicas. Biomedicina 2 (3): 252 - 256.
20. Hikasa Y, Ohe N, Takase K, Ogasawara S (1997). Cardiopulmonary effects of sevoflurane in cats: comparison with isoflurane and eflurane. Res Vet Sci; 63: 205 - 210.
21. Hikasa Y, Saito K, Takase K, Ogasawara S (2000). Clinical cardiopulmonary, hematological and serum biochemical effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia in oxygen under spontaneous breathing in sheep. Small Rumin. Res; 36: 241 - 249.
22. Hitt B, Mazze R, Cousins M, Edmunds N, Barr G, Trudell J (1974). Metabolism of isoflurane in rat and man. Anesthesiology; 40: 62 - 67.
23. Holaday D, Fiserova-Vergerova V, Latta I, Zumbiel M (1975). Resistance of isoflurane to biotransformation in man. Anesthesiology; 43: 325 - 332.
24. Hughes V. (1986) Effect of Vasodilator Therapy on Mortality in Chronic Congestive Heart Failure. N Engl J Med; 314: 1547 - 1552.
25. Kästner R. (2006) A2-agonists in sheep: a review. Vet Anaesth and Analg; 33: 79 - 96.
26. Kemmotsu O, Hasimoto Y, Shimosato S (1973). Inotropic effects of isoflurane on mechanics of contractions in isolated cat capillary muscles from normal and failing hearts. Anesthesiology; 39: 470 - 477.
27. Luzardo L, Marquez M, Gadola L (2011). Alteraciones del equilibrio ácido-base. En: Fisiopatología: Mecanismos de las disfunciones orgánicas. Montevideo, Oficina del libro FEFMUR, pp.198 - 252.
28. Manazza J. (2006) Manejo de carneros y ovejas en servicio a campo. Disponible en : Producción – animal pdf. Fecha de consulta: 10.07.19.
29. Matthews N. (2007) Inhalant anesthetics. En Seymour C, Ducke-Nora-Kovski T. BSAVA Manual of canine and feline anesthesia and analgesia. 2da ed. Gloucester,BSAVA, p. 150 - 155.

30. Maxwell M, Hearse D, Yellon D (1987). Species variation in the coronary collateral circulation during regional myocardial ischemia: a critical determinant of the rate of evolution and extent of myocardial infarction. *Cardiovasc Res*; 21: 737 - 746.
31. McKelvey D, Hollingshead K (2003). Anestesia general. En: *Manual de Anestesia y Analgesia Veterinaria*. Saint Louis: Multimedia Ediciones Veterinarias, p. 55 - 122.
32. Meintjes R, Engelberek T (1995). The role of the large intestine in acid - base balance in sheep. *South Afr J Sci*; 91: 352 - 354.
33. Muir W. (2007) Considerations of General Anesthesia. En Jones LA, *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Iowa, Ed Blackwell, pp. 7 - 30.
34. Mutoh T, Nishimura R, Kim H, Matsunaga S, Sasaki N (1997). Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halotane, enflurane and isoflurane in dogs. *Am J Vet Res*; 58: 885 - 890.
35. Nattel S, Burstein B, Maguy A (2007). Effects of Resveratrol (trans-3,5,4'-Trihydroxystilbene) Treatment on Cardiac Remodeling following Myocardial Infarction. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*; 323 (3): 916 - 923.
36. Navarro M, Arbonés J, Acín S, Carnicer R, Sarría A, Surra (2005) Animales de experimentación utilizados como modelos en la investigación de la arteroesclerosis. *Clin Invest Arterioscl*; 17: 82 - 93.
37. Onmaz A, Gunes V, Atalan G, Gelfert C, Atalan G (2009). Comparison of arterial and venous blood gas values in sheep before and during isoflurane anaesthesia . *Revue Med Vet*; 160: 356 - 361.
38. Pascoe P, Illkiw J, Fisher L (1997). Cardiovascular effects of equipotent isoflurane and alfentanil/ isoflurane minimum alveolar concentration multiple in cats. *Am J Vet Res*; 58: 1267 - 1273.
39. Peiró J, Borges A, Gonclaves R, Mendes L (2010). Evaluation of a portable clinical analyzer for the determination of blood gas partial pressures, electrolyte concentrations, and hematocrit in venous blood samples collected from cattle, horses and sheep. *Am J of Vet Res*; 71 (5): 515 - 521.
40. Pereztol - Valdez O. (2004) Localización y cuantificación del área en riesgo mediante tomografía computarizada por emisión de fotones simples de perfusión miocárdica durante la oclusión arterial coronaria. *Rev Esp Cardiol*; 57(7): 635 - 643.
41. Poulton T, Ellingson R (1984). Seizures associated with the induction of anesthesia with isoflurane. *Anesthesiology*; 61:471 - 476.

42. Prieto Montaña F, Torío Álvarez R, Alonso Alonso P (2001). Fisiología hidrosalina y ácido-básica. En J. Rejas Lopez, L. Fidalgo, A. Goicoa, J. González, Aplicaciones de fluidos en Veterinaria. Valencia: Consulta de Difusión Veterinaria, pp. 21 - 33.
43. Regueiro-Purriños M. (2013). Anestesia en el modelo animal de investigación cardiovascular. En Investigación translacional cardiovascular, Rev Esp. Cardiol (Sup E): 47 - 56.
44. Rejas López, J., Fidalgo, L., Goicoa, A., & Gonzalez Montaña, J. (2001). Aplicaciones de fluidos en Veterinaria. Valencia: Consulta de Difusión Veterinaria: p.163 – 176.
45. Roth A, Jurgen H, Sarasin A (1999). Developmental Exposure of Rats to a Reconstituted PCB Mixture or Aroclor 1254: Effects on Organ Weights, Aromatase Activity, Sex Hormone Levels, and Sweet Preference Behavior. Toxicology and applied pharmacology 158 (3): 231 - 243.
46. Schaer M. (1983). Fluid and Electrolyte disorders. Vet Clin North Am. Small Anim Pract 19 (2): 203 - 385.
47. Sobiech P, Stopyra A, Kuleta Z, Zbansek M, Milewski S (2005). Acid- base balance parameters of arterial, venous and capillary blood in sheep. Bull Vet Inst Pulawy; 49: 125 - 127.
48. Steffey E. (2007). Inhalation Anesthetics. En Jones LA, Veterinary Anesthesia and Analgesia. Iowa, Ed Blackwell, pp 355 - 394.
49. Stevens W, Dolan W, Gibbons R, White A, Eger E, Miller R (1975). Minimum alveolar concentrations (MAC) of isoflurane with and without nitrous oxide in patients of various ages. Anesthesiology; 42: 197 - 200.
50. Such-Belenguer L, Chorro F, Lopez- Merino V (2009). Modelos Animales de Enfermedad Cardiovascular. Revista Española de Cardiología; 62: 69 - 84.
51. Tamargo B, López Ramirez M, Nafeh Abi-rezk M, Valdez J (2017). Factores pronósticos que influyen en la presencia de eventos mediatos a la cirugía de revascularización miocárdica. Revista Argent. Cardiol, 8 (1): 19 – 28.
52. Taranto E, Luzardo L, Sottolano M, Rocchiccioli F, Noboa O (2011). Medio interno. En Boggia J. Fisiopatología, mecanismos de las disfunciones orgánicas. Montevideo: Oficina del libro FEFMUR, pp. 103 – 197.
53. Tarnow J, Bruckner J, Eberlein H, Hess W, Patschke D (1976). Haemodynamics and myocardial oxygen consumption during isoflurane (forane) anesthesia in geriatric patients. BR J Anesth; 48: 669 - 675.
54. Theye R, Michenfelder J (1975). Whole body and organ Vo₂ changes with enflurane, isoflurane and halotane. BR J Anesth; 47: 813 - 817.

55. Thurmon J. (2007) History and overview of Veterinary Anesthesia. En Jones LA, Veterinary Anesthesia and Analgesia. Iowa, Ed. Blackwell, pp 3- 7.
56. Tuñón Gonzalez M. (2001) Bases fisiopatológicas de la fluidoterapia. En J. Rejas Lopez, L. Fidalgo. Aplicaciones de fluidos en Veterinaria. Valencia, Ed. Consulta de Difusión Veterinaria, pp. 7 - 20.
57. Tvedten H, Kopcica M, Haines C (2000). Mixed venous blood and arterial blood in bovine coccygeal vessel samples for blood gas analysis. Vet Clin Pathol; 29: 4 - 6.
58. Vademecum Spain . (2015) Isoflurano. Vidal Vademecum Spain.
59. Vasselinovitch D. (1979) Animal models of atherosclerosis, their contributions and pitfalls. Artery 5(3): 193- 206.
60. Verhoef J, Wierda A (1983). Use of blood from arterialized capillaries in the ears of calves for the anaysis of pO₂, pCO₂, ph, and bicarbonate . Res Vet Sci; 35: 124 - 126.
61. Weaver M, Pantely G, Bristow J (1986) A quantitative study of the anatomy and distribution of coronary arteries in swine in compatison with other animals and man. Cardiovasc Res; 20: 907 - 917.
62. Whatt S, Cook L, Ohri S, Lockwood G (1996). The relationship between anesthetics uptake and cardiac output. Anaesthesia; 51: 24 - 28.
63. Willard Mand Tvedten H. (2004). Diagnóstico Clinicopatológico Práctico en los Pequeños Animales. Ed. Interamericana.
64. Yong S, Wang Q (2006). Animals models for cardiac arrhythmias. Methods Mol Med; 129: 127 - 148.