UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

COMPARACIÓN ENTRE EL ABORDAJE DE HENDERSON – HASSELBALCH Y STEWART PARA LA INTERPRETACIÓN DE LA ALCALOSIS METABOLICA HIPOCLOREMICA Y ACIDURIA PARADÓJICA EN EL MODELO EXPERIMENTAL DE OVINOS CON PÉRDIDA DE FLUJO ABOMASAL

David Alexander Martínez Rodríguez

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Ciencias Fisiológicas

Bogotá, Colombia

2015

COMPARACIÓN ENTRE EL ABORDAJE DE HENDERSON – HASSELBALCH Y STEWART PARA LA INTERPRETACIÓN DE LA ALCALOSIS METABOLICA HIPOCLOREMICA Y ACIDURIA PARADÓJICA EN EL MODELO EXPERIMENTAL DE OVINOS CON PÉRDIDA DE FLUJO ABOMASAL.

David Alexander Martínez Rodríguez

Tesis de investigación presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Fisiología

Director:

MV., MSc., DVSc. Olimpo Juan Oliver Espinosa

Línea de Investigación:

Equilibrio Ácido-Base

Grupo de Investigación:

Grupo de Investigación en Enfermedades de Grandes Animales

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Ciencias Fisiológicas

Bogotá, Colombia

2015

A mi mamá, cada día durante este proceso
fue la persona quien me brindó su apoyo y confianza
para poder terminar esta meta personal, siempre has
sido el motor que mueve esta maquinaria.

Agradecimientos

A mi familia, sin su apoyo en cada paso que doy en la vida nada se podría lograr, ustedes han sido y seguirán siendo las personas que siempre estarán para soportar cada nuevo objetivo en mi vida, sin cada uno de ustedes a mi lado no sería igual de sencillo superar cada reto que la vida me plantea.

Al Doctor Olimpo Oliver, quien durante estos últimos años ha sido un maestro y una guía en mi transitar académico, usted con su forma de enseñar nos permite encontrar por nuestros propios medios las respuestas a las dudas que nos genera a través de sus cuestionamientos, tal vez en algunos momentos no sea fácil encontrar la respuesta, pero para cuando eso ocurre, usted siempre estará para guiarnos y darnos opciones, pero eso si nunca una respuestas; muchas gracias por enseñarnos a aprender.

A los laboratorios de toxicología acuática y fisiología de peces, por el préstamo de los equipos para la realización de las diferentes pruebas implementadas en el presente estudio; a los doctores Jaime Fernando y Vladimir Galindo por su ayuda cada uno con su experiencia me permitió llevar a feliz término este estudio; a cada uno de mis amigos por estar a mi lado y aguantar el estrés de pensar que no se lograría, pero especialmente a Javier Borbón, quien con su ayuda permitió que muchos de los resultados plasmados en la presente investigación se lograran obtener.

Resumen

La presente investigación evaluó el modelo de Diferencia de Iones Fuertes para la interpretación de la alcalosis metabólica hipoclorémica usando el modelo experimental de ovinos con pérdida masiva de flujo abomasal. Se encontró que existe una alta correlación entre el pH plasmático medido y calculada a partir del SID efectivo, que el electrolito que más se ve afectado en este tipo de desorden es el Cl^- con una marcada disminución en su concentración que se ve reflejado en un marcado aumento en el SID plasmático, adicionalmente que la alcalosis metabólica se acompaña de acidosis metabólica como consecuencia del incremento en la concentración de proteínas. A nivel urinario se pudo evidenciar una alta correlación entre el pH medido y el calculado a partir del SID calculado desde la Excreción Neta de Ácido. En conclusión el modelo de Diferencia de Iones Fuertes proporciona una nueva interpretación de este estado ácido-base dando una nueva y novedosa explicación a este desorden: ya que este modelo resulta en una gran aplicabilidad en sujetos clínicamente enfermos.

Palabras clave: Alcalosis metabólica hipoclorémica, Diferencia de iones Fuertes, Henderson Hasselbalch, Excreción Neta de Ácido, SID Efectivo.

Abstract

This research evaluated the Strong Ion Difference Model to interpret the hypochloremic metabolic alkalosis using an experimental model of massive abomasal fluid losses in sheep. It was found that there is a high correlation between the measured plasma pH and calculated plasma pH from effective SID. Cl- was the most affected electrolyte in this type of disorder and had a marked decrease in concentration, which is reflected in a marked increase in plasma SID; in addition, the metabolic alkalosis is accompanied by metabolic acidosis due to an increase in the plasma protein concentration. A high correlation between measured and calculated pH from SID calculated from the Net Acid Excretion was seenin urine. In conclusion the strong ion difference model provides a new interpretation of this acid-base disorder, giving a new and novel explanation for this disorder, which has great applicability in medically ill subjects.

Keywords: Hypochloremic metabolic alkalosis, strong ion difference, Henderson Hasselbalch, Net Acid Excretion, effective SID.

Contenido

	Pág
Resumen	V
Abstract	VI
Lista de figuras	VIII
Lista de tablas	X
Introducción	1
1 **CAPITULO 1**: Alcalosis metabólica hipoclorémica o alcalosis de iones fuertes: una revisión	5
1.1 Sistemas de abordaje del estado ácido-base	6
1.1.1 Modelo de Henderson – Hasselbalch	6
1.1.2 Modelo de Stewart o modelo del SID	9
1.1.2.1 Desordenes de la pCO_2	11
1.1.2.2 Alteraciones del A_{TOT}	12
1.1.2.3 Alteraciones del SID	12
1.2 Alcalosis metabólica hipoclorémica	13
1.2.1 según el modelo de H-H	13
1.2.1.1 Generación	14
1.2.1.2 Mantenimiento	16
1.2.2 Según el modelo de iones fuertes	18
1.3 Planteamiento del problema	20
1.4 Objetivos	21
1.4.1 Objetivos específicos	21
1.5 Bibliografía	22

2 **CAPITULO** 2: Aplicación de la teoría de iones fuertes en ovinos con alcalosis metabólica hipoclorémica: El papel del SID en el cálculo del pH sanguíneo 27

2.1 Resumen 27

2.2 Introducción 28

2.3 Materiales y métodos 32

2.3.1 Sujetos experimentales 32

2.3.1 Periodo experimental 33

2.3.3 Toma de muestras 33

2.3.4 Procesamiento de muestras 33

2.3.5 Análisis estadístico 35

2.4 Resultados 36

2.5 Discusión 43

2.6 Bibliografía 47

3 **CAPITULO 3**: Alteraciones electrolíticas en la interpretación de la alcalosis metabólica hipoclorémica según el modelo de diferencia de iones fuertes 51

3.1 Resumen 51

3.2 Introducción 53

3.3 Materiales y métodos 55

3.3.1 Sujetos experimentales 55

3.3.1 Periodo experimental 56

3.3.3 Toma de muestras 56

3.3.4 Procesamiento de muestras 56

3.3.5 Análisis estadístico 57

3.4 Resultados 58

3.5 Discusión 68

3.6 Bibliografía 73

4 **CAPITULO 4**: Aproximación fisicoquímica a las alteraciones ácido-base en la orina de ovinos con alcalosis metabólica hipoclorémica 77

4.1 Resumen 77

4.2 Introducción 78

4.3 Materiales y métodos 84

4.3.1 Sujetos experimentales 84

4.3.1 Periodo experimental 85

4.3.3 Toma de muestras 86

4.3.4 Procesamiento de muestras 87

4.3.5 Análisis estadístico 87

4.4 Resultados 88

4.5 Discusión 97

4.6 Bibliografía 101

5 **Conclusiones y recomendaciones** 105

5.1 Conclusiones 105

5.2 Recomendaciones 106

6 **Bibliografía** 111

Lista de figuras

Pág.

Grafico 2.1: comportamiento del ph y calculado a partir del sid efectivo y aparente durante las fases experimentales 38

Grafico 2.2: grafico de dispersión de datos para el pH medido 39

Grafico 2.3: grafico de dispersión de datos para el pH calculado a partir del SID efectivo 40

Grafico 2.4: grafico de dispersión de datos para el pH calculado a partir del SID aparente 41

Grafico 3.1: grafico del promedio de Na^+ y Cl^- durante las fases de control e inducción 61

Grafico 3.2: grafico del promedio de Ca^+, Mg^+ y K^+ durante las fases de control e inducción 62

Grafico 3.3: comportamiento del SID durante las fase de control e inducción 64

Grafico 3.4: comportamiento de la albumina y las PPT durante las fases de control e inducción 65

Grafico 3.5: comportamiento del A_{TOT} durante las fases de control e inducción 65

Grafico 3.6: comportamiento de P_{co2} durante las fase de control e inducción 66

Grafico 4.1: cánula duodenal en forma de T 83

Grafico 4.2: esquema de la fase experimental 84

Grafico 4.3: comportamiento del pH durante las fases experimentales 89

Grafico 4.4: grafico de correlación entre el pH calculado y medido 90

Grafico 4.5: grafico de correlación entre el SID y el pH calculado 91

Grafico 4.6: grafico de correlación entre el SID y el pH medido 92

Grafico 4.7: comportamiento del SID durante las fases experimentales 93

Lista de tablas

Pág.

Tabla 1.1: aproximación a los desórdenes ácido-base 13

Tabla 2.1: promedio de pH medido y calculado a partir de SID efectivo y aparente durante las fases de control y exposición 37

Tabla 2.2: tabla de correlación kendall`s lau_b durante la fase de control 42

Tabla 2.3: tabla de correlación kendall`s lau_b durante la fase de inducción 43

Tabla 3.1: tabla de promedios de los electrolitos durante la fase de control e inducción 60

Tabla 3.2: tabla de promedios de las variables determinantes del pH 63

Tabla 3.3: aporte de los electrolitos a la determinación del SID 67

Tabla 4.1: comportamiento del pH durante las fases experimentales 88

Tabla 4.2: promedio de las variables que determinan el pH a nivel urinario 93

Introducción

Los diferentes desordenes metabólicos generan altas tazas de morbilidad y mortalidad, tanto en humanos como en animales, que se encuentran críticamente enfermos; dentro de estos desordenes metabólicos, la alcalosis metabólica hipoclorémica es una de las que se presenta con alta frecuencia, principalmente en rumiantes con reflujo abomasal y en personas con vómito.

Los primeros trabajos en alcalosis metabólica se presentaron en bovinos con desplazamiento de abomaso hacia 1961. Posteriormente se describió el cuadro clínico de alcalosis metabólica y aciduria paradójica, también en bovinos con la misma condición. Solo hasta 1990, por medio de un modelo experimental de alcalosis metabólica hipoclorémica por pérdida masiva de reflujo abomasal, se da una explicación a la aciduria paradójica usando el modelo de Henderson –Hasselbalch.

La aproximación de Henderson – Hasselbalch explica dicho estado como un aumento en las concentraciones de bicarbonato o una disminución en los hidrogeniones a nivel plasmático; por otro lado según la aproximación de la diferencia de iones fuertes este fenómeno se da como resultado del incremento en el valor de la diferencia de iones fuertes a nivel plasmático, como resultado de una disminución en la concentración plasmática de Cl^-.

Dicho estado de alcalosis metabólica hipoclorémica, si se mantiene en el tiempo, se acompaña de una orina ácida, que se conoce con el nombre de aciduria paradójica; este fenómeno se ha estudiado tanto en humanos como en animales con el modelo de Henderson – Hasselbalch, y se explica cómo un aumento en la excreción de hidrogeniones unidos a tampones urinarios o como una disminución en la excreción de bicarbonato en la orina; sin embargo dicho estado no se ha estudiado con el modelo de iones fuertes. Por todo lo anteriormente mencionado, el objetivo de la presente investigación fue aplicar el modelo de la diferencia de iones fuertes o modelo fisicoquimico tanto en plasma como en orina para tratar de corroborar los planteamientos teóricos mencionados en diferentes investigaciones en el estado ácido-base de alcalosis metabólica hipoclorémica.

La presente investigación evaluó el modelo de diferencia de iones fuertes para la interpretación del desequilibrio ácido-base denominado alcalosis metabólica hipoclorémica en 7 ovinos con pérdida masiva de flujo abomasal a través de una cánula duodenal; se midieron parámetros a nivel plasmático y urinario con el fin de aplicar este modelo de interpretación, y con base a los hallazgos confirmar los planteamientos teóricos y proporcionar una nueva explicación fisiopatológica para este estado ácido-base y al fenómeno asociado de aciduria paradójica.

Los resultados de la presente investigación demuestran que el pH calculado a partir del modelo de diferencia de iones fuerte se correlaciona fuertemente con el pH medido tanto en plasma como en orina, que la hipocloremia es la principal causa de la alcalosis metabólica en este tipo de modelo experimental, que dicho desorden se acompaña de acidosis metabólica como consecuencia de la hiperproteinemia debida a la deshidratación y por lo tanto se considera como un desorden mixto que según el abordaje de H-H es exclusivamente primario, adicionalmente se identificó que el SID es el principal determinante del pH a nivel urinario. Desafortunadamente no fue posible la determinación de los electrolitos a nivel urinario, ya que no se contaba con los equipos necesarios para su adecuada determinación a nivel urinario, y por lo tanto no se logró una explicación clara al fenómeno de aciduria paradójica.

1 Capítulo 1

ALCALOSIS METABÓLICA HIPOCLORÉMICA O ALCALOSIS DE IONES FUERTES: UNA REVISIÓN

Los diferentes desórdenes metabólicos generan altas tasas de morbilidad y mortalidad, tanto en humanos como en animales que se encuentran críticamente enfermos (13, 32); dentro de estos desórdenes metabólicos la alcalosis metabólica hipoclorémica es una de las que se presenta con alta frecuencia, sobre todo en rumiantes con reflujo abomasal y en personas con vómito (8,13, 18, 19, 32, 49).

Basado en el abordaje de H-H este fenómeno resulta de un incremento en la relación del HCO_3^- y el CO_2 en el líquido extracelular, caracterizado por un aumento en el HCO_3^- y una disminución en la concentración de H^+, que generan un aumento en el pH y como respuesta compensatoria primaria se da un aumento en la pCO_2 (11, 22, 51). Por otra parte, según la teoría de SID la alcalosis metabólica hipoclorémica se presenta como resultado del aumento en el valor del SID por disminución de la concentración de Cl^- en presencia de valores normales de Na^+ que llevan a un aumento en la concentración de HCO_3^- a nivel plasmático (10, 26, 27, 52).

Si dicho estado de alcalosis metabólica hipoclorémica se mantiene en el tiempo se acompaña de una orina ácida, que se conoce con el nombre de aciduria paradójica; este fenómeno se ha estudiado tanto en humanos como en animales con el modelo de H-H, y

se explica como un aumento en la excreción de hidrogeniones unidos a tampones urinarios o como una disminución en la excreción de bicarbonato en la orina; sin embargo dicho estado no se ha estudiado con el modelo de SID y tampoco se ha encontrado en la literatura una comparación de los dos modelos en el estudio de este fenómeno (7, 21, 25, 30, 48).

Los primeros trabajos en alcalosis metabólica hipoclorémica en rumiantes se presentaron en bovinos con desplazamiento de abomaso hacia 1961, posteriormente se describió el cuadro clínico de alcalosis metabólica y aciduria paradójica también en bovinos con la misma condición (21,30); y solo hasta 1990 usando un modelo experimental de alcalosis metabólica hipoclorémica por pérdida masiva de reflujo abomasal en ovinos se intentó dar una explicación al fenómeno de aciduria paradójica evaluando la excreción neta de ácido y de electrolitos (28).

En aras de revisar estos fenómenos se propone primero dar una mirada a los dos paradigmas ó modelos actuales que abordan el equilibrio químico en plasma, el cual es referido comúnmente como estado ó equilibrio ácido-base.

1.1 Sistemas de abordaje del estado ácido-base

1.1.1 Modelo de Henderson - Hasselbalch

El concepto de pH es introducido por Sorensen como una medida del grado de acidez y lo define como el logaritmo negativo en base 10 de la concentración de H^+, el cual permite una medida mas clara y entendible de la concentración de H^+ en los sistemas químicos. Entre el pH y la concentración de H^+ existe una relación inversa, lo que quiere

decir que mientras mayor sea la concentración de H^+ menor será el pH (11, 22, 23, 25, 45).

$$pH=-log(H^+)$$

La ley de acción de masas, postula que la velocidad de una reacción es proporcional al producto de la concentración de los reactivos, en situaciones de equilibrio, las tasas de ambas reacciones opuestas se contrarrestan de forma exacta entre si y las dos velocidades son iguales, dando resultado a lo que se conoce como constante de disociación (K), la cual indica la fuerza del reactivo. Un valor grande de esta constante indica que se disocia fuertemente, en el caso de los ácidos y las bases se dice que son ácidos o bases fuertes; si esta constante es baja se dice que los ácidos y las bases son débiles (10, 23, 36).

Teniendo como base el concepto de pH y la ley de acción de masas Henderson y Hasselbalch (H-H) postularon un modelo de interpretación de estado ácido-base a nivel plasmático a través de una ecuación matemática, la cual muestra que la concentración de H^+ de los líquidos corporales es determinada por la relación entre la concentración de CO_2 disuelto y HCO_3^-; por lo tanto la concentración de CO_2 disuelto según la ley de Henry corresponde a la multiplicación entre la presión parcial de dióxido de carbono por su solubilidad a nivel plasmático (S=0,03) (11, 22, 23, 24, 25). Este modelo de interpretación se ha convertido en un paradigma durante años y se ha usado en la interpretación de los desórdenes ácido-base tanto en humanos como en animales (5, 6, 10).

$$pH= pK_1 + log\ (HCO_3^-/S\ x\ pCO_2)$$

Esta ecuación además de definir los determinantes del pH y del estado ácido-base del plasma, proporciona información sobre el control fisiológico de su composición de ácidos

y bases. Propone además que la pCO_2 es un determinante independiente a nivel respiratorio, controlada por la frecuencia respiratoria y que el HCO_3^- plasmático es una variable independiente de origen metabólico que es regulado fundamentalmente por el riñón (10, 11, 22, 25).

Por lo anterior el modelo de H-H, en su ecuación plantea que el estado ácido-base mantiene su homeostasis como resultado de los esfuerzos combinados del riñón y el pulmón; y que cuando alguno de estos dos mecanismos reguladores falla se generan trastornos en dicho equilibrio, alterándose la concentración de HCO_3^- y pCO_2 en el plasma (11, 22, 25).

De esta manera se han identificado 4 alteraciones primarias del estado ácido-base:

- Alcalosis Metabólica como resultado de un aumento en la concentración de HCO_3^- plasmático.
- Acidosis Metabólica cuando hay una disminución en el HCO_3^- plasmático.
- Alcalosis Respiratoria resultado de la disminución de la pCO_2 plasmática
- Acidosis Respiratoria producto del incremento de la pCO_2 plasmática.

En consecuencia, cuando se presentan las alteraciones ya mencionadas se altera la concentración de H^+ y con esta el pH a nivel plasmático, esta modificación genera una respuesta compensatoria en donde las alteraciones de origen metabólico desencadenan una respuesta respiratoria y viceversa (11, 12, 22, 25).

El modelo mencionado es más descriptivo y no logra explicar completamente todos los mecanismos de los desórdenes ácido-base que se presentan en las diferentes patologías tanto en humanos como en animales, debido a que no da cuenta del efecto del nivel de proteínas, de la concentración de electrolitos y del papel que pueden jugar algunos órganos diferentes al pulmón y el riñón sobre el pH (5, 6, 16, 17, 33).

1.1.2 Modelo de Stewart o modelo del SID

El modelo de SID se desarrolla en el año de 1983 por el fisiólogo Peter Stewart y toma sus bases en principios físicos y químicos de las soluciones acuosas que deben satisfacer las leyes de la electroneutralidad (la sumatoria de las cargas positivas debe ser igual a la suma de las cargas negativas), de la conservación de la masa (la concentración de una sustancia que no se ha disociado completamente se puede calcular por la sumatoria de su concentración en forma disociada y no disociada) y la de disociación de electrolitos (el equilibrio de disociación de todas las sustancias incompletamente disociadas debe ser satisfecho) (27, 44, 52). Además, este modelo tiene una fuerte relación con lo postulado por Van Slyke en la definición de ácido y por Singer y Hastings en relación a la base buffer (40, 47).

Con base en lo anterior, Stewart introduce un modelo cuantitativo de análisis físico-químico del estado ácido-base en soluciones acuosas, desarrollando un modelo matemático donde diferentes variables interactúan para el control de la concentración de H^+ en los diferentes fluidos corporales, pudiendo estas variables ser dependientes o independientes. Las variables independientes son alteradas desde fuera del sistema y no se afectan por el sistema; mientras las variables dependientes están dentro del sistema y pueden ser afectadas por las variables independientes (15, 27, 44, 52).

Las variables independientes propuestas en este modelo son la pCO_2, la diferencia de iones fuertes (SID) y la concentración plasmática de ácidos débiles (ATOT) (7, 44), donde:

- pCO_2 se determina primariamente por la regulación de CO_2 en el gas alveolar (44).
- SID corresponde a la carga neta de los electrolitos fuertes, es decir, la diferencia entre la sumatoria de la concentración de todos los cationes fuertes y la concentración de todos los aniones fuertes. A nivel plasmático todos estos cationes y aniones son regulados principalmente por el riñón, por lo tanto los

fluidos corporales son un sistema abierto para el agua y los electrolitos (27, 37, 38, 44, 52).

- *SID= ($[Na^+]$ + $[K^+]$ + $[Ca^{++}]$ + $[Mg^{++}]$) – ($[Cl^-]$ + otros aniones fuertes)*

- ATOT la mayoría de estos ácidos débiles están representados por los fosfatos y las proteínas séricas especialmente la albúmina, las cuales actúan como ácidos débiles en el plasma (2, 7, 27, 44, 52).

$$ATOT = [HA] + [A^-]$$

Las otras variables como los H^+, OH^- y HCO_3^- son variables dependientes que no pueden cambiar primariamente o individualmente, por lo tanto su alteración es dependiente del cambio en las variables independientes ya mencionadas (27, 44, 52).

Con base en lo anterior, Stewart desarrolla una ecuación polinomial, donde relaciona la concentración de H^+ con las variables independientes y cinco constantes que son: Ka es la constante de disociación de los ácidos débiles no volátiles, Kw constante de disociación del agua, K_1 constante de disociación del ácido carbónico igual a la usada por H-H, K_3 la constante de disociación para el HCO_3^- y finalmente S que corresponde a la solubilidad del CO_2 en el plasma (44).

Según este modelo la constante de equilibrio corresponde a (44):

$$[H^+]^4 + ([SID^+] + K_a)[H^+]^3 + [K_a ([SID^-] - K_w – K_1 S \times pCO_2] [H^+]^2 - [K_a(K_W + K_1) S \times pCO_2] - (K_3K_1 S \times pCO_2) [H^+] - K_aK_3K_1S \times pCO_2 = 0$$

Y por lo tanto el pH puede ser calculado a partir de la siguiente ecuación (44):

$pH = log\ (2* SID / [K_1` * S * pCO_2] + [K_a * A_{TOT}] - [K_a * SID] + \sqrt{} ([K_1` * S * pCO_2] + \{K_a * SID\} + \{K_a * A_{TOT}\}^2 - \{ 4K_a^2 * SID * A_{TOT} \}$

La ecuación polinomial se deriva de seis ecuaciones que corresponden a (27, 44, 52) :

- Ecuación para la conservación de las masas
- La ley de la electroneutralidad
- Ecuación que describe la constante de disociación para el ácido carbónico
- Ecuación para la constante de disociación de los ácidos débiles en el plasma
- Ecuación para la constante de disociación del HCO_3^-
- Ecuación para la constante de disociación del agua.

Con base en lo anterior Fencl en 1987 desarrolla una nueva clasificación de las alteraciones del estado ácido-base teniendo en cuenta los resultados obtenidos por Stewart y sus tres variables independientes (14, 46).

1.1.2.1 Desórdenes de la pCO_2

En las alteraciones respiratorias primarias se pueden encontrar dos tipos de desórdenes; acidosis respiratoria como resultado del incremento de la pCO_2 y alcalosis respiratoria como resultado del descenso en la pCO_2, las cuales son iguales a las descritas en el abordamiento de H-H (3, 5, 13, 27, 52).

1.1.2.2 Alteraciones del A_{TOT}

Los cambios en las concentraciones de albúmina y fosfatos inorgánicos alteran las concentraciones de hidrogeniones a nivel plasmático así: en pacientes con hipoalbuminemia la alcalosis metabólica se da como resultado de la disminución en el ATOT, mientras un incremento en las concentraciones de esta proteína generan acidosis

metabólica como respuesta al incremento en el ATOT; por su lado la hiperfosfatemia severa puede causar un gran cambio en el ATOT que resulta en acidosis metabólica (2, 3, 5, 7, 27, 52).

1.1.2.3 Alteraciones del SID

Una disminución en el SID produce acidosis metabólica, mientras su incremento resulta en alcalosis metabólica. Teniendo en cuenta lo anterior la acidosis metabólica puede deberse a una disminución en la concentración de Na^+ o un incremento en la concentración de Cl^-; o resultar de un incremento en la producción de ácido láctico o de cuerpos cetónicos, que al igual que los anteriores son considerados como iones fuertes; por lo anterior la disminución del SID incrementa la concentración de H^+. Por otra parte las causas de incremento del SID corresponden a un incremento en la concentración de Na^+ y/o K^+, y más comúnmente a la disminución del Cl^- (5, 13, 27, 38, 52).

Basados en estas alteraciones, el modelo de la diferencia de iones fuertes permite categorizar 6 alteraciones (alcalosis y acidosis respiratoria, alcalosis metabólica por aumento en el SID, Alcalosis metabólica por disminución en el A_{TOT}, acidosis metabólica por disminución en el SID y acidosis metabólica por aumento en el A_{TOT}) del estado ácido-base en el organismo a diferencia de los cuatro desórdenes primarios identificados en el abordaje de H-H (alcalosis metabólica y respiratoria y acidosis metabólica y respiratoria); en este modelo la acidemia se da como resultado de un incremento en la pCO_2 y la concentración de buffers no volátiles o de la disminución en el SID; mientras la alcalemia resulta de la disminución en la pCO_2 y los buffers no volátiles o de un incremento en el SID (3, 6).

TIPO DE DESORDEN	PARÁMETRO ANORMAL	ACIDOSIS	ALCALOSIS

Respiratorio	pCO_2	Aumento	Disminución
Metabólico	SID	Disminución	Aumento
	A_{TOT}	Aumento	Disminución

Tabla 1.1 Aproximación a los desórdenes ácido-base; modificada de Constable en 2000 (6).

1.2 Alcalosis metabólica hipoclorémica

La alcalosis metabólica es comúnmente responsable del 50% de los desórdenes ácido-base en humanos. Ya que el vómito, el uso de diuréticos y la aspiración nasogástrica son comunes entre los pacientes hospitalizados. La mortalidad asociada con la alcalosis metabólica es considerable (20,50); se ha encontrado una tasa de mortalidad del 45% en pacientes con un pH arterial de 7,55 y del 80% cuando el pH es mayor que 7,65 (20, 50). También se ha reconocido como el tercer desorden ácido-base más importante tanto en caninos como en felinos y es una alteración del estado ácido-base bastante frecuente en bovinos con desplazamiento, dilatación y atonía abomasal; como también en obstrucciones de intestino delgado proximal (30, 50).

La alcalosis metabólica hipoclorémica como resultado de la obstrucción intestinal proximal en rumiantes ha sido reportada por varios autores en diferentes estudios clínicos y experimentales (28, 30, 34, 35, 41). Este estado fisiopatológico fue reportado por primera vez en bovinos con desplazamiento abomasal en 1961, donde se encontró que de 12 bovinos con desplazamiento abomasal 10 presentaban dicho estado; en estudios posteriores se evidenció que de 46 bovinos con desplazamiento, el 48% presentaban hipocloremia y 41% hipocalemia; el estado de alcalosis se alcanza en pocas horas después de presentado el desplazamiento abomasal (28).

1.2.1 Según el modelo de H-H

Basados en el modelo de H – H, La alcalosis metabólica se produce cuando un proceso fisiopatológico primario conduce a la acumulación neta de base o la pérdida neta de ácido desde el fluido extracelular (FEC). La alcalosis metabólica se reconoce por el incremento tanto del pH (alcalemia), como de la concentración de bicarbonato plasmático en la sangre arterial. El aumento en el pH sanguíneo conduce rápidamente y de manera previsible a la depresión de la ventilación resultando en aumento de la pCO_2 y de los buffers de la alcalemia (20). La pCO_2 aumenta aproximadamente 0.5 a 0.7 mmHg por cada 1,0 mM que incremente la concentración de HCO_3^- en el plasma (20). Aunque una pCO_2 mayor de 55 mmHg es poco común, los aumentos compensatorios a 60 mmHg se han documentado en alcalosis metabólicas graves (20, 31, 42, 43).

Según la fisiopatología se ha identificado que el curso de la alcalosis metabólica se puede dividir en tres fases; generación, mantenimiento y corrección. La generación se produce por la pérdida de protones en el FEC hacia el medio ambiente externo o las células; ganancia de base por vía oral o intravenosa y la base almacenada en la apatita ósea (20). El desequilibrio se produce en la fase de generación cuando el exceso de bicarbonato en el plasma excede la capacidad del túbulo renal para reabsorberlo. Se genera una bicarbonaturia transitoria (pH urinario $>$6.2), con la consiguiente pérdida de Na^+ que se produce hasta alcanzar un nuevo estado de equilibrio en la alcalosis metabólica crónica y cesando la excreción de bicarbonato. En este punto, la orina es relativamente ácida (llamándose aciduria paradójica) y la alcalosis metabólica se encuentra en la fase de mantenimiento. En cuanto a la corrección debe estar dirigida en dos áreas importantes: (1) la corrección de los déficits existentes y (2) la prevención de las pérdidas continuas. Con respecto a este último, los medicamentos, agentes, u otras intervenciones que generan alcalosis debe suspenderse lo antes posible (1, 20, 29, 43).

1.2.1.1 Generación

La fisiopatología de la generación de la alcalosis metabólica hipoclorémica tanto en humanos como animales monogástricos puede ser entendida considerando los eventos asociados con la pérdida de HCl gástrico debido a eventos patológicos como el vómito, aspiración nasogástrica, obstrucciones de intestino delgado proximal y otras descritas; ya que la pérdida de ácido, conduce a la pérdida de H^+ que a su vez conlleva al aumento en la concentración de HCO_3^- a nivel del FEC, ya que por cada miliequivalente de HCl que se pierde a nivel gástrico con cualquiera de los eventos descritos anteriormente, a nivel intestinal se absorbe un miliequivalente de bicarbonato conduciendo al aumento de este a nivel del fluido extracelular. A su vez dichas concentraciones elevadas de HCO_3^- en el FEC aumentan la carga de filtración renal de esta molécula, lo que conduce a un aumento en la diuresis de este junto con el Na^+ y K^+; como respuesta compensatoria se suprime la excreción neta de ácido, se aumenta la tasa de flujo de la orina y la pérdida renal de agua (1, 20, 43).

Sin embargo la respuesta anteriormente descrita frente a la excreción de bicarbonato es transitoria e insuficiente para retornar a la normalidad; ya que el paciente va a presentar un déficit de volumen circulante como consecuencia de la pérdida de agua y Na^+ producto de la excreción renal de bicarbonato, en este estado el riñón aumenta la absorción de Na^+ y agua, y junto con estos de bicarbonato; perpetuando de esta manera la alcalosis metabólica (1, 20, 29).

En contraste con lo anterior se ha encontrado que el desarrollo de la alcalosis metabólica hipoclorémica en rumiantes posterior a una obstrucción intestinal proximal tanto en modelos experimentales como en condiciones clínicas, se da como consecuencia del secuestro de la secreción abomasal que es rica en ácido clorhídrico (28, 30, 35, 41). En diferentes estudios se ha encontrado que la alcalosis metabólica hipoclorémica se encuentra acompañada de hiponatremia e hipocalemia (28, 30, 35, 41); sin embargo la hiponatremia no es constante en todos los estudios y se cree que es porque existe cierto grado de absorción de Na^+ en los pre-estómagos (28). En el caso de modelos

experimentales donde se genera drenaje del contenido abomasal hacia el exterior si se evidencia la hiponatremia ya que el contenido no retorna hacia los pre-estómagos (28, 30, 41).

Lunn y colaboradores en 1990 reportaron que durante las primeras 24 hora de desarrollo experimental de la alcalosis metabólica hipoclorémica en ovejas se aumenta la secreción de bicarbonato en la orina y se disminuye la excreción de amonio, respuesta fisiológica que no es del todo eficiente para prevenir el desarrollo de la alcalosis, la cual es similar a la observada en humanos (20, 28, 35).

1.2.1.2 Mantenimiento

Probablemente los factores que más influyen en la fisiopatología del mantenimiento de la alcalosis metabólica hipoclorémica tanto en humanos como animales monogástricos son la disminución del volumen de FEC y la hipocloremia, y junto con estos los efectos sobre la aldosterona y el déficit de K^+ (1, 20, 43).

La disminución del volumen del FEC aumenta la concentración de aldosterona, resultando en el aumento de intercambio renal de Na^+ - H^+ y Na^+ - K^+ en la región distal, esto conlleva a un déficit de K^+ (52); la depleción de K^+ conduce al desplazamiento transcelular de H^+ desde FEC al líquido intracelular por intercambio de iones de K^+. Cuando este cambio se produce en las células tubulares renales, disminuye el pH y aumenta la secreción de H^+ por las células tubulares renales; la hipocalemia también estimula la amoniogénesis renal, posiblemente a través de la estimulación de la glutaminasa; (1, 20) el aumento en la excreción renal de amonio aumenta la excreción de ácido renal. Juntos la excreción de H^+ y de amonio estimula a que haya una mayor reabsorción de HCO_3^-, contribuyendo de esta manera a una mayor concentración plasmática y por lo tanto al mantenimiento de la alcalosis metabólica (1, 20, 30, 43, 44).

Por otra parte se ha propuesto que los mecanismos intrarrenales sensibles a la hipocloremia pueden explicar claramente el mantenimiento de la alcalosis, independientemente del estado de volumen en el FEC. En ausencia de una depleción de volumen, la hipocloremia parece disminuir la tasa de filtración glomerular (TFG) por si sola, debido a una “retroalimentación” túbuloglomerular (1, 39). La hipocloremia también aumenta la secreción de renina por un mecanismo en la mácula densa, lo que resulta en un aumento de la secreción de aldosterona que puede ser desproporcionado y de este modo aumentar la pérdida de K^+, y como ya se explicó anteriormente por medio de este mecanismo el mantenimiento de la alcalosis metabólica (1, 19, 20, 39, 43).

En rumiantes tal como lo muestran Lunn y colaboradores en 1990, usando un modelo experimental en ovinos; los mecanismos generadores de la alcalosis metabólica son similares a los encontrados en humanos y coinciden en que durante la fase de mantenimiento la disminución en la excreción de bicarbonato puede ser atribuida al incremento en la secreción tubular de hidrogeniones; posiblemente como consecuencia a la disminución del volumen circulante y la hipocloremia, las cuales en ausencia de una reabsorción adecuada de Cl^- o secreción de K^+ en el túbulo distal, se acompañan de la secreción de hidrogeniones con el fin de mantener la electroneutralidad (1, 28).

Desde el punto de vista anatómico, aunque el funcionamiento normal del túbulo proximal es esencial para permitir la reabsorción apropiada de bicarbonato, el túbulo contorneado distal y en especial el conducto colector parecen ser los sitio principales de la nefrona en la alteración electrolítica y el transporte de protones tanto en el mantenimiento como en la recuperación de alcalosis metabólica (1, 20). El conducto colector es complejo anatómica y funcionalmente a lo largo de su longitud con respecto a sus células y segmentos, pero el sitio estimulado principalmente por la alcalosis hipoclorémica son las célula intercaladas tipo B en el segmento cortical. (1, 39) Durante el mantenimiento, la secreción de bicarbonato no se produce porque el Cl^- no está disponible para el intercambio con bicarbonato y la reabsorción de bicarbonato se mantiene distalmente en los segmentos medulares. Cuando se administra Cl^- se aumenta su concentración luminal, permitiendo que el bicarbonato se excrete rápidamente y se corrige la alcalosis

(1, 20, 39). En este periodo de corrección el aumento del Cl^- disminuye la reabsorción de bicarbonato, permitiendo su eliminación y se disminuye la eliminación de K^+ en el túbulo distal (19).

1.2.2 Según el modelo de iones fuertes

Desde el abordaje de diferencia de iones fuertes se han desarrollado dos enfoques que corresponden al modelo de iones fuertes de Stewart y el modelo simplificado de iones fuertes de Constable (3); dichos modelos postulan que por medio de tres variables independientes (SID, pCO2 y A_{TOT}) se determina el pH del plasma; permitiendo identificar 6 desórdenes ácido-base en los pacientes tanto humanos como animales; como se mencionó anteriormente (3, 4, 5, 6, 44)

Hay tres mecanismos mediante los cuales el SID puede aumentar, dando lugar a la alcalosis metabólica: aumento en la $[Na^+]$, disminución en la $[Cl^-]$, o disminución en el agua libre del plasma, que se produce comúnmente en la deshidratación. (5, 6, 11) Los cationes fuertes diferentes al Na^+ están estrictamente regulados y los cambios de una magnitud que puedan afectar el SID clínicamente o no son compatibles con la vida o no se producen. Por el contrario, el Cl^- es el único anión fuerte presente en concentración suficiente para causar un aumento en SID cuando su concentración se reduce (4, 5, 6, 7, 11).

En consecuencia la disminución en la $[Cl^-]$ puede aumentar el SID y es llamada alcalosis hipoclorémica. La disminución primaria en la $[Cl^-]$ no está relacionada con aumentos en el contenido de agua del plasma, estos se reconocen por la presencia de una baja concentración de Cl^-. (5, 6) La alcalosis hipoclorémica puede ser causada por una pérdida excesiva de Cl^- o por la administración de sustancias que contienen más Na^+ que

Cl^- en comparación con la composición normal de FEC. La pérdida excesiva de Cl^- puede ocurrir en la orina después de la administración de diuréticos como por ejemplo la furosemida o en casos de vómito u obstrucciones de intestino delgado anterior como ya se explicó anteriormente donde hay pérdida de líquido con un bajo o negativo SID. (5, 6, 11)

Como se explicó con el anterior abordaje de H-H el riñón es el órgano más importante en la regulación del estado ácido-base, ya que este puede alterar las concentraciones de iones en el plasma a través de la absorción y excreción de estos en el filtrado glomerular.(11, 22) En los últimos años se ha intentado establecer una relación entre la teoría de los iones fuertes y la orina, sin embargo solo hasta el 2009 Constable y colaboradores generan la siguiente formula de electroneutralidad para la orina: (9)

$$-(SID - k) = TA + NH_4^+ - HCO_3^-$$

Donde SID corresponde a la sumatoria de aniones completamente disociados menos la sumatoria de cationes completamente disociados, en un pH fisiológico entre 4,7 y 8,7 y *k* es el SID cuando el pH es 7,4, TA es la acidez titulable, NH_4^+ amonio urinario y HCO_3^- el bicarbonato urinario (9).

Cuando se relaciona el pH urinario y la diferencia de iones fuertes en la orina la ecuación que se describe indica que cuando el rango de pH se encuentra entre 5,9 y 8 este depende de cuatro variables independientes que son el SID, NH4+, pCO_2 y PO_4^+ y tres constantes K_a, K_1 y S; esta ecuación puede ser aplicada a la orina de cualquier mamífero y muestra que el bicarbonato no afecta el pH en la orina ya que este es una variable dependiente al igual que a nivel plasmático (9).

Constable y colaboradores en 2009 proponen que la presencia de orina ácida en bovinos enfermos se podría relacionar con una deficiencia en el consumo de K^+;

adicionalmente proponen que las concentraciones de K^+ tiene un efecto marcado en la producción de orina alcalina, por lo tanto su disminución resultaría en la generación de orina ácida, hipótesis que explicaría el fenómeno de aciduria paradójica en pacientes con alcalosis metabólica hipoclorémica desde el punto de vista de la diferencia de iones fuertes (9).

En la actualidad no existe ningún estudio experimental que explique el mecanismo mediante el cual el riñón controla la alcalosis metabólica hipoclorémica, por lo tanto a través de esta teoría se abre la posibilidad de realizar nuevos estudios que permitan dilucidar los mecanismos fisiopatológicos de control renal de la alcalosis metabólica hipoclorémica.

1.3 Planteamiento del problema

En el año de 1961 Spersen y colaboradores describen en bovinos con deslazamiento abomasal el estado de alcalosis metabólica, estudios posteriores la asocian a estados de hipocloremia y al realizar estudios experimentales se detecta que esta se desarrolla después de pocas horas de inducción del desplazamiento abomasal (30); en el año de 1975 Gingerich y colaboradores describen por primera vez el fenómeno de aciduria paradójica en bovinos con alcalosis metabólica, sin tener para este momento una explicación a dicho fenómeno (21, 30).

Solo hasta el año de 1990 Lunn y colaboradores desarrollan el único estudio reportado en la literatura sobre un modelo experimental en ovejas con flujo abomasal que desarrollan alcalosis metabólica hipoclorémica y aciduria paradójica, la interpretación de las alteraciones en este modelo experimental se basó en el abordaje tradicional de H-H, evaluando la excreción neta de ácido y electrolitos (28, 29); en este estudio se encuentra una excreción reducida de Na^+, Cl^- y K^+ además de una alta excreción neta ácida, atribuyendo el fenómeno únicamente a la excreción reducida de Na^+ aun en presencia de una reducción de la excreción de Cl^-, dicha conclusión no es del todo clara y genera cuestionamientos ya que contrasta con las interpretaciones previas en otras especies

donde atribuyen este fenómeno de aciduria paradójica a la excreción reducida de Cl^- y K^+ (28, 29).

Paralelo al modelo tradicional de abordaje del estado ácido-base de H-H, en la actualidad ha cobrado gran importancia el modelo de diferencia de iones fuertes SID (por sus siglas en ingles) de Stewart, ya que este propone los mecanismos iónicos que explican las alteraciones del estado ácido-base, y permite explicar fisiopatológicamente dichas anormalidades (5, 27). Al ser relativamente nuevo este abordaje, no hay estudios que lo usen para estudiar el fenómeno de aciduria paradójica; sin embargo Constable y colaboradores en el año 2009 aplicaron el modelo de Stewart en la orina de bovinos dando una nueva herramienta para explicar el fenómeno de aciduria paradójica en rumiantes (5, 7, 9).

Por lo tanto el presente estudio permitirá evaluar el modelo de diferencia de iones fuertes en sujetos experimentales con alcalosis metabólica hipoclorémica inducida por la pérdida masiva de flujo abomasal tanto a nivel plasmático como urinario y a través de este tratar de corroborar los planteamientos teóricos de la aplicación de esta nueva teoría en sujetos con dicho estado ácido-base.

1.4 Objetivos

Aplicar la teoría de iones fuertes en 7 ovinos con pérdida masiva de flujo abomasal, que desarrollen alcalosis metabólica hipoclorémica y aciduria paradójica, y con base en ello intentar determinar los mecanismos fisiopatológicos que explica dicha alteración ácido-base según el modelo mencionado.

1.4.1 Objetivos específicos

- Correlacionar el pH medido y calculado a través de la teoría de iones fuerte en ovinos con alcalosis metabólica hipoclorémica a nivel plasmático.
- Aplicar del modelo de Diferencia de Iones Fuertes en plasma y con base a este identificar los mecanismos por los cuales ocurren los cambios en el pH plasmático en ovejas con alcalosis metabólica hipoclorémica.
- Correlacionar el pH medido y calculado a través de la teoría de iones fuerte en ovinos con alcalosis metabólica hipoclorémica a nivel urinario.
- Emplear del modelo de Diferencia de Iones Fuertes en orina con el fin de identificar los mecanismos por los cuales ocurren los cambios en el pH urinario en ovejas con alcalosis metabólica hipoclorémica y aciduria paradójica.
- Determinar la correlación entre la excreción neta de ácido y el SID urinario.

1.5 Bibliografía

1. Anderson R y Pickering E. Some aspects of the renal excretion of bicarbonate in the cow. Procced Physiol. 1962. July 31-32.
2. Anstey C. Comparison of three strong ion models used for quantifying the acid-base status of humans plasma with special emphasis on the plasma weak acids. J Appl Physiol. 2005. 98: 2119-2125.
3. Constable P. A simplified strong ion model for acid-base equilibria: application to horse plasma. J Appl Physiol. 1997. 83: 297-311.
4. Constable P, Hinchcliff K y Muir W. Comparison of anion gap and strong ion gap as predictors of unmeasured strong ion concentration in plasma and serum from horses. Am J Vet Res. 1998. 59: 881-887.
5. Constable P. Clinical assessment of acid-base status: strong ion difference theory. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 1999. 15:447-471.
6. Constable P. Clinical assesment of acid-base status: comparison of the Henderson-Hasselbalch and strong ion approaches. Vet Clin Path. 2000. 29: 115-128.

7. Constable P. Calculation of variables describing plasma nonvolatile weak acids for use in the strong ion approach to acid base balance in cattle. Am J Vet Res. 2002. 63: 482-490.
8. Constable P. Fluid an electrolyte therapy in ruminants. Vet Clin North Am Food Anim. 2003. 19: 557-597.
9. Constable P, Gelfert C, Furll M, Staufenbel R, Staempfli H. Application of strong ion difference theory to urine and relationship between urine pH and net acid excretion in cattle. Am J Vet Res. 2009. 70: 915-925.
10. Constable P. Acid-Base Assessment: When and How To Apply the Henderson-Hasselbalch Equation and Strong Ion Difference Theory. Vet Clin North Am Food Anim. 2014. 30:295-316.
11. DiBartola S. Terapéutica de líquidos en pequeños especies. Mexico, D.F: Ediciones McGraw-Hill. 2002.
12. Edwards S. Pathophysiology of acid base balance: The theory practice relationship. Intensive Crit Care Nurs. 2008. 24:28-40
13. Fencl V y Rossing T. Acid-base disorders in critical care medicine. Ann Rev Med. 1989. 40: 17-29.
14. Fencl V y Leith D. Stewart`s quantitative acid base chemistry: application in biology and medicine. Respiration Physiology. 1993. 91: 1-16.
15. Fencl V, Jabor A, Kazda A y Figge J. Dignosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med. 2000. 162:2246-2251.
16. Figge J, Rossing T y Fencl V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. J Lab Clin Med. 1991. 117: 453-467.
17. Figge J, Mydosh T y Fencl V. Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. J Lab Clin Med. 1992. 120:713-719.
18. Foy D y Morais H. Metabolic alkalosis: A quick reference. Vet Clin North Am Small Anim. 2008. 38:435-438.
19. Fubini S, Smith D, Grohn Y, Levine S y Devel D. Replacement of chloride deficit by use of 1.8% NaCl to correct experimentally induced hyochloremic metabolic alkalosis in sheep. Am J Vet Res. 1991. 52: 1898-1907.
20. Galla J. Metabolic Alkalosis. J Am Soc Nephrol. 2000. 11: 369 – 375.
21. Gingerich D y Murdick P. Paradoxic aciduria in bovine metabolic alkalosis. J Am Vet Med Assoc. 1975. 166: 227-230.

22. Guyton A y Hall J. Textbook of medical physiology. Philadelphia: Ediciones Elsevier. 2011.
23. Haskins S. An overview of acid base physiology. J Am Vet Med Assoc.1977. 170: 423-428.
24. Henderson L. The regulation of neutrality in the animal body. Science. 1912. 950: 389-395.
25. Kaneko J, Harvey J y Bruss. Clinical biochemistry of domestic animals. Ed Hardcover. Quinta edición. 1997. 441- 517.
26. Kellum J, Kramer D y Pinski M. Strong ion gap: A Metholdology for Exploring unexpleined anions. J Crit Care. 1995. 10: 51-55.
27. Kellum J y Elbers P. Stewart's textbook of acid base. Amsterdam: Ediciones Lulu.com. 2009.
28. Lunn P, McGuirk S, Smith D y MacWilliams P. Renal net acid and electrolyte excretion in an experimental modelo of hypochloremic metabolic alkalosis in sheep. Am J Vet Res. 1990. 51: 1723-1731.
29. Lunn P, McGuirk S. Renal regulation of electrolyte and acid-base balance in rumiants. Vet Clin North Am Fodd Anim Pract. 1990. 6: 1-29.
30. McGuirk S y Butler D. Metabolic alkalosis with paradoxic aciduria in cattle. J Am Vet Med Assoc. 1980. 177: 551-554.
31. Mitchell R y Singer M. Respiration and cerebral fluid pH in metabolic acidosis and alkalosis in humans. J Appl Physiol. 1965. 20:905-911.
32. Morais H, BachJ y DiBartola S. Metabolic Acid-Base Disorders in the Critical Care Unit. Vet Clin Small Anim. 2008. 38:559–574.
33. Narins R y Emmett M. Simple and mixed acid Base disorders: a practical approach. Medicine.1980. 50: 161-187.
34. Papadopoulos P, Raptopoulos D, Dessiris A y Tsinopoulos G. Experimental intestinal obstruction in cattle part I: Changes in the clinical picture. Zbl. Vet. Med. A. 1985. 32: 264-275.
35. Papadopoulos P, Raptopoulos D, Dessiris A y Tsinopoulos G. Experimental intestinal obstruction in cattle part II: Changes in blood. Urine and rumen content chemistry. Zbl. Vet. Med. A. 1985. 32: 276-288.
36. Philipson A y Holl L. Scientific foundations of veterinary medicine. 1980. 112-125.
37. Rose B y Post T. Electrólitos y equilibrio ácido-base. Madrid: Ediciones Marbán. 2007..

38. Schück O y Matoušovic K. Relation between ph and the strong ion difference (SID) in body fluids. Biomed Papers. 2005. 149:69-73.
39. Seldin D y Rector F. The generation and maintenance of metabolic alkalosis. Kidney Int. 1972. 1: 306 – 321.
40. Singer R y Hastings B. An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid base balance of human blood. Medicine. 1948. 223-242.
41. Smith D, Lunn P, Robinson G, y McGuirk S. Experimental model of hypochloremic metabolic alkalosis caused by diversion of abomasal outflow in sheep. Am J Vet Res. 1990. 51: 1715-1722.
42. Smith L y Thier S. Fisiopatología: principios biológicos de la enfermedad. Editorial medica Panamericana. 1988.
43. Soifer J y Kim H. Approach to Metabolic Alkalosis. Emerg Med Clin N Am. 2014. 32: 453–463.
44. Stewart P. Modern quantitative acid-base chemistry. Can J Physiol Pharmacol. 1983. 61: 1444-1461.
45. Story D. Bench-to-bedside review: a brief history of clinical acid-base. Critical Care. 2004. 8: 253-258.
46. Story D, Morimatsu H y Bellomo R. Strong ions, weak acids and base excess: a simplified Fencl-Stewart approach to clinical acid±base disorders. Br J Aneasth. 2004. 92:54-60.
47. VanSlike D. Factors affecting the distribution of electrolytes, Waters and gases in the animal body. Monographs Experimental Biology. 1926.
48. VanSlike K y Evans E. The paradox of aciduria in presence of alkalosis caused by hypocloremia. Ann Surg. 1947. 26: 545- 567.
49. Ward J, Smith D, Fubini S y Gröhn Y. Comparison of 0.9, 3.6 y 7.2% NaCl for correction of experimentally induced hypochloremic, hipokalemic metabolic alkalosis in sheep. Am J Vet Res. 1993. 54: 1160-1169.
50. Westenfelder C y Nascimento L. Respiratory acidosis and alkalosis. Seminars in Nephrology. 1981. 1: 220-230.
51. Whittier W y Rutecki W. Primer on clinical acid base problem solving. DM. 2004. 122-162.
52. http://issuu.com/acidbase/docs/htuab

2 Capítulo 2

APLICACIÓN DE LA TEORÍA DE IONES FUERTES EN OVINOS CON ALCALOSIS METABÓLICA HIPOCLORÉMICA: El papel del SID en el Cálculo del pH sanguíneo

2.1 Resumen

El modelo de diferencia de iones fuertes ha sido probado en diferentes especies animales demostrando ser altamente sensible para predecir el pH a través de la aplicación de las formulas polinomiales que lo describen; en rumiantes ha sido aplicado en pacientes clínicamente estables y en condiciones de acidosis metabólica, sin embargo la alcalosis metabólica hipoclorémica no ha sido estudiada bajo este modelo de interpretación del estado ácido-base; por lo tanto el objetivo del presente estudio es determinar la correlación del pH medido y calculado en ovinos con alcalosis metabólica hipoclorémica, adicionalmente determinar cuál de los SID rutinariamente calculados es más efectivo para el cálculo de dicho pH.

El presente estudio aplicó el modelo de diferencia de iones fuertes simplificado en 7 ovinos con reflujo abomasal inducido por la implantación de una cánula duodenal, estos

animales entraron dentro de un protocolo de control e inducción de la alcalosis metabólica durante el cual se midieron diferentes variables a nivel plasmático (gases sanguíneos, electrolitos, proteínas totales y albumina) con el fin de utilizar la teoría de la diferencia iones fuertes simplificada y demostrar la correlación entre el pH medido y calculado en sujetos experimentales con alcalosis metabólica hipoclorémica.

Al realizar los cálculos de las correlaciones estadísticas entre el pH medido y calculado, se encontró que el uso del SID efectivo en sujetos experimentales con alcalosis metabólica hipoclorémica se correlaciona fuertemente (0,972 ($p \leq 0,01$)) durante la inducción y (0,834 ($p \leq 0,01$)) durante el control; mientras que el solo uso del SID aparente no genera ningún tipo de correlación con el pH medido.

Se puede concluir que en sujetos con alcalosis metabólica hipoclorémica donde se aplica la teoría de diferencia de iones fuertes simplificada existe una alta correlación entre el pH medido y el pH calculado a partir del SID efectivo, sugiriendo que el SID efectivo puede llegar a mejorar el cálculo del pH y de esta manera el potencial de predicción de la formula polinomial del modelo simplificado.

2.2 Introducción

El abordaje del estado ácido-base tradicionalmente se ha realizado a partir de la interpretación dada por Henderson - Hasselbalch (H-H); sin embargo, actualmente ha cobrado gran importancia la interpretación a partir del modelo de Iones Fuertes (SID), tanto el modelo original de Stewart y el modelo simplificado (10, 13, 21, 25, 38); dichos sistemas de interpretación del estado ácido-base difieren en el modo de elucidación de las variables que determinan el pH a nivel plasmático y de las explicaciones fisiopatológicas en las diferentes alteraciones de este sistema (2, 5, 8, 10, 33, 38).

Según el modelo de H-H las variables determinantes del pH a nivel plasmático son la P_{CO2} y el HCO_3 (10, 21, 40), sin embargo desde 1948 Singer y Hastings proponen que el pH puede ser determinado por dos variables la P_{CO2} y la carga neta de los iones fuertes (35), que es equivalente a la diferencia de iones fuertes (SID) y posteriormente Stewart en 1983 plantea que son tres las variables que determinan el pH; en primer lugar la concentración plasmática total de ácidos débiles no volátiles ($[A_{TOT}]$), segundo el SID y tercero la P_{CO2} (25, 38, 42).

Aplicando las ecuaciones para la conservación de la carga, conservación de la masa y para las reacciones en equilibrio de disociación, Stewart desarrolla una ecuación polinomial que relaciona la concentración plasmática de H^+ con tres variables independientes (P_{CO2}, $[A_{TOT}]$ y SID) y cinco constantes (K_a, K'_W, K'_3, K'_1 y S_{CO2}) (25, 38, 42); sin embargo este modelo de abordaje no ha sido ampliamente aceptado ya que no provee un sistema fácil para la realización de los cálculos y es un modelo especie especifico ya que para cada especie animal existen valores propios de cada variable haciendo mas dispendiosa su implementación a nivel clínico. Por otra parte, el modelo simplificado provee un método mas sencillo, con menos constantes y manteniendo la capacidad de interpretación de cada uno de los desórdenes ácido-base igual que el planteado por Stewart (3, 5, 6, 42).

Como se mencionó anteriormente cada una de las variables que determinan la concentración de H^+ a nivel plasmático es especie específico; pero de las tres la más difícil de determinar es la concentración de los ácidos débiles no volátiles (albúmina, globulina y fosfatos inorgánicos) ya que estos no se encuentran completamente disociados a pH normal, y también la constante de disociación de estos ácidos débiles (K_a) (7, 8, 9), la cual es dependiente principalmente de los grupos de aminoácidos que componen la albumina de cada especie. En el caso de rumiantes, Constable (2002) realizó un estudio que le permitió determinar en los bovinos bajo condiciones fisiológicas normales que el valor para el A_{TOT} corresponde a 25 mM/L y la K_a a $0{,}87 \times 10^{-7}$ equivalente a un pK_a de 7,06 (7).

A pesar de que el modelo de iones fuertes proporciona una interpretación más holística en relación a los desórdenes ácido-base, algunas limitaciones han sido identificadas; la principal de ellas corresponde a la obtención de valores exactos de la concentración de SID, ya que esto requiere la medición de todos los iones fuertes en plasma, lo que es casi imposible (4, 14, 16, 23); por lo tanto, lo que usualmente se realiza es la estimación de este valor a través de la determinación de la concentración de los iones rutinariamente medidos como Na^+, K^+, Cl^- y Lactato, sin embargo algunos autores también incluyen cationes como el Ca^{2+} y Mg^{2+}; por lo tanto en la literatura se pueden encontrar diversas fórmulas para el cálculos de la diferencia de iones fuertes, ninguna de ellas ha sido probada para determinar cuál es más apropiada en la determinación del pH calculado a través de este sistema, por lo tanto podemos encontrar en los diversos artículos fórmulas distintas, todas estas posiblemente validas; de estas las más importantes formas son (5, 7, 40):

- $SID_{3a}: Na^+ + K^+ - Cl^-$
- $SID_{5a}: Na^+ + K^+ - Cl^- - Lactato^-$
- $SID_{7a}: Na^+ + K^+ + Ca^+ + Mg^+ - Cl^- - Lactato^-$

Por otra parte el cálculo de la diferencia de iones fuertes puede llegar a ser más aproximado a la realidad si se incluyen todos los componentes que contribuyen a su determinación (4, 15, 16); en 1992, Figge y colaboradores plantean que algunos aniones que se encuentran presentes en el plasma (XA) y que no son rutinariamente medidos (lactato, cetoácidos, salicilato, sulfato y otros), se encuentran completamente disociados en el plasma y se pueden considerar también como determinantes del SID; la suma de estos iones más los rutinariamente medidos se conoce como SID efectivo (SID_e) y se calcularía de la siguiente manera (12, 14, 16, 23):

$$SID_e = 1000 * 2{,}46E\text{-}11 * P_{CO''} / (10^{-pH}) + [Alb] * (0{,}123 * pH - 0{,}631) + [PO_4] * (0{,}309 * pH - 0{,}469) \quad (16)$$

La aplicación del SID_e en la determinación de los cálculos del pH no ha sido ampliamente utilizado; Trefz et al (2015) encontraron que existe una alta y excelente correlacion entre SID efectivo y el pH calculado y el medido en terneros con diarrea que desarrollan acidosis metabólica; siendo este el único estudio conocido hasta el momento. Donde se realiza la aplicación de este parámetro en condiciones patológicas (40). Abriendo la posibilidad de aplicarlo en otras condiciones y buscando cuál de los mecanismos del cálculo del SID es más apropiado para la determinación del pH calculado cuando se aplica el modelo de diferencia de iones fuertes.

El modelo ya mencionado de diferencia de iones fuertes ha sido probado en diferentes especies animales demostrando ser altamente sensible para predecir el pH a través de los cálculos realizados (3, 7); esto quiere decir que existe una alta correlación entre los pH medidos y los calculados a partir de las formulas planteadas por este modelo; sin embargo son pocos los estudios que aplican el modelo en condiciones patológicas, lo cual abre un campo de estudio para la aplicación de este modelo en diferentes condiciones de enfermedad (40).

En relación a lo mencionado, la alcalosis metabólica hipoclorémica ha sido ampliamente estudiada desde la concepción del modelo de H-H (11, 17, 19, 29, 34, 37); sin embargo no se encuentran estudios en la literatura que aborden esta condición patológica desde el modelo de diferencia de iones fuertes, por lo anterior sería de gran aporte a la literatura estudios que aborden esta condición desde el relativamente nuevo concepto de interpretación de estado ácido-base, iniciando por la correlación entre el pH medido y calculado a partir de las variables determinantes (7).

Por lo anteriormente mencionado, el objetivo del presente estudio fué determinar la correlación del pH medido y calculado, usando el modelo de diferencia de iones fuertes simplificado en ovinos con alcalosis metabólica hipoclorémica inducida por la colocación de una cánula duodenal, adicionalmente determinar cuál de los SID rutinariamente

calculados es más efectivo para el cálculo de dicho pH y si el SID efectivo mejora dicha correlación.

2.3 Materiales y métodos

2.3.1 Sujetos experimentales

Un total de 8 ovinos, de raza criolla, hembras, con edades entre los 2 y 6 años, pesos entre 25 y 45 Kg fueron usadas en el experimento. Los animales fueron mantenidos en la clínica de Grandes Animales de la Universidad Nacional de Colombia, donde recibieron supervisión veterinaria continúa. Fueron alimentadas con pasto Kikuyo a voluntad, agua a voluntad y suplementadas con sal mineralizada para ovinos 40 gramos por animal.

Cada uno de los sujetos experimentales fue sometido a la implantación de una cánula duodenal en forma de T construida a base de Nylon quirúrgico la cual consta de dos tapones uno de los cuales permite el paso normal del flujo abomasal y otro que genera bloqueo completo del flujo para la producción de la alcalosis metabólica hipoclorémica. La cánula fue colocada por medio de laparotomía exploratoria por flanco derecho en el duodeno proximal y adicionalmente se realizó la exteriorización de la arteria carótida (20); el periodo de recuperación posquirúrgico duro en promedio 14 días, hasta que los sujetos fueron considerados normales.

Los animales fueron mantenidos en el estudio bajo monitoreo médico veterinario las 24 horas del día con el fin de identificar alteraciones patológicas hasta que la condición de aciduria paradójica se reprodujo o cuando las condiciones fisiológicas de cada uno de los sujetos se deterioró; en ese momento se decidió la realización de la eutanasia, la cual se

efectuó con pentobarbital sódico vía endovenosa previa tranquilización con xilazine, por un médico veterinario.

2.3.2 Periodo experimental

Inicialmente se suspendió la administración de sal mineralizada una semana antes del inicio de la fase experimental, el periodo experimental se dividió en dos etapas: la primera etapa correspondió al control y se realizó por 48 horas, durante este periodo de tiempo se realizo toma de muestras cada 12 horas para las variables en la sangre; la segunda etapa correspondió a la apertura de la cánula y la inducción de la alcalosis metabólica hipoclorémica, durante esta etapa se tomaron muestras para las variables sanguíneas cada 12 horas. Se suspendió la toma de muestras cuando el sujeto experimental desarrolló aciduria o cuando la condición física se deterioró.

2.3.3 Toma de Muetras

Para los gases sanguíneos se tomaron muestras de la arteria carótida derecha que se exteriorizo durante la cirugía, las muestras fueron tomadas en condición anaerobia, con jeringas para gases sanguíneos de 1CC, aguja calibre 23 de presentación comercial (BD VACUTAINER®), las muestras fueron procesadas durante las siguientes dos horas y se almacenaron en un termo con hielo y agua máximo dos horas como recomienda la literatura (24); para la medición de electrolitos y química sanguínea se tomaron muestras de sangre venosa de la vena yugular izquierda previa desinfección con alcohol antiséptico en tubos tapa amarilla con gel separador (BD VACUTAINER®), se centrifugó a 3000 RPM durante 15 minutos, se separó el plasma y se procesó en las siguientes 4 horas, el plasma restante se almacenó en tubos para criopreservación de 2 mL y se congelaron a -70 ºC en caso de necesitarse repetir algún procedimiento.

2.3.4 Procesamiento de muestras

Los gases sanguíneos fueron procesados en analizador portátil ya validado para el procesamiento de muestras en ovinos (i-STAT, Abbott Laboratories), las muestra fueron procesadas usando cartuchos desechables que mide pH, P_{CO2}, P_{O2}, HCO_3, BE, T_{CO2}, S_{O2} y Lactato (Cg4+ disponsable cartrige, Abbott Laboratories) todos estos valores correspondientes a sangre arterial (32); el Na^+, K^+ y Cl^- fueron medidos en equipo automático de electrodo de ion selectivo (iQ-E60-3s, Inter Bio-Lab) el cual fue calibrado cada día de medición previo a su uso según indicaciones del fabricante; el Ca^{2+}, Mg^{2+}, Albúmina y Fosfatos se realizaron en equipo de espectofotometría (UV-160A, Chimadzu) usando reactivos comerciales específicos para cada uno (ALBUMIN, PHOSPHORUS-UV, CALCIUM-oC v/v Y MAGNESIUM, SPINREACT, S.A/S.A.U.).

El presente estudio se basó en el modelo de iones fuertes simplificado publicado por Constable en 1997; según el cual el pH plasmático es dependiente de tres variables (P_{CO2}, SID, A_{TOT}) y tres constantes (K_a, K'_1, S_{CO2}) (3):

- P_{CO2}: presión parcial de CO_2 en el plasma del paciente, esta es medida directamente.
- $SID_{aparente}$: diferencia de iones fuertes completamente disociados en el plasma y se puede calcular de la siguiente manera (3, 7, 40):
    - SID_{7a}: Na + K +Ca + Mg - Cl - Lactato
- A_{TOT}: K_a* Alb (7)
- K_a: constante de disociación de los ácidos débiles no volátiles que según Constable en 2002 corresponde a $0{,}87 \times 10^{-7}$ en el caso de los rumiantes, dicha constante fue encontrada para bovinos y no existe un reporte en el caso de ovinos por lo tanto se decide usar esta (7).
- K'_1: corresponde a la constante de disociación del ácido carbónico y corresponde a (3)
- S_{CO2}: corresponde a la solubilidad del CO_2 en el plasma (3).

Aplicando las anteriores contantes y variables el pH plasmático puede ser calculado según el modelo simplificado de diferencia de iones fuertes, el cual facilita la aplicación de la fórmula de la siguiente manera aplicando la ecuación en Excel:

$$pH_{Calculado} = pK'_1 + \log ((([SID] - K_a [A_{TOT}] / (K_a + 10^{-pH})) / S_{CO2} * P_{CO2}) \quad (3)$$

Por otra parte el SID efectivo puede ser calculado basados en la formula reportada en la introducción o también según Figge y colaboradores en 1992 de la siguiente manera:

$$SID_e = 1000 * 2{,}46E\text{-}11 * P_{CO''} / (10^{-pH}) + [Alb] * (0{,}123 * pH - 0{,}631) + [PO_4] * (0{,}309 * pH - 0{,}469) \quad (16)$$

Para el presente estudio el $pH_{Calculado}$ se realizó a partir del SID aparente descrito anteriormente y el SID efectivo y con base a estas dos variables se realizó el análisis estadístico de correlación entre los pH calculados y el medido, no se probaron los otros SID ya que no mostraron una aparente relación con el pH y sus valores eran muy dispersos, lo que hacía suponer que no existiría correlación entre el pH calculado y medido al momento de aplicarlos.

2.3.5 Análisis estadístico

Para el presente estudio se realizó inicialmente un análisis de tipo descriptivo usando promedios para evaluar el comportamiento del pH plasmático medido y calculado a partir del SID, tanto aparente como efectivo a través del tiempo; durante las fase experimentales de control y de inducción de la alcalosis metabólica hipoclorémica,

apoyándonos en gráficos de cajas para determinar el grado de dispersión de los valores durante estas fases.

La determinación de la relación existente entre el pH medido y el pH calculado a partir del SID_e y SID_{7a} se realizó a través de una matriz Kendall`s Laub de correlaciones con el 99% de confianza ($p \leq 0.01$); realizando el cálculo por separado para los tiempos de control y de inducción durante la alcalosis metabólica hipoclorémica, esta matriz muestra el coeficiente de correlación no paramétrico entre los tres diferentes pH.

El presente estudio experimental se rige bajo las normas estipuladas en la ley 84 de 1989 y la resolución 8430 de 1993 de la Republica de Colombia; adicional está aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, según acta de evaluación número 83 del 21 de junio de 2012.

2.4 Resultados

Se obtuvo registro solo en 7 sujetos experimentales ya que uno de los ovinos presentó peritonitis durante la fase de recuperación posterior a la cirugía y fue excluido del estudio. Los registros obtenidos durante toda la fase experimental de control y de inducción de la alcalosis metabólica consistieron de 103 datos, de los cuales 44 fueron del periodo de control y 59 del de inducción. Se registraron 16 datos más en el periodo experimental de control debido a que en tres de los sujetos experimentales presentaron problemas en la apertura adecuada de la cánula al momento de la inducción y no hubo perdida del contenido abomasal, estos datos se consideraron de control y en total para estos sujetos experimentales se obtuvieron datos durante 5 días de control.

Para efectos del presente capitulo solo se mostraran los resultados del pH y no se tendrá en cuenta el comportamiento de los electrolitos y el SID durante las fases experimentales, este tema será tratado en otro capítulo.

Todos los sujetos experimentales mostraron un aumento considerable en el pH plasmático después del periodo de control durante la fase de inducción, mostrando un evidente desarrollo de la alcalosis metabólica hipoclorémica como se muestra en la Tabla 2.1. Al hacer el análisis a través del tiempo sé muestra la secuencia en los días de control y en los días de inducción, para las 3 variables de pH se puede observar que en los días de control los promedios tienen un comportamiento estable y no presentan ninguna tendencia; mientras que para los tiempos de inducción, los cuales llegaron hasta el día 7 se presenta una tendencia creciente en los niveles de pH, esto se puede apreciar en el Gráfico 2.1; donde las barras azules representan el pH promedio medido, las barras rojas representan el pH calculado a partir del SID_e y las barras verdes el pH calculado a partir del SID_{7a}.

PROMEDIO DE PH MEDIDO Y CALCULADO A PARTIR DE SID EFECTIVO Y APARENTE DURANTE LAS FASES DE CONTROL Y EXPOSICIÓN

FASE	PROMEDIO pH MEDIDO	σ	PROMEDIO pH CALCULADO(SIDe)	σ	PROMEDIO pH CALCULADO (SID_{7a})	σ
DIA 1 C	7,546	0,066	7,493	0,088	7,614	0,064
DIA 2 C	7,509	0,092	7,424	0,137	7,640	0,119
DIA 3 C	7,510	0,032	7,441	0,047	7,590	0,109
DIA 4 C	7,532	0,034	7,472	0,048	7,633	0,075
DIA 5 C	7,548	0,033	7,484	0,052	7,608	0,018
DIA 1 I	7,599	0,089	7,563	0,118	7,606	0,070
DIA 2 I	7,648	0,150	7,614	0,229	7,676	0,053
DIA 3 I	7,692	0,078	7,682	0,097	7,653	0,045
DIA 4 I	7,734	0,066	7,730	0,077	7,664	0,023
DIA 5 I	7,785	0,035	7,792	0,036	7,687	0,020
DIA 6 I	7,798	0,049	7,802	0,054	7,726	0,054
DIA 7 I	7,810	0,127	7,813	0,138	7,780	0,014

Tabla 2.1: tabla de promedios de pH tanto medido como calculado a partir del SID_e y el SID_{7a}, donde se muestra el comportamiento de los pHs a través de las faces experimentales de control e inducción de la alcalosis metabólica, es evidente el aumento en los valores del pH a partir del inicio del la fase de inducción

COMPORTAMIENTO DEL pH Y CALCULADO A PARTIR DEL SID EFECTIVO Y APARENTE DURANTE LAS FASES EXPERIMENTALES

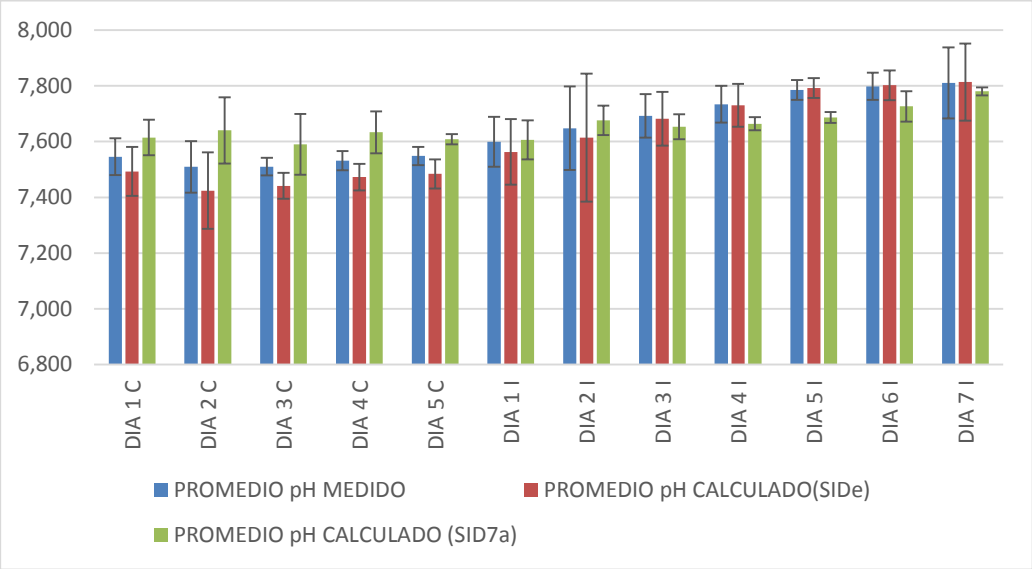


Grafico 2.1: la grafica muestra el comportamiento del promedio del pH tanto medido como calculado a partir de SID_e y el SID_{7a} y es evidente el aumento en los valores a partir de la fase de inducción, sin embargo este comportamiento descrito no es tan marcado en el caso del pH calculado a partir del SID_{7a}.

Para analizar los comportamientos en la dispersión de los datos del pH tanto medido como calculado (usando el SIDefectivo y y el SIDaparente, que llamaremos pH efectivo y pH aparente) se realizaron gráficos de cajas de cada uno de ellos; separando los tiempos

de control y de inducción, encontrando que existe un comportamiento muy similar entre el pH calculado a partir del SID_e (Grafico 2.3) y el medido (Grafico 2.2), ya que los dos gráficos se parecen bastante, es decir el pH medido y el pH calculado a partir del SID_e tienen un comportamiento muy similar; evidenciando una tendencia creciente durante el periodo de inducción de la alcalosis metabólica hipoclorémica descrita en los gráficos de barras, adicional a una concentración de los datos que se hace mas evidente durante los días 3 a 6 del periodo de inducción; por otra parte es evidente también el comportamiento homogéneo durante la fase de control y la concentración de los datos durante este periodo.

GRAFICO DE DISPERSIÓN DE DATOS PARA EL PH MEDIDO

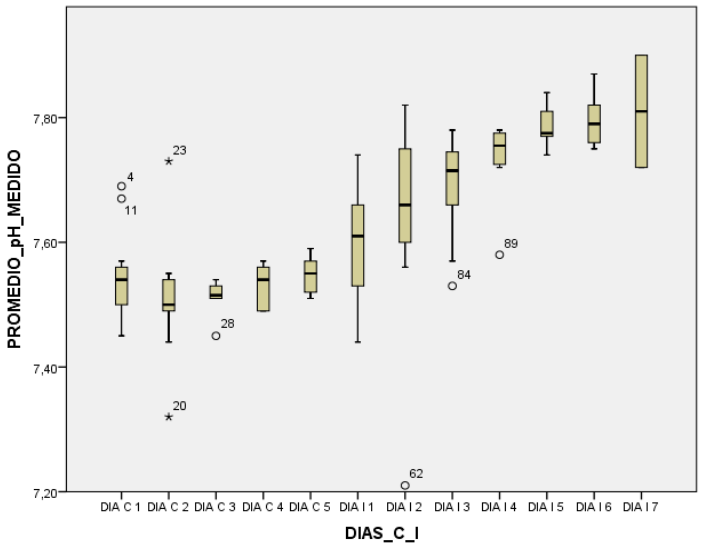


Grafico 2.2: grafico de dispersión de los promedios de pH medido durante la fase de control e inducción, donde se muestra la concentración de los datos sobre todo en la fase control y en los días 3 a 6 de la inducción.

GRAFICO DE DISPERSIÓN DE DATOS PARA EL PH CALCULADO A PARTIR DEL SID EFECTIVO

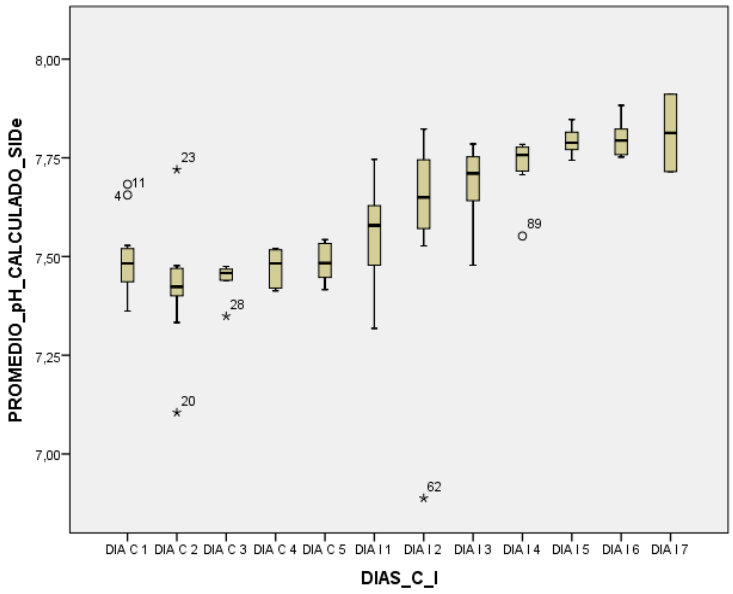


Grafico 2.3 grafico de dispersión de los promedios de pH calculado a partir del SID_e durante la fase de control e inducción, donde se muestra la concentración de los datos sobre todo en la fase control y en los días 3 a 6 de la inducción.

En contraste con lo anteriormente mencionado, el pH calculado a partir del SID_{7a} tiene un comportamiento completamente diferente ya que, primero no se observa la tendencia creciente tan marcada en los días de inducción y segundo sus niveles se parecen o son estadísticamente similares a los tiempos de control, lo anterior se puede concluir al comparar el periodo de inducción y control en el Grafico 2.4 donde ambas se traslapan en sus cuerpos, este traslape no se observa en los pH medido y pH calculado a partir del SID_e excepto en el día uno; adicionalmente hace mas evidente que su comportamiento no es como el descrito para el pH medido como se observa en el grafico de barras.

GRAFICO DE DISPERSIÓN DE DATOS PARA EL PH CALCULADO A PARTIR DEL SID APARENTE

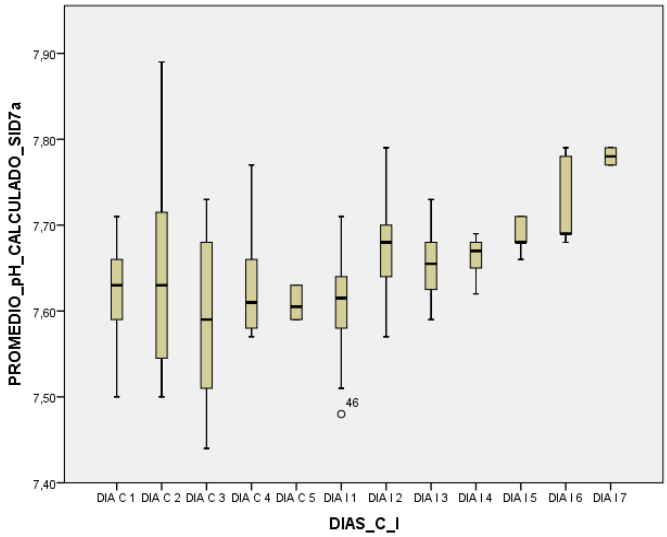


Grafico 2.4 grafico de dispersión de los promedios de pH calculado a partir del SID_{7a} durante la fase de control e inducción, donde se muestra la dispersión marcada de los datos y el cruce entre el control y la inducción mostrando que con este tipo de SID el pH calculado no presenta un comportamiento parecido al del pH medido .

Finalmente la matriz de correlación de Kendall`s Laub (Tabla 2.2) muestra que durante los tiempos de control el pH medido está altamente correlacionado con el pH calculado a partir del SID_e patrón que observamos en la similitud de los gráficos de cajas; mientras que el pH medido con el pH calculado a partir del SID_{7a}, y el pH calculado a partir del SID_{7a} con el pH calculado a partir del SID_e presentan un bajo valor de correlación, lo que significa que el pH calculado a partir del SID_{7a} no se correlaciona tan fuertemente con los otros dos, mientras que el pH medido y y el calculado a partir del SID_e si presentan una correlación significativamente alta con un valor de 0,834 ($p \leq 0.01$).

TABLA DE CORRELACIÓN KENDALL`S LAU_B DURANTE LA FASE DE CONTROL

Correlations[a]

			pH_MEDIDO__pH	pH_APARENTE__pH_A	pH_EFECTIVO__pH_E
Kendall's tau_b	pH_MEDIDO__pH	Correlation Coefficient	1,000	,246*	,834**
		Sig. (2-tailed)	.	,019	,000
		N	44	44	44
	pH_APARENTE__pH_A	Correlation Coefficient	,246*	1,000	,205*
		Sig. (2-tailed)	,019	.	,050
		N	44	44	44
	pH_EFECTIVO__pH_E	Correlation Coefficient	,834**	,205*	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	,050	.
		N	44	44	44

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

a. TIPO_DE_MEDIDA = C

Tabla 2.2 tabla de correlación de Kendall`s Lau_B en la fase de control entre los pH medido y calculado a partir del SID_{7a} y SID_e, donde es clara la alta correlación entre el pH medido y el calculado a partir del SID_e.

Este mismo comportamiento de correlación entre las variables de pH se repite en los tiempos de inducción de la alcalosis metabólica hipoclorémica, sólo que a diferencia de los tiempos de control estos últimos presentan valores más altos lo cual es coherente con la concentración alrededor de la media de las medidas del pH, fenómeno observado en los diagramas de cajas, de modo que durante la fase de inducción las variables son más correlacionadas; evidenciándose una correlación de 0,972 ($p \leq 0.01$) entre el pH medido y el calculado a partir del SID_e, como se muestra en la Tabla 2.3.

TABLA DE CORRELACIÓN KENDALL`S LAU_B DURANTE LA FASE DE INDUCCIÓN

Correlations[a]

			pH_MEDIDO__pH	pH_APARENTE__pH_A	pH_EFECTIVO__pH_E
Kendall's tau_b	pH_MEDIDO__pH	Correlation Coefficient	1,000	,459**	,972**
		Sig. (2-tailed)	.	,000	,000
		N	61	61	61
	pH_APARENTE__pH_A	Correlation Coefficient	,459**	1,000	,458**
		Sig. (2-tailed)	,000	.	,000
		N	61	61	61
	pH_EFECTIVO__pH_E	Correlation Coefficient	,972**	,458**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	,000	.
		N	61	61	61

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

a. TIPO_DE_MEDIDA = E

Tabla 2.3: tabla de correlación de Kendall`s Lau_B en la fase de control entre los pH medido y calculado a partir del SID_{7a} y SID_e, donde es clara la alta correlación entre el pH medido y el calculado a partir del SID_e.

2.5 Discusión

El hecho de que se haya extendido la fase de control en tres de los sujetos experimentales se pudo deber al tipo de cánula que se implementó en el desarrollo del estudio, ya que las cánulas en forma de T como la usada en el presente modelo experimental se encuentra diseñada para evaluación de componentes nutricionales en la dieta de rumiantes. (18, 27, 30, 31). Los trabajos previamente realizados en el análisis metabólico de estado ácido-base usan modelos con cánulas de reentrada y obstruyen completamente el paso del contenido a nivel de intestino delgado, modelos que garantizan una completa perdida de contenido o bloqueo en el paso de este, al momento deseado; mientras que con las cánulas en forma de T se presenta taponamiento por el contenido alimenticio debido al diámetro de estas, evento que dificulta el adecuado

manejo de la condición deseada; sin embargo la liberación de contenido abomasal es abundante mientras se garantice que exista un flujo adecuado y continuo (30, 31, 36).

El pH plasmático se mantuvo estable durante la fase de control y solo hasta 48 horas (día 2) de la inducción se evidencio un incremento notable en sus valores al igual que lo reportado por Lunn et al (1990) este comportamiento seguramente es debido a la pérdida masiva de electrolitos a través de la cánula duodenal, el cual semeja el secuestro de estos en los preestómagos en condiciones patológicas como se ha evidenciado en pacientes con desplazamiento de abomaso u otras patologías de menor incidencia en rumiantes (26); el pH no aumenta de forma drástica sino que al contrario, lo hace de manera progresiva debido seguramente a una compensación inicial a nivel renal en el mantenimiento del equilibrio electrolítico y el estado ácido-base, respuesta fisiológica esperada en este tipo de alteraciones metabólicas y solo hasta cuando dicha respuesta no es lo suficientemente eficiente se observa el aumento marcado de estos valores, posterior a las 48 horas ya mencionadas (26, 27, 28).

La dispersión de los datos evidenciada en el presente estudio es mayor en el caso del pH calculado a partir del SID_{7a} que en el pH calculado a partir del SID_e y el medido, haciendo suponer que el cálculo del pH a partir del SID aparente no es lo suficientemente eficiente para correlacionarlo con el pH medido ya que este no cuenta con la totalidad de los aniones no medidos, mientras que el caso del SID efectivo esta fórmula es más completa alcanzando una aproximación más certera de este valor y por lo tanto mejora la exactitud del SID para calcular a través de este el pH y que su valor sea más cercano al valor medido haciendo suponer desde este momento que el uso del SID_e es más adecuado al momento de la implementación de la teoría de la diferencia de iones fuertes en pacientes clínicamente enfermos (14, 16, 23).

Previamente Constable en 2002, validó la teoría de iones fuertes en rumiantes implementando el valor del SID aparente dependiente del Na^+, K^+, Cl^- y lactato; los resultados de esta investigación revelaron que la aplicación de esta teoría es altamente

confiable al momento de la determinación del valores del pH calculado en relación al pH medido (7). Posteriormente Trefz et al en 2015 encontraron que aplicando la teoría de Iones Fuertes Simplicada, usando el valor del SID efectivo existe una alta correlación entre el pH medido y calculado (r:0.92 ($p<0.01$) en terneros con acidosis metabólica, sin embargo en su discusión no resalta la importancia del uso del SID efectivo para mejorar la eficiencia del modelo en el cálculo del pH y deja en el aire que la utilización de esta variable puede llegar a mejorar la determinación del pH calculado cuando se aplica el modelo físico-químico simplificado. (40).

Al realizar los cálculos de las correlaciones estadísticas entre el pH medido y el pH calculado, se encontró que para el presente estudio el uso del SID efectivo en sujetos experimentales con alcalosis metabólica hipoclorémica se correlaciona fuertemente mientras que el solo uso del SID aparente no genera ningún tipo de correlación; hallazgo que es similar al de terneros con acidosis metabólica donde se encontró que la correlación más alta se da con el SID efectivo; a través de esto corroboramos la hipótesis de que el cálculo del SID efectivo es más eficiente y completo al momento de calcular la diferencia de iones fuertes y que este valor es más acertado para predecir el pH a nivel plasmático (40).

El hallazgo anteriormente mencionado se debe a que el SID efectivo incluye dentro de su cálculo los aniones no determinados (lactato, cetoacetato, beta hidroxibutirato, salicilato, sulfato y otros aniones) los cuales no son rutinariamente medidos y se encuentran 99,9% disociados (16); por lo tanto son también determinantes del SID; esto quiere decir que el SID efectivo es más completo en el cálculo del este valor y por lo tanto es más certero a la hora de aplicarlo en el cálculo para determinar el pH; por lo tanto el pH calculado a través del SID efectivo se correlacionara en mayor medida con el pH medido como se encontró en el presente estudio. Hallazgo que es completamente nuevo en la implementación de la teoría de iones fuertes, ya que tradicionalmente todos los cálculos se han basado en las diferentes fórmulas planteadas para el SID aparente y que como se evidencia en el presente estudio parece no ser altamente afectivo para el cálculo del pH, por lo menos en sujetos experimentales con alcalosis metabólica hipoclorémica; quedaría

abierta la posibilidad para implementar este método en otras condiciones patológicas y en sujetos clínicamente saludables (14, 16, 23).

Es importante resaltar que la correlación realizada en este capítulo solo tomo como principal variable al SID y no se incluyó el aporte de las proteínas como determinante del pH, que es otra de las posible causas por las cuales el SID aparente no genera el mismo grado de correlación con el pH ya que este no es el único determinante (38).

El hecho de que la correlación sea mayor durante la fase de inducción que durante la fase de control se puede deber a que existen un número más elevado de datos durante la fase de inducción, ya que esta fue más amplia en el tiempo de duración y por lo tanto el número de datos colectados durante este periodo fueron mayores, permitiendo de esta manera encontrar una correlación más elevada durante esta fase y no porque el SID efectivo no sea lo suficientemente eficiente para generar los mismos niveles de correlación; a pesar de esto, es evidente que el pH calculado a partir del SID_e y el pH medido se correlacionan de manera significativa, demostrando de esta manera que para la presente investigación la teoría de iones fuerte es aplicable en pacientes con alcalosis metabólica hipoclorémica y predice de manera eficiente este tipo de desorden metabólico; por lo tanto valida su implementación en pacientes rumiantes que se ven afectados por este tipo de desorden metabólico.

Finalmente se puede concluir que los resultados reportado en la presente investigación se convierte en el primer estudio experimental en sujetos con alcalosis metabólica hipoclorémica donde se aplica la teoría de diferencia de iones fuertes y que este demuestra su alta correlación para predecir el pH plasmático en sujetos con este tipo de condición metabólica, adicionalmente que es a través del SID efectivo que se encuentra dicha correlación entre el pH calculado y medido; abriendo una nueva posibilidad en el mejoramiento de la implementación de esta teoría.

2.6 Bibliografía

1. Anderson R y Pickering E. Some aspects of the renal excretion of bicarbonate in the cow. Procced Physiol. 1962. July 31-32.
2. Anstey C. Comparison of three strong ion models used for quantifying the acid-base status of humans plasma with special emphasis on the plasma weak acids. J Appl Physiol. 2005. 98: 2119-2125.
3. Constable P. A simplified strong ion model for acid-base equilibria: application to horse plasma. J Appl Physiol. 1997. 83: 297-311.
4. Constable P, Hinchcliff K y Muir W. Comparison of anion gap and strong ion gap as predictors of unmeasured strong ion concentration in plasma and serum from horses. Am J Vet Res. 1998. 59: 881-887.
5. Constable P. Clinical assessment of acid-base status: strong ion difference theory. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 1999. 15:447-471.
6. Constable P. Clinical assesment of acid-base status: comparison of the Henderson-Hasselbalch and strong ion approaches. Vet Clin Path. 2000. 29: 115-128.
7. Constable P. Calculation of variables describing plasma nonvolatile weak acids for use in the strong ion approach to acid base balance in cattle. Am J Vet Res. 2002. 63: 482-490.
8. Constable P. Fluid an electrolyte therapy in ruminants. Vet Clin North Am Food Anim. 2003. 19: 557-597.
9. Constable P. Acid-Base Assessment: When and How To Apply the Henderson-Hasselbalch Equation and Strong Ion Difference Theory. Vet Clin North Am Food Anim. 2014. 30:295-316.
10. DiBartola S. Terapéutica de líquidos en pequeños especies. Mexico, D.F: Ediciones McGraw-Hill. 2002.
11. Edwards S. Pathophysiology of acid base balance: The theory practice relationship. Intensive Crit Care Nurs. 2008. 24:28-40
12. Fencl V y Rossing T. Acid-base disorders in critical care medicine. Ann Rev Med. 1989. 40: 17-29.

13. Fencl V y Leith D. Stewart`s quantitative acid base chemistry: application in biology and medicine. Respiration Physiology. 1993. 91: 1-16.
14. Fencl V, Jabor A, Kazda A y Figge J. Dignosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med. 2000. 162:2246-2251.
15. Figge J, Rossing T y Fencl V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. J Lab Clin Med. 1991. 117: 453-467.
16. Figge J, Mydosh T y Fencl V. Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. J Lab Clin Med. 1992. 120:713-719.
17. Foy D y Morais H. Metabolic alkalosis: A quick reference. Vet Clin North Am Small Anim. 2008. 38:435-438.
18. Fubini S, Smith D, Grohn Y, Levine S y Devel D. Replacement of chloride deficit by use of 1.8% NaCl to correct experimentally induced hyochloremic metabolic alkalosis in sheep. Am J Vet Res. 1991. 52: 1898-1907.
19. Galla J. Metabolic Alkalosis. J Am Soc Nephrol. 2000. 11: 369 – 375.
20. Gouvêa L, Novais E, Leite C, Ximenes, Almeida R, Molás R, Palermo J, Silva C, Borges J, Lima E y Godoy R. Surgical Preparation of a Permanent Carotid Transposition in Sheep. *Surgical Science*, 2011, 2: 402-405.
21. Guyton A y Hall J. Textbook of medical physiology. Philadelphia: Ediciones Elsevier. 2011.
22. Kaneko J, Harvey J y Bruss. Clinical biochemistry of domestic animals. Ed Hardcover. Quinta edición. 1997. 441- 517.
23. Kellum J, Kramer D y Pinski M. Strong ion gap: A Metholdology for Exploring unexpleined anions. J Crit Care. 1995. 10: 51-55.
24. Kellum J y Elbers P. Stewart's textbook of acid base. Amsterdam: Ediciones Lulu.com. 2009.
25. Kennedy S, Constable P, Sen I y Couëtil L. Effects of syringe type and storage conditions on results of equine blood gas and acid-base analysis. Am J Vet Res. 2012. 7: 979-987.
26. Lunn P, McGuirk S, Smith D y MacWilliams P. Renal net acid and electrolyte excretion in an experimental modelo of hypochloremic metabolic alkalosis in sheep. Am J Vet Res. 1990. 51: 1723-1731.
27. Lunn P, McGuirk S. Renal regulation of electrolyte and acid-base balance in rumiants. Vet Clin North Am Fodd Anim Pract. 1990. 6: 1-29.

28. McGuirk S y Butler D. Metabolic alkalosis with paradoxic aciduria in cattle. J Am Vet Med Assoc. 1980. 177: 551-554.
29. Morais H, BachJ y DiBartola S. Metabolic Acid-Base Disorders in the Critical Care Unit. Vet Clin Small Anim. 2008. 38:559–574.
30. Papadopoulos P, Raptopoulos D, Dessiris A y Tsinopoulos G. Experimental intestinal obstruction in cattle part I: Changes in the clinical picture. Zbl. Vet. Med. A. 1985. 32: 264-275.
31. Papadopoulos P, Raptopoulos D, Dessiris A y Tsinopoulos G. Experimental intestinal obstruction in cattle part II: Changes in blood. Urine and rumen content chemistry. Zbl. Vet. Med. A. 1985. 32: 276-288.
32. Peiro J, Borges A, Goncalves R y Mendes L. Evaluation of a portable clinical analyzer for the determination of blood gas partial pressures, electrolyte concentration, and hematocrit in venous blood samples collected from cattle, horse, and sheep. Am Jour Vet Res. 2010. 71:515-521.
33. Schück O y Matoušovic K. Relation between ph and the strong ion difference (SID) in body fluids. Biomed Papers. 2005. 149:69-73.
34. Seldin D y Rector F. The generation and maintenance of metabolic alkalosis. Kidney Int. 1972. 1: 306 – 321.
35. Singer R y Hastings B. An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid base balance of human blood. Medicine. 1948. 223-242.
36. Smith D, Lunn P, Robinson G, y McGuirk S. Experimental model of hyochloremic metabolic alkalosis caused by diversion of abomasal outflow in sheep. Am J Vet Res. 1990. 51: 1715-1722.
37. Soifer J y Kim H. Approach to Metabolic Alkalosis. Emerg Med Clin N Am. 2014. 32: 453–463.
38. Stewart P. Modern quantitative acid-base chemistry. Can J Physiol Pharmacol. 1983. 61: 1444-1461.
39. Story D, Morimatsu H y Bellomo R. Strong ions, weak acids and base excess: a simplified Fencl-Stewart approach to clinical acid±base disorders. Br J Aneasth. 2004. 92:54-60.
40. Trefz F, Constable P y Lorenz I. Quantitative Physicochemical Analysis of Acid-Base Balance and Clinical Utility of Anion Gap and Strong Ion Gap in 806 Neonatal Calves with Diarrhea. J Vet Intern Med. 2015. 29:678–687

41. VanSlike D. Factors affecting the distribution of electrolytes, Waters and gases in the animal body. Monographs Experimental Biology. 1926.
42. http://issuu.com/acidbase/docs/htuab

3 Capítulo 3

ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS EN LA INTERPRETACIÓN DE LA ALCALOSIS METABÓLICA HIPOCLORÉMICA SEGÚN EL MODELO DE DIFERENCIA DE IONES FUERTES EN OVINOS

3.1 Resumen

La alcalosis metabólica hipoclorémica tradicionalmente ha sido interpretada según el abordaje de Henderson-Hasselbalch el cual describe dos fases que corresponden a la generación y el mantenimiento, que tradicionalmente se han interpretado como ganancia de base o perdida de ácido; sin embargo actualmente ha cobrado gran importancia el modelo de diferencia de iones fuertes que plantea que este desorden ácido-base se da como consecuencia de un aumento en el SID resultado de la disminución en la concentración de Cl^-; esta última teoría no ha sido demostrada en sujetos experimentales, por lo tanto el objetivo de la presente investigación es identificar los mecanismos fisiopatológicos que explican la alcalosis metabólica hipoclorémica según el modelo de interpretación del estado ácido-base de la diferencia de iones fuertes en ovinos con pérdida masiva de flujo abomasal.

El presente estudio aplicó el modelo de diferencia de iones fuertes simplificado en 7 ovinos con reflujo abomasal inducido por la implantación de una cánula duodenal, estos animales entraron dentro de un protocolo de control e inducción de la alcalosis metabólica durante el cual se midieron diferentes variables a nivel plasmático (gases sanguíneos, electrolitos, proteínas totales y albumina) con el fin de explicar los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales se genera la alcalosis metabólica hipoclorémica en rumiantes.

Se encontró en la presente investigación que durante la fase de inducción de la alcalosis metabólica hipoclorémica las concentraciones de Cl^- descendieron de manera marcada a un rango promedio entre 98,057-52,100 mmol/L, adicionalmente se evidencio aumento en las concentraciones del SID pasando de 34,688 a 103,040 mmol/L al finalizar la fase de inducción, adicionalmente se aumentó la concentración de las proteínas plasmáticas totales y la albumina y por lo tanto el A_{TOT} pasando este ultimo de 19,143 hasta 24,880 mmol/L.

Se puede concluir del presente estudio que en sujetos experimentales con alcalosis metabólica hipoclorémica, las concentraciones plasmáticas de Cl^- descienden de manera drástica y que estas como consecuencia aumentan el valor del SID mecanismo mediante el cual se genera el aumento en el pH plasmático, adicionalmente que esta condición patológica va acompañada de acidosis metabólica como resultado del aumento en el A_{TOT}, debido al aumento en la concentración de las proteínas plasmáticas totales y la albúmina.

3.2 Introducción

La alcalosis metabólica hipoclorémica tradicionalmente ha sido interpretada según el abordaje de Henderson-Hasselbalch (H-H), el cual plantea que este desorden metabólico está dividido en dos fases principales de su evolución, que corresponden a la generación y el mantenimiento (8, 15, 17, 19, 30, 33, 39). Por otra parte según el abordaje de diferencia de iones fuertes que ha cobrado gran relevancia en los últimos años se plantea como hipótesis que este desorden metabólico es consecuencia del aumento en los valores de la diferencia de iones fuertes (SID), principalmente ocasionado por la disminución en el Cl^-; sin embargo no existe un estudio en la literatura que describa según esta última teoría el comportamiento de dicho estado ácido-base (1, 3, 11, 20, 34, 35, 41).

Como ya se dijo, el mecanismo primordial para el aumento en el SID corresponde a la disminución en la [Cl^-], que no se da como consecuencia de aumento en el contenido de agua en el plasma sino que por el contrario es debido a la disminución en su concentración (6, 7); por lo tanto la alcalosis metabólica hipoclorémica según este modelo de interpretación del estado ácido-base puede ser generada a partir de la pérdida excesiva de Cl^- o por la administración de sustancias que contienen más Na^+ que Cl^- en comparación con la composición normal de fluido extracelular (FEC) (3, 4, 7). Dicha pérdida excesiva de Cl^- puede ocurrir en la orina después de la administración de diuréticos como por ejemplo la furosemida o en casos patológicos como la presencia de vómito en monogastricos, obstrucciones de intestino delgado anterior o patologías que involucran el abomaso en rumiantes como el vólvulos abomasal o la indigestión vagal (5, 8, 10, 12).

Por su parte según el modelo de H-H, la alcalosis metabólica estará presente cuando debido a diferentes desordenes patológicos como los anteriormente mencionados, se induce la acumulación neta de base o la pérdida neta de ácido desde el FEC (17, 19). Según la fisiopatología planteada por este modelo de interpretación, se han identificado dos fases principales que corresponden a la generación y el mantenimiento (9, 15, 17, 23,39). La generación se produce por la pérdida de protones en el FEC hacia el medio ambiente externo o las células, ganancia de base por vía oral o intravenosa y la base

almacenada en la apatita ósea; el desequilibrio se produce cuando el exceso de bicarbonato en el plasma excede la capacidad del túbulo renal para reabsorberlo (19, 24, 30, 33, 39). Se genera una bicarbonaturia transitoria, con la consiguiente pérdida de Na^+ que se produce hasta alcanzar un nuevo estado de equilibrio en la alcalosis metabólica crónica y cesando la excreción de bicarbonato; para este momento la orina se torna ácida y la alcalosis metabólica se encuentra en la fase de mantenimiento (8, 9, 15, 23, 30, 33, 39).

Diferentes estudios en rumiantes sobre alcalosis metabólica hipoclorémica basados en modelos experimentales o en pacientes con patologías diversas (22, 26, 27, 37), han reportado que dicha condición patológica del estado ácido-base se da como consecuencia del secuestro en los pre-estómagos de la secreción abomasal que es rica en ácido clorhídrico y que esta se encuentra acompañada de hiponatremia e hipocalemia adicional al estado de hipocloremia; sin embargo la hiponatremia no es constante en todos los estudios y se cree que es porque existe cierto grado de absorción de Na^+ en los pre-estómagos (16, 22, 23, 33, 37).

También se identificó que los mecanismos generadores de alcalosis en rumiantes son similares a los ya mencionados y que durante la fase de mantenimiento se disminuye la excreción de bicarbonato debido al incremento en la secreción tubular de hidrogeniones (22, 32), posiblemente debido a la disminución del volumen circulante y la hipocloremia, las cuales en ausencia de una reabsorción adecuada de Cl^- o secreción de K^+ en el túbulo distal, se acompañan de la secreción de hidrogeniones con el fin de mantener la electroneutralidad (22, 32, 37).

Por lo anteriormente mencionado se plantea como principal objetivo de la presente investigación identificar los mecanismos fisiopatológicos que explican la alcalosis metabólica hipoclorémica según el modelo de interpretación del estado ácido-base de la diferencia de iones fuertes en ovinos bajo un modelo experimental de pérdida masiva de flujo abomasal a través de una cánula duodenal.

3.3 Materiales y métodos

3.3.1 Sujetos experimentales

Un total de 8 ovinos, de raza criolla, hembras, con edades entre los 2 y 6 años, pesos entre 25 y 45 Kg fueron usadas en el experimento. Los animales fueron mantenidos en la clínica de Grandes Animales de la Universidad Nacional de Colombia, donde recibieron supervisión veterinaria continúa. Fueron alimentadas con pasto Kikuyo a voluntad, agua a voluntad y suplementadas con sal mineralizada para ovinos 40 gramos por animal.

Cada uno de los sujetos experimentales fue sometido a la implantación de una cánula duodenal en forma de T construida a base de Nylon quirúrgico la cual consta de dos tapones uno de los cuales permite el paso normal del flujo abomasal y otro que genera bloqueo completo del flujo para la producción de la alcalosis metabólica hipoclorémica. La cánula fue colocada por medio de laparotomía exploratoria por flanco derecho en el duodeno proximal y adicionalmente se realizó la exteriorización de la arteria carótida; el periodo de recuperación del procedimiento quirúrgico fue de 14 días (183).

Los animales fueron mantenidos en el estudio bajo monitoreo médico veterinario las 24 horas del día con el fin de identificar alteraciones patológicas hasta que la condición de aciduria paradójica se reprodujo o cuando las condiciones fisiológicas de cada uno de los sujetos se deterioró; en ese momento se decidió la realización de la eutanasia, la cual fue realizada por un médico veterinario con pentobarbital sódico vía endovenosa previa tranquilización con xilazine.

3.3.2 Periodo experimental

Se suspendió la administración de sal mineralizada una semana antes del inicio de la fase experimental, el periodo experimental se dividió en dos etapas: la primera etapa correspondió al control y se realizó por 48 horas, durante este periodo de tiempo se realizo toma de muestras cada 12 horas para las variables en la sangre; la segunda etapa correspondió a la apertura de la cánula y la inducción de la alcalosis metabólica hipoclorémica, durante esta etapa se tomaron muestras para las variables sanguíneas cada 12 horas. Se suspendió la toma de muestras cuando el sujeto experimental desarrolló aciduria o cuando la condición física se deterioró.

3.3.3 Toma de muestras

Para los gases sanguíneos se tomaron muestras de la arteria carótida derecha que se exteriorizo durante la cirugía, las muestras fueron tomadas en condición anaerobia, con jeringas para gases sanguíneos de 1CC, aguja calibre 23 de presentación comercial (BD VACUTAINER®), las muestras fueron procesadas durante las siguientes dos horas y se almacenaron en un termo con hielo y agua máximo dos horas como recomienda la literatura (21); para la medición de electrolitos y química sanguínea se tomaron muestras de sangre venosa de la vena yugular izquierda previa desinfección con alcohol antiséptico en tubos tapa amarilla con gel separador (BD VACUTAINER®), se centrifugó a 3000 RPM durante 15 minutos, se separó el plasma y se procesó en las siguientes 4 horas, el plasma restante se almaceno en tubos para criopreservación de 2 mL y se congelaron a -70 ºC en caso de necesitarse repetir algún procedimiento.

3.3.4 Procesamiento de muestras

Los gases sanguíneos fueron procesados en analizador portátil ya validado para el procesamiento de muestras en ovinos (i-STAT, Abbott Laboratories), las muestra fueron procesadas usando cartuchos desechables que determina los valores de pH, P_{CO2}, P_{O2}, HCO_3, BE, T_{CO2}, S_{O2} y Lactato (Cg4+ disponsable cartrige, Abbott Laboratories) todos estos valores correspondientes a sangre arterial (32); el Na^+, K^+ y Cl^- fueron medidos en equipo automático de electrodo de ion selectivo (iQ-E60-3s, Inter Bio-Lab) el cual fue calibrado cada día de medición previo a su uso según indicaciones del fabricante, el Ca^{2+}, Mg^{2+}, Albumina y Fosfatos se realizaron en equipo de espectofotometría (UV-160A, Chimadzu) usando reactivos comerciales específicos para cada uno (ALBUMIN, PHOSPHORUS-UV, CALCIUM-oC v/v Y MAGNESIUM, SPINREACT, S.A/S.A.U.); la proteínas plasmáticas totales (PPT), fueron medidas por medio de refractómetro VUR2T (serum P./ATC).

El presente estudio se basó en el modelo de iones fuertes simplificado publicado por Constable en 1997; según el cual el pH plasmático es dependiente de tres variables (P_{CO2}, SID, A_{TOT}) y tres constantes (K_a, K'_1, S_{CO2}); en este capítulo solo se considerará el comportamiento de las variables determinantes del pH sanguíneo y su comportamiento a través de las fases experimentales ya mencionadas. Para el presente capitulo se realizó el cálculo del SID efectivo usando la siguiente formula:

$$SID_e = 1000 * 2{,}46E\text{-}11 * P_{CO''} / (10^{-pH}) + [Alb] * (0{,}123 * pH - 0{,}631) + [PO_4] * (0{,}309 * pH - 0{,}469) \quad (14)$$

3.3.5 Análisis estadístico

Para el presente estudio se realizó un análisis de tipo descriptivo usando promedios para evaluar el comportamiento de cada una de las variables determinantes del pH según el modelo de diferencia de iones fuertes durante las fases de control e inducción de la alcalosis metabólica hipoclorémica. Adicionalmente se realizó un análisis de varianza cuyos valores menores a 0,05 con una confianza del 95% corresponden al aporte que

realiza cada electrolito en la determinación del valor del SID efectivo; todo aquel electrolito que presente un valor mayor en este análisis no realiza ningún aporte desde el punto de vista estadístico en la determinación de este parámetro.

El presente estudio experimental se rige bajo las normas estipuladas en la ley 84 de 1989 y la resolución 8430 de 1993 de la Republica de Colombia; adicional está aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, según acta de evaluación número 83 del 21 de junio de 2012.

3.4 Resultados

Se obtuvieron registro solo en 7 sujetos experimentales ya que uno de los ovinos presentó peritonitis durante la fase de recuperación posterior a la cirugía y fue retirado del estudio. Los registros obtenidos durante toda la fase experimental de control y de inducción de la alcalosis metabólica consistieron de 103 datos, de los cuales 44 fueron del periodo de control y 59 del de inducción. Se registraron 16 datos más en el periodo experimental de control debido a que en tres de los sujetos experimentales presentaron problemas en la apertura adecuada de la cánula al momento de la inducción y no hubo perdida del contenido abomasal, estos datos se consideraron de control y en total para estos sujetos experimentales se obtuvieron datos durante 5 días de control.

Desde el punto de vista clínico todos los animales presentaron depresión y anorexia, los tiempos de presentación variaron entre sujetos; uno de los sujetos la presento al día dos, tres de los sujetos se deprimieron desde el día 2 y entraron en anorexia total al día tres, tres de los sujetos mostraron depresión desde el día tres y anorexia total al día cuatro y finalmente uno de los sujetos presento depresión al día cuatro y anorexia al día cinco; la totalidad de los sujetos en decúbito lateral en la fase final del experimento.

Con relación al grado de deshidratación clínica todos los sujetos mostraron un rango entre 10-12% al momento de la terminación del estudio y junto con esta signos de shock, como extremidades frías, tiempo de llenado capilar severamente aumentado mayor a 5 segundos y estupor en todos casos, momento en el cual por razones éticas se decide la realización de la eutanasia; la mayoría de estos pacientes entraron en esta fase en un tiempo corto por lo cual no fue fácil prevenir que los sujetos llegaran a este punto pero una vez se evidenció esta condición no se permitió un deterioro mayor de los sujetos del estudio.

En la tabla uno se muestran los resultados de los promedios de los electrolitos a través del tiempo durante las fases experimentales de control e inducción de la alcalosis metabólica hipoclorémica, es importante resaltar que los electrólitos que más variaron durante estas fases fueron el Na^+ y el Cl^-, en el caso del Na^+ se encontró que durante la fase de control manejo rangos promedios entre 143,667 (sd 1,419) -148,333 (sd 10,458) mmol/L y en la fase de inducción promedios entre 147,567 (sd 5,403) - 127,700 (sd 0) mmol/L evidenciándose una moderada disminución en su concentración durante la fase de inducción, dicho valor disminuyó de manera más marcada durante las últimas 48 horas de la fase experimental. En el caso del Cl^- durante la fase de control manejo rangos promedios entre 98,933 (sd 10,314) - 113,166 (sd 4,665) mmol/L y durante la fase de inducción 98,057 (sd 14,675) -52,100 (sd 0) mmol/L; a diferencia del anterior se muestra una marcada disminución en la última fase del desarrollo de la alcalosis metabólica.

TABLA DE PROMEDIOS DE LOS ELECTROLITOS DURANTE LA FASE DE CONTROL E INDUCCIÓN

FASE	Na	σ	K	σ	Cl	σ	Ca	σ	Mg	σ
DIA 1 C M	146,229	3,104	3,520	1,192	101,000	11,913	2,174	0,213	0,882	0,068
DIA 1 C T	146,971	2,416	3,049	1,068	103,857	7,460	2,783	0,234	0,849	0,020
DIA 2 C M	145,983	4,912	2,602	0,272	101,117	8,060	2,764	0,311	0,844	0,016
DIA 2 C T	148,333	10,458	3,427	0,338	103,600	14,155	2,277	0,359	0,862	0,017
DIA 3 C M	143,667	1,419	4,030	0,639	106,133	1,914	2,082	0,171	0,847	0,012
DIA 3 C T	159,933	8,564	3,900	0,300	113,167	4,665	2,365	0,269	0,853	0,028
DIA 4 C M	146,567	1,739	3,600	0,376	102,967	0,115	2,240	0,134	0,855	0,015
DIA 4 C T	144,033	4,162	3,583	0,914	98,933	10,324	2,494	0,371	0,821	0,012
DIA 5 C M	145,967	1,258	3,070	0,491	103,733	0,321	2,061	0,115	0,811	0,014
DIA 5 C T	156,800	2,563	3,087	0,613	111,267	3,235	2,425	0,199	0,859	0,021
DIA 1 I M	145,171	4,973	3,299	0,653	98,057	14,675	2,222	0,312	0,843	0,020
DIA 1 I T	144,729	5,180	3,023	0,400	93,114	13,818	2,302	0,207	0,854	0,018
DIA 2 I M	141,714	4,634	3,014	0,680	86,886	15,587	2,242	0,342	0,860	0,020
DIA 2 I T	147,567	5,403	2,773	0,403	88,183	12,033	2,228	0,323	0,848	0,039
DIA 3 I M	141,617	3,758	2,927	0,563	82,083	9,722	2,245	0,322	0,857	0,045
DIA 3 I T	141,500	10,041	3,085	0,984	78,000	16,854	2,204	0,443	0,863	0,027
DIA 4 I M	139,400	9,829	2,880	0,948	76,900	16,028	2,209	0,220	0,876	0,041
DIA 4 I T	136,767	10,345	2,590	0,514	71,800	2,685	2,156	0,168	0,873	0,012
DIA 5 I M	138,767	1,845	2,933	0,241	68,433	2,801	2,350	0,184	0,870	0,001
DIA 5 I T	138,133	3,761	3,067	0,210	66,267	4,007	2,301	0,330	0,877	0,016
DIA 6 I M	135,933	6,553	2,620	0,358	63,700	7,119	2,312	0,152	0,875	0,015
DIA 6 I T	133,800	3,677	2,710	0,990	55,950	0,071	2,632	0,030	0,893	0,005
DIA 7 I M	127,700	0,000	3,180	0,000	52,100	0,000	2,684	0,000	0,915	0,000

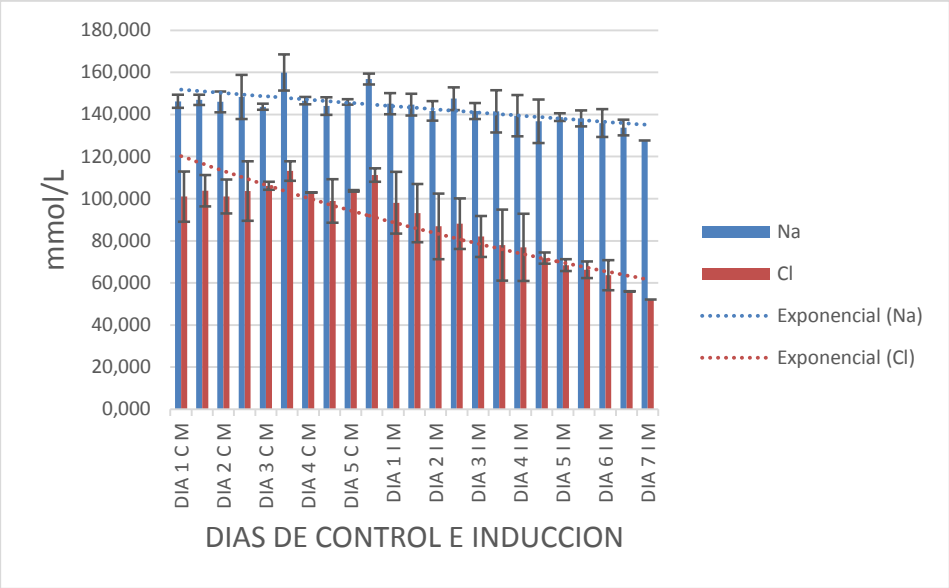
Tabla 3.1: promedio de la concentración de los electrolitos Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+} y Mg^{2+} a través del tiempo durante las fases de control e inducción de la alcalosis metabólica hipoclorémica donde se puede apreciar principalmente la marcada disminución en la concentración del Cl^-.

Con relación a los demás electrolitos no se evidencia un cambio significativo durante las fases de control e inducción; en el caso de los niveles de K^+ se observaron valores promedios en la fase de control entre 2,602 (sd 0,272) -4,030 (sd 0,639) mmol/L y en la inducción de 2,590 (sd 0,514) -3,299 (sd 0,653) mmol/L; los valores del Ca^+ durante el periodo de control estuvieron entre 2,494 (sd 0,371) -2,783 (sd 0,234) mmol/L y durante la inducción 2,684 (sd 0) -2,222 (sd 0,312) mmol/L y finalmente los valores del Mg^+ durante el periodo de control estuvieron entre 0,811 (sd 0,014) -0,882 (sd 0,068) mmol/L y durante la inducción de 0,843 (sd 0,020) -0,915 (sd 0) mmol/L.

Este comportamiento mencionado se muestra en la Grafica 3.1 donde se puede evidenciar de manera visual el marcado descenso en las concentraciones de Cl^- a nivel

plasmático en sujetos experimentales con alcalosis metabólica inducida por la pérdida masiva de contenido abomasal.

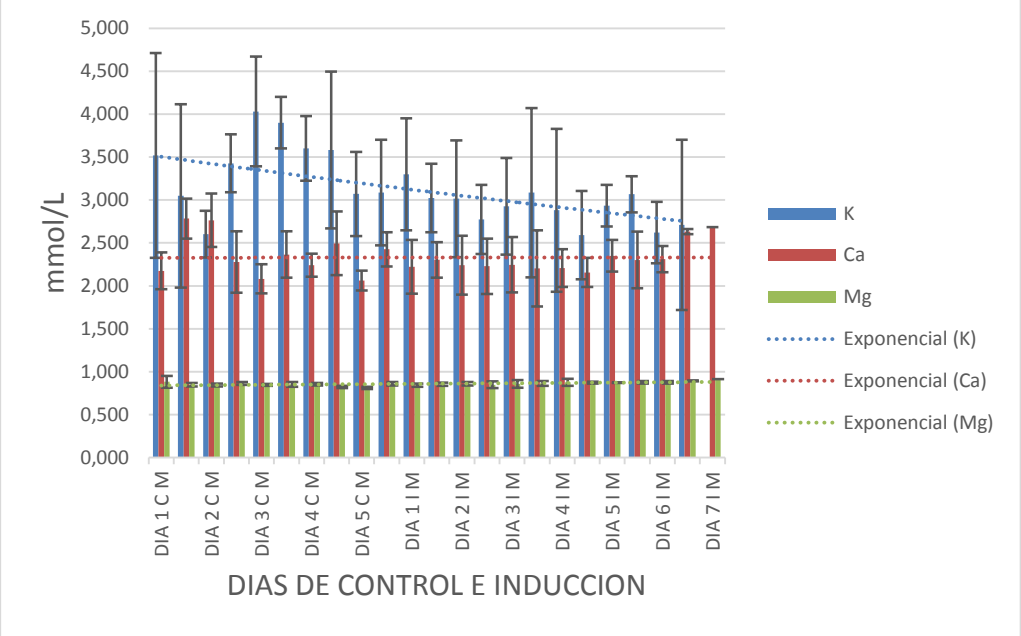
GRAFICO DEL PROMEDIO DE Na^+ Y Cl^- DURANTE LAS FASES DE CONTROL E INDUCCIÓN



Grafica 3.1: esta grafica nos muestra el comportamiento del Cl^- y el Na^+ a través del tiempo durante las fases experimentales, donde es clara la marcada disminución en la concentración del Cl^- y la moderada disminución en la concentración de Na^+.

En la Grafica 3.2 podemos apreciar el comportamiento de los electrolitos K^+, Ca^{2+} y Mg^{2+}, evidenciándose como se dijo anteriormente que no existe una tendencia desde el punto de vista grafico en su comportamiento y que sus concentraciones se mantuvieron estables durante toda la fase experimental de control y desarrollo de la alcalosis metabólica.

GRAFICO DEL PROMEDIO DE Ca^{2+}, Mg^{2+} Y K^{+} DURANTE LAS FASES DE CONTROL E INDUCCIÓN



Grafica 3.2: podemos apreciar la estabilidad en la concentración del Ca^{2+} y el Mg^{2+} a través de las fases experimentales, pero también es evidente la disminución en la concentración del K^{+} sobre todo después de iniciada la fase de inducción

En la tabla 3 se muestran los promedios del SID efectivo, P_{CO2}, proteínas plasmáticas totales (PPT), albumina y A_{TOT}, durante las fases experimentales, en el caso del SID se encontró que durante la fase de control se determinaron valores promedios entre 34,688 (sd 5,387) - 47,123 (sd 11,940) mmo/L, durante la inducción entre 52,283 (sd 15,190) - 103,040 (sd 0) mmol/L; la P_{CO2} durante el control mostro rangos promedios entre 29,167 (sd 0,427) - 34,929 (sd 3,812) mmHg y en la inducción 37,371 (sd 5,922) - 51,100 (sd 2,623) mmHg; las proteínas plasmáticas totales en el periodo de control vario 6,200 (sd 0,693) - 6,886 (sd 0,863) g/dL y en la inducción 7,129 (sd 0,704) -9,700 (sd 0) g/dL; la albumina durante el control 3,013 (sd 0,298) - 3,533 (sd 0,278) g/dL y en la inducción

3,122 (sd 0,372) - 4,003 (sd 0) g/dL; finalmente el A_{TOT} durante lel periodo de control oscilo entre 19,143 (sd 2,926) - 21,937 (sd 1,737) mmol/l y durante la inducción entre 19,387 (sd 2,311) - 24,880 (sd 0) mmol/L.

TABLA DE PROMEDIOS DE LAS VARIABLES DETERMINANTES DEL pH

FASE	SID E	σ	Pco2	σ	Albumina	σ	PPT	σ	Atot	σ
DIA 1 C M	46,304	8,700	34,929	3,812	3,086	0,194	6,857	0,709	19,174	1,203
DIA 1 C T	43,421	9,178	34,729	4,121	3,108	0,283	6,886	0,863	19,326	1,760
DIA 2 C M	34,688	5,387	29,167	0,427	3,042	0,247	6,633	0,686	18,878	1,531
DIA 2 C T	47,123	11,940	35,283	4,235	3,388	0,388	6,800	0,780	21,055	2,417
DIA 3 C M	41,863	0,498	35,133	2,255	3,278	0,358	6,200	0,693	20,363	2,236
DIA 3 C T	40,390	0,473	33,267	2,511	3,013	0,298	6,200	0,529	18,723	1,839
DIA 4 C M	42,937	2,566	33,867	1,617	3,096	0,288	6,267	0,503	19,240	1,790
DIA 4 C T	41,347	1,730	33,733	1,365	3,401	0,237	6,267	0,503	19,143	2,926
DIA 5 C M	43,420	3,149	32,200	0,755	3,213	0,202	6,267	0,611	19,947	1,257
DIA 5 C T	44,357	3,352	33,200	2,358	3,533	0,278	6,333	0,611	21,937	1,737
DIA 1 I M	52,283	15,190	37,371	5,922	3,409	0,240	7,129	0,704	21,166	1,496
DIA 1 I T	57,286	16,029	40,529	7,297	3,122	0,372	7,314	0,682	19,387	2,311
DIA 2 I M	54,897	18,382	39,071	4,424	3,142	0,458	7,457	0,854	19,531	2,847
DIA 2 I T	69,645	17,380	43,417	6,816	3,248	0,290	7,400	0,669	20,185	1,809
DIA 3 I M	72,730	19,521	45,533	8,889	3,338	0,401	7,600	0,839	20,743	2,481
DIA 3 I T	74,852	18,822	46,633	8,560	3,424	0,386	7,683	0,850	21,262	2,406
DIA 4 I M	74,746	15,992	46,000	6,694	3,311	0,250	7,680	0,729	20,576	1,548
DIA 4 I T	88,243	13,970	48,333	8,866	3,514	0,279	7,867	0,902	21,833	1,753
DIA 5 I M	94,673	7,637	51,067	2,732	3,507	0,164	8,267	1,007	21,790	1,041
DIA 5 I T	95,273	1,145	51,100	2,623	3,567	0,316	8,333	1,222	22,163	1,990
DIA 6 I M	88,133	10,985	48,000	4,803	3,590	0,518	8,467	1,206	22,310	3,218
DIA 6 I T	89,660	19,926	44,200	0,849	3,990	0,199	9,350	0,495	24,785	1,280
DIA 7 I M	103,040	0,000	42,000	0,000	4,003	0,000	9,700	0,000	24,880	0,000

Tabla 3.2: esta tabla muestra el promedio de las variables SID, PPT, albumina, P_{CO2} y A_{TOT} durante las fases experimentales, es importante resaltar que el SID muestra un marcado aumento en su concentración una vez inicia la fase de inducción de la alcalosis metabólica hipoclorémica.

En las gráficas a continuación se muestra el comportamiento que mostraron las variables anteriormente mencionadas y su comportamiento a través del tiempo, cabe resaltar que en la Grafica 3.3 se muestra el comportamiento del SID efectivo evidenciando un marcado aumento sobre todo después de iniciar el periodo de inducción; las proteínas

totales, la albumina mostraron un aumento marcado como se evidencia en la Grafica 3.4 que se ve reflejado en el aumento en las concentraciones del A_{TOT} como se muestra en la Grafica 3.5 y finalmente la P_{CO2} muestra este mismo aumento como se muestra en la Grafica 3.6.

COMPORTAMIENTO DEL SID DURANTE LAS FASE DE CONTROL E INDUCCIÓN

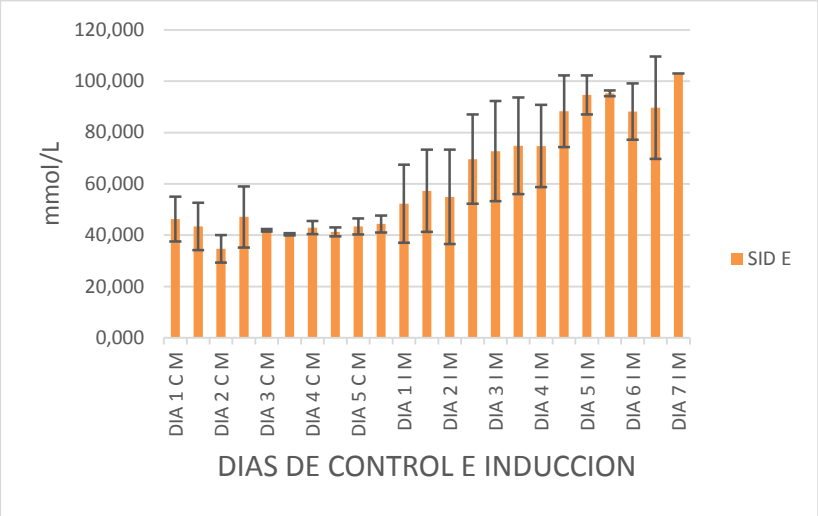


Grafico 3.3: comportamiento del SID a través de las fases de control e inducción de la alcalosis metabólica hipoclorémica, mostrando un marcado y progresivo aumento en la concentración una vez inicia la fase de inducción.

COMPORTAMIENTO DE LA ALBUMINA Y LAS PPT DURANTE LAS FASES DE CONTROL E INDUCCIÓN

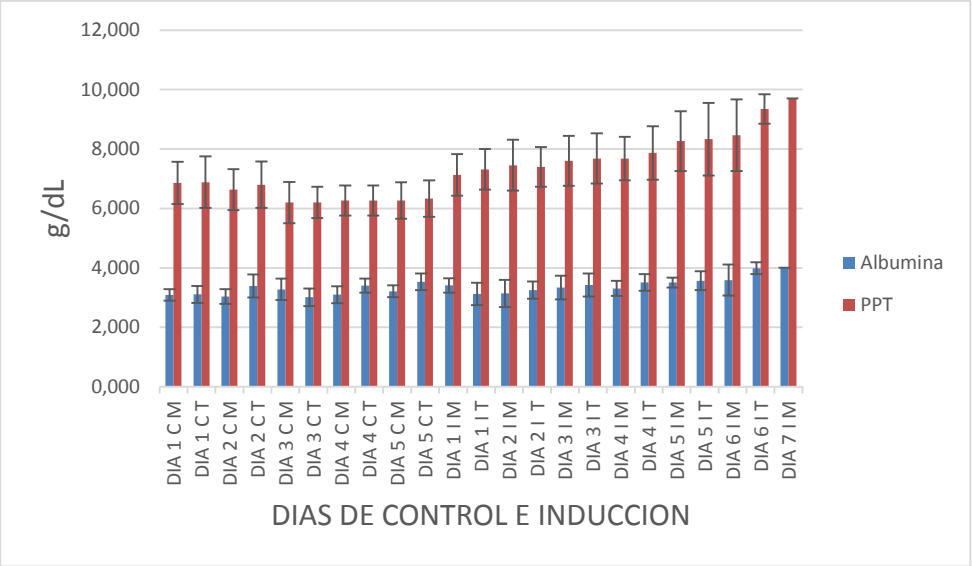


Grafico 3.4: muestra la concentración de las proteínas plasmáticas totales y albumina a través de las fases experimentales, evidenciándose que una vez se abre la cánula en la fase de inducción su concentración aumenta progresivamente.

COMPORTAMIENTO DEL A_{TOT} DURANTE LAS FASES DE CONTROL E INDUCCIÓN

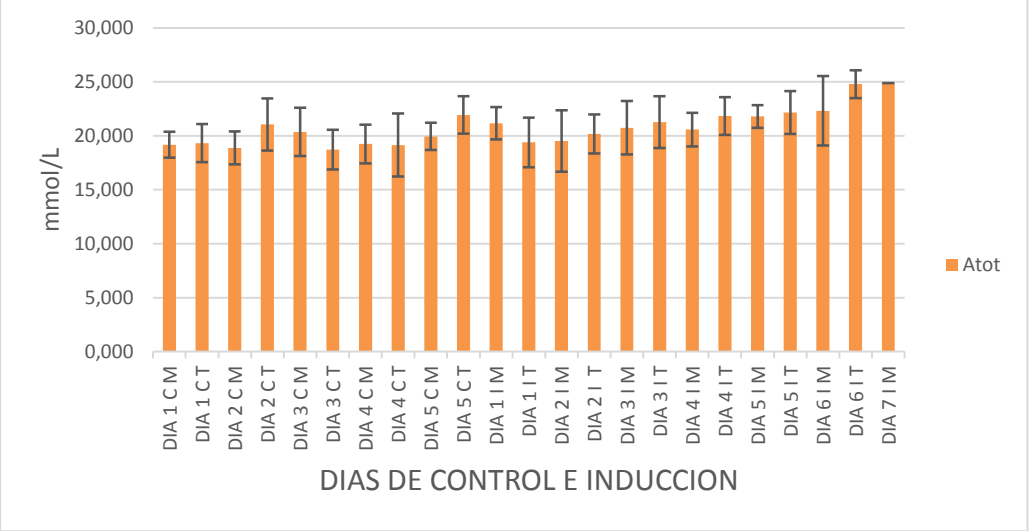


Grafico 3.5: grafico de comportamiento del A_{TOT} durante las fases experimentales, donde es evidente el aumento de la concentración una vez inicia la fase de inducción de la alcalosis metabólica hipoclorémica.

COMPORTAMIENTO DE P_{CO2} DURANTE LAS FASE DE CONTROL E INDUCCIÓN

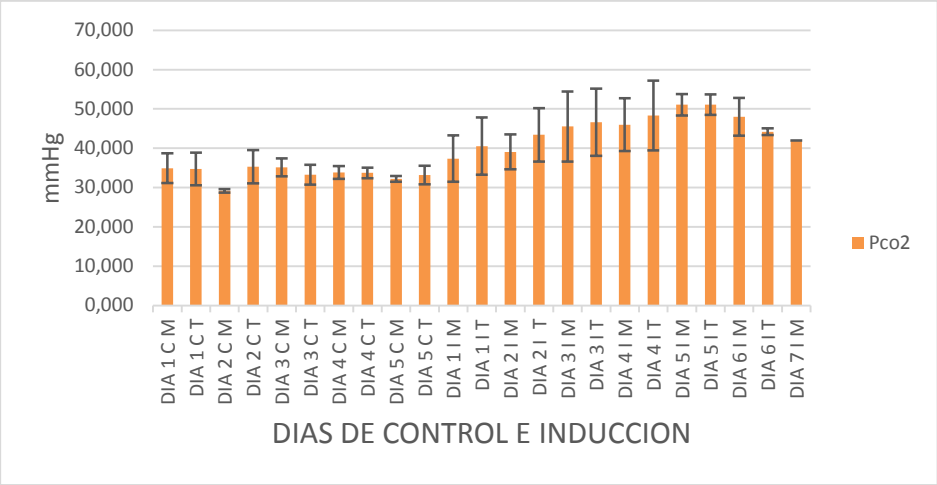


Grafico 3.6: Grafico de comportamiento de la presión parcial de CO_2 en las fases experimentales donde es evidente el aumento en su valor una vez inicia la fase de inducción de la alcalosis metabólica hipoclorémica.

Finalmente el análisis de varianza revela que los electrolitos Na^+, Cl^- y Ca^{2+} tienen una contribución alta en el valor del SID pero en el caso del K^+ y el Mg^{2+} no ocurre de la misma manera como se muestra en la Tabla 3.3 donde los valores para los primeros tres electrolitos son menores a 0,05 y para los otros un valor mayor.

APORTE DE LOS ELECTROLITOS A LA DETERMINACIÓN DEL SID

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable:SID_EFECTIVO__pCO2

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	5072,942[a]	6	845,490	55,928	,000
Intercept	51,364	1	51,364	3,398	,068
ELECTROLITOS_Na	463,705	1	463,705	30,673	,000
ELECTROLITOS_K	4,362	1	4,362	,289	,592
ELECTROLITOS_Cl	2443,688	1	2443,688	161,646	,000
ELECTROLITOS_Ca	207,823	1	207,823	13,747	,000
ELECTROLITOS__Mg	7,766	1	7,766	,514	,475
PROTEINAS__Albumina	38,386	1	38,386	2,539	,114
Error	1481,518	98	15,118		
Total	172028,030	105			
Corrected Total	6554,460	104			

a. R Squared = ,774 (Adjusted R Squared = ,760)

Tabla 3.3: Tabla de análisis de varianza de los electrolitos para determinar el aporte de cada uno de estos al valor del SID, donde es importante resaltar que el Cl^- y el Na^+ son electrolitos importantes como determinantes de este valor.

3.5 Discusión

El hecho de que se haya extendido la fase de control en tres de los sujetos experimentales se pudo deber al tipo de cánula que se implementó en el desarrollo del estudio, ya que las cánulas en forma de T como la usada en el presente modelo experimental se encuentra diseñada para evaluación de componentes nutricionales en la dieta de rumiantes. (22, 26, 27) Los trabajos previamente realizados en el análisis metabólico de estado ácido-base usan modelos con cánulas de reentrada y obstruyen completamente el paso del contenido a nivel de intestino delgado, modelos que garantizan una completa perdida de contenido o bloqueo en el paso de este, al momento

deseado; mientras que con las cánulas en forma de T se presenta taponamiento por el contenido alimenticio debido al diámetro de estas, evento que dificulta el adecuado manejo de la condición deseada; sin embargo la liberación de contenido abomasal es abundante mientras se garantice que exista un flujo adecuado y continuo (22, 26, 27, 32).

Es importante resaltar que en el presente estudio se evidencio una marcada hipocloremia y una moderada hiponatremia, al igual que lo reportado en otros estudios experimentales en ovinos con la misma alteración en el estado ácido-base, pero a diferencia de esos estudios en el presente no se evidenció la hipocalemia reportada en estos, lo cual extraño ya que en todos los estudios reportados en la literatura encuentran esta alteración electrolítica (22, 26, 27, 32).

La disminución reportada en el Cl^- es un hallazgo normal en este tipo de estudios experimentales de alcalosis metabólica, ya que el contenido abomasal es rico en este electrolito y casi la totalidad de este contenido se pierde a través de la cánula duodenal (22, 26, 32); dicho hallazgo se sustenta en estudios donde además de la medición de electrolitos a nivel plasmático se ha medido la concentración de este a nivel del contenido intestinal drenado y se han encontrado altas concentraciones, adicional cabe resaltar que la absorción del Cl^- se da a nivel de intestino delgado proximal que es el lugar donde se encuentra la cánula y de esta manera evita su absorción y explica la marcada hipocloremia (22, 32).

El hecho de que se evidencie una moderada hiponatremia a pesar de la deshidratación evidenciada en este tipo de modelo experimental se deba a que dicho electrolito también se pierde en el contenido drenado, y a diferencia de pacientes donde existe una absorción a nivel ruminal de este electrolito como consecuencia del reflujo, en este modelo no se presenta dicho reflujo previniendo de esta manera su absorción en el rumen y su esperado incremento (22, 26, 27, 32).

El comportamiento del K^+ no es el esperado ya que no se evidencio una marcada disminución en su concentración como ha sido previamente reportado en otros estudios; dicha disminución generalmente es atribuida a la disminución en el consumo de forraje que es la fuente primordial de su obtención, y en el presente modelo experimental seguramente a la perdida adicional por medio del fluido abomasal a través de la cánula duodenal (16, 22, 26, 32, 38).

Es importante también resaltar que el Ca^{2+} y el Mg^{2+} no mostraron ninguna tendencia a través del tiempo desde el punto de concentraciones ni gráfico, ya que estos electrolitos son obtenidos a través de fuente alimenticia y que en estos sujetos como ya se dijo anteriormente entraron en fase de anorexia sobre todo al finalizar el estudio y se esperaría que las concentraciones en estos se mostrara marcadamente disminuidas, sin embargo a diferencia de condiciones de enfermedad donde se altera el contenido ruminal como consecuencia del reflujo se impide su absorción, suceso que no se evidencio en estos pacientes ya que la alteración se generó posterior al abomaso permitiendo de esta manera que se siguieran absorbiendo a través del tiempo y no se mostrara el comportamiento observado en pacientes clínicamente enfermos (22, 26, 32, 38).

El aumento marcado en las concentraciones del SID sobre todo durante la fase de inducción de la alcalosis metabólica hipoclorémica, es una hallazgo que se esperaba y coincide con lo postulado por la teoría de diferencia de iones fuertes, según la cual en condiciones de alcalosis metabólica uno de los mecanismos fisiopatológicos que la explican es el aumento en la diferencia de iones fuertes que se da como consecuencia principalmente de la disminución en las concentraciones del Cl^- a nivel plasmático; hallazgo corroborado en la presente investigación y que confirman que el mecanismo fisiopatológico mediante el cual se genera este desorden ácido-base en rumiantes con pérdida masiva de flujo abomasal es el anteriormente mencionado (2, 4, 5, 7, 29, 41).

La demostración de este mecanismo fisiopatológico abre una nueva perspectiva en la interpretación de este tipo de alteración en el estado ácido-base, ya que no estamos

hablando, como en el modelo de H-H, de que este desorden es como consecuencia de la pérdida de ácido o por la ganancia de base, por el contrario a través de este modelo de interpretación, encontramos que el principal mecanismo mediante el cual se genera la alcalosis metabólica hipoclorémica es la perdida de Cl^- que se genera en la pérdida de contenido abomasal y que como resultado de esta se aumenta la diferencia en la concentración de los iones fuertes y por lo tanto un incremento en el pH sanguíneo, previamente corroborado en el capítulo anterior (4, 7, 31, 40).

Los hallazgos en la presión parcial de CO_2, son los esperados como consecuencia de la respuesta compensatoria del organismo frente a la alcalosis metabólica, en cuya condición se disminuye la frecuencia respiratoria y por lo tanto se genera el aumento en las concentraciones del CO_2 a nivel plasmático y de esta manera el organismo trata de compensar la condición de alcalemia presente en el individuo (8, 19, 24).

El aumento en la concentración de las proteínas plasmáticas totales y la albumina son reflejo del grado de deshidratación presente en los sujetos experimentales como consecuencia de la perdida de fluido en el contenido drenado a través de la cánula duodenal y adicional a esto es el mecanismo mediante el cual se genera el aumento en A_{TOT} y por lo tanto a través de este se puede concluir que en este tipo de modelo experimental además del desorden esperado, se encuentra concomitante una acidosis metabólica como consecuencia del aumento en las proteínas plasmáticas, pero no es el desorden primario que predomina en el sujeto, por lo tanto no impacta de manera drástica en la variación del pH plasmático (6, 7,13, 14). Es importante resaltar que este tipo de interpretación de desorden ácido-base no se ha descrito en pacientes según el modelo de H-H; ya que según este modelo las proteínas no aportan al pH plasmático y por lo tanto no son determinantes de este valor; sin embargo diferentes estudios ya las describen con una contribución significativa y por lo tanto deben ser tenidas en cuenta al momento de la interpretación de los desórdenes ácido-base y como lo acabamos de describir pueden ser generadoras de desórdenes concomitantes (13, 14).

El análisis de varianza muestra como la mayoría de electrolitos rutinariamente medidos, impactan la concentración del SID y como era de esperarse son los electrolitos que más varían y son determinantes desde el punto de vista fisiopatológico de la alcalosis metabólica hipoclorémica, en este caso como se realizó bajo condiciones patológicas lo que nos refleja esta medición es que como ya se dijo iones como el Cl^- son determinantes del SID en la alcalosis metabólica y por lo tanto impactan de manera significativa el pH plasmático en condiciones como las descritas en la presente investigación (6, 7, 29).

Finalmente se puede concluir de la presente investigación que en sujetos experimentales con pérdida masiva de flujo abomasal, el mecanismo fisiopatológico mediante el cual se genera la alcalosis metabólica es la disminución en la concentración plasmática de Cl^-, que como consecuencia generara un aumento en las concentraciones plasmáticas del SID y por lo tanto a través de este mecanismo el aumento en el pH plasmático, hallazgos corroborados en la presente investigación; adicionalmente que este desorden ácido-base primario se acompaña de acidosis metabólica hiperproteinemica como consecuencia del aumento en la concentración de las proteínas plasmáticas totales y de la albumina y por ende de los ácidos débiles; resultando en dos alteraciones del estado ácido-base al mismo tiempo.

3.6 Bibliografía

1. Anstey C. Comparison of three strong ion models used for quantifying the acid-base status of humans plasma with special emphasis on the plasma weak acids. J Appl Physiol. 2005. 98: 2119-2125.
2. Constable P. A simplified strong ion model for acid-base equilibria: application to horse plasma. J Appl Physiol. 1997. 83: 297-311.
3. Constable P. Clinical assessment of acid-base status: strong ion difference theory. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 1999. 15:447-471.

4. Constable P. Clinical assesment of acid-base status: comparison of the Henderson-Hasselbalch and strong ion approaches. Vet Clin Path. 2000. 29: 115-128.
5. Constable P. Calculation of variables describing plasma nonvolatile weak acids for use in the strong ion approach to acid base balance in cattle. Am J Vet Res. 2002. 63: 482-490.
6. Constable P. Fluid an electrolyte therapy in ruminants. Vet Clin North Am Food Anim. 2003. 19: 557-597.
7. Constable P. Acid-Base Assessment: When and How To Apply the Henderson-Hasselbalch Equation and Strong Ion Difference Theory. Vet Clin North Am Food Anim. 2014. 30:295-316.
8. DiBartola S. Terapéutica de líquidos en pequeños especies. Mexico, D.F: Ediciones McGraw-Hill. 2002.
9. Edwards S. Pathophysiology of acid base balance: The theory practice relationship. Intensive Crit Care Nurs. 2008. 24:28-40
10. Fencl V y Rossing T. Acid-base disorders in critical care medicine. Ann Rev Med. 1989. 40: 17-29.
11. Fencl V y Leith D. Stewart`s quantitative acid base chemistry: application in biology and medicine. Respiration Physiology. 1993. 91: 1-16.
12. Fencl V, Jabor A, Kazda A y Figge J. Dignosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med. 2000. 162:2246-2251.
13. Figge J, Rossing T y Fencl V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. J Lab Clin Med. 1991. 117: 453-467.
14. Figge J, Mydosh T y Fencl V. Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. J Lab Clin Med. 1992. 120:713-719.
15. Foy D y Morais H. Metabolic alkalosis: A quick reference. Vet Clin North Am Small Anim. 2008. 38:435-438.
16. Fubini S, Smith D, Grohn Y, Levine S y Devel D. Replacement of chloride deficit by use of 1.8% NaCl to correct experimentally induced hyochloremic metabolic alkalosis in sheep. Am J Vet Res. 1991. 52: 1898-1907.
17. Galla J. Metabolic Alkalosis. J Am Soc Nephrol. 2000. 11: 369 – 375.

18. Gouvêa L, Novais E, Leite C, Ximenes, Almeida R, Molás R, Palermo J, Silva C, Borges J, Lima E y Godoy R. Surgical Preparation of a Permanent Carotid Transposition in Sheep. *Surgical Science*, 2011, 2: 402-405.
19. Guyton A y Hall J. Textbook of medical physiology. Philadelphia: Ediciones Elsevier. 2011.
20. Kellum J y Elbers P. Stewart's textbook of acid base. Amsterdam: Ediciones Lulu.com. 2009.
21. Kennedy S, Constable P, Sen I y Couëtil L. Effects of syringe type and storage conditions on results of equine blood gas and acid-base analysis. Am J Vet Res. 2012. 7: 979-987.
22. Lunn P, McGuirk S, Smith D y MacWilliams P. Renal net acid and electrolyte excretion in an experimental modelo of hypochloremic metabolic alkalosis in sheep. Am J Vet Res. 1990. 51: 1723-1731.
23. McGuirk S y Butler D. Metabolic alkalosis with paradoxic aciduria in cattle. J Am Vet Med Assoc. 1980. 177: 551-554.
24. Morais H, BachJ y DiBartola S. Metabolic Acid-Base Disorders in the Critical Care Unit. Vet Clin Small Anim. 2008. 38:559–574.
25. Narins R y Emmett M. Simple and mixed acid Base disorders: a practical approach. Medicine.1980. 50: 161-187.
26. Papadopoulos P, Raptopoulos D, Dessiris A y Tsinopoulos G. Experimental intestinal obstruction in cattle part I: Changes in the clinical picture. Zbl. Vet. Med. A. 1985. 32: 264-275.
27. Papadopoulos P, Raptopoulos D, Dessiris A y Tsinopoulos G. Experimental intestinal obstruction in cattle part II: Changes in blood. Urine and rumen content chemistry. Zbl. Vet. Med. A. 1985. 32: 276-288.
28. Rose B y Post T. Electrólitos y equilibrio ácido-base. Madrid: Ediciones Marbán. 2007..
29. Schück O y Matoušovic K. Relation between ph and the strong ion difference (SID) in body fluids. Biomed Papers. 2005. 149:69-73.
30. Seldin D y Rector F. The generation and maintenance of metabolic alkalosis. Kidney Int. 1972. 1: 306 – 321.
31. Singer R y Hastings B. An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid base balance of human blood. Medicine. 1948. 223-242.

32. Smith D, Lunn P, Robinson G, y McGuirk S. Experimental model of hypochloremic metabolic alkalosis caused by diversion of abomasal outflow in sheep. Am J Vet Res. 1990. 51: 1715-1722.
33. Soifer J y Kim H. Approach to Metabolic Alkalosis. Emerg Med Clin N Am. 2014. 32: 453–463.
34. Stewart P. Modern quantitative acid-base chemistry. Can J Physiol Pharmacol. 1983. 61: 1444-1461.
35. Story D, Morimatsu H y Bellomo R. Strong ions, weak acids and base excess: a simplified Fencl-Stewart approach to clinical acid±base disorders. Br J Aneasth. 2004. 92:54-60.
36. VanSlike D. Factors affecting the distribution of electrolytes, Waters and gases in the animal body. Monographs Experimental Biology. 1926.
37. VanSlike K y Evans E. The paradox of aciduria in presence of alkalosis caused by hypocloremia. Ann Surg. 1947. 26: 545- 567.
38. Ward J, Smith D, Fubini S y Gröhn Y. Comparison of 0.9, 3.6 y 7.2% NaCl for correction of experimentally induced hypochloremic, hipokalemic metabolic alkalosis in sheep. Am J Vet Res. 1993. 54: 1160-1169.
39. Westenfelder C y Nascimento L. Respiratory acidosis and alkalosis. Seminars in Nephrology. 1981. 1: 220-230.
40. Whittier W y Rutecki W. Primer on clinical acid base problem solving. DM. 2004. 122-162.
41. http://issuu.com/acidbase/docs/htuab

4 Capítulo 4

APROXIMACIÓN FISICOQUÍMICA A LAS ALTERACIONES ÁCIDO-BASE EN LA ORINA DE OVINOS CON ALCALOSIS HIPOCLOREMICA

4.1 Resumen

La aproximación físico-química para determinar el pH urinario es relativamente nueva en la interpretación de fenómenos ácido-base, dicha teoría solo ha sido estudiada en bovinos sin ninguna alteración patológica y no ha sido demostrada en otras especies animales; por lo tanto el objetivo principal del presente estudio fue demostrar la validez de esta teoría en la orina de ovinos con alcalosis metabólica hipoclorémica.

Un total de 7 sujetos experimentales fueron incluidos en el estudio; se realizó un estudio de tipo experimental basado en un modelo de cánula duodenal para la inducción masiva de perdida de contenido abomasal y de esta manera el desarrollo de alcalosis metabólica

hipoclorémica, estos animales se sometieron a un protocolo de control e inducción de la alcalosis metabólica durante el cual se midieron diferentes variables (pH calculado, pH medido, Excreción Neta de Ácido, amonio y diferencia de iones fuertes en la orina (SID)) a nivel urinario cada 24 horas hasta el desarrollo de la aciduria paradójica o el deterioro físico de los sujetos; se realizó correlación de Pearson (ρ) para determinar la asociación entre el pH medido y calculado a partir del modelo del SID en la orina.

Se determinó la existencia de una alta correlación entre el pH urinario medido y el calculado basado en el SID en ovinos con alcalosis metabólica hipoclorémica (ρ=0,847), adicionalmente se observó que cuando los animales desarrollaron el fenómeno de aciduria paradójica se disminuyó la concentración de amonio urinario; durante el control los valores variaron entre 1,750 - 2,667mmol/L mientras durante la aciduria paradójica esta fue entre 4,667 - 16,250mmol/L y los valores del SID también mostraron una marcada reducción yendo de entre 208,779 - 133,671mmol/L durante el periodo de control, a -7,900 - 98,433mmol/L durante el periodo de aciduria paradójica.

Se concluye del presente estudio que existe una alta correlación entre el pH calculado según la teoría de iones fuertes y el pH medido en la orina de ovinos con alcalosis metabólica hipoclorémica, dicha correlación basada en el cálculo del pH a partir del SID calculado usando la Excreción Neta de Ácido, adicionalmente también la gran importancia del SID como determinante del pH en ovinos con alcalosis metabólica hipoclorémica.

4.2 Introducción

En el paradigma interpretativo del modelo de Henderson-Hasselbalch (H-H) para lo desordenes ácido-base en humanos y animales, la alcalosis metabólica se caracteriza por un aumento en el pH plasmático, con aumento en las concentraciones de

bicarbonato. En este modelo se han identificado dos fases de la alcalosis, que corresponden a la generación y al mantenimiento (11, 12, 16, 30, 32). La generación requiere que ocurra la perdida de H^+ o la ganancia de HCO_3; en rumiantes estos eventos se han identificado en diferentes procesos patológicos, la perdida de ácido es consecuencia de la perdida de HCl gástrico que es evidente en desplazamiento o vólvulo abomasal, indigestión vagal u obstrucciones intestinales proximales; mientras la ganancia de HCO_3 es poco común y se presenta cuando se adiciona bicarbonato o hidróxido de magnesio a las dietas como tratamiento (7, 8, 14, 26).

El mantenimiento de la alcalosis metabólica se da como consecuencia de la incapacidad renal para excretar el exceso de bicarbonato filtrado, este proceso ocurre como resultado de la disminución en la tasa de filtración glomerular que a su vez resulta en la disminución de la carga de bicarbonato filtrado, o también se puede presentar cuando aumenta la reabsorción de bicarbonato; este último mecanismo genera la presentación de orina acida durante la alcalosis metabólica (1, 17, 24, 27, 30, 32). En rumiantes se ha identificado que los mecanismos que mantienen la alcalosis metabólica son la disminución en las concentraciones de K^+ y Cl^- y la reducción en el volumen circulante (15, 24, 26, 38, 39).

También se ha encontrado que la reducción en la concentración de K^+ que acompaña frecuentemente a la alcalosis metabólica puede ser una causa o consecuencia del mantenimiento de este evento metabólico (30); la disminución en la concentración de K^+ puede generar alcalosis metabólica por la reducción en la tasa de filtración glomerular o la generación de acidosis intracelular, esta última puede incrementar la acidificación del túbulo distal asociada con la reabsorción de Na^+ (25, 26, 30, 40, 35). Este mecanismo de mantenimiento de la alcalosis dependiente del K^+ remarca la importancia de la administración de K^+ para la corrección de esta alteración ácido-base (9, 26, 30, 32, 34, 35).

De acuerdo a lo anteriormente mencionado la excreción renal es un factor importante en el control del estado ácido-base en pacientes con alcalosis metabólica; desde este punto de vista, la regulación de la concentración de iones hidrogeno a través del mantenimiento de la concentración de los diferentes electrolitos es fundamental para el entendimiento de la fisiopatología del desequilibrio mencionado; por lo tanto, el grado de excreción de aniones y cationes es el método de regulación del estado ácido-base por parte del riñón (10, 18, 26). Cuando un catión o un anión es excretado en mayor medida con respecto a otro, este es acompañado por la excreción de bicarbonato o hidrogenión; por lo tanto, la determinación de la excreción de bicarbonato e hidrogeniones en la orina puede indicar el efecto actual de la excreción renal sobre el estado ácido-base; siendo los procesos fisiológicos dentro de los túbulos renales los que determinan la excreción de H^+(9, 10, 26, 32).

En este sentido cuando un animal presenta alcalosis metabólica hipoclorémica los desórdenes electrolíticos más frecuentes son la hipocloremia y la hipocalemia acompañados de la disminución del volumen circulante efectivo (8, 16); esto último aumenta la concentración de aldosterona, resultando en el aumento de intercambio renal de Na^+ - H^+ y Na^+ - K^+ en la región distal, lo cual conlleva a un déficit de K^+ que sumado a la disminución en su concentración como consecuencia del no consumo, induce al desplazamiento transcelular de H^+ desde el fluido extracelular al líquido intracelular por intercambio de iones de K^+ (27, 32). Cuando este cambio se produce en las células tubulares renales, disminuye el pH a nivel intracelular y aumenta la secreción de H^+ por las células tubulares renales; la hipocalemia también estimula la amoniogénesis renal y de esta manera su excreción. Adicionalmente al disminuir el pH intracelular se presentara una mayor reabsorción de HCO_3^-, contribuyendo al mantenimiento de la alcalosis metabólica (1, 16, 27, 32).

Concomitante al mecanismo ya mencionado, la hipocloremia por su parte disminuye la tasa de filtración glomerular debido a una “retroalimentación” túbuloglomerular (1, 30). Así, la hipocloremia aumenta la secreción de renina en la mácula densa, lo que resulta en un aumento de la secreción de aldosterona que puede ser desproporcionado y de

este modo aumentar la pérdida de K^+, y como ya se explicó anteriormente, por medio de este mecanismo el mantenimiento de la alcalosis metabólica, estimulando el intercambio electrolítico como resultado de su desorden (1, 27, 30).

Hasta el momento, en la literatura no se encuentran estudios que reporten la aplicación de la aproximación físico-quimica en la orina de pacientes con alcalosis metabólica hipoclorémica. Constable et al (2009) reportaron la aplicación de la teoría de la diferencia de iones fuertes (SID) o aproximación físico-química en la orina, su relación con el pH y la aplicación en bovinos. Según esta aproximación la ecuación general para la electroneutralidad en la orina esta determinada de la siguiente manera (9):

$$-(SID-k) = AT + [NH_4] - [HCO_3^-]$$

donde el SID corresponde a la diferencia entre la suma de los cationes y los aniones completamente disociados en la orina bajo condiciones de pH entre 4,7 – 8,7 y *k* corresponde al SID real cuando el pH es de 7,4 (9).

Bajo un rango más estrecho de pH entre 5,0 – 8,0 se puede derivar la ecuación que expresa la relación del pH con las siguientes variables independientes SID, $[NH_4]$, $[PO_4]$ y P_{CO2}; y tres constantes, la constante de disociación del ácido carbónico (K_1'), la constante de disociación del H_2PO_4 (Ka_2) y la solubilidad del CO_2 en la orina (S); obteniéndose de esta manera la siguiente ecuación para el pH(9):

$$pH = \log_{10} \{ 2 ([SID] + [NH_4]) \} / \{ (K_1' S P_{CO2} + Ka_2 [PO_4] - Ka_2 ([SID] + [NH_4]) + (K_1' S P_{CO2} + Ka_2 ([SID] + [NH_4] + Ka_2 [PO_4])^2 - 4 Ka_2^2 ([SID] + [NH_4]) [PO_4] \}^{1/2} \}$$

Como en rumiantes las concentraciones de fosfatos en la orina son menores a las concentraciones de aniones fuertes, cationes fuertes y amonio; de hecho son cercanas a cero cuando se maneja un rango de pH entre 5,0 – 8,0; la ecuación anteriormente mencionada se puede simplificar de la siguiente manera (9):

$$pH \cong \{ pK_1' - log_{10} (S\ P_{CO2}) \} + log_{10} (SID + [NH_4])$$

Donde el SID corresponde a:

$$SID = [K^+] + [Na^+] + [Mg^+] + [Ca^+] - [Cl^-] - [SO_4^{2-}].$$

La ecuación descrita anteriormente solo será valida si la orina se mantiene dentro del rango de pH mencionado, adicionalmente esta ecuación indica que la concentración de bicarbonato urinario no afecta directamente el pH, revelando que esta es una variable dependiente en la orina al igual que en el plasma (9).

La principal limitación de la aproximación de la diferencia de iones fuertes en la orina es la capacidad para obtener valores exactos del SID, ya que la medición de cada anión y catión por separado trae consigo un error propio en su medición, dependiendo de la técnica implementada generara un mayor o menor error; adicionalmente una limitación menor del modelo mencionado es la asunción de que todo ion que entra en reacción de oxidación-reducción, precipitación y complejos de interacción iónica no se categorizan como iones simples (9).

Teniendo en cuenta la limitación mencionada de que el cálculo del SID no es completamente exacto cuando se mide cada ion por separado, se encontró que la

titulación de la orina proporciona un método acertado para la medición del SID y así en el caso de bovinos el SID en la orina puede ser calculado de la siguiente manera (9):

SID = ENB (Excreción Neta de Base)+ 2,6 = -ENA (Excreción Neta de Ácido) + 2,6

Lo anteriormente mencionado se basa en el modelo proporcionado por Constable et al (2009), el cual predice que los valores de (SID - *k*) en la orina son equivalentes a la excreción neta de base (ENB) o -ENA (9).

Como se indicó anteriormente la interpretación físico-química o modelo del SID en la orina no ha sido aplicado en eventos patológicos y las explicaciones fisiopatológicas del control renal de la alcalosis metabólica hipoclorémica solo se han brindado a través del modelo de H-H; sin embargo se plantea como hipótesis según Constable et al (2009) que las concentraciones de K^+ urinario tienen un efecto marcado sobre el pH urinario en bovinos. De esta manera, cuando se presentan altas concentraciones de K^+, la orina se encuentra alcalina, mientras que las bajas concentraciones generarían orinas ácidas, debido a la consecuente alteración en el valor del SID dependiente en este caso primordialmente del K^+; por lo tanto se podría plantear que en rumiantes con alcalosis metabólica hipoclorémica la presentación de la orina ácida es consecuencia de la disminución en la concentración de K^+, y la consecuente diminución en el valor del SID (9, 24, 25, 28, 29).

Con base en lo propuesto por Constable et al (2009), el objetivo del presente estudio es determinar la relación entre el pH urinario y el SID en ovinos con alcalosis metabólica hipoclorémica mediante el cálculo del SID a través de la excreción neta de ácido en un modelo experimental de pérdida masiva de flujo abomasal a través de una cánula duodenal.

4.3 Materiales y métodos

4.3.1 Sujetos experimentales:

Un total de 8 ovinos, de raza Criolla, hembras no preñadas, con edades entre los 2 y 6 años, pesos entre 25 y 45 Kg fueron usadas en el experimento. Los animales fueron mantenidos en la Clínica de Grandes Animales de la Universidad Nacional de Colombia, donde recibieron supervisión veterinaria continúa. Fueron alimentados con pasto Kikuyo (*Pennisetum clandestinum*) y, agua a voluntad junto con suplementación de 40 gramos por animal de sal mineralizada para ovinos (Ganasal ovi-caprinos®)

Cada uno de los sujetos experimentales fue sometido a la implantación de una cánula duodenal en forma de T construida a base de Nylon quirúrgico (Figura 4.1) la cual consta de dos tapones uno de los cuales permite el paso normal del flujo abomasal y otro que genera bloqueo completo del flujo para la inducción de la alcalosis metabólica hipoclorémica. La cánula fue colocada por medio de laparotomía exploratoria por flanco derecho en el duodeno proximal y adicionalmente se realizó la exteriorización de la arteria carótida en cada sujeto experimental (2, 19, 23, 31).

CÁNULA DUODENAL EN FORMA DE T

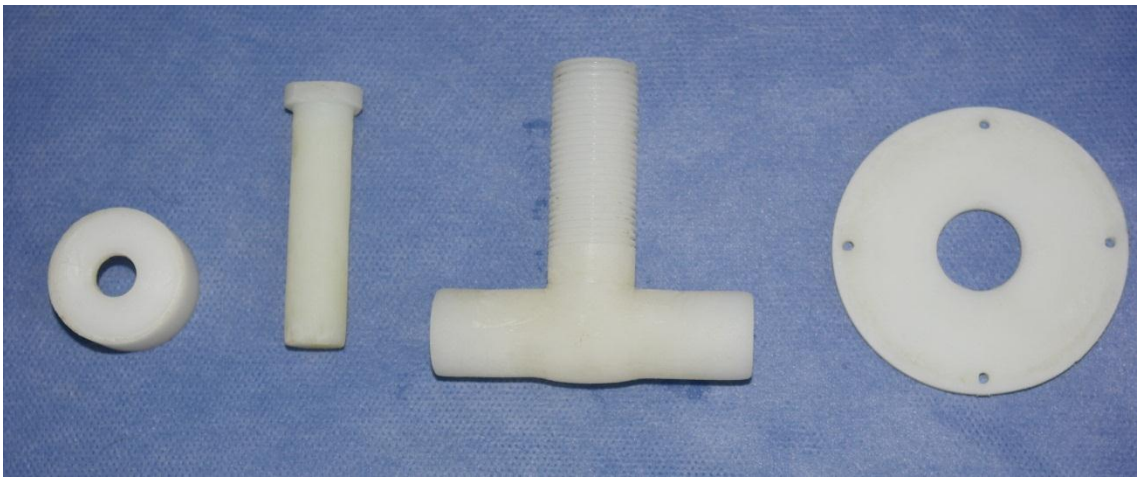


Figura 4.1: Cánula duodenal en forma de T, donde se observa el tapón que bloquea completamente el paso de contenido abomasal y permite el drenaje hacia el exterior del animal, para la generación de la alcalosis metabólica hipoclorémica.

Los animales fueron mantenidos en el estudio bajo monitoreo médico veterinario las 24 horas del día con el fin de identificar alteraciones patológicas hasta que la condición de aciduria paradójica se reprodujera o cuando las condiciones fisiológicas de cada uno de los sujetos se deteriorara; en ese momento se decidió la realización de la eutanasia, la cual se efectuó con pentobarbital sódico vía endovenosa previa tranquilización con xilazine, por un médico veterinario.

4.3.2 Periodo experimental

Se suspendió la administración de sal mineralizada una semana antes del inicio de la fase experimental, el periodo experimental se dividió en dos etapas (Figura 4.2): la primera etapa correspondió al control y se realizó por 48 horas, durante este periodo de tiempo se realizo toma de muestras cada 24 horas para las variables en la orina; la segunda etapa correspondió a la apertura de la cánula y la inducción de la alcalosis

metabólica hipoclorémica, durante esta etapa se tomaron muestras para las variables urinarias cada 24 horas. Se suspendió la toma de muestras cuando el sujeto experimental desarrolló aciduria o cuando la condición física se deterioró.

ESQUEMA DE LAS FASE EXPERIMENTAL

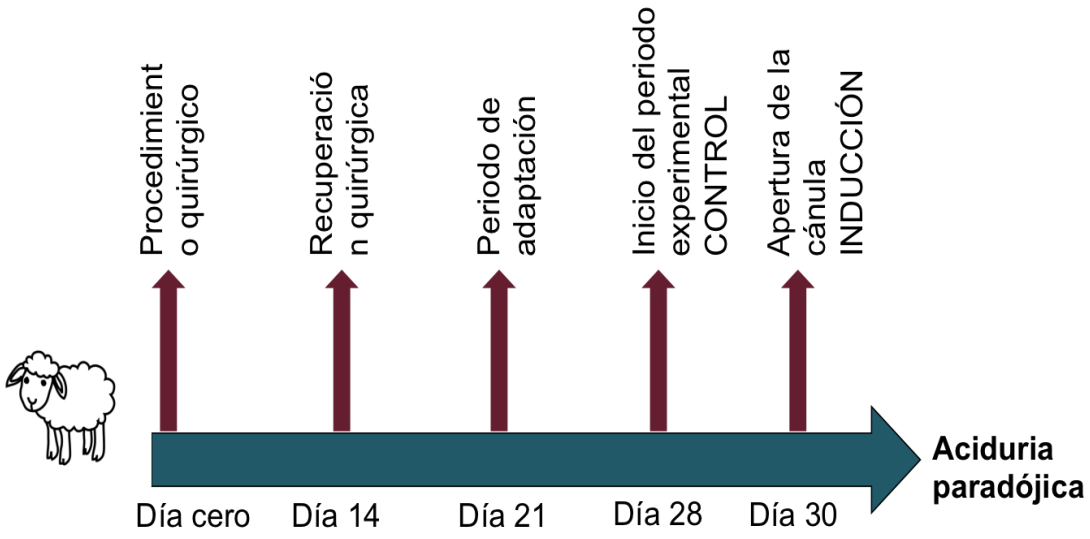


Figura 4.2: Esquema cronológico del diseño experimental iniciando con el procedimiento quirúrgico, seguido de la recuperación y adaptación; para finalizar con las faces experimentales de control e inducción de la alcalosis metabólica hipoclorémica.

4.3.3 Toma de muestras

Las muestras de orina fueron tomadas a las dos de tarde, periodo durante el cual según lo reportado los resultados de ENA son más confiables (9), las muestras fueron tomadas

por micción natural y cuando esta no fue posible, se utilizó una sonda urinaria calibre 8, las muestras se recolectaron en beaker de plástico con tapa y fueron procesadas durante las siguientes 4 horas, el restante se almacenó en tubos de criopreservación de 2 mL y se congelaron a menos -70 ºC en caso de necesitarse repetir algún procedimiento (9).

4.3.4 Procesamiento de muestras

La determinación de la excreción neta de ácido ha sido reportada por diferentes autores, (3, 4, 21, 36) pero para el presente estudio la acidez titulable y el amonio se calcularon usando el método reportado por Jorgensen et al (1957)(21) titulando la orina manualmente; el pH se midió por medio de un potenciómetro (potenciómetro Schott Lab 850®, con electrodo Schott pH electrode Blue Line®), el SID se calculó con base a la ENA de acuerdo con lo reportado por Constable et al (2009) y para el cálculo del pH urinario se usó la formula también reportada por Constable et al (2009) para pH urinario con rango entre 5 y 8 (3, 4, 9, 21, 36).

4.3.5 Análisis estadístico

Para el presente estudio se realizó inicialmente un análisis de tipo descriptivo usando promedios y medias para evaluar el comportamiento del pH durante la fase experimental y posteriormente análisis de correlación entre el pH medido y el pH calculado basados en el SID calculado a partir de la ENA, el SID calculado y el pH calculado y el SID calculado y el pH medido; para esto inicialmente se realiza una prueba de Friedman para determinar si existieron diferencias significativas entre los promedios de los pH medidos y los pH calculados haciéndola por separado para los tiempos de control y los tiempos de inducción de la alcalosis metabólica con una $p \leq 0,05$, adicionalmente se realizó una correlación de Pearson entre el pH calculado y medido, el SID calculado y el pH

calculado y finalmente entre el SID calculado y el pH medido con una confianza del 99% ($p \leq 0.01$).

El presente estudio experimental se realizó estrictamente bajo las normas estipuladas en la ley 84 de 1989 y la resolución 8430 de 1993 de la Republica de Colombia; adicionalmente fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, según acta de evaluación número 83 del 21 de junio de 2012.

4.4 Resultados

Se obtuvo registro en solo 7 sujetos experimentales, ya que uno de los ovinos presentó peritonitis durante los 14 días de la fase de recuperación posterior a la cirugía y fue excluido del estudio. Los registros obtenidos durante toda la fase experimental de control y de inducción de la alcalosis metabólica consistieron de 56 lecturas, de las cuales 22 fueron del periodo de control y 34 del de inducción. Se registraron 14 lecturas más en el periodo experimental de control debido a que en tres de los sujetos experimentales presentaron problemas en la apertura adecuada de la cánula al momento de la inducción y no hubo perdida del contenido abomasal, estos datos se consideraron de control y no mostraron ningún tipo de alteración en su estado ácido-base; en total para estos sujetos experimentales se obtuvieron lecturas durante 5 días de control.

Solo dos de los siete sujetos experimentales desarrollaron un pH ácido en la orina (aciduria paradójica) durante la fase de inducción de la alcalosis metabólica, los días del periodo de inducción de la alcalosis metabólica variaron entre sujetos experimentales encontrándose que en una oveja duro dos días, dos ovejas tomaron cuatro días, una oveja necesito cinco días, en dos ovejas 6 días y una oveja tomo 7 días. Como todos los sujetos experimentales no evolucionaron de la misma manera a la apertura de la cánula;

se observó que los sujetos experimentales con un tiempo de inducción entre 6 y 7 días fueron los únicos que desarrollaron el fenómeno de aciduria paradójica.

Durante la fase experimental se encontró que en el periodo de control, los sujetos experimentales mantuvieron un rango promedio de pH medido entre 8,313 (sd 0,089) - 8,403 (sd 0,040), mientras el rango promedio del pH calculado vario entre 8,166 (sd 0,372) - 8,420 (sd 0,095); en la fase de inducción de la alcalosis metabólica previa al desarrollo del fenómeno de aciduria paradójica el promedio de pH medido se mantuvo entre 8,200 (sd 0,123) - 8,459 (sd 0,076) mientras el promedio calculado entre 8,317 (sd 0,105) - 8,423 (sd 0,155); finalmente durante el desarrollo del fenómeno de aciduria el rango promedio del pH medido bajó y se mantuvo entre 6,150 (sd 0) - 7,363 (sd 1,475) mientras el calculado fluctuó entre 7,041(sd 0) - 7,645 (sd 1,145).

En la Tabla 4.1 se ilustra el promedio de pH tanto calculado y medido durante los días de control e inducción de la alcalosis metabólica durante el estudio así como, la diferencia que existe entre el pH calculado y el medido; donde las diferencias absolutas mínimas entre el pH calculado y medido fueron del 0,025, mientras la máxima de 0,891, lo cual representa una diferencia importante en los valores absolutos para la relación entre los valores calculados y medidos.

COMPORTAMIENTO DEL pH DURANTE LAS FASES EXPERIMENTALES

FASE	PROMEDIO pH MEDIDO	σ	PROMEDIO pH CALCULADO	σ	DIFERENCIA pH MEDIDO Y pH CALCULADO
DIA 1 C	8,313	0,089	8,166	0,372	0,147
DIA 2 C	8,387	0,099	8,339	0,083	0,048
DIA 3 C	8,403	0,040	8,338	0,060	0,066
DIA 4 C	8,347	0,046	8,420	0,095	-0,073
DIA 5 C	8,333	0,021	8,309	0,138	0,025
DIA 1 I	8,459	0,076	8,377	0,091	0,081
DIA 2 I	8,304	0,141	8,423	0,155	-0,119
DIA 3 I	8,265	0,097	8,383	0,114	-0,118
DIA 4 I	8,253	0,084	8,291	0,219	-0,037
DIA 5 I	8,200	0,123	8,317	0,105	-0,117
DIA 6 I	7,363	1,475	7,645	1,145	-0,282
DIA 7 I	6,150	0,000	7,041	0,000	-0,891

Tabla 4.1: Promedios de pH urinario durante la fase experimental de control correspondiente a 5 días y la fase de inducción de la alcalosis metabólica hipoclorémica correspondiente a 7 días.

Adicionalmente en la Figura 4.3 se muestran las tendencias de los promedios tanto de pH calculado como medido a través del tiempo, donde se puede observar una clara orientación creciente en la diferencia absoluta por cada día que transcurre específicamente en el tiempo de inducción; es decir a mayor tiempo durante la fase de inducción el pH calculado se distancia del medido como también se evidencia en la Tabla 4.1 con los valores absolutos, mientras que para los días de control las diferencias no muestran ninguna tendencia.

COMPORTAMIENTO DEL pH DURANTE LAS FASES EXPERIMENTALES

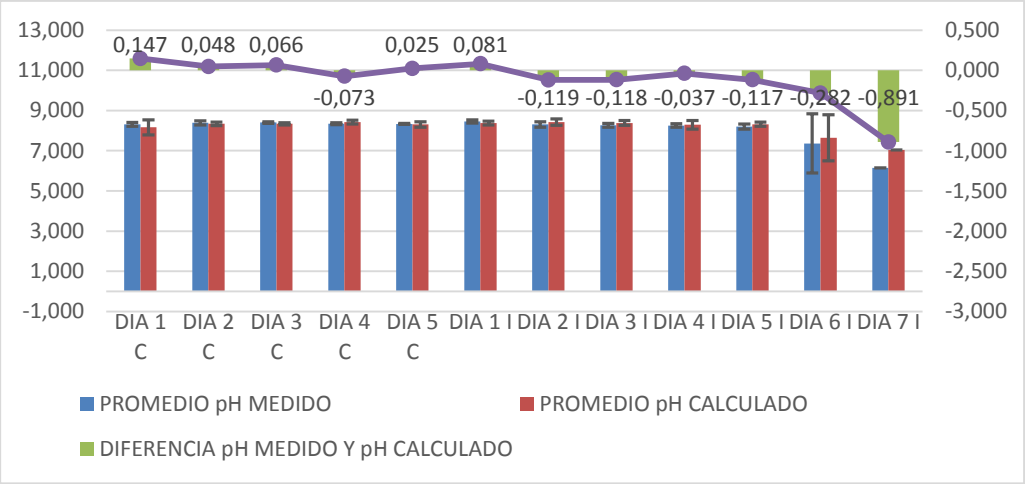


Figura 4.3: Grafico de barras del comportamiento del pH urinario durante las fases de control e aducción de la alcalosis metabólica hipoclorémica, donde se puede apreciar la disminución marcada en el pH en las últimas 48 horas de la fase de inducción, evidenciado el desarrollo del fenómeno de aciduria paradójica.

Los resultados de la prueba de Friedman ($p \leq 0,05$) para la determinación si existe diferencia significativa entre el pH urinario calculado y medido durante las fases de control e inducción de la alcalosis metabólica indican que durante el periodo de control (0,201) no existe diferencia entre las dos variables, pero durante la inducción (0,0) si se evidencia dicha diferencia. Adicionalmente la correlación de Pearson con un 99% de confianza mostró un valor de $\rho=0,874$ indicando una clara correlación entre el pH calculado y el pH medido lo cual se puede apreciar en el gráfico de dispersión mostrado en la Figura 4.4.

GRAFICO DE CORRELACIÓN ENTRE EL PH CALCULADO Y MEDIDO

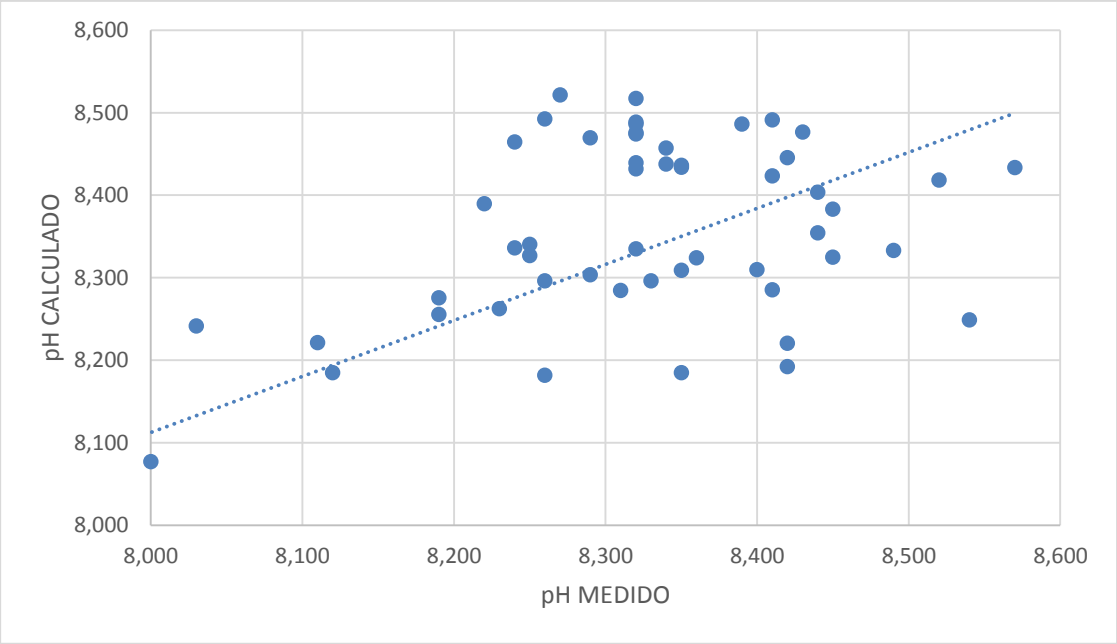


Figura 4.4: Grafico de dispersión de datos según el coeficiente de correlación de Pearson que muestra la concentración de datos que confirma la asociación entre el pH medido y calculado a partir de la aplicación de la teoría de iones fuertes en la orina, confirmando de esta manera la aplicación de la teoría de iones fuertes en ovinos con alcalosis metabólica hipoclorémica.

Cuando se calculó el SID urinario a partir de la ENB se encontró que mientras se mantuvo un pH urinario alcalino mostro valores entre 208,779 (sd 54,943) -133,671 (sd 63,568) mmol/L, sin embargo el valor bajo drásticamente cuando se presentó el fenómeno de aciduria, con promedios entre -7,900 (sd 1,061) - 98,433 (sd 91,73) mmol/L; comportamiento que también mostro la ENB pero en sentido inverso mientras se mantuvo el pH alcalino, de esta manera el promedio mínimo observado fue de -131,071 (sd 69,481) - -206,179 (sd 59,700) mmol/L.

La correlación de Pearson entre el SID calculado y el pH calculado arrojaron un valor de ρ=0,838 y la correlación de Pearson entre el SID y el pH medido arrojaron un valor de

ρ=0,588; mostrando una fuerte correlación entre el SID calculado y el pH calculado; pero una media correlación entre el SID calculado y el pH medido; los valores anteriormente mencionados se pueden apreciar en el gráfico de dispersión, en el caso del SID y el pH calculado en la Figura 4.5 se observa una clara tendencia, pero dicha tendencia no se aprecia de la misma manera en el SID y el pH medido en la Figura 4.6.

GRAFICO DE CORRELACIÓN ENTRE EL SID Y EL pH CALCULADO

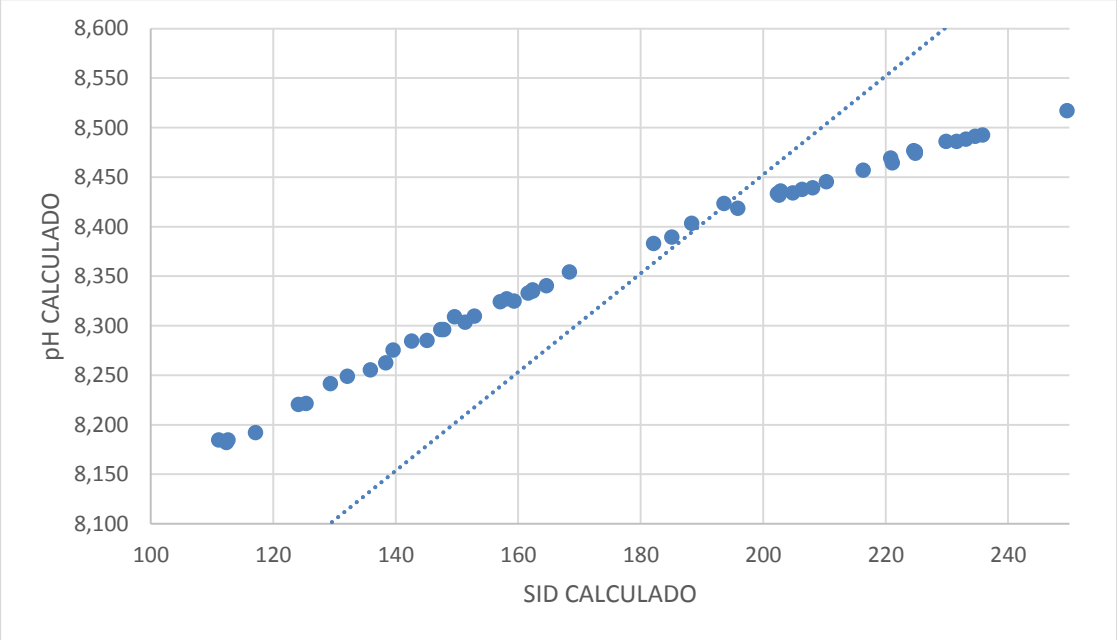


Figura 4.5: Grafico de dispersión de datos según el coeficiente de correlación de Pearson que muestra la concentración de datos que confirma la asociación entre el SID calculado a partir de la ENA y el pH calculado, confirmando de manera gráfica la asociación entre estas variables y la importancia del SID como determínate del pH urinario en ovinos con alcalosis metabólica hipoclorémica.

GRAFICO DE CORRELACIÓN ENTRE EL SID Y EL pH MEDIDO

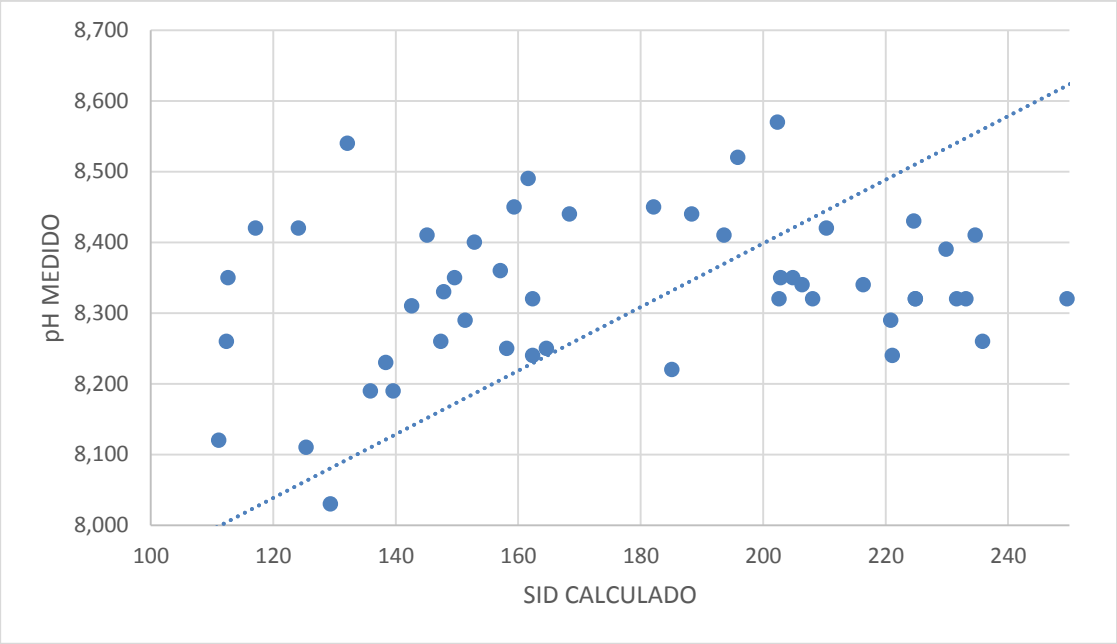


Figura 4.6 Grafico de dispersión de datos según el coeficiente de correlación de Pearson que muestra la concentración de datos que confirma la asociación entre el SID calculado a partir de la ENA y el pH medido, confirmando de manera gráfica la asociación entre estas variables y la importancia del SID como determínate del pH urinario en ovinos con alcalosis metabólica hipoclorémica.

En el caso del amonio se evidenció un claro aumento en las concentraciones de este metabolito cuando la orina mostró el fenómeno de aciduria, encontrándose concentraciones promedio entre 4,667 (sd 3,166) - 16,250 (sd 0) mmol/L. Dicho comportamiento de aumento en las concentraciones mientras se desarrolla la aciduria es evidente también con la acidez titulable -100,500 (sd 88,556) - -5,750 (sd 0) mmol/l.

En la Tabla 4.2 se muestran los promedios de la acidez titulable, la concentración de amonio, la excreción neta de base y de la diferencia de iones fuertes para la orina de los sujetos experimentales durante las fases de control y de inducción de la alcalosis metabólica; cabe resaltar que aquellos sujetos experimentales que desarrollaron aciduria

durante el experimento muestran una disminución marcada en el SID como se muestra en la Figura 4.7, aumento en los valores de amonio, acidez titulable y excreción neta de base.

PROMEDIO DE LAS VARIABLES QUE DETERMINAN EL pH A NIVEL URINARIO

FASE	AT	σ	NH4	σ	ENA	σ	SID	σ
DIA 1 C	-133,250	62,430	2,179	1,344	-131,071	69,481	133,671	63,568
DIA 2 C	-165,750	35,058	2,625	1,506	-163,125	36,029	165,725	36,029
DIA 3 C	-163,583	23,474	2,667	1,283	-160,917	22,328	163,517	22,328
DIA 4 C	-200,000	41,354	1,750	0,433	-198,250	41,569	200,850	41,569
DIA 5 C	-157,250	52,007	2,667	1,443	-154,583	53,390	157,183	53,390
DIA 1 I	-181,536	33,660	1,893	0,967	-179,643	35,817	182,243	33,242
DIA 2 I	-207,679	54,308	1,500	1,155	-206,179	59,700	208,779	54,943
DIA 3 I	-185,750	45,512	2,583	2,990	-183,167	46,870	185,767	46,870
DIA 4 I	-159,667	65,551	10,542	21,835	-149,125	83,162	151,725	83,162
DIA 5 I	-158,688	42,447	1,938	1,106	-156,750	42,026	159,350	42,026
DIA 6 I	-100,500	88,556	4,667	3,166	-95,833	91,713	98,433	91,713
DIA 7 I	-5,750	0,000	16,250	0,000	10,500	0,000	-7,900	1,061

Tabla 4.2: Promedios de Acides Titulable (AT), amonio (NH_4), Excreción Neta de Ácido (ENA) y diferencia de iones fuertes (SID) urinario durante la fase experimental de control correspondiente a 5 días y la fase de inducción de la alcalosis metabólica hipoclorémica correspondiente a 7 días.

COMPORTAMIENTO DEL SID DURANTE LAS FASES EXPERIMENTALES

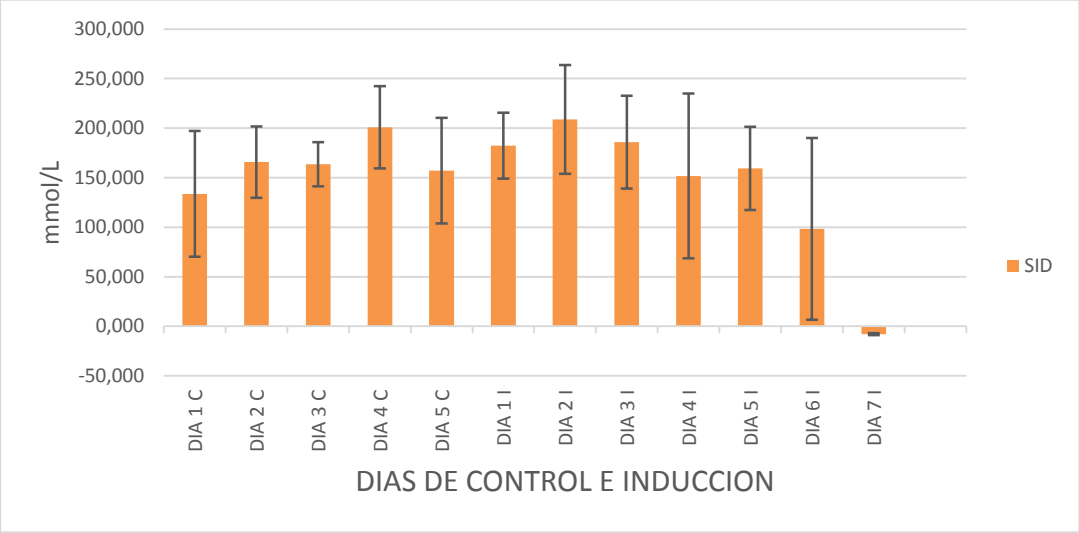


Figura 4.7: Grafico de comportamiento del SID durante las fases de control e inducción de la alcalosis metabólica hipoclorémica, donde se puede apreciar el descenso marcado en los valores de esta variable determinante del pH al momento de la generación de la aciduria paradójica y que explica el porqué del descenso en el pH urinario.

4.5 Discusión

El hecho de que se haya extendido la fase de control en tres de los sujetos experimentales se pudo deber al tipo de cánula que se implementó en el desarrollo del estudio, ya que las cánulas en forma de T como la usada en el presente modelo experimental se encuentra diseñada para evaluación de componentes nutricionales en la dieta de rumiantes (19, 20). Los trabajos previamente realizados en el análisis metabólico de estado ácido-base usan modelos con cánulas de reentrada y obstruyen completamente el paso del contenido a nivel de intestino delgado, modelos que garantizan una completa perdida de contenido o bloqueo en el paso de este, al momento deseado; mientras que con las cánulas en forma de T se presenta taponamiento por el contenido alimenticio debido al diámetro de estas, evento que dificulta el adecuado manejo de la condición deseada; sin embargo la liberación de contenido abomasal es abundante mientras se garantice que exista un flujo adecuado y continuo (20, 25, 28, 29).

Por otra parte, las cánulas en forma de T permiten el paso de contenido alimenticio por sus bordes externos, evento que posiblemente extiende los tiempos en el desarrollo de la alcalosis metabólica hipoclorémica y desde luego hacen más lenta la compensación renal; explicando de esta manera el hecho de que en el actual modelo experimental el desarrollo de la aciduria se toma entre 6 a 7 días mientras en otros modelos esta tan solo se demora entre 2,5 a 4 días, y muy seguramente por este mismo evento es que no todos los sujetos experimentales desarrollaron dicha alteración antes de su deterioro físico y la realización de la eutanasia (25, 28, 31).

A pesar de lo anteriormente mencionado, se decide realizar el presente estudio con las cánulas en forma de T ya que en el país no se cuenta con cánulas de reentrada y no fue posible su consecución para el estudio por motivos de presupuesto, además no sería posible la obstrucción completa del contenido intestinal por conflictos éticos.

El comportamiento del pH a nivel urinario se mantuvo alcalino durante casi toda la fase experimental como se encuentra reportado en diferentes estudios sobre la alcalosis metabólica hipoclorémica y solo descendió a niveles ácidos en la últimas 48 horas del experimento, seguramente como consecuencia del desorden electrolítico y la compensación frente a dichos estados, sin embargo en el presente estudio, aunque se midieron los electrolitos, los resultados obtenidos en los equipos con que se contaba, las mediciones no fueron confiables y los resultados fueron descartados y por lo tanto no se pudo medir las alteraciones electrolíticas que explicarían acertadamente el fenómeno que se presenta cuando el pH desciende, por lo tanto solo se podría especular sobre las causas de dicho descenso (25, 27, 29). Sin embargo se midió el SID (que es la variable independiente que resulta de las diferencias electrolíticas) de manera indirecta como se discutirá más adelante.

A pesar de observarse una diferencia aparentemente amplia entre los valores absolutos medidos y calculados del pH, la prueba de Friedman confirma que durante el control no existen diferencias significativas ($p<0,05$) entre el pH medido y calculado, sin embargo esta diferencia si es apreciable durante el periodo de inducción de la alcalosis metabólica, muy seguramente debido a los desórdenes electrolíticos que se presentan durante este periodo experimental; sin embargo, esta diferencia no es apreciable al momento del análisis de correlación de Pearson ya que este evidencia una alta correlación entre los valores calculados y medidos; sugiriendo que a pesar de encontrarse una aparentemente amplia diferencia entre estos valores sobre todo durante la fase final de inducción de la alcalosis metabólica dicha diferencia no altera la predicción del pH, y seguramente se da como consecuencia del desorden electrolítico que se está presentando a nivel plasmático y su efecto a nivel renal (9).

Por otra parte la correlación de Pearson confirma los hallazgos reportados por Constable et al (2009), donde se indica que el pH urinario de los bovinos es determinado por el SID urinario, la concentración de amonio y la P_{CO2}, aplicando la ecuación descrita por dicho autor para pH urinario entre 5 y 8; en el presente estudio dicha ecuación es igualmente valedera para ovinos que manejan el pH urinario dentro de estos mismos rangos y aplicando las mismas variables independientes. Por lo tanto en el caso de ovinos se confirma de esta manera que la concentración de bicarbonato no afecta directamente el pH y por lo tanto se considera como una variable dependiente de las ya descritas variables independientes (9).

El hecho de que la correlación entre el SID sea mayor para el pH calculado que para el medido puede deberse a que el pH calculado es tomado a partir de diferentes variables que desde el punto de vista teórico son las generadoras del valor real, mas sin embargo siempre existirá cierto grado de error al momento de los cálculos lo cual no permite un valor idéntico sino un valor muy cercano al esperado, que es lo que finalmente se encontró con la alta correlación entre el pH calculado y medido, adicionalmente solo se está correlacionando una variable y como ya se sabe, según la teoría de diferencia de iones fuertes en la orina son el SID y los ácidos débiles no volátiles los que mayormente afectan este valor por lo tanto esta correlación muestra que otros factores contribuyen al mantenimiento del pH en los valores medidos, siendo el SID uno de los más importante (9).

En este estudio no fue posible el cálculo directo del SID, por lo tanto se aplicó la relación matemática descrita por Constable et al en 2009 entre la ENA y el SID (donde SID= ENB+ 2,6 = -ENA + 2,6) y se confirmó que aplicando dicha relación matemática el cálculo del pH a través del SID, es confiable ya que la correlación entre el pH calculado y medido es alta como se mencionó anteriormente; y dicha correlación es aplicable para rangos de pH entre 5 y 8, permitiendo de esta manera a través de un mecanismo diferente la obtención de datos y de correlación de estos con el pH medido cuando no se cuenta con los equipo necesarios para la medición y aplicación de la teoría de iones fuertes en la

orina de ovinos (9); lo cual desde el punto de vista tanto investigativo como clínico, facilita la interpretación del estado ácido-base sin necesidad de realizar la medición de cada uno de los electrolitos implicados.

Cuando se aplicó la anterior fórmula matemática para el cálculo del valor del SID se encontró que cuando se presentaba el fenómeno de aciduria en la orina de pacientes con alcalosis metabólica hipoclorémica descendían drásticamente los valores de SID, y según la teoría de iones fuertes o análisis físico-químico bajo condiciones alcalinas los valores de este parámetro son altos, mientras que en condiciones acidas estos valores descienden, por lo tanto el comportamiento del SID durante el experimento es concordante con lo estipulado en esta teoría, adicionalmente no se cuenta con parámetros de referencia de estos valores de SID, con los cuales comparar los actuales resultados, pero su comportamiento como ya se comprobó corresponde al esperado (5, 6, 9, 22, 33, 41). La aplicación de esta fórmula permitirá realizar de manera económica y practica el cálculo del SID, importante en diferentes investigaciones que implican el uso de este modelo y la medición de esta variable, como por ejemplo en el cálculo de las dietas catiónicas para la prevención de enfermedades metabólicas en rumiantes.

Existen diferentes reportes en la literatura sobre el efecto directo del escape del CO_2 sobre la medición del pH, algunos autores sugieren que este puede afectar incrementando 0,5 unidades sobre el pH real; sin embargo otros estudios reportan que este solo incrementa el pH urinario en 0,06 unidades; en el presente estudio se decidió asumir que la PCO_2 era constante y por lo tanto no afectaba ni la medición ni el cálculo del pH, y como se evidenció anteriormente existe una alta correlación entre el pH calculado y medido en nuestro estudio, asumiendo de esta manera que la asunción de una presión de CO_2 constante es valedera para la realización de los cálculos del pH y que este no afecta de manera significativa dichos cálculos, posiblemente los grandes involucrados en el control del pH son el SID y la concentración de amonio (9).

Cuando el pH urinario se encuentra alcalino, la excreción de amonio es casi cercana a cero como se reporta en la literatura (25, 26). Esto explica porque los valores encontrados en la concentración de amonio antes de las últimas 48 horas fueron tan bajos y solo se incrementaron cuando se presentó el fenómeno de aciduria en la orina en los sujetos experimentales donde se logró reproducir; dicho aumento en la concentración de amonio se relaciona, con la disminución en la concentración de K^+ que a nivel renal estimularía su reabsorción generando desde el punto de vista de la diferencia de iones fuertes una disminución en el valor del SID y de esta manera una disminución el pH urinario que estimularía la producción de amonio en túbulos renales; esta hipótesis no se pudo comprobar en el presente estudio ya que no fue posible la medición de electrolitos y el cálculo del SID a través de este método, sin embargo es la presunción más cercana a la explicación de este comportamiento en las concentraciones de amonio (9, 25, 26, 34, 35).

Cabe resaltar en este punto, que Constable et al (2009) proponen que las concentraciones de K^+ tienen un efecto marcado sobre el pH urinario en bovinos, propone que cuando existe una excreción alta de K^+ en la orina el pH es alcalino y que cuando estas bajan el pH lo hace de igual manera encontrado orinas acidas, basado en la ecuación para predecir el pH bajo rangos de pH entre 5 y 8; y teniendo en cuenta que la concentración de K^+ es dependiente del consumo y en pacientes enfermos con alcalosis metabólica hipoclorémica como en el presente estudio se evidencia anorexia completa, lo cual generaría niveles bajos de K^+ que explicarían el fenómeno anteriormente mencionado (9, 34, 35).

Finalmente se puede concluir del presente estudio que existe una alta correlación entre el pH calculado según la teoría de iones fuertes y el pH medido en la orina de ovinos con alcalosis metabólica hipoclorémica, dicha correlación se encontró basados en el cálculo del SID a través de la ENA confirmando que esta correlación ya reportada es altamente sensible en la predicción del SID y por lo anterior la aplicación de la teoría de iones fuertes en la orina abre nuevas posibilidades para la interpretación de diferentes fenómenos que se evidencian en el estado ácido-base; como dar una explicación al fenómeno de aciduria durante la alcalosis metabólica hipoclorémica, evento que no nos

fue posible explicar en el presente estudio debido a la imposibilidad de medir electrolitos en la orina y el cálculo correspondiente del SID. Por otra parte también es importante resaltar la importancia del SID como determinante del pH ya que como se mostró existe una alta correlación entre esta variable y el valor del pH.

4.6 Bibliografía

1. Anderson R y Pickering E. Some aspects of the renal excretion of bicarbonate in the cow. Procced Physiol. 1962. July 31-32.
2. Belge A, Bakir B y Özçelik A. A technique of duodenal cannulation in sheep. Small Rumin Res 2002. 44: 167-171.
3. Chan J. The rapid determination of urinary tritratable acid and ammonium and evaluation of freezing as a method of preservation. Clin Biochem. 1972. 5: 94-98.
4. Chan J. Urinary organic anions: clinical significance and evaluation of a method for determination and preservation. Clin Biochem. 1972. 5: 182-185.
5. Constable P. A simplified strong ion model for acid-base equilibria: application to horse plasma. J Appl Physiol. 1997. 83: 297-311.
6. Constable P. Clinical assessment of acid-base status: strong ion difference theory. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 1999. 15:447-471.
7. Constable P. Clinical assesment of acid-base status: comparison of the Henderson-Hasselbalch and strong ion approaches. Vet Clin Path. 2000. 29: 115-128.
8. Constable P. Fluid an electrolyte therapy in ruminants. Vet Clin North Am Food Anim. 2003. 19: 557-597.
9. Constable P, Gelfert C, Furll M, Staufenbel R, Staempfli H. Application of strong ion difference theory to urine and relationship between urine pH and net acid excretion in cattle. Am J Vet Res. 2009. 70: 915-925.
10. DiBartola S. Terapéutica de líquidos en pequeños especies. Mexico, D.F: Ediciones McGraw-Hill. 2002.
11. Edwards S. Pathophysiology of acid base balance: The theory practice relationship. Intensive Crit Care Nurs. 2008. 24:28-40

12. Fencl V y Rossing T. Acid-base disorders in critical care medicine. Ann Rev Med. 1989. 40: 17-29.
13. Fencl V y Leith D. Stewart`s quantitative acid base chemistry: application in biology and medicine. Respiration Physiology. 1993. 91: 1-16.
14. Foy D y Morais H. Metabolic alkalosis: A quick reference. Vet Clin North Am Small Anim. 2008. 38:435-438.
15. Fubini S, Smith D, Grohn Y, Levine S y Devel D. Replacement of chloride deficit by use of 1.8% NaCl to correct experimentally induced hyochloremic metabolic alkalosis in sheep. Am J Vet Res. 1991. 52: 1898-1907.
16. Galla J. Metabolic Alkalosis. J Am Soc Nephrol. 2000. 11: 369 – 375.
17. Gingerich D y Murdick P. Paradoxic aciduria in bovine metabolic alkalosis. J Am Vet Med Assoc. 1975. 166: 227-230.
18. Guyton A y Hall J. Textbook of medical physiology. Philadelphia: Ediciones Elsevier. 2011.
19. Harmon D Y Richards C. Considerations for gastrointestinal cannulations in ruminants. J Anim Sci 1997. 75: 2248-2255.
20. Ivan M y Johnston D. Reentrant Cannulation of the Small Intestine in Sheep: Cannula and Surgical Method. J Anim Sci 1981. 52: 849-856.
21. Jörgensen K. Titrimetric determination of the net excretion of acid/base in urine. Sacandinav J Clin Lab Investigation. 1957. 9: 287-291.
22. Kellum J y Elbers P. Stewart's textbook of acid base. Amsterdam: Ediciones Lulu.com. 2009.
23. Komarek R. Intestinal cannulation of cattle and sheep with a T-shaped cannula designed for total digesta collection without externalizing digesta flow. J Anim Sci. 1981. 53: 796-802.
24. Kutas F. Determination of net acid-base excretion in the urine of cattle: A method for the estimation of acid-base equilibrium. Acta Vet Acad Sci Hung. 1965. 15:147-53.
25. Lunn P, McGuirk S, Smith D y MacWilliams P. Renal net acid and electrolyte excretion in an experimental modelo of hypochloremic metabolic alkalosis in sheep. Am J Vet Res. 1990. 51: 1723-1731.
26. Lunn P, McGuirk S. Renal regulation of electrolyte and acid-base balance in rumiants. Vet Clin North Am Fodd Anim Pract. 1990. 6: 1-29.

27. McGuirk S y Butler D. Metabolic alkalosis with paradoxic aciduria in cattle. J Am Vet Med Assoc. 1980. 177: 551-554.
28. Papadopoulos P, Raptopoulos D, Dessiris A y Tsinopoulos G. Experimental intestinal obstruction in cattle part I: Changes in the clinical picture. Zbl. Vet. Med. A. 1985. 32: 264-275.
29. Papadopoulos P, Raptopoulos D, Dessiris A y Tsinopoulos G. Experimental intestinal obstruction in cattle part II: Changes in blood. Urine and rumen content chemistry. Zbl. Vet. Med. A. 1985. 32: 276-288.
30. Seldin D y Rector F. The generation and maintenance of metabolic alkalosis. Kidney Int. 1972. 1: 306 – 321.
31. Smith D, Lunn P, Robinson G, y McGuirk S. Experimental model of hyochloremic metabolic alkalosis caused by diversion of abomasal outflow in sheep. Am J Vet Res. 1990. 51: 1715-1722.
32. Soifer J y Kim H. Approach to Metabolic Alkalosis. Emerg Med Clin N Am. 2014. 32: 453–463.
33. Stewart P. Modern quantitative acid-base chemistry. Can J Physiol Pharmacol. 1983. 61: 1444-1461.
34. Scott D. The effects of intravenous infusion of kcl or hcl on the renal excretion of potassium in sheep. Q J Exp Physiol Cogn Med Sci. 1969. 54: 25-35.
35. Scott D. Renal excretion of potassium and acid by sheep. Q J Exp Physiol Cogn Med Sci. 1969. 54: 412-422.
36. VanSlike D. Studies of acidosis XVI: The tritration of organic acids in urine. J Biol Chem. 1920. 41: 567-585.
37. VanSlike D. Factors affecting the distribution of electrolytes, Waters and gases in the animal body. Monographs Experimental Biology. 1926.
38. VanSlike K y Evans E. The paradox of aciduria in presence of alkalosis caused by hypocloremia. Ann Surg. 1947. 26: 545- 567.
39. Ward J, Smith D, Fubini S y Gröhn Y. Comparison of 0.9, 3.6 y 7.2% NaCl for correction of experimentally induced hypochloremic, hipokalemic metabolic alkalosis in sheep. Am J Vet Res. 1993. 54: 1160-1169.
40. Westenfelder C y Nascimento L. Respiratory acidosis and alkalosis. Seminars in Nephrology. 1981. 1: 220-230.
41. http://issuu.com/acidbase/docs/htuab

5 Conclusiones y recomendaciones

5.1 Conclusiones

Se puede concluir de la presente investigación que los hallazgo reportados se convierte en el primer estudio experimental en sujetos con alcalosis metabólica hipoclorémica donde se aplica la teoría de diferencia de iones fuertes en la literatura mundial y que este demuestra la alta correlación del modelo para predecir el pH plasmático en sujetos con este desorden ácido-base, adicionalmente que es usando el valor del SID efectivo que se logra una alta predicción del pH medido.

Es importante resaltar que en sujetos experimentales con pérdida masiva de flujo abomasal, el mecanismo fisiopatológico mediante el cual se genera la alcalosis metabólica es la disminución en la concentración plasmática de Cl^-, que como consecuencia generara un aumento en las concentraciones plasmáticas del SID y por lo tanto a través de este mecanismo el aumento en el pH plasmático, corroborando de esta manera los planteamientos teóricos; adicionalmente que este desorden ácido-base primario se acompaña de acidosis metabólica hiperproteinemica como consecuencia del aumento en la concentración de las proteínas plasmáticas totales y de la albumina y por ende de los ácidos débiles; resultando en una alteración ácido-base mixta.

Finalmente la presente investigación permitió también determinar que existe una alta correlación entre el pH calculado según la teoría de iones fuertes y el pH medido en la orina de ovinos con alcalosis metabólica hipoclorémica, dicha correlación se encontró basados en el cálculo del SID a través de la ENA confirmando que esta correlación ya reportada es altamente sensible en la predicción del SID. Por otra parte también es

importante resaltar la importancia del SID como determinante del pH ya que como se mostró existe una alta correlación entre esta variable y el valor del pH.

5.2 Recomendaciones

La presente investigación aplico la teoría de iones fuertes en sujetos con alcalosis metabólica hipoclorémica inducida a través de la pérdida masiva de flujo abomasal, por lo tanto se recomienda la aplicación de este mismo modelo en sujetos que presenten dicha condición del estado ácido-base como consecuencia de un desorden patológico y a través de este determinar si existe el mismo grado de correlación y las mismas alteraciones fisiopatológicas. Ya que no es lo mismo en condiciones experimentales que en condiciones de enfermedad donde entran diversos mecanismos a intervenir para le presentación del desorden mencionado.

En la presente investigación se encontró que es a través del SID efectivo que se presenta una alta correlación entre el pH medido y calculado, por lo tanto se recomienda realizar la utilización de esta variable no solo en sujetos con condiciones patológicas sino también en pacientes clínicamente estables, con el fin de determinar su importancia al momento de aplicar la teoría de iones fuertes y encontrar las variables que mejor determinan el pH a nivel plasmático.

Es importante resaltar que una de las más importantes limitaciones en la presente investigación fue la imposibilidad en la medición de los electrolitos a nivel urinario debido a la dificultad en la consecución de los equipos que permitieran la obtención de estos resultados, por lo cual nos fue imposible terminar los mecanismos fisiopatológicos del fenómeno de aciduria paradójica en sujetos con alcalosis metabólica hipoclorémica; por lo tanto se recomienda la medición de electrolitos en sujetos con este mismo estado ácido-base para de esta manera determinar los mecanismo fisiopatológicos mediante los cuales en sujetos con alcalosis metabólica hipoclorémica se presenta el estado de aciduria paradójica.

Finalmente es importante resaltar que el uso de la cánula en forma de T no es el mejor mecanismo de inducción de alcalosis metabólica en rumiantes, sin embargo la implementación de otro mecanismo de los descritos en la literatura no es el más adecuado desde el punto de vista ético; por lo tanto se recomienda la búsqueda de nuevos modelos que no impliquen un grado alto de intervención en los animales pero que sean eficientes para el estudio de este tipo de desorden ácido-base.

Bibliografía

- Anderson R y Pickering E. Some aspects of the renal excretion of bicarbonate in the cow. Procced Physiol. 1962. July 31-32.
- Anstey C. Comparison of three strong ion models used for quantifying the acid-base status of humans plasma with special emphasis on the plasma weak acids. J Appl Physiol. 2005. 98: 2119-2125.
- Belge A, Bakir B y Özçelik A. A technique of duodenal cannulation in sheep. Small Rumin Res 2002. 44: 167-171.
- Chan J. The rapid determination of urinary tritratable acid and ammonium and evaluation of freezing as a method of preservation. Clin Biochem. 1972. 5: 94-98.
- Chan J. Urinary organic anions: clinical significance and evaluation of a method for determination and preservation. Clin Biochem. 1972. 5: 182-185.
- Constable P. A simplified strong ion model for acid-base equilibria: application to horse plasma. J Appl Physiol. 1997. 83: 297-311.
- Constable P, Hinchcliff K y Muir W. Comparison of anion gap and strong ion gap as predictors of unmeasured strong ion concentration in plasma and serum from horses. Am J Vet Res. 1998. 59: 881-887.
- Constable P. Clinical assessment of acid-base status: strong ion difference theory. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 1999. 15:447-471.
- Constable P. Clinical assesment of acid-base status: comparison of the Henderson-Hasselbalch and strong ion approaches. Vet Clin Path. 2000. 29: 115-128.
- Constable P. Calculation of variables describing plasma nonvolatile weak acids for use in the strong ion approach to acid base balance in cattle. Am J Vet Res. 2002. 63: 482-490.
- Constable P. Fluid an electrolyte therapy in ruminants. Vet Clin North Am Food Anim. 2003. 19: 557-597.

- Constable P, Gelfert C, Furll M, Staufenbel R, Staempfli H. Application of strong ion difference theory to urine and relationship between urine pH and net acid excretion in cattle. Am J Vet Res. 2009. 70: 915-925.
- Constable P. Acid-Base Assessment: When and How To Apply the Henderson-Hasselbalch Equation and Strong Ion Difference Theory. Vet Clin North Am Food Anim. 2014. 30:295-316.
- DiBartola S. Terapéutica de líquidos en pequeños especies. Mexico, D.F: Ediciones McGraw-Hill. 2002.
- Edwards S. Pathophysiology of acid base balance: The theory practice relationship. Intensive Crit Care Nurs. 2008. 24:28-40
- Fencl V y Rossing T. Acid-base disorders in critical care medicine. Ann Rev Med. 1989. 40: 17-29.
- Fencl V y Leith D. Stewart`s quantitative acid base chemistry: application in biology and medicine. Respiration Physiology. 1993. 91: 1-16.
- Fencl V, Jabor A, Kazda A y Figge J. Dignosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med. 2000. 162:2246-2251.
- Figge J, Rossing T y Fencl V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. J Lab Clin Med. 1991. 117: 453-467.
- Figge J, Mydosh T y Fencl V. Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. J Lab Clin Med. 1992. 120:713-719.
- Foy D y Morais H. Metabolic alkalosis: A quick reference. Vet Clin North Am Small Anim. 2008. 38:435-438.
- Fubini S, Smith D, Grohn Y, Levine S y Devel D. Replacement of chloride deficit by use of 1.8% NaCl to correct experimentally induced hyochloremic metabolic alkalosis in sheep. Am J Vet Res. 1991. 52: 1898-1907.
- Galla J. Metabolic Alkalosis. J Am Soc Nephrol. 2000. 11: 369 – 375.
- Gingerich D y Murdick P. Paradoxic aciduria in bovine metabolic alkalosis. J Am Vet Med Assoc. 1975. 166: 227-230.
- Gouvêa L, Novais E, Leite C, Ximenes, Almeida R, Molás R, Palermo J, Silva C, Borges J, Lima E y Godoy R. Surgical Preparation of a Permanent Carotid Transposition in Sheep. *Surgical Science*, 2011, 2: 402-405.

- Guyton A y Hall J. Textbook of medical physiology. Philadelphia: Ediciones Elsevier. 2011.
- Haskins S. An overview of acid base physiology. J Am Vet Med Assoc.1977. 170: 423-428.
- Henderson L. The regulation of neutrality in the animal body. Science. 1912. 950: 389-395.
- Ivan M y Johnston D. Reentrant Cannulation of the Small Intestine in Sheep: Cannula and Surgical Method. J Anim Sci 1981. 52: 849-856.
- Jörgensen K. Titrimetric determination of the net excretion of acid/base in urine. Sacandinav J Clin Lab Investigation. 1957. 9: 287-291.
- Kaneko J, Harvey J y Bruss. Clinical biochemistry of domestic animals. Ed Hardcover. Quinta edición. 1997. 441- 517.
- Kellum J, Kramer D y Pinski M. Strong ion gap: A Metholdology for Exploring unexpleined anions. J Crit Care. 1995. 10: 51-55.
- Kellum J y Elbers P. Stewart's textbook of acid base. Amsterdam: Ediciones Lulu.com. 2009.
- Kennedy S, Constable P, Sen I y Couëtil L. Effects of syringe type and storage conditions on results of equine blood gas and acid-base analysis. Am J Vet Res. 2012. 7: 979-987.
- Komarek R. Intestinal cannulation of cattle and sheep with a T-shaped cannula designed for total digesta collection without externalizing digesta flow. J Anim Sci. 1981. 53: 796-802.
- Kutas F. Determination of net acid-base excretion in the urine of cattle: A method for the estimation of acid-base equilibrium. Acta Vet Acad Sci Hung. 1965. 15:147-53.
- Lunn P, McGuirk S, Smith D y MacWilliams P. Renal net acid and electrolyte excretion in an experimental modelo of hypochloremic metabolic alkalosis in sheep. Am J Vet Res. 1990. 51: 1723-1731.
- Lunn P, McGuirk S. Renal regulation of electrolyte and acid-base balance in rumiants. Vet Clin North Am Fodd Anim Pract. 1990. 6: 1-29.
- McGuirk S y Butler D. Metabolic alkalosis with paradoxic aciduria in cattle. J Am Vet Med Assoc. 1980. 177: 551-554.

- Mitchell R y Singer M. Respiration and cerebral fluid pH in metabolic acidosis and alkalosis in humans. J Appl Physiol. 1965. 20:905-911.
- Morais H, BachJ y DiBartola S. Metabolic Acid-Base Disorders in the Critical Care Unit. Vet Clin Small Anim. 2008. 38:559–574.
- Narins R y Emmett M. Simple and mixed acid Base disorders: a practical approach. Medicine.1980. 50: 161-187.
- Papadopoulos P, Raptopoulos D, Dessiris A y Tsinopoulos G. Experimental intestinal obstruction in cattle part I: Changes in the clinical picture. Zbl. Vet. Med. A. 1985. 32: 264-275.
- Papadopoulos P, Raptopoulos D, Dessiris A y Tsinopoulos G. Experimental intestinal obstruction in cattle part II: Changes in blood. Urine and rumen content chemistry. Zbl. Vet. Med. A. 1985. 32: 276-288.
- Peiro J, Borges A, Goncalves R y Mendes L. Evaluation of a portable clinical analyzer for the determination of blood gas partial pressures, electrolyte concentration, and hematocrit in venous blood samples collected from cattle, horse, and sheep. Am Jour Vet Res. 2010. 71:515-521.
- Philipson A y Holl L. Scientific foundations of veterinary medicine. 1980. 112-125.
- Rose B y Post T. Electrólitos y equilibrio ácido-base. Madrid: Ediciones Marbán. 2007..
- Schück O y Matoušovic K. Relation between ph and the strong ion difference (SID) in body fluids. Biomed Papers. 2005. 149:69-73.
- Scott D. The effects of intravenous infusion of kcl or hcl on the renal excretion of potassium in sheep. Q J Exp Physiol Cogn Med Sci. 1969. 54: 25-35.
- Scott D. Renal excretion of potassium and acid by sheep. Q J Exp Physiol Cogn Med Sci. 1969. 54: 412-422.
- Seldin D y Rector F. The generation and maintenance of metabolic alkalosis. Kidney Int. 1972. 1: 306 – 321.
- Singer R y Hastings B. An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid base balance of human blood. Medicine. 1948. 223-242.
- Smith D, Lunn P, Robinson G, y McGuirk S. Experimental model of hypochloremic metabolic alkalosis caused by diversion of abomasal outflow in sheep. Am J Vet Res. 1990. 51: 1715-1722.

- Smith L y Thier S. Fisiopatología: principios biológicos de la enfermedad. Editorial medica Panamericana. 1988.
- Soifer J y Kim H. Approach to Metabolic Alkalosis. Emerg Med Clin N Am. 2014. 32: 453–463.
- Stewart P. Modern quantitative acid-base chemistry. Can J Physiol Pharmacol. 1983. 61: 1444-1461.
- Story D. Bench-to-bedside review: a brief history of clinical acid-base. Critical Care. 2004. 8: 253-258.
- Story D, Morimatsu H y Bellomo R. Strong ions, weak acids and base excess: a simplified Fencl-Stewart approach to clinical acid±base disorders. Br J Aneasth. 2004. 92:54-60.
- Trefz F, Constable P y Lorenz I. Quantitative Physicochemical Analysis of Acid-Base Balance and Clinical Utility of Anion Gap and Strong Ion Gap in 806 Neonatal Calves with Diarrhea. J Vet Intern Med. 2015. 29:678–687.
- VanSlike D. Studies of acidosis XVI: The tritration of organic acids in urine. J Biol Chem. 1920. 41: 567-585.
- VanSlike D. Factors affecting the distribution of electrolytes, Waters and gases in the animal body. Monographs Experimental Biology. 1926.
- VanSlike K y Evans E. The paradox of aciduria in presence of alkalosis caused by hypocloremia. Ann Surg. 1947. 26: 545- 567.
- Ward J, Smith D, Fubini S y Gröhn Y. Comparison of 0.9, 3.6 y 7.2% NaCl for correction of experimentally induced hypochloremic, hipokalemic metabolic alkalosis in sheep. Am J Vet Res. 1993. 54: 1160-1169.
- Westenfelder C y Nascimento L. Respiratory acidosis and alkalosis. Seminars in Nephrology. 1981. 1: 220-230.
- Whittier W y Rutecki W. Primer on clinical acid base problem solving. DM. 2004. 122-162.
- http://issuu.com/acidbase/docs/htuab