

# Alteraciones hidroelectrolíticas y ácido-base más frecuentes en el paciente con diarrea

Dr. Daniel Pizarro-Torres

---

*Ex-Jefe del Servicio de Emergencias del Hospital Nacional de Niños, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica; Catedrático de Pediatría de la Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica, retirado; Miembro Fundador de la Academia de Medicina, Costa Rica; Miembro de Número de la Academia Nacional de Ciencias de Costa Rica; Miembro de la New York Academy of Sciences.*

### Resumen

Como consecuencia de la pérdida de agua y electrolitos por heces y por vómitos en la enfermedad diarreica aguda se produce deshidratación. Las alteraciones iónicas principales son: hipernatremia (cuando se ofrecen líquidos hiperosmolares o con alta concentración de sodio) y la hiponatremia (si se ofrecen líquidos hipoosmolares y faltos o pobres en sodio). La deshidratación normonatremica es la más frecuente. La deshidratación produce una reacción de vasoconstricción. La contracción de espacio vascular priva de oxígeno a muchos tejidos, cuyas células recurren a la mayor producción de ATP por la vía de la glucólisis y su utilización da por resultado gran producción de hidrogeniones y lactato, los que no pueden ser convertidos a ATP por la mitocondria por falta de oxígeno. La hipoxia aumenta la producción de radicales o especies activadas de oxígeno (EAO) en las arteriolas periféricas. La acidemia y el aumento de las EAO abren los canales de potasio  $K_{ATP}$  en los vasos periféricos y la salida de este ion produce hiperpotasemia y vasodilatación. Si el paciente tuvo déficit previo de este elemento puede presentar normo o hipopotasemia. Lo opuesto sucede en las arteriolas pulmonares. La acidemia y la disminución de EAO en las arteriolas pulmonares cierran los  $K_v$  y se produce despolarización de la membrana celular de los miocitos y vasoconstricción pulmonar. También la acidemia abre los canales de cloro  $ClC-2$  con lo que se produce una salida de este ion hacia el espacio extracelular. Las alteraciones de calcio, fosfato y magnesio son mínimas. La administración de soluciones polielectrolíticas balanceadas, sea por vía oral, o endovenosa cuando fuera necesario, logran corregir en poco tiempo todas estas alteraciones revertiendo la hipertensión pulmonar y normalizando la presión arterial periférica.

**Palabras clave.** Deshidratación; enfermedad diarreica; alteraciones hidroelectrolíticas; acidosis; acidemia; canales iónicos; rehidratación.

---

Solicitud de sobretiros: Dr. Daniel Pizarro Torres, Urb. Roma Saba Sur, San José, Costa Rica.  
Fecha de recepción: 23-07-2004.  
Fecha de aprobación: 08-10-2004.

Los conocimientos actuales sobre los mecanismos que poseen las células para relacionarse con el medio extracelular y también entre las distintas estructuras intracelulares permiten una explicación más lógica de lo que sucede durante la hipovolemia, sea que ésta se produzca por deshidratación o por una distribución anómala del volumen intravascular. Este conocimiento sirve de base para usar soluciones más completas que ayuden a resolver el precario estado de los pacientes que sufren de estos trastornos.

Durante la enfermedad diarreica aguda se pierden líquidos y electrolitos en forma obligada por la vía intestinal y, secundariamente, se pueden perder también por la vía gástrica a través de los vómitos. Un mayor volumen de agua se puede perder además por los pulmones debido a la hiperpnea secundaria a la acidemia, o por la transpiración y el sudor debidos a la fiebre elevada. Son tres los mecanismos por los cuales se pueden perder líquidos por la vía intestinal en la diarrea acuosa.<sup>1</sup>

Primero, por aumento exagerado de la secreción intestinal, como sucede con el estímulo del canal de cloro CFTR (regulador transmembranoso de la fibrosis quística) en la vellosidad intestinal,<sup>2</sup> predominantemente en la cripta por medio de enterotoxinas (*Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* enterotoxigénica, rotavirus).<sup>3</sup>

Segundo, por bloqueo en la absorción intestinal por destrucción de los enterocitos de la vellosidad (rotavirus, *Shigella*) o por destrucción de las microvellosidades de los enterocitos (*Cryptosporidium*, *E. coli* enteropatógena y *E. coli* enteroadherente).<sup>4</sup>

Tercero, por un mecanismo mixto de enterotoxinas que estimulan al canal de cloro CFTR y a la citotoxina que produce apoptosis de los enterocitos de la vellosidad intestinal (shigellosis).<sup>5</sup>

Las principales alteraciones en la composición del plasma durante la deshidratación por enfermedad diarreica son seis:

1. Pérdida de agua con la consiguiente contracción del volumen intravascular.
2. En los niveles séricos de sodio: hipernatremia o hiponatremia.

3. En los niveles séricos de potasio: hiperkalemia o hipokalemia.

4. En el equilibrio ácido básico: disminución del nivel sérico de bicarbonato, del dióxido de carbono y del valor de pH, y aumento de los niveles séricos de cloro.

5. Aumento en la concentración sérica de nitrógeno ureico y creatinina.

6. Aumento en la concentración sérica de glucosa.

Hay otros cambios durante la deshidratación que no se miden usualmente en el estudio clínico de los pacientes, como son los niveles de insulina, de aldosterona y de hormona antidiurética (los cuales están elevados), de calcio, fósforo y magnesio.

## Pérdida de agua

La pérdida de agua se puede estimar de acuerdo con los cambios en el peso corporal o con los signos y síntomas que presenta el paciente.

Arbitrariamente se llama deshidratación leve a aquella que representa una disminución aguda de peso corporal de menos de 5%, moderada si hay pérdida de peso corporal entre 5 y 9 ó 10%, y grave si es de 10% o más. La Organización Mundial de la Salud (OMS) prefiere clasificar a los pacientes en dos grupos: si presentan signos obvios de deshidratación, o si no los presentan.

Ya que en los niños el agua corporal representa aproximadamente 60-70% del peso corporal, el grado de deshidratación en realidad será mayor que el cambio en el peso corporal: una pérdida de peso corporal de 5% representa una pérdida de agua de 7-8%, y una pérdida de peso corporal de 10% es una pérdida de 14-17% del agua corporal. Pero usualmente no se hace el cálculo relacionando el contenido de agua corporal, sino sobre el peso corporal del paciente.

La OMS desarrolló una tabla para determinar la deshidratación del paciente con el fin de formular así el plan de tratamiento de éste: si no hay signos obvios de deshidratación, se dará el Plan A (alimentación usual y líquidos extra que contengan

almidones; en lactantes muy pequeños basta con la lactancia materna). Si hay signos obvios de deshidratación, el Plan B (solución de rehidratación oral clásica o con almidones o aminoácidos y a continuación alimentación usual). Y si la deshidratación es muy grave, con signos de choque, se dará el Plan C (soluciones polielectrolíticas por vía endovenosa administradas en pocas horas y a continuación Plan A). En ocasiones el Plan B no puede aplicarse, y se debe recurrir al Plan C (vómito incoercible, obnubilación por acción de los antieméticos, o falta de personal auxiliar).<sup>6</sup>

La eliminación de agua se acompaña de pérdida de electrolitos, principalmente sodio, potasio, cloro, bicarbonato, y en menor grado elementos menores como el zinc.

La pérdida de agua y electrolitos conduce a una reducción del volumen intravascular.<sup>7</sup> La pérdida del volumen intravascular disminuye el retorno venoso al corazón, lo que a su vez produce un gasto cardíaco disminuido y caída de la presión arterial, la cual es detectada por los barorreceptores en los senos carotídeos y en el arco aórtico. Los impulsos disminuidos al sistema nervioso central (SNC) liberan al sistema autónomo simpático para producir más catecolaminas, principalmente epinefrina. Esta actividad es reforzada por los estímulos a los quimiorreceptores sensibles a la hipoxia y a la acidemia. Las catecolaminas aumentan la frecuencia y la fuerza de contracción cardíacas.

Los vasos periféricos, en especial de piel y de músculos, sufren estrechamiento y se reduce el tamaño del espacio vascular, principalmente el de las venas, con lo cual aumenta el retorno venoso. La disminución de la presión hidrostática de los capilares permite una "autotransfusión" de los líquidos tisulares a las vénulas.

La disminución del flujo renal provoca la producción de renina, lo que da lugar a la producción de angiotensinógeno y angiotensina, un potente vasoconstrictor que además estimula la producción de aldosterona, que promueve la absorción de sodio (y agua) por medio de los canales de sodio amilorida-sensibles (EnaC) de riñón, intestino grueso y glándulas salivales y lacrimales.<sup>8</sup>

Los barorreceptores estimulan también la liberación de hormona antidiurética, la cual va a promover la reabsorción de agua en los túbulos distales del riñón por medio de la aquaporina 2, con la consiguiente oliguria o anuria.<sup>9</sup> La disminución del riego sanguíneo renal lleva a un deficiente funcionamiento renal similar al que se presenta en un cuadro de sepsis.<sup>10,11</sup> La simple oliguria o anuria no debe considerarse como insuficiencia renal pura, sino como la llamada insuficiencia pre-renal.

La disminución del riego sanguíneo periférico va a reducir la oferta de oxígeno ( $DO_2$ ) a los tejidos y cesa la producción aeróbica de adenosin trifosfato (ATP) en la mitocondria (1 mol de glucosa da 38 moles de ATP), por lo que las células recurren a la producción de ATP por la vía anaeróbica o glucólisis (1 mol de glucosa da 2 moles de ATP), y se produce exceso de lactato e hidrogeniones (acidosis) que en parte son amortiguados y el exceso de los no amortiguados pasan a la sangre, dando lugar a acidemia. La hipobicarbonatemia provoca hiperventilación pulmonar que resulta en un esfuerzo por mantener el equilibrio en la ecuación de Henderson-Hasselbalch, eliminando al máximo el  $CO_2$ .

En los miocitos de los vasos periféricos la hipoxia aumenta la producción de radicales o especies activadas de oxígeno (EAO) en la mitocondria. La hipoxia, la acidemia y las EAO (la más estable es el peróxido de hidrógeno,  $H_2O_2$ ) cierran los canales de potasio Kir que introducen el potasio extracelular al interior de la célula, y abren los canales de potasio  $K_{ATP}$  que permiten la salida del potasio intracelular, lo cual da por resultado elevación de la concentración de potasio extracelular e hiperpolarización de las células, por lo que se cierran los canales de calcio tipo L sensibles al voltaje, y esto produce vasodilatación.<sup>10,12</sup>

Lo contrario sucede en las arteriolas pulmonares en donde la hipoxia y/o la acidosis disminuyen la producción de EAO, con lo cual se cierran los canales de potasio sensibles al voltaje, en especial los  $Kv1.5$  y  $Kv 2.1$ , se despolariza la membrana de los miocitos arteriolariales, se abren los canales de calcio tipo L sensibles al voltaje, penetra el calcio al citosol, sale el calcio del sistema retículo endotelial y se

produce vasoconstricción con aumento de la presión arterial pulmonar.<sup>13-15</sup>

La acidemia abre los canales de cloro CIC-2 que promueve la salida del cloro intracelular por lo que la concentración plasmática de cloro aumenta (acidemia hiperclorémica).<sup>16,17</sup>

El efecto paradójico de la hipoxia sobre los canales de potasio se explica por la reacción de las mitocondrias de los vasos pulmonares que es diferente de la de los vasos periféricos.<sup>10</sup> La hipoxia y la acidemia acentuadas van a producir depresión del SNC y por ende del centro respiratorio. La hipoxia causa efectos deprimentes sobre miocardio, lo que conduce a bradicardia, bradipnea y finalmente paro cardiorrespiratorio.

Existen, en esta situación de hipovolemia, dos fenómenos contrarios: las catecolaminas tratan de mantener la presión arterial media (PAM) dentro de límites normales y con esto sacrifican a muchos tejidos menos importantes que el corazón y el SNC. El reclamo de estos tejidos hipóxicos se traduce en un esfuerzo por producir vasodilatación, lo que baja la PAM. El predominio de uno de estos dos fenómenos o bien la persistencia de ambos en un estado progresivo de hipovolemia conducen al fallo multisistémico.

### Trastornos en los niveles séricos de sodio

Se consideran normales los valores séricos de sodio de 135 a 145 mmol/L. No obstante, hay un margen de tolerancia para considerar normales las cifras desde 131 hasta 149 mmol/L. Cifras de 130 mmol/L o menos se consideran como hiponatremia, y cifras de 150 mmol/L o más, hipernatremia.

#### *Hipernatremia*

Arbitrariamente se define el estado de hipernatremia como aquel en el que el nivel de sodio sérico, medido por el método de fotoflamometría es igual o superior a 150 mmol/L.<sup>18</sup>

El caso de mayor hipernatremia que ha sobrevivido fue el de un niño a quien por accidente se le suministró fórmula láctea “adicionada” de sal. El sodio sérico fue de 274 mmol/L.<sup>19</sup>

Una causa frecuente de hipernatremia es la deshidratación por enfermedad diarreica, cuando a los pacientes se les suministra líquidos o alimentos hiperosmolares, aunque no sean ricos en sodio, como los rehidratantes para deportistas.<sup>20,21</sup> En las evacuaciones diarreicas la pérdida de agua es mayor que la de sodio, si se compara con el plasma. En el cólera la pérdida de sodio es mayor mientras más profusa es la diarrea.<sup>22</sup> En los países desarrollados, como en los Estados Unidos de América, la hipernatremia disminuyó de 26% en la década de los años cincuenta a 22% en la década de los sesenta en niños hospitalizados con deshidratación por diarrea.<sup>23</sup> En países en vías de desarrollo, como en Egipto, cuando en 1984 las madres no usaron bien las sales de rehidratación oral, 49% de los niños hospitalizados por deshidratación presentaron hipernatremia. Cuando las madres aprendieron a usar bien dichas sales, la cifra descendió a 10% en 1989.<sup>24</sup>

Los cambios intracelulares durante la hipernatremia son diferentes en los músculos o en las células nerviosas del encéfalo. En las primeras, el agua intracelular sale y el sodio penetra. En las segundas, se producen osmolitos (mioinositol, n-acetilaspártato, colina, glicerofosforilcolina y taurina).<sup>25,26</sup> En esta forma las células nerviosas equilibran la osmolaridad con respecto al plasma y se previene en lo posible la contracción del encéfalo y su posible despegamiento del cráneo con la consiguiente hemorragia.<sup>27</sup> Una explicación más reciente concede al canal de cloro CIC-2 un papel regulador importante: regulador de volumen para aumento del KCl intracelular (RVA) o regulador de volumen para disminución del KCl intracelular (RVD). En la hipernatremia se activa el proceso de RVA. Se activan los transportadores  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  y  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ . Ingresa a la célula NaCl. El sodio es reemplazado por el potasio por medio de la bomba  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$  y se acumula dentro de la célula KCl. Los osmolitos se producen dentro de la célula.<sup>2</sup> Como las células nerviosas tienen poco cloro, es más activa la producción de osmolitos. Cuando los niveles de sodio sérico son superiores a 160 mmol/L además de los signos y síntomas de la deshidratación se presentan signos y

síntomas ligados al SNC: irritabilidad, llanto con tono agudo y depresión del sensorio. Puede haber hipertonía muscular y convulsiones.

### *Hiponatremia*

La definición del estado de hiponatremia varía mucho: concentración de sodio sérico menor de 135 mmol/L<sup>28</sup> o menor de 125 mmol/L.<sup>29</sup> En general se acepta la concentración de 130 mmol/L o menor.

En los pacientes con desnutrición y enfermedad diarreica es más frecuente la deshidratación hiponatrémica.<sup>30</sup>

La ingestión de líquidos hipoosmolares, especialmente si son pobres en sodio como el agua pura, té o soluciones de glucosa de baja concentración, promueven un balance positivo de agua.<sup>31</sup> En casos de diarrea con alto gasto fecal y alta concentración de sodio en heces, si el contenido de sodio en las soluciones que recibe el paciente es menor que el de las heces (90 vs 120 mmol/L), se presentará hiponatremia. El plasma es hipoosmolar e hipotónico y la concentración de sodio urinario es menor de 10 (a veces de 1 mmol/L).

Debido a la diferencia de osmolalidad entre el espacio extracelular y el intracelular, el agua penetra en las células causando aumento de volumen. Esto provoca activación de los canales de cloro (ClC-2) y de los canales potasio voltaje dependientes (BK, IK y SK) sensibles al cambio de volumen celular (RVD) que facilitan la salida de estos iones por separado, y además el cotransportador de KCl se activa para eliminar KCl. Los electrolitos salen de las células a través de estos canales, acompañados por osmolitos.<sup>2,32</sup>

<sup>34</sup>

Los síntomas y signos son los de la deshidratación, más los propios de la hiponatremia, que son muy variables: algunos pacientes con 108 a 132 mmol/L de Na<sup>+</sup> presentan graves manifestaciones neurológicas, mientras que otros con iguales niveles séricos de Na<sup>+</sup> se mantienen asintomáticos.<sup>25</sup> En general, cuando la hiponatremia está entre 120 y 130 mmol/L el paciente está alerta. Cuando el sodio está en niveles entre 110 y 120 mmol/L hay confusión, estupor o coma. Por debajo de 110 mmol/L se presentan convulsiones.<sup>25</sup> Puede haber

hipotermia con temperatura corporal de 36.5° C o menos.<sup>29</sup> No se ha podido establecer una relación entre el volumen de emisión de orina y la sed: unos pacientes manifiestan sed y eliminan poca orina, mientras que otros no tienen sed y eliminan mucha orina.

Así como sucede con la hipernatremia, hay casos crónicos o agudos. En la enfermedad diarreica se presentan los casos agudos, aunque en algunos desnutridos con hiponatremia crónica se pueden presentar episodios de diarrea.

Tanto la deshidratación hipernatrémica como la hiponatrémica se tratan con la solución de rehidratación oral (Suero Oral, Vida Suero Oral). Los casos de hiponatremia con convulsiones se tratan con diazepam por vía endovenosa, aplicado lentamente (0.2 a 0.5 mg/kg de peso, sin diluir) y la rehidratación se hace por vía endovenosa con soluciones de NaCl de 500 a 1 000 mmol/L de sodio, 25 mL/kg de peso en 15 a 30 min, y a continuación se administran soluciones polielectrolíticas hasta completar la rehidratación.

### **Trastornos en los niveles séricos de potasio**

Se consideran valores normales de potasio sérico de 3.5 a 5.5 mmol/L. Niveles inferiores a 3.5 mmol/L se denominan hipokalemia, y superiores a 5.5 mmol/L hiperkalemia. El potasio intracelular alcanza concentraciones de 130 a 150 mmol/L, y la diferencia de sodio extracelular y potasio intracelular es mantenida por la bomba de sodio potasio o Mg<sup>2+</sup>Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPasa, la cual consume 25% de la energía producida en el organismo humano en reposo, y mantiene a las células con una polaridad negativa en su interior, mientras que el exterior es neutro, y así se comporta como una batería cargada negativamente entre -60 y -90 mv.

### *Hiperkalemia*

Durante la deshidratación por enfermedad diarreica hay dos fenómenos que se unen para desencadenar cambios en los niveles séricos de potasio: la contracción del espacio vascular, que lleva a hipoxia, y la pérdida aumentada de bicarbonato en el colon que lleva a acidosis y posteriormente a acidemia. La



hipoxia se debe al reducido caudal de sangre que llega a los tejidos, con lo que la oferta de oxígeno ( $\text{DO}_2$ ) reduce la captación del mismo ( $\text{VO}_2$ ) y por lo tanto su extracción ( $\text{ExtracO}_2$ ).<sup>35</sup> El pobre aprovechamiento de  $\text{O}_2$  por parte de los complejos I, II y IV de la mitocondria lleva a la producción de radicales libres de oxígeno (especies de oxígeno activas, EOA) y a disminución en la producción de ATP mitocondrial.<sup>36</sup> La producción de ATP por glucólisis aumenta (fenómeno de Pasteur), por lo que la bomba de sodio potasio dispone de adecuado combustible para su buen funcionamiento. La utilización de mayor cantidad de ATP por glucólisis, sin que sus productos de degradación (ADP, fósforo inorgánico e hidrogeniones) puedan ser reconvertidos en ATP por la mitocondria, causa gran acúmulo de hidrogeniones dentro de la célula. Cuando el exceso de hidrogeniones no amortiguados por los “buffer” intracelulares sale hacia el espacio extracelular por varios conductos (canales de hidrógeno e intercambiadores Na/H) y tampoco los “buffer” plasmáticos pueden amortiguar este exceso de hidrogeniones, baja el pH y se produce acidemia (el proceso anterior a la acidemia sin que baje el pH se llama acidosis). Esta acidemia, tanto intracelular como extracelular, así como el aumento en la producción de EOA, abre los canales de potasio sensibles a ATP y el potasio sale de la célula en una proporción de 1 000 a 10 000 millones de iones/canal/s.<sup>37</sup> Además, se cierran los canales de potasio inversores ( $\text{Kir}$ ), por lo cual el potasio no puede entrar a la célula a través de ellos. Esto lleva a hiperkalemia. El exceso de potasio extracelular más otros derivados del metabolismo del ATP, como la adenina, producen hiperpolarización de la célula, y en los miocitos lisos de los vasos sanguíneos periféricos esta hiperpolarización cierra los canales de calcio tipo L, lo que conduce a vasodilatación, en un esfuerzo del organismo por llevar más oxígeno a estos territorios y para paliar el efecto vasoconstrictor de las catecolaminas. Este nuevo conocimiento varía el criterio de química orgánica antiguo, en el que se explicaba la salida del potasio intracelular por intercambio con el hidrógeno extracelular,<sup>38,39</sup> o el concepto más reciente de acidemia extracelular, sin tomar en cuenta la acidemia

intracelular.<sup>40</sup> En el territorio pulmonar la acidemia cierra los canales sensibles al voltaje ( $\text{Kv}$ ),<sup>41</sup> se abren los canales de calcio y se produce vasoconstricción con aumento en la presión arterial pulmonar.<sup>17,36</sup> Desde luego que la hipovolemia desencadena otros mecanismos tratando de producir vasoconstricción periférica, especialmente en piel. El nivel sérico de potasio más elevado en deshidratación ha sido de 11.5 mmol/L.<sup>42</sup>

Los principales síntomas de la hiperkalemia pura son: confusión, debilidad y parálisis musculares. En corazón hay trastornos del ritmo, y en el ECG la onda T se torna alta y puntiaguda, hay prolongación del espacio P-R y se ensancha el complejo QRS. La onda P puede desaparecer. Estos fenómenos aparecen cuando no hay hipovolemia ni acidemia.

#### *Hipokalemia*

La hipokalemia se presenta generalmente en niños desnutridos por ingestión pobre en este elemento. La enfermedad diarreaica aguda de repetición es frecuente en esta población, dando lugar a un círculo vicioso: desnutrición-diarrea-desnutrición. Durante la deshidratación por diarrea se puede perder hasta 25% del potasio total, encontrándose en pacientes que fallecieron por enfermedad diarreaica que los músculos habían perdido 40% de su potasio.<sup>43</sup> En estos pacientes con enfermedad diarreaica y pobre ingestión de alimentos es usual encontrar acidemia sin hiperkalemia. La corrección de la deshidratación y de la acidemia con una bomba  $\text{Mg}^{2+}\text{-Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  funcionando normalmente, más el cierre de los canales de potasio  $\text{K}_{\text{ATP}}$ , llevan a hipokalemia de hasta 1.9 mmol/L.

Signos y síntomas. En músculos estriados los signos y síntomas de la hiper e hipopotasemia son similares: debilidad, calambres, parálisis flácida. La excepción es el corazón, en el ECG hay aplanamiento de la onda T con aparición de la onda U. En riñón hay disminución en la capacidad de concentración de la orina debido a que la aquaporina 2 no se expresa adecuadamente en el epitelio tubular distal.<sup>44</sup>

Tratamiento: con la terapia de rehidratación oral

con la solución recomendada por la OMS se resuelve la gran mayoría de los problemas de potasio. La hiperkalemia de la acidemia vuelve a la normalidad cuando se alcanza la rehidratación del paciente y por consiguiente la  $DO_2$ ,  $VO_2$  y  $ExtracO_2$  se normalizan. Igual pasa con la hipokalemia: una vez alcanzado el estado de hidratación el paciente recupera el apetito, y la ingestión de alimentos provee el potasio necesario. Si durante el tratamiento de la deshidratación se encuentra acidemia con hipokalemia se recomienda agregar a la solución rehidratante KCl para alcanzar una concentración de potasio entre 30 y 40 mmol/L en la solución rehidratante.

### Alteraciones en el equilibrio ácido-básico (acidosis, acidemia)

Se define la acidosis como el estado de aumento en la concentración de hidrogeniones, que normalmente es de 35.5 a 43.6 nmol/L (pH de 7.45 a 7.36 en niños de 7 a 15 años).<sup>45</sup> Los valores para adultos son como sigue: pH 7.40-7.44 (39.8 a 36.3 nmol/L  $H^+$ ),  $PCO_2$  40-44 mm Hg,  $HCO_3^-$  24-28 mEq/L, hiato aniónico 3-10 con albúmina de 4 g/dL.<sup>46</sup>

Cuando el exceso de hidrogeniones sobrepasa la capacidad amortiguadora de las bases del plasma y aumenta la concentración de hidrogeniones por encima de 44 nmol/L (pH inferior a 7.36) y la de bicarbonato baja, se habla de acidemia. Si además hay disminución en la concentración de  $CO_2$ , se denomina acidemia metabólica; si hay aumento, acidemia respiratoria.

Para valorar un estado de acidemia o de alcalemia actualmente se procura obtener otros valores como el cloro, el potasio, la albúmina en sangre, y electrolitos y pH en orina.<sup>46</sup> Con el advenimiento de los computadores y los equipos de laboratorio más versátiles, Stewart<sup>47</sup> propuso un nuevo método para valorar el estado ácido-básico que ha sido aceptado por muchos<sup>48-50</sup> y rechazada por unos pocos.<sup>51</sup> Más que tomar en cuenta exclusivamente el  $HCO_3^-$ , el  $CO_2$  y el  $H^+$ , Stewart<sup>47</sup> considera tres variables independientes: la diferencia entre cationes y aniones fuertes ( $[Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+}] - [Cl^- + lactato]$ ), la

$pCO_2$ , y los ácidos débiles (proteínas, en especial la albúmina y los fosfatos). La diferencia entre los iones fuertes es de 40-42 mmol/L en individuos sanos. Un descenso en este valor indica acidosis. Las variables dependientes de las independientes son el  $H^+$  y el  $OH^-$ .

Durante la enfermedad diarreica hay cuatro condiciones que favorecen la aparición de acidosis y acidemia metabólicas: la pérdida de bicarbonato por heces,<sup>52</sup> la disminución del metabolismo aeróbico por disminución de la  $DO_2$  debida a la hipovolemia,<sup>35</sup> trastorno en la eliminación de hidrogeniones por el riñón por disminución de oferta de sodio a los túbulos renales,<sup>53</sup> y la cetoacidosis por ayuno.

La contracción del espacio vascular despierta una serie de fenómenos compensatorios: descenso del gasto cardiaco, taquicardia, descenso de la presión arterial. Hay aumento en la actividad neurosimpática con elevación de las catecolaminas. Hay una perfusión relativamente mayor en corazón y cerebro, y menor a nivel renal, intestinal y de piel. Se produce vasoconstricción a nivel pulmonar.<sup>54</sup>

Entre las sustancias que promueven la vasoconstricción secundaria a la hipovolemia está la epinefrina. Ésta, además, tiene una doble acción a nivel metabólico: estimula a la  $Na^+ K^+ ATPasa$  y promueve mayor producción de ATP derivado de la glucólisis. Este mayor consumo de ATP produce gran cantidad de hidrogeniones y lactato.<sup>55</sup> Los hidrogeniones van a abandonar el citoplasma a través de la membrana celular por medio de canales de hidrógeno.<sup>56,57</sup> Los hidrogeniones pasan por estos canales como iones hidronio ( $H_3O^+$ ), siempre en sentido citoplasma-espacio extracelular. En este momento de hipoxia por hipovolemia se presentan dos eventos: 1. La gran producción de hidrogeniones por el mayor trabajo de la bomba de  $Na^+ K^+ Mg^{2+} ATPasa$ ; y 2. La producción de especies de oxígeno activas en la mitocondria por disminución de  $DO_2$ ,  $VO_2$  y por lo tanto de la extracción de oxígeno.

El primer evento hace que los canales de potasio  $K_{ATP}$ , que predominan en los miocitos de las arterias periféricas se activen y den paso a la salida de potasio. Esta activación se lleva a cabo por la protonación de la histidina en la posición 175 del canal de pota-

sio (His 175), pero también sucede esto cuando el pH extracelular es muy bajo en His 186, His 193 e His 216.<sup>58,59</sup> En cambio, los canales rectificadores que introducen potasio a la célula se cierran por efecto de la acidificación intra y extracelular.<sup>60</sup> Esta salida masiva de potasio va a producir hiperpolarización de los miocitos, con lo cual se van a cerrar los canales de calcio tipo L, sensibles a voltaje, y se produce vasodilatación.<sup>61-63</sup>

El segundo evento es más notable en los miocitos de las arteriolas que en las arterias pulmonares. En las arteriolas pulmonares predominan los canales de potasio sensibles al voltaje,<sup>41,64</sup> y en presencia de acidemia y/o hipoxia se cierran y los miocitos se despolarizan, permitiendo el aumento del calcio intracelular. Estas arteriolas pulmonares se van a contraer, mientras que las arterias pulmonares no sufren cambios.<sup>14,16,17,65,66</sup>

Estos estudios modernos explican lo observado en los trabajos publicados hace 40 años, cuando se recomendó el uso de soluciones que, además de contener sodio (para expandir el espacio intravascular), tuvieran bicarbonato (para contrarrestar la hipertensión pulmonar) y potasio (para prevenir la hipokalemia inducida por el bicarbonato, y que produce trastornos en miocardio, a veces fatales).<sup>67-69</sup> Y además, explican el por qué de la hiperkalemia en estado de hipoxia y acidemia.

Signos y síntomas. Los dos síntomas que alertan sobre la presencia de acidemia son la hiperpnea y los vómitos persistentes. A medida que la acidemia (y la hipoxia) se hacen más profundas aparecen signos y síntomas de depresión del SNC: letargia, coma, convulsiones o espasticidad.<sup>70</sup> Los movimientos respiratorios se hacen más profundos y rápidos a medida que baja el pH hasta alcanzar su máximo con un pH de 7.12-7.10 (respiración de Kussmaul). A partir de este punto hay una reversión en la profundidad y frecuencia de los movimientos respiratorios, hasta que terminan en boqueadas espaciadas (respiración de pescado fuera del agua).<sup>71</sup>

Tratamiento. El tratamiento de la acidemia por

deshidratación secundaria a enfermedad diarreica comprende el de las causas desencadenantes: 1. La hipovolemia que causa hipoxia. 2. La pérdida de bicarbonato en heces. 3. La pobre oferta de sodio al riñón. Las tres causas se tratan con la rehidratación, sea por vía oral o por vía endovenosa, con soluciones polielectrolíticas balanceadas. La solución para rehidratación oral recomendada por la OMS (SRO/OMS) es conocida en diversos países con diferentes nombres y su composición es la siguiente (mmol/L): Na<sup>+</sup> 90, K<sup>+</sup> 20, Cl<sup>-</sup> 60, citrato<sup>3-</sup> 10, dextrosa 111. Con esta solución los pacientes que pueden ingerir resuelven sus problemas de acidemia, hipo o hipernatremia, hipo o hiperkalemia, desde recién nacidos hasta adultos.<sup>72</sup> Si el paciente es incapaz de ingerir líquidos y no tolera su administración por gastroclisis se debe usar la vía endovenosa con una solución polielectrolítica. La más accesible de ellas es la solución de Ringer Lactato (mmol/L: Na<sup>+</sup> 130, K<sup>+</sup> 4, Ca<sup>2+</sup> 1, Cl<sup>-</sup> 109, lactato o acetato 28).<sup>73,74</sup> Su único inconveniente es que carece de glucosa, y mejora si se le agrega dextrosa 20 g/L (111 mmol/L). Otras dos soluciones más completas son: la solución Dacca (mmol/L =Na<sup>+</sup> 133, K<sup>+</sup> 13, Cl<sup>-</sup> 98, acetato 48, dextrosa 56), de mayor uso en adultos,<sup>75</sup> y la solución polielectrolítica intravenosa para uso pediátrico, con una fórmula similar a la SRO/OMS, en la que se sustituye el citrato por acetato o por lactato.<sup>76</sup> Se emplea en varios países de América Latina.<sup>77,78</sup> La dosis recomendada en pacientes con deshidratación grave es de 50 mL/kg en la primera hora, y 25 mL/kg en las dos siguientes horas.<sup>79</sup> Algunos pacientes requieren hasta 150 mL/kg de peso.

Se ha especulado mucho sobre el uso de alcalinizantes (bicarbonato, lactato, acetato) en los estados de acidemia. Se alega que se producen acidosis intracelular paradójica, edema o hemorragia cerebral. En todos estos reportes la inducción de la acidosis fue lenta, mientras la infusión de bicarbonato fue rápida.<sup>80-82</sup> No se obtuvo ninguna de estas complicaciones cuando se administró bicarbonato en dosis bajas y lentamente.<sup>83</sup>



## Alteraciones en la concentración sérica de cloro

Entre los electrolitos o iones que sufren cambios durante la deshidratación acompañada de acidemia se encuentra el cloro, el cual se eleva a medida que bajan el pH y el bicarbonato (acidemia metabólica hiperclorémica o de hiato aniónico normal). La concentración sérica de cloro en todas las edades es de 98 a 119 mmol/L.<sup>45</sup>

Como en todos los iones, el cloro se mueve entre los compartimientos intracelulares o entre los espacios intra y extracelular por medio de bombas, transportadores o canales, y su movimiento depende de la diferencia de voltaje en las membranas (canales activados por voltaje), cambios de volumen de la célula (como sucede con algunos canales de potasio), por la unión con moléculas señaladoras (en los canales de la membrana post-sináptica), por el influjo de iones [aniones, H<sup>+</sup> (pH), Ca<sup>2+</sup>] y por la fosforilación de sustancias intracelulares o por la unión o hidrólisis del ATP.<sup>2</sup> La superfamilia de canales de cloro comprende 3 familias: 1. Los siete canales dependientes de voltaje (canales Cl-C); 2. El canal CFTR (regulador transmembranoso de la fibrosis quística, accionado por cAMP); 3. Los canales accionados por aniones (como el Cl<sub>Ca</sub>), accionados por cambios del volumen celular (RVA o RVD), accionados por GABA o glicina (son 23).

En la acidosis o acidemia el canal de cloro involucrado es el dependiente de voltaje ClC-2. En condiciones de normalidad celular este canal, que es muy ubicuo, permanece cerrado. Pero en situaciones de hiperpolarización de la membrana, aumento de volumen celular (RVD),<sup>34</sup> o con el aumento en la concentración de hidrogeniones, se abren con una acción de rectificación hacia fuera (al contrario de los Kir que tienen una rectificación hacia adentro si hay hiperpolarización por salida de potasio).<sup>84</sup> Su sensor de pH se ha localizado en el glutamato de la posición 419 (E419) que está situado entre los dominios transmembranosos D8 y D9 del asa extracelular.<sup>12</sup>

Todos estos cambios hacen que el cloro salga de la célula y aumente los niveles extracelulares del ion. La normalización de la situación hace que estos canales se cierren y el cloro regresa a la célula por transportadores (Cl/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>; Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> Cl<sup>-</sup>).

## Otras alteraciones séricas

Se han hecho determinaciones de calcio, fosfato y magnesio en los pacientes con deshidratación por enfermedad diarreaica, y durante su recuperación. Se encontró disminución del calcio iónico y aumento proporcional del fósforo, y leve aumento del magnesio. No obstante, el calcio total no tuvo variación. Durante la rehidratación hubo normalización de dichas alteraciones, que no influyeron en la aparición o no de convulsiones durante la deshidratación. Los niveles séricos elevados de creatinina y nitrógeno ureico de la insuficiencia pre renal también se normalizan.<sup>85,86</sup>

La hiperglucemia, que se detecta en la mayoría de los casos de deshidratación, se debe al aumento de la glucogenólisis hepática inducida por la epinefrina, la que a su vez inhibe la producción de insulina al estimular a los canales de potasio de baja conductancia (Kv) de las células beta del páncreas, con lo que se produce hiperpolarización de dichas células.<sup>87</sup>

## Epílogo

Se espera que con esta sucinta revisión de algunos de los problemas que se presentan durante la deshidratación por enfermedad diarreaica, que se asemejan en algunos puntos a los trastornos que se encuentran en otros tipos de deshidratación, sirva para comprender mejor el tratamiento de los trastornos hidroelectrolíticos con soluciones tanto para su uso por vía oral como por vía endovenosa, que fueron diseñadas de manera científica. Y así puedan evitarse las complicaciones que se presentaron en el pasado, como el síndrome post-acidótico de Rapoport,<sup>88</sup> el edema y la hemorragia cerebrales,<sup>81,82</sup> y actualmente el edema pulmonar.<sup>68</sup>

---

*DIARRHEA AND VOMITING CAUSE DEHYDRATION AND ELECTROLYTE IMBALANCE*

Normonatremic dehydration is by far the most common electrolyte imbalance. Hyponatremic and hypernatremic dehydration are less frequent and are caused by offering the patient hypotonic fluid in cases presenting hyponatremic dehydration or hypertonic and/or fluid containing high sodium concentration in cases presenting hypernatremic dehydration. Dehydration promotes vasoconstriction. Intravascular space contraction causes tissue hypoxia. The aerobic ATP production in mitochondria diminishes, the glycolytic ATP production is enhanced and its consumption yields high hydrogen and lactate concentration, causing acidemia. The production of activated oxygen species (AOS) increases in systemic arteries and diminishes in pulmonary arterioles. Acidemia and AOS open  $K_{ATP}$  in systemic arteries. Potassium extrusion causes hyperpotassemia, hyperpolarization of myocytes and vasodilatation. In pulmonary arterioles acidemia and diminishing in AOS release cause closure of  $K_v$ , membrane depolarization and pulmonary vasoconstriction. Acidemia causes opening of  $Cl-C2$  chloride channels and outward rectification. Imbalance in calcium, phosphate and magnesium is minimum. Oral or intravenous rehydration with balanced polyelectrolytic rehydration solution rehydrates successfully the diarrheic dehydrated patients presenting electrolyte and acid-base imbalance.

**Key words.** Dehydration; diarrhea disease; hydro-electrolyte imbalance; acidosis; acidemia; ionic channels; rehydration.

---

### Referencias

1. Field M, Rao MC, Chang EB. Intestinal electrolyte transport and diarrheal disease. (Second of two parts). *N Engl J Med.* 1989; 321: 879-83.
2. Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebek AA. Molecular structure and physiological function of chloride channels. *Physiol Rev.* 2002; 82: 503-68.
3. Sack DA, Sack RB, Nair GB, Siddique AK. Cholera. *Lancet.* 2004; 363: 223-33.
4. Field M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. *J Clin Invest.* 2003; 111: 931-43.
5. Keenan KP, Sharpnack DD, Collins H, Formal SB, O'Brien AD. Morphologic evaluation of the effects of *Shiga* toxin and *E. coli Shiga*-like toxin on the rabbit intestine. *Am J Pathol.* 1986; 125: 69-80.
6. Organización Mundial de la Salud. Tratamiento y prevención de la diarrea aguda. Pautas para instructores de agentes de salud. Ginebra: OMS; 1985.
7. Kreimeir U. Pathophysiology of fluid imbalance. *Crit Care.* 2000; 4 Suppl 2: S3-7.
8. Snyder PM. The epithelial  $Na^+$  channel: cell surface insertion and retrieval in  $Na^+$  homeostasis and hypertension. *Endocrinol Rev.* 2002; 23: 258-75.
9. Nielsen S, Kwon TH, Christensen BM, Promeneur D, Froklaer J, Marples D. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *Am J Soc Nephrol.* 1999; 10: 647-63.
10. Michelakis ED, Hampl V, Nsair A, Wu XC, Harry G, Haromy A, et al. Diversity of mitochondrial function explains differences in vascular oxygen sensing. *Circ Res.* 2002; 90: 1307-15.
11. Schier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med.* 2004; 35: 159-69.
12. Leach RM, Sheehan DW, Chacko VP, Sylvester JT. Energy state, pH, and vasomotor tone during hypoxia in precontracted pulmonary and femoral arteries. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000; 278: L294-304.
13. Archer S, Michelakis E. The mechanism(s) of hypoxic pulmonary vasoconstriction: potassium channels, redox  $O_2$  sensors, and controversies. *News Physiol Sci.* 2002; 17: 131-7.
14. Barman SA. Potassium channels modulate hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J Physiol Lung Cell Physiol.* 1996; 275: L64-70.
15. Coppock EA, Martens JR, Tamkun MM. Molecular basis of hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction: role of voltage-gated  $K^+$  channels. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001; 281: L1-12.

16. Stroffekova K, Kupert EY, Malinowkova DH, Cuppoletti J. Identification of the pH sensor and activation by chemical modification of the CIC-2G Cl channel. *Am J Physiol Cell Physiol.* 1998; 275: C1113-23.
17. Schwiebert EM, Cid-Soto LP, Stafford D, Carter M, Blaisdell CJ, Zeitlin PL et al. Analysis of CIC-2 channels as an alternative pathway for chloride conduction in cystic fibrosis airway cells. *Natl Acad Sci.* 1998; 95: 3879-84.
18. Finberg L, Kravath RE, Fleischman AR, Saenger P, editores. *Water and electrolytes in pediatrics. Physiology, pathology and treatment.* Philadelphia:WB Saunders Company; 1982. p. 11-22, 56-61.
19. Finberg L, Kiley J, Luttrell CN. Mass accidental salt poisoning in infancy. A study of a hospital disaster. *JAMA.* 1963; 184: 187-90.
20. Bucens IK, Catto-Smith AG. Hypernatraemic dehydration after Lucozade. *Med J Aust.* 1991; 155: 128-9.
21. Ware S. Hypernatraemia and "glucose water". *Lancet.* 1976; 2: 494.
22. Nalin DR, Cash RA. Sodium content in oral therapy for diarrhoea. *Lancet.* 1976; 2: 957.
23. Paneth N. Hypernatremic dehydration in infancy. An epidemiologic review. *Am J Dis Child.* 1980; 134: 785-92.
24. Fayad IM, Hirschhorn N, Abu-Zirky M, Kamel M. Hypernatraemic surveillance during a national diarrhoeal diseases control project in Egypt. *Lancet.* 1992; 339: 389-93.
25. Arieff AI. Central nervous system manifestations of disordered sodium metabolism. *Clin Endocrinol Metab.* 1984; 13: 269-94.
26. Lee JH, Arcinue E, Ross D. Brief report: organic osmolytes in the brain of an infant with hypernatremia. *N Engl J Med.* 1994; 331: 439-42.
27. Finberg L, Harrison HE. Hypernatremia in infants. An evaluation of the clinical and biochemical findings accompanying this state. *Pediatrics.* 1955; 16: 1-14.
28. Cogan MG. *Fluid and electrolyte. Physiology and pathophysiology.* Norwalk CT: Appleton & Lange; 1991. p. 100-11.
29. Farrar HC, Chande VT, Fitzpatrick DF, Sshema SJ. Hyponatremia as the cause of seizures in infants: a retrospective analysis of incidence, severity and clinical predictors. *Ann Emerg Med.* 1995; 26: 42-8.
30. Sharifi J, Ghavami F, Nowruzi A. Treatment of severe diarrhoeal dehydration in hospital and home by oral fluids. *J Trop Med Hyg.* 1987; 90: 19-24.
31. Rose DB. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med.* 1986; 81: 1033-40.
32. Grunnet M, MacAulay N, Jorgensen NK, Jensen BS, Olesen SP, Klaerke DA. Regulation of cloned, Ca<sup>2+</sup> activated K<sup>+</sup> channels by volume cell changes. *Pflügers Arch.* 2002; 444: 167-77.
33. Jorgensen NK, Pedersen SF, Rasmussen HR, Grunnet M, Klaerke DA, Olesen SP. Cell swelling activates cloned Ca (2+)-activated K1+) channels: a role for the F-actin cytoskeleton. *Biochimie Biophysic Acta (Biomembranes).* 2003; 1615: 115-25.
34. Roman RM, Smith RL, Feranchak AP, Clayton GH, Doctor RB, Fitz JG. CIC-2 chloride channels a contribute to HTC cell volume homeostasis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001; 280: G344-53.
35. Gutiérrez G. Cellular energy metabolism during hypoxia. *Crit Care Med.* 1993; 19: 619-26.
36. Waypa GB, Chandel NS, Schumacker PT. Model for hypoxic pulmonary vasoconstriction involving mitochondrial oxygen sensing. *Circ Res.* 2001; 88: 1259-66.
37. Shieh CC, Coghlan M, Sullivan JP, Gopalakrishnan M. Potassium channels: molecular defects, diseases, and therapeutic opportunities. *Pharmacol Rev.* 2000; 52: 557-94.
38. Burnell JM, Villamil MF, Uyeno BT, Scribner BH. The effect in humans of extracellular pH change on the relationship between serum potassium concentration and intracellular potassium. *J Clin Invest.* 1956; 35: 935-9.
39. Welfare W, Sasi P, English M. Challenges managing profound hypokalemia. *BMJ.* 2002; 324: 269-70.
40. Halperin ML. Potassium. *Lancet.* 1998; 352: 135-40.
41. Platoshyn O, Remillard CV, Fantozzi I, Mandegar M, Sison TT, Zhang S, et al. Diversity of voltage-dependent K<sup>+</sup> channels in human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004; 287: L226-38.
42. Jacobson J, Bohn D. Severe hypernatremic dehydration and hyperkalemia in an infant with gastroenteritis secondary to rotavirus. *Ann Emerg Med.* 1993; 22: 1630-2.
43. Darrow DC. The retention of electrolyte during recovery from severe dehydration due to diarrhea. *J Pediatr.* 1946; 28: 515-40.
44. Oksche A, Rosenthal W. The molecular basis of nephrogenic diabetes insipidus. *J Mol Med.* 1998; 76: 326-37.
45. Lentner C. Geigy Scientific Tables. Physical Chemistry. Basle: CIBA-GEIGY; 1984. Vol. 3. p. 78.
46. Whittier WL, Rutecki GW. Primer on clinical acid-base problem solving. *Dis Mon.* 2004; 50: 122-62.
47. Stewart PA. Modern quantitative acid-basic chemistry. *Can J Pharmacol.* 1983; 61: 1444-61.
48. Kellum JA. Determination of blood pH in health and disease. *Crit Care.* 2000; 4: 4-14.
49. Constable PD. Hyperchloremic acidosis, the classic example of strong ion acidosis. *Anesth Analg.* 2003; 96: 919-22.
50. Kaplan LJ, Kellum JA. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med.* 2004; 32: 1120-4.
51. Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N. Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of a non-respiratory acid-base difference. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1995; 107: 123-8.
52. Griffith LSC, Fresh JW, Watten RH, Villaroman MP. Electrolyte replacement in paediatric cholera. *Lancet.* 1967; 1: 1197-9.
53. Israeli S, Rachmen A, Frishberg Y, Erman A, Flasterstein B, Nitzan M, et al. Transient renal acidification defect during acute infantile diarrhea: the role of urinary sodium. *J Pediatr.* 1990; 117: 711-6.
54. Slater GI, Vladeck BC, Bassin R, Shoemaker WC. Sequential changes in distribution of cardiac output in hemorrhagic

- shock. *Surgery*. 1995; 75: 714-22.
55. McCarter FD, James JH, Luchette FA, Wang L, Firend LA, King JK, et al. Adrenergic blockade reduces skeletal muscle glycolysis and Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> -ATPase activity during hemorrhage. *J Surg Res*. 2001; 99: 235-44.
56. DeCoursey TE, Cherny VV. Common themes and problems of bioenergetics and voltage-gated proton channels. *Bioch Biophys Acta (Bioenergetics)*. 2000; 1458: 104-19.
57. DeCoursey TE. Voltage-gated proton channels and other proton transfer pathways. *Physiol Rev*. 2003; 83: 475-579.
58. Xu H, Wu J, Cui N, Abdulkadir L, Wang R, Mao J, et al. Distinct residues control the acid-induced activation and inhibition of the cloned K<sub>ATP</sub> channels. *J Biol Chem*. 2001; 276: 38690-6.
59. Knopp A, Thierfelder S, Koopmann, Biskup C, Bole T, Bendorff K. Anoxia generates rapid massive opening of K<sub>ATP</sub> channels in ventricular cardiac myocytes. *Cardiovasc Res*. 1999; 41: 629-40.
60. Zhu G, Chanchevalap S, Cui N, Jiang C. Effects of intra- and extracellular acidification on single channel Kir2.3 currents. *J Physiol (Lond)*. 1999; 516: 699-710.
61. Hein TW, Kuo L. cAMP-independent dilation of coronary arterials to adenosine. Role of nitric oxide, G proteins, and K<sub>ATP</sub> channels. *Circ Res*. 1999; 85: 634-42.
62. Santa N, Kitazono T, Ago T, Ooboshi H, Kamouchi M, Wakisaka M, et al. ATP-sensitive potassium channels mediate dilatation of basilar artery in response to intracellular acidification *in vivo*. *Stroke*. 2003; 34: 1276-80.
63. Rosenblum WI. ATP-sensitive potassium channels in the cerebral circulation. *Stroke*. 2003; 34: 1547-52.
64. Maingret F, Patel AJ, Lesage F, Lazdunski M, Honoré E. Mechano- or acid stimulation, two interactive modes of activation of the TREK-1 potassium channel. *J Biol Chem*. 1999; 274: 26691-6.
65. Gurney AM, Osipenko ON, MacMillan D, MaFarlane KM, Tate RJ, Kempill FEJ. Two-pore domain K channels, TASK-1, in pulmonary artery smooth muscle cells. *Circ Res*. 2003; 93: 957-64.
66. Sham JSK. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. Ups and down of reactive oxygen species. *Circ Res*. 2002; 91: 649-51.
67. Harvey RM, Enson Y, Lewis ML, Greenough WB, Ally KM, Panno RA. Hemodynamic studies of cholera. Effects of hypovolemia and acidosis. *Circulation*. 1968; 37: 709-28.
68. Greenough III WB, Hirschhorn N, Gordon Jr RS, Lindenbaum J, Ally KM. Pulmonary edema associated with acidosis in patients with cholera. *Trop Geogr Med*. 1976; 28: 86-90.
69. Watten RH, Phillips RA. Potassium in the treatment of cholera. *Lancet*. 1960; 2: 999-1001.
70. Kappy MS, Morrow III G. A diagnostic approach to metabolic acidosis in children. *Pediatrics*. 1980; 65: 351-6.
71. Kety SS, Polis BD, Nadler CS, Schmidt CF. The blood flow and oxygen consumption of the human brain in diabetic acidosis and coma. *J Clin Invest*. 1948; 27: 500-10.
72. Pizarro D. Oral rehydration therapy: its use in neonates and young infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986; 5: 6-8.
73. Gutman RA, Drutz DJ, Whalen GE, Watten RH. Double blind fluid therapy evaluation in pediatric cholera. *Pediatrics*. 1969; 44: 922-31.
74. Baskett TF. Sydney Ringer and lactated Ringer's solution. *Resuscitation*. 2003; 58: 5-7.
75. Rahaman MM, Majid MA, Monsur KA. Evaluation of two intravenous rehydration solutions in cholera and non-cholera diarrhoea. *Bull World Health Organ*. 1979; 57: 977-81.
76. Posada G, Pizarro D. Rehidratación por vía endovenosa rápida con una solución similar a la recomendada por la OMS para rehidratación oral. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1986; 43: 63-9.
77. Bernal C, Correa AC, García G. Hidratación parenteral con solución 90 (Solución Pizarro) en niños deshidratados por enfermedad diarreica. *IATREIA*. 1994; 7: 118-25.
78. Escobar N, Rodríguez J, Figueroa C, Franquelli L, Marciano B, Abelanz M, et al. Balance hidroelectrolítico en hidratación rápida en lactantes con diarrea aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1995; 52: 231-8.
79. Pizarro D. Tratamiento y prevención de la enfermedad diarreica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1991; 48: 699-709.
80. Possner T, Plum F. Spinal-fluid pH and neurologic symptoms in systemic acidosis. *N Engl J Med*. 1967; 277: 605-13.
81. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H, Koops B. Relationship of intravenous sodium bicarbonate infusions and cerebral intraventricular hemorrhage. *J Pediatr*. 1978; 93: 834-6.
82. Bureau MA, Bégin R, Berthiaume Y, Shaapcot D, Khoury K, Gagnon N. Cerebral hypoxia from bicarbonate infusion in diabetic acidosis. *J Pediatr*. 1980; 96: 968-73.
83. Sessler D, Mills P, Gregory G, Litt L, James T. Effects of bicarbonate on arterial and brain intracellular pH in neonatal rabbits recovery from hypoxic lactic acidosis. *J Pediatr*. 1987; 111 (6 Pt 1): 617-23.
84. Jordt SE, Jentsch TJ. Molecular dissection of gating in the CIC-2 chloride channel. *EMBO J*. 1997; 16: 1582-92.
85. Mohanlal D, Pettifor JM, Moodley GP. Serum calcium and phosphate disturbances during rehydration in acute dehydrating gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1987; 6: 252-6.
86. Murtaza A, Khan SR, Butt KS, Lindblad BS, Aperia A. Hypocalcaemia and hyperphosphatemia in severely dehydrated children with and without convulsions. *Acta Paediatr Scand*. 1988; 77: 251-6.
87. Sieg A, Su J, Muñoz A, Buchenau M, Nakazaki M, Aguilar BL, et al. Epinephrine-induced hyperpolarization of islet cells without K<sub>ATP</sub> channels. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004; 286: E463-71.
88. Rapoport S, Dodd K, Clark M, Syllm I. Postacidotic state of infantile diarrhea: symptoms and chemical data. Postacidotic hypocalcemia and associated decrease in levels of potassium, phosphorus and phosphatase in the plasma. *Am J Dis Child*. 1947; 73: 391-441.