

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
SECRETARÍA CENTRAL

Queda registrado en el Padrón Doctoral  
al folio 197 número 112 del libro  
correspondiente.

Sevilla, 3 de Mayo de 1961

*Alma Raffitte*

T. D.  
R/108

ALTERACIONES DE LA PRESION ONCOTICA

EN EL GRAN QUEMADO

Estudio clínico experimental

MANUEL RODRIGUEZ DE LA FE

Trabajo presentado para optar al grado de Doctor por la  
Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.



R.19455



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA  
CATEDRA DE CIRUGIA  
SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL Y TORACICA  
Prof. Dr. JESUS LOSCERTALES

Avda. Dr. Fedriani, s/n  
Teléfono 37 27 34  
41071 - SEVILLA

JESUS LOSCERTALES ABRIL, CATEDRATICO DE CIRUGIA DE LA UNIVERSIDAD DE -  
DE SEVILLA,

CERTIFICA :

Que el trabajo Titulado "ALTERACIONES DE -  
LA PRESION ONCOTICA EN EL GRAN QUEMADO, --  
ESTUDIO CLINICO EXPERIMENTAL que ha rea--  
lizado el Licenciado en Medicina y Ciru- -  
gía D.Manuel Rodríguez de la Fé bajo mi --  
dirección, reúne todos los requisitos exi-  
gibles para optar con él al Grado de Doctor.

Y para que conste donde convenga, extien-  
den la presente Certificación, en Sevilla a  
Once de Julio de Mil Novecientos Noventa y  
uno.

## AGRADECIMIENTOS

Para la elaboración de este trabajo he contado con el apoyo de todo el personal de la Unidad de Quemados del Hospital Universitario "Virgen del Rocío" de Sevilla.

Al Dr. Eugenio Villalobos Galán estudioso incansable que entre otras cosas perfeccionó el aparato de medición de la Pcop y me prestó toda su ayuda en la elaboración del trabajo.

Al Dr. Armando Venturoli Jaramillo, amigo y colaborador que me ha permitido sustraerle tiempo de otras ocupaciones para ayudarme en el presente trabajo.

A mi familia que me ha apoyado siempre con entusiasmo.

Al Profesor Loscertales Abril por su magisterio y asesoramiento.

A Margot, Cristina,  
Margarita y Manolo.

## INDICE

### Capítulos.

1- Introducción y planteamiento del problema.....	1
2- Recuerdo histórico del tratamiento de las quemaduras.....	4
3- Alteraciones más significativas en la primera fase de la quemadura.....	15
4- Fisiopatología de los trastornos generales.....	22
5- Estado actual del tratamiento del paciente quemado.....	71
6- La presión oncótica como factor decisivo en la etapa de reanimación.....	94
7- Cálculo de la pérdida proteica en las primeras fases de la quemadura. Valor de la presión oncótica.....	134
8- Presión coloidosmotica, edad y sexo.....	158
9- Pautas de reposición coloidal.....	163
10-Material y métodos.....	168
11-Resultados.....	174
12-Discusión.....	200
13-Conclusiones.....	206
14-Bibliografía.....	211

## INTRODUCCION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En 1861, Grahan menciona la fuerza ejercida por las sustancias coloides del plasma; esta noción fue precisada por Starling en 1896, quien estableció la relación entre la filtración y las diferentes presiones que intervienen a nivel de los capilares.

De 1922 a 1924, Krought evoca la existencia de una ligazón entre la baja de la presión oncótica (PO) y ciertas formas de edema agudo de pulmón (EAP), esta relación fue verificada experimentalmente algunos años mas tarde por diversos autores.

La PO tiene unas variaciones patológicas en los pacientes con hemoconcentración, hemodilución, hipoproteinemia, y en todos los estados donde exista una alteración de la membrana capilar con fuga de proteínas hacia el sector intersticial.

Todas estas alteraciones entre otras, las encontramos en

los pacientes quemados, los cuales van a precisar tratamiento parenteral corrector.

En este trabajo vamos a realizar un estudio sistemático de la PO en los pacientes quemados de nuestra Unidad con objeto de tener un dato más en que apoyarnos a la hora de regular su tratamiento y tratar de evitar problemas pulmonares.

Será pues nuestro propósito, sacar conclusiones válidas de nuestros pacientes con los tratamientos que efectuamos normalmente, sumados al estudio de la presión oncótica para ver si existen relaciones que nos pudieran llevar a variar estos tratamientos, o como mínimo saber si es positivo incluir de ahora en adelante la PO como un factor más a tener en cuenta en la evolución de nuestros pacientes en relación al aporte proteico que precisan.

Para ello aprovecharemos la historia y exploraciones habituales de nuestros pacientes con objeto de añadir datos de interés (si aparecieran) al presente trabajo, añadiendo en suma un nuevo factor de control en la evolución de los tratamientos, además de compararlos

con los obtenidos por otros autores.

Todavía la medida de la PO no es parámetro de rutina en el control parenteral de los grandes quemados en nuestro país, ni es objeto de publicaciones en revistas especializadas de quemaduras, posiblemente esto se deba a que comercialmente los Osmómetros no se han perfeccionado hasta 1974 (Weil).

Es por lo tanto nuestro propósito realizar un control adicional en la rutina de tratamiento para sacar conclusiones válidas que nos sirvan para tratamientos posteriores, todo ello sin que suponga molestia adicional alguna para el paciente.

## RECUERDO HISTORICO DEL TRATAMIENTO DE LAS QUEMADURAS

Las fechas históricas de mayor envergadura en el tratamiento de las quemaduras han seguido a progresos en el campo de la cirugía. El interés por las lesiones causadas por el fuego se remonta a los primeros días de la especie humana, ya el hombre de Neardental trataba las quemaduras con extracto de plantas. Los Egipcios usaban una mezcla de goma, leche de almendras y leche de mujer recién parida (1).

Se han encontrado en papiros otras mezclas, pero son casi todas parecidas, algunas usaban también limón y aceite. Estos papiros datan del año 1.500 A.C.

Entre 600 y 500 años A.C. los chinos usaban hojas de té directamente sobre las quemaduras, más recientemente usaban ácido tánico (2).

Alrededor de 430 años A.C., Hipócrates (3) sugería el siguiente tratamiento: "Después de fundir manteca de un



cerdo viejo y mezclarla con colofonia y betún, se le extenderá en un paño, se le calentará cerca del fuego y se aplicará con una venda". También propuso emplear apósitos empapados en vinagre caliente para aliviar el dolor de la quemadura, y más tarde las trató por aplicación de soluciones de corteza de roble.

En Roma se usaron tres métodos principalmente:

- a) Celsus, describe un tratamiento con una mezcla de miel y salvado, y más tarde corcho y ceniza (4).
- b) Plinio de Elder, preconiza si no sería mejor dejar las quemaduras a la exposición del aire que cubrirlas (5).
- c) Galeno, sugiere que sean tratadas con vinagre o vino. (6).

Aristóteles (7), se interesó por la patología de la quemaduras y creía que las causadas por metales fundidos mostraban tendencia a cicatrizar con mayor rapidez.

En 1956, Cockshott de Edimburgo (8), escribió un excelente trabajo sobre la historia de las quemaduras, relata los tratamientos de Pablo de Egina, un Bizantino que vivió 700 años D.C., cuyos escritos médicos reflejaban el pensamiento Greco-Romano, utilizaba varios emolientes con ingredientes

extraños y no revelados para el tratamiento de las quemaduras.

Razés y Avicena, que representaron los criterios que prevalecían en los siglos noveno y décimo en el mundo árabe, recomendaron el empleo local de sustancias "refrigerantes" que sin duda tenían la propiedad de aliviar el dolor.

Giovanni de Vigo, cirujano del Papa Julio II, escribe en 1514 acerca de la controversia suscitada por la existencia de toxinas en la quemadura por pólvora.

Willian Cloves de Londres en 1596, publica un artículo de quemaduras por pólvora que mas tarde se convierte en uno de los primeros tratados de quemaduras, se llamaba: "Un libro necesario para el seguimiento y tratamiento de las quemaduras con pólvora". Este libro estaba en forma de casos clínicos, y el tratamiento preconizado es muy parecido al que escribió Ambroise Paré (1517-1590), que a su vez las había tomado de fuentes Grecoromanas, árabes, e incluso Egipcias. Este ya describió someramente quemaduras de distintos grados y preconizaba alguna modalidad de

escarectomía, según donde estuviera localizada la quemadura, por ej. párpados, zonas de flexión etc.

Fue llamado mas adelante el padre de la cirugía en los quemados cuando comienza a preconizar la escarectomía precoz en algunos casos, así como la renovación constante de los apósitos en el tratamiento local.

Fabricius Hildanus de Basel, Suiza, llamado el padre de la cirugía Alemana, publica en latín en 1607 "De Combustionibus", en el cual se recogen tres grados de quemadura, así como la solución de algunos tipos de contractura post-quemadura.

En 1787 apareció el libro "An Essay on Burns" de Edward Kentish, fue uno de los libros mas populares sobre el tema y muchas de las observaciones que este autor hizo, valen aun en nuestros días.

H. Earle escribe también un libro famoso para su época, "Los efectos del fuego en el cuerpo humano" aparecido en 1799, recomienda el uso de hielo o agua fría, su tesis era que el agua fría servía como analgésico y como buen método para prevenir el edema local.

Shedd en 1958 (9),relata como Marjolin identifica ciertas escaras que aparecen después de las quemaduras,y ya en su tiempo les llama "Cánceres". Desde entonces los carcinomas epidermoides que aparecen en las viejas quemaduras son llamadas "Úlceras de Marjolin".

Dupuytren el famoso cirujano francés, clasificó las quemaduras en seis grados de profundidad, describe cuatro períodos en el curso de una quemadura; irritación, inflamación, supuración y agotamiento. También habla de las hemorragias intestinales que más tarde serán conocidas como úlceras de Curling.

Curling en Londres publica las ulceraciones gástricas y duodenales como complicaciones de las quemaduras en 1842. El primer caso fue descrito en una joven con unas quemaduras del 21% de su superficie corporal. Sin embargo, la primera publicación sobre úlceras del tracto digestivo asociadas a quemaduras fue otra de Swan en 1823.

Dupuytren probablemente inventó el baño para los quemados, además de publicar una de las primeras estadísticas de quemaduras en 1828, recogiendo y valorando la edad, sexo,

superficie de quemadura y mortalidad en 50 pacientes tratados en el Hotel Dieu de París.

Sir George Ballingal de Edimburgo en 1833 escribe sobre la historia natural de las quemaduras y dice: " las causas del hundimiento del quemado no nos las podemos explicar", la muerte ocurre en unos 10 a 12 días después de la quemadura, con fiebre muy alta y en medio de grandes supuraciones de las heridas. También describió la muerte tardía en el término de tres a seis semanas después de la quemadura y en esta forma, "los enfermos perecen en un estado de debilidad, agotados por la pérdida profusa de materia por una extensa superficie supurada".

En cuanto al tratamiento local, Lizfranc recomienda el uso de sustancias que contengan sodio y cloruro cálcico. En 1858 Passavant, un cirujano alemán preconiza el uso de baños salinos en el tratamiento local del quemado.

La primera referencia norteamericana al método del "descubrimiento" de las quemaduras, se hizo en una publicación de Coipeland en 1877. En 1905, Sneve de St Paul, hizo una descripción excelente y detallada del método

del "descubrimiento" de las quemaduras, y dejó constancia de muchas cosas que no difieren con los conceptos actuales de este método.

En 1863 Baraduc de París afirmó que la disminución del volumen circulante en los quemados era la causa más probable de muerte, y que ellos aumentaban la viscosidad de la sangre. En 1881, Tappenier de Múnich advirtió en base a sus estudios de autopsia algunos aspectos característicos de la fisiopatología de las quemaduras extensas, esto es, la concentración sanguínea que ocurría y que se manifestaba por la disminución del volumen de agua, aumento de la hemoglobina y disminución del volumen sanguíneo. Dichas observaciones tuvieron enorme importancia en el tratamiento de las quemaduras y también señalaron la necesidad de administrar soluciones de reposición. Por 1901, se advirtió con claridad mayor, la necesidad de reponer líquidos.

Pascarandolo de Nápoles utilizó soluciones salinas en el tratamiento de los quemados, cosa que tal vez aprendió de su contemporáneo Guido Bacelli, que en su época fue una figura sobresaliente en la medicina italiana y un partidario entusiasta del empleo de líquidos intravenosos.

Pascarandolo también hizo algunos trabajos acerca de la producción de antitoxina contra supuestas toxinas de la piel quemada. Suponía que estas antitoxinas protegían a los animales que empleaba en sus experimentos. Por esta causa, se acuñó la teoría de que los quemados morían por el ataque de toxinas.

El gran paso histórico en el tratamiento de los quemados se debe a la real apreciación de la pérdida de líquidos que ocurre en las quemaduras. Se debe a la observación de Frank. P. Underhill (10), profesor de farmacología y toxicología de la universidad de Yale. El estudió en 20 quemados de un incendio en New Haven, ocurrido en 1921, la hemoglobina, hematócrito y niveles de cloro en el suero; continuó sus estudios acerca de las pérdidas de líquidos y analizó el de las ampollas, lo que hizo que se apreciara la importancia de las pérdidas de proteínas. Underhill logró demostrar que la vieja teoría de las toxinas como causa de la muerte, era incorrecta y que esta ocurría como consecuencia del shock producido por la pérdida de sangre para el tratamiento de los quemados en la fase de shock.

Más tarde las líneas fundamentales sobre las pérdidas de

líquidos y proteínas en los quemados son obra de Cope y More (12), con motivo del gigantesco incendio ocurrido en Coconut Grove de Boston en 1942, demostraron que las pérdidas de líquidos no son solo hacia el exterior, sino hacia el interior del organismo, lo que provoca el secuestro de gran cantidad de líquidos. En 1952, se publica la primera fórmula de reposición volemica para quemados que fue obra de Evans (13), luego se crea la modificación de esta fórmula en el Brooke Army Medical Center (14) y que se llamará en adelante la fórmula de Brooke.

Esta fórmula se hizo muy popular durante 25 años, usándose en todo el mundo. Shires y Baxter (15), continuando los trabajos de Moyer, estudiaron el balance de las soluciones salinas en el Hospital Parkland y crean su propia fórmula utilizando solamente Ringer Lactado durante las primeras 24 horas post-quemadura.

En cuanto al tratamiento local de las lesiones, según Kirschbaun (16), fue E.C. Davidson un pionero que usó en el Henry Ford Hospital el ácido tánico en spray en 1925, él creía que la película que se producía disminuía la pérdida de líquidos y el dolor, además de ayudar a desprender la

escara. McClure, del mismo hospital, demostró en 1944 que el ácido tánico era tóxico para el hígado y su uso se abandonó.

Aldridge en 1933 sugiere el uso de violeta de genciana como bacteriostático en la escara, más tarde se añade el nitrato de plata al 5% a la escara.

Durante la segunda guerra mundial, Wallace (17) de Edimburgo introduce el método de las quemaduras en exposición; corre el año 1949. En 1950 Pulasky, Artz y Blocker (18), evalúan en EEUU los métodos de exposición y oclusivos con sus indicaciones y contraindicaciones. Durante este período son frecuentes los grandes debates sobre el tema, hasta la conclusión de que la infección se controla mejor con exposición en los pacientes hospitalizados.

Liedberg, Reiss y Artz en 1953 (19), puntualizan que la septicemia una vez superada la fase de shock hipovolemico es la segunda causa de muerte en el quemado y que muchas de estas muertes lo son por causa de los Stafilococos. Luego Moncrief (20) encuentra que una vez controlados estos, son

las *Pseudomonas* la primera causa de muerte en los pacientes, el porqué, está en la profundización del germen a través de la escara y su alojamiento debajo de la quemadura.

Un gran adelanto se produce coincidiendo con la guerra de Corea, con el descubrimiento del Sulfamylon y su poder de penetración a través de la escara, se inicia pues, una nueva era, la de las cremas bacteriostáticas.

Moyer (21), por el mismo tiempo propone el uso de Nitrato de plata al 5%, su utilidad era buena para limpiar la escara y se había hecho muy popular, sin embargo, se encontraron por su uso complicaciones como la hiponatremia y marcada hipocloremia especialmente en niños. Charles Fox de New York combina la sulfa y la plata y da origen a la Sulfadiacina de plata, abriéndose una era que con ligeras variaciones todavía se mantiene vigente en nuestros días.

ALTERACIONES MAS SIGNIFICATIVAS EN LA PRIMERA FASE DE LA  
QUEMADURA.

La quemadura pone en marcha innumerables cambios en nuestra economía; los mas importantes en el tratamiento temprano son las alteraciones en la dinámica de líquidos y electrólitos, cambios que no son exclusivos de las quemaduras, sino que también se observan en cierto grado en todas las formas de traumatismo y como parte integral del cuadro básico de respuesta tisular a la agresión (22). La quemadura es una gran herida, y por esta razón hay desplazamiento notable de líquidos; si no se hace tratamiento, pueden llevar al Shock y por esa causa su reposición inicial tiene extraordinaria importancia.

En circunstancias óptimas en un hospital con personal y equipo adecuados, prácticamente todos los sujetos con quemaduras extensas pueden ser conservados vivos durante dos o tres días, si se emplean los métodos actuales de reposición de líquidos. Sin embargo, el tratamiento afortunado del individuo en el período temprano de desplazamiento rápido de agua, electrólitos y proteínas, no

asegura, en definitiva, que sobrevivirá. Muchos de quienes han sufrido grandes quemaduras fallecen por complicaciones diferentes del shock inicial que en estos pacientes se instauro. Hace unos 20 años, muchos de los quemados morían en los primeros días de sufrir la lesión, por insuficiencia en la reposición de líquidos, lo que no ocurre en nuestros días.

A pesar de que hay mucho por aprender acerca del tratamiento de reposición, casi todas las muertes que ocurren no deben ser producto de lo inadecuado de la reposición de líquidos.

#### LA QUEMADURA COMO HERIDA TRIDIMENSIONAL

Es costumbre considerar a la quemadura como una herida tridimensional, esto es, que comprende un área dada y no un volumen, aunque en realidad es una lesión tridimensional. La idea de superficie es atrayente por el aspecto de la quemadura. Es corriente hablar de ella en términos del porcentaje del área corporal quemada. La profundidad de la

lesión, que constituye la tercera dimensión, es difícil de visualizar y no puede medirse con toda exactitud. Por debajo de la piel lesionada, ocurren innumerables cambios que desencadenan muchas alteraciones sistémicas (23). De este modo, la tercera dimensión de la quemadura adquiere enorme importancia en cuanto al tratamiento.

#### LESION TISULAR

Moritz y Henríquez (24) en 1947 hicieron estudios acerca de la relación entre el tiempo y la exposición a diversas temperaturas. Subrayaron que es importante conocer la intensidad y la duración de la exposición para clasificar como crítico cualquier episodio de hipertermia, respecto a su capacidad para destruir la piel.

Cuando la temperatura de la piel se conserva a 44°C, la rapidez de la lesión excede de la de recuperación por un margen tan estrecho que se necesita exposición de unas seis horas para que aparezca daño real a nivel de células basales. A temperaturas superficiales de 70°C, no obstante,

se necesita menos de un segundo para la necrosis de la epidermis. A temperaturas entre 44°C y 51°C, el tiempo total de exposición necesaria para destruir la epidermis, es esencialmente igual a la duración total del estado térmico constante dentro de la epidermis, y en estas circunstancias, la rapidez con que ocurre la quemadura prácticamente se duplica con cada grado adicional de temperatura.

El cambio histológico mas temprano es la redistribución de la cromatina dentro de los núcleos, que ocurre en primer lugar en la capa intermedia, y más tarde en la profunda de células epidermicas. Por los cambios en las células basales o en el cemento intercelular que las une a la epidermis, aparece trastorno irreversible en los medios de fijación entre la epidermis y la dermis, cosa que se advierte con frecuencia en la clínica, pues en muchas quemaduras la superficie de la epidermis se desprende fácilmente de la zona quemada. Cualquier aumento ulterior en la temperatura causa coagulación, desecación progresiva y por último carbonización.

El tipo de quemadura, por lo diverso de la lesión de los

tejidos, influye notablemente en el tratamiento de reposición. Por ejemplo, Fox (25) ha señalado que el volumen de solución de reposición necesario para una quemadura por líquidos hirvientes ( de poca intensidad y prolongada exposición ), fue mucho mayor que el necesario para una quemadura de espesor semejante causada por llamarada ( de enorme intensidad pero exposición breve ).

Es observación bastante comprobada que las quemaduras causadas por calor de poca intensidad y exposición duradera se caracterizan por cambios más intensos en los tejidos profundos.

La exposición prolongada al calor aumenta la trombosis y la permeabilidad capilar de los vasos subcutáneos, y produce edema más intenso que el que ocurriría con quemaduras por llamaradas muy intensas pero de corta duración.

Fig No 1



TÍPICA QUEMADURA POR ESCALDADURA.

Fig No 2



TIPICA QUEMADURA POR LLAMA.

## FISIOPATOLOGIA DE LOS TRASTORNOS GENERALES

La sintomatología general del quemado depende de diversos factores fisiopatológicos, algunos de los cuales han sido aclarados debidamente, mientras que otros apenas se han esbozado.

Como se comprende, es importante revelar los mecanismos de las alteraciones generales que pueden conducir al quemado a la muerte, pues de ello deriva la posibilidad de mejorar la terapéutica de los quemados graves y críticos.

Consideremos en primer lugar una posibilidad que puede ocurrir en el mismo lugar del accidente, y que no tenemos posibilidad de tratar, a no ser la coincidencia de estar en el mismo lugar.

#### SHOCK NEUROGENO.

Se caracteriza por el desarrollo de un cuadro sincopal de aparición inmediata. Es determinado por la estimulación dolorosa masiva que sufren las terminaciones sensitivas a nivel de la zona lesionada. A la causa irritativa local se debe agregar el factor emocional, produciendo lo que se ha dado en llamar "Hemorragia nerviosa" por Kirschbaunn (16), por otra parte, es posible que incidan en este cuadro otros factores que generalmente se sobreagregan al accidente: estallidos, humo etc. Aparte su acción directa, todos influyen sin duda sobre el estado emocional del accidentado.

#### SHOCK DEL QUEMADO.

El shock causado por un traumatismo térmico se distingue de otras formas de shock por ciertas características.

Una quemadura extensa de la piel determina una salida continua de líquido de la circulación sanguínea, una fuga

transcutánea de energía disipada en forma de calor, y una pérdida de agua (26,27).

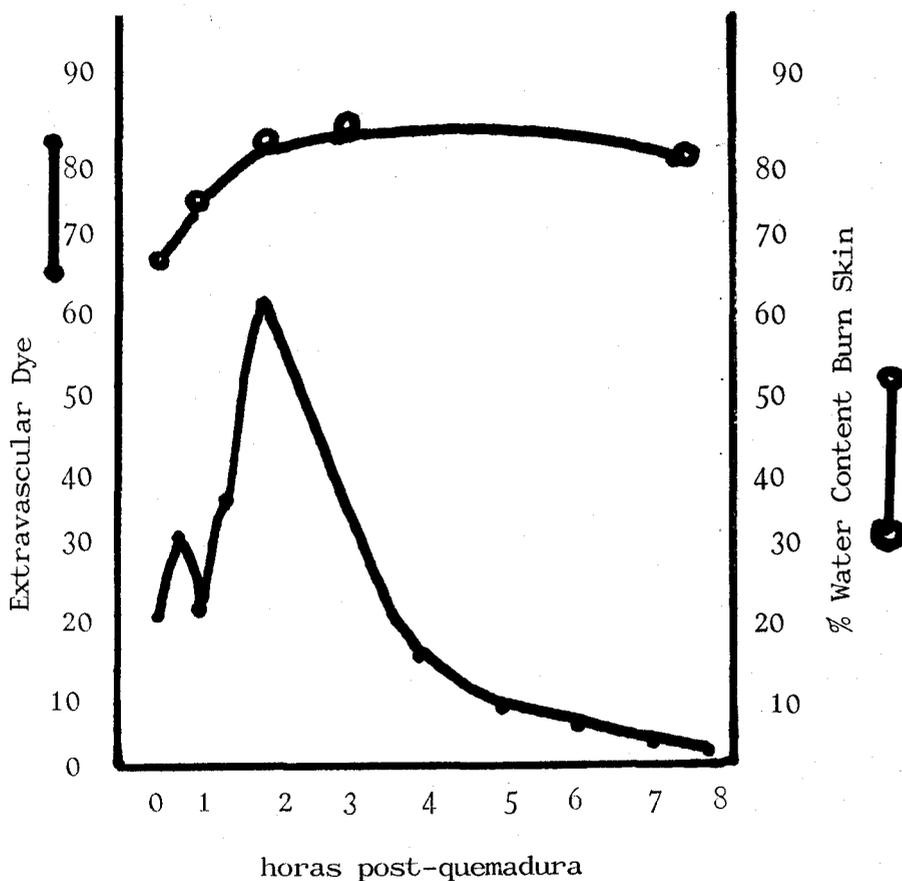
Además, la herida por quemadura ofrece una extensa área de entrada a la infección superficial, que, al penetrar en el tejido dañado puede suponer un riesgo elevado de septicemia (28). En ninguna otra situación quirúrgica se está tan a menudo obligado a dejar unida al cuerpo una cantidad importante de tejido necrosado durante varios días. Si no puede lograrse el cierre precoz de la herida por excisión e injerto cutáneo, será necesario iniciar el tratamiento de un síndrome por quemadura complicado, que se caracteriza por graves alteraciones de la regulación hemostática de las funciones cardiovascular, pulmonar, hepática y renal, que con frecuencia conducen a un estado incompatible con la vida.

Inmediatamente después de la exposición al calor hay cambios significativos en los vasos sanguíneos, estos experimentan primero un incremento en la permeabilidad capilar, con la desaparición de la normal barrera que existe entre el espacio intravascular y extravascular, compartimientos ambos del espacio extracelular, estos cambios están limitados a la superficie quemada si esta es

pequeña, pero si la quemadura es del 30% de la superficie corporal o más, los cambios afectan a toda la superficie corporal.

El incremento de la permeabilidad es bifásico como vemos en la figura N<sup>o</sup> 3.

Fig No 3



El patrón bifásico de la permeabilidad capilar se demuestra claramente en estas dos curvas, la cual representa la cantidad de líquido alojado en los tejidos después de la quemadura. Esto es el resultado del incremento en la permeabilidad capilar. La mayor parte de la curva es independiente de los agentes vasoactivos.

Modificado de Hayashi.H. et Al.:Rr. J. Exper. Pathol.45:419. 1964. Artz, Moncrief.: (104).

Existe un rápido e inicial incremento de la permeabilidad capilar con salida de las sustancias intravasculares, la cual aparentemente ocurre como resultado de la liberación de sustancias como la Histamina.

Según Eppinger (29), la concentración de histamina en la sangre de un sujeto quemado puede ascender hasta cuatro veces su valor primitivo; esto ocurre en muy breve tiempo, haciendo suponer que la histamina es una causa principal de la sintomatología que luego se produce.

La acción de la histamina sería bastante clara, según las explicaciones de Eppinger. Esta sustancia es liberada intensamente en los primeros momentos de la quemadura, y es la responsable de que aparezcan las modificaciones que experimenta el cemento intercelular de las paredes de los vasos capilares en la zona quemada, modificaciones que a su vez conducen a la plasmaféresis y, clínicamente al edema consecutivo.

Kisinna (29), ya señaló en 1938 que los valores de la histamina en la sangre de los quemados se hallaban muy elevados a las pocas horas de acaecido el accidente, y que

alrededor de diez días después ya estaban normalizados. Long y Voght (29), comprobaron histaminuria acrecentada desde las primeras 24 horas consecutivas al accidente, ocurriendo las normalizaciones hacia el 5<sup>o</sup> o 6<sup>o</sup> día.

Dichos autores comprobaron también en diversos pacientes que, junto con el aumento de la histamina, se produce también un aumento de Adrenalina y noradrenalina en la sangre.

Está todavía por dilucidar si el aumento de la histamina se debe a factores locales en el sitio de la quemadura o a un incremento de la actividad del sistema neurovegetativo con hipersecreción suprarrenal, o a la influencia de la hipófisis, o a la acidez focal.

Sea como fuere, parece existir una relación evidente entre la extensión de la quemadura y el aumento que alcanzan los valores de la histamina tanto en sangre como en orina.

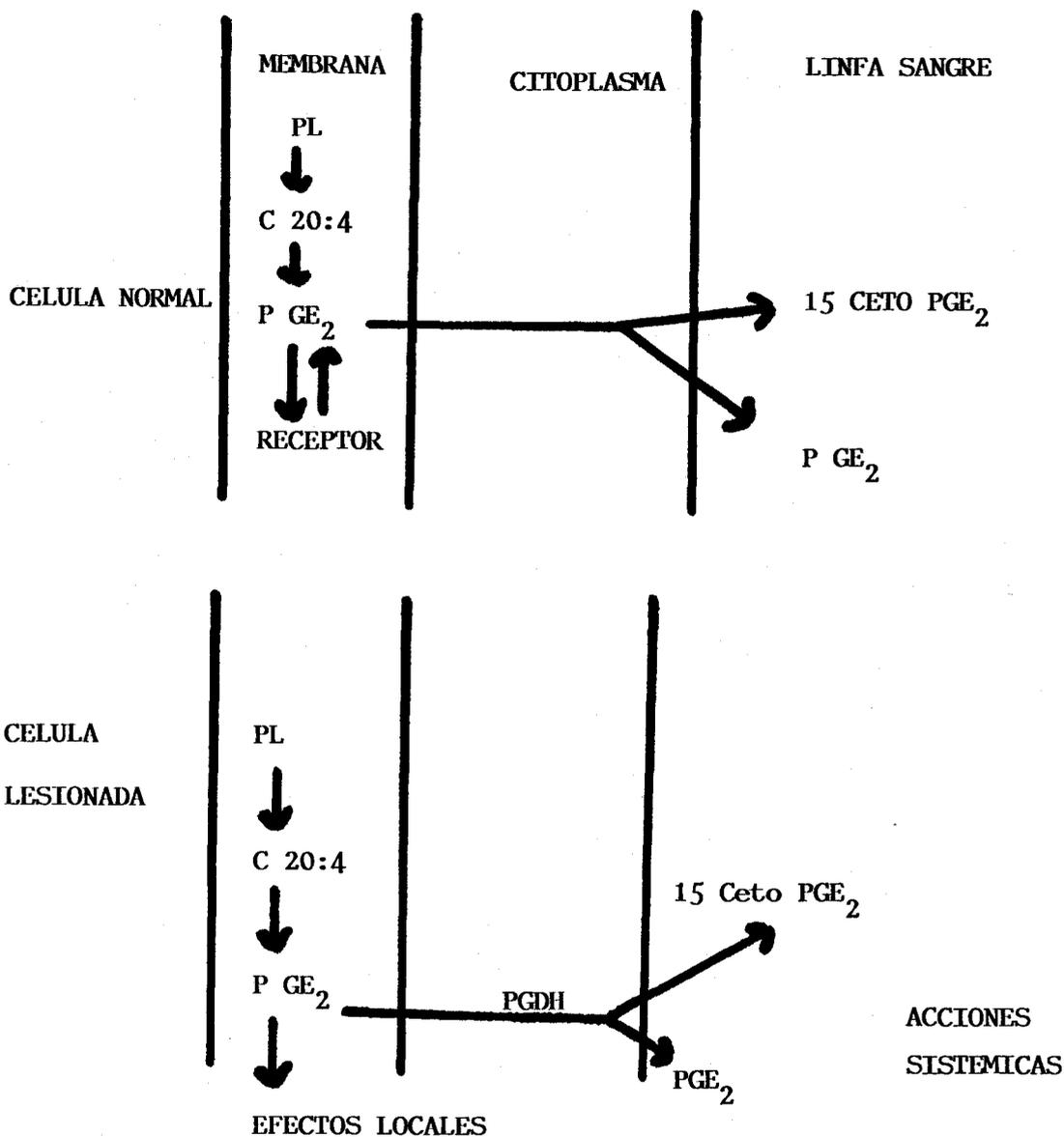
Es útil puntualizar la acción de la histamina. El cemento intercelular de la pared capilar, como el de todos los

tejidos, está constituido por mucopolisacaridos, entre los cuales figura el ácido hialurónico y su enzima, la hialuronidasa. La histamina activaría este fermento de acción proteolítica, provocando la despolimerización del ácido hialurónico, con lo cual se acrecienta ostensiblemente la permeabilidad de la pared capilar.

El papel de los mediadores de la fase diferida y prolongada de la extravasación microvascular sigue siendo motivo de controversia (30). Está demostrado que la biosíntesis de las prostaglandinas, sobre todo de la PGE-2, aumenta en función de la intensidad creciente de la reacción inflamatoria consecutiva a la liberación de histamina.

La lesión de las membranas celulares activaría las enzimas que catalizan la hidrólisis de los ácidos precursores de la prostaglandinas (Ácido araquidónico), lo que daría como resultado su rápida formación, como vemos en la Fig nº 4.

Fig No 4



Esquema hipotetico de la formación de prostaglandinas en las células de una piel sana y ejemplo en una piel lesionada por quemaduras.

PL=Fosfolipido

C 20:= Acido Araquidónico

PGDH= Deshidrogenasa de la 15-Hidroxi-Prostaglandina

Tomado de Arturson (28).

Existe una larga relación de otras sustancias, cuya concentración aumenta en el curso de la inflamación (bradiquinina, ARN, 5-hidroxitriptamina, factor de permeabilidad de los ganglios linfáticos, proteasa dérmica termolábil dependiente del grupo SH etc) sugiere que podrían actuar como mediadores, pero las pruebas disponibles aun distan de ser concluyentes (31).

Revisten un interés especial los mediadores detectados durante la fase diferida de las quemaduras de la piel en el ser humano, que han sido químicamente caracterizados y estudiados en relación a diversos antagonistas posibles; estas investigaciones permiten prever posibilidades terapéuticas. Se ha demostrado que la PGE-2, identificada y cuantitativamente analizada por cromatografía en fase gaseosa y por espectrometría de masas, se encuentra en los tejidos humanos quemados a concentración claramente superiores a aquellas para las que se han descrito efectos vasodilatadores (32).

El tratamiento con indometacina de la lesiones producidas por escaldadura, inhibe la biosíntesis de las prostaglandinas.

Al mismo tiempo cesa el flujo de linfa y la fuga de macromoléculas debido sobre todo a una disminución del área de la superficie capilar (33).

Existen pruebas que permiten suponer que las prostaglandinas inhiben la liberación de noradrenalina y, en consecuencia, podrían tener una cierta importancia en la modulación del sistema nervioso simpático, que es activado en respuesta a las lesiones térmicas.

#### PERDIDA DE AGUA POR EVAPORACION Y ACTIVIDAD METABOLICA EXCESIVA

La pérdida continua de líquido a partir de la sangre que circula por los tejidos dañados por el calor, determina la formación de un edema duradero. Una gran parte de este líquido de edema es transportado por vía transcutánea hasta la superficie de la herida, a consecuencia de la disminución de ciertas lipoproteínas responsables de la retención del agua en la piel intacta (34). El líquido que alcanza la superficie de la herida fluye o se evapora sin cesar, creando una zona hiperosmótica en el tejido lesionado;

lesionado; esta atrae el agua del tejido vivo subyacente.

De este modo puede crearse un círculo vicioso, a la aumentada evaporación se asocian importantes pérdidas de calor, ya que se precisan 580 Kcal. Para convertir un litro de agua en vapor.

En el caso de una quemadura moderada pueden perderse de este modo 5-6 litros de agua y de 3000 a 3500 Kcal en 24 horas.

También aumenta la pérdida de calor por irradiación, dado que disminuye el aislamiento total por la piel húmeda lesionada.

Se admite en general que el aumento de la producción de calor observado en los quemados representa una respuesta compensadora a esta pérdida de calor. Se ha demostrado sin embargo, que una reducción de la pérdida de agua por evaporación del orden del 80% al 90% gracias al empleo de injertos heterólogos constituidos por piel de cerdo liofilizada como terapéutica local de las quemaduras durante varios días consecutivos no modifica de manera



significativa la elevada actividad metabólica existente (35).

Esto demuestra que en caso de quemaduras graves, el metabolismo que es excesivo, es estimulado por mecanismos distintos del enfriamiento por evaporación.

El aumento prolongado de la excreción de catecolaminas observado después de quemaduras extensas, podría proporcionar otra explicación de la excesiva actividad metabólica. Es interesante también saber que la diferencia de ácidos grasos esenciales como por ej. el ácido araquidónico, precursor de las prostaglandinas puede provocar una activación excesiva del metabolismo.

#### APORTE DE OXIGENO A LOS TEJIDOS E HIPOXIA.

La relación entre el aporte de oxígeno a los tejidos y la irritación sanguínea, la capacidad de la sangre para fijar el  $O_2$ , y la afinidad de la sangre hacia el oxígeno puede ser expresada en términos sencillos para toda la circulación, mediante la ecuación de conservación del oxígeno (36).

$$V O_2 = Q \cdot K O_2 \text{ Cap.} (S_a O_2 - S_v O_2)$$

$V O_2$  = Consumo de oxígeno (mol/min).

$Q$  = Volumen minuto cardíaco (l/min).

$K O_2 \text{ Cap}$  = Capacidad máxima de fijación del  $O_2$  de la sangre (mol/L).

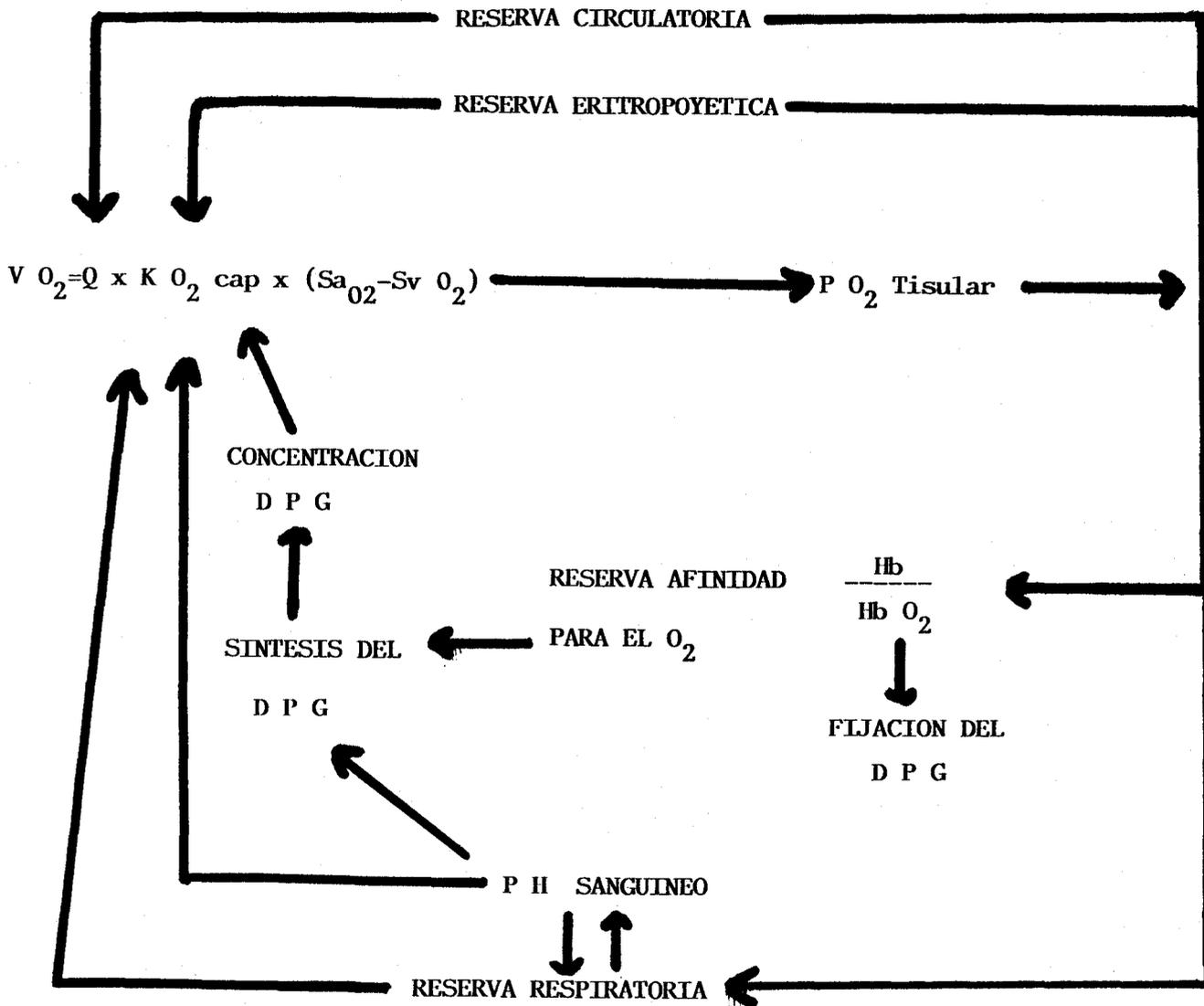
$S_a - S_v O_2$  = Diferencia arterio venosa de saturación de  $O_2$  (%).

Tomado de Arturson (36).

Interesa saber que la función respiratoria de la sangre consiste no solamente en la distribución de cantidades de  $O_2$ , sino también que estas cantidades sean cedidas a una presión de oxígeno relativamente elevada. Existen por otra parte, diferentes sistemas de regulación que mantienen la presión tisular de  $O_2$  a niveles suficientes para que pueda desarrollarse una oxidación normal en las células. Esto viene ilustrado por el sistema retroactivo que asegura la regulación de la presión de  $O_2$  en los tejidos. Así, la cesión de  $O_2$  a los tejidos puede ser mejorada por aumento del volumen minuto cardíaco (reserva hemodinámica), por elevación de la cantidad de hemoglobina (reserva eritropoyética), por aumento de la concentración

intraeritrocitaria del Difosfo 2-3 Glicerato (DPG) reserva de la afinidad hacia el oxígeno, o por una intensificación de la ventilación (reserva respiratoria). Como vemos ilustrado en la Fig nº 5.

Fig No 5



Regulación de la presión de  $O_2$  en los tejidos:  
 R.CIRCULATORIA=Volumen minuto cardíaco.  
 R.ERITROPOYETICA=Concentración de hemoglobina.  
 RESERVA AFINIDAD  $O_2$ =% del 2,3-DPG en eritrocito.  
 RESERVA RESPIRATORIA=Ventilación.

Tomado de Artuson (33).

En condiciones normales el consumo de  $O_2$  de un individuo mediano en reposo es de 10 Mmol de  $O_2$  minuto. Si el volumen minuto cardíaco es de 5 litros por minuto y si la capacidad máxima de fijación del  $O_2$  de la sangre es de alrededor de 10 Mmol, solo será puesto en libertad aproximadamente el 20% del  $O_2$  de lo transportado a los tejidos. Este débil grado de utilización es debido a la existencia por parte de los tejidos de una presión de  $O_2$  relativamente alta.

En los enfermos con quemaduras extensas, el consumo de  $o_2$  ( $vo_2$ ) está significativamente aumentado durante varias semanas. Además tiene lugar (por los efectos simultáneos de una extravasación de líquidos) una hemólisis y la formación de microtrombos, una bajada gradual del volumen minuto cardíaco, y de la capacidad máxima de fijación del  $O_2$  de la sangre.

Por otra parte, aparecen frecuentemente períodos de insuficiencia respiratoria refractaria en caso de quemaduras graves, incluso en los pacientes sin ninguna manifestación inicial de afectación de la cara y las vías respiratorias (37). Los fenómenos patológicos subyacentes en los pulmones son múltiples y aún están insuficientemente

dilucidados, pero es evidente que hacen descender la saturación de la sangre arterial ( $Sa O_2$ ). Es indudable que por el sistema retroactivo del que depende la presión del oxígeno en los tejidos, el único mecanismo homeostático que subsiste capaz de mejorar el aporte disminuido de oxígeno, es el aumento de la diferencia arterio-venosa de saturación de oxígeno. No obstante, la presión de oxígeno en la sangre venosa mezclada ( $Pv O_2$ ) no disminuye en general a menos de 35mm de Hg incluso en casos de quemaduras muy extensas.

Esto fue confirmado en varios pacientes, y este hecho podría revestir importancia sobre todo para un funcionamiento satisfactorio del retículo endoplasmico, de los microsomas y de los peroxisomas de las células tisulares, dado que sus oxidasas tienen valores Km elevados para el  $O_2$  y que, en consecuencia precisan de una presión relativamente alta de oxígeno para funcionar de forma óptima.

Una explicación de esto podría ser que en esta situación, la afinidad de la hemoglobina para el oxígeno disminuye, con lo que se dispone de mas oxígeno para los tejidos sin ninguna

disminución de la  $P_{O_2}$  tisular, es decir, que la curva de disociación de la oxihemoglobina se desplaza hacia la derecha. Tal cosa es posible gracias al aumento de la concentración intraeritrocitaria de compuestos fosforados particularmente del DPG, que es un metabolito normal de la glucólisis en los hematíes de mamíferos y disminuye marcadamente la afinidad de la hemoglobina hacia el oxígeno.

En conformidad con esto, en los pacientes con períodos de insuficiencia pulmonar, así como en los últimos estadios del síndrome por quemadura en enfermos con una hiperventilación espontánea persistente, hipocapnia y afectación respiratoria con oxigenación al límite que puede llevar a la muerte, habitualmente es dos veces superior la concentración de DPG en los glóbulos rojos, y por este motivo, se reduce de manera significativa la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno (38).

Además, el efecto de la desoxigenación sobre el nivel del DPG también determina un aumento de la síntesis de DPG a través de una elevación del Ph intraeritrocitario.

El aumento de la desoxihemoglobina, en caso de hipoxia crónica por deficiencia de oxígeno, así como la hipoxia anémica durante la última fase del traumatismo térmico, pueden causar igualmente un incremento de la concentración de DPG en los globulos rojos.

En diferentes fases del síndrome por quemadura, el aumento del nivel de DPG en los eritrocitos, y un desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina, pueden ser debidos a una o varias de las alteraciones siguientes: Disminución de la captación pulmonar de oxígeno, reducción del volumen minuto cardíaco, y disminución de la masa de hemoglobina o aumento del consumo de oxígeno por los tejidos. De este modo, es evidente que el mecanismo de reserva bioquímica que observamos reviste una gran importancia para el mantenimiento de una presión constante de oxígeno tisular en los pacientes con quemaduras graves.

Si a pesar de un cuidadoso tratamiento dirigido a garantizar un suministro de cantidades suficientes de oxígeno a los tejidos, estas no pueden satisfacer la demanda continua de este elemento para la síntesis de ATP en las

mitocondrias, tendrá lugar un aumento de la defosforilización de los nucleótidos púricos que contienen adenina y un incremento de la producción de inosina. Como consecuencia se elevará la síntesis de hipoxantina y la excreción urinaria de ácido úrico, lo que podrá ocasionar una carencia irreversible de las purinas que derivan de la adenina (39).

Existe otro período muy importante en el curso de la quemadura como es el que transcurre generalmente a las 24 horas (mas ciertamente entre las 18 y 36 horas), en que la integridad de los capilares se restablece y la separación entre los espacios extravascular e intravascular queda reconstituida.

De todas maneras el incremento de la permeabilidad capilar se puede demostrar que dura unos días mas (40), pero su magnitud no es significativa como para causar problemas.

Durante este período en que está incrementada la permeabilidad capilar, prácticamente todos los elementos moleculares de la sangre salen hacia el espacio extravascular: Iones inorgánicos, agua, plasma y numerosas

proteínas del plasma hasta las de peso molecular 350.000.

Este libre intercambio entre el espacio intravascular y el compartimiento extravascular, ambos del espacio extracelular, es un factor de suma importancia para la respuesta a la aplicación de la terapia en el tratamiento de reposición como veremos mas adelante.

Igualmente veremos como las pérdidas del espacio vascular hacia el extravascular pueden ser en un gran quemado hasta de 4 a 4,5 Ml/hora.

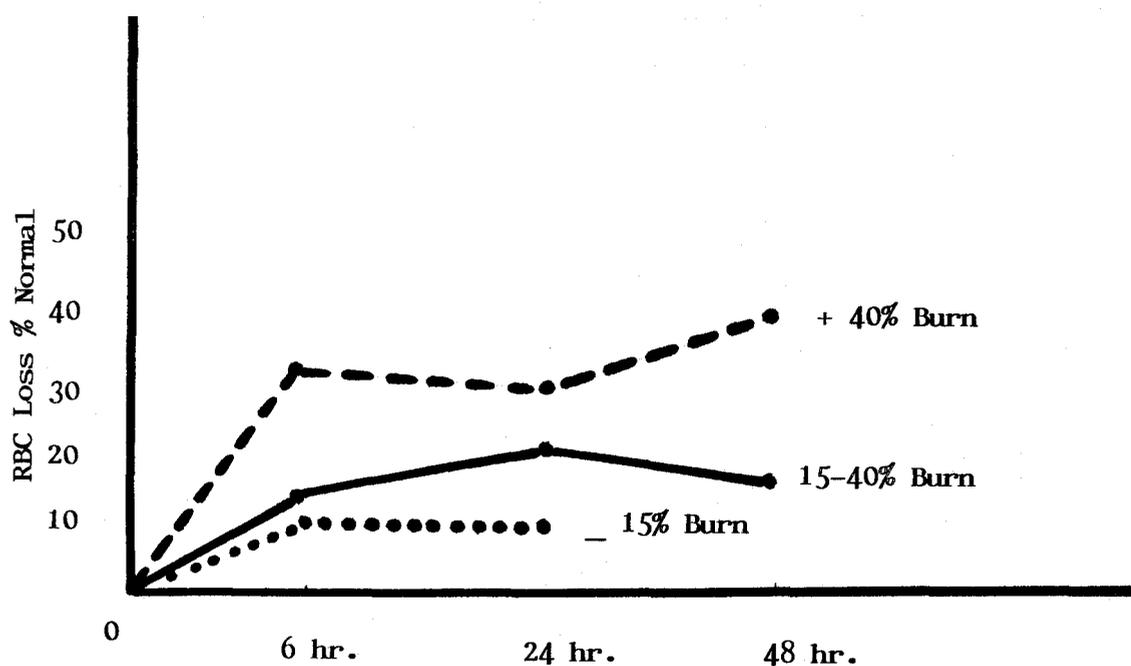
#### PERDIDA DE ERITROCITOS.

La pérdida de eritrocitos es una consecuencia directa de la quemadura; sin embargo, la pérdida de otros elementos no celulares excede en mucho la cantidad de hematíes perdidos, y como consecuencia aumenta su concentración (hematócrito), esto junto a la polimerización de algunas proteínas del plasma, crea un gran aumento en la viscosidad de la sangre (41), esto hace desistir de administrar de

inmediato sangre en la etapa de reposición.

(Ver Fig nº 6).

Fig No 6



La pérdida de hematíes está aquí descrita para varios tamaños de quemadura. Con excepción de las quemaduras eléctricas, la cantidad de hematíes perdidos inmediatamente es raro que exceda del 10% de la cantidad total prequemadura.

Tomado de Artz.: A Tem Approach. Pag 171. 1979.

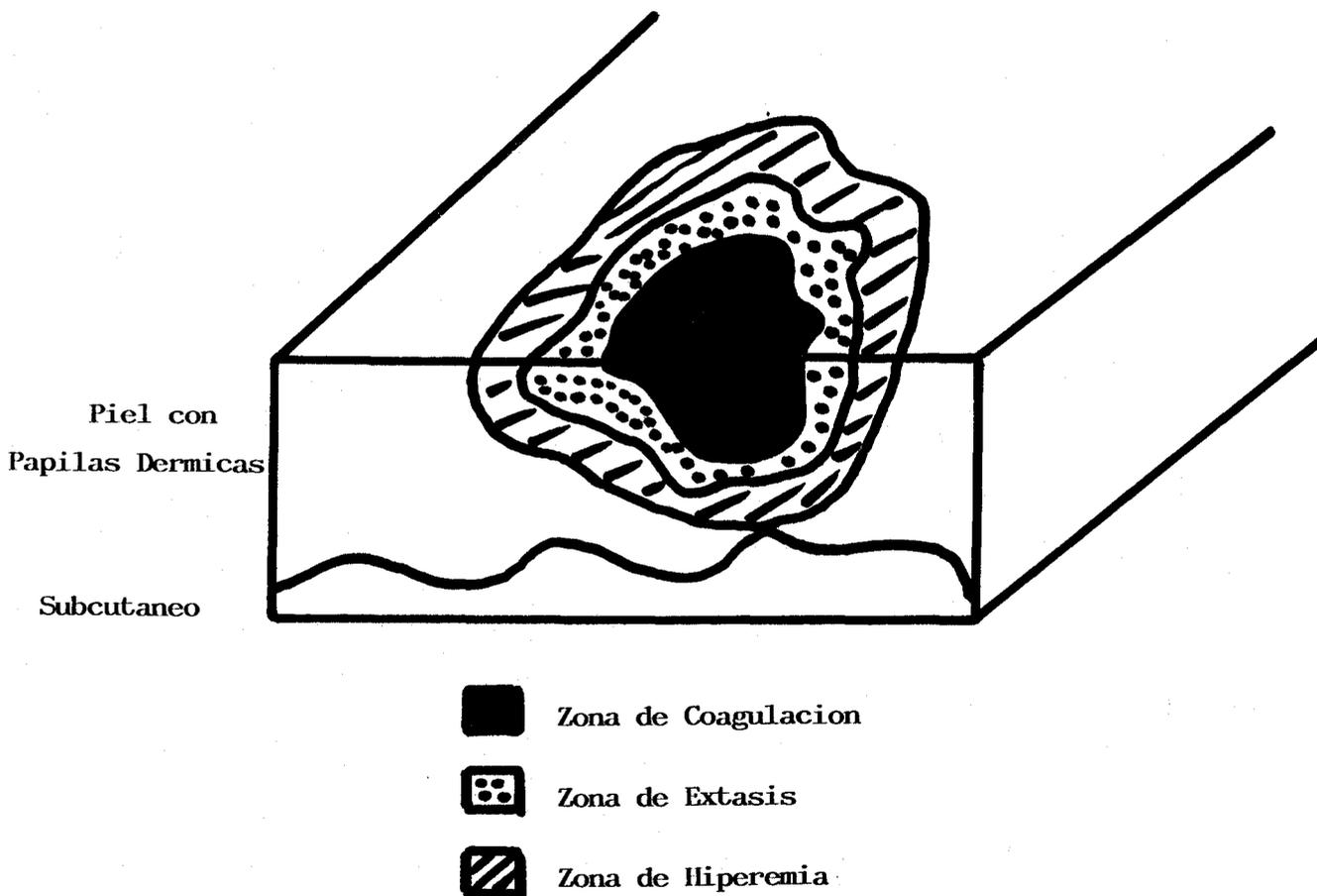
(10).

#### FORMACION DE EDEMA

Los cambios en el área vascular no se limitan solo al territorio capilar (42), en el área de la quemadura se desarrollan trombosis de los vasos intradérmicos y subdérmicos, lo que puede conllevar a la destrucción de grandes áreas de tejido. Mas tarde, en el período inmediato post-quemadura cuando el líquido de edema se acumula, la tensión en los tejidos afectados por el, hace que se frene algo la salida de líquidos hacia el espacio extravascular.

Ver figuras 7, 8, 9, 10 y 11

Fig Nº 7



Este dibujo de una quemadura muestra las características de la profundidad de la quemadura. La zona de coagulación será de lesión irreversible. La zona de hiperemia muestra la lesión mínima, y la zona de extasis será un área potencial de infección y destrucción.

Tomado de Artz, Moncrief.: Pag 172. 1979.  
(43)

Fig No 8



CARA QUEMADA AL INGRESO.

Fig No 9



MISMO PACIENTE A LOS 10 DIAS.

Fig N<sup>o</sup> 10



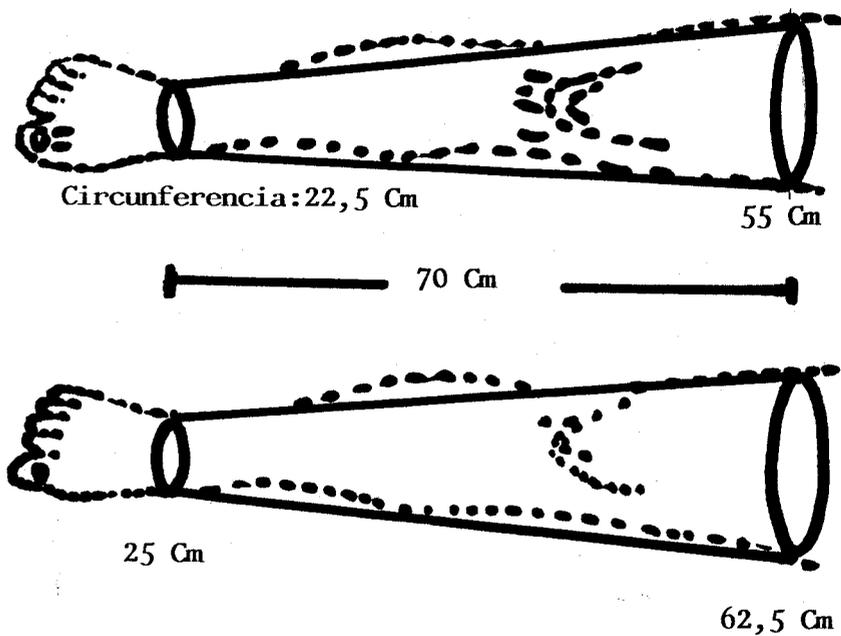
MISMO PACIENTE TRAS LA ESCARECTOMIA.

Fig N<sup>o</sup> 11

MISMO PACIENTE DESPUES DE AUTOINJERTO.

El incremento de la permeabilidad capilar da como resultado una gran pérdida de volumen intravascular y un secuestro no funcional de líquido en el espacio extracelular. Esto ocurre en todos los quemados y es más notable en el área quemada, pero todo el cuerpo participa en la acumulación del líquido de edema (44,45), y la cantidad es proporcional a la magnitud de la quemadura. Ver figura 12

Fig No 12



DIFERENCIA DE VOLUMEN: 2,4 Litros

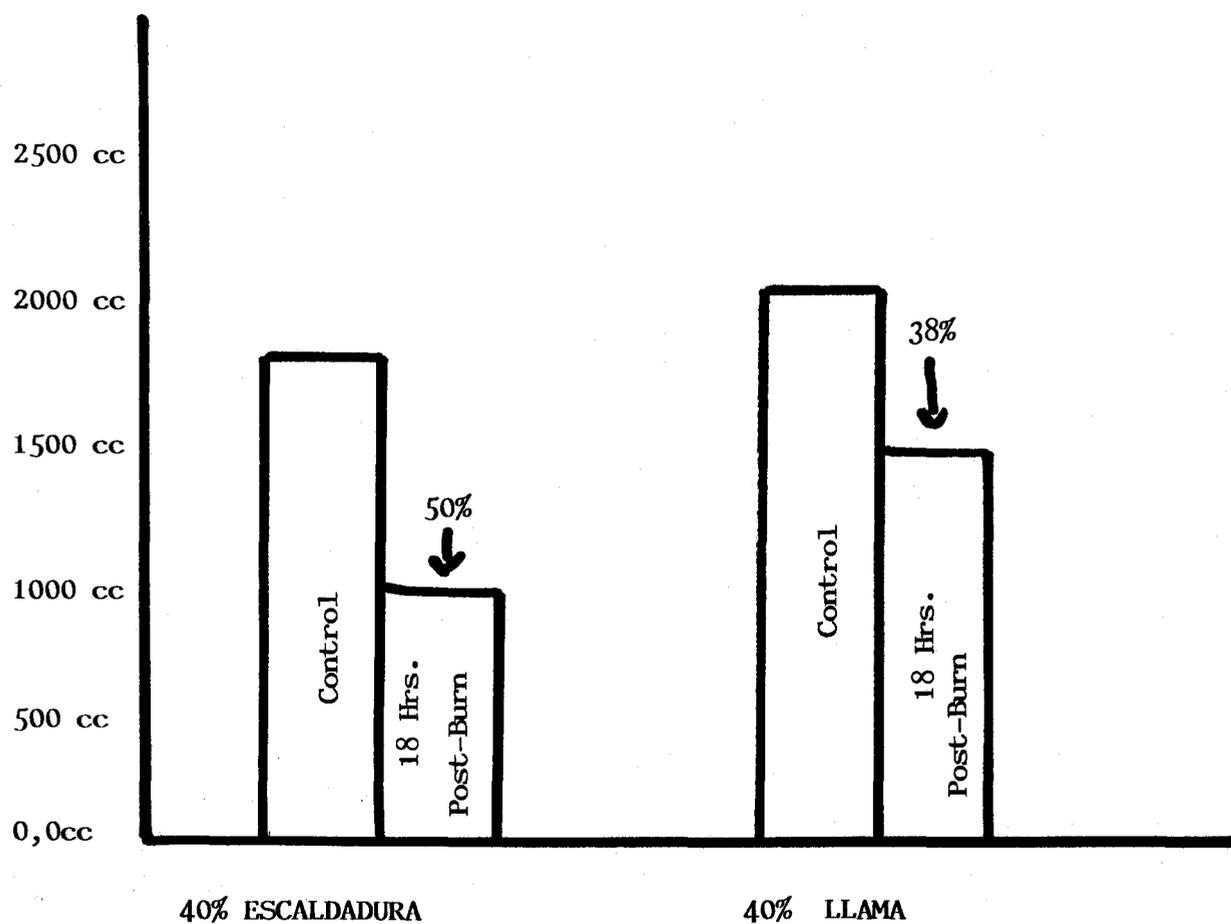
Vemos como la diferencia de circunferencia de una extremidad puede expresar una gran acumulación de líquidos, considerando una extremidad inferior como un cono truncado con circunferencia de 55 cm superior, e inferior de 22.5 cm, dará por resultado un cambio volumetrico de 2.4 litros.

Tomado de Moncrief Pag 121, Tratado de Quemaduras, 2ª Edición 1972. Editorial Interamericana. (46).

En una quemadura del 40% de la superficie corporal, el déficit de líquido extracelular puede llegar a ser del 40% o 50% en período inmediato post-quemadura.

Ver Fig nº 13.

Fig No 13



Tomado de Artz, Moncrief.: Tratado de Quemaduras. 2ª Edición 1972, Pag 173. Editorial Interamericana. (46).



Esta persistencia en el déficit del volumen de líquido extracelular es el resultado del secuestro del líquido de manera que no puede volver al compartimento vascular para mantener un volumen circulante adecuado (47). Aunque esto no está aclarado suficientemente, se sabe que el secuestro ocurre en la fase inmediata a la quemadura (48), si está claro, que en fechas posteriores lo secuestrado es el resultado de grandes cantidades de líquidos, a los que hay que sumar colágeno desnaturalizado procedente de la quemadura. Además, los líquidos del edema en el área quemada son isotónicos respecto a la concentración de Na y K.

Ver Fig 14.

Fig No 14

LIQUIDO DE EDEMA, Na Y K 18 HORAS POST-QUEMADURA  
50% QUEMADURA EN UN PERRO

	ISOTONICO	HIPERTONICO
% Na <sup>+</sup>	147,0	159,6
% K <sup>+</sup>	4,19	3,97
Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup>	35,6	42,7

Tomado de Pruitt (26).

## CAMBIOS CELULARES.

Existen una serie de cambios que afectan a todos los tejidos del cuerpo, son generales y locales en la zona quemada y su errónea corrección puede ser fatal.

Los cambios celulares medidos con microtécnicas han demostrado que los potenciales de la membrana celular de los músculos esqueléticos de otras zonas no afectadas por la quemadura, muestran cambios significativos (49,50). Mientras en la célula normal el potencial de membrana es aproximadamente de 90 milivoltios, en la etapa post-quemadura del período de resucitación, esta disminuye casi un 20%. El efecto de una rápida y adecuada resucitación restaura esta pérdida casi en un 10 (51).

Ha sido demostrado por cálculos indirectos que hay un demostrativo aumento de agua y Na intracelular y un déficit del 25% en el líquido extracelular de los tejidos musculares.

Que esos cambios son el resultado de una inadecuada circulación lo indica el hecho de que los líquidos usados

en la reposición consiguen restaurar el potencial de membrana hacia la normalidad, y logran bajar el volumen celular y la concentración intracelular de Na y agua (52). Asociado con esto hay un incremento del volumen extracelular hasta un punto que es casi el doble de los valores prequemadura.

Sin un adecuado volumen de reposición para sostener el metabolismo de los tejidos locales, la transferencia de iones y agua a través de las células continúa hasta el deterioro total de la función de la membrana, y la muerte celular como consecuencia directa, consecuentemente si cada célula muere, el organismo puede morir.

#### DEPRESION DEL GASTO CARDIACO.

Todos los déficit funcionales del volumen sanguíneo contribuyen a crear un descenso del gasto cardíaco. Este descenso es generalmente proporcional a la magnitud de la quemadura (53), y no es prácticamente significativo en quemaduras por debajo del 20%, excepto en personas de edad

muy avanzada o de quemaduras eléctricas. Sin embargo, cuando medimos reducciones del gasto cardíaco encontramos el precedente de una baja del volumen sanguíneo y plasmático particularmente en grandes quemaduras (54). Esto se nota tanto en el laboratorio como en la clínica.

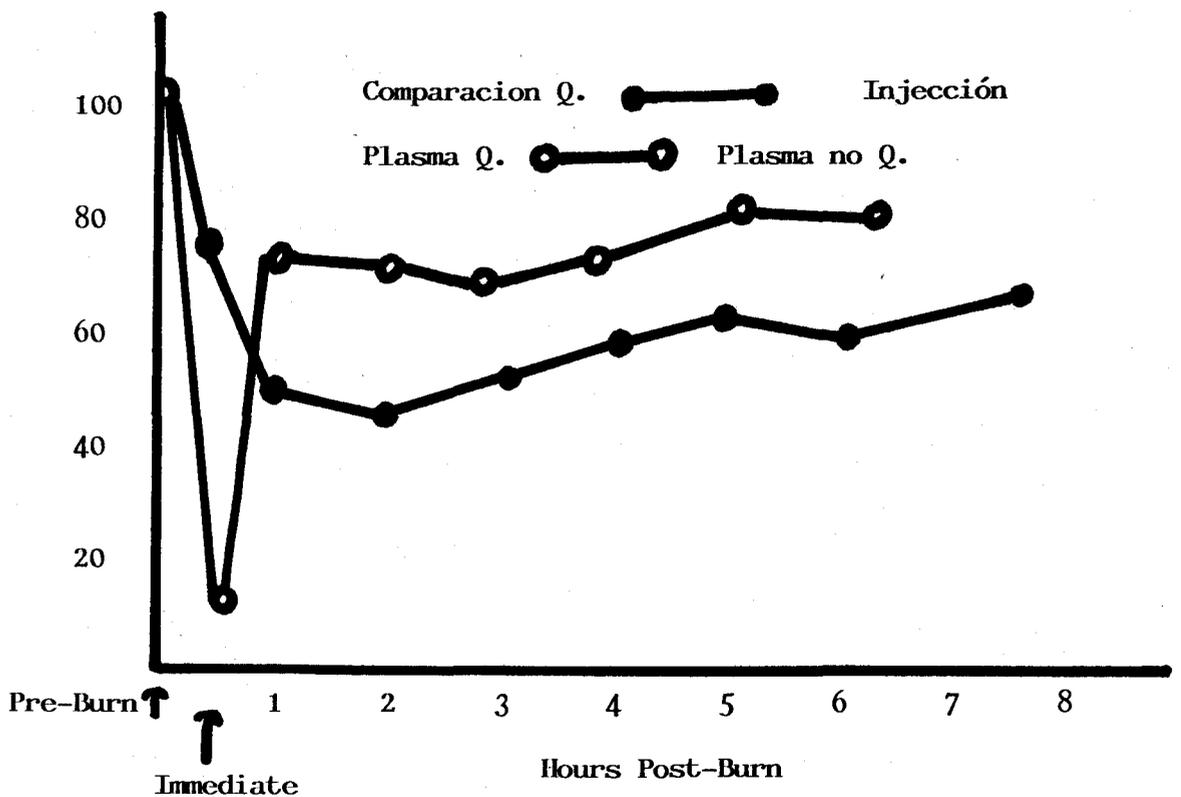
Las medidas del gasto cardíaco en quemaduras del 40% o mayores revelan que ocurre una inmediata depresión del gasto de salida en un 50% de los valores normales, y luego de 15 a 30 minutos de la quemadura, el gasto cardíaco se reduce a un 25 a 30% de los valores iniciales (55).

El retorno de las cifras a la normalidad ocurre raramente en el animal no tratado, y como cabe de esperar, es más dilatado en las grandes quemaduras (por ej. por encima del 60%).

Sin embargo, por regla general se restablece a las 36 horas si el animal no ha muerto antes.

Ver Fig nº 15.

Fig No 15



Evaluación experimental del factor de depresión miocárdico en animales quemados y no quemados. La depresión del gasto cardíaco en el quemado es clara. La inyección de plasma obtenido del animal quemado e inyectado en el no quemado da como resultado una depresión del gasto en éste. Tomado de Artz.: Burns A Team Approach. Pag 177. 1979. (43).

En los casos de shock hemorrágico se ha cuestionado la existencia de un "Factor depresor del Miocardio", tanto en animales de experimentación como en pacientes clínicos (56).

Esto no tiene mayor importancia en quemaduras de menos del 40% de la superficie corporal, pero en las quemaduras eléctricas y térmicas de más del 60%, debe haber un factor primario en el fracaso de la respuesta del paciente al tratamiento de reposición.

En quemaduras entre el 40% y el 60% de superficie, el factor de depresión del miocardio aparentemente juega un papel muy variado (57). La presencia de esta sustancia puede ser demostrada en circulación experimental cruzada en las cuales un animal quemado es conectado a otro no quemado. El gasto cardíaco del 2º animal experimenta una mayor depresión.

Además, el plasma obtenido del paciente quemado e inyectado en el no quemado resulta en un 50 al 70% deficitario en mejorar el gasto cardíaco inmediatamente.

Detallados estudios dedicados a aislar la sustancia bioquímicamente, inmunológicamente y electroforéticamente han fallado en la identificación. Estudios en shock hemorrágico han demostrado que este factor no está presente en perros pancreatomizados y sometidos a shock hemorrágico, esto ha sugerido que el origen de estos factores es el páncreas (56). La presencia del factor de depresión puede ser cuantificada por el uso de "Papilas musculares aisladas" (preparación de Langerdof) (58).

La administración de digitálicos hace disminuir los efectos del factor de depresión miocárdico y las deficiencias del potasio intracelular, que ocurre en los diferentes tratamientos de reposición

#### RESTABLECIMIENTO CIRCULATORIO.

Es interesante observar que la simultánea medida de sangre y volumen plasmático junto con el gasto cardíaco, muestra la correlación que existe entre su normalización y una buena medida de reposición.

Se llega en la reposición a un estado hiperdinámico con un marcado incremento del metabolismo y la posible existencia de shunt en algunos tejidos, junto a la destrucción de hematíes en este período (59). Mientras, existe una pérdida hemática por la exposición al calor en el momento de la quemadura y esta pérdida dura algún tiempo mas, en la graves llega a ser casi de un 10% del total de hematíes que se tenía antes de la quemadura. Ver Fig nº6.

Estudios efectuados entre hematíes de quemados y no quemados, indican que los de los quemados tienen una vida media del 30% inferior al de los normales (60).

Esto es debido posiblemente a algún factor plasmático no identificado y comprobado mediante la inyección de un quemado a un no quemado. También, cuando el hematíe de un paciente no quemado es inyectado a un paciente quemado, asume las características de los del huésped, incluyendo una reducción de su vida media.

Las transfusiones de sangre no se hacen en las primeras 48 horas por no ser necesarias, pues hay que tener en cuenta que existe una gran viscosidad sanguínea, será preciso mas

tarde reponer las pérdidas para que no aparezca anemia crónica (61).

#### PERDIDA DE POTASIO.

Existe una pérdida de K por la orina en el período inmediato post-quemadura por varias razones, y esta debe ser corregida.

Como se sabe hay unos cambios en el potencial de membrana secundarios a una inadecuada circulación, y el resultado es una traslocación de líquidos y Na dentro de la célula (62,63). Al mismo tiempo el K sale de la célula y es excretado en la orina.

Esto ocurre no solo en las células auténticamente destrozadas, sino en aquellas que quedan parcialmente lesionadas sus membranas.

En suma, la acción de la Aldosterona si la resucitación es inadecuada, hace que haya un intercambio de Na por K en el

túbulo renal que resulta en un déficit de este.

También grandes cantidades de K son excretados en el tubulo distal como resultado de la excreción obligatoria de grandes cantidades de Na secundarias a la gran cantidad de este que se administra en la reposición (64).

La alkalosis respiratoria del período post-quemadura también hace que se acentúe la pérdida de K. Bajo todas estas alteraciones se hace necesario restaurar el K en grandes cantidades del que normalmente se administran 80 a 100 Meq I.V. por día.

Las alteraciones de los metales en el hombre no han sido satisfactoriamente estudiadas en el período post-quemadura, sin embargo como medida de precaución deben administrarse Ca y Mg. Los niveles de este último son dependientes de la concentración de proteínas séricas.

En el pequeño quemado todos los cambios revierten solos a la normalidad sin tratamiento; sin embargo en el gran quemado, la terapéutica de restauración del aparato cardiocirculatorio es necesaria para volver al paciente

a la normalidad, así como la atención constante hacia las complicaciones mas frecuentes que encontraremos (65).

#### ALTERACIONES A NIVEL PLASMATICO.

La pérdida de la integridad capilar hasta el punto que los coloides de Pm 350.000 se puedan escapar hacia el espacio extravascular ha tenido suma importancia en la consideración del uso de coloides en la etapa de resucitación post-quemadura (66,67). Con semejante membrana permeable, las leyes de Starling difícilmente pueden ser operativas en cuanto al mantenimiento del volumen plasmático.

En vista del libre intercambio entre los espacios intravascular y extravascular del espacio extracelular, parecería mas razonable intentar expandir el espacio extracelular en orden a mantener el funcionamiento del volumen sanguíneo. Que esto no se pueda conseguir por el uso de coloides (68), sino por el uso de soluciones salinas se explica por la fuga capilar que ocurre al

perderse la integridad después de la quemadura (69).

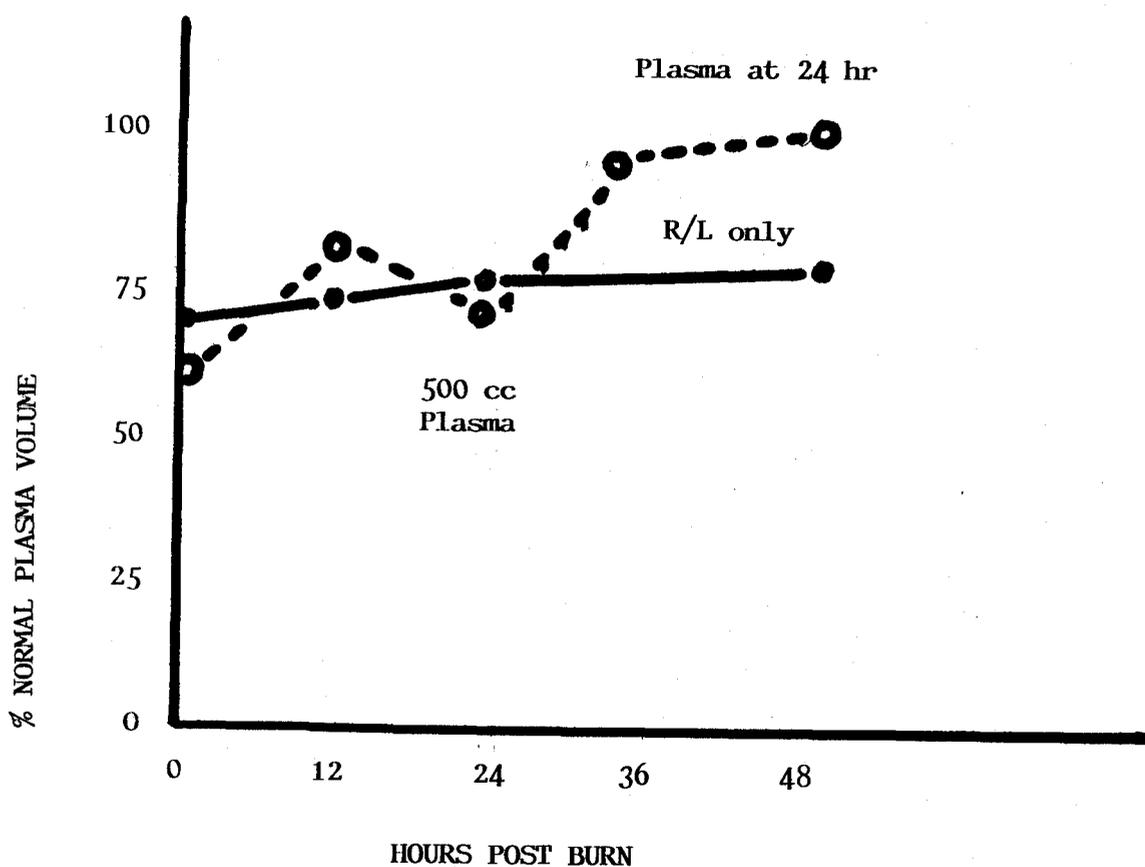
De extrema importancia sin embargo, en el entendimiento de estos cambios es el conocimiento de que estas alteraciones de la membrana capilar retornan a la normalidad entre las 18 y 36 horas después de la quemadura (la media es 24 h) (70).

Bajo esas circunstancias cuando los capilares regresan a la normalidad, uno puede empezar la administración de coloides para normalizar el volumen plasmático hasta su total recuperación.

Esto ha sido demostrado por numerosos investigadores (71,72,73,74), y lo vemos reflejado en las fórmulas de resucitación.

Ver Fig 16.

FIG nº 16



Determinación del volumen plasmático ( $I^{125}$ ) a las 4, 12 y 24 horas post-quemadura en quemados del 30 al 50%.

Comparación del tratamiento con Ringer Lactato sólo, al tratamiento asociado con plasma. Los coloides no se muestran más efectivos que los cristaloides en el mantenimiento del volumen plasmático durante las primeras 24 horas post-quemadura.

Tomado de Artz.: Burns A Team Approach. Pag 12-13. 1979. (10).

En los capítulos posteriores ampliaremos los comentarios sobre este particular pues es hacia este apartado fisiopatológico a donde va encaminado el presente trabajo.

### ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO DEL PACIENTE QUEMADO.

Las quemaduras difieren de muchos trastornos que se caracterizan por pérdida de agua y electrólitos en que la rapidez, volumen y composición de las pérdidas de líquidos pueden ser calculadas con anticipación. El shock clínico puede evitarse siempre que se comience inmediatamente el tratamiento adecuado después de sufrir la lesión. El buen éxito que se logra en la prevención del shock depende de la rapidez con que se atiende al paciente y de su capacidad para estimar las pérdidas antes de que ocurran (75).

El estado general de un sujeto puede parecer satisfactorio en las primeras seis horas de sufrir la lesión, aunque solo se haya hecho muy poca reposición de líquidos. Los signos de descompensación circulatoria suelen aparecer lentamente; una vez que han ocurrido, el tratamiento puede ser muy difícil. El médico recordará siempre el carácter insidioso de la evolución de este problema. Nunca hay que tardar en instaurar el

tratamiento intensivo.

#### FORMULAS DE REEMPLAZAMIENTO DE LIQUIDOS

Al planear la reposición de líquidos debe recordarse que la pérdida en la circulación llega a su punto máximo en el término de las primeras horas, y poco a poco disminuye en el curso de las siguientes 48 horas. La rapidez y el volumen de la pérdida de líquidos aumentan con la extensión del área quemada.

La cantidad se cuantifica por el tamaño del paciente y la extensión de la lesión; con esa base es posible calcular el volumen y la composición de las pérdidas de líquidos. El shock clínico es un síndrome evitable en casi todas las quemaduras siempre que se comience pronto el tratamiento adecuado. Todo clínico necesita un método para estimar el tipo y volumen del líquido que se perderá y de este modo, poder iniciar con exactitud el tratamiento de reposición, para ello se han elaborado varias fórmulas.

En el comentario acerca de la fisiopatología pudimos advertir que las necesidades de líquidos dependen de muchas variables complejas y mal explicadas, y que es imposible expresar en simples términos aritméticos los intrincados fenómenos fisiológicos de los desplazamientos de líquidos de las quemaduras (76).

No existe fórmula matemática alguna con la que se puedan tratar todas las quemaduras, la fórmula dada deberá ser considerada solo como un medio a disposición del clínico para valorar la magnitud de la necesidad de líquidos, y no como un régimen que deba seguirse ciegamente.

Las fórmulas expresan las necesidades de líquidos de un quemado de un modo aproximado, de manera semejante a como la dosis promedio de digitalización expresa la necesidad de Digital.

De la misma forma que el internista se orienta en la administración de digital por medio de algunos signos y síntomas, el cirujano que trata las quemaduras adapta el volumen de líquido necesario y anticipado por medio de una fórmula en relación directa con la respuesta clínica

del paciente. More (77), prefiere estimar el volumen inicial de líquidos por medio de lo que ha llamado "presupuesto con base en el peso corporal", piensa que el término "presupuesto" es mas descriptivo que fórmula. Según el, un presupuesto es un esquema con un plan general preconcebido que debe cambiarse si varían las circunstancias y hacerlo según las necesidades y las situaciones. Es un plan de arranque y no una fórmula precisa que deba seguirse en forma rígida.

Se ha dicho a menudo que la fórmula para la reposición de líquidos en un quemado es semejante a un presupuesto familiar que se hace solo para ser cambiado constantemente.

Son numerosas las fórmulas que se han desarrollado para la resucitación del paciente quemado, al considerar su uso existen varios factores que deben ser tenidos en cuenta:

- 1- La mayoría de las fórmulas no tienen prácticamente variación significativa en el volumen total de líquidos o en el total de Meq de Sodio para las primeras 48 horas post-quemadura.

2- La mayor diferencia entre las fórmulas se deben a las cualidades de los líquidos (coloides o electrólitos o ambos), y la proporción y duración de su administración durante las primeras 48 horas.

3- La variación de la respuesta individual a la terapia de resucitación es grande y debe ser el paciente monitorizado desde el principio del tratamiento.

4- La respuesta a cualquiera de las fórmulas es buena si la resucitación empieza pronto, las variaciones se harán de acuerdo con la respuesta individual de cada paciente al tratamiento instaurado. El mantenimiento rígido de una fórmula puede dar peores resultados .

5- Es conveniente estar familiarizado con una fórmula al iniciar un tratamiento, al mismo tiempo podría ser apropiado una combinación de ellas en un caso particular.

6- Las fórmulas mas consideradas en la actualidad son las de Evans, Brooke, Parkland y la del Lactato Salino Hipertónico (78,79).

#### FORMULA DE EVANS.

Esta fórmula fue empleada por primera vez en 1952 por el Dr. E. I. Evans (80). Pionero de las fórmulas de reemplazo de líquidos y sus bases empíricas.

El midió las cantidades de sangre y plasma perdidos en animales quemados y empíricamente adaptó estas observaciones a su fórmula de reemplazo de líquidos, durante algunos años esta fue la principal fórmula usada:

Coloides: 1 Ml/Kg multiplicado por % de superficie quemada.

Solución salina: 1 Ml/Kg multiplicado por % de superficie quemada.

Soluciones no electrolíticas: 2000 Centímetros cúbicos de glucosa al 5%.

Recomendó dividir por la mitad estos volúmenes de Coloides y electrólitos en las segundas 24 horas. Fue el primero en hacer notar que en quemaduras mayores del 50% de la superficie corporal debía estimarse el volumen necesario de líquidos como si solo el 50% de la superficie corporal hubiese sufrido la lesión.

## FORMULA DE BROOKE.

Esta fórmula publicada en 1953, es una modificación de la fórmula de Evans de acuerdo con la respuesta clínica del paciente (81). La estimación de las necesidades de líquidos para las primeras 24 horas de la quemadura son: Coloides (sangre, dextrano, plasma): 0,5 Ml/ Kg/ % de superficie corporal quemada.

Solución de Ringer Lactado: 1,5 Ml/ Kg/ % superficie quemada.

Agua glucosada: 2.000 Ml para adultos, y para niños una cifra menor proporcionalmente.

Las necesidades de coloides y solución de Ringer Lactado para las siguientes 24 horas, son aproximadamente la mitad de las que se requieren para las primeras 24 horas .

Aunque la quemadura sea de más del 50% de la superficie corporal, se tomará esta cifra como máximo al hacer el cálculo al igual que en la fórmula de Evans.

Si aparece insuficiencia circulatoria por corteidad de líquidos, estos se aumentan con cuidado para conseguir una

diurésis por hora mínima de 30-50 Ml/hora.

En las primeras 24 horas, del volumen total calculado la mitad debe ser administrado en las primeras 8 horas post-quemadura.

#### FORMULA DE PARKLAND.

Esta fórmula fue desarrollada en el hospital del mismo nombre en Dallas por Moyer (62), quien sugirió que el aporte del Ión Na era la condición indispensable para el éxito de la resucitación.

La fórmula fue introducida y popularizada mas tarde por Baxter (27,38,42,49), y sugiere la aportación de 4 ml de Ringer Lactado por Kg de peso por el % de la superficie quemada.

No utiliza coloides ni agua libre de electrólitos durante las primeras 24 horas, el 50% de lo calculado se administra en las primeras 8 horas post-quemadura, y el

índice aceptable de orina estará entre 50 y 100 Ml/hora, no calcula la superficie quemada por encima de 50%, al igual que las fórmulas anteriores.

No se administran mas electrólitos en las segundas 24 horas, por la suposición de que para este tiempo los capilares han retornado a la normalidad, y el volumen sanguíneo puede ser mantenido con agua libre de sal y coloides, con lo que en las segundas 24 horas solo se utilizan estos para mantener una diuresis aceptable, los volúmenes serán administrados de acuerdo con la evolución clínica.

Durante las segundas 24 horas, administran plasma o albúmina y en grandes quemaduras este volumen puede llegar a los dos litros.

La diuresis sigue siendo en este día la guía que nos indica si el régimen está siendo el acertado, y debe mantenerse entre 50 y 100 Ml/hora.

#### LACTATO SALINO HIPERTONICO.

Llamada así esta fórmula por el uso del cloruro sódico concentrado y Ringer Lactado con Na administrado con agua destilada, de manera que resulta una concentración de Na de 300 mEq (82,83,84). La solución es administrada rápidamente para mantener una diuresis de 30 Ml/hora en adultos, y proporcionalmente menor en niños.

A diferencia de las otras fórmulas, aquí no se recomienda lo de poner cantidades diferentes en las primeras 8 horas post-quemadura. La solución también se da por boca cuando el paciente tolera bien, dependiendo del tamaño y extensión de la quemadura, igualmente están indicadas grandes cantidades suplementarias de agua libre de sal por vía oral.

Al final del tratamiento si calculamos la cantidad administrada tanto por boca como por vía intravenosa, veremos que los líquidos totales no difieren mucho de las otras fórmulas, y esto disminuye el riesgo de edema pulmonar.

Lo recomiendan especialmente en pacientes con complicaciones pulmonares o cardíacas previas a la quemadura, o en pacientes de mucha edad que no puedan ser capaces de asimilar las cantidades de líquidos que se precisan con las otras fórmulas (86,87,88,89).

#### EL USO DE DEXTRANOS.

Algunos autores han preconizado el uso de Dextranos en la fase de reposición volémica dentro del apartado de Coloides (90,91). Su uso en gran proporción llegando hasta el 90% de los líquidos administrados según los cálculos, tiene para algunos autores la ventaja de mantener la función circulatoria en niveles aceptables así como una buena excreción urinaria (92).

Para otros, su alto peso molecular y consecuentemente el aumento de sangrado en caso de heridas concomitantes o en presencia de úlceras de Curling, no ven aconsejables su uso (93,94).

Hay autores que afirman que su alto peso molecular los hace traspasar fácilmente los capilares hacia el tercer espacio (líquido de edema) durante la primera fase post-quemadura en que la permeabilidad está más alterada, no encontrando diferencia significativa entre el uso de dextrans y cualquier otra solución coloidal (95,96).

Otros sugieren que administrado en grandes cantidades y con la permeabilidad aumentada, crecen las posibilidades de provocar un edema pulmonar iatrogénico en el curso de la reposición (97,98).

#### EL USO DE SANGRE EN EL PACIENTE QUEMADO.

Existen múltiples publicaciones sobre el efecto del calor en los hematíes y la fragilidad de su morfología (99,100). Topley (101) en 1958, presenta una técnica para medir o cuantificar la sangre que falta trasfudir de acuerdo con el % de quemadura y las lesiones encontradas en los hematíes.

Gilmore (102), hizo estudios cuantitativos de las células perdidas en una quemadura y calculó que se lesionan un 10-15 % de la masa total de sangre, pudiéndose incrementar esta cantidad hasta el 25% del total en las graves quemaduras después de 48 horas.

Hinshaw (103), encuentra que las alteraciones patológicas en los tejidos después de una quemadura no son instantáneas y que ocurren a lo largo de los días, por ej., que los hematíes bajan mas al 40 día de la quemadura.

Artz y Moncrief (104), calcularon que después del tratamiento inicial las necesidades de sangre de un quemado eran de 1 Cm por día por % de quemadura, para mantener la hemoglobina alrededor de 10, esto incluye casos de sepsis donde una o dos transfusiones al día hacen falta normalmente.

Después de una quemadura, los hematíes son fragmentados, destruidos y coagulados por el inmediato efecto del calor, el efecto de apilamiento ocurre en todos los vasos pequeños, Guest y Boud (105), observaron el

cambio de los hematíes en los capilares, en los que pasan de tener una forma bicóncava a una forma parabólica.

Esto parece que les permite un mayor intercambio gaseoso a través del incremento que ganan en superficie, parece que esta forma solo la pueden adoptar los eritrocitos jóvenes por tener mas elasticidad (106).

Los eritrocitos viejos pierden su elasticidad y se interfiere la actividad enzimática, aumenta el hematócrito y el volumen corpuscular. Todos estos cambios y otros ocurren desde el momento de la quemadura y son proporcionales a la extensión de esta, las células destruidas o muy dañadas empiezan a desaparecer al final de la primera semana.

Como conclusión, existe una anemia en el quemado producto tanto de los hematíes atrapados en la escara, como de los que se han visto alterados en su estructura, mas la anemia que provocaremos nosotros con los procedimientos de escarectomía.

A ello hay que añadirle la anemia producto de la etapa de

sepsis mas los disturbios en la hemoglobina por la hipoalbuminemia propia de la quemadura la cual persiste varias semanas a pesar de la terapia intensiva.

Las necesidades de sangre a transfundir dependen del estudio de la cantidad y calidad de los cambios que resultan por el calor en los hematíes y de las facetas o variedades de la anemia que se desarrolla en estos pacientes quemados .De todas maneras el hematócrito no es el índice de la cantidad de sangre a transfundir durante la fase temprana de la quemadura (107).

#### TRATAMIENTO DEL EQUILIBRIO ACIDO-BASE.

Todas las fórmulas de reposición han demostrado con ligeras variaciones que en un paciente quemado pueden ser calculados con anticipación los aspectos de restitución de electrólitos así como las calorías y N.

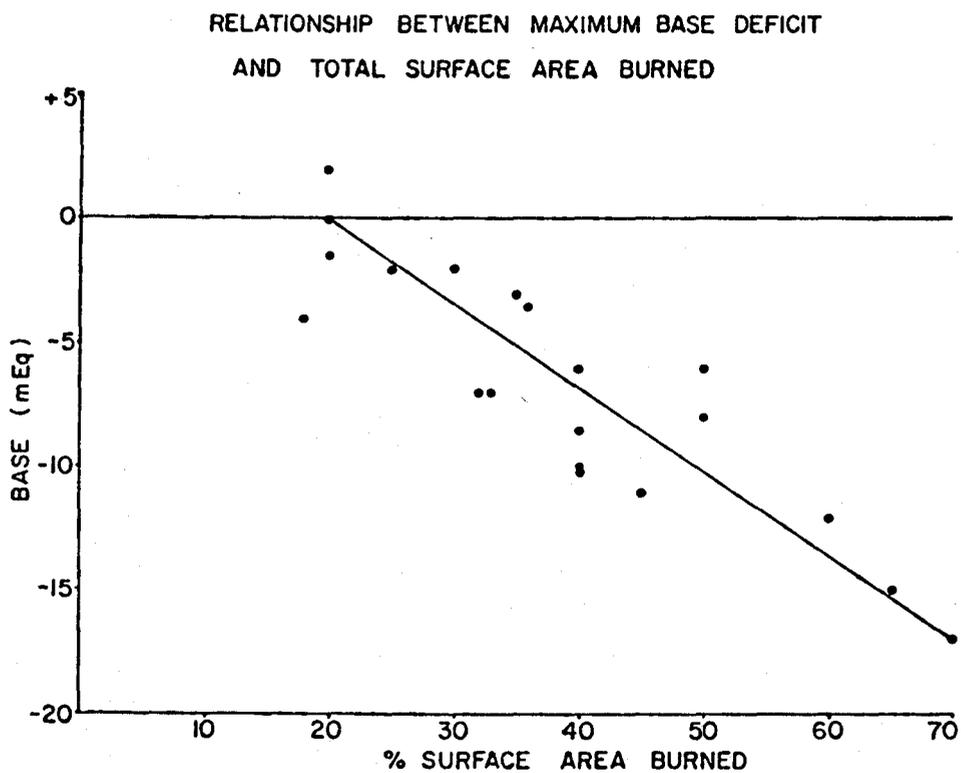
Existe una clara relación entre el estado electrolítico del quemado y su estado ácido-base,pero las variedades

observadas en el Na y los bicarbonatos son mas dependientes de los mecanismos renales y pulmonares que de las variaciones en las proporciones de electrolitos.

Fox en 1965 (108), descubre que el uso del bicarbonato sódico aumenta la salida de orina, y que el lactato sódico previene la oliguria, albuminuria y uremia. Recomienda que la acidosis debe ser tratada prontamente y que esta se debe a la deshidratación y el shock. Otros sin embargo piensan que la acidosis se debe al mal uso de soluciones salinas (109).

La relación entre la severidad de la acidosis y la extensión de la quemadura la vemos en la siguiente tabla de la Fig.nº17.

Fig No 17



Tomado de "Body Fluid Replacement in the Surgical Patient". Fox, Nahas. Gune and Stratton 1971. Pag 232, Fig 1. Monafó (82).

En los trabajos de Fox(108),mas del 80% de los casos de exceso de bases ocurrieron en las primeras 24 horas del ingreso,el mismo autor afirma que cuando la extensión de la quemadura pasa del 20%,la acidosis se convierte progresivamente en el mayor problema del quemado.

Otra conclusión que muestra es que cuando el  $P_{CO_2}$  cae por debajo de 20mm de Hg,el riñón es menos de la mitad de eficiente para retener el bicarbonato por unidad de volumen de filtrado glomerular que en valores de  $P_{CO_2}$  normales.

Tenemos la paradoja de que se afecta el mecanismo compensatorio renal por culpa de la compensación pulmonar del déficit de bases,además si la retención de bicarbonato es dañada o disminuida por unidad de volumen filtrado,el riñón tambien disminuye la filtración glomerular (110).En definitiva,la acidosis actúa sobre el riñón dañandolo y este fallo renal puede llevar a la muerte al paciente quemado si no es corregido con prontitud (111).

## LA NUTRICION DEL PACIENTE QUEMADO.

En el paciente quemado existe una gran pérdida de masa en su organismo desde que se quema hasta que se cura, la pérdida de masa es directamente proporcional a su quemadura, esta catabolia es desde luego común en todos los tipos de lesiones, pero es mas acusada en los quemados debido al tipo de lesión.

Por múltiples factores se aumenta la demanda sobre las necesidades basales y el paciente entra en fase de balance nitrogenado negativo (112). Después del período inicial de íleo (24 a 72 horas), se debe empezar a dar alimentación oral que es la mas satisfactoria, desde largos estudios de nutrición parenteral en los que se daba concentrados de glucosa y aminoácidos hidrolizados a otro tipo de soluciones, se ha ensayado con todo.

Los mayores adelantos se han conseguido con nutrición oral o enteral, hacen falta diariamente proteínas de 2 a 3 gramos/Kg, lo que equivale a 50-75 calorías por Kg.

Un tratamiento aceptable de vitamina C es de unos 1500 mg, Tiamina 50 mg, Riboflavina 50 mg, esto se debe dar de rutina en un servicio hospitalario aparte de dieta hipercalórica.

Los adultos que tienen perdido el 15% no tienen mucho apetito, son aceptables las proteínas homogeneizadas con leche suplementaria (113). Se debe tener mucho cuidado con la sonda nasogastrica por la distensión que puede producir, además de las diarreas causadas por la entrada de mucho volumen, por la contaminación bacteriana.

Una complicación que aparece a veces es la pseudodiabetes, este fenómeno se manifiesta por hiperglucemia, glucosuria sin acetonuria, poliuria y deshidratación. Cuando aparece, debe ser tratada con la reposición acuosa necesaria y la insulina precisa (114).

Es en suma evidente que las pérdidas de un paciente quemado son grandes y ocurren durante un prolongado período de tiempo, la reparación debe empezar tan temprano como sea posible y esta debe ser acompañada por alimentación oral (115).

## TRATAMIENTO DEL PACIENTE QUEMADO EN NUESTRO DEPARTAMENTO

Nuestra unidad de quemados del Departamento de cirugía plástica de la ciudad sanitaria "Virgen del Rocío" de Sevilla, fué inaugurada en 1968, desde entonces se han venido tratando en ella pacientes quemados procedentes de toda Andalucía, y con el transcurrir de los años el volumen de pacientes atendidos en nuestro centro ha llegado a ser considerable.

La media de quemaduras atendidas en nuestro centro ronda los 1500 quemados al año, de los cuales quedan hospitalizados el 20%.

Han sido numerosos los pacientes que han precisado tratamiento. de reposición electrolítica y como es natural se han usado diversas fórmulas a lo largo de los años.

La fórmula mas usada durante un mayor número de años ha sido la de Brooke, esta fórmula ha dado muy buen resultado y además todo el personal de la unidad se familiarizó con



ella, por otro lado los coloides se administraban en forma de plasma que se elaboraba en nuestro hospital con la ventaja económica que ello suponía.

Con los avances obtenidos en los últimos años en la investigación de la membrana capilar (116,117,118), se han puesto de manifiesto las dudas acerca de la efectividad de administrar coloides en la primeras 24 horas post-quemadura.

En el curso de los primeros dos días en el caso de quemaduras extensas el espacio sanguíneo pierde una cantidad de Albúmina igual al doble de su cantidad total en el plasma, y durante este período la presión oncótica no puede ser eficazmente ejercida a través de las membranas permeables de los tejidos quemados.

Esto nos hizo variar la fórmula de reposición de Brooke en el sentido de no administrar coloides en las primeras 48 horas aportando solo electrolitos y agua libre de sal.

2 mL por Kg de peso por % de S.Q. = Cm de Ringer Lactato.  
Agua de recambio = 2.000 Cm Glucosado al 5%.

Se iniciaba a los 48 horas el tratamiento con plasma o Albúmina basadas en los análisis de proteínas totales o proteinograma, las cantidades variaban y no teníamos una pauta exacta, así nació la idea de iniciar el presente trabajo para intentar conseguir una pauta de tratamiento con coloides ajustada a cada paciente en particular.

LA PRESION ONCOTICA COMO FACTOR DECISIVO EN LA ETAPA DE  
REANIMACION.

La presión osmótica de los coloides conocida desde 1861 por los estudios de Graham, fué aplicada a la fisiología y patología por Starling en 1896 (119), al estudiar el papel de las proteínas plasmáticas en el intercambio de agua a través de las paredes capilares. En experiencias de perfusión de la extremidad posterior del perro, demostró que si el líquido de perfusión esta libre de proteínas, dicha extremidad se edematiza y que el edema formado se reabsorve si se perfunde después con suero.

Comprobó también que incluso una solución de CLNA al 1%, es decir, ligeramente hipertónica, puede ser reabsorbida por el tejido celular subcutáneo si el líquido de perfusión contiene proteínas. Con estos datos formuló la hipótesis de que la velocidad y dirección de intercambio líquido entre el plasma y los líquidos tisulares estan determinados por los tres siguientes factores:

a) La presión hidrostática a cada lado de la membrana

capilar.

b) La presión osmótica de las proteínas del plasma y de los líquidos celulares.

c) Las propiedades físicas de las membranas capilares consideradas como filtros mecánicos (120,121).

A partir de sus estudios, esta hipótesis se generalizó y ha sido aceptada y confirmada por lo que se refiere a la intervención de las proteínas plasmáticas en el intercambio de agua entre el plasma y el líquido intersticial, pero muy discutida en cuanto a la importancia de las proteínas plasmáticas en la génesis de los edemas por hipoproteïnemia.

Esta discusión se produce cuando se quiere considerar la génesis del edema como resultante de un factor único (122).

La presión osmótica es una de las cuatro propiedades coligativas de una solución (descenso de la tensión de vapor del solvente, descenso del punto de congelación, elevación del punto de ebullición y presión osmótica de la solución), es decir, que depende del nº de

partículas existentes en la solución y no de la naturaleza de las mismas. Por ello sigue la ley de los gases ideales expresada en la ecuación de Van't Hoff; sin embargo, esto solo ocurre en las soluciones diluidas, puesto que en las más concentradas la presión osmótica ( $P_0$ ) real es superior a la calculada por dicha ecuación (123).

En los coloides dado el gran tamaño de sus partículas, el nº de las mismas por unidad de volumen es generalmente muy pequeño en comparación con las sustancias cristaloides y por ello su presión osmótica es muchísimo menor, sin embargo, este tamaño considerable les da una propiedad de gran importancia biológica que es la de no atravesar fácilmente la mayoría de membranas limitantes de los sistemas orgánicos y con ello crear desequilibrios de presión osmótica entre ambos lados de estas membranas; este hecho da lugar de acuerdo con las leyes de Donnan a una diferencia de concentración de los iones difusibles a un lado y otro de las mismas .

Entre dos líquidos separados por una membrana y en los que se encuentra disuelto un determinado electrolito, y

solo en uno de ellos un coloide con una carga positiva o negativa, se produce una redistribución de los iones difusibles a través de la membrana de tal forma que para mantener la electroneutralidad en el líquido que contiene el coloide, parte de los iones difusibles de carga contraria al mismo son neutralizados por los equivalentes de cargas del coloide, con lo que no pueden difundir y crean una mayor concentración de este ión en el lado coloidal y una concentración total de iones difusibles también superior en este lado.

Este equilibrio final fue comprobado experimentalmente por Donnan y puede deducirse por razones termodinámicas y quinéticas (124).

En el caso de las proteínas, el estudio de su presión osmótica viene aún complicado porque si poseen propiedades coloidales es por ser sustancias de elevado peso molecular cuyas moléculas pueden disociarse, disociación que depende del Ph del medio y de su propia concentración; además, como ya hemos estudiado, estos factores pueden producir una variación en la agregación de su macromolécula.

Un factor de más importancia a tener en cuenta es que estas moléculas proteicas poseen grupos hidrófilos que crean y retienen agua y que crean una fuerza de inhibición de la misma por parte de la proteína que puede expresarse como presión de inhibición (PI), presión que puede variar con la disociación de la proteína siendo mayor cuanto más disociada está (125). El agua, unida a la molécula proteica, no disuelve electrolitos, lo que crea también un aumento en la concentración osmótica efectiva de los electrolitos del medio y de la propia proteína. Este hecho explica en parte el que la presión osmótica de las proteínas plasmáticas no sea estrictamente proporcional al incremento de concentración, sino que aumenta más que el correspondiente aumento de concentración.

En el caso de las proteínas plasmáticas, como el Ph del plasma corresponde a la zona alcalina de su punto isoelectrónico, actúan como aniones y para el efecto Donnan retienen cationes, es decir sodio, que es el catión fundamental del plasma; esto conduce a un ligero aumento de la concentración de sodio del plasma respecto al líquido intersticial.

Las primeras determinaciones de la presión osmótica coloidal del suero y plasma fueron llevados a cabo utilizando diversos tipos de osmómetros (126), de los que se generalizó el utilizado por Krogh y Nakazawa (127), pero la primera medida precisa de la presión osmótica de soluciones de proteínas fue efectuada por Adair en 1925 (128), Fouss y Mead construyen el primer osmómetro de membrana plana, y Rowe uno de los primeros osmómetros electrónicos, simplificados en 1968 por Prather, y Weill en 1974 (129).

La presión osmótica coloidal del suero y plasma es la misma, de lo que se deduce que el fibrinógeno no posee una presión mensurable. Govaerts y Von Farkas (130,131), fueron los primeros en relacionar la presión osmótica coloidal con la albúmina y la globulina.

Este último autor considero de sus resultados y los de la literatura que a un 1% de albúmina le correspondía una presión de 7,9 cm de agua, y a un 1% de globulina de 1 a 3 cm (132).

Estas cifras presentan el interés de demostrar la gran

diferencia en cuanto a efecto osmotico entre la albúmina y la globulina, que hace que en este aspecto de la intervención de las proteínas plasmáticas en el metabolismo del agua, la fracción albumina sea la más importante.

Esto se debe al menor peso molecular de la misma, ya que está más disociada que la globulina, por tener un punto isoelectrico más bajo que ésta, y por tanto más alejado del Ph del plasma.

En base a estos datos puede calcularse la presión osmótica del plasma conociendo la concentración en albumina y globulina del mismo; sin embargo, pronto pudo comprobarse que en muchas ocasiones la presión osmotica real diferia de la calculada mediante esta formula.

Este hecho se debe en parte a que como antes hemos indicado, no es estrictamente proporcional a la concentración proteica. Por esta razón se formularon posteriormente expresiones en las que se tiene en cuenta un factor de corrección según la concentración.

Scatchard (133), propuso la siguiente en la que se tiene en cuenta también el Ph:

$$\bar{n} = \frac{268 (1 - 0,64 g) C}{1 - (0,4 + 0.9 \text{ Ph}) C}$$

N=Presión osmótica de las proteínas en mm de Hg.

C=Concentración proteica total en gr/cc.

g=Cociente globulina/proteína total.

No siempre concuerdan los hallazgos experimentales con los calculados y por ello no pueden considerarse estos últimos como absolutamente seguros.

Además de los factores que hemos citado, se ha considerado que esta discordancia podría deberse a los lípidos que forman complejos con las proteínas, complejos variables de un gran tamaño molecular (134), especialmente en las nefrosis. Estos complejos poseerían un presión osmótica coloidal distinta de la proteína deslipidizada aunque ello no ha sido confirmado posteriormente.

Esta exposición de los diversos factores implicados en el determinismo de la presión osmótica coloidal de las

proteínas plasmáticas, es decir, de su presión oncótica, formulada a base de la idea de no dar importancia al paso de las mismas a través de las membranas capilares, viene complicada por los modernos conceptos elaborados a base de los estudios con proteínas marcadas de que ya hemos hablado y que han llevado a la conclusión de que existe un equilibrio rápido entre las proteínas del plasma circulante y los del líquido intersticial, que en definitiva son las mismas, constituyendo el conjunto de las proteínas extracelulares.

Este equilibrio es distinto en los diversos territorios orgánicos y puede variar por determinadas sustancias y es natural suponer que varía en determinados procesos patológicos, como es el caso de las quemaduras.

Estos conocimientos explican el que la administración de albumina sin más, no corrija un estado de edema con hipoproteïnemia y el que precisamente dicha administración mal reglada pueda conducir a la aparición del mismo (135,136).

RECUERDO DE LA ADMINISTRACION INTRAORGANICA DEL AGUA Y DE  
LOS ELECTROLITOS.

Gracias principalmente a los trabajos de Peters y de Gamble (137,138), conocemos en la actualidad mucho mejor los dos compartimientos fundamentales en que se distribuyen el agua intraorgánica y el contenido electrolítico de los mismos.

El agua se encuentra distribuida en el organismo en dos grandes compartimientos, el extracelular y el intracelular. Este último contiene la mayor proporción del agua corporal y forma la porción líquida del protoplasma celular, por lo que se conoce como líquido intracelular. El catión fundamental del mismo es el potasio y el anión el fosfórico.

El compartimiento extracelular está a su vez constituido de dos partes, el plasma sanguíneo y el líquido intersticial; el líquido intersticial está constituido por una masa de líquido cuyos límites son imprecisos, distribuida en el conjunto de los órganos y en el tejido celular subcutáneo, masa acuosa a la que Achard

(139) dio el nombre de sistema "lacunar". Este líquido se mueve con cierta lentitud hacia los canales linfáticos y de éste al torrente circulatorio.

La composición electrolítica del plasma y la del líquido intersticial, aparte de una ligera diferencia de concentración debida al efecto Donnan producido por las proteínas plasmáticas, es prácticamente la misma. El cation fundamental de los mismos es el sodio y los aniones el cloro y el carbónico. La distribución exclusivamente extracelular del sodio no es absoluta, ya que contienen sodio los hematies, las células de la mucosa gástrica secretoras de clorhídrico, las de los tubulos renales que los reabsorven y algunas otras células del organismo, como al parecer las cerebrales. Pero a los efectos de la regulación de los equilibrios osmóticos es valido considerarlo unicamente como componente del líquido extracelular.

El cation sodio difunde rápidamente por todo el compartimiento extracelular, como se demuestra facilmente por la inyección I. V. de cloruro sódico (140).

Es por esto que tiene poco valor por lo que se refiere a los intercambios de agua entre el plasma y el líquido intersticial, pero tiene una importancia fundamental en la determinación del volumen total del líquido extracelular. Como no puede difundirse al interior de las células una retención del mismo, solo puede compensarse de una manera rápida para evitar el aumento de la presión osmótica, por paso del agua del compartimiento intracelular a extracelular. Por el contrario, un defecto del mismo puede compensarse de una manera rápida por paso inverso del agua del extracelular al intracelular. En la regulación de los equilibrios osmóticos, el potasio juega un papel de menor importancia, aunque sea fundamental en la fisiopatología celular, Debe señalarse sin embargo, que muchos procesos de la patología humana que dan lugar a una perturbación electrolítica, conducen más o menos tarde a una entrada de sodio al interior de las células y a una salida de potasio de las mismas.

En la regulación del equilibrio osmótico del compartimiento extracelular, el sodio tiene más importancia que el cloro, pues un defecto de este puede compensarlo el organismo mientras disponga de sodio

mediante el anión carbonico, aún a expensas de producir una alcalosis por aumento de bicarbonatos; la carencia de sodio por el contrario, no puede compensarla con ningún otro catión (141).

El mantenimiento del equilibrio osmotico se lleva a cabo a través de sus mecanismos de regulación, aumentando o disminuyendo la eliminación de agua y la de sodio. La eliminación de agua es regulada a través de la hormona antidiurética del lóbulo posterior de la hipófisis, cuya concentración aumenta o disminuye por los estímulos transmitidos por los osmoreceptores (141), y la del sodio por el sistema hipófisis-suprarrenal a través de los mineralocorticoides de la misma, especialmente por la aldosterona que regula la reabsorción de sodio en el tubulo distal. En la regulación de estos equilibrios intervendrían, además, de los osmorreceptores, los receptores de volumen.

Las proteínas extracelulares cuya concentración es mucho más alta en el plasma que en el líquido intersticial, juegan un importante papel en el intercambio acuoso entre plasma y líquido intersticial, sin embargo, el volumen

total de líquido extracelular depende de un conjunto de factores más complejos. Este aumento de volumen de líquido extracelular es lo que conduce la mayoría de las veces al edema en la clínica humana, pues el edema de tipo intracelular es menos corriente y habitualmente no generalizado.

#### RELACION ENTRE LAS PROTEINAS PLASMATICAS Y LOS INTERCAMBIOS ENTRE PLASMA Y LIQUIDO INTERSTICIAL.

La hipótesis de Starling (141) presupone un equilibrio entre las presiones hidrostática y oncótica en el sentido de que cuando predomina la primera hay paso de agua del plasma al líquido intersticial y cuando predomina la segunda se establece dicho paso en sentido inverso. La primera situación se presentaría en la porción arteriolar de los capilares y la segunda en la porción venosa de los mismos.

Una forma de confirmar esta idea consiste en la determinación del gradiente de presión desde las arterias

a las venas. La determinación de la presión capilar ha sido llevada a cabo por numerosos investigadores con métodos generalmente indirectos. La determinación directa de la misma es obra principalmente de Landis (142) quien hizo una detallada revisión de este problema en 1934.

Esta cuestión fue de nuevo investigada en 1948 por Pappenheimer y Soto-Rivera (143), mediante una ingeniosa técnica de perfusión de una extremidad posterior de perro o gato aislada. Estas extremidades son amputadas y suspendidas de una balanza registradora. Se perfunden con sangre proveniente de un sistema de circulación pulmonar artificial en condiciones tales que la presión arterial de perfusión, la presión venosa y la presión osmótica del plasma pueden ajustarse independientemente y de manera constante a los valores que se desean. La velocidad de filtración se registró como velocidad de ganancia de peso y contrariamente la velocidad de paso de líquido de los tejidos a la sangre, como la de pérdida de peso. El flujo de sangre se mide y registra continuamente. De esta manera pudieron calcularse la presión hidrostática media de los capilares, la presión osmótica efectiva de las proteínas plasmáticas y el coeficiente de filtración de

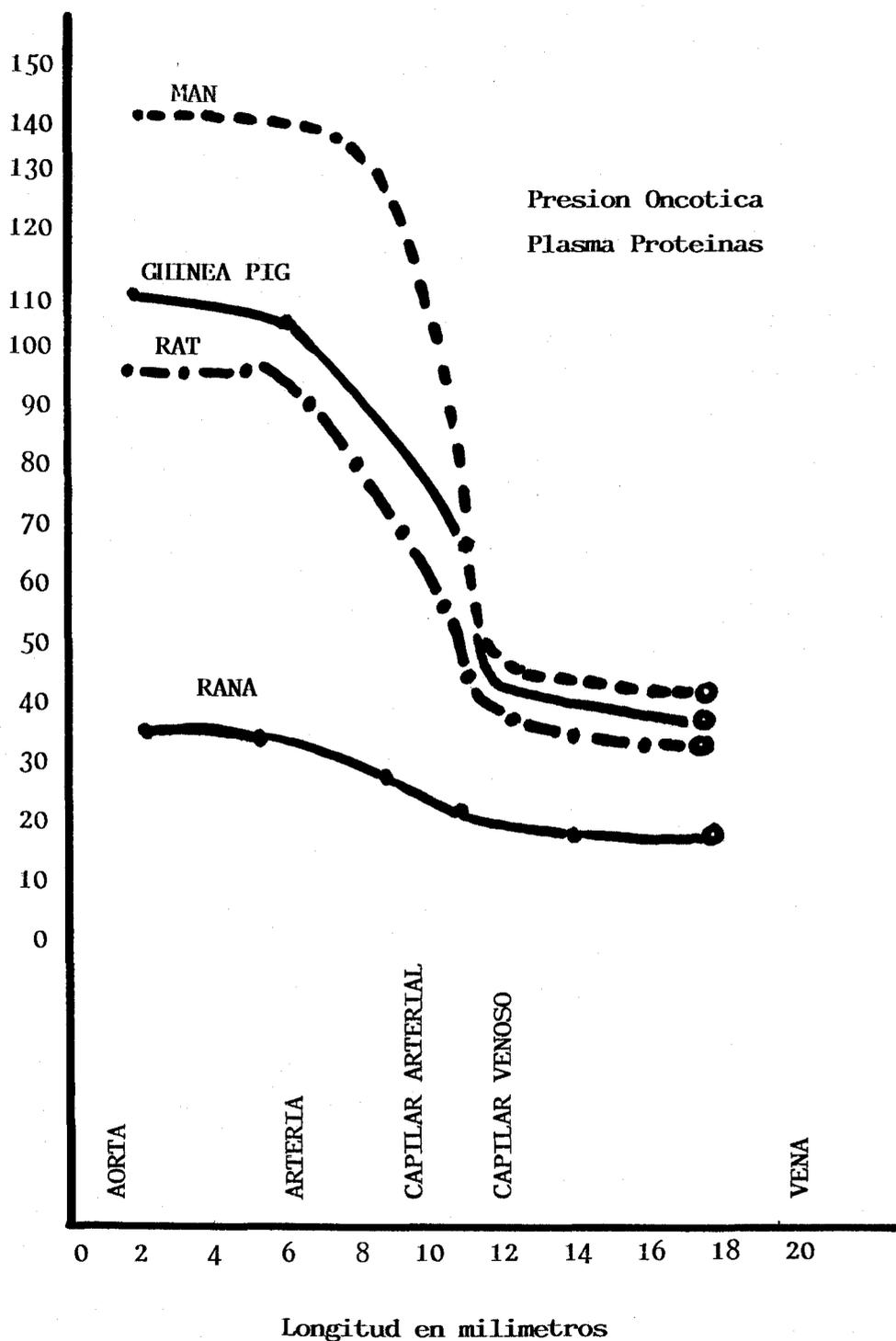
las membranas capilares.

En la figura siguiente tomada de Landis (142). Se expone el gradiente de presión hidrostática que se establece desde las grandes arterias a las venas pasando por los capilares, con los correspondientes valores de la presión osmótica de las proteínas plasmáticas en cuatro especies: hombre, cerdo de Guinea, ratón y rana.

Ver figura 18



Fig No 18



Tomado de Landis. E.M.: (142).  
 Capillary pressure and Capillary Permeability.  
 Physiol. Rev. 14:404-481. 1934.

Por lo menos en estas cuatro especies, el descenso de la presión capilar es tal que en valores promedios la presión de los capilares arteriolares está por encima de la presión coloidal de las proteínas plasmáticas, mientras que el promedio de la correspondiente a los capilares venosos está por debajo de la misma. Es interesante observar el paralelismo que existe entre la presión sanguínea y la osmótica de las proteínas en el sentido de que la especie que posee valores más altos de la primera presenta también valores más altos de la segunda y las que los presenta más bajos posee también la presión osmótica de las proteínas más baja.

Los trabajos recientes en los que se estudia electroforéticamente el proteinograma del plasma y el de los líquidos intersticiales (143), demuestran la existencia en ambos de las mismas fracciones, o sea, que son una prueba del paso de todas las fracciones a través de la membrana capilar, de acuerdo con los resultados obtenidos de los estudios metabólicos con isótopos, si bien ha de tenerse presente que han sido llevados a cabo en líquidos de procesos patológicos que pueden modificar la permeabilidad capilar.

Mediante la prueba de compresión de Landis (142) para el estudio de la permeabilidad capilar, se ha calculado en voluntarios normales que la concentración en proteínas del filtrado capilar en estas condiciones, es del orden de 11.0 gr%; dato que apoya el rápido movimiento de proteínas entre plasma y líquido intersticial. (144).

#### LA HIPOPROTEINEMIA COMO CAUSA DE GENESIS DE LOS EDEMAS

Se ha expuesto como debe aceptarse que las proteínas

plasmáticas, por la relativa impermeabilidad de las paredes capilares para las mismas y a través de su presión osmótica coloidal, son factores determinantes del intercambio acuoso entre plasma y líquido intersticial; falta ahora considerar si, dada la complejidad de los mecanismos que regulan el contenido total en agua y electrolitos del líquido extracelular, el descenso de la presión osmótica coloidal consecutivo a la hipoproteïnemia es por sí solo suficiente para la producción de edema.

Son varios los trabajos que demuestran experimentalmente la producción de edemas en las hipoproteïnemias experimentales producidas por dietas carentes en proteínas, plasmaféresis o la combinación de ambos factores (145,146,147). Para la mejor comprensión del papel que la hipoproteïnemia puede jugar en la producción de edemas en la clínica humana, puede ser interesante recordar algunos resultados de los trabajos de Leiter (148), deducidos de su estudio en 40 perros con edema por hipoproteïnemia, obtenida mediante plasmaferesis y estando los animales con su dieta habitual. Dice que: "En general aparece un considerable edema cuando las

proteínas plasmáticas han descendido alrededor del 3% y que presentan usualmente una clara remisión del mismo a una concentración del 3-4%. No se observa nunca que empiece el edema cuando las proteínas plasmáticas están por encima del 4,3 %, y no está nunca ausente cuando cae por debajo de 2.5%, siempre que estos niveles de proteínas se mantengan durante 24 horas".

Más adelante destaca que: " En el perro, la misma cantidad de sal y agua que produce edema, cuando el nivel de la proteína plasmática está por debajo de 3%, no tiene ningún efecto cuando las proteínas plasmáticas alcanzan 3.5% a 4%. Aunque la experiencia real no ha sido llevada a cabo, no hay ninguna duda de que sería posible mantener a un perro por completo libre de edema en una dieta pobre en sal y escasa en líquido".

Se ve pues, que en el perro una concentración de proteína entre 30 y 40 g/mil, supone una predisposición al edema, pero que este no se presenta en una dieta habitual de agua y sal hasta que la proteinemia se encuentra alrededor o por debajo de 30 g/mil; si esta desciende por debajo de 25 g/mil, se presenta siempre el edema.

Aún aceptando las posibles diferencias de nivel crítico entre el hombre y el perro, y la diferencia según la hipoproteïnemia sea por plasmaferesis o carencia (149), estas observaciones son de un gran interés para comprender mejor las interdependencias que puedan existir entre hipoproteïnemia y edema, en los procesos en que se presentan conjuntamente.

En clínica humana, las máximas hipoproteïnemias que se presentan, se encuentran entre 30 y 40 gr % (150,151,152), debe considerarse que en la mayoría de hipoproteïnemias clínicas no se alcanza el nivel de concentración proteica determinante por si sola, con una ingestión normal de agua y sal, de la presentación de edema, y que esta hipoproteïnemia debe considerarse como un factor predisponente al edema que se presentará entre una ingestión excesiva de agua y sal o bien ante una concomitante alteración de los mecanismos reguladores del contenido total en agua y cloruro sódico del líquido extracelular como ocurre en las quemaduras.

La existencia en los estados de hipoproteïnemia de una perturbación de los mecanismos reguladores del

metabolismo hidrosalino, adquiere importancia ante la observación clínica de la existencia de casos de "edema de hambre" en los que se presenta éste junto con una proteinemia normal (153), y también la observación experimental en ratas sometidas a dietas hipoproteicas, de que la aparición del edema se inicia cuando aún los valores de proteinemia y presión osmótica coloidal son normales (154). Ante la posibilidad de empleo de las nuevas técnicas para la determinación, no tan solo del volumen plasmático, sino también de la cantidad de líquido extracelular y aún del agua total del organismo y del funcionalismo renal por las pruebas de depuración, que permiten un estudio de los distintos aspectos de dicho funcionalismo, se ha emprendido en estos últimos años la investigación de todos estos factores en relación con la hipoproteinemia.

En el perro en hipoproteinemia por plasmaferesis y dieta normal, se ha comprobado un aumento del líquido extracelular en correlación con el descenso de la proteinemia (155), e igual aumento, aunque más ligero, en perros en hipoproteinemia por plasmaféresis y dietas carentes en proteínas (156). Estos últimos autores

comprueban una disminución en el filtrado glomerular, un retardo en la eliminación de una sobrecarga de agua y un aumento de la sensibilidad a la pituitrina.

En el volumen plasmático se han registrado resultados pocos significativos o un descenso del mismo (157). Por un camino inverso, la administración intravenosa de albumina, se han registrado variaciones en la eliminación de agua y sal (158).

En el hombre se ha señalado un descenso del volumen plasmático, aumento del volumen extracelular y alteraciones no tan solo en éste, sino también en el agua total (159, 160, 161). Sometiendo a 32 sujetos a una dieta de semicarenia durante 24 semanas se comprobó (162) la presentación en 27 de ellos de edema. Durante la carencia, el volumen plasmático en valores absolutos aumentó ligeramente. El líquido extracelular no aumentó en valores absolutos, pero si en valores relativos. El edema clínico no se presentó hasta que este aumento relativo fue superior al 10% del peso corporal.

De estas observaciones, los autores sugieren que el edema

carencial es principalmente un resultado de la reducción de la masa celular con un excesivo aumento de la hidratación relativa y sin gran cambio en la cantidad absoluta del líquido extracelular.

Una interpretación similar se ha expuesto para los resultados obtenidos experimentalmente en perros y ratas, en los que se produce la hipoproteïnemia por dietas carentes (163), al comprobar un descenso en valores absolutos del líquido extracelular con un aumento relativo del mismo.

Particularmente interesantes son los resultados de Dicker citados por Tullis (164), en ratas sometidas a dietas carentes de proteínas. Cuando se inicia la alimentación de estos animales con dietas carentes, aparece un súbito descenso de la diuresis, a pesar de que el filtrado glomerular no se modifica.

Por esta razón supuso que el descenso de la diuresis se debería a un aumento en la reabsorción tubular, resultante probablemente de la acción de una sustancia antidiurética. Investigando la orina de los animales

sometidos a esta carencia, comprobo efectivamente la existencia en la misma de una sustancia con acción antidiurética que aumenta al progresar el estado de carencia. Transcurridas algunas semanas en estas dietas, la excreción urinaria de cloro y sodio desciende; relacionando las variaciones observadas, señala que el descenso inicial en la diuresis no acompañada aún de cambios en la concentración iónica de la orina corresponde a una retención ligera, pero significativa, de agua, con un aumento ligero del líquido extracelular, y que el descenso de la concentración urinaria en cloro y sodio coincide con un aumento marcado del líquido extracelular.

La existencia de una sustancia con acción antidiurética en la rata sometida a una dieta rica en grasa y pobre en proteína, había sido señalada con anterioridad. También en el hombre, en varios procesos (cirrosis, nefrosis) en los que se presenta hipoproteïnemia se ha observado un incremento en la eliminación de sustancias de acción antidiurética (165), aunque no siempre se halla paralelismo entre dicho incremento y la retención de agua.

Aunque algunas de estas comprobaciones deban completarse o confirmarse con un número mayor de observaciones, puede aceptarse que en las hipoproteinemias humanas, en las que varias veces se llega al dintel crítico comprobado experimentalmente como necesario para la presentación de edema sin aumento de la ingestión de agua o sal, además de la perturbación del equilibrio de filtración capilar o sea, desequilibrio entre presión hidrostática y presión osmótica coloidal, se presentan perturbaciones de otros mecanismos reguladores del contenido en agua y sal del líquido extracelular, producidos directa o indirectamente por la hipoproteinemia.

Esto resulta aún más claro, si recordamos que los trastornos que se presentan en los síndromes carenciales humanos son de una patogenia compleja al igual que las hipoproteinemias que se presentan en otros procesos como la cirrosis, nefrosis, etc. (166).

## PRESION COLOIDOSMOTICA Y RELACION CON EL AGUA DEL ORGANISMO

Sabemos que la distribución del agua del cuerpo depende de las fuerzas osmóticas activas que cruzan los capilares y las membranas celulares. La magnitud de esas fuerzas depende de la permeabilidad de esas membranas y de la composición de los fluidos en cada lado, las membranas celulares son muy permeables al agua e impermeables al sodio y el cloro. Las fuerza efectivas osmóticas que cruzan las membranas celulares son el total de los solutos osmóticos del cuerpo humano. Son de aproximadamente de 310 mOsm o 6000 mm de Hg y son mucho más grande que cualquier fuerza hidrostática existente en los fluidos del cuerpo.

La división del total del agua del organismo entre los compartimientos intra y extracelular depende de la presión osmótica de los componentes extracelulares, y es controlado por el sodio en gran parte.

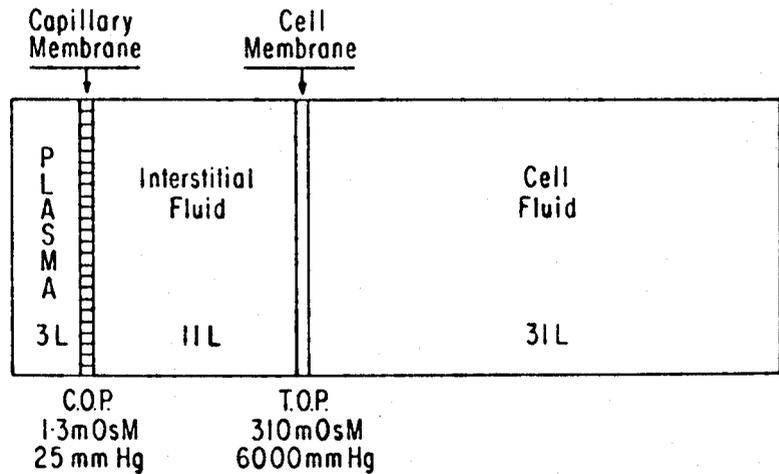
Las paredes de los capilares separan las zonas intravasculares de los fluidos extracelulares. Ellas son

muy permeables al agua y también al sodio, cloro y otros de bajo peso molecular componentes del plasma.

Los endotelios capilares son relativamente impermeables a solutos con peso molecular por encima de 30.000 y estas son las proteínas plasmáticas, la fuerza o presión osmótica de esas sustancias es aproximadamente 1.3 miliosmoles, incluida la corrección o factor de Donnan, y es equivalente a 25 MM de Hg a la temperatura corporal, la presión hidrostática en los capilares la tenemos bien demostrativa en la siguiente figura 19:

Fig No 19

**COLLOID OSMOTIC PRESSURE AND BODY WATER DISTRIBUTION**



**FIG. 1.—Diagram of body fluid compartments in a 70 Kg man and the barriers between them. C.O.P. = colloid osmotic pressure, T.O.P. = total osmotic pressure.**

Tomado de Renkin: Colloid Osmotic Pressure and Body Water Distribution. Body Fluid Replacement in the Surgical Patient. Charles L. Fox Jr. G.S. Nahas. Editorial Grune and Stratton. Pag. 99, New York. 1970.

Las presiones hidrostáticas y la presión osmótica determinarán la división del agua entre los espacios extracelular, plasma y líquido intersticial. El aumento de sodio en el cuerpo determina el volumen total de agua extracelular.

Asimismo la concentración de proteínas y por lo tanto la presión coloidosmótica del plasma (PP) es normalmente más grande que la de los líquidos intersticiales (PI), y hace que exista una tendencia del agua a moverse desde el espacio intersticial hacia el plasma. A esta fuerza se opone la presión hidrostática del plasma en el interior de los capilares (PC), la cual es mayor que la presión del líquido intersticial (PI). Esta es la hipótesis de Starling citado en (167).

$$PC - PI = PP - PI$$

Los líquidos se mueven en dirección de la fuerza superior.

$$F = K_f [(PC - PI) - (PP - PI)]$$

F=Índice de movimiento de líquidos (+ salida, - entrada con respecto a los capilares) y  $K_f$  es una constante, el coeficiente de filtración capilar es igual al producto de la permeabilidad capilar de filtrar fluidos, y de la superficie capilar. La composición de los movimientos de los fluidos en cada dirección (ultrafiltración capilar) es similar al plasma o fluidos intersticiales con respecto a solutos de bajo peso molecular.

La hipótesis de Starling y su expresión matemática ya antes descrita ha sido verificada por Landis (168), en los capilares de los mesenterios, por Pappenheimer (169) en los capilares de los músculos esqueléticos, y por Entaglieta en los capilares del epiplon de conejo (170).

El movimiento de fluidos es rápido en el músculo esquelético con un bajo  $K_f$  (coeficiente de filtración capilar) comparado con otros tejidos, un imbalance hidrostático de las fuerzas osmóticas que cruzan las paredes capilares de solo 1 mm de Hg podría mover alrededor de 7 ml/Kg/hora de plasma al espacio intersticial y viceversa. En un hombre de 70 Kg con 30 Kg de músculo esto supone 200 ml o el 7% del volumen de

plasma normal.

Recordando la ecuación anterior:

$$F = K_f [(PC - PI) - (PP - PI)]$$

Vemos que nos evidencia las variables fisiológicas del fluido de movimiento entre el sistema vascular y el espacio intersticial. La presión hidrostática capilar (PC) es necesaria para el paso de la sangre a través de los capilares y su magnitud depende de la hemodinamia capilar.

La siguiente fórmula es un diagrama esquemático de la resistencia hemodinamica vascular periférica cuando se desarrollan fuerzas para cruzar los capilares.

$$PC = (Pa - Pv) \frac{Rv}{Ra + Rv} + Pv$$

Ra = Arteriolar.

Rv = Venular.

Tomado de Mellander (171).

La mayor parte de la presión se desarrolla en el paso de la arteria a la vena, de acuerdo con el diagrama, los valores normales de PP y de PI deben ser de 25 y 10 mm de Hg respectivamente.

Si  $P_i$  es 0,  $P_c$  debe ser 15 mm de Hg,  $P_a = 90$  mm de Hg y  $P_v = 0$

$R_v / (R_a + R_v) =$  La resistencia postcapilar debe ser 1/6 o 1 (5+1), los cambios en esta resistencia alterarían PC y consecuentemente alterarían la relación del líquido extracelular entre el espacio vascular y el espacio intersticial.

La vasodilatación tiende a disminuir el volumen plasmático y aumentar el líquido intersticial, la vasoconstricción tiende a introducir líquidos del intestino al plasma.

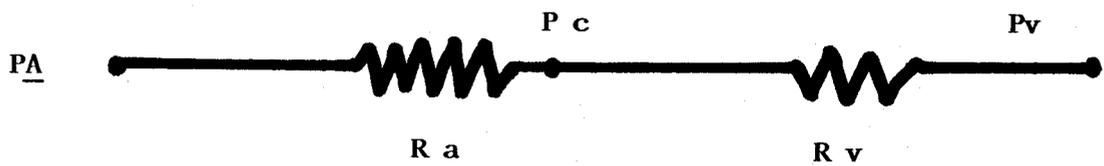
Después de una hemorragia, PC se reduce por la vasoconstricción generalizada y entran líquidos al plasma desde el espacio intersticial. Este mecanismo de autotransfusión es muy importante, los vasos precapilares

responde mejor que los postcapilares a la impulso vasoconstrictor de los nervios.

Mellander (171) ha demostrado que las arteriolas de la piel y músculos son más sensibles que las venulas a la acción inhibitoria de los metabolitos acumulados durante reducciones largas del aporte sanguíneo. Después de varias horas de isquemia,  $R_v / (R_a + R_v)$  aumenta por la acción vasoconstrictora de los nervios. La  $P_c$  (presión hidrostática capilar) aumenta y salen líquidos de la circulación, él sugiere que este control vasomotor reversible del movimiento de líquidos es un factor importante en la precipitación del shock irreversible.

Ver figura 20

Fig No 20



$$P_c = (P_a - P_v) \frac{R_v}{R_a + R_v} + P_v$$

Relación entre la presión capilar hidrostática  
y el sistema vascular periférico.

Tomado de Mellander (171).

La presión del líquido intersticial (PI) es un parametro importante en la ecuación del balance de líquidos, pero conocemos muy poco a cerca de los valores normales y de como debe ser controlado.

Recordando a Guyton (172), él dice que PI es normalmente de 5 a 7 mm de Hg por debajo de la presión atmosférica, y aumenta a valores positivos solo en los tejidos edematosos.

La presión colidosmótica (PP) depende de la concentración de plasma-proteínas y otras grandes moléculas del plasma. La relación de la PP (concentración) no es lineal para cada plasma proteína o sustituto coloidal, pero se incrementa más rápidamente con grandes concentraciones. Según Wasserman (173), por lo que el volumen de agua a administrar para variar la concentración depende de los coloides que contenga.

La presión osmótica efectiva de los altos pesos moleculares en soluciones, depende de la permeabilidad de los capilares, la permeabilidad capilar a los coloides difiere en los diferentes capilares y aún en algunas zonas de estos según Johson (174).

En todos los capilares, sin embargo, la permeabilidad a los solutos decrece con el aumento del tamaño de las moléculas, y será del orden de 1/1000 para el agua, que tiene un radio de 35 A.

Este es más o menos el tamaño de la molécula de la albúmina serica (Pm 69000), o de la molécula de dextrano de Pm 25000. La diferencia en la relación peso-tamaño es

debida a la diferente configuración de expandirse de las flexibles moléculas del dextrano y de las estructuras más compactas como son las rígidas moléculas de las proteínas. El uso terapéutico de coloides artificiales de Pm más bajo que la albúmina sérica como sustitutos del plasma pueden tener la ventaja de menor concentración y viscosidad para mejorar la presión oncótica. Por desgracia, es muy rápida su excreción por el riñón (175). Por razones que no están muy claras, los dextranos y otras moléculas tiene un radio de 35 A y penetran mucho más fácilmente en los glomerulos que la albúmina, quizás porque las flexibles moléculas se deforman en la ultrafiltración.

Las membranas de los capilares no son impermeables a moléculas de radio más grande de 35 A, apreciables cantidades de proteínas plasmáticas normalmente penetran en el líquido intersticial y aumentan la presión coloidosmótica. Está aceptado que la linfa de los diferentes órganos representa la composición de su fluido intersticial y que la concentración de albúmina sérica de un 20% a 80% en el plasma de este es lo normal según Mayerson (176).

Resumiendo todo lo anterior nos encontramos pues, con que el total del volumen del líquido extracelular es controlado por el sodio total del organismo ( presión osmótica ), y que la fuga de plasma y coloides por los capilares limita la efectividad de las hipótesis de Starling en pocas horas. En períodos más largos, el retorno de las proteínas fugadas por la circulación linfática controla la composición del líquido extracelular.

Pero en casos como las quemaduras de gran extensión es demasiado alta la cantidad de proteínas trasvasadas por los capilares para que este mecanismo compensatorio se pueda mostrar efectivo (177).

CALCULO DE LA PERDIDA PROTEICA EN LAS PRIMERAS FASES DE  
LA QUEMADURA. VALOR DE LA PRESION ONCOTICA.

La medición de la presión oncótica tiene una especial importancia no solo en química-física sino también en fisiología y clínica humana, porque muchos de los fenómenos que acontecen en diversas circunstancias patológicas (ascitis, edema cerebral, edema pulmonar, etc) solo pueden explicarse a partir del conocimiento y cuantificación de la presión coloidosmótica; y así mismo el control de esta se hace necesario en una terapéutica racional con diuréticos, expansores plasmáticos o en pautas de reposición coloidal como ocurre en el caso de las quemaduras.

Para advertir el valor que tiene la determinación de la presión coloidosmótica, basta simplemente considerar que el mantenimiento de la homeostasis se logra en nuestro organismo gracias al equilibrio de dos fuerzas que se contraponen: una perfectamente detectable y medible, que es la presión hidrostática (arterial, venosa, capilar) y

otra hasta hace poco difícilmente cuantificable que es la presión oncótica.

El campo de conocimiento que puede adquirirse con la determinación de la presión colidosmotica es muy grande. Valen como consideración una serie de ejemplos: el estudio comparativo de las presiones oncótica y hidrostática en el capilar pulmonar permite deducir y establecer el grado de riesgo de un edema agudo de pulmón de cualquier paciente sometido a cateterismo o cirugía cardíaca; el aumento de la presión coloidosmotica en el líquido cefalorraquideo precede necesariamente a la aparición de síntomas de sufrimiento neurológico en los casos de edema cerebral; la determinación de este parametro en el humor acuoso ayuda a conocer la fisiopatología íntima del glaucoma; la medida y la relación entre las presiones oncóticas en plasma y líquidos de trasudado tiene un valor clínico y terapéutico incuestionable en los enfermos cirróticos, nefróticos e hipoproteinemicos como es el caso de las graves quemaduras (178).

En los pacientes renales sometidos a hemofiltración y

hemodialisis el control de la presión coloidosmótica supone una guía válida para evitar la hipotensión arterial (179).

En el tratamiento de sangría-reposición volémica en los poliglobúlicos hipoxémicos, en cualquier terapéutica con expansores plasmáticos en la evaluación del grado de deshidratación y en otras numerosas situaciones patológicas, la cuantificación y el conocimiento de esta presión tiene un valor incalculable.

Si hasta hace poco la presión oncótica no era casi tenida en cuenta en la clínica diaria, era indudablemente por lo difícil que resultaba determinarla y aplicarla a la clínica diaria, posiblemente eran las dificultades técnicas para cuantificarla las que entrañaban esta dificultad hasta que avanzaron los conocimientos técnicos en lo que respecta a la difusión de las membranas.

#### MEMBRANAS SEMIPERMEABLES.

Mediante numerosos procesos industriales y bioquímicos se

han tratado de separar unas sustancias de otras, un camino para abordar estos objetivos es la construcción de una barrera que permita el paso de moléculas de un tipo que impida el paso de todas las demás, una membrana semipermeable (M S P) puede conseguirlo.

Las membranas semipermeables son muy útiles en estos procesos, pudiendo dividir o separar las sustancias de acuerdo con sus diversas características.

En la ultrafiltración se separan las moléculas según su tamaño y en la electrodiálisis según su carga eléctrica, y en la extracción con disolventes de acuerdo a su diferente afinidad por dos disolventes diferentes. El ejemplo mas simple que existe de la demostración de la tecnología de membranas es el proceso de ultrafiltración; en este las moléculas disueltas y las partículas suspendidas se seleccionan de acuerdo a su menor tamaño con lo que consiguen pasar a través de los poros de la membrana.

Así como en una filtración simple se pasa bajo una presión determinada un líquido a través de un medio

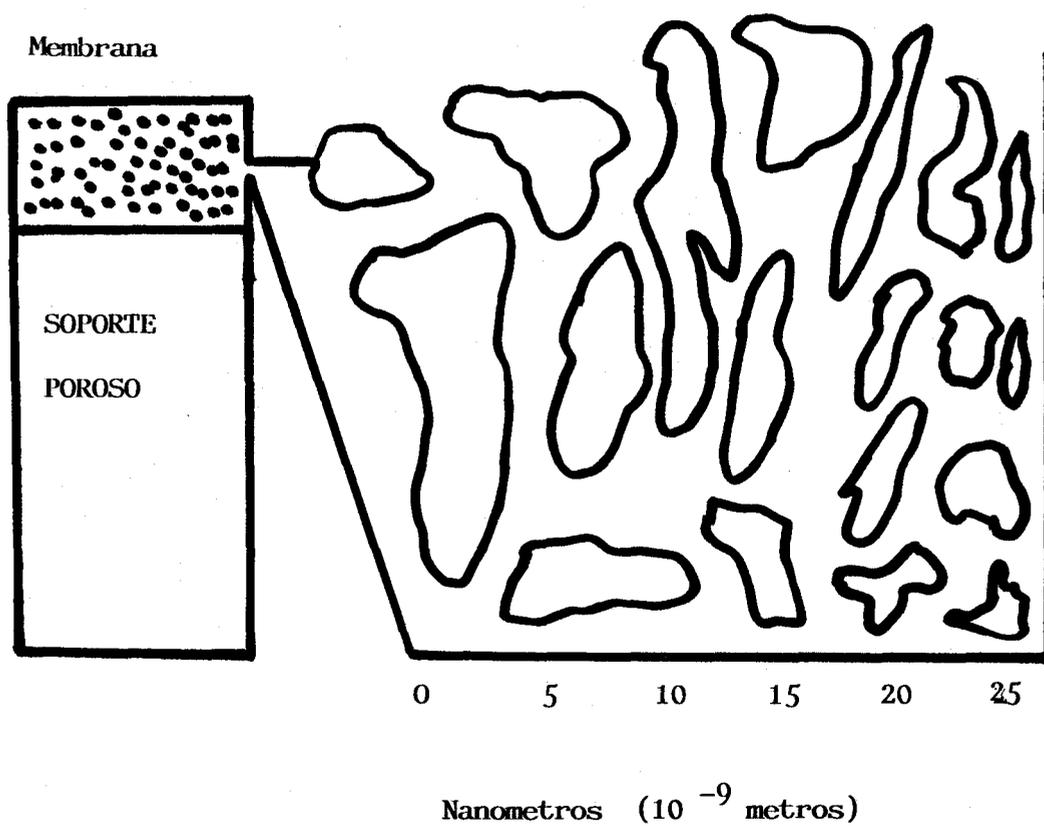
poroso por ej. papel o carbón, en una ultrafiltración cambia el tamaño del poro que es mucho mas pequeño (casi 100 veces) de forma que se pueden extraer y concentrar no solo las diferentes partículas de las materias sino también seleccionar las moléculas. Algunas membranas de ultrafiltración excluyen a las moléculas cargadas electricamente sin tener en cuenta su tamaño.

La mayor parte de las partículas suspendidas tienen un diámetro de 10 elevado a menos 6 metros, o sea un micrómetro. Las partículas de polvo tienen aproximadamente un micrómetro, y las bacterias tienen un tamaño de 5 a 10 micrómetros.

Los poros de una membrana de ultrafiltración tienen alrededor de 10 elevado a menos 9 metros, o sea un nanómetro, siendo su promedio de poros de 1 a 10 nanómetros por lo que durante una ultrafiltración se consigue rechazar todas las bacterias y virus ya que estos tienen mas de 20 nanómetros. Ver figura Nº 21

La ultrafiltración es una filtración a nivel molecular; diferencia a las moléculas de diferentes

Fig No 21



Tomado de Gregor H. y Gregor Ch. "La tecnología de las membranas sintéticas". Investigación y Ciencia (Ed. Esp). 24. 66-81. 1978. (180)

tamaños y en general moléculas de diferentes pesos moleculares. El agua tiene un peso molecular de 18 y un diámetro de 0,2 nanómetros, pudiendo pasar también a través de todas las membranas de ultrafiltración, pero las proteínas y otras moléculas de gran tamaño (con un alto Pm) no pueden pasar estas membranas por poseer un peso molecular superior a 70.000 y un tamaño de varios nanómetros.

Para la elección de una membrana semipermeable se precisan unos caracteres que como mínimo deba poseer y estos son:

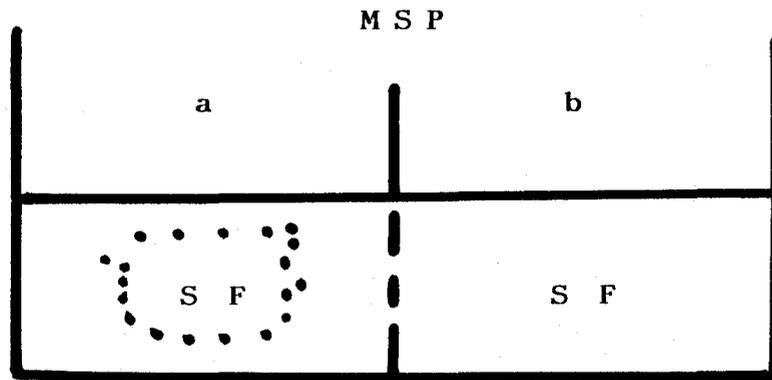
- a) Que sus poros sean homogéneos.
- b) Que sea muy fina.
- c) Que impida el paso de moléculas de Pm igual o superior a 69.000 como el de la Albúmina.
- d) Que no se altere con productos biológicos.
- e) Que tenga el mayor número de poros por unidad de superficie.

Existen una serie de conceptos que explican la magnitud y dirección del flujo a través de una membrana semipermeable.

## OSMOSIS.

Se llama al fenómeno físico en virtud del cual las diferentes concentraciones de dos soluciones separadas de una M S P tienden a igualarse. El principio fundamental de la osmosis consiste en que el solvente va hacia donde esta el soluto mas concentrado como vemos en la Fig.nº22

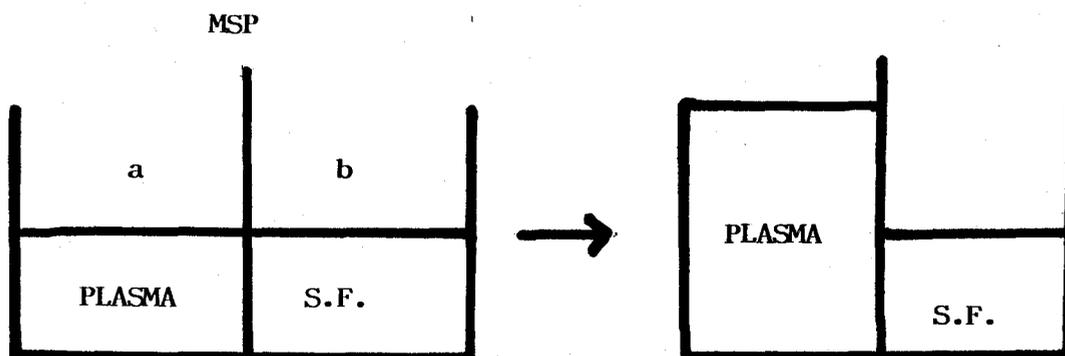
Fig No 22



Existe suero fisiológico (S.F.) en los dos compartimentos que se ven separados por una M.S.P. Al no existir diferencia de concentración, no existe fenómeno osmótico por lo que se mantendrán dichos compartimentos a igual nivel.

Tomado de Mellander (171).

Fig No 23



En "a" hay plasma en lugar de suero fisiológico, el nivel de "b" (S.F.) disminuye al pasar al compartimento "a" que presenta mayor concentración, e irá pasando el S.F. de "b" al "a" hasta que se igualen las concentraciones.

Tomado de Mellander (171).

## PRESION OSMOTICA.

Tiende a dirigir el agua de la zona de menos concentración (zona del suero fisiológico) a la del plasma humano. El origen de la presión osmótica solo puede explicarse rigurosamente aceptando las leyes de la termodinámica y en particular el concepto de entropía, que puede entenderse como una tendencia del disolvente (en este caso el suero fisiológico) a equilibrar su concentración en las dos cámaras actuando como si la MSP no existiera.

El valor de la magnitud de la presión osmótica (PO) equivale a la diferencia entre las concentraciones (C) del agua a ambos lados de la membrana (181) y será proporcional a la temperatura absoluta.

$$T:PO \times C = \text{Constante}$$

$$PO \times \text{Volumen} = \text{Constante}$$

$$PO = R.T.$$

$$PO = C \times R.T.$$

La permeabilidad del flujo del solvente es directamente proporcional a la permeabilidad de la membrana e inversamente proporcional al grosor de dicha membrana.

Una molécula que resulte demasiado grande para atravesar la MSP será totalmente repelida por la ultrafiltración. Las moléculas de un soluto permeable a la membrana se difunden a su través en ambas direcciones (OH, Cl, Na, Glucosa etc), pero el movimiento neto será hacia la zona con concentración mas baja de dichas moléculas.

El valor de la magnitud del flujo de solutos es directamente proporcional a la diferencia de concentraciones e inversamente proporcional al grosor de la membrana.

#### PRESION ONCOTICA.

De una forma sencilla podemos definirla como la presión hidrostática que tenemos que ejercer sobre el compartimento (a) como vimos en la figura nº 21 para que el fenómeno osmótico no se realice esto es, vuelva a

alcanzarse el nivel que tenía el S.F. antes que se introdujera el plasma en el compartimento contrario.

Ver figura Nº 24

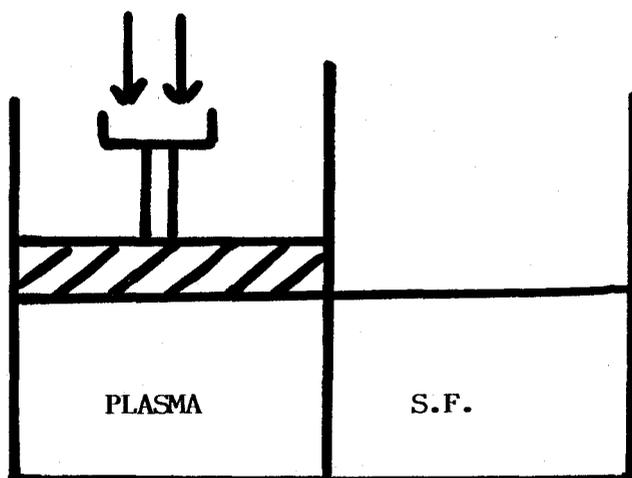
Igual se puede decir con las  $P_{co}$ ; la diferencia reside según su nombre indica, en que existan en la solución sustancias coloides que no pueden atravesar la membrana semipermeable.

El efecto osmótico de una solución depende del número de partículas disueltas en ella y es independiente de su carga eléctrica, valencia, fórmula química y peso.

Sabemos que cada mol, peso molecular o atómico en gramos de una sustancia tiene el mismo número de partículas, átomos o moléculas  $6.06 \times 10^{23}$ . Así 58,5 gramos de Cl Na, 111 gramos de  $Cl_2Ca$  o 180 gramos de glucosa equivalen a un mol, tienen todos la misma cantidad de partículas y por ello tendrían los tres el mismo efecto osmótico.

Pero en una solución estos datos no son válidos pues es cierto que la glucosa no se disocia, aunque el Cl Na lo hace en forma de cloro y sodio aportando un mol cada uno

Fig No 24



Tomado de Mellander (171).

de ellos y el cloruro cálcico al disociarse aportará dos moles de cloro y uno de Ca

Glucosa	$\text{Cl}^- \text{Ca}^+$	$\text{Cl}^- \text{Na}^+$
180 gr de glucosa	11 gr de $\text{Cl}_2\text{Ca}$	58,5 gr de $\text{ClNa}$
1 mol = 1 mos.	1 mol = 3 mos.	1 mol = 2 mos.

Para las soluciones no sirve el mol como unidad y se usa el OSMOL, cada osmol es una unidad de fuerza osmótica equivalente al mol, pero en la práctica la unidad que se usa es el miliosmol (mos). El miliosmol es la unidad de fuerza osmótica y equivale a un milimol de cualquier sustancia en solución, como es una solución se expresará en miliosmoles/litro.

El miliosmol/litro dependerá exclusivamente del Nº real de partículas en solución que dan la fuerza osmóticamente activa.

Se puede calcular los miliosmoles/litro a partir de los miligramos/100 disueltos con arreglo a la fórmula siguiente.

$$\text{millosmoles/litro} = \frac{\text{mgr/100} \times 10}{\text{Peso atomico}}$$

Esta fórmula es igual para las sustancias no ionizadas (glucosa, urea, etc), y en el caso de los iones repetimos que el miliosmol tiene partículas y no cargas eléctricas medidas por los equivalentes, así el cloruro cálcico en solución se disocia en  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Cl}^-$  y  $\text{Ca}^{++}$  que son tres partículas (3 mos), pero cuatro cargas eléctricas (4 mEq).

$$\text{miliosmol} = \frac{\text{mEq / litro}}{\text{Valencia}}$$

Por esta fórmula se deduce que en iones monovalentes, un miliosmol equivale a un mEq.

La osmolaridad de una solución viene dada por la concentración total de partículas osmoticamente activas, es decir por el nº total de miliosmoles en ella disueltos.

Para que exista osmosis en el ser vivo (factor mas importante para regular la dinámica de los líquidos orgánicos), es preciso que existan "Membranas semipermeables" y estas son la membrana celular y la pared capilar.

La membrana celular será impermeable a las proteínas y la consideramos impermeable a los iones, actuará como impermeable de acuerdo con los mecanismos enzimaticos como la bomba de Na que impide la libre difusión de los iones (182).

La pared capilar como hemos dicho es casi impermeable a las proteínas y totalmente permeable a los electrólitos, por ello la composición electrolitica es igual en el espacio intravascular que en el intersticial y por ello la presión osmótica que ejercen es nula. Las proteínas actúan como fuerza osmótica para mantener el agua en el lecho vascular e impedir que el territorio circulatorio se quede exangue gracias a la presión contraria que ejerce la presión hidrostática o presión capilar.

A dicha fuerza osmótica generada por las proteínas se le

llama "Presión Oncótica", y al conjunto de presiones osmóticas generadas por las proteínas y por el resto de sustancias disueltas se le llama "PRESION COLOIDOSMOTICA (PCO)".

En la producción de la PCO creemos que influye no solo el nº de partículas y su estado de ionización sino también el peso molecular de las moléculas en relación al poro de la membrana semipermeable (183).

#### HISTORIA DE LOS COLOIDOSMOMETROS.

La mayoría de los coloidosmómetros se han construido siguiendo las consideraciones de Krogh en 1929 (184) que consistían en:

- a) Obtener un equilibrio entre ambas cámaras del coloidosmómetro y estar seguro que dicho estado de equilibrio se ha conseguido.
- b) La superficie de membrana debe ser tan grande como sea posible.

- c) La membrana debe ser tan permeable como se pueda, pero que impida el paso de los coloides.

En el coloidosmometro de Krogh, la superficie de la membrana era de 0,5 ml, la relación entre la superficie de membrana y el volumen de muestra era de 4.6, y el tiempo requerido para la lectura de la PCO alcanzaba de 4 a 6 horas.

Diez años mas tarde, Holm-Hensen (citado en 185), diseña otro coloidosmometro que tiene las siguientes características:

- 1) Membrana de colodion y etilenglicol (disminuye el poro de la membrana).
- 2) Líquido, suero fisiológico.
- 3) Agitador magnético para el líquido de muestra.
- 4) Lectura mediante microscopio que permite ver el diámetro de la columna.

- 5) Relación entre superficie de membrana y volumen plasmático de 1:1.
- 6) Volumen de plasma 0,35 ml etc,etc.

Se diferencia del anterior en que el tiempo de lectura es de una hora.

Rowe en 1954 (186), publica la construcción de un coloidosmómetro usando la electrónica.

Tybjaerg-Hansen en 1961 (187), consigue abreviar el tiempo de lectura usando un traductor de presión electrónico aparte de otras características como una membrana de celulosa, y soporte cilíndrico de acero para evitar el desplazamiento de la membrana hacia la cámara inferior en contacto con el traductor etc, con el tiempo de lectura establecido en 4-6 minutos y un límite de confianza de más-menos 0,5 mm de Hg a 5% de nivel.

Ladegaard-Pedersen en 1967 (188), cambia en este último modelo la membrana por otra de acetato de celulosa y usa para la determinación  $4 \text{ Cm}^3$  de sangre con heparina seca.

Prather y colaboradores en el 68 (189), usan una variante del tipo Tybjaerg-Hansen que usan en perros anticoagulados y por método cruento.

Weil y Col. en 1974 (190), fabrican un coloidosmometro con las características siguientes:

- 1) Traductor de presiones Stathan P<sub>23</sub> Db.
- 2) Membrana Diaflow Ultrafilter 10 Pm-30 con límite de permeabilidad a solutos inferior a 30.000 de Pm.
- 3) Tensión de membrana al estiramiento: 28 onzas por pulgada.
- 4) Diseño electrónico del amplificador.
- 5) Duración de la medición 4 minutos.
- 6) Anticoagulante usado: Heparina Sódica en solución.
- 7) Cero de referencia: 0,3 Ml de suero fisiológico.

Molina Fernández de Lara y Ramírez Acosta en 1977 (191), también fabricaron un coloidosmómetro electrónico de características parecidas al anterior.

Villalobos Galán en 1977 (192), desarrolló un coloidosmómetro electrónico con estas características:

- Traductor de presiones tipo Statham P-231.
- Amplificador de presiones tipo 14 serie 4000 con ajuste de cero automático y lectura directa tipo digital.
- Membrana semipermeable que impide el paso de moléculas superiores a 20.000 de Pm.
- Líquido de referencia: Suero fisiológico.

También usa plasma con heparina Ca desecada etc y tiene una característica que lo diferencia de los demás como es un soporte de membrana esférico de acero inoxidable con un gran ajuste que impide el desplazamiento hacia abajo de la membrana, lo cual es frecuente causa de error en otros tipos de coloidosmómetros, y además hace la medición en 1-3 minutos.

Este coloidosmómetro es el que hemos usado en el presente trabajo.

Fig No 25



FOTO DEL APARATO DE EUGENIO VILLALOBOS

En 1979, Rodríguez Portillo y col. Presentaron también otro coloidosmómetro (193) de método dinámico y es una modificación del método de Zimm-Myerson, publicaron que el valor de la Pco en 50 personas normales es de 34,29 cm de H<sub>2</sub>O, que corregido a mm de Hg da 25,21.

PRESION COLOIDOSMOTICA, EDAD Y SEXO.

La presión oncótica tiene diferentes valores según los autores consultados aunque las cifras no difieran mucho, así para Morissette (194) los valores normales son en el hombre de unos 25,4 mm de Hg mas menos 2,4 en el sujeto de pie, y de 21,6 mm de Hg mas-menos 3,6 en el sujeto acostado.

Para Villalobos (195,196), tras un estudio en pacientes en condiciones normales (88 mediciones) y tomando la regresión lineal como el método mas idóneo, la presión coloidosmótica tendrá los valores que salen de la siguiente ecuación:

$$PO = 31,67 - 0,12 \times \text{Edad}$$

Esta es la fórmula que hemos usado para las mediciones del presente trabajo en el apartado de material y métodos.

## VARIACIONES FISIOLÓGICAS.

Según Morissette (197), la presión oncótica varía en función de cierto número de factores fisiológicos:

- a) Posición y ejercicio muscular: Serán mas altos los valores obtenidos en posición de pie, debido a un cierto grado de extravasación plasmática en el curso del ejercicio muscular.
- b) Edad: La PO disminuye débilmente pero significativamente con la edad, Morissette observó los siguientes resultados:
  - Por debajo de 50 años: 21,1 mm Hg + 4,7.
  - de 50 a 70 años = 20,7 mm de Hg + 4,2
  - de 70 a 89 años = 19,7 mm de Hg + 3,7
- c) Sexo: La PO es ligeramente mas elevada en el hombre (21,6 mm Hg + 4,8), que en la mujer (19,6 mm + 4,2).
- d) Presión arterial: Existe una correlación con la elevación de la presión sistémica media, 0,25 mm de Hg por cada elevación de 10 mm de Hg de la presión arterial media según Weil (198).

## VARIACIONES PATOLOGICAS

Una elevación de la PO puede observarse en dos situaciones: En los estados de hemoconcentración y en la hiperproteinemia plasmática, la baja de la PO es mas frecuente y se encuentra en varias situaciones:

## a) EN LOS ESTADOS DE HIPOALBUMINEMIA VERDADERA.

Insuficiencia hepática, malnutrición, síndrome nefrótico etc, y concretamente en las grandes quemaduras.

## b) EN LOS ESTADOS DE HEMODILUCION.

Por sobrecarga hidrosoluble, perfusión masiva de cristaloides etc, caso que puede ocurrir en la terapia de choque en los quemados, los cuales precisan de grandes cantidades de líquidos.

## c) En todos los estados donde la alteración de la membrana capilar provoque una fuga de proteínas hacia el sector intersticial como es el caso de las reacciones anafilacticas, estados sépticos, o en lo que respecta a nuestro trabajo en los grandes

quemados en los cuales existirá una masiva huida hacia el espacio intersticial de grandes cantidades de proteínas en las primeras 48 horas de la quemadura.

En los casos de incorrecta administración de líquidos por exceso, podemos llevar al paciente a un edema agudo de pulmón iatrogénico, circunstancia que debemos cuidar al máximo en la etapa de reposición volemica en la primera fase de la quemadura.

Existen otros detalles muy importantes en lo que se refiere a los valores de la presión oncótica como son que los valores patológicos obtenidos no dependen solo de la fracción albúmina.

Esta demostrado (199,200,201) que la POP es el resultado de:

- a) La presión osmótica de las proteínas disueltas.
- b) La presión de hidratación de las proteínas.
- c) La presión debida al exceso de iones producido por el equilibrio de membrana.

De estas premisas se deduce que la PO no solo depende de la concentración de proteínas, sino de las capacidades de hidrofilia y de disociación electrolítica de las proteínas, de la proporción de albúmina, del cociente A/G y del Ph del plasma (202).

Como hemos recordado anteriormente, en la primera fase del quemado se produce una masiva salida de proteínas al espacio intersticial principalmente de la fracción albúmina, el equilibrio de membrana se restablece hacia las 48 horas con el retorno de parte de esas proteínas hacia el espacio vascular, hasta entonces si la membrana permanece con sus poros abiertos será inútil que aportemos coloides al organismo pues no solo no aumentaran la PO, sino que escaparán al espacio intersticial y atraeran mas agua hacia este campo, con lo cual aumentará la hipovolemia. Será pues importante la medición de la PO en el transcurso de esta etapa de reposición pues no solo nos comunicará de una hipo o hipervolemia sino que como veremos mas adelante nos puede servir de fiel indicador de un posible edema pulmonar.

### PAUTAS DE REPOSICION COLOIDAL

Las pautas seguidas hasta ahora para la reposición de los coloides perdidos en una quemadura, se limitaban a seguir mas o menos las fórmulas matemáticas usadas para el tratamiento global de reposición y en el curso evolutivo del paciente se ajustaba el tratamiento de plasma a las proteínas totales, y a veces, a la cifra de albúmina.

En el curso de los últimos años diversos autores han ido publicando diversos trabajos sobre el uso de coloides, así se sabe que la albúmina es responsable del 85% de la PO (203,204,205).

Otros (206,207), usan albúmina basados en que los niveles altos de esta aumentan la PO y ayudan a prevenir las complicaciones pulmonares, especialmente el edema intersticial, así como que mejora la diuresis etc.

Todas las fórmulas de reposición volemica citan las dosis de coloides solo para los primeros días, y todas citan el

tratamiento con plasma.

En el presente trabajo usamos Albúmina como tratamiento de reposición por varias razones que expondremos en el apartado de material y métodos y discusión.

Los cálculos de la pérdida proteica eran un poco empíricos pues al depender de varios factores (no solo de las proteínas totales) no podíamos saber con certeza "cuanto y como" teníamos que reponer, después de estudiar la P oncótica en todos nuestros pacientes nos hemos dado cuenta de que es posible cuantificar con mas certeza lo que el paciente pierde y consecuentemente como lo repondremos.

Volviendo al tratamiento con plasma es necesario recordar algunos conceptos que hemos tenido en cuenta al aplicar en nuestro trabajo la albúmina como reposición coloidal y que entre otros son:

- La posibilidad siempre presente de reacciones transfusionales por su contenido globulínico (208,209).

- La posibilidad de transmisión de Hepatitis por virus B (210.211.212).
  
- La elevada proporción de Na que contiene, lo que a veces limita su uso (213,214,215,216).

Relacionando la presión osmótica coloidal entre la albúmina y la globulina se ha visto que a un 1% de albúmina corresponde una presión de 7 a 9 Cm de agua, y a un 1% de globulina de 1 a 3 cm (217,218,219).

Estos datos demuestran que en la intervención de las proteínas en el metabolismo del agua, la fracción mas importante es la albúmina, circunstancia que se debe al menor peso molecular de la misma, a la mayor disociación con respecto a la globulina y a su punto isoelectrico mas bajo y, por consiguiente, mas alejado del Ph del plasma.

Calculando en el adulto por cada 100 Cm de plasma una cifra media de 4,1 gramos de albúmina, la cantidad total circulante se evalúa alrededor de 125 gr, que ejercen una presión osmótica de 687,5 mm de Hg.

En la practica un solo gramo de albúmina retiene 18 cc de agua en el plasma, datos observados mediante determinaciones "in vitro" de la presión osmótica (220,221,222).

Por lo tanto tenemos que 100 Cm<sup>3</sup> de albúmina al 25% equivalen osmoticamente a 500 Cm<sup>3</sup> de plasma líquido, este es un detalle muy importante en la reanimación de un quemado grave, pues con menos cantidad de líquidos totales absorbemos mas cantidad de líquido de edema y disminuimos la posibilidad de que al unirse lo que administramos mas lo reabsorbido por los coloides se sobrecarge el árbol vascular con el peligro de introducir al paciente en la posibilidad de un edema pulmonar (223,224).

Las pautas de reposición coloidal eran hasta ahora después de las primeras 48 horas, consecuencia del control analítico de las proteínas totales principalmente pero queda demostrado que no son un control estricto de la cantidad de proteínas a reponer, así también es imperfecta la cantidad de Albúmina y globulinas y pensamos que con la introducción de la medición de la PO tenemos un parámetro mas fiable de la pérdida proteica y de la

capacidad de respuesta de los coloides que introducimos en el organismo.

### MATERIAL Y METODOS.

El material utilizado en el presente trabajo ha sido el estudio clínico y analítico de 48 pacientes ingresados en la Unidad de Quemados del Hospital Universitario "Virgen del Rocío" de Sevilla.

Se escogió este amplio grupo de grandes quemados con los cuales se cumplimentó una ficha tipo de recogida de datos que incluían todos los aspectos importantes que podrían influir en la evolución de su enfermedad.

Esta ficha tipo recogía los siguientes parámetros :

Nombre, Nº de historia, Edad, Sexo, % de Quemadura, Zona Corporal Quemada, Agente causal, Lesiones asociadas, Aspiración de humos?, Tiempo de retraso en el Ingreso, Nº de Intervenciones, Complicaciones, Fecha de ingreso y alta.

Diariamente al paciente se le medían los siguientes parámetros:

Na, K, Proteínas Totales, Albúmina, Presión Oncótica, PO del Líquido de edema, Urea, Glucosa, Ph, Pco<sub>2</sub>, Hematócrito, CPK/LDH, PA, PVC, Sueros cantidad y calidad, Plasma o Albúmina administrada, Sangre transfundida o no, Balance de líquidos.

En Orina: Densidad, Albúmina, glucosa, Na, K, Sedimento.

Cultivos de la quemadura, Antibióticos utilizados, Rx Tórax, Estudio de Coagulación, Medición del peso corporal.

En el estudio se recogieron muchos mas pacientes que los 48 a los que se refiere este trabajo, pero muchos de ellos hubieron de desecharse al no tener al final algunos datos completos por diversas circunstancias, exitus etc.

Los 48 pacientes incluidos en este trabajo tenían unas quemaduras que oscilaban entre el 20 y el 90% de quemadura. De la analítica de rutina que se pedía habitualmente a los pacientes se apartaban a diario 3 Cm<sup>3</sup> para la medida de la PO (labor personal) con el Osmómetro.

Las determinaciones fueron siempre las mismas que cuando

se extraía la sangre para el laboratorio del hospital con objeto de no molestar adicionalmente al paciente con extracciones suplementarias.

La determinación de la PO se efectuó diariamente en un Osmómetro electrónico desarrollado por Villalobos Galán (192).

El Método utilizado fue supervisado por el Departamento de Estadística e Investigación operativa de la Universidad de Sevilla, de los datos recogidos día a día a los pacientes se evidenció durante el estudio que solo eran operativos los de fecha 1ª, 2ª, 3ª, 5ª y décimo desde el ingreso, a efectos estadísticos. Sirviéndonos al final los de los días intermedios entre el 1º al quince para orientación y evidencia subjetiva de la evolución clínica.

En el estudio se pretende ver la influencia de la Presión Oncótica en la evolución del paciente relacionandola con todos los parámetros que se citaron anteriormente, a lo largo del estudio vimos que todos los parámetros no tenían relación con la presión Oncótica y que los únicos

que tenían una relación estadística con la PO eran:

- Porcentaje corporal afectado.
- Cantidad de Na.
- Cantidad de K.
- Cantidad de Proteínas.
- Hematócrito.
- Edad.

Así pues el estudio final se hizo en 48 pacientes y relacionando las variables anteriores durante los días 10, 20, 30, 50 y décimo desde su ingreso en el Hospital.

Asimismo para que el comportamiento fuera mas homogéneo se dividieron los pacientes en grupos de edad:

GRUPO 1.- Edad menor o igual a 35 años.

GRUPO 2.- Edad mayor o igual a 36 años.

El estudio se enfocó a través de un análisis de regresión paso a paso utilizando el paquete estadístico BMDP, tomando como variable dependiente COP y como variables independientes o explicativas las anteriores salvo la edad que tan solo se utiliza para la formación

de grupos para cada día señalado.

En cada caso se programan los siguientes resultados.

- 1.-NO de pacientes estudiados en cada grupo.
- 2.-Estadísticas de interés descriptivo; Se presentan estadísticas elementales y orientativas como:

- Media aritmética (media).
- Desviación Standard (Standard deviation).
- Coeficiente de variación. St.Dev./Media.
- Valor mas pequeño y valor mas grande.

- 3.-Tabla de variables que entran en la ecuación:  
Según el modelo de regresión paso a paso, se presentan las variables que pueden ser consideradas estadísticamente correlacionadas con COP, y para cada una de ellas se dan:

- Coeficiente de regresión (coefficient).
- Error standard de estimación del coeficiente (STD.ERROR OF COEFF).

Además se presenta el coeficiente independiente del hiperplano de regresión ( Y-INTERCEPT).

4.-Ecuación del hiperplano de regresión: Se obtiene a partir del punto 3.

5.-Coeficiente de correlación múltiple (R): Es una medida de la bondad del ajuste realizado a través de las curvas analizadas respecto a las variables que aparecen en la ecuación.

## RESULTADOS

De la aplicación del paquete estadístico BMDP se han obtenido los siguientes resultados:

PRIMER DIA - GRUPO 1 - EDAD INFERIOR A 35 AÑOS.

NUMERO DE CASOS ANALIZADOS 22.

ESTADISTICOS DE INTERES.

VARIABLE	MEDIA	STANDARD DEVIATION	COEFFICIENT OF VARIATION
Porcentaje	45.6818	22.0743	0.483219
Edad	23.2727	7.2255	0.310471
Cop 1	14.7818	5.5394	0.374747
Na 1	136.1364	4.3017	0.031598
K 1	3.8864	0.4969	0.127867
Hemat 1	54.0455	8.9095	0.164852
Prot 1	5.6409	1.1138	0.197457

VARIABLE	SMALLEST VALUE	LARGEST VALUE
Porcentaje	16.0000	90.0000
Edad	8.0000	34.0000
Cop 1	4.9000	25.1000
Na 1	131.0000	146.0000
K 1	2.8000	4.6000
Hemat 1	26.0000	70.0000
Prot 1	4.0000	8.4000

COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE R 0.7045

COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE R-SQUARE 0.4963

VARIABLES QUE ENTRAN EN ECUACION

VARIABLE	COEFICIENT	STD.ERROR	STD REG
Y-INTERCEPT	5.52355	OF COEFF	COEFF
Porcentaje 4	-0.10259	0.0417	0.409
Prot 1 19	2.47206	0.8268	0.497

ECUACION DEL HIPERPLANO DE REGRESION

COP 1 = 5.52355 + 2.47206 Prot 1 - 0.10259

porcentaje

PRIMER DIA - GRUPO 2 - EDAD MAYOR DE 36.

NUMERO DE CASOS ANALIZADOS 22

ESTADISTICOS DE INTERES

VARIABLE	MEAN	STANDARD DEVIATION	COEFFICIENT OF VARIATION
Porcentaje	40.6818	18.6097	0.457446
Edad	48.9091	10.9801	0.224500
Cop 1	14.1455	3.7633	0.266045
Na 1	133.6364	4.8751	0.036480
K 1	3.9909	0.6156	0.154250
Hemat 1	53.2273	9.5366	0.179167
Prot 1	5.9295	1.3319	0.224622

VARIABLE	SMALLEST VALUE	LARGEST VALUE
Porcentaje	20.0000	90.0000
Edad	36.0000	75.0000
Cop 1	7.1000	21.4000
Na 1	125.0000	143.0000
K 1	3.2000	5.2000
Hemat 1	31.0000	67.0000
Prot 1	3.2000	8.0000

COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE R 0.5596

COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE R-SQUARE 0.3132

VARIABLES EN ECUACION

VARIABLE		COEFFICIENT	STD.ERROR	STD REG
Y-INTERCEPT		42.53511	OF COEFF	COEFF
Na 1	7	-0.26804	0.1468	-0.347
Prot 1	19	1.25302	0.5373	0.443

ECUACION DEL HIPERPLANO DE REGRESION

COP 1 = 42.53511 + 1.25302 PROT 1 - 0.26804 Na 1

SEGUNDO DIA - GRUPO 1 - EDAD INFERIOR A 35 AÑOS.

NUMERO DE CASOS ANALIZADOS 20.

ESTADISTICOS DE INTERES.

VARIABLE NAME	MEAN	STANDARD DEVIATION	COEFFICIENT OF VARIATION
porcentaje	46.6000	23.1230	0.496202
COP 2	14.4550	3.2295	0.223421
Na 2	133.8500	7.3074	0.054594
K 2	4.1200	0.5177	0.125652
Hemat 2	51.3500	8.6162	0.167794
Prot 2	5.2200	0.8326	0.159507
Edad	24.4500	7.5357	0.308209

VARIABLE NAME	SMALLEST VALUE	LARGEST VALUE
Porcentaje	16.0000	90.0000
COP 2	9.5000	20.7000
Na 2	122.0000	157.0000
K 2	3.4000	5.0000
Hemat 2	30.0000	65.0000
Prot 2	3.6000	6.9000
Edad	8.0000	34.0000

COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE R 0.7155  
 COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE R-SQUARE 0.5120  
 VARIABLES EN ECUACION

VARIABLE	COEFFICIENT	STD.ERROR	STD
Y-INTERCEPT	8.49775	OF COEFF	REG COEFF
Porcentaje 4	-0.05410	0.0289	-0.387
Prot 2 20	1.62418	0.8035	0.419

ECUACION DEL HIPERPLANO DE REGRESION:

COP 2 = 8.49775 + 1.6418 PROT 2 - 0.05410

Porcentaje

## SEGUNDO DIA - GRUPO 2 - EDAD SUPERIOR A 36 AÑOS

NUMERO DE CASOS ANALIZADOS 12

## ESTADISTICOS DE INTERES

VARIABLE NAME	MEAN	STANDARD DEVIATION	COEFFICIENT OF VARIATION
Porcentaje	39.7500	22.9114	0.576387
COP 2	14.0417	2.5830	0.183951
Na 2	132.2500	4.9749	0.037618
K 2	4.3083	0.3315	0.076955
Hemat 2	53.8333	4.3450	0.080712
Prot 2	5.8083	0.6529	0.112409
Edad	53.8333	10.9448	0.203308

VARIABLE NAME	SMALLEST VALUE	LARGEST VALUE
Porcentaje	20.0000	90.0000
COP 2	10.7000	17.7000
Na 2	124.0000	139.0000
K 2	3.8000	4.7000
Hemat 2	48.0000	62.0000
Prot 2	5.0000	6.9000
Edad	40.0000	75.0000

COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE R 0.6535

COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE R-SQUARE 0.4271

VARIABLES EN ECUACION

VARIABLE	COEFFICIENT	STD.ERROR	STD
Y-INTERCEPT		OF COEFF	COEFF
Na 2 8	-30.83103	0.1243	0.654
	0.33930		

ECUACION DEL HIPERPLANO DE REGRESION

COP 2 = - 30.83130 + 0.33930 NA 2

TERCER DIA - GRUPO 1 - EDAD MENOR DE 35 AÑOS

NUMERO DE CASOS ANALIZADOS 20

ESTADISTICOS DE INTERES

VARIABLE NAME	MEAN	STANDARD DEVIATION	COEFFICIENT OF VARIATION
Porcentaje	44.3500	20.7448	0.467751
COP 3	14.9150	3.5716	0.239461
Na 3	131.7000	3.5407	0.026885
K 3	4.2550	0.5135	0.120676
Hemat 3	48.7500	6.8662	0.140845
Prot 3	5.7000	0.7732	0.135656
Edad	24.4500	7.5357	0.308209

VARIABLE NAME	SMALLEST VALUE	LARGEST VALUE
Porcentaje	16.0000	85.0000
COP 3	8.3000	20.0000
Na 3	127.0000	142.0000
K 3	3.6000	5.5000
Hemat 3	32.0000	59.0000
Prot 3	4.0000	7.0000
Edad	8.0000	34.0000

COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE R 0.6769

COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE R-SQUARE 0.4582

VARIABLES EN ECUACION

VARIABLE	COEFFICIENT	STD.ERROR	STD REG
Y-INTERCEPT	-2.90754	OFF COEFF	COEFF
Prot 3 21	3.12676	0.8013	0.677

ECUACION DEL HIPERPLANO DE REGRESION

COP 3 = - 2.90754 + 3.12676 PROT 3

TERCER DIA GRUPO 2 EDAD MAYOR DE 36 AÑOS

NUMERO DE CASOS ANALIZADOS 14

ESTADISTICOS DE INTERES

VARIABLES NAME	MEAN	STANDARD DEVIATION	COEFFICIENT OF VARIATION
Porcentaje	41.9286	22.0889	0.526821
COP 3	13.4143	4.0069	0.298703
Na 3	131.0000	4.0192	0.030681
K 3	4.0500	0.3391	0.083732
Hemat 3	49.3571	5.2273	0.105907
Pror 3	5.0571	0.8916	0.176305
Edad	51.2143	12.2045	0.238303

VARIABLE NAME	SMALLEST VALUE	LARGEST VALUE
Porcentaje	20.0000	90.0000
COP 3	7.1000	18.0000
Na 3	122.0000	140.0000
K 3	3.6000	4.6000
Hemat 3	40.0000	57.0000
Prot 3	2.4000	6.0000
Edad	36.0000	75.0000

COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE R 0.5144

COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE R-SQUARE 0.2646

VARIABLES EN ECUACION

VARIABLE	COEFFICIENT	STD.ERROR	STD REG
Y-INTERCEP	1.72428	OFF COEFF	COEF
Prot 3 21	2.31558	1.1125	0.514

ECUACION DEL HIPERPLANO DE REGRESION

COP 3 = 1.72428 + 2.31158 PROT 3

## QUINTO DIA - GRUPO 1 - EDAD MENOR DE 35 AÑOS

NUMERO DE CASOS ANALIZADOS 23

## ESTADISTICOS DE INTERES

VARIABLE NAME	MEAN	STANDARD DEVIATION	COEFFICIENT OF VARIATION
Edad	24.0870	6.3167	0.262247
Porcentaje	45.7391	23.3301	0.510068
COP 5	15.9826	4.3591	0.272738
Na 5	133.3913	5.1587	0.038674
K 5	4.0391	0.5281	0.130738
Hemat 5	41.6087	7.3159	0.175825
Prot 5	6.0783	0.5648	0.092929

VARIABLE NAME	SMALLEST VALUE	LARGEST VALUE
Edad	9.0000	34.0000
Porcentaje	16.0000	90.0000
COP 5	7.0000	23.0000
Na 5	124.0000	145.0000
K 5	3.3000	5.2000
Hemat 5	18.0000	52.0000
Prot 5	4.5000	7.0000

COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE R 0.8132  
 COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE R-SQUARE 0.6613  
 VARIABLES EN ECUACION

VARIABLE	COEFFICIENT	STD ERROR	STD REG
Y-INTERCEPT	34.13113	OF ERROR	COEF
Porcentaje 4	-0.08953	0.0313	-0.479
K 5 16	-3.47930	1.3816	-0.421

DADO QUE ESTE CASO NO ENTRA EN LA ECUACION LA VARIABLE PROT, LA CUAL ES LA VARIABLE QUE MAS SE REPITE EN LOS DISTINTOS GRUPOS Y DIAS, Y PUDIENDOSE COMPROBAR QUE SU NIVEL DE INFLUENCIA SE ACERCA BASTANTE AL NIVEL EXIGIDO PARA LA ENTRADA EN EL ANALISIS, SE ESTUDIA EL MISMO CASO PERO SIN CONSIDERAR LA VARIABLE PORCENTAJE, OBTENIENDOSE:

COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE R 0.7693

COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE R-SQUARE 0.5918

VARIABLES EN ECUACION

VARIABLE	COEFFICIENT	STD.ERROR	STD REG
Y-INTERCEPT	21.36032	OF COEFF	COEFF
Prot 5 22	2.30585	1.2509	0.299
K 5 16	-4.80135	1.3381	-0.582

ECUACION DEL HIPERPLANO DE REGRESION

COP 5 = 2136032 + 2.30585 PROT 5 - 4.80135 K 5

## QUINTO DIA - GRUPO 2 - MAYOR DE 36 AÑOS

NUMERO DE CASOS 22

## ESTADISTICOS DE INTERES

VARIABLE NAME	MEAN	STANDARD DEVIATION	COEFFICIENT OF VARIATION
Edad	48.9091	10.9801	0.224500
Porcentaje	40.6818	18.6097	0.457446
COP 5	13.6136	2.8026	0.205867
Na 5	133.3636	3.3742	0.025301
Hemat 5	41.9091	4.4498	0.106178
Prot 5	5.7545	0.7089	0.123197
K 5	4.0364	0.3388	0.083944

VARIABLE	SMALLEST VALUE	LARGEST VALUE
Edad	36.0000	75.0000
Porcentaje	20.0000	90.0000
COP 5	7.5000	18.2000
Na 5	126.0000	139.0000
Hemat 5	34.0000	48.0000
Prot 5	4.2000	7.0000
K 5	3.4000	4.7000

COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE R 0.4935

COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE R-SQUARE 0.2435

VARIABLES EN ECUACION

VARIABLE	COEFFICIENT	STD.ERROR	STD REG
Y-INTERCEPT	30.08937	OF COEFF	COEFF
K 5 16	-4.08183	1.6087	-0.493

DECIMO DIA - GRUPO 1 - EDAD MENOR DE 35 AÑOS

NUMERO DE CASOS ANALIZADOS 21

ESTADISTICOS DE INTERES

VARIABLE NAME	MEAN	STANDARD DEVIATION	COEFFICIENT OF VARIATION
Porcentaje	44.1429	22.0755	0.500093
Edad	25.2857	6.3019	0.249229
COP 10	17.9143	3.0902	0.172499
Na 10	131.1905	4.2967	0.032752
K 10	4.1333	0.4293	0.103873
Hemat 10	41.6667	4.3856	0.105254
Prot 10	6.4119	0.4806	0.074954

VARIABLE	SMALLEST VALUE	LARGEST VALUE
Porcentaje	16.0000	85.0000
Edad	9.0000	34.0000
COP 10	12.0000	22.4000
Na 10	122.0000	142.0000
K 10	3.6000	5.000
Hemat 10	34.0000	52.0000
Prot 10	5.8000	7.2000

COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE R 0.7822

COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE R-SQUARE 0.6118

VARIABLES EN ECUACION

VARIABLE	COEFFICIENT	STD.ERROR	STD REG
Y_INTERCEPT	8.49604	OF COEFF	COEFF
NA 10 11	0.22482	0.1067	0.313
K 10 17	-4.85695	1.0674	-0.675

DADO QUE EN ESTE CASO NO ENTRA EN LA ECUACION LA VARIABLE PROT, LA CUAL ES LA VARIABLE QUE MAS SE REPITE EN LOS DISTINTOS GRUPOS Y DIAS, Y PUDIENDOSE COMPROBAR QUE SU NIVEL DE INFLUENCIA SE ACERCA BASTANTE AL NIVEL EXIGIDO PARA LA ENTRADA EN EL ANALISIS, SE ESTUDIA EL MISMO CASO PERO SIN CONSIDERAR LA VARIABLE Na, OBTENIENDOSE:

COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE R 0.7685

COEFICIENTE DE CORRELACION R-SQUARE 0.5906

VARIABLES EN ECUACION

VARIABLE	COEFFICIENT	STD ERROR	STD REG
Y-INTERCEPT	24.06865	OF COEFF	COEFF
K 10 17	-4.40984	1.1639	-0.613
Prot 10 23	1.88290	1.0397	0.293

ECUACION DEL HIPERPLANO DE REGRESION

$COP\ 10 = 24.06865 + 1.88290\ PROT\ 10 - 4.40984\ K\ 10$

DECIMO DIA - GRUPO 2 - EDAD MAYOR DE 36 AÑOS

NUMERO DE CASOS ANALIZADOS 22

ESTADISTICOS DE INTERES

VARIABLE NAME	MEAN	STANDARD DEVIATION	COEFFICIENT OF VARIATION
Porcentaje	40.6818	18.6097	0.457446
Edad	48.9091	10.9801	0.224500
COP 10	15.7455	2.8887	0.183462
Na 10	130.9091	5.2455	0.040070
K 10	4.2227	0.7064	0.167282
Hemat 10	40.3182	6.4171	0.159162
Prot 10	6.1091	0.6789	0.111125

VARIABLE	SMALLEST VALUE	LARGEST VALUE
Porcentaje	20.0000	90.0000
Edad	36.0000	75.0000
COP 10	9.1000	21.0000
Na 10	121.0000	139.0000
K 10	3.0000	6.0000
Hemat	32.0000	53.0000
Prot 10	5.0000	7.0000

COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE R 0.6403

COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE R-SQUARE 0.4100

VARIABLES EN ECUACION

VARIABLE	COEFFICIENT	STD ERROR	STD REG
Y-INTERCEPT	-4.50823	OF COEFF	COEFF
Porcentaje 4	0.06405	0.0298	0.413
Prot 10 23	2.88884	0.8161	0.679

ECUACION DEL HIPERPLANO DE REGRESION

COP 10 = -4.50823 + 2.88884 PROT 10 + 0.64405

PORCENTAJE

## COMPLEMENTO DEL INFORME.

A pesar de que en cada grupo y día se proporciona el hiperplano de regresión de la variable COP frente a las otras, según el análisis de regresión paso a paso, estas no pueden ser consideradas válidas como ecuación determinística dado que los coeficientes de correlación múltiple no son los adecuados.

Tratando de analizar esta situación, se observa que la variable PORCENTAJE es bastante influyente en el modelo, lo cual se comprueba haciendo un análisis de conglomerados por individuos teniendo en cuenta las variables anteriores. En dicho análisis, para cada día y grupo, se agrupan generalmente los pacientes con PORCENTAJE "pequeño" y por otra parte los pacientes con PORCENTAJE "grande". Vease por ejemplo, el análisis para el segundo día y grupo 2 (edad menor de 35 años), considerándose la distancia Euclídea estandarizada:

NUM.	/	4 2 4 1	3	1 1 2 4 1 3 2	4 2 4
PACIENTE	/	1 0 4 2 5 5 9 3 8	/	3 4 1 1 2 5 2 2	5 3 8
PORCENT.	/	4 4 4 6 2 8 8 8 9	/	3 3 1 4 3 3 3 2	6 2 6
		5 0 0 0 5 0 5 3 0		0 5 6 0 5 6 2 0	0 0 0
DISTANCIA/		* * * * *	* * * * *	* * * * *	* * *
0.000		I --- I I I I I I	/	I I I I I I I I	I I I
0.120		I I I I I I I I	/	I I I I -- I I	I I I
1.095		I I -- I I I I	/	I I I I I I I	I I I
1.146		-----I I I I I	/	I I I I I I I	I I I
1.227		I I I I I I I	/	---I I I I I	I I I
1.396		I I I I I I I	/	I I I ----- I	I I I
1.398		I I I I I I I	/	I I I -----	I I I
1.504		I I I I ---	/	I I I I	I I I
1.550		I I I I I	/	I I -----	I I I
1.633		I I I I I	/	I -----	I I I
1.680		----- I I I	/	I I	I I I
1.715		I I I I	/	-----	I I I
1.739		I I ---	/	I	I I I
1.803		----- I	/	I	I I I
1.881		-----		I	I I I

Por otra parte, para profundizar aún más en este problema, se puede comprobar debido a la variable PORCENTAJE, si se forman dos grupos de individuos como se indica en el gráfico anterior, tras realizar un contraste sobre igualdad de vector media de las variables anteriores (salvo el porcentaje), esta hipótesis se rechaza (PVALUE = 0.0000). Es decir, que debido a la variable PORCENTAJE se están estudiando dos poblaciones "distintas".

Esto puede significar que se debería tener en cuenta esta variable para agrupar pacientes en el estudio, además de la variable EDAD; lo cual provocaría mayor número de grupos y por lo tanto sería insuficiente el número de pacientes observados para poder hacer el análisis de cada grupo.

No obstante, se observa que en casi todas las ecuaciones de hiperplanos de regresión aparece la variable PROT, siempre con coeficiente de regresión positivo entre 1.5 y 3.5, lo cual puede indicar una relación positiva con la variable COP, en el sentido de crecimiento mutuo o decrecimiento.

DISCUSION.

- En 1861 Grahan menciona la fuerza ejercida por las sustancias coloides del plasma, noción precisada por Starling en 1986, quien estableció la relación entre la filtración y las diferentes presiones que intervienen a nivel de los capilares. (Starling 119, Tombs 121, Losowsky 122).
  
- De 1922 a 1924, Krought refiere la existencia de una ligazon entre la baja de la presión oncótica (PO) y ciertas formas de edema pulmonar, esta relación fué verificada experimentalmente algunos años mas tarde por otros autores (Henriksen 120, Tombs 121, Guyton 127, Rackow 128).
  
- La presión oncótica varía patológicamente en pacientes con hemoconcentración, hemodilución, hipoproteinemia y en todas las enfermedades donde

hay una alteración de la membrana capilar (como es el caso de los quemados) que permite la fuga de proteínas hacia el espacio intersticial (Muir 4, Evans 13, Goldman 20, Kirschbaum 29, Arturson 33).

- Existe una diferencia entre la PO tomada en posición de pie o acostada (Tonnesen 178, Tybaerg 183, Holm 184).
  
- La PO es función exponencial de la tasa de proteínas totales y la influencia predominante es la fracción Albúmina (Stein 89, Granger 143, Alexander 150).
  
- La PO varía según el volumen circulante y no depende solo del nº de proteínas que tiene el paciente, en esto se parece al Hematócrito (Belpaine 144, Schenck 146).
  
- Según diversos autores, la depresión de la síntesis

proteica en una lesión por quemadura dura 60 o más días (Tullis 164, Baxter 59, Blocker 60, Mason 63).

- La presión oncótica y las diferentes concentraciones de Albúmina tanto empíricamente como en laboratorio han sido medidas por diferentes autores (Landis 95, Anderson 68, Lundsgaard 76, Taylor 76).
  
- Los valores normales para cada paciente medidos por diferentes autores coinciden en las cifras pero no en el método de obtención (Pappenheimer 169, Gregor 180, Staverman 181, Morisette 197).
  
- Por su fórmula mas sencilla y rapidez de aplicación, la mas efectiva actualmente es la de Villalobos Galan,  $31,67 - 0,12 \times \text{Edad}$  (192,195,196).
  
- Igualmente, de los aparatos existentes para la

medida de la PO, el diseñado por este autor (196) es superior en fiabilidad, rapidez y sencillez de manejo a los otros existentes en el mercado (Rodriguez 202, Losowsky 201, Weil 198, Molina 191).

- En el paciente quemado la presión hidrostática capilar es probablemente baja durante el período inicial como resultado de una marcada hipovolemia manifestada por hemoconcentración y un cambio en la hemoglobina (Wilén 58, Guest 105).
  
- Algunos autores encuentran que los pulmones son mas resistentes que el tejido subcutáneo a la formación de edema cuando la PO disminuye (Guyton 172), pero otros no, como Willians(160) y Schroeck (200).
  
- La presencia de edema periférico en zonas no quemadas se explica por el incremento de la permeabilidad capilar y la bajada de la PO (Alexander 131, Granger 143, Rackow 128).

- El desarrollo del edema post-quemadura durante los primeros días se refleja en el cambio de la masa corporal, este fué máximo entre los días 20 y 50 y retorna paulatinamente a los valores prequemadura. En esto coincidimos con otros autores como Granger (137), Golden (155) etc.
  
- Queremos significar nuestra preferencia del uso de Albúmina sobre plasma al tener mayor poder oncótico con menor volumen y sobrecargar así menos el árbol vascular en la etapa de reabsorción de edema post-quemadura, en esto coincidimos con autores como (Teppo 117, Rackow 128, Suarez 134, Schwartzkopff 138). Etc.
  
- Igualmente puesto que el fibrinógeno siempre aumenta en los pacientes quemados, con la administración de Albúmina no lo aumentaremos, hecho que ocurriría en el caso de administrar plasma (Hinshaw 103, Fox 108, Weaver 136).

- Arturson (116), no encuentra relación directa entre la bajada de la PO y el aumento de la mortalidad, pero si encontró que todos los pacientes que murieron en su estudio tenían la PO permanentemente bajos, coinciden en esto también otros autores como Weil 129, Ladegaard 133, First 147 etc.
  
- En nuestro trabajo hemos encontrado correlación entre valores bajos de la PO y mortalidad en consonancia con otros autores como Morisette (197), Larson (177) y Tonnesen (178).

### CONCLUSIONES

- 1- Existe una fuerte relación entre el nivel proteico y la Pcop, y esa relación es positiva en el sentido de crecimiento mutuo, lo cual nos indica que si hasta la fecha para el tratamiento de reposición solo se tenía en cuenta el nivel proteico, a partir de ahora la Pcop es una importante variable a tener en cuenta hasta que el paciente sintetice proteínas por si mismo.
  
- 2- Si con el aumento del nivel proteico, aumenta la Pcop y por lo tanto hay un mejor nivel del proceso, es conveniente tratar de mejorar el nivel de la Pcop aunque no se pueda establecer una correlación exacta entre el aporte de Albúmina y la subida de la presión oncótica. La relación es exclusivamente cualitativa (aunque la evolución clínica nos evidencia una mejoría evidente del paciente).

- 3- Aunque desde un punto de vista subjetivo se evidencia una mejoría clínica con el aporte masivo de Albúmina, encontramos que el análisis estadístico nos confirma esta hipótesis, aún sin llegar a ser cuantitativamente exacta.
  
- 4- No se ha podido demostrar matemáticamente que el aporte de Albúmina antes de 72 horas sea útil en el sentido de que no salga al tercer espacio, porque ello significaría que a estos pacientes se les habría tratado de forma experimental; nuestra impresión clínica fue que aportando Albúmina desde el primer momento pero en pequeñas cantidades, el paciente mejoraba clínicamente, lo cual se contradice con las formulas que preconizan no inyectar coloides las primeras 48 horas.
  
- 5- La PO debe ser un parámetro mas a tener en cuenta en la evaluación del tratamiento del paciente quemado; hasta ahora, posiblemente, no era utilizada al ser complicada de medir por los antiguos métodos, pero

con la aparición de los osmómetros electrónicos esto ha dejado de ser una dificultad.

- 6- Si en la etapa de reposición se aportan líquidos en exceso, se producirá una hemodilución, y si nos quedamos cortos en su administración se dará lugar a una hemoconcentración; para medir éstos aparte del hematócrito, tenemos un parámetro mas cual es la presión oncótica, pues en caso de hemoconcentración, estará aumentada anormalmente debido a la perdida proteica que ocurre en la quemadura.
  
- 7- La PO consiguió elevarse en los pacientes estudiados de una manera mas rápida con albúmina que con plasma.
  
- 8- La administración de albúmina consiguió una elevación de la PO con un menor volumen inyectado, con la ventaja de no sobrecargar mas el espacio vascular.

9- No encontramos relación directa entre la PO y todas las variables normales de un paciente excepto el % de quemadura, Na, K, cantidad de proteínas, hematócrito y edad. En nuestro estudio estadístico estas variables fueron las únicas que evidenciaron relación con la PO.

10- Los pacientes de este estudio no mostraron signos clínicos ni radiológicos de problemas pulmonares durante la fase de reposición, aun con una PO baja, pensamos existen dos razones para ello:

a) Que la autoregulación del volumen de líquido intersticial previene el edema intersticial en los pulmones.

b) Que los pacientes tuvieran un edema intersticial pulmonar no detectado.

11- Los pacientes que fallecieron mantuvieron una PO

baja y nunca la recuperaron; ni siquiera les subió significativamente durante los días del tratamiento; en cambio aquellos en quienes PO les iba subiendo paulatinamente fueron curados a la larga. Esta impresión clínica fue muy significativa para nosotros.

- 12- Nuestra conclusión final es que se debe aportar albúmina en pequeñas cantidades y siempre midiendo la PO, para tener la seguridad de que esta albúmina permanece en el espacio vascular y no escapa al intersticio. Durante nuestra observación clínica vimos que si tras el aporte de albúmina en las primeras 48 horas no aumentaba la PO, ésta escapaba posiblemente hacia el espacio intersticial; en este supuesto, la suspendíamos algunas horas y volvíamos a restaurar esta terapia cuando tras un aporte mínimo de albúmina, la PO, subía al menos un punto.

BIBLIOGRAFIA

1- Vander Elst.E.:

Historical aspects of the treatment of burns.In  
Lorthoior.J.(ed):Physiopathology and treatment of burns.  
Brusells.Presse Académiques Européennes. pp 1-23.1964.

2- Harkins,H.N.:

The treatment of burns.

Sprinfield.Illinois.Charles C.Thomas.1942.

3- Monsaigeon,A.:

Les Brules:Etudes Phisiopathologiques et Therapeutiques.

París,Masson e Cie. 1963.

4- Muir,I.F.K.,and Barclay.T.L.:

Burns and Their Treatment.

Chicago.Year Book Medical Publishers. Inc.,1962.

5- Pack,G.T.,and Davis,A.H.:

Burns.

Philadelphia.J.B.Lippincott Company.1930.

6- Sevitt, S.:

Burns. Pathology and Therapeutic Applications.

London. Butterworth and Company Ltd. 1957.

7- Skoog, T.:

The surgical Treatment of Burns.

Stockholm. Almqvist and Wiksells. 1963.

8- Cockshott, W.P.:

The history of The Treatment of Burns.

Surg. Gynec. and Obst. 102:116, 1956.

9- Shedd, D.P.:

Historical Landmarks in the treatment of burns.

Surgery, 43:1024. 1958.

10- Curtis P. Artz, Jhon A. Moncrief, Basil A. Pruitt.:

Burns A Team Approach. Capt. I, pag 1-10.

W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1979.

11- Padgett, E.C.:

Skin Grafting.

Springfield. Illinois. Charles C. Thomas. 1942.

12-Underhill,F.P.:

The significanse of anhydremia in extensive surface burns.

J.A.M.A., 95:852, 1930.

13-Evans,E.I.:

Management of early the Severely burned Patient.

Surg.Gynec.Obstet. 94:273, 1952.

14-Artz,C.P.:

Research in Burns.

Philadelphia,F.A. Davis Company. 1962.

15-Allgower,M. and Seigrist,J.:

Verbrenmugen.

Springer-Verlag. Berlin. 1957.

16-Simon M. Kirschbaum.:

Tratamiento integral de las quemaduras.

Pag 1-7, Salvat Editores S.A. Barcelona.

1968.

17-Holubeck, K., and Karfick, V.:

Chirurgické Leceňi Popalenin.

Praha. Statni Zdravotnicke Nakladatelstvi.

1956.

18-Artz, C.P.:

The Shiners Burn Institute at Galveston.

Bull. Am. Coll. Surg. 50:93.

1965.

19-Haynes, B.W., Jr., et al.:

Bahama International Conference on Burns.

Philadelphia. Dorrance and Company.

1964.

20-Goldman, L, and Gardner, R.E. (eds.):

Burns: A Symposium.

Springfield, Illinois, Charles C. Thomas.

1965.

21-Order, S.E., and Moncrief, J.A.:

The Burn Wound.

Springfield, Illinois.

Charles C. Thomas.

1965.

22-Gomar Guarner F.:

Aspectos fisiopatológicos y clínicos del shock traumático y tratamiento de urgencia de la hipovolemia del shockado.

II ponencia al IV congreso de la S.E. de C. Ortopédica y traumatología.

Editado por Laboratorios Hubber, S.A. Barcelona.

1977.

23-Artz - Moncrief.:

"Tratado de quemaduras". 2ª Edición.

Editorial Interamericana. Pag. 116-125.

1972.

24-Moritz, A.R. y Henriques, F.C. Jr.:

Studies of Thermal injury; The relative importance of time and Surface Temperature in the causation of cutaneous

burns.

Am.J.Patth.,23:695. 1947.

25-Fox,C.L.,Lasker,S.E. y Winfield,J.M.:

Relative back of efficacy of fluid Theraphy:Comparison of  
flash burns and scalds in Monkeys.

Am.J.Surg., 99:690.

1960.

26-Pruitt,B.A.,Jr.,et al.:

Hemodinamics in the early postburn patient.

U.S. Army Institute of Surgical Research Annual Progress  
Report.

1970.

27-Baxter,C.R.:

Fluid volume and electrolyte changes in the early post-  
burn period.

Clin. Plast. Surg. 1:693. Oct.

1874.

28-Arturson,G.:

El Shock por Quemaduras.

Triangulo. Vol.13,nº 3, pag 105-116.

1974.

29-Simón M.Kirschbaum.:

Tratamiento Integral de las Quemaduras.

Pag 62-67.

Salvat Editores S.A. Barcelona.

1968.

30-Arturson,G.:

Pathophysiological aspects of the burn Syndrome:With  
Special reference to liver injury and alterations of  
capillary permeability.

Acta Chir.Scand.(Suppl.) 274:1.

1961.

31-Hayashi,H.,et al.:

Endogenous permeability factors and their inhibitions  
affecting vascular permeability in cutaneous Arthus  
reactions and thermal injury.

Br.J.Exper.Pathol.45:4,419.

1964.

32-Zawacki,B.E.:

Reversal of capillary stasis and prevention of necrosis  
in burns.

Ann.Surg. 180:98.

1974.

33-Arturson,G.:

Quantitative changes in capillary filtration,diffusion  
and permeability in experimental burns.

In Wallace,A.B. (ed.):Research in burns.Edinburgh,E and  
S.

Livingstone.

1966.

34-Czaja,A.J.,et al.:

Acute liver disease after cutaneous thermal injury.

J.Trauma. 15:887.

1985.

35-Asch,M.J.,et al.:

Systemic and pulmonary hemodynamic changes accompanying  
thermal injury.

Ann.Surg. 178:218-226. 1983.

36-Arturson, G.:

Pathophysiological aspects of the burn syndrome.

Acta Chir.Scand.Suppl. 274:1.

1981.

37-Brand, E.D., Cowgill, R., and Lefer, A.M.:

Futher characterization of a myocardial depresant factor present in hemorrhagic shock.

J.Truma 9:216-226.

1989.

38-Baxter, C.R., Crenshaw, C.A, Naschke, M.D., and Shires, G.T.:

Excretion of serotonin metabolites following thermal injury.

Surg Forum 14:61.79.

1973.

39-Laing, J.E., and Barton, G.M.G.:

Serum enzyme levels in burn patients. In Wallace, A.B. (ed):  
Research in Burns.

Edinburgh, E and S. Livingstone.

1966.

40-Levine.O.R.,Mellins,R.Senior,R.M. and Hisman.A.P.:  
The application of Starling law of capillary exchange to  
the Lungs.

J.Clin.Invest., 46:934-944.

1967.

41-Cook,W.A.,Baxter,C.R. and Ferrel,J.M.,Jr.:

Pulmonary circulation after dermal burns.

Vasc. Surg. 2:1.

1968.

42-Baxter,C.R.,De Cosse,J.J.,Green,N.L. and Kennedy,C.R.:

Pulmonary function following thermal trauma-hypoxia.

Bi. Annual Report, Surgical Research Units, U.S. Army.

1959.

43-Curtis P.Artz, Jhon A.Moncrief, Basil A.Pruitt.

Burns A Team Approach.

W.B. Saunders Company. Philadelphia.

1979.

44-Barre, J.W, et Al.:

The Pattern of aldosterone and cortisone blood levels in thermal burn patients.

J.Trauma 14:605.

1984.

45-Shirley, H.H. Jr., Wolgram, C.G., Wasserman, K. and Mayerson, H.S.:

Capillary Permeability to macromolecules stretched fore phenomenors.

Amer.Physiol. 190:189-193.

1957.

46-Artz-Moncrief.:

Tratado de Quemaduras.

2ª Edición Editorial Interamericana.

1972.

47-Landis, E.M. and Papenheimer, J.R.:

Exchanges of substances through the capillary walls.

In Handbook of Physiology, Sect 2. Circulation Vol.2.

Amer Physiol.Soc.Baltimore. Willians and Wilkins:

961-1034. 1.963.

48-Monafo, W.W.:

The treatment of burns: Principles and practice.

St. Louis, W.H. Gren, Inc.

1981.

49-Baxter, C.R.:

Early resuscitation of patients with burns.

In Welch, C.E. (ed): Advances in Surgery. vol 4.

Chicago, Year Book Medical Publishers.

1970.

50. Lundvall, J., Mellander, S. and Westline, H.:

Dynamics of fluid transfer between the intra and extravascular compartments during exercise.

Acta Physiol. Scand. 80:31A-32A.

1970.

51-Baxter, C.R.:

The response to initial fluid and electrolyte therapy of burn shock.

In Lynch, J.B., and Lewis, S.R. (eds.): Symposium on the treatment of burns. Vol. 5. St. Louis, C.V. Mosby Co., pag

42. 1. 1973.

52-Moss,G.S. and Saletta,J.:

Traumatic shock in man.

New England.J.Med. 290. 724-725.

1984.

53-Dikshit,K.,Vyden,J.R.,and Forester,J.S.:

Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction.

New Engl.J.Med., 288:1087-1089.

1983.

54-Carey,J.S.:

Physiological hemodilution:Interrelationships between hemodynamics and blood volume after acute blood loss.

Ann.Surg.,1978:87-93.

1986.

55-Awan,H.J.C., Ganz,W., Forrester,J.S., Marcus,H., Diamond,G. and Chonetted,D.:

Catetherisation of the heart in man with use of a flow directed balloon-tipped catheter.

New England.J.Med. 283:447-451.

1979.

56-Baxter,C.R.,Cook,W.A.,and Shires,G.T.:

Serum myocardial depressant factor of burn shock.

Surg.Forum 17:1.

1966.

57-Baxter,C.R. et Al:

A circulating myocardial depressant factor in burn shock.  
Proceeding of the Third International Congress for  
Research in Burns,Prague,September 1970.

In Matter,P.,Barclay,T.L.,and Konickova,Z.(eds.):Research  
in Burns,Berna.

1971.

58-Wilen,S.,Rubin,J. and Lyons,H.:

Vascular leakage of protein in non cardiac and cardiac  
pulmonary edema.

Circulation,52,Suppl.11:130.

1989.

59- Baxter, C.R. and Shires, G.T.:

Physiological response to crystalloid resuscitation of severe burns.

Ann.N.Y. Acad.Sci., 150:874.

1968.

60-Blocker T.G., Lewis S.R., Lynch J.B.:

The use of blood in burns.

Body fluid replacement in the surgical patient, pag 85-91.

Editorial Grung and Stratton. New York.

1970.

61-Davies, J.W.L.:

Blood volume changes in patients with burns treated with either colloid or saline solutions.

Clin.Sci, 26:429,

1989.

62-Moyer, C.A., Margraf, H.W., and Monafó W.W., Jr.:

Burn shock and extravascular sodium deficiency-treatment with Ringer Solution with Lactate.

Arch.Surg. 90:799.

1975.

63-Mason,A.D.,Jr.,Pruitt,B.A.,and Moncrief,J.A.:

Hemodynamic changes in the early postburn period:The influence of fluid administration and a vasodilator.

J.Trauma 11:36,

1981.

64-Baxter,C.R.:

Crystalloid resuscitation of burn shock.

In Stone,H., and Polk,H.A. (eds.):Contemporary burn management, Boston, Little,Brown and Co.

1971.

65-Karnovsky,M.J.:

The ultrastructural basis of transcapillary exchanges.

J.Gen.Physiol., 52:641.

1988.

66-Protasio da Luz,L.,Shubin.H.,Weil,M.H.,Jacobson,L.,and Stein.:

Pulmonary edema related to changes in colloid and pulmonary wedge pressure.

Circulation,51:350-356.

1990.

67-Robin, E.D., Cross, C.E., and Zelis, R.:

Pulmonary edema.

New Engl. J. Med. 288:292-304.

1983.

68-Anderson, R.R., Holliday R.L.:

Documentación de la permeabilidad capilar pulmonar en el síndrome del distrés respiratorio del adulto que acompaña a la sepsis humana.

American Review of Respiratory Disease, vol 119.

1989.

69-Lundsgaard-Hansen.:

Emprego clínico das solucoes de albúmina, de coloides artificiais e de electrolitos.

Med. et Hyg., Nº 1008, Abril.

1988.

70-Birke, G., Liljedhl, S., Plantin, O., and Others.

Studies on burns.

Acta Chir. Scand. 134:24.

1988.

71-Arturson, G., and Jonsson, C.E.:

Effects of indomethacin on the transcapillary leakage of macromolecules and the efflux of prostaglandins in the paw Lymph following experimental scalding injury.

Upsala J. Med. Sci. 78:181.

1983.

72-Baxter, C.R.:

Present concepts in the management of major electrical injury.

Surg. Clin. N. Amer. 50:1041.

1970.

73-Moncrief, J.A.:

Effect of various fluid regimens and pharmacologic agents on the circulatory hemodynamics of the immediate post-burn period. Ann. Surg. 164:723.

1966.

74-Monafo, W.W.:

Hypertonic sodium solutions for the treatment of burn shock.

In Polk, H.C. Jr., and Stone, H.H.: Contemporary Burn

Management. Boston, Little, Brown and Company, pag 33-42.  
1981.

75-Staub, C.N.:

Pathogenesis of pulmonary edema.  
American Review of Respiratory Disease, vol 109.  
1984.

76-Taylor, A.E., and Granger, D.N.:

A model of protein and fluid exchange between plasma and  
interstitium. Proc. of Workshop on Albumin.  
Edited by J.T. Sgouris and A. Rene. P. 93. Washington  
D.C.: U.S. Government printing office.  
1988.

77-More, F.D.:

Burns. En Warren, R.: Surgery.  
Philadelphia, W.B. Saunders Company.  
1963.

78-Monafo, W.W.:

The treatment of burn shock by the intravenous and oral  
administration of hypertonic Lactated Saline Solution.

J.Trauma 10:575.

1970.

79-Moylan, J.A., Jr., Reckler, J.M., and Mason, A.D.:

Resuscitation with lactate saline in thermal injury.

Am.J.Surg. 125:580.

1973.

80-Evans, E.I., Purnell, O.J., Robinett, P.W., Batchelor, A., and  
Martin, M.:

Fluid and electrolyte requirements in severe burns.

Ann.Surg. 135:804.

1952.

81-Moncrief, J.A.:

The effects of various fluid regimes and pharmacologic  
agents on the circulatory hemodynamics of the immediate  
post-burn period.

Ann.Surg., 164:723.

1966.

82-Monafo, W.W.:

Hypertonic balanced saline solutions in the treatment of

burn shock.

Body Fluid Replacement in the Surgical Patient. Pag 237-245.

Editorial Grung and Stratton. New York.  
1970.

83-Peaston M.T.:

Use of electrolytes in severe burns.

Body Fluid Replacement in the surgical patient. Pag 229-235.

Editorial Grung and Stratton. New York.  
1970.

84-Baxter, C.R.:

Crystalloid resuscitation of burn shock.

In: Contemporary burn management. Edited by M.C. Polk, Jr., and H.H. Stone. P. 7. Boston: Little, Brown and Co.

1979.

85-Pruitt, B.A., Jr., et al.:

Hemodynamics changes in the early postburn patient:

The influence of fluid administration and of a vasodilator (hydralazine). J. Trauma 11:36. 1.971.



86-Swan H.J.C., Ganz W.:

Catheterization of the heart in man with the use of a flow directed ballon tipped catheter.

N.Engl.J.Med., 283-447.

1983.

87-Mailloux L.U., Onesti G., Kim K.:

Renal Effects of macromolecular substances.

Body Fluid replacement in the surgical patient. Pag 170-179.

Editorial Grung and Stratton. New York.

1970.

88-Sladen, A.:

Terapia del síndrome de pulmon en shock.

J.Thorac Cardiovasc.Surg 71. 800,306.

1989.

89-Stein, L., Beraud, J.J., Morissette, M., Luz, P., Weil, M.M., and shubin, H.

Pulmonary edema during volume infusión.

Circulation, 52:483-489.

1985.

90-Haynes, B.W., and Neil E. Hutcher.:

The use of Dextran in severe burns.

Body Fluid replacement in the surgical patient. Pag 149-151.

Editorial Grune and Stratton. New York.  
1970.

91-Shu Chien, Shunichi Usami, and Magnus I. Gregersen.:

Effects of plasma expanders on blood viscosity.

Body fluid replacement in the surgical Patient, Pag 138-148.

Editorial Grune and Stratton. New York.  
1970.

92-Alexander B.:

Recent studies on plasma colloid substitutes: Their effects on coagulation and hemostasis.

Body fluid replacement in the surgical patient. Pag 157-169.

Editorial Grune and Stratton. New York.  
1970.

93-Sgouris, J.T. and Dorsey, H.W.:

Survey of the use of plasma expanders in the United States.

Proc. of Workshop on Albumin.

Edited by J.T. Sgouris and A. Rene. Pag. 137. Washington D.C. U.S.

Government Printing Office.

1985.

94-Hoye, R.C. and Ketcham, A.S.:

Shifts in body fluids during radical surgery.

Cancer, 20:1827.

1987.

95-Landis, E.M., and Pappenheimer, J.R.:

Exchange of substances through capillary walls.

In: Handbook of Physiology. Vol. II, Ch. 2, pag 961.

Washington, D.C.: American Physiology Society.

1973.

96-Siegel, Jhon, Goldwyn M.,:

Hemodynamic alterations following massive fluid replacement in man.

Body fluid replacement in the surgical patient. Pag 10-31.

Editorial Grune and Stratton. New York.

1970.

97-Stein, L., Beraud, J.J., Cavanilles, J., Luz, P., Weill, M.H.  
and Shubin, H.:

Pulmonary edema during fluid infusión in the absence of  
heart failure.

J. Amer. Med. Ass. 229:65-70.

1987.

98-Stein, L., Beraud, J.J., Morisette, M.:

Pulmonary edema during volume infusión.

Circulación 52:483-489.

1985.

99-Ham, T.H., Shen, S.C., Fleming, E.M.:

Studies on the destrucción of red blood cells.

Blood 3:373.

1988.

100-Mollison P.L.:

Blood transfusión in clinical Medicine.

Sixth Edition, Blackwell Scientific Publications, Pag 122-125.

London 1989.

101-Topley, E., Moe, D., and Jackson, D.:

The clinical control of red cell loss in burns.

J. Clin. Path. 10:1.

1958.

102-Gilmore, J.P., and Fozzard, H.A.:

Mechanism of acute erythrocyte loss following burns.

Amer. J. Physiol. 198:487.

1980.

103-Hinshaw, J.R.:

Early changes in the depth of burns.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 150(3):469.

1988.

104-Artz, C.P., and Moncrief, J.A.:

The treatment of Burn.

2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders.

1969.

105-Guest, M.M., Bond, T.P., and Derrick, J.R.:

Release on Thromboplastin after thermal injury.

Ann.N.Y. Acad.Sci.

150 (3): 469.

1988.

106-Cotran, and Remensnyder, J.P.:

The Structural basis of increased vascular permeability after graded Thermal injury, light and electron microscopic studies.

Ann.N.Y. Acad.Sci. 150 (3):469.

1986.

107-Blocker, T.G., Lewis S.R., Lynch J.B.:

The use of blood in burns.

Body fluid replacement in the surgical patient. pag 106-109.

Editorial Grung and Stratton. New York.

1970.

108-Fox, C.L., Lasker, S.E., Winfield, J.M.:

Observations on the effect of blood, plasma and sodium salt solutions in the treatment of extensive burns.

Amer.J.Surg. 89:730-739.

1965.

109-Mysore,S.M.,Bates R.G.,Hiller J.M.:

Measurement of sodium in albumin solutions with Ion-selective electrodes.

Clin.Chem. 24/4. 580-584.

1989.

110-Pedersen E.B.:

Effect of antihypertensive treatment on urinary albumin excretion,glomerular filtration rate and renal plasma flow in patients with essential hipertensión.

Scand.J.Clin.Lab.Invest. vol 36.

1986.

111-Rotellar.E.:

Trastornos electrolíticos mas frecuentes.

Capt.V III pag.113-121.

Editorial Jims. Barcelona.

1982.

112-Artz, P., Filler, R.M.:

Nutrition in burned patients.

Body fluid replacement in the surgical patient. Pag 348-351.

Editorial Grung and Stratton. New York.

1970.

113-Tschirren and P.Lundsgaard Hansen.:

The use of fluid gelatin in the surgical patient.

Body fluid replacement in the surgical patient. Pag 125-135.

Editorial Grune and Stratton. New York.

1970.

114-G.Peserean, J.Migne, P.Picard, P.Radiguet de la Bastaie.:

The use of a balanced fluid gelatin for fluid replacement.

Body fluid replacement in the surgical patient.pag 115-124.

Editorial Grung and Stratton. New York.

1970.

115-Peaston, M.J.T.:

Modification of the early metabolic response to trauma by  
adaptive calorie-nitrogen feeding.

Brit.J.Clin.Pract. 23:11-14.

1989.

116-Arturson G.:

El Shock por quemaduras.

Triangulo vol 13., nº 3.

1974.

117-Teppo, A.M.:

Immunoturbidimetry of Albumin and Immunoglobulin G in  
Urine.

Clin.Chem. 28/6. 1359-1361.

1982.

118-Jakolsen et al.:

Altered plasma drug binding in cancer. Role of Alpha-L  
Acid Glicoprotein and Albumin. Clinic.Pharmacol.and  
Therapeutics.

Vol 32, nº 3, 295.

1989.

119-Starling.E.H.:

On the absorption of fluid from the connective tissue spaces.

J.Physiol.(Lond). 19:312-326.

1896.

120-Henriksen J.H. et al.:

Increased transvascular escape rate and Lymph drainage of albumin in pigs during intravenous diuretic medication. Relations to treatment in man and transport mechanism.

Clin.Lab.Investig.vol 42,nº 5,423.

1982.

121-Tombs,M.P. and Peacocke,A.R.:

The osmotic pressure of biological macromolecules.

Clarendon Press.Oxford. 1-140.

1984.

122-Losowsky.M.S.,Alltree,E.M. and Atkinson.M.:

Plasma colloid osmotic pressure and its relation to protein fractions.

Clin.Sci, 22:249-257.

1987.

123-Kurano Y et al.:

Classification and Identification of drug binding sites on human serum albumin by using its esterase-like activities. Jour.Pharmacobio-Dynamics Vol 5, nº 4,5-50. 1987.

124-Wilting J.M.,Kremer et al.:

The Kinetics of the binding of warfarin to human serum albumin.

Biochim.Biophys.Acta 707 (1), 96.

1987.

125-Sverker Ljunhall,Hans Hedstrand.:

Calcium,Phosphate and albumin in serum.

Acta Med Scand. 201:23-30.

1987.

126-Pennell R.B.:

Human albumin containing preparation for maintenance of expansion of blood volume.

Le Sang en anesthesie et en reanimation. pp 571-582.

Journéé d' E.P.U. d'anesthesie et de reanimation.C.H.U.

Pitié-Salpetiere Librarie Arnette.Edit.París.

1976.

127-Guyton, A.C. and Lindsey, A.W.:

Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema.

Circulat. Res., 7:649-657.

1959.

128-Rackow, E.C., Fein, I.A. and Leppo, J.:

Colloid osmotic pressure as a prognostic indication of pulmonary edema and mortality in the critically.

Chest. 72:709-713.

1977.

129-Weill, M.H. and Carlson, R.W.:

Colloid osmotic pressure and pulmonary edema.

Chest. 72:692-693.

1977.

130-Mac Carthy, J., Previtt, R.M. and Wood, L.D.H.:

Relative importance of vascular hydrostatic and oncotic pressure in treating low pressure pulmonary edema

(abstracts). Amer. Thorac. Soc., May:155.

1988.

131-Alexander, M.R.; Ambre, J.J.:

Jama, vol 241, n<sup>o</sup>23, June 8.

1986.

132-Willen F. Van der Giesen et al.:

New aspects of free drug concentration determination in human serum with equilibrium dialysis.

Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. 4 (6), 417.

1982.

133-Ladegaard-Petersen, J.H.:

Measurement of colloid osmotic pressure in patients.

Scand. J. Clin. Lab. Invest, 20:79-87.

1967.

134-Suarez, M.:

Seroalbumina humana concentrada en el tratamiento del síndrome nefrótico.

Revista Española de Pediatría.

Tomo XVIII, n<sup>o</sup> 105, Junio 1972.

135-Larrea, J.L.; Nuñez, L. y otros:

Uso de albumina humana y dextrano-70 en la circulación extracorpórea. Funcionalismo plaquetario post-operatorio. Medicina Clinica nº 1, vol 75. 1988.

136-Weaver D.W.; Ledgerwood A.M.:

Pulmonary effects of albumin resuscitation for severe hypovolemic shock. Arch Surg-Vol 113, Abril 1989.

137-Granger Neil D.; Gabel J.C.; Drake R.E.; Taylor A.:

Physiologic basis for the clinical use of albumin solutions. Surgery, Gynecology and Obstetrics. January, Vol 146. 1988.

138-Schwartzkoff W., Hildegard H.:

Physiological aspects of the role of human albumin in the treatment of chronic and acute blood loss. Develop. Biol. Standard 48. pag 7-30. 1981.

139-Robin,E.D.; Carey,L.C.; Grenvick,A.; Glauser,F. and Claudio,R.:

Capillary leak syndrome with pulmonary edema.

Arch.Int.Med. 130:66-71. Julio.

1972.

140-Gaar,K.A.;Taylor,A.E.;Owens,L.J. and Guy,A.C.:

Effects of capillary pressure and plasma protein on development of pulmonary edema.

Amer.J.Physiol.213:79-82.

1987.

141-Starling y Col. Evans.:

Principios de fisiología humana.

Aguilar S.A. de ediciones. Madrid.

1952.

142-Landis,E.M.:

Capillary pressure and capillary permeability.

Physiol.Rev. 14:404-481.

1934.

143-Ganong,W.F.:

Manuel de fisiología Medica 5ª edición. Editorial el Manual Moderno S.A. Mexico D.F.  
1976.

144-Belpaine F.M. et al.:

Binding of Beta-Adrenoreceptor blocking drugs to human serum albumin, to alpha-1-acid glycoprotein and to human serum.

Europ. Journ. Clin. Pharmacol. Vol 22, nº 252.

1982.

145-Peterslund N. et al.:

Lignor: Serum quotients of Ig G and albumin in patients with meningism, meningitis and multiple sclerosis.

Acta Neurologica Scandinavica. Vol 66, nº 1, 25.

1986.

146-Schenck H. Von.:

Improved continuous-flow determination of albumin with broncresol green. Cli. Chem. 28 (6), 1408.

1987.

147-First M.R.; Sloan D.E.; Pesce J.A.:

Albumin excretion by the Kidney: The effects of volume expansion.

J. Lab. Clin. Med. Vol. 89, no 1.

1987.

148-Prather, J.W.; Gaar, K.A. and Guyton, A.C.:

Direct continuous recording of plasma colloid osmotic pressure of whole blood.

J. Appl. Physiol. 24:602-605.

1975.

149-Howland, W.S., Schweizer, O., and Sould, P.:

Fibrinogen and albumin deficiencies associated with packed red blood cell transfusions.

Anesth. Analg., 54:89.

1985.

150-Alexander M.R.:

Therapeutic use of Albumina: 2.

Brief Report Jama, Vol 247, no 6, 831, February 12.

1986.

151-Ballabriga, A.; Escriu, J.M. y otros.:

Empleo de Albumina humana concertada en prematuros.

Revista Española de Pediatría. nº 101, Marzo.

1983.

152-Tankersley D.L.:

Quantitation of monomeric and non-monomeric forms of albumin.

Develop. Biol. Standard. 48. Pag 113-121.

1989.

153-Rousseaux J., Debeaumont D., Schar A.:

Bisalbumineis au cours des pancreatites: Modifications structurales de la serumalbumine humaine par les enzymes proteolytiques du pancreas. Clinica. Chimica. Acta, 71, 35-46.

1986.

154-Golden M.H., Waterlow J.C., Picon, D.:

Protein turnover, synthesis and break-down before and after recovery from protein-energy malnutrition.

Clin. Sci. Mol. Med. 53:473-77.

1987.

155-Golden,M.H.,Goldes B.E.,Jackson,A.A.:

Albumin and nutritional edema.

The Lancet, January 19.

1980.

156-Fernandez Recuero,L.,Sierra Ruiz E.:

La seroalbumina humana en la cirrosis hepatica.

Anales de Medicina y Cirugia.Año XXXVIII,Enero-Febrero.

nº 169. 1972.

157-Zilg,H.,Schneider,H.,and Seiler F.R.:

Molecular aspects of albumin functions indications for its use in plasma substitution.

Symposium on the standardización of albumin,plasma substitutes and Plasmapheresis,Geneva 1980,

Develop. Biol.Standard. 48 pp.31-42.

1981.

158-Quast,U. and Welge-Lüssen,U.:

Adverse reactions in conetion with albumin and other plasma substitutes. Develop.Biol.Standard. 48,129-140.

1986.

159-Ladegaard-Pedersen H.J.:

Postoperative changes in blood volume and colloid osmotic pressure.

Acta Chir.Scand.,135:95.

1981.

160-Willian,S.Howland.,Schweizer,O.,Ragasa,J.:

Colloid oncotic pressure and levels of albumin and total protein during major surgical procedures.

Surgery,Gynecology and Obstetrics. Vol 143,pag 592-596,Octubre.1986.

161-Bacardi Noguera,R.;Vargas Moyano T.:

Resultados obtenidos con albumina humana en el tratamiento de las cirrosis hepaticas.

Medicina Clínica, Tomo XXXVIII,nº2,Febrero.

1982.

162-Viberti G.C. et al.:

Urinary excretion of albumin in normal man:The effect of water loading.

Scand.Journ.Clin.Lab.Investigation. Vol 42,nº 2,147,

1982.

163-Szwed, J.J., Kleit, S.A. and Hamburger, J.J.:

Effects of furosemide and chlorothiazide on the thoracic duct Lymph flow in the dog. J.Lab.Clin,Med. 79:693-700. 1982.

164-Tullis, J.L.:

Albumina: Características y uso.

Jama, Vol 3, nº 1, Enero.

1984.

165-Skillman, J.J., Buschness, L.S. and Hedley Whyte, J.:

Peritonitis and respiratory failure after abdominal operation. Ann.Surg., 170:122-125.

1979.

166-Parving H.H., Jensen H.E.:

Increased transcapillary escape rate of albumin and Ig G in essential hipertensión.

Scand.J.Clin.Lab.Invest.37, 223-227.

1987.

167-Guyton, A.C., Taylor, A.E., and Granger, H.J.:

Circulatory Physiology-II, Dynamics and control of body

fluids. Pag 71. Philadelphia:W.B.Saunders Co.  
1975.

168-Landis,E.M.:

Microinjection studies of capillary permeability.II.The  
relation between capillary pressure and the rate at which  
fluid passes through the walls of single capillaries.

Amer.J.Phisiol. 82:217-238.

1927.

169-Pappenheimer,J.R.,and Soto-Rivera,A.:

Effective osmotic pressure of the plasma proteins and  
other quantities associated with the capillary  
circulation in the hindlimbs of cats and dogs.

Amer.J.Phisiol. 152:471-491.

1948.

170-Intaglietta,M.:

Mechanics of fluid movement across single capillaries in  
the rabbit.

Microvasc. Res. 1:83-101.

1978.

171-Mellander, S.:

Comparative studies on the adrenergic neuro-hormonal control of resistance and capacitance blood vessels in the cat.

Acta Physiol.Scand. Suppl. 176:1-86.

1960.

172-Guyton, A.C.:

Pressure volume curves of interstitial space.

Circ.Res. 16:452-460.

1965.

173-Wasserman, K., and Mayerson, H.S.:

Exchange of albumin between plasma and Lymph.

Amer.J.Physiol. 165:15-21.

1971.

174-Johnson, J.A.:

Capillary permeability, extracellular space estimation and Lymph flow.

Amer.J.Physiol. 211:1261-1263.

1987.

175-Morawetz,H.:

Macromolecules in solution.

New York,Interscience, Ch.3.

1979.

176-Mayerson,H.S.:

The physiologic importance of lymph.

Circulation II. Washington, American Physiological Society,pag.1035-1073 (Ch.30).

1983.

177- Larson,D.L.,and Wells,C.H.:

Plasma protein shifts in thermal injury.Pro.of Workshop on albumin.

Edited by J.T. Sgouris and A.Rene.P 221.Washington D.C.

U.S. Goverment Printing office.

1985.

178-Tonnesen A.S.,Gabel J.C.,Mc Leavy C.A.:

Relation between lowered colloid osmotic pressure respiratory failure and death.

Crit.Care Med.5,239.

1987.

179-Del Rio,G.;Pi Ferrer,A.:

Tratamiento combinado del síndrome nefrótico con soluciones concentradas de seroalbumina humana y diuréticos.

Medicina clínica. Tomo XL.nº 2, Febrero.

1973.

180-Gregor H.,Gregor Ch.:

La tecnología de las membranas sintéticas.

Invest. y Ciencia (Ed Esp.) 24. 66-81.

1978.

181-Staverman A.J.:

Aparent osmotic pressure of solutions of heterodisperse polymers.

Rec.Trav.Clin.Pays-Bas. 70:344.

1971.

182-Bunge M.:

La investigación científica.

Editorial Ariel, 4ª edición pag 165-181.

1985.

183-Tybaerg-Hensen A.T.:

A self recording electronic osmometer for quick, direct measurement of colloid osmotic pressure in small samples.

Acta.Physiol.Scand. 53:197.

1961.

184-Holm-Hensen.:

Colloid osmometer.

Rev.Sci.Instru. 25:912.

1954.

185-Gielish G.,Tostason D.C.,Ossing H.H.:

Membrane transport in biology.Transport across single biological membranes.

Springer-Verlag. Tomo II.

1978.

186-Rowe D.S.:

An electronic colloidometer.

Develop.Biol.Standar, pag 96-112,123:18.

1954.

187-Tybaerg-Hensen A.T.:

A self recording electronic osmometer for quick, direct measurement of colloid osmotic pressure in small samples.

Acta. Physiol.Scand. 53:197.

1961.

188-Ladegard-Pedersen H.J.:

Measurement of the colloid osmotic pressure in patients.

Scand.J.Clin.Invest. 20:79.

1967.

189-Prather J.W., Gaarv K.A., Guyton A.C.:

Direct continuous recording of plasma colloid osmotic pressure of whole blood.

J.Appl.Physiol. 24:602.

1968.

190-Weill, H.H., Morisette, M., Michaels, S., and others.:

Routine plasma colloid osmotic pressure measurements.

Critical Care Med, 2:229.

1974.

191-Molina Fernandez de Lara L.M., Ramirez Acosta J.:

Medición de la presión coloidosmotica.

Arch.Inst.Cardiol.Mexico. 47:95.

1977.

192-Villalobos Galan E.:

Nuevo metodo para medir las presiones coloidosmoticas del plasma y otros liquidos biologicos.

Diario de Congresos 98:24. Reunion anual S.E.M.I.U.C.

Valencia 1978.

193-Rodriguez Portillo,M.;Trujillo Rodriguez,F.;Aznar Reig,A.:

Influencia de la fracción albumina en la presión oncótica plasmática.

Medicina Clinica. Vol 73,nº 10. Diciembre.

1979.

194-Morisette,M.,Weill.M.M., and Shulbin.H.:

Reduction in colloid osmotic pressure associated with fatal progression of cardiopulmonary failure.

Crit.Care Med., 3:115-119.

1975.

195-Villalobos Galan E.:

Comunicacion I reunion de la S.A.M.U.C. "valor pronostico de la presion coloidosmotica". Sevilla.

1978.

196-Villalobos Galan E.:

Distress respiratorio del adulto y P.Oncotica.

Reunion anual de la S.E.P.A.R. Noviembre. Palma de Mallorca.

1979.

197-Morisette.M.:

Colloid osmotic pressure measurement and clinical val.

Canad.Ass.J. 116:897-901.

1977.

198-Weil M.H., Henning, R.J., Morisette, M. and Michaels, S.:

Relation ship between colloid osmotic pressure and pulmonary artery wedge pressure in patients with acute cardiorespiratory failure.

Amer.J.Med. 64:643-650.

1978.

199-Trujillo F,Rodriguez M.,Vivancos J.A.:

Presion Oncotica del plasma y valores normales.

R.Clin.Esp. 154:209.

1979.

200-Schroeck R.,Heimisch W.:

Hyperoncotic hemodilution with human albumin (20%) as a new therapeutic.

Develop.Biol.Standar.48. Pag 53-62.

1987.

201-Losowsky M.S.,Alltree E.M.,:

Plasma colloid osmotic pressure and its relation to proteins fractions.

Clin.Sci. 22:249.

1988.

202-Rodriguez Portillo,M.,Trujillo,F.,Piazza Molini C.:

Tecnicas de determinacion de la presion oncotica.

Evaluacion de nuestra experiencia en clinica.

Anales de Medicina de Sevilla. Vol 3,nº 1,Cuarta Epoca,Enero.

1979.

203-Hennesen Walter.:

The clinical uses of albumin.

Develop.Biol.Standard 48,pag 49-52.

1987.

204-Even B.,Coubarere L.,Duroux y Col.:

Mouvements de L'eau et des solutes dans le poumon normal  
et an cours des edemas pulmonaires lessionals.

Rev.Frac.Mal.Resp.1:1217.

1983.

205-Tullis,J.L.:

Albumina:Pautas para su uso clinico.

JAMA Febrero vol 3,nº 2.

1977.

206-Renkin,E.M.:

Colloid osmotic pressure and body water distribution.

Body fluid replacement in the surgical patient pag 98-  
104.

Editorial Grung and Stratton. New York.

1970.

207-Alexander M R.;Mustion A L.:

Therapeutic use of albumin.

JAMA, Febrero 12, vol 247, nº 6.

1986.

208-Garrot Allen J.:

Indicación for the use of plasma.

Body fluid replacement in the surgical patient, pag 106-109.

Editorial Grung and Stratton.

1970.

209-Le Felker Kee J.:

Fluid and electrolytes with clinical applications.

Edit. J. Wilky and Sons.

1985.

210-Seiler, F.R., Quast, U., Sedlaceck, Schneider, H.S. and Hanmer, R.:

Human albumin as plasma substitute.

Intensive handlung 5 (2), 93-99.

1980.

211-Pelissier, J.M., Lacaille, B. Jaulmes.:

Reflexions sur L'emploi de L'albumine injectable.

La Nouvelle Presse Medicale, vol 7, n<sup>o</sup> 29, Septiembere.

1988.

212-Feller Irving.:

The use of plasma and albumin in the burned patient.

Body fluid replacement in the surgical patient, pag 153-156.

Editorial Grung and Stratton.

1970.

213-Siegal, D.C., Moss, G.S., Cockren, A. and Diasgupta, T.K.:

Pulmonary changes following treatment for hemorrhagic shock. Salin versus colloid infusion.

Surg.Forum. 21:17-21.

1980.

214-Hoffman J.I.E.:

Water exchange in the lung, a mayor function.

American Review of Resp.Dis. 147.

1988.

215-Fishman A.P.:

Pulmonary edema. The water exchanging function.

American Review of Resp. Dis. 147.

1988.

216-Intaglietta M., Zweifach B.:

Measurement of blood plasma colloid osmotic pressure.

Technical Aspects Microvasc. Res. 3:72.

1981.

217-Giordano, J.M.; Cambell, D.A.; and Joseph, W.C.:

The effects of intravenously administered albumin in dogs with pulmonary interstitial edema.

Surg. Gynec. Obstet. 137:593-596.

1983.

218-Grifols J.A.:

One-year experience with pasteurized plasma protein solution (PPL).

Sith Congress of the Internatinal Society of Blood Transfusión. Boston, September, biblioteca hematologica fas. 7.

1956.

219-Delors R.Clift et al.:

The effects of albumin resuscitation for shock on the immune response to tetanos toxoid.

Jour.Surgical Research 32 (5),449.

1982.

220-Giebish G.,Tosteson D.C.,Ussing H.H.:

Membrane transport in biology.Transport organs.

Springer-Verlag, Tomo IV A y Tomo IV B.

1978.

221-Le Fever R.,Golbeter A.:

Molecular movements and chemical reactivity.

Edt.Wiley J. and Gons.pag 222-240.

1988.

222-Moreno Suarez P.,Corominas A.,Casals A.:

Proteinas plasmaticas en la adolescencia.

Med.Cli. 61:410.

1983.

223-Mason E.E.:

Tratamiento hidroelectrolítico y nutrición en cirugía.

Editorial Salvat. pag 156-177.

1978.

224-Offenstadt G., Hericord F.:

Los edemas agudos de pulmon.

Vie.Med.(Ed.en Español).

1987.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Houando el Tribunal Superior por el Sr. D. Fermín  
en el día de la fecha, para juzgar el Tesis Doctoral

D. Manuel Rodríguez de la Haza  
titulada "Alteraciones de la Piel en Anestesia  
en el Bar Quemado" Estudio Clínico-  
Experimental

accedió a concederle la calificación de

Apto "Cum laude"

Sevilla, 29 de Noviembre de 1991

El Vocal,

El Vocal

El Vocal,

El Presidente

El Secretario,

El Doctorado,