



3 11224
2ej°
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL MOCEL**



**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO**

**PARTICIPACION DEL ION CALCIO EN LA FISIOPATOLOGIA
DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO**

**TRABAJO DE REVISION BIBLIOGRAFICA
P R E S E N T A :
DR. LUIS CARLOS BONILLA RIVERA
PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO
EN ESTADO CRITICO**

Director de Tesis: DR. ALEJANDRO PIZANA DAVILA

1990
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
I. GENERALIDADES	5
II. REGULACION DEL CALCIO	8
2.1. EXTRACELULAR	8
2.2. INTRACELULAR	11
III. EL SISTEMA MENSAJERO DEL CALCIO	17
3.1. CAMBIOS DE VISTA EN EL MENSAJE DEL Ca ⁺⁺	17
3.2. CONVERSION DEL FOSFATIDILINOSITOL	25
3.3. PROTEINKINASAS Y FOSFOPROTEINFOSFATASAS EN LA REGULACION DE LA FUNCION CELULAR.	28
3.4. INTERRELACION DEL AMPc Y EL CALCIO EN LA REGULACION DE LA GLUCOGENOLISIS.	31
3.5. RELACION DEL Ca ⁺⁺ CON EL SISTEMA MENSAJE_ RO DEL AMPc.	34
3.6. RELACION DEL Ca ⁺⁺ CON LA CASCADA DEL AC. ARAQUIDONICO.	37
IV. PREVALENCIA E IMPLICACIONES CLINICAS DE LA HI_ POCALCEMIA EN EL PACIENTE CRITICO.	40
V. EL CALCIO Y LA LESION ISQUEMICA	42
5.1. SOBRECARGA DE CALCIO CELULAR TOTAL Y LA LESION CELULAR.	43
5.2. NATURALEZA DE LA LESION DE REPERFUSION	47
5.3. MODELOS Y MECANISMO DE LA LESION DE REPER_ FUSION	48
5.4. PARTICIPACION DEL CALCIO	49
5.5. PARTICIPACION DEL OXIGENO	49
5.6. APLICACIONES DE LA PARTICIPACION DEL Ca ⁺⁺ Y EL OXIGENO EN LA LESION DE REPERFUSION	51

VI. BASES MULTIFACTORIALES PARA LA HIPOCALCEMIA DURANTE LA SEPSIS	52
VII. HOMEOSTASIS DEL CALCIO EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA	56
VIII. PARTICIPACION DEL CALCIO EN LA INSUFICIENCIA RENAL	60
IX. PARTICIPACION DEL MAGNESIO EN EL METABOLISMO DEL CALCIO	62
X. PARTICIPACION DEL MAGNESIO Y EL CALCIO EN LA TOXEMIA GRAVIDICA	64
XI. RESUMEN	65
XII. CONCLUSIONES	68
XIII. BIBLIOGRAFIA	71

INDICE DE FIGURAS

PAGINAS

1. VIAS DE SEÑALES CONOCIDAS EN LAS CELULAS.....(3)
2. BOMBAS, INTERCAMBIOS Y CANALES EN EL CONTROL DE CALCIO Y EN EL CITOSOL, EN LA CELULA DEL MUSCULO CARDIACO.....(16)
3. MOLECULA DE LA CALMODULINA.....(20)
4. MECANISMO DE MEDIACION DE LA CALMODULINA EN LA ACCION BIOLOGICA DE LOS IONES DE CALCIO.....(23)
5. VIA DE INOSITOL LIPIDICO DEPENDIENTE DE CALCIO.....(27)

INDICE DE GRAFICAS

PAGINAS

1. NOMOGRAMA CALCIO-PROTEINA.....	(6)
2. VITAMINA D SU ACTIVACION, REGULACION Y EFECTOS BIOLOGICOS.....	(10)
3. DETALLES DEL TRANSPORTE DE CALCIO.....	(13)
4. EL CALCIO EN EL MUSCULO ESQUELETICO.....	(21)
5. DIVERSAS FUNCIONES DE LA CALMODULINA.....	(24)
6. METABOLISMO DEL GLUCOGENO EN EL MUSCULO ESQUELETICO.....	(26)
7. INTERRELACION DE LOS SISTEMAS MENSAJEROS DEL CALCIO Y AMPc.....	(35)
8. EL CICLO DEL FOSFATIDILINOSITOL, LA CASCADA DEL AC. ARAQUIDONICO Y SU PARTICIPACION EN EL SISTEMA DEL CALCIO.....	(39)
9. MECANISMO DE GANANCIA DE CALCIO EN LA REPERFUSION TEMPRANA.....	(44)
10. METABOLISMO DE LOS RADICALES LIBRES.....	(50)
11. MECANISMO DE LESION POR REPERFUSION.....	(53)

OBJETIVOS

PARTICIPACION DEL ION CALCIO EN LA FISIOPATOLOGIA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO.

1. OBJETIVO GENERAL:

EXPLICAR LA PARTICIPACION DEL CALCIO EN EL METABOLISMO DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO.

1.1. OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- A) REVISAR LOS MECANISMOS DE REGULACION DEL CALCIO.
- B) EXPLICAR LA PARTICIPACION DEL Ca^{++} EN LOS EVENTOS DE ISQUEMIA-ANOXIA.
- C) EXPLICAR LA PARTICIPACION DEL Ca^{++} EN EL PACIENTE SEPTICO.
- D) EXPLICAR LA PARTICIPACION DEL Ca^{++} EN LA PANCREATITIS AGUDA.
- E) EXPLICAR LA PARTICIPACION DEL Ca^{++} EN LA INSUFICIENCIA RENAL.
- F) EXPLICAR LA RELACION DEL Mg Y EL Ca^{++} EN EL PACIENTE CRITICO.

INTRODUCCION.

La división del trabajo entre las células de un organismo multicelular requiere que cada población celular participe de los servicios de alguna población celular y responder a los requerimientos de otras

La mayor parte de esta coordinación es lograda por señales químicas. Sin embargo, la mayoría de las señales que llegan nunca invaden la privacia de una célula. Dispersos sobre la superficie exterior de la célula están las antenas moleculares conocidas como receptores, - que detectan la llegada de un mensaje y activan el camino de una señal, que finalmente regula un proceso celular como es la secreción, contracción, metabolismo o crecimiento. (1)

A su vez, las células están divididas en varios compartimientos y poseen organelos subcelulares; todos ellos necesitan también estar en comunicación con cualquier señal, que precisa de un receptor. El receptor de un mensaje químico es una proteína, que detecta la llegada del mensajero e interpreta el mensaje mediante la regulación de la actividad celular apropiada. Quizá sea el ion calcio el mensajero intracelular más versátil.

Se comenzó a apreciar la importancia del ion calcio como regulador celular en 1883, cuando el fisiólogo británico Sydney Ringer descubrió que solo podía mantenerse la contracción muscular de un corazón de rana aislado, si en el medio que bañaba al órgano había iones de calcio. Lo que posteriormente demostraría que el calcio era imprescindible en otras actividades fisiológicas; y como lo demostró L.V. Heilbrunn, de la Universidad de Pennsylvania, en los años 50, que la

inyección del ion en la fibra muscular provocaba su contracción. Desde entonces se ha probado que el ion calcio interviene en la mayoría de los procesos de la fisiología celular.

Además de la contracción muscular, es mediador de la endocitosis y la exocitosis (toma y salida de sustancias a través de la membrana celular), de la motilidad celular, del movimiento de los cromosomas, previo a la división celular y quizá del propio proceso de la división; desempeña un papel central en el metabolismo del glucógeno, influye en la síntesis y liberación de los neurotransmisores, moléculas que llevan una señal de una neurona a otra. A pesar de esas múltiples y sobresalientes funciones del calcio, se ignoraba su mecanismo de acción hasta hace muy poco. (2)

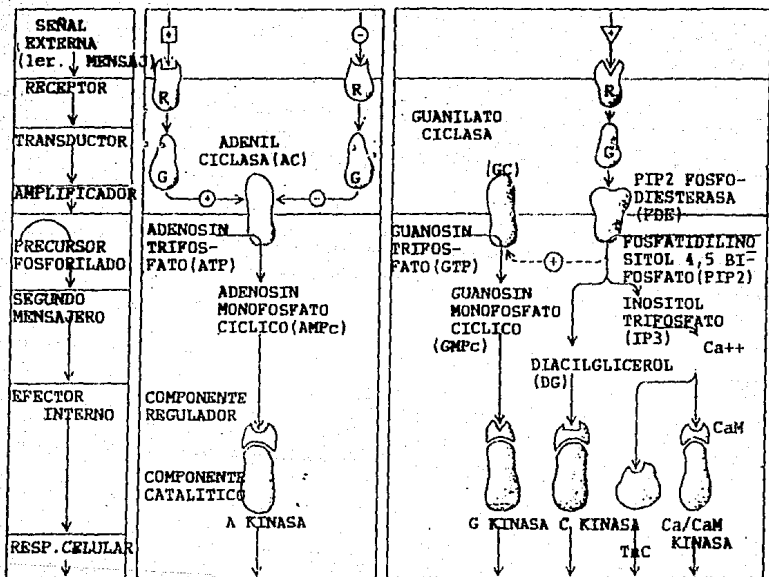
Es un activador común, que precipita los eventos biológicos tan diversos como la contracción muscular y la secreción de una hormona. El activador es un flujo mínimo de iones de calcio. El calcio es uno de los "segundos mensajeros" del cuerpo; transmite mensajes eléctricos y químicos que llegan a la membrana celular y a la maquinaria bioquímica dentro de la célula. (Fig. 1)

Para controlar los procesos celulares, el calcio mismo puede ser regulado.

Así las células tienen un sistema elaborado de proteínas que interactúan con el ion calcio, gobernando la transmisión y recepción de los mensajes intracelulares. El conocimiento de éstas proteínas ayuda a interpretar los movimientos del calcio intracelular, esta posi-

FIGURA 1

VIAS DE SEÑALES CONOCIDAS EN LAS CELULAS.



SCIENTIFIC AMERICAN
VOL. 250:4:1985:124-134

bilidad tiene grandes implicaciones para el tratamiento de la enfermedad. (3)

En los últimos 4 años, los avances en la bioquímica y biología molecular han clarificado el entendimiento de la respuesta celular a las enfermedades críticas. Con los avances en el entendimiento de la homeostasis asociada a la enfermedad se ha encontrado el papel central que tiene el calcio en la función de múltiples órganos y su alteración. (4)

Muchos estudios bioquímicos y fisiológicos han mostrado la importancia del ion calcio en la modulación de una variedad de funciones celulares (5), por ésto, las alteraciones de la función del sistema mensajero del calcio refuerza el desarrollo de una variedad de alteraciones, que van desde la hipertensión hasta el vasespasma, asma bronquial, alteraciones de la coagulación relacionadas con la disfunción plaquetaria y alteraciones de la motilidad y secreción intestinal, Diabetes de inicio en el adulto, otras endocrinopatías, alteraciones en las células del crecimiento y posiblemente en la pérdida de la memoria, entre otras alteraciones. (6)

Es por ésto, que el desarrollo de un trabajo que ayude a sintetizar los estudios actuales de la participación del calcio y su Sistema Mensajero en la fisiología del enfermo en Estado Crítico, es necesario para correlacionar los efectos a diferentes niveles.

I. GENERALIDADES.

El Calcio (Ca) es importante para la integridad estructural y bioquímica. El cuerpo del adulto normal contiene aproximadamente 1 000 g de Ca. 99% está presente en el esqueleto y 1% en los tejidos blandos y líquido extracelular. En el plasma existe en tres estados: una fracción unida a las proteínas (40%), una fracción difusible y no ionizada, que se quela con el bicarbonato y citrato (5-15%), y una fracción ionizada libre (45-50%).

Es la fracción ionizada la que es fisiológicamente activa y homeostáticamente regulable. La medición directa del calcio ionizado ha sido difícil, debido a la pérdida de la estabilidad en los electrodos de calcio ionizado comercialmente disponibles; por esta razón el calcio sérico total es medido en la mayoría de los hospitales. Sin embargo, los cambios en el calcio sérico total puede no reflejar las alteraciones en el calcio iónico y viceversa. Las alteraciones en el calcio iónico pueden ocurrir sin cambios detectables en el calcio total.

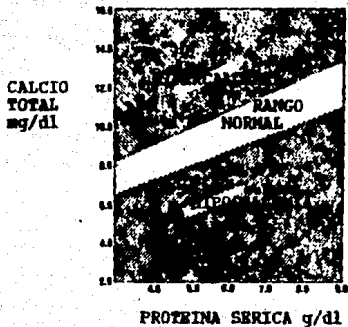
Las proteínas séricas (albúmina) y el pH arterial influyen en el calcio ionizado. Cuando el pH se incrementa el calcio se une a la albúmina y el calcio ionizado disminuye, mientras el calcio sérico total permanece sin cambios.

Como resultado, los pacientes con hiperventilación pueden desarrollar signos y síntomas de hipocalcemia. La acidosis es el efecto opuesto.

Algunos han tratado de predecir los niveles de calcio ionizado, -

GRAFICA 1

NOMOGRAMA CALCIO-PROTEINA



TRAT. MED. CRIT. Y TERAP. INT.
W. SHOENAKER ED. PANAM. 1a. ED.
1985: 827-834.

basados en los niveles de proteínas y pH. Los niveles predcidos y los niveles medidos (electrodo de intercambio iónico) no se correlacionan estrechamente, sugiriendo la participación de factores físicos y químicos adicionales.

La concentración de sodio (Na) puede afectar la unión del calcio a la albúmina; en la hiponatremia severa (Na <120 mEq/l) hay un aumento en la unión a las proteínas, mientras que en la hipernatremia (Na >155 mEq/l) hay una disminución.

En la hipotermia disminuye la unión del calcio a las proteínas. A 24°C hay un aumento del 2% en el Ca ionizado, cuando se compara a los 37°C. Este cambio puede ser causado por una mayor solubilidad del CO₂ (acidosis) en el suero a bajas temperaturas. Las implicaciones de estos cambios para la cirugía cardíaca, no han sido definidos.

El calcio sérico puede ser corregido por los niveles séricos de proteínas; por cada aumento (o disminución) de 1 g/dl de albúmina sérica, hay un incremento (o disminución) de 0.8 mg/dl en las concentraciones del Ca sérico total. Cuando el valor es anormal o el paciente tiene síntomas sugestivos de hiper o hipocalcemia, la medición del Ca ionizado deberá realizarse. (Gráfica 1)

El tiempo y la técnica de venopunción, son importantes para la interpretación del Ca sérico. Dependiendo de la naturaleza del alimento, pueden ocurrir también cambios post-prandiales en el Ca sérico total. En pacientes normales estos cambios son mínimos; sin embargo, en pacientes con alteraciones en la homeostasis del calcio estos cambios -

pueden permitir un error en la interpretación. El uso prolongado de un torniquete durante la toma de sangre, puede provocar venostasis, hemoconcentración y una elevación en la concentración del Ca sérico total de 0.5 a 1.5 mg/dl. Pequeño incremento en el Ca total puede ocurrir con una prolongada conservación de la muestra de sangre. (vgr. error por separación rápida del suero y las células) (7)

II. REGULACION DEL CALCIO.

2.1. EXTRACELULAR

El promedio de ingesta en la dieta es de 900 mg. 30-35% de este Ca es absorbido primariamente en el intestino delgado por absorción activa (dependiente de Vitamina D) y pasiva (dependiente de concentración) La pérdida de calcio dentro del tracto gastrointestinal (150-200 mg/día) y urinario (150 mg/día) está balanceado por la absorción gastrointestinal.

El mantenimiento del Ca sérico es la función primaria de la Hormona Paratiroidea (PTH) y la Vitamina D. El papel fisiológico específico de la Calcitonina aun no ha sido descrito. La PTH incrementa la absorción ósea, tubular renal e intestinal (vía de la Vitamina D). El hígado y el riñón representan los sitios de mayor metabolismo de la PTH.

La Vitamina D puede ser producida no enzimáticamente por radiación ultravioleta en la piel o absorbida del tracto gastrointestinal (re-

quiriendo sales biliares y formación de micelas). es hidroxilada en el hígado a 25 hidrocolecalfiferol (25 OHD) y en el riñón posteriormente hidroxilada a 1,25 dihidrocolecalfiferol (1,25 OH₂D) o 24,25 dihidrocolecalfiferol (24-25 OH₂D). El 25 OHD es la forma circulante de la Vitamina D, con una vida media biológica de 15 días. No es regulada por el estado del Ca o el fosfato, y tiene actividad biológica limitada. El 1,25 (OH)₂D y el 24,25 (OH)₂D son los metabolitos de mayor actividad de la Vitamina D. Ellos son regulados en el riñón. La síntesis del 1,25 (OH)₂D aumenta con la hipocalcemia o la hipofosfatemia, mientras que la producción de la 24,25 (OH)₂D disminuye. Lo contrario ocurre con la hipercalcemia o hiperfosfatemia.

El aumento en la síntesis de 1,25 (OH)₂D con hipocalcemia resulta de la estimulación de la PTH y la actividad de la 1-hidroxilasa renal. Esta función está perdida después de la paratiroidectomía. El efecto regulador del fosfato sérico es independiente de la PTH.

La 1,25 (OH)₂D estimula:

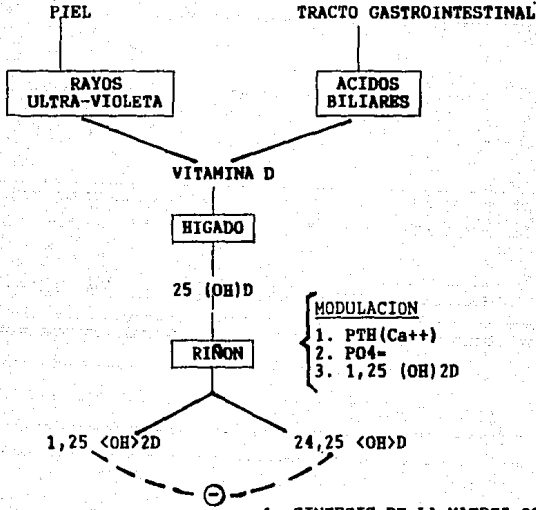
- a) la reabsorción de Ca intestinal, óseo y tubular renal,
- b) la absorción intestinal y tubular renal de fosfato (PO₄),
- c) la absorción intestinal de magnesio.

La 24,25 (OH)₂D estimula la síntesis de matriz ósea y la mineralización, y aumenta la absorción intestinal de Ca. (Gráfica 2)

Durante la hipocalcemia hay aumento de la PTH, que estimula la absorción renal de Ca y la producción de 1,25 (OH)₂D. Juntas la PTH y la 1,25 (OH)₂D aumentan la movilización de Ca del hueso. Durante la -

GRAFICA 2

VITAMINA D SU ACTIVACION, REGULACION Y EFECTOS BIOLÓGICOS



- Ca++:** 1. ABSORCION INTESTINAL
 2. REABSORCION OSEA
 3. ABSORCION RENAL
- PO4=:** 1. ABSORCION INTESTINAL
 2. ABSORCION RENAL
- Mg++:** 1. ABSORCION INTESTINAL

1. SINTESIS DE LA MATRIZ OSEA Y MINERALIZACION
 2. ABSORCION INTESTINAL DE Ca++

PHARM.APPR.CRIT.ILL PAT.
 CHERNOW B. W.&W. ED.2D.1988
 603-636

hipercalcemia hay reversión de la secuencia anterior (vgr. inhibición de la síntesis de PTH y $1,25(OH)2D$, con la reducción en la movilización del Ca del hueso, disminución en la absorción intestinal y disminución en la absorción intestinal y disminución de absorción a nivel del túbulo renal).

Como resultado de estos mecanismos reguladores, la hipocalcemia no es un hallazgo por deficiencia dietética de Ca (la PTH en presencia de los metabolitos de la Vitamina D, son suficientes para mantener el Ca sérico normal).

La hipo o hipercalcemia ocurren cuando estos mecanismos adaptativos están sobrecargados, o por no tener una función adecuada. Así la hipercalcemia resulta de un aumento que excede la posibilidad del riñón para excretarlo, y la hipocalcemia resulta de las alteraciones tanto de la PTH, como de la Vitamina D. (7)

2.2. INTRACELULAR

Cuando se analiza el metabolismo celular del Ca, se encuentra un sistema muy elaborado para mantener las concentraciones constantes de Ca. Este sistema es tan efectivo que el promedio de concentración es de 200 a 1 000 nM en uno o dos minutos en la célula, como en el hepatocito si es necesario inundar el compartimiento del citosol con 20 000 a 50 000 nM de Ca por litro de agua celular. Contrariamente, el simple aumento del influjo promedio de Ca por el doble o cuatro veces más, deja sólo un pequeño aumento (250 a 400 nM) en la concentra-

ción de Ca, y aun ésto, no es sostenido, porque hay una compensación, aumentando el promedio de salida de Ca.

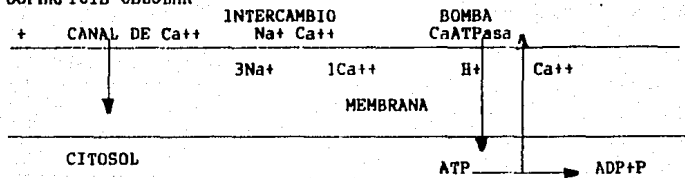
Esta admirable capacidad de la célula para mantener la homeostasis del Ca, es mejorada por el control del flujo de Ca, a través de las - dos membranas: la membrana plasmática que es el primer determinante de la homeostasis a largo plazo; y la membrana mitocondrial interna, que tiene una participación principal durante la sobrecarga o deficiencia temporal de Ca.

El mantenimiento de la homeostasis celular del Ca, es un logro admirable, porque el Ca en el citosol celular es en el rango de 100 a 200 nM, pero en el líquido extracelular es de 1 000 000 nM; hay 5 000 a - 10 000 más veces de gradiente de concentración de Ca, a través de la - membrana plasmática. Este gradiente es mantenido por una permeabilidad natural de la membrana plasmática a la demanda, al menos por dos mecanismos dependientes de ATP, donde el Ca sale de la célula contra este gradiente. El primero es un $\text{Ca}/2\text{H ATPasa}$, o bomba de Ca, y el segundo es el $3\text{Na}/\text{Ca}$ manejado por intercambio del gradiente de concentración - de Na, de inactivo a activo, a través de la membrana, que es un cambio mantenido por la sodio-potasio ATPasa, o bomba de sodio. En muchas células ambos mecanismos operan, pero la contribución cuantitativa específicamente para el mantenimiento de la homeostasis del Ca se desconoce. (Gráfica 3)

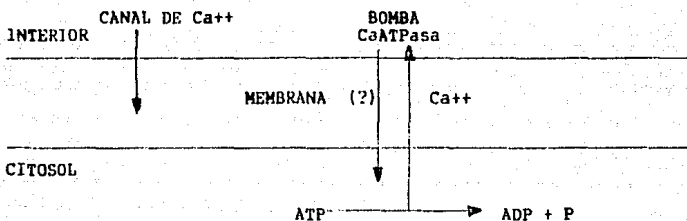
En general, el mecanismo de intercambio de $3\text{Na}/\text{Ca}$ es sistema de alta capacidad, y baja afinidad (para el Ca), que puede mover relativa-

GRAFICA 3
 DETALLES DEL TRANSPORTE DE CALCIO

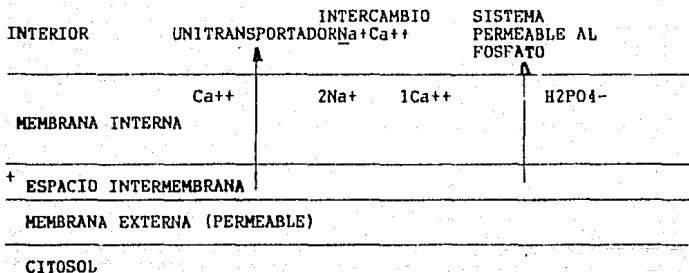
SUPERFICIE CELULAR



RETICULO SARCOPLASMICO



MITOCONDRIA



SCIENTIFIC AMERICAN
 VOL. 5 SEPT. 1985

mente grandes cantidades de Ca fuera de la célula por unidad de tiempo. En contraste, la Ca/2H ATPasa es un sistema de alta afinidad (para el Ca), pero de baja capacidad, que selecciona finamente la concentración intracelular de Ca. La propiedad principal de cada una, es su actividad como regulador de los cambios de la concentración de Ca. Cuando la concentración de Ca aumenta, cada vía se convierte más eficiente para la vía de salida de Ca. Este aumento compensador del promedio de salida - del Ca, es mejorado por cada una de estas vías y regulado por un mecanismo de retroalimentación. El más básico es el dependiente de la Ca/2H ATPasa: el Ca se une a la Calmodulina y el complejo Ca- Calmodulina se asocia con el sistema ATPasa para aumentar la capacidad máxima (V_{max}) de salida del Ca intracelular.

Además de este sistema de autorregulación, hay otros controles de retroalimentación, incluyendo el AMPc o GMPc dependientes de la fosforilación de la bomba del Ca, que aumenta su eficiencia y capacidad. Una proteinkinasa dependiente de la fosforilación, puede tener un efecto similar. Así pues, varios lazos de retroalimentación directa o indirecta, automáticamente aumentan la eficiencia y capacidad para la salida del Ca, mecanismos que operan en la membrana plasmática, cuando la concentración de Ca aumenta.

Los otros organelos celulares de importancia central para la homeostasis del Ca son las mitocondrias. Una bomba eficiente lleva el Ca del citosol hacia la matriz mitocondrial, cuando el Ca es almacenado en gran cantidad en complejos Ca-fosfato no iónicos. Hay también una unión

o vía de salida por donde el calcio puede dejar la mitocondria y regresar al citosol. (Fig. 2)

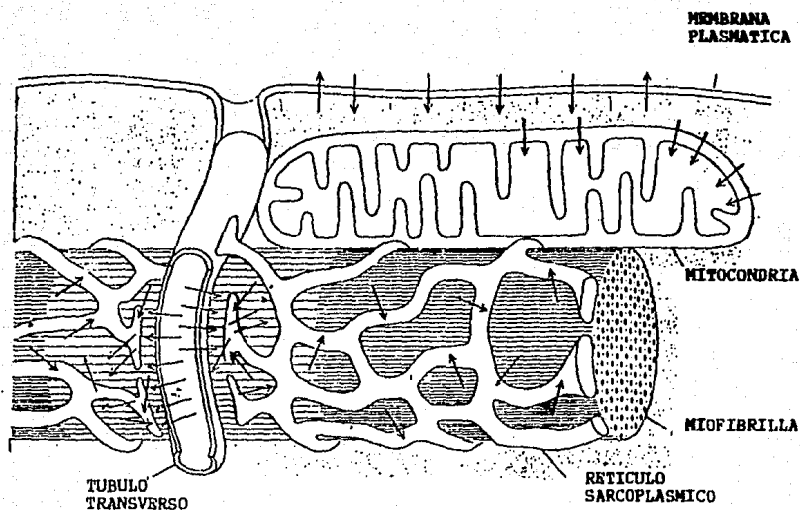
Este sistema cíclico del Ca, parece tener dos funciones. Durante periodos de actividad celular, el intercambio de Ca entre el pequeño compartimiento citosol (50-150 nM por litro de agua celular) y las grandes cantidades de Ca almacenado intramitocondrialmente no iónico (500 a 10 000 nM por litro de agua celular), son funciones para estabilizar la concentración de Ca. En ocasiones, el ingreso de Ca a la célula es excesivo, el promedio de entrada del Ca mitocondrial se vuelve mucho mayor que el promedio de salida, y estos organelos adquieren un acúmulo de Ca, que protege a la célula contra la sobrecarga e intoxicación.

Esta propiedad de las membranas, plasmática y mitocondrial, impiden un aumento intracelular sostenido en la concentración de Ca. Sin embargo, el aumento a corto plazo y transitorio en las concentraciones de Ca, ocurren cuando las hormonas actúan por uno, o los dos mecanismos: un rápido aumento en el promedio de la vía de influjo de Ca, o un aumento en la liberación de Ca de otros almacenes intracelulares de Ca, o ambos; y el Ca almacenado en el retículo endoplasmático, o en el caso del músculo, el retículo sarcoplásmico.

En muchas células, el retículo endoplásmico provee la mayor fuente de Ca para el aumento transitorio en la concentración de Ca. Cuando un agonista activa el sistema mensajero del Ca en la célula que despliega una respuesta sostenida, hay un aumento transitorio, más que un aumen-

FIGURA 2

BOMBAS, INTERCAMBIOS Y CANALES
EN EL CONTROL DE CALCIO EN EL CITOSOL
EN LA CELULA DEL MUSCULO CARDIACO



SCIENTIFIC AMERICAN
VOL. 250:5:1985:50-58

to sostenido de la concentración de Ca, una salida real de Ca de la célula y un aumento sostenido en el influjo de calcio. Los factores que mantienen alto el influjo de Ca durante la fase sostenida de la respuesta, después de una pérdida inicial del Ca celular total, el calcio celular total permanece cerca de las constantes normales, después debe haber un aumento sostenido del promedio de salida de Ca, que se balancea o aproxima a un equilibrio del promedio de influjo, ya que operan los mecanismos autorreguladores de la homeostasis del calcio, ya conocidos. (6,8)

III. EL SISTEMA MENSAJERO DEL CALCIO

En los últimos 15 años, se ha interpretado la aparente función del ion calcio, como un mensajero intracelular en muchas células animales.

Algunas respuestas celulares están mediadas por este sistema. Los conocimientos sobre este sistema aun son incompletos, por lo que los modelos también son incompletos. (6)

De esta manera se plantea lo siguiente:

3.1. CAMBIOS DE VISTA EN EL MENSAJE DEL CALCIO

El modelo inicial de la función del mensaje del calcio fue desarrollado en estudios de respuesta celular breve, tal como la neurosecre-

ción y la contracción del músculo esquelético y pueden ser caracterizados como sistemas desplegados con amplitud moderada, vgr. la magnitud y duración de la respuesta celular está en función de la magnitud y duración del mensaje del Ca. Sin embargo, cuando el Ca sirve como un mensajero en la respuesta sostenida, como en la secreción de insulina, o aldosterona, no hay una correlación entre la magnitud y duración del cambio en la concentración del Ca intracelular y la magnitud y duración de la respuesta celular.

En estos casos, existe una relación más sutil y compleja entre el calcio intracelular libre y la respuesta celular, y hay una sensibilidad y amplitud modulada.

La sensibilidad modulada es definida como la activación de una enzima o la respuesta elemental por un mensajero intracelular, bajo condiciones en que la concentración del mensajero no cambia, pero la afinidad a la enzima o la respuesta elemental para el mensajero aumenta (positiva) o disminuye (negativa).

Se encontró que en la neurosecreción, la despolarización de la membrana presináptica permite un influjo de Ca de la reserva extracelular dentro de la célula; sin embargo, trabajos recientes sugieren que un aumento en el influjo permite la activación de un transportador específico para la acetilcolina en la membrana plasmática. El aumento en la actividad de este transportador permite un aumento en el flujo de acetilcolina de una reserva en el citosol celular, a través de la membrana plasmática, dentro de la hendidura sináptica. En el otro caso, el

sitio de acción del calcio es a nivel de la membrana plasmática. El receptor intracelular proteico del calcio es la calmodulina y un ciclo del calcio a través de esta membrana es suficiente para la iniciación y terminación de la señal del calcio. (Fig. 3)

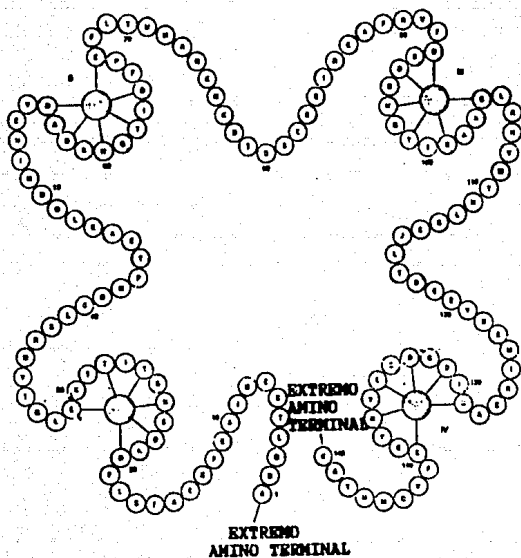
En el músculo esquelético la fuente de calcio es el retículo sarcoplásmico. La despolarización de la membrana plasmática, unida al retículo sarcoplásmico a través del sistema T (un complejo funcional entre la extensión de la membrana plasmática y el retículo sarcoplásmico) induce la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico. Esto resulta en un aumento en la concentración de calcio que se une a la proteína receptora, troponina C. Esta proteína está unida por otros componentes del complejo troponina a la tropomiosina y al complejo actina-miosina. Unido el Ca a la troponina C, produce cambios convencionales en estas proteínas, dejando eventualmente la asociación de actina con miosina, y la respuesta contráctil.

Cuando la membrana plasmática se repolariza, el retículo sarcoplásmico reacumula Ca y el músculo se relaja; un ciclo del Ca fuera y dentro del retículo sarcoplásmico regula la contracción. (Gráfica 4)

Ambos sistemas operan en el músculo cardíaco. Hay ciclos del Ca a través de la membrana plasmática y el retículo sarcoplásmico. La despolarización de la membrana plasmática permite un influjo de Ca (vía de los canales dependientes de voltaje), que resulta en un pequeño aumento en concentración del Ca, suficiente para activar la liberación de Ca del retículo sarcoplásmico (el Ca induce liberación de Ca).

FIGURA 3

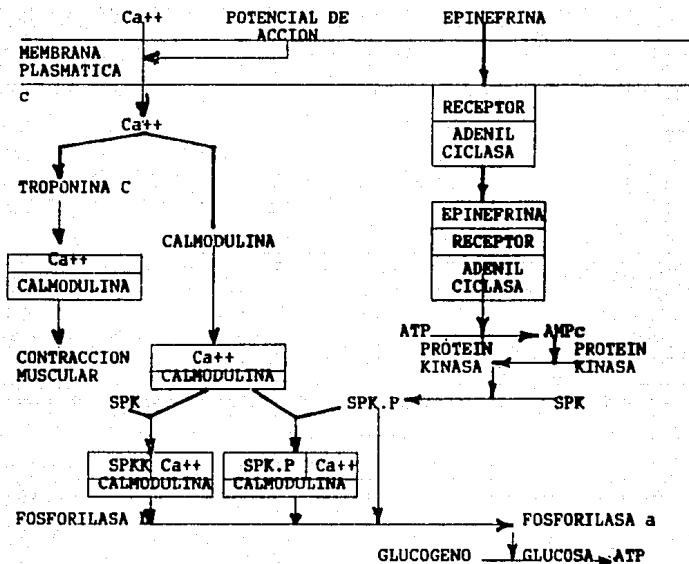
MOLECULA DE LA CALMODULINA



SCIENTIFIC AMERICAN
VOL. 5:1985:28-37

GRAFICA 4

EL CALCIO EN EL MUSCULO ESQUELETICO



SCIENTIFIC AMERICAN
VOL.5 SEPT. 1985

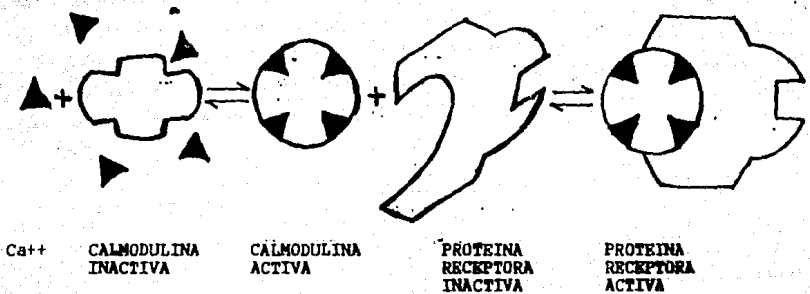
El aumento resultante de Ca inicia la respuesta contráctil, esta - respuesta contráctil opera a través del mismo mecanismo molecular, como opera el músculo esquelético. En todos los sistemas (neurosecreción, - contracción esquelética y contracción cardíaca), la respuesta normalmente es breve. La magnitud y duración de la respuesta es en función - de la magnitud y duración de la señal del Ca., vgr. los sistemas despliegan una amplitud modulada. En resumen, en cada caso el aumento en la concentración de calcio, está en relación a la despolarización de - la membrana plasmática de la célula particularmente excitada.

Ahora es conocido que el calcio sirve también como mensajero en células llamadas no excitables, vgr. el hepatocito. La angiotensina II, - la vasopresina, o la fenilefrina, inducen la liberación de Ca de una - reserva intracelular, pero sin causar despolarización de la membrana - plasmática. Esta liberación de calcio es llevada a cabo por un mensaje ro intracelular específico (el inositol 1,4,5 trifosfato, que es generado en la membrana plasmática como consecuencia de la interacción hormona-receptor). La liberación inducida por el 1,4,5 trifosfato de Ca del retículo endoplásmico que causa un aumento en la concentración de calcio. Esto permite la unión de 3-4 iones de calcio por mol de Calmodulina, subunidad de la fosforilkinasa b. (Fig. 4)

La Calmodulina es el receptor proteico intracelular universal. (Gráfica 5). Como resultado de la unión del calcio a la Calmodulina, la - fosforilkinasa aumenta su actividad y cataliza la conversión de la fosforilasa a su forma b (inactiva), a su forma a (activa), de esta manera

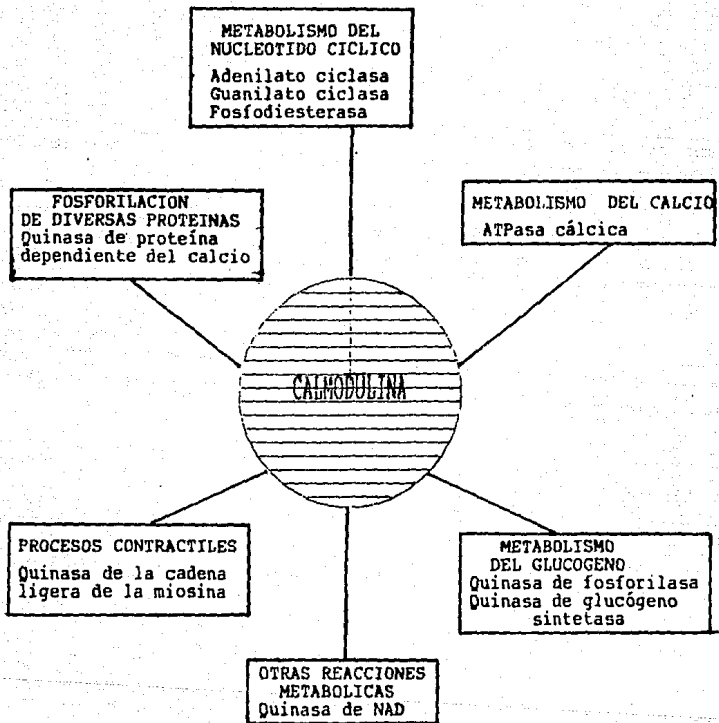
FIGURA 4

MECANISMO DE MEDIACION DE LA CALMODULINA
EN LA ACCION BIOLOGICA DE LOS IONES DE CALCIO



SCIENTIFIC AMERICAN
VOL. 5:1985:28-37

GRAPICA 5
DIVERSAS FUNCIONES DE LA CALMODULINA



SCIENTIFIC AMERICAN
VOL. 5:1985:78-37

aumenta el promedio de la glucogenólisis. Un inositol 1,4,5 trifosfato induce el ciclo del Ca a través de la membrana del retículo endoplásmico, que regula la glucogenólisis. (Gráfica 6)

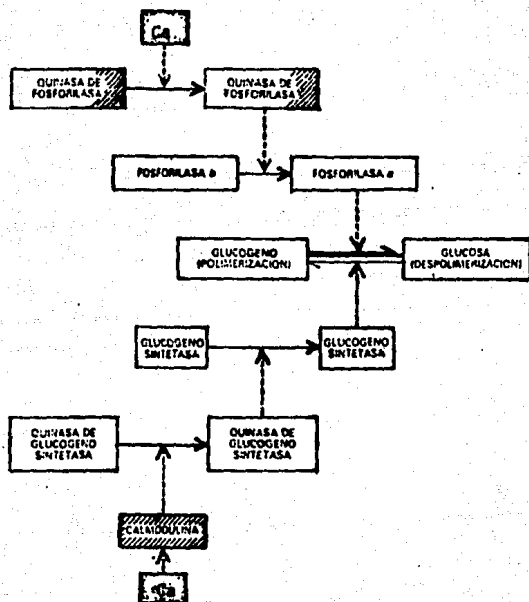
La situación en el músculo liso traqueal y vascular es aun más compleja. De acuerdo con ello, éste tipo de músculo despliega una respuesta contráctil sostenida, sin una despolarización de la membrana plasmática. En el modelo original de la función del Ca mensajero en el músculo traqueal o vascular, el aumento de la concentración de Ca (de la fuente extra o intracelular, o ambas) permite la activación de un segundo tipo específico de calmodulina dependiente de proteinkinasa, la miosinkinasa de cadena ligera; ésta enzima cataliza la fosforilación de la miosina de cadena ligera. (Modelo aun no comprobado) (6)

3.2. CONVERSION DEL FOSFATIDILINOSITOL

Un reciente avance en el entendimiento de cómo el sistema mensajero del calcio opera, después del descubrimiento de la función del receptor en este sistema, está asociado a una enzima específica, la fosfolipasa C, que cataliza la hidrólisis de una clase específica de fosfolípidos de membrana, los polifosfatidilinositoles, que además generan dos mensajeros intracelulares, el inositol trifosfato y el diacilglicerol. (Fig. 5)

Los fosfatidilinositoles representan un menor componente del total de fosfolípidos de membrana. Existen tres formas. fosfatidilinositol, fosfatidilinositol 4 fosfato y fosfatidilinositol 4,5 bifosfato, en una

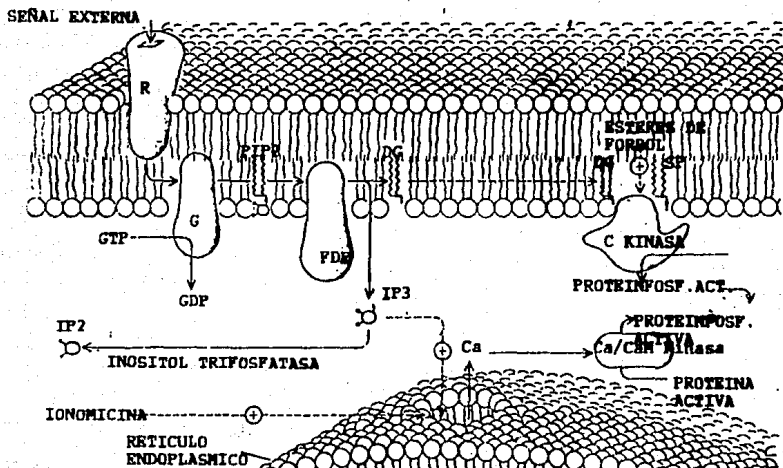
GRAFICA 6
 METABOLISMO DEL GLUCOGENO EN EL MUSCULO ESQUELETICO



SCIENTIFIC AMERICAN
 VOL. 5:1985:28-37

FIGURA 5

VIA DEL INOSITOL LIPIDICO DEPENDIENTE DE CALCIO



SCIENTIFIC AMERICAN
VOL. 250:4:1985:124-134

proporción aproximada de 90.5:5. Estas formas son rápidamente intercambiables por kinasas y proteasas apropiadas.

Aunque el fosfatidilinositol está localizado en algunas membranas subcelulares, las otras dos formas están en gran cantidad en la membrana plasmática, al menos en los hepatocitos. En esta membrana están localizados en su hoja interna, donde son susceptibles a la división hidrolítica por una fosfolipasa C específica (una fosfodiesterasa que divide al fosfato de inositol de la estructura del glicerol), para formar diacilglicerol y también inositol 1 fosfato, inositol 1,4 bifosfato o inositol 1,4,5 trifosfato. (6)

3.3. PROTEINKINASAS Y FOSFOPROTEINFOSFATASAS EN LA REGULACION DE LA FUNCION CELULAR

Uno de los temas unificados de la regulación bioquímica, es que la fosforilación de las proteínas por enzimas específicas conocidas como proteinkinasas y su desfosforilación por fosfoproteínas fosfatasa son los medios principales para los cambios de la función celular. Las kinasas catalizan la fosforilación dependiente de ATP, de sustratos proteicos específicos, de esta manera alteran su cinética o propiedades estructurales. Las caracterizadas más a fondo son las kinasas dependientes del AMPc y la Ca-calmodulina.

La primera descubierta fue la proteinkinasa dependiente del AMPc (o kinasas), que se pensó era la más importante, por la que el AMPc regulaba la función celular. Igualmente, de la clase de proteinkinasas -

son las activadas por el Ca, proteinkinasa dependientes de calmodulina. Estas incluyen la fosforilkinasa b, la miosinkinasa de cadena ligera y más general, la kinasa dependiente de calmodulina, que cataliza la fosforilación de una variedad de tejidos o proteínas celulares específicas. Estas kinasas son de mayor importancia, y son por las que el calcio regula la función celular. Otro tipo de proteinkinasa que ha sido recientemente descubierta, de considerable interés, es la activada por el calcio, proteinkinasa dependiente de fosfolípido, o proteinkinasa C (C kinasa). Esta enzima es activada por el Ca y puede existir en dos formas, asociada o no con los fosfolípidos de membrana. En su forma no asociada, es una kinasa relativamente pobre de efecto y es relativamente insensible a la activación por el Ca. Cuando está asociada con fosfolípidos, vgr. fosfatidilserina y diacilglicerol, tiene una sensibilidad modulada positiva, para convertirse en una kinasa altamente activa (V_{max} es mayor de 30 a 50 veces) y es sensible a cambios en el Ca, en el rango micromolar a submicromolar. Las acciones de la C kinasa están todavía por definirse completamente, pero de que tiene un papel importante en la mediación de la respuesta celular sostenida ya es evidente.

Un tipo adicional, la proteinkinasa tirosina específica, ha sido encontrada al estar asociada con los receptores de membrana para insulina, con una variedad de polipéptidos o factores de crecimiento. Como su nombre lo indica, estas kinasas catalizan la fosforilación de los residuos de tirosina sobre las proteínas, mientras las kinasas conside

radas anteriormente, catalizan la fosforilación de sus sustratos proteicos sobre la serina o los residuos de treonina (o ambos). La función precisa de las kinasas específicas de tirosina se desconoce actualmente.

La característica de la operación, tanto del AMPc y el sistema mensajero del Ca , es que activan y desactivan cada evento, aun mediando la respuesta celular sostenida. Esta rápida relajación de una célula estimulada a su nivel inicial de actividad, depende de que cada segundo mensajero sea transitorio.

Tan pronto como el estímulo hormonal es removido, la concentración del mensajero disminuye. En resumen, hay una rápida declinación en el contenido de fosfoproteínas específicas, producida por una disminución en la actividad de la kinasa y un aumento en la actividad de las fosfo^uproteín^ofosfatasas. Las enzimas de esta última clase son menos estudiadas que las kinasas, pero son de igual importancia.

Elas también son reguladas por una variedad de mecanismos, al menos tres de los cuales han sido identificados.

El primero es la activación dependiente de Ca -calmodulina, de una fosfatasa específica, el segundo y tercero incluyen dos diferentes medidas por las cuales el AMPc lleva un cambio en su función. Estos mecanismos pueden ser considerados para discusión del control hormonal de la glucogenólisis hepática. (6)

3.4. INTERRELACION DEL AMPc Y EL CALCIO EN LA REGULACION DE LA GLUCOGENOLISIS

En muchos casos, hay una asociación de la proteinkinasa dependiente de AMPc con la proteinkinasa dependiente de calmodulina. Esto puede ocurrir con ambas, cuando las kinasas son parte del mismo sustrato proteico o cuando un tipo de kinasa es sustrato de otra y, después de haberse fosforilado, se realiza un cambio en sus propiedades catalíticas. En muchos de estos últimos casos, es la proteinkinasa dependiente de calmodulina, vgr. fosforilkinasa *b* o la miosinkinasa de cadena ligera, el sustrato para la proteinkinasa dependiente de AMPc.

La fosforilkinasa *b* es la enzima clave en la cascada glucogenolítica. Esto es, el calcio activado, la proteinkinasa dependiente de calmodulina que cataliza la fosforilación de la enzima fosforilasa. De esta manera, la convierte de su forma *b* (inactiva), a la forma *a* (activa).

La fosforilkinasa *b* por sí misma puede existir en dos formas, no fosforilada y fosforilada. El cambio de una a la otra, es que lleva la proteinkinasa dependiente de AMPc (y contrariamente una fosfatasa). Ambas formas de fosforilkinasa son activadas por el calcio, y ambas catalizan la fosforilación de la fosforilasa *b*, pero hay una diferencia importante. La forma fosforilada de fosforilkinasa *b* es activada por las concentraciones de calcio aproximadamente 10 veces más bajas que las necesarias para activar la forma no fosforilada (una K_a de 100 vs. 800 nM de Ca). el sistema se dispara por sensibilidad positiva modulada. Dado que la concentración normal de Calcio en el hepatocito es de

aproximadamente 250 nM. la forma fosforilada de la fosforilkinasa *b* puede desplegar una actividad considerable, en base a la concentración de Ca.

Cuando la glucogenólisis hepática es activada por la vasopresina o el angiotensinogeno II, el aumento en la concentración de Ca es suficiente para activar la forma no fosforilada (*b*), de la fosforilkinasa. La unión de 4 Ca a las subunidades de la calmodulina de la enzima, permiten su activación. Como un resultado del aumento en la actividad de la fosforilkinasa *b*, tres proteínas se fosforilan: 1) la fosforilasa, convertida de su forma inactiva (*b*) a su forma activa (*a*); 2) glucógeno sintetasa, de su forma activa a su forma inactiva; 3) un inhibidor de proteína, de su forma no fosforilada a su forma fosforilada. El aumento de la fosforilkinasa activa y la glucógeno sintetasa, permiten un aumento simultáneo en el rompimiento del glucógeno y disminución de la síntesis de glucógeno.

La fosforilación de una u otra es permanente, porque una proteína fosfatasa rápidamente convierte a ambas hacia su forma no fosforilada. Sin embargo, cuando la célula es activada y el contenido de proteína-inhibidor fosforilado aumenta, esta fosfoproteína actúa con un inhibidor de la fosfatasa proteica. Además, el contenido de la fosforilasa (*a*) aumenta por un aumento en la actividad de la fosforilkinasa *b* y por una disminución en la actividad de la proteína fosfatasa.

Cuando la glucogenólisis hepática es activada por el glucagón, el sistema mensajero del AMPc está involucrado. En este caso, el aumento

del AMPc permite la disociación de la holoenzima inactiva (R2C2) de la proteinquinasa dependiente de AMPc a dos subunidades catalíticas activas (C) y dos subunidades reguladoras asociadas con el AMPc (2AMPc2R). El aumento en la actividad de las subunidades catalíticas permiten un aumento en el promedio de fosforilación de cuatro proteínas: la subunidad reguladora de la proteinquinasa dependiente de AMPc, glucógeno sintetasa inactiva, fosforilasa y la protein-inhibidor no fosforilada. Como una consecuencia, más glucógeno sintetasa y fosforilkinasa son formadas.

El aumento en la fosforilkinasa activa (activada por la concentración basal de Ca) permite la conversión de fosforilasa b a fosforilasa α . Así, la síntesis de glucógeno es inhibida y el rompimiento del glucógeno es inhibida y el rompimiento del glucógeno aumentado. Justamente como en el caso del Ca, también en el caso del AMPc, el aumento de la protein-inhibidor fosforilada permite una inhibición de la conversión de glicógeno sintetasa de inactiva a activa, de fosforilasa activa a inactiva, y de la fosforilasa activa a inactiva. En resumen, el AMPc2R-P actúa como un inhibidor no competitivo de la fosfatasa. Esto significa que el sistema activado por el Ca, o el sistema mensajero de AMPc, puede controlar simultáneamente y de manera recíproca de las actividades de las kinasas y fosfatasas, que es el medio para llevar a cabo los cambios en la concentración de las principales fosfoproteínas en esta cascada, fosforilasa y glucógeno sintetasa (16).

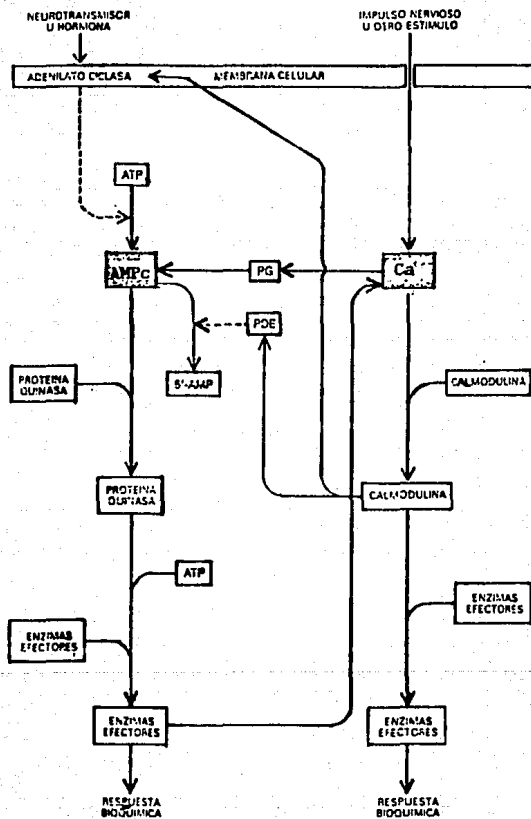
3.5. RELACION DEL CALCIO CON EL SISTEMA MENSAJERO DEL AMPc

Como el conocimiento del papel del Ca y el AMPc ha aumentado, ha sido evidente, que uno y otro sirven como mensajeros separados (Gráfica 7) actuando específicamente en diferentes tipos de células, regulando aspectos específicos de la función celular, o ambas; estos dos mensajeros participan asociados, en la regulación de la función celular. En cualquiera de los sistemas en discusión, en que el sistema mensajero del Ca media la respuesta celular sostenida a un mensajero extracelular específico, el sistema mensajero del AMPc, responde a uno u otro, del mismo o a diferente mensajero extracelular, interactúa en alguno de los pasos con el sistema del Ca. En muchos sistemas, el Ca y el AMPc sirven como mensajeros sinérgicos, actuando para regular los cambios intracelulares, como lo hacen con la capa glomerulosa suprarrenal.

Ejemplificando con las acciones de ambos mensajeros en las células beta de los islotes de Langerhans y en el músculo liso traqueal y vascular.

La regulación de la secreción de la insulina por la glucosa, parece de muchas maneras operacionalmente similar a la regulación de aldosterona por la angiotensina II. Un aumento en la concentración de glucosa permite un patrón bifásico de la secreción de insulina, en la fase I de la respuesta parece ser mediada por eventos de la vía de la calmodulina, y la fase II por eventos en la vía de la C kinasa del sistema mensajero del Ca. Los cambios en el contenido de AMPc inducido por agentes que tanto estimulan la adenilciclase (tal como el glucagón o el

GRAFICA 7
 INTERRELACION DE LOS SISTEMAS MENSAJEROS DEL CALCIO Y AMPc



SCIENTIFIC AMERICAN
 VOL. 5: 1985: 28-37

forskolin), e lo inhiben (fenilefrina o somatostatina); tiene un efecto profundo sobre la respuesta inducida por la glucosa. Si el contenido de AMPc está aumentado, después de un aumento normal en la concentración de glucosa, produce una respuesta secretoria mayor de insulina; ambas fases de la secreción de insulina están incrementadas. Contrariamente, la disminución del contenido de AMPc permite la inhibición de ambas fases de la respuesta secretoria de la insulina. En otras palabras, el contenido de AMPc de las células beta determina la respuesta de la célula a las concentraciones normales de un mensajero extracelular, que actúa a través del sistema mensajero del Ca. Es digno de hacer notar, que los cambios en el contenido de AMPc de estas células, alterarán los eventos en la vía de la C kinasa, tanto de la calmodulina del sistema mensajero del Ca. El mecanismo por el cual el AMPc lleva a cabo sus efectos es desconocido, pero sobre las bases del conocimiento de la interrelación con el Ca y el AMPc en el control de la glucogenólisis, se puede especular que el AMPc puede actuar llevando a cabo una sensibilidad positiva modulada por las proteinkinasa, por catalización de su fosforilación, justamente como lo hace la fosforilkinasa β y la forma fosforilada de la subunidad R de la proteinkinasa dependiente de AMPc (AMPcR.P.) y puede actuar como un inhibidor de las proteinfosfatasas, como lo hace en la glucogenólisis.

En el caso del músculo liso vascular o traqueal, un cambio en la respuesta es también inducido por el AMPc. Ha sido puntualizado que ni la concentración de Ca, ni la extensión de la fosforilación de la mio-

sina de cadena ligera permanecen elevadas durante la fase sostenida de la respuesta contractil en este tipo de músculos.

Por lo tanto, es necesario postular la existencia de un segundo mecanismo dependiente de Ca, que tiene como papel principal el controlar la fase sostenida de la contracción del músculo liso. Hay considerables evidencias indirectas que este segundo mecanismo dependiente de Ca, el sistema de la C kinasa, opera en las células del músculo liso de la misma manera, que los que operan en las células adrenales.

En particular, esta evidencia sugiere que la fuerza de contracción durante la fase sostenida de la respuesta está determinada principalmente por la actividad de la C kinasa, y que la actividad de la C kinasa es, en cambio, determinada por los mismos factores que operan en las células adrenales e islotes pancreáticos, es decir por la cantidad del Ca en su forma sensible de la C kinasa y el promedio del ciclo del Ca a través de la membrana plasmática. La activación de la adenilciclasa en casi todos los tipos de músculo liso permite una rápida y completa relajación del músculo.

Como en otros tipos de células, los cambios en el contenido de AMPc influye en los eventos de ambas vías, en la calmodulina y en la C kinasa del sistema mensajero del Ca. (Gráfica 6)

3.6. RELACION DEL CALCIO CON LA CASCADA DEL ACIDO ARAQUIDONICO

Hay una asociación directa entre la conversión del fosfatidilinositol, la producción del diacilglicerol y la liberación de ácido araquí-

dónico. El ejemplo de la complejidad de la asociación, es provista por los estudios en las plaquetas. Cuando la trombina actúa sobre las plaquetas, ambas ramas del sistema mensajero del Ca son activadas. El ácido araquidónico es generado por uno de los mecanismos, pero la importancia cuantitativa de cada uno es controversial. Una vez producido el ácido araquidónico es rápidamente metabolizado, principalmente la vía de la ciclooxigenasa a endoperoxidos, prostaglandinas y tromboxano A₂.

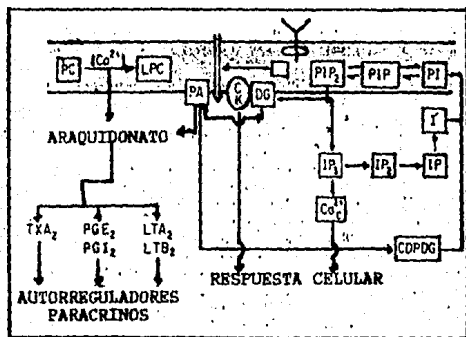
El tromboxano A₂ actúa como un mediador de retroalimentación positiva por unión a los receptores de superficie y activando la fosfolipasa C.

Otros productos de la ciclooxigenasa, tal como la prostaglandina E, prostaglandina D₂, y prostaglandina I₂ (prostaciclina), inhiben la trombina inducida por activación plaquetaria. La prostaciclina derivada del endotelio vascular puede ser un importante inhibidor de la propagación de la reacción de liberación plaquetaria.

La prostaciclina y la prostaglandina E₁ actúan por unión a receptores específicos, unidos al sistema de la adenilciclasa. Un aumento en el AMPc actúa por medio de dos mecanismos: primero, causando una disminución en la concentración de Ca, por estimulación en la recapturación de Ca dentro de la reserva intracelular, y segundo, inhibe el aumento de trombina mediada por la hidrólisis de 1 fosfatidilinositol. Finalmente, agentes como la epinefrina (actuando por vía de un receptor alfa 1) y el adenosin difosfato (actuando por la inhibición de la adenilciclasa) aumentan la respuesta inducida por la trombina. (Gráfica 8) (9)

GRAFICA 8

EL CICLO DEL FOSFATIDILINOSITOL, LA CASCADE DEL ACIDO ARAQUIDONICO Y SU PARTICIPACION EN EL SISTEMA MENSAJERO DEL CALCIO



NEW ENGL. J. MED.
VOL 314:17:1986:1094-1101

IV. PREVALENCIA E IMPLICACIONES CLINICAS DE LA HIPOCALCEMIA EN EL PACIENTE CRITICO

Aunque la deficiencia del calcio puede existir en la población ambulatoria y pueda ser causa de hipertensión, la concentración de calcio circulante debajo de los normal (hipocalcemia) es rara en el paciente ambulatorio.

Drop y Laver identificaron la hipocalcemia como un problema metabólico inesperado en los pacientes críticos. En su estudio de 8 pacientes, encontraron que la hipocalcemia ionizada severa estaba asociada con inestabilidad cardíaca y un pobre pronóstico.

Clowes y Simeone reportaron en 1957 que la hipocalcemia severa en el perioperatorio estuvo asociada con hipotensión, que fue reversible con la administración de Ca. En este estudio de 63 pacientes quirúrgicos, el promedio de la concentración de calcio sérico disminuyó transitoriamente; sin embargo, la prevalencia de la hipocalcemia no fue reportada. (4)

En 1982, Chernow y cols. reportaron que el 64% de 210 pacientes críticos adultos, en una unidad de Terapia Intensiva mixta, médica y quirúrgica, encontraron concentraciones de calcio sérico total de 8.5mg/dl

Subsecuentemente fue estudiada la homeostasis del calcio extracelular en 156 pacientes, predominantemente quirúrgicos, y en este estudio se encontró que el 71% de los pacientes tuvieron hipocalcemia sérica total, mientras que el 17% tuvieron concentraciones del calcio ionizado sérico debajo del límite inferior normal. (11)

Desai y cols. encontraron que el 70% de los pacientes en la unidad de Terapia Intensiva Médica tuvieron hipocalcemia a su ingreso (vale-

res de Ca sérico total y ionizado disminuidos). (4,5)

Muchos de los estados de enfermedad y situaciones clínicas están asociadas con hipocalcemia en los pacientes críticos; sin embargo, la frecuencia es variable, por los mecanismos multifactoriales comprometidos en la enfermedad que induce hipocalcemia.

La hipocalcemia es común en pacientes con pancreatitis aguda, rabdiomiolisis, y aun en la eclampsia (por el uso de ciertos medicamentos, tales como los anticonvulsivantes, que frecuentemente causan hipocalcemia). La hipocalcemia es común después de la derivación cardiopulmonar transfusión masiva y posiblemente en pacientes que han presentado paro cardíaco. La hipocalcemia es un problema de los pacientes críticos.

Sin embargo, la variabilidad en las técnicas de medición del Ca, la población de los pacientes, la complejidad de las enfermedades coexistentes, los avances de los cuidados farmacéuticos, y la patogénesis multifactorial de la hipocalcemia, impiden establecer la frecuencia en que esta anomalía se presenta. (4)

Aún cuando la hipercalcemia puede llegar a detectarse en el paciente crítico ésta es muy poco frecuente, solo se ha hecho un reporte de este hallazgo en la literatura, por Weissman y cols. en 1982; sin embargo, en un último reporte que realizó Further y cols. en 1985 en pacientes quirúrgicos, encontró una frecuencia del 15%, sin aún comprobar su teoría de las alteraciones en la producción aumentada de la PTH (12)

Una vez que se ha encontrado mayor prevalencia de la hipocalcemia -

en el paciente crítico, es por lo que se realizará un breve estudio de las alteraciones más frecuentes en los síndromes, y patología más frecuentemente encontrada en las Unidades de Terapia Intensiva.

V. EL CALCIO Y LA LESION ISQUEMICA

Las enfermedades isquémicas del corazón, riñón y cerebro, siguen siendo una de las primeras causas de morbilidad en México, los Estados Unidos y otros países industrializados. La magnitud del problema ha estimulado el desarrollo de muchos estudios dirigidos a identificar las posibles causas de la muerte de células isquémicas.

En las últimas décadas, han sido implicados muchos factores potenciales de daño, tal como la depleción de ATP, la degradación de fosfolípidos de la membrana plasmática, activación de sistemas autolíticos, acidosis celular, daño de la membrana inducido por radicales superóxido, y disfunción mitocondrial, como parte central de la lesión isquémica.

Recientemente, se ha puesto atención al papel del calcio en la mediación o propagación de la lesión celular isquémica. La hipótesis es que las alteraciones en la homeostasis celular del Ca pueden ser eventos críticos en la lesión isquémica celular.

El calcio puede iniciar la isquemia por precipitación del vasoespasmo, que podría posteriormente disminuir el aporte sanguíneo a los órga

nos afectados o los tejidos. Aunque el concepto de que el Ca puede ser el último mediador común de la lesión celular, tiene muchos hallazgos importantes, recientes datos sugieren que probablemente no sea el único participante de la lesión isquémica. (8)

5.1. SOBRECARGA DE CALCIO TOTAL Y LA LESION CELULAR

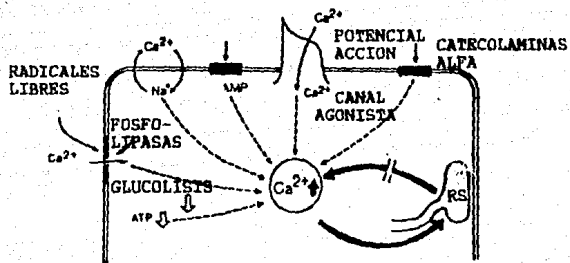
No hay duda de que la sobrecarga de Ca es el mecanismo patogénico de lesión celular en cierto tipo de célula. Esto está demostrado en el corazón por la bien conocida "paradoja del calcio".

El calcio es removido del líquido extracelular, proveniente de la célula cardíaca, y se puede inferir que la permeabilidad de la membrana celular al calcio y está aumentada. Con el regreso del Ca al medio extracelular, hay una entrada explosiva de Ca dentro de la célula, resultando en una sobrecarga de Ca, contracción celular y muerte. Muy similar, la exposición del corazón a altas dosis de catecolaminas, resulta también con una sobrecarga de Ca y muerte subsecuente de células cardíacas. La razón porque el calcio pueda tener un papel similar importante en la lesión isquémica celular, fue destacado por las observaciones de Shen y Jennings, Henry y cols.; ambos grupos mostraron que el miocardio isquémico acumula grandes cantidades de Ca durante la reperfusión. (Gráfica 9)

Hay muchas razones teóricas por las que la sobrecarga de Ca puede ser dañina para las células. Un aumento en el Ca libre del citosol puede activar las fosfolipasas dependientes de Ca resultando un rompimiento

GRAFICA 9

MECANISMOS DE GANANCIA DE CALCIO EN LA REPERFUSION TEMPRANA



CIRCULATION
VOL 80:4:1989:1049-1062

to de las membranas celulares, y la producción de ácidos grasos y lípidos fosfolípidos, que son tóxicos para la célula. Muchas enzimas importantes, como las proteasas, nucleasas, adenilciclasa, Na-K ATPasa, y la glucógeno fosforilasa son reguladas por el Ca. Y así es como un aumento no restringido en el Ca libre del citosol puede alterar la homeostasis de los mensajeros celulares, electrolitos y energía. La elevación del Ca libre del citosol aumentará la actividad de la Ca-ATPasa resultando así un aumento en la utilización de ATP, que es escaso en la célula isquémica. Es conocido también que los niveles elevados causan desacoplamiento en la fosforilación en la mitocondria y depleción del aporte energético en la célula.

La isquemia causa un aumento descontrolado en el calcio celular total y en la concentración del calcio libre del citosol, y después la cascada de eventos deletéreos permiten la muerte celular.

Para implicar al calcio como primer factor en la lesión celular anóxica o isquémica, es necesario demostrar que el proceso nocivo mediado por el calcio, es activado antes que el daño celular irreversible ocurra, esto es, mostrar que el aumento del Ca no es simplemente un evento post mortem. Es difícil probar experimentalmente lo que constituye el "punto sin retorno" en la lesión celular isquémica y después el tiempo entre el inicio de los procesos deletéreos que produce el Ca y el daño catastrófico a la célula, que puede ser muy corto. En resumen, es difícil interpretar los datos obtenidos por muestras de tejidos isquémicos cuando solo una fracción de células en los tejidos han muerto

Por ejemplo, si 2 de cada 10 células murieron y si una célula muerta contiene 20 veces más calcio que las células viables adyacentes, - el resultado del análisis total podría indicar un aumento aparente en el Ca, aproximadamente del 400%, o cuando el 80% de las células fueran viables. Esto provoca una apreciación errónea de que el aumento del Ca en la célula precedió a la muerte en la fracción "viable" de las células. Por lo tanto no hay relación entre el contenido celular de Ca y la célula viable.

La demostración de los niveles elevados de Ca en las células o tejidos de órganos isquémicos no pueden ser, por sí mismos, una prueba de que la lesión isquémica celular es mediada por un aumento en la concentración del Ca libre en el citosol y la cuenta total de Ca en las células. No hay una buena correlación entre la concentración del Ca libre en el citosol y el contenido celular total de Ca. Porque muchos de los sitios intracelulares y los aniones son capaces de unir o secuestrar - calcio, mucho del Ca celular puede ser ganado o perdido sin un cambio correspondiente en las concentraciones de Ca libre en el citosol.

La mitocondria en células alteradas continúa con un acúmulo de Ca - mientras esté presente el oxígeno y otros sustratos (en particular, fosfatos). Esto puede resultar en altos niveles de Ca celular total y la precipitación de fosfato de Ca en la mitocondria. Así, la sobrecarga de Ca puede ocurrir después de que la membrana plasmática ya recibió daño irreversible. En los riñones de las ratas que fueron expuestas por 45 min. de isquemia, las muestras de mitocondrias antes de la reperusión

tuvieron un marcado deterioro de la función respiratoria, pero solo un leve aumento en los niveles de Ca. Con la reperfusión, el Ca mitocondrial aumentó progresivamente, a pesar de la mejoría en la función respiratoria, durante una a cuatro horas del reflujo. Así, hay una clara disociación entre el contenido de Ca y la función mitocondrial durante 1 a 4 horas de reflujo. El aumento en el contenido celular de Ca observado en las células isquémicas es constante, pero no se ha probado la teoría de que el Ca tiene un papel primario en la mediación de la lesión isquémica irreversible. Además, se ha demostrado que las células incubadas a 37° C fueron más susceptibles a la lesión anóxica o tóxica en ausencia de Ca extracelular que en presencia de Ca.

El calcio potencializa los efectos de daño de los radicales libres de oxígeno sobre la cadena de transporte de electrones en la mitocondria. A partir de que el daño de la membrana por estos radicales es uno de los factores implicados en lo causado por la lesión de reperfusión, sugiere que el defecto en la regulación del Ca en la reperfusión post isquemia en las células viables, puede contribuir a una lesión adicional y finalmente en la muerte celular durante la reperfusión. (8)

5.2. NATURALEZA DE LA LESION DE REPERFUSION

La mayor controversia, es la consideración de si la lesión por reperfusión es o no la lesión que al tiempo de la reperfusión representa la aceleración del daño, que podría de cualquier manera ocurrir. Jennings y cols. exponen que sí hay una lesión específica adicional causa

da por la reperfusión. Una firme evidencia de la lesión de reperfusión podría requerir tanto de la aparición de un nuevo fenómeno al tiempo - de la reperfusión, o la prueba de un evento asociado a la reperfusión que puede disminuir la severidad, por una intervención terapéutica dada solo al tiempo de la reperfusión. (13)

5.3. MODELOS Y MECANISMO DE LA LESION DE REPERFUSION

Las hipótesis más importantes para explicar los eventos celulares comprometidos en el daño de reperfusión son: la sobrecarga de Ca y el daño de los radicales libres. Estos conceptos actuales involucran, desde observaciones anteriores, la "Paradoja del calcio y el oxígeno".

La reperfusión causó un aumento de 10 veces más la entrada de Ca a la célula, con la aparición de bandas de contracción y cuerpos densos intramitocondriales (probablemente depósitos de fosfato de Ca). Jennings y Ganote demostraron este fenómeno, que fue extrañamente similar a algunos de la "Paradoja del Calcio". Lo atribuyeron a la sobrecarga del Ca, en explicación de los efectos de la reperfusión. Estos investigadores propusieron que la reperfusión permitía una toma excesiva de Ca dentro del citosol, con la subsecuente sobrecarga de calcio mitocondrial y la imposibilidad de la mitocondria para producir ATP. Otra evidencia reciente incluye la sobrecarga de Ca de los organelos en el citosol, en la lesión de reperfusión moderada. (8)

5.4. "PARADOJA" (PARTICIPACION) DEL CALCIO

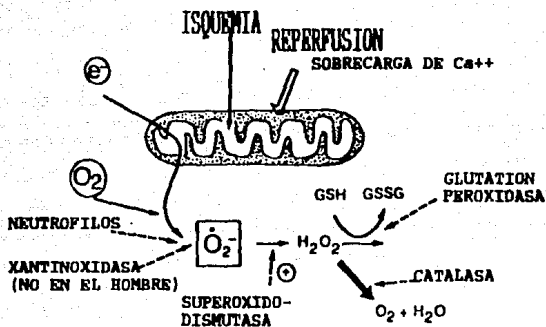
Cuando el calcio es completamente removido del espacio extracelular y después reintroducido, el resultado no es normalmente el daño celular severo con alteración tisular masiva, liberación marcada de enzimas y contracción muscular. El evento crucial es la reintroducción de oxígeno; como la mitocondria activa nuevamente su función, consume su propia energía sobre la toma masiva de Ca del citosol, y esto daña severamente la cadena respiratoria, ya que disminuye abruptamente la producción de energía. (13)

5.5. "PARADOJA" (PARTICIPACION) DEL OXIGENO

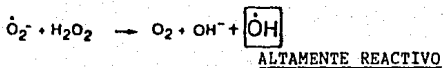
El mecanismo por el que la "Paradoja" del oxígeno puede parecerse a la del calcio, es que la toma rápida y excesiva de Ca por la mitocondria, abruptamente oxigenada, permite la pérdida de energía, deteriorando el control del Ca del citosol, daño al sarcolema, en el caso del músculo, y liberación de enzimas intracelulares. Una hipótesis reciente es que la reintroducción súbita de oxígeno permite la lesión por formación de radicales libres derivados del oxígeno. (Gráfica 10)

Durante la hipoxia se liberan sustratos, la reducción de los componentes de la cadena del transporte de electrones proximal al citocromo C1 crea condiciones para la generación de radicales superóxido por la mitocondria. Posteriormente, hay una pérdida del contenido celular de glutatión reducido, glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa, los cuales son elementos del sistema antioxidante celular normalmente pro-

METABOLISMO DE LOS RADICALES LIBRES



RIESGO DE:



CIRCULATION
VOL80:4:1989:1049-1062

tejido de los efectos de los radicales libres formados. No obstante, - las condiciones son creadas por la formación de peróxido de hidrogeno y radicales hidroxilo altamente reactivos.

El siguiente evento importante es la peroxidación lipídica, que deteriora la función de la membrana y causa sobrecarga de Ca. Así finalmente, la "Paradoja" del calcio y el oxígeno tienen mecanismos patogénicos similares. (13)

5.6. APLICACIONES DE LA PARTICIPACION DEL CALCIO Y EL OXIGENO EN LA LESION DE REPERFUSION

Son dos condiciones de laboratorio extremas que últimamente parecen depender del mismo mecanismo; es decir, la pérdida del control de la homeostasis intracelular del Ca, con la sobrecarga de calcio, daño de la membrana y muerte celular eventual. En la "paradoja" del calcio, el daño mitocondrial resulta de la sobrecarga de Ca, mientras en la "paradoja" del oxígeno, el daño mitocondrial es probablemente iniciado y mediado por los radicales libres y seguido por la sobrecarga de Ca. La "paradoja" del Ca no puede ocurrir durante la isquemia y la reperfusión, como ordinariamente se entendió, porque el Ca extracelular nunca caerá debajo del nivel mínimo de 50 nM requeridos para la protección contra la "paradoja". Una forma modificada de la "paradoja" del Ca es, sin embargo, enteramente posible como una explicación parcial del daño por reperfusión. Lo más importante, es que la "paradoja" del Ca da una prueba inequívoca del daño celular potencialmente letal, que puede ser

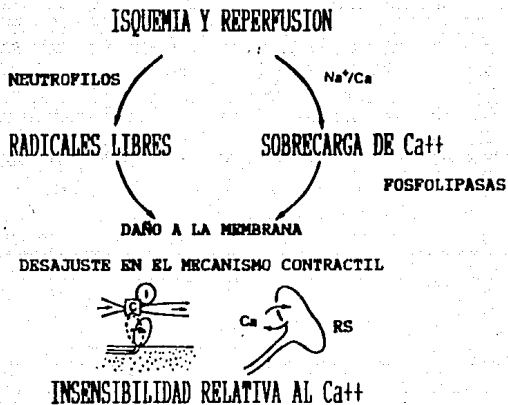
mediado por la sobrecarga del calcio, que hace lógica la búsqueda de un componente relacionado al calcio para el daño por reperfusión. (Gráfica 11) (13)

VI. BASES MULTIFACTORIALES PARA LA HIPOCALCEMIA DURANTE LA SEPSIS

La hipocalcemia es comunmente encontrada en pacientes criticos, y es debido a varias causas (sepsis, pancreatitis, hipoparatiroidismo, y citrato sanguíneo). La hipocalcemia en el paciente con sepsis resulta de la salida de calcio del espacio vascular, no encontrando influjo concomitante. La causa para el defecto del influjo del calcio es multifactorial, y resultado de la insuficiencia paratiroidea adquirida, deficiencia dietética de Vitamina D, y resistencia tisular adquirida al calcitriol. (10,11,15,17)

Se ha podido comprobar que todos los pacientes desarrollan hipocalcemia, ya que a su ingreso y egreso se observan niveles séricos de Ca normal. Siendo de esta manera reversible en los pacientes sobrevivientes, sugiriendo que las alteraciones metabólicas durante la sepsis fueron responsables de la hipocalcemia. El desarrollo de la hipocalcemia es rápido, ya que se detecta inmediatamente al ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva, y 24 hr. antes del ingreso los niveles estaban -

GRAFICA 11



CIRCULATION
VOL80:4:1989:1049-1062

dentro de parámetros normales. (14)

Se ha encontrado principalmente la disminución de la 1-alfa hidroxilasa, asociada a insuficiencia paratiroidea e insuficiencia renal -la actividad de esta enzima comunmente deteriorada en pacientes con insuficiencia renal, y no es sorpresa que estos pacientes tengan hipocalcemia.

La insuficiencia paratiroidea adquirida, como causa de hipocalcemia ha sido reportada previamente en pacientes con hipomagnesemia e hipermagnesemia. (20,21,22)

Sibbald y cols. han sugerido la supresión de la glándula paratiroides en la sepsis. Sin embargo, Chernow y cols. encontraron que algunos pacientes con sepsis tenían hipofunción de sus glándulas paratiroides, mientras otros tenían función aumentada.

Aunque los aminoglucósidos han sido reportados como causa de hipocalcemia, esto ocurre como resultado de la hipomagnesemia inducida por los aminoglucósidos. (23)

La hiperfosfatemia puede causar hipocalcemia por supresión de la enzima 1-alfa hidroxilasa renal, responsable de la síntesis de calcitriol y la precipitación de calcio.

Chernow y cols. especulan que algunos componentes o efectos metabólicos de los organismos gram negativos, pueden ser los responsables de la hipocalcemia. La endotoxina y la E. coli viva pueden inducir hipocalcemia en animales. Recientemente se ha encontrado que las endotoxinas causan disminución, dependiente de la dosis, en los niveles de Ca

ionizado en ratas, y que deteriora la movilización del calcio (datos - aun no publicados). (25)

La hipocalcemia durante la sepsis puede exacerbar la hipotensión arterial, la contractilidad cardíaca y provocar arritmias cardíacas. La hipocalcemia también puede deteriorar la actividad de las drogas como la digoxina, glucagón, milrinone, y las catecolaminas, cuyo mecanismo de acción es mediado por el calcio. (26,27,28)

Alberts y cols. notaron que 17 de los 18 pacientes hipocalcémicos - con sepsis tuvieron hallazgos clínicos compatibles con hipocalcemia, - signo de Chvostek, desorientación, coma e insuficiencia respiratoria. - (29)

Woo y cols. encontraron compromiso de la función cardiopulmonar en pacientes con sepsis, estos pacientes tuvieron niveles sanguíneos de - calcio ionizado más bajo que los pacientes críticos no sépticos. Los - niveles de calcio ionizado bajos se correlacionan con bajo gasto cardíaco y alta mortalidad. (30)

Drop y Laver, estudiaron pacientes con insuficiencia cardiovascular y su corrección requirió de altas dosis de sales de Ca, además de la - administración simultánea de beta agonistas. (16)

El eje paratiroides-Vitamina D puede ser importante en el manteni- miento de la estabilidad cardiovascular durante la sepsis y la hemorra- gia, en estudios con perros, una respuesta hemodinámica favorable du- rante la hemorragia fue cuando el eje calcio-paratiroides estuvo intag- to, mejor que cuando estaba alterado. La hipocalcemia durante la sep-

sis también puede potencializar el bloqueo neuromuscular de los antibióticos, como los aminoglucósidos. La hipocalcemia ha sido documentada después del choque hipovolémico. La causa de la hipocalcemia asociada a la hipovolemia no ha sido esclarecida; algunos la han relacionado con el uso de productos sanguíneos citrados e infusiones de albúmina durante la reanimación de la hipovolemia. (14)

Chernow hace las siguientes observaciones en su estudio, donde establece que los niveles de calcio ionizado deben ser monitorizados sobre la base de que todo paciente con sepsis por gram negativos y en pacientes que se encontraron con hipocalcemia deberán ser tratados con suplementos de calcio para evitar hipotensión. En su estudio la hipocalcemia durante la sepsis está asociada con una mortalidad. (5,13,14)

VII. HOMEOSTASIS DEL CALCIO EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA

La hipocalcemia es una complicación común de la pancreatitis, siendo más frecuente en los casos más severos, y de esta manera indicativa de un pobre pronóstico. Anteriormente se sugería que la hipocalcemia era debida a la saponificación de la grasa retroperitoneal, y otros trabajos recientes demostraron que este proceso acumulaba solamente 1 a 2 gramos de calcio. Estas pérdidas no son causas normales de hipocalcemia, ya que los almacenamientos de calcio en el esqueleto son abun-

dantes y son rápidamente movilizados por la hormona paratiroidea (PTH)

Recientemente se ha visto la posibilidad de que los mecanismos homeostáticos del calcio fallen para mantener los niveles séricos en la pancreatitis. Se han estudiado a la vez al glucagón y la secreción de calcitonina en pacientes con pancreatitis y no se ha observado su compromiso en la patogénesis de la hipocalcemia por pancreatitis.

La hipocalcemia puede ocurrir en la pancreatitis y otras enfermedades agudas, cuando la perfusión esta disminuida a nivel óseo debido a stress, liberación de catecolaminas, o perfusión sistémica disminuida o mala distribución, que limita la respuesta esquelética a la PTH circulante.

Se ha observado que la glándula paratiroidea responde a la hipocalcemia en pacientes con pancreatitis. La importancia fisiológica de la respuesta de la PTH está confirmada con el aumento subsecuente en la 1,25 (OH)2D plasmática. Este aumento refleja la estimulación de la PTH sobre la 1-alfa hidroxilación de la Vitamina D en la corteza renal. Por lo que en los estudios realizados por Hauser y cols. coincidieron los niveles máximos de PTH y 1,25 (OH)2D. Estas son las dos hormonas de mayor importancia para el mantenimiento de las concentraciones de Ca en el líquido extracelular. Así mismo, la respuesta a este mismo efecto que producen ambas hormonas no solo se ha observado en la hipocalcemia por pancreatitis, sino en otras causas de hipocalcemia. Dado que es una respuesta normal, la disminución de la concentración de Ca en el LEC que ocurre en la pancreatitis puede ser no solo por saponificación gra

sa, sino también por expansión del LEC con soluciones electrolíticas - que son rápidamente administradas. Sin embargo, la restauración a normocalcemia requiere de algunos días de sustitución de calcio.

El hueso y los túbulos renales son capaces de responder a la PTH, - pero los datos han sugerido que en la pancreatitis, estos receptores - en los órganos están relativamente sin respuesta a los niveles séricos apropiados de PTH.

Algunos mecanismos se han postulado para esta resistencia tubular - renal y esquelética a la PTH e incluyen: degradación anormal de la PTH, presencia de un inhibidor de la PTH, hipomagnesemia, o defectos en los receptores y post receptores de la PTH. La respuesta normal del sistema renal de la 1-alfa hidroxilasa argumenta contra la degradación anormal de la PTH por enzimas pancreáticas y la presencia de un inhibidor competitivo circulante, de la acción de la PTH. Un defecto en la vía - de receptores y post receptores podría ser postulado al tener sitios - específicos de acción dependiente del AMPc, a nivel del hueso y túbulos renales. Otra posibilidad es que la PTH falle para extraer de los sitios receptores y obtener una respuesta inadecuada para alcanzar una respuesta normal. Esta hipótesis es atractiva, especialmente porque el promedio de extracción de PTH sérica para el hueso es aproximadamente del 40%. Esto sugiere que la cantidad absoluta de PTH es requerida para estimular los receptores óseos y la movilización del Ca. Las condiciones en que disminuye la cantidad absoluta de entrega de PTH al hueso, debe de esta manera resultar en la falla del sistema de homeosta-

tasis del calcio a pesar de una concentración sérica de PTH apropiada.

En el periodo inicial de la pancreatitis es característica la disminución del volumen circulante y un aumento del tono simpático, lo que ocasiona una marcada disminución del flujo óseo. La oligoemia ósea que ocurre en los animales hipovolémicos experimentales antes del desarrollo de la hipotensión. Este efecto está mediado por las catecolaminas y bloqueado por los alfa bloqueadores. (32)

La franca hipotensión reduce el flujo óseo para siempre mantenerse en niveles bajos, y el flujo se mantiene disminuido hasta que es restaurada la volemia.

La hipocalcemia ionizada no comprobada ha sido reportada en asociación con otros estados de stress severo como sepsis, quemaduras y trauma, considerando de esta manera el factor común en la respuesta sistémica a estas enfermedades críticas, además del factor propio de la enfermedad, que produce hipocalcemia. Esta hipocalcemia está asociada con elevaciones apropiadas de PTH, como se ha visto en otros estudios y que puede ser refractaria a la aplicación de Ca intravenoso, hasta que la perfusión sistémica ha sido mejorada.

El Ca no puede ser movilizado rápidamente para reemplazar y ocupar la pérdida del Ca extracelular. El pobre pronóstico asociado a la hipocalcemia en los pacientes con pancreatitis no está en relación a los efectos de la hipocalcemia por sí misma, pero si refleja el daño hemodinámico severo que causa la hipotensión y la falla metabólica de un órgano terminal. El éxito de la terapia puede depender de la adminis-

tración de Ca, pero también de la restauración del volumen sanguíneo - adecuado, para mejorar la perfusión sistémica. (33,34)

VIII. PARTICIPACION DEL CALCIO EN LA INSUFICIENCIA RENAL

Dentro de los eventos en que participa el calcio, está la Insuficiencia Renal en sus dos grandes clasificaciones, Aguda y Crónica. Dentro de la primera, una de las teorías que prevalece es el evento isquémico en la Necrosis Tubular Aguda (NTA).

Siendo lo más significativo la reducción del flujo renal, asociado al aumento de la resistencia vascular. El tono de las arteriolas aferente y eferente parecen estar incrementados, pero los mecanismos de éstos no han sido aclarados. Un aumento en la vasopresina, que ocurre en todos los pacientes con NTA, puede jugar un papel importante, ya que la vasopresina aumenta la resistencia vascular renal. El tono neural eferente puede tener también una acción importante, ya que en modelos experimentales la denervación renal puede proteger la NTA por episodios isquémicos. El edema celular puede ser un mecanismo patogenético importante en la NTA isquémica.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede promover el desarrollo de insuficiencia renal. La administración de los inhibidores de las prostaglandinas como la aspirina y anti-inflamatorios no este-

roideos, han mostrado reducir el flujo sanguíneo renal en individuos sanos, y producir NTA.

El sistema renina-angiotensina puede estar también comprometido en la patogénesis de la NTA isquémica. Los estudios clínicos han demostrado que la actividad de la renina plasmática esta significativamente elevada en el curso inicial de la NTA, provocando la liberación local de renina y producción de angiotensina II, que aumenta el tono arterial y reduce efectivamente la filtración glomerular.

Finalmente, el mecanismo final común para cualquier lesión del riñón, permitiendo la NTA, es una alteración en la función bioquímica de la célula tubular proximal, por una reducción del flujo sanguíneo renal, que permite una reducción significativa en los niveles de adenosin trifosfato (ATP). La reducción en el ATP permite el aumento de las concentraciones del Ca en el citosol, y mitocondrial, por ésto mismo produce la muerte celular y necrosis tubular. Estudios preelminares sugieren que el uso de los bloqueadores del Ca pueden ayudar en la prevención del progreso de la enfermedad.

La repercusión a mediato plazo y en el renal crónico, responsable de la hipocalcemia en este paciente, es la retención de fósforo y deterioro de la síntesis de 1,25 dihidroxivitamina D. (35,36,37)

IX. PARTICIPACION DEL MAGNESIO EN EL METABOLISMO DEL CALCIO

Hay un bloqueo directo del influjo de Ca por el magnesio durante la fase lenta de actividad, descrita en los axones neurales de calamar gigante, por Baker y cols.; y las terminaciones nerviosas motoras por Katz y Miledi. Se encontró que el magnesio, el potasio, y los iones hidrógeno son antagonistas del calcio, sodio y iones hidroxilo en muestras de corazón de rana.

Dentro de la célula muscular el magnesio parece: 1) inhibir la liberación de Ca del retículo sarcoplásmico en respuesta al influjo súbito de Ca extracelular, que normalmente activa esta liberación, 2) conduce al Ca dentro del retículo sarcoplásmico por estimulación de la actividad de la enzima Ca-ATPasa, 3) compete con el Ca en ciertos sitios de unión sobre la troponina C y la miosina, 4) inhibe la habilidad del Ca para estimular la tensión miocárdica, 5) se distribuye por si solo dentro de la mitocondria y regula la cantidad de magnesio del citosol con el propósito específico de interactuar con el calcio del citosol y finalmente, 6) reduce el desarrollo de la tensión muscular.

Shine concluyó que el magnesio deprime la contractilidad miocárdica a través de su interacción con el Ca, K y Na a nivel de la membrana del sarcolema.

De acuerdo a Potter y cols. los sitios de unión específica del Ca a la troponina y la calmodulina no son afectados por el magnesio. El magnesio, sin embargo, parece competir con el Ca sobre los sitios de unión

no específicos, afectando la habilidad del Ca para el desarrollo de la tensión máxima muscular. En fibras musculares, el Mg puede disminuir la liberación de Ca del retículo sarcoplásmico, por aumento activo del influjo de Ca por competencia por un receptor del Ca sobre un canal regulador de la salida de Ca. Estos mecanismos del Mg pueden tener mucho menos efectos durante la activación normal.

Altura y Altura estudiaron la influencia del Mg extracelular sobre el tono, contractilidad y reactividad del músculo liso vascular, y encontraron que los niveles altos del Mg disminuyeron la reactividad a los agonistas contráctiles, mientras que los bajos niveles indujeron un rápido aumento en la tensión, prolongando la reactividad a los agentes neurohumorales, tal como las catecolaminas, y atenuaron la relajación inducida por las prostaglandinas. Hay evidencia de que el Mg de la membrana puede actuar fisiológicamente para controlar y regular la entrada de Ca en el músculo liso.

El Mg extracelular y de la membrana pueden tener un papel importante en el control de entrada, contenido, unión y distribución del Ca en las células del músculo liso.

En la deficiencia de Mg, Silver y Sordahl evidenciaron que el Mg modula la entrada de Ca a la mitocondria miocárdica: en presencia de Mg, el Ca permanece en un estado esferoidal amorfo. El Mg no solo aparece así, para proteger a la célula contra la entrada excesiva de Ca a la mitocondria, sino también para mantener al Ca en estado amorfo.

Las alteraciones estructurales sugieren una falla de la fosforila-

ción oxidativa dependiente de Mg, que tiene un papel importante en la patogénesis de la lesión. De acuerdo a Whang y Welt, el efecto primario de la deficiencia de Mg es la pérdida de K celular, sin un aumento en el sodio celular, pero con aumento de Ca celular.

La deficiencia de Mg desarrolla: 1) alteraciones en la entrada de Ca a las células miocárdicas, 2) falla al extraer Ca de la célula a través de la actividad de la Ca-ATPasa dependiente de Mg, 3) falla para prevenir la entrada de Ca y para la formación de cristales en la mitocondria, 4) alteraciones del retículo sarcoplásmico para secuestrar el exceso de Ca. (38,39)

X. PARTICIPACION DEL MAGNESIO Y CALCIO EN LA TOXEMIA GRAVIDICA

Seeling ha revisado el posible papel de la deficiencia de Mg en la toxemia del embarazo, y cita evidencias de que existe un relación directa entre la deficiencia y la toxemia. En vista del trabajo de Altura y Altura sobre el músculo liso vascular, es muy probable que la deficiencia de Mg pueda potencializar el aumento de la actividad celular del Ca y pueda ser la responsable de la hipertensión arterial sistémica, que acompaña a la toxemia gravídica. La prueba de la efectividad de la terapia parenteral del Mg en la toxemia del embarazo puede ser debido al bloqueo que ejerce sobre el ion Ca. (38)

XI. RESUMEN

Dentro de la patología del Enfermo Crítico hay predominio de las alteraciones en la perfusión sistémica, niveles de proteínas, regulación hidroelectrolítica y pH.

Todos estos sistemas participan en la Homeostasis extracelular del calcio, y por ende, pueden repercutir en los sistemas de regulación del calcio intracelular. La mayoría de los grandes Síndromes y patología del paciente en Estado Crítico prevalece la hipovolemia y generalmente de hipoperfusión tisular, siendo este el factor común desencadenante de cambios en el eje Calcio- PTH- Vitamina D, con posible alteración de los receptores periféricos a la PTH. Sin embargo, se ha observado que también la conjugación de los Sistemas Mensajeros del Ca y el AMPc llegan a tener un papel importante en las alteraciones metabólicas, dando origen predominantemente a las alteraciones endocrinas, como en el metabolismo de los carbohidratos, vgr. Diabetes mellitus.

Se ha visto también que el Calcio como mediador químico durante los eventos de isquemia- anoxia, puede sufrir alteraciones en la concentración extra e intracelular, dando origen a las teorías que implican al Ca y conjuntamente al oxígeno, con la participación de los radicales libres, que causan mayor daño a la célula, deteriorando sus funciones, y provocando o acelerando la muerte celular.

Además del control del calcio, la PTH y la Vitamina D tienen acción sobre el Mg y el fosfato, siendo el primero el que mayor repercusión -

tiene sobre la Homeostasis del calcio, ya que el incremento ocasiona -bloqueo de las acciones del calcio, y viceversa, la disminución acentúa las acciones del calcio; predominantemente esta acción se ve reflejada a nivel del músculo esquelético y con mayor deterioro de la fibra cardíaca.

Así como efecto secundario de los farmacos utilizados en algunas enfermedades, como en la Toxemia del Embarazo, con los anticonvulsivantes, que disminuyen los niveles séricos de Mg, y probablemente ésta sea una de las causas de las alteraciones neuromusculares que provoca, además de la repercusión en el metabolismo del Ca.

Dentro del organismo los procesos celulares para mantener la Homeostasis tiene Sistemas Mensajeros que captan señales que captan señales para desarrollar las funciones vitales; sin embargo, la interacción de varios sistemas provoca, en algunas ocasiones, efectos deletéreos mientras el organismo está críticamente comprometido, como ocurre en el paciente con Pancreatitis Aguda, Sepsis, Insuficiencia Renal Crónica y -Aguda, Quirúrgico, Cardiovascular e Isquémico.

Los diferentes estudios en estos pacientes han reportado que la recuperación de la Homeostasis del Sistema Mensajero del Calcio tiene solución, al resolver las alteraciones propias de la enfermedad desencadenante, además de tener un alto valor como Índice Pronóstico para la Sobrevida del Paciente.

Este estudio fue elaborado con la intención de ayudar al Médico Especialista en Medicina del Enfermo en Estado Crítico y al Residente en

preparación para la Especialidad, a comprender algunas de las Bases de la Fisiopatología Celular y Sistémica a través del Sistema Mensajero - del Calcio y su regulación extracelular, en algunos de los Síndromes - más frecuentemente vistos en la Unidad de Terapia Intensiva.

XII. CONCLUSIONES

1. EL ION CALCIO INTERVIENE EN LA MAYORIA DE LOS PROCESOS DE LA FISIOLOGIA CELULAR.
2. LAS CELULAS TIENEN UN SISTEMA ELABORADO DE PROTEINAS QUE INTERACTUAN CON EL ION CALCIO, GOBERNANDO LA TRANSMISION Y RECEPCION DE LOS MENSAJES INTRACELULARES.
3. LOS AVANCES EN LA BIOQUIMICA Y BIOLOGIA CELULAR HAN CLARIFICADO EL ENTENDIMIENTO DE LA RESPUESTA CELULAR A LAS ENFERMEDADES CRITICAS, CON LA PARTICIPACION DEL CALCIO.
4. LA FRACCION IONIZADA DEL CALCIO ES LA MAS FISIOLÓGICAMENTE ACTIVA, Y HOMEOSTATICAMENTE REGULABLE.
5. LOS CAMBIOS EN EL CALCIO SERICO TOTAL PUEDE NO REFLEJAR LAS ALTERACIONES EN EL CALCIO IONICO Y VICEVERSA.
6. LAS CONCENTRACIONES DE Na, PO₄, Mg Y LOS CAMBIOS SERICOS DE PROTEINAS, pH Y TEMPERATURA, TAMBIEN PRODUCEN CAMBIOS EN LOS NIVELES DE CALCIO SERICO.
7. EL CONTROL DEL GRADIENTE DE Ca CELULAR DEPENDE DE MECANISMOS EN QUE PARTICIPA EL ATP: LA BOMBA DE Ca Y DE Na.
8. LA CALMODULINA ES EL RECEPTOR PROTEICO INTRACELULAR UNIVERSAL.
9. LA HIPOCALCEMIA ES RARA EN EL PACIENTE AMBULATORIO.
10. LOS PACIENTES EN LAS UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA TIENEN HIPOCALCEMIA SERICA TOTAL Y IONIZADA A SU INGRESO EN UN 60 A 70%.

11. LA HIPERCALCEMIA ES MUY POCO FRECUENTE EN EL PACIENTE CRITICO.
12. LA ENTRADA EXAGERADA DE CALCIO DENTRO DE LA CELULA CON LA SOBRECARGA RESULTANTE, CAUSA LA CONTRACCION CELULAR Y SU MUERTE.
13. EL AUMENTO NO RESTRINGIDO DEL CALCIO LIBRE DEL CITOSOL ALTERA LA HOMEOSTASIS DE LOS MENSAJEROS CELULARES. ELECTROLITOS Y ENERGIA.
14. NO SE HA PROBADO LA TEORIA DE QUE EL Ca TENGA EL PAPEL PRIMARIO EN MEDIAR LA LESION ISQUEMICA IRREVERSIBLE.
15. LA "PARADOJA" O PARTICIPACION DEL CALCIO ES UNA PRUEBA INEQUIVOCA DEL DAÑO CELULAR POTENCIALMENTE LETAL MEDIADO POR EL CALCIO.
16. LA RETENCION DE FOSFORO Y EL DETERIORO DE LA SINTESIS DE LA 1, 25 DIHIDROXIVITAMINA D SON LOS RESPONSABLES DE LA HIPOCALCEMIA EN EL PACIENTE RENAL.
17. LA HIPERCALCEMIA EN EL PACIENTE SEPTICO RESULTA DE LA SALIDA DE Ca DEL ESPACIO VASCULAR SIN UN INFLUJO CONCOMITANTE.
18. EL DEFECTO DEL INFLUJO DE CALCIO ES MULTIFCTORIAL, RESULTANDO DE LA INSUFICIENCIA PARATIROIDEA ADQUIRIDA, DEFICIENCIA DIETETICA DE VITAMINA D Y RESISTENCIA TISULAR ADQUIRIDA AL CALCITRIOL.
19. ALGUNOS COMPONENTES O EFECTOS METABOLICOS DE LOS ORGANISMOS GRAM NEGATIVOS, PUELEN SER LOS RESPONSABLES DE HIPOCALCEMIA.
20. LA HIPOCALCEMIA DETERIORA LA ACTIVIDAD DE LAS DROGAS COMO LA DIGOXINA, GLUCAGON, MILRINONE, Y LAS CATECOLAMINAS, CUYO MECANISMO DE ACCION ES MEDIADO POR EL CALCIO.
21. EL EJE PARATIROIDE-VITAMINA D ES IMPORTANTE EN EL MANTENIMIENTO DE LA ESTABILIDAD CARDIOVASCULAR DURANTE LA SEPSIS Y LA HEMORRAGIA.

22. LA HIPOCALCEMIA DURANTE LA SEPSIS ESTA ASOCIADA CON ALTA MORTALIDAD.
23. LA HIPOCALCEMIA ES UNA COMPLICACION COMUN EN LA PANCREATITIS, MAS FRECUENTE EN LOS CASOS SEVEROS E INDICATIVA DE UN POBRE PRONOSTICO
24. LA GLANDULA PARATIROIDES RESPONDE A LA HIPOCALCEMIA DURANTE LA PANCREATITIS.
25. EL POBRE PRONOSTICO DEL PACIENTE CON PANCREATITIS NO ESTA EN RELACION A LOS EFECTOS DE LA HIPOCALCEMIA, PERO ESTA SI REFLEJA EL DAÑO HEMODINAMICO SEVERO QUE CAUSA LA HIPOTENSION Y LA FALLA METABOLICA DE UN ORGANO TERMINAL.
26. EL EXITO DE LA TERAPIA EN LA PANCREATITIS PUEDE DEPENDER DE LA ADMINISTRACION DE Ca, PERO LA RESTAURACION DEL VOLUMEN SANGUINEO ES PRIMORDIAL PARA MEJORAR LA PERFUSION SISTEMICA.
27. EL MAGNESIO DEPRIME LA CONTRACTILIDAD MIOCARDICA A TRAVES DE SU INTERACCION CON EL Ca, K Y Na A NIVEL DE LA MEMBRANA DEL SARCOLEMA.
28. LA DEFICIENCIA DE MAGNESIO PUEDE POTENCIALIZAR EL AUMENTO DE LA ACTIVIDAD CELULAR DEL CALCIO Y PUEDE SER EL RESPONSABLE DE LA HIPERTENSION ARTERIAL EN LA TOXEMIA DEL EMBARAZO.

XIII. BIBLIOGRAFIA

1. Berridge M.J. *The molecular basis of Communication within the cell. Scientific American No.4 Oct. 1985: 124-134*
2. Cheung W.Y. *Calmodulina. Scientific American 1985:28-37*
3. Carafoli E., Penniston J. *The calcium signal. Scientific American Vol. 5 Sept.1985:50-58*
4. Chernow B. Zaloga G.P. *Calcium and Calcium channels: Implications in Intensive Care. State of the Art. The Society of Critical Care Medicine Ed. Vol.10 1989:79-100*
5. Desai T.K. y cols. *Prevalence and Clinical Implications of Hypocalcemia in Acute Ill Patients in Medical Intensive Care Setting. The American Journal of Medicine Vol.84 Feb.1988:209-214*
6. Rasmussen H. *The Calcium Messenger System (First of two parts). The New England Journal of Medicine Vol.314:17:1986:1094-1101*
7. Chernow B. *Calcium, Magnesium and Phosphorus. In Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient. 2d. Ed. Williams & Wilkins Ed. 1988:603-636*
8. Cheung y cols. *Calcium and Isquemic Injury. The New England Journal of Medicine. Vol.314:26:1986:1670-1676*
9. Rasmussen H. *The Calcium Messenger System (Second of two parts) The New England Journal of Medicine Vol.314:18:1986:1164-1170*
10. Chernow B. Zaloga G. *Hypocalcemia in Critically Ill Patients. Critical Care Medicine Vol.10:12:1982:848-851*

11. Zaloga G, Chernow B. Assessment of Calcium Homeostasis in Critically Ill Patients. *Annals of Surgery* Vol. 202:5:1985:587-594.
12. Forster y cols. Hypercalcemia in Critically Ill Patients. *Annals of Surgery* Vol. 202:4:1985:512-518.
13. Opie L.H. Reperfusion Injury and its Pharmacologic Modification. *Circulation* Vol. 80:4:1989:1049-1062
14. Zaloga G, Chernow B. The Multifactorial Basis for Hypocalcemia during Sepsis. *Annals of Internal Medicine* Vol. 107:1:1987:36-41
15. Zaloga G, Chernow B. Stress-induced changes in calcium metabolism. *Semin. Respir. Med.* 1985:7:52-58
16. Drop J.J, Laver M.B. Low plasma ionized calcium and response to calcium therapy in critically ill man. *Anesthesiology* 1975:43:300-306
17. Sibbald W.J. y cols. Hypocalcemia and nephrogenous cyclic AMP production in critically ill or injured patients. *Journal of Trauma* 1977:17:677-684
18. Taylor B, Sibbald W.J. y cols. Ionized hypocalcemia in critically ill patients with sepsis. *Can. J. Surg.* 1978:21:429-433.
19. Lee C, Zaloga G. Magnesium Metabolism. *Semin. Respir. Med.* 1985:7:75-80.
20. Anast C.S. y cols. Impaired release of parathyroid hormone in magnesium deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1976:42:707-717.
21. Rude R.K. y cols. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency.

- Clin. Endocrinol.* 1976;5:209-224
22. Cholst I.N. y cols. *The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid levels in human subjects.*
N. England. J. Med. 1984;310:1221-1225.
 23. Zaloga G.P. Chernow B. y cols. *Hypomagnesemia is a common complication of aminoglycoside therapy.* *Surg. Gynecol. Obstet.* 1984;158:-561-565.
 24. Trunkey D. Carpenter M.A. Holcroft J. *Ionized calcium and magnesium; The effect of septic shock in the baboon.*
J. Trauma 1978;18:166-172.
 25. Malcolm D. Zaloga G. Chernow B. Holaday J. *Calcium involvement in - endotoxic shock: verapamil improves hemodynamics and survival in rats.* *Circ. Shock.* 1986;18:346.
 26. Chopra D. Janson P. Sawin C.T. *Insensitivity to digoxin associated with hypocalcemia.* *N. Engl. J. Med.* 1977;296:917-918.
 27. Chernow B. Zaloga G. y cols. *Glucagon's chronotropic action is - calcium dependent (Abstract).* *Clin. Resp.* 1986;34:410A
 28. Goyal R.K. McNeill J.H. *Effects of Na+ and Ca++ on the responses to milrinone in rat cardiac preparations.*
Eur. J. Pharmacol. 1986;120:267-274.
 29. Alberts D.S. Serpick A.A. Thompson W.L. *Hypocalcemia complicating acute leukemia.* *Med. Pediatr. Oncol.* 1975;1:289-295.
 30. Woo P. Carpenter M.A. Trunkey D. *Ionized calcium: the effect of septic shock in the human.* *J. Surg. Res.* 1979;26:605-610.

31. Denis R. Dawe y cols. *Calcium resuscitation from shock in euparathyroid and hypoparathyroid dogs. Surg. Forum. 1983;34:66-67.*
32. Post M. Shoemaker W.C. *Bone electrolyte response to intravenous acids loads. Surg.Gynecol.Obstet. 1962;115:749-756.*
33. Hauser C.J. y cols. *Calcium homesotasis in patients with acute pancreatitis. Surgery 1983;94:5:830-835.*
34. Ranson J.B.C. y cols. *Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg.Gynecol.Obstet. 1974;139:69-81.*
35. Harter H.R. Kevin J.M. *Acute Renal Failure. Pathophysiology, prevention, management, and prognosis. Postgrad.Med.1982;72:185-197.*
36. Burke T.J. Arnold P.E. Schemeier R.W. *A role for intracellular calcium in the pathogenesis of norepinephrine-Induced Acute Renal Failure [Abstract]. Clin.Res. 1951;29:2:457A.*
37. Burke T.J. y cols. *The Tel Aviv Satellite Symposium on Acute Renal Failure. 1981 Jun. 16-18.*
38. Iseri Ll.T. French J.H. *Magnesium: Nature's physiologic calcium blocker [Editorial]. Am.Heart Jour. 1984;108:1:188-193.*
39. Chernow B. y cols. *Hypomagnesemia: implications for the Critical Care specialist. Crit.Care Med. 1982;10:3:193-196.*
40. Shoemaker W. *Tratado de Medicina Critica y Terapia Intensiva Ed. Panamericana 1a. Ed. 1985:827-834.*