

5

FUNCION HEPATICA Y ESTADO ACIDO BASICO: ¿UN NUEVO MODELO DE EQUILIBRIO?

*Gustavo Pertuz Moreno
**Carmelo Otero Berrocal

RESUMEN

Clásicamente se ha considerado que los organismos vivientes en general, debían enfrentarse a un cuadro de acidosis metabólica. Esta situación tenía su fundamento en la creencia de que el metabolismo proteico generaba una carga de ácidos no volátiles diariamente. Atkinson y otros investigadores, han mostrado cómo las proteínas luego de ser metabolizadas, producen bicarbonato. Debido a ésto, los organismos vivientes se encuentran ante una amenaza continua de alcalosis metabólica. Para contrarrestarla, el hígado a través de la síntesis de úrea y el metabolismo de la glutamina, dispone del bicarbonato proteico. El riñón, secundariamente, se encarga de conservar el bicarbonato metabolizado a nivel hepático, gracias a su necesidad primaria de mantener un estricto balance hidroelectrolítico. Finalmente, se exponen los mecanismos que permiten al hígado, convertirse en el órgano central de regulación ácido básica y algunas situaciones fisiopatológicas que ilustran el nuevo modelo propuesto.

PALABRAS CLAVES : Balance Acido Básico, Metabolismo del Amonio, Metabolismo de la Glutamina, Ureagénesis, Acidosis, Alcalosis.

- * Estudiante IX Semestre. Monitor de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana.
- ** Coordinador de Postgrado en Medicina Interna. Universidad Pontificia Bolivariana. Jefe Departamento de Medicina Interna. I.S.S. Clínica León XIII.

SUMMARY

Classically it has been considered that the living organisms in general should confront a setting of metabolic acidosis. This situation was based on the fact that the proteic metabolism generated daily an amount of non volatile acids. Atkinson and others have showed how bicarbonate is produced after proteins have been metabolized. Because this, living organisms find themselves before the constant risk of metabolic alkalosis. In order to overcome this, the liver dispose of the proteic bicarbonate through the urea synthesis and the glutamine metabolism. The kidney conserves the bicarbonate that is metabolized in the liver thanks to the primary need of maintaining a strict hydroelectrolytic balance. Finally, the mechanisms which allow the liver to become the central organ in acid-base regulation and some pathophysiological situation that illustrate the new model proposed are exposed.

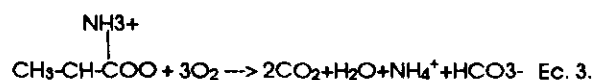
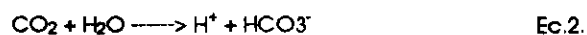
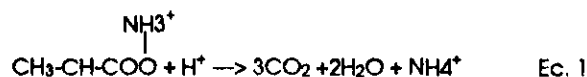
KEY WORDS: Acid Base Equilibrium, Ammonia Metabolism, Glutamine Metabolism, Ureagenesis, Acidosis, Alkalosis.

El mantenimiento de un determinado pH en los líquidos del interior celular, ha sido vital a lo largo de la evolución de las especies, debido a los profundos efectos que el mismo ejerce sobre la estabilidad y conformación de macromoléculas (1). En los seres humanos, estos mecanismos permiten sólo un pequeño margen de variabilidad en la concentración de hidrogeniones y se han extendido a todo el compartimiento extracelular, donde el pH resultante ante cualquier situación, depende de la proporción relativa en que se encuentren los constituyentes de los diversos sistemas amortiguadores, de los cuales el par $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ constituye el más importante medio de control fisiológico del estado ácido base sistémico (2).

CONCEPTOS ACTUALES EN EL METABOLISMO PROTEICO

Clásicamente se ha considerado que el organismo, gracias a la ingesta diaria y a su metabolismo endógeno, producía una carga ácida no volátil importante (50-150 mEq/día) que consumía progresivamente el HCO_3^- corporal generado por la nefrona, debido a la disociación continua de los hidrogeniones presentes en los ácidos fillos provenientes de la oxidación proteica (3).

Mientras que el metabolismo de grasas y carbohidratos lleva a la formación de CO_2 y H_2O , la oxidación de compuestos que posean grupos carboxilo en su estructura genera una cantidad estequiométricamente equimolar de HCO_3^- (4,5,6). Los carnívoros y omnívoros consumen grupos carboxilo principalmente de los aminoácidos derivados de las proteínas dietéticas. La hidrólisis proteica produce aminoácidos dipolares sin consumo o liberación neta de hidrogeniones. Si consideramos el metabolismo de un aminoácido dipolar como la alanina, observamos que durante la oxidación completa de dicho compuesto, los grupos amino son convertidos a NH_4^+ libre, consumiéndose un protón (v. ecua.1) que es regenerado al producirse una molécula de HCO_3^- (v. ecua.2).(5).



De esta manera, se producen las mismas cantidades de NH_4^+ y HCO_3^- (v. ecua.3) tanto si los aminoácidos son convertidos completamente, o sólo en parte, a grasas y carbohidratos. En conclusión, una dieta humana típica, que contenga 100 gr. de proteína, produce aproximadamente 1000 mEq de HCO_3^- (7). Algunos aminoácidos como la cisteína y la metionina generan ácidos volátiles como el H_2SO_4 al metabolizarse, pero en este proceso sólo se titula de un 2-4% de la carga presentada de HCO_3^- . Si todos los grupos sulfuro proteicos sufriesen una oxidación total a H_2SO_4 , los iones H^+ liberados sólo alcanzarían a consumir un máximo del 7% del total de bicarbonato proveniente del metabolismo de las proteínas ingeridas (4,5,6,7).

Por otra parte, la mayoría del fosfato presente en la dieta se encuentra como H_2PO_4^- , teniendo en cuenta su pK y el pH de los líquidos corporales, es prácticamente imposible la generación de cantidades apreciables de un ácido tan fuerte como el H_3PO_4 y su posterior excreción por orina, donde casi la totalidad del fosfato eliminado lo hace igualmente como H_2PO_4^- , sin presentarse un consumo o liberación apreciable de HCO_3^- que modifique el ácido base orgánico (8).

Resumiendo, como resultado del metabolismo de las proteínas ingeridas se produce una carga alcalina aproximada de 1 mol de bicarbonato, generándose además NH_4^+ en cantidades similares, dióxido de carbono y agua. Ante esto, en vez de encontramos frente a un cuadro inminente de acidosis metabólica, lo estamos ante una amenaza continua de alcalosis metabólica dada la producción cuantitativamente poco impor-

tante de ácidos fijos considerada anteriormente y a la generación diaria de grandes cantidades de HCO_3^- .

DISPOSICION DEL HCO_3^- COMO NECESIDAD BIOLÓGICA

Resulta claramente necesario, el surgimiento de rutas metabólicas que aseguren el manejo adecuado del HCO_3^- producido, pues la ingesta proteica no es controlada fisiológicamente y su formación puede incrementarse bruscamente si la dieta ingerida es rica en productos vegetales (4,5,6). Parte del HCO_3^- es excretado normalmente por las heces, pero es imposible por esta vía eliminar una cantidad grande de este ión, puesto que exigiría una pérdida demasiado cuantiosa de cationes como Ca^{2+} , Na^+ y K^+ (5,6). Para excretarlo por riñón se necesitarían grandes volúmenes de orina, además de presentarse un riesgo continuo de cristalización de carbonato cálcico dentro del sistema tubular renal (9).

Así entonces, la única forma posible de disponer de tales cantidades de HCO_3^- sería su conversión a dióxido de carbono y agua, luego de ser titulado por ácidos orgánicos, o su transformación a otro compuesto carbonatado sin carga, de manera que perdiese su valencia negativa y con ello su capacidad de enlazar hidrogeniones (5,6). Sin embargo, no existe en nuestro organismo un ácido tan fuerte, ni en cantidad suficiente, para ceder iones H^+ directamente al HCO_3^- y formar H_2CO_3 que escapase como CO_2 y H_2O a través de los pulmones y los riñones (4,5,6,7).

Dado que el HCO_3^- y el NH_4^+ se producen estequiométricamente en cantidades similares y este último posee un grupo H^+ disociable, el NH_4^+ podría convertirse en la sustancia adecuada para manejar tan vasta carga alcalina. En contra de esto, el NH_4^+ es un ácido demasiado débil, pues posee un pK aproximado de 9,2 y se necesitaría que fuese mil veces más fuerte para titular directamente al HCO_3^- generado simultáneamente. Esto se ha obviado en la naturaleza, gra-

das a la conversión del NH_4^+ en un compuesto nitrogenado sin carga como la urea (4,5,6,7), mediante mecanismos bioquímicos exquisitos, que consideraremos más adelante.

CAMBIOS CONCEPTUALES EN LA FUNCION RENAL ACIDO BASICA

Por décadas se han realizado muchos esfuerzos para dilucidar los mecanismos por medio de los cuales el estado ácido básico induce modificaciones en el balance orgánico de nitrógeno. Los trabajos pioneros de Pitts en este campo (10), mostraron que la excreción renal de NH_4^+ está asociada al paso de HCO_3^- al capilar peritubular, siendo éste uno de los mecanismos postulados, a través de los cuales el riñón de los omnívoros contrarrestaría la aparición de un cuadro de acidosis metabólica, fundamentado en la creencia errada de que el metabolismo de las proteínas ingeridas, generaba ácidos fijos en forma neta (11).

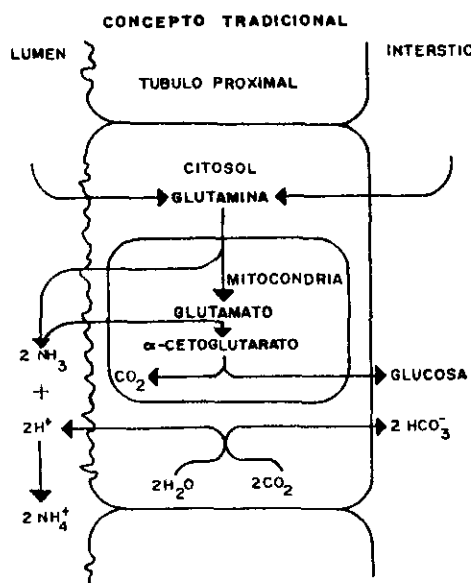
Schwartz y Cohen (12) y más recientemente Madras y Zelman (13), cuestionaron la concepción clásica del manejo renal ácido básico. Según dichos trabajos, la principal función renal en este contexto consiste en la preservación de un estricto balance de líquidos y electrolitos. Para ello, a nivel de los túbulos proximales, la recuperación del bicarbonato se encuentra ligada estructural y funcionalmente a la absorción de sodio y cloruro, de manera que cambios en la disponibilidad sistémica de cualquiera de ellos puede alterar la capacidad de la nefrona para conservar el HCO_3^- filtrado (1,2).

Por otro lado, el NH_4^+ proveniente de la hidrólisis renal de la glutamina no contribuye a la excreción de ácido por la nefrona. Atkinson y Bourke (4) y Atkinson y Camlen (14) muestran claramente que el pH del interior de la célula tubular es prácticamente imposible la formación de cantidades significativas de NH_3 , siendo el NH_4^+ el producto final de dicho proceso y excretándose por orina sin presentarse un recambio neto de protones. Algunos investigadores aceptan la for-

mación de NH_4^+ como compuesto final luego de metabolizarse la glutamina presentada a la nefrona, pero sostienen que aunque la excreción de NH_4^+ en sí no contribuye a la excreción renal de ácido, el metabolismo del 2- α -acetoglutarato al generar dos moléculas de HCO_3^- (v.fig. 1), representa el pilar fundamental que aseguraría la eliminación

sempeñando un papel importante en el nuevo esquema propuesto, no ocupa el lugar central que antiguamente se le atribuía, pues su principal función se limita a conservar el bicarbonato producido a nivel hepático dentro de ciertos límites de concentración (16), siendo éste influenciado principalmente, por factores ajenos al ácido base

A.



B.

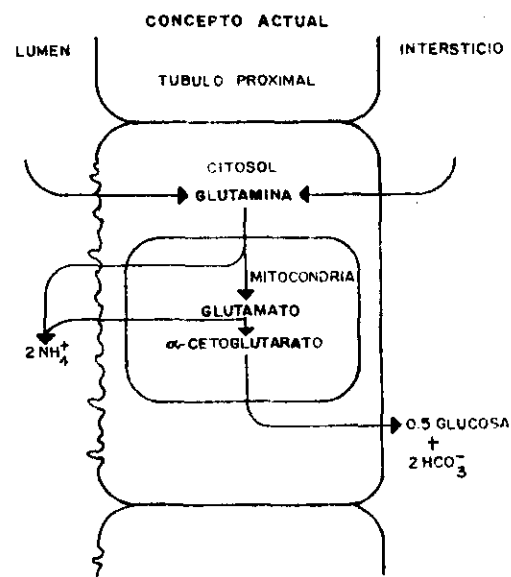


FIG. 1: EN LA CONCEPCION TRADICIONAL (A), LA AMONIÓGENESIS ESTABA ASOCIADA A LA GENERACION DE NUEVO BICARBONATO POR EL RIÑÓN LAS MODIFICACIONES RECIENTES (B), ACEPTAN AL NH_4^+ COMO EL PRODUCTO FINAL DE LA REACCION MEDIADA POR LA GLUTAMINASA RENAL, Y AL BICARBONATO, COMO FORMADO A PARTIR DEL α -CETOGLUTARATO.

neta de hidrogeniones por la nefrona (15). Por otro lado, Atkinson (4,5) y Haussinger (7) ilustran cómo el HCO_3^- así producido no aumenta los depósitos corporales del mismo, pues esta cantidad es consumida al metabolizarse 2- α -acetoglutarato en el ciclo hepático intercelular para la glutamina.

Lo anterior ilustra cómo, actualmente, aunque se considera que el riñón continua de-

mismo (1,2,12,13).

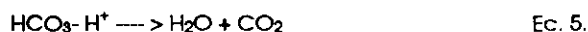
UREAGENESIS HEPATICA Y MANEJO DEL BICARBONATO

El hígado es uno de los órganos más complejos y con mayor número de funciones dentro del esquema fisiológico corporal. Tradicionalmente se ha aceptado, que uno de sus principales papeles lo constituye el manteni-

miento de un adecuado balance de nitrógeno. Actualmente es motivo de investigación el hecho de que a este nivel se cuente con complejos enzimáticos capaces de comandar y mantener, en forma coordinada con órganos como el riñón y el pulmón, la homeostasis ácido básica. La síntesis hepática de úrea ocupa un lugar importante en el nuevo modelo ácido básico propuesto, dado que permite la disposición del bicarbonato generado a partir de las proteínas ingeridas (4,5,6,7,14,16).

Al completarse esta vía metabólica se consumen en forma neta dos moléculas de NH_4^+ y se dispone en forma adicional de dos moléculas de HCO_3^- (v. ecua. 4, 5 y 6). Visto de otra manera, la ureagénesis hepática podría considerarse como un medio a través

del cual los iones H^+ son bombeados a partir de un ácido débil como el NH_4^+ , contra un gradiente de energía que obliga al gasto de dos moléculas de ATP por bicarbonato consumido en dicha titulación (4,5,6,7).



El NH_4^+ requerido para la síntesis hepática de urea proviene del compuesto presente en la sangre portal e indirectamente del NH_4^+ incorporado en la molécula de glutamina, dado que la glutaminasa hepática la desdobla en ácido glutámico y NH_4^+ (17). (v. fig. 2).

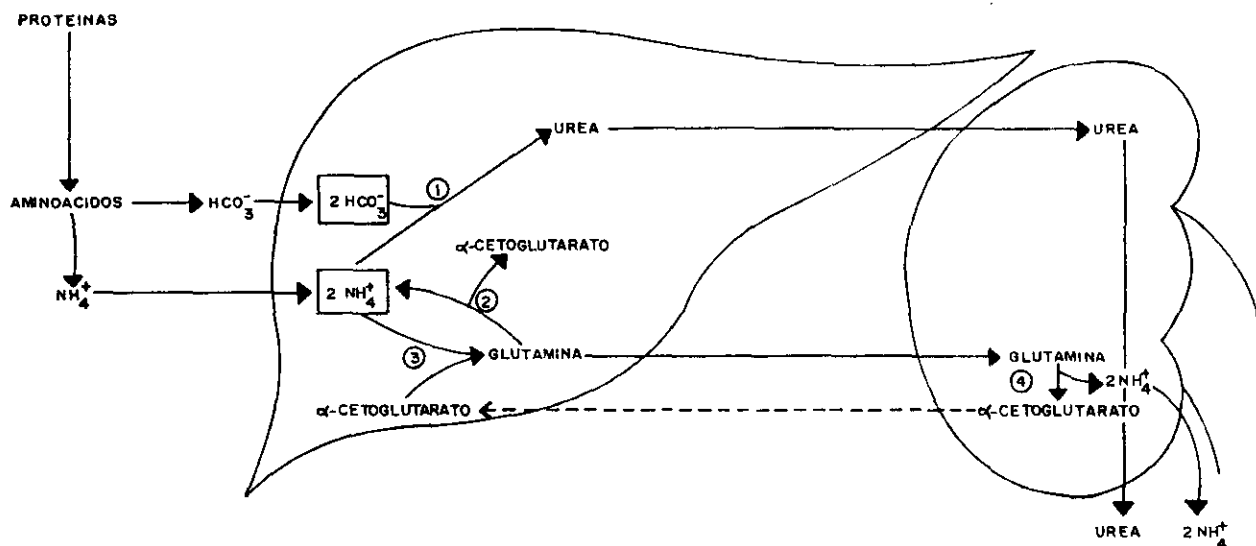


FIG. 2: CONCEPTOS MODERNOS EN LA REGULACION ACIDO BASICA SISTEMICA: ROL HEPATICO. LA SINTESIS DE UREA ES LA VIA METABOLICA A TRAVES DE LA CUAL SE DISPONE DEL HCO_3^- Y NH_4^+ PROVENIENTES ESTEQUIOMETRICAMENTE DE LA OXIDACION PROTEICA. EN CASOS DE ACIDOSIS, EL HCO_3^- ES RESPETADO AL DISMINUIR LA UREAGENESIS. EL BALANCE DE NH_4^+ ES GARANTIZADO POR LA EXCRECION RENAL DE NH_4^+ EN LA ORINA, A PARTIR DE LA GLUTAMINA, LA CUAL SIRVE COMO UN MEDIO NO TOXICO, DE TRANSPORTE DE NITROGENO ENTRE HIGADO Y RIÑON. LOS NUMEROS EN CIRCULO SE REFIEREN A LOS SITIOS DE CONTROL ACIDO BASICO, DE LOS FLUJOS METABOLICOS: ① SINTESIS DE UREA ② GLUTAMINASA HEPATICA ③ GLUTAMINA SINTETASA HEPATICA ④ GLUTAMINASA RENAL.

Para ésto, en el hepatocito periportal se localizan sistemas de baja afinidad, pero de gran capacitancia para el NH_4^+ disuelto en sangre. Estos procesos de captación, al parecer obedecen a mecanismos de difusión pasiva para el NH_3 , el cual constituye su base conjugada (18). Gracias a su elevado pK, el NH_4^+ tiende a concentrarse dentro del compartimiento más ácido, que en condiciones de normalidad es la célula y por ende se favorece la asociación del NH_3 intracelular con iones H^+ . Con ello se disminuye la concentración de NH_3 dentro del hepatocito y se facilita su difusión pasiva desde el compartimiento vascular (7,14,16,17).

Una vez que se forma NH_4^+ dentro del hepatocito, ingresa a las mitocondrias hepáticas por difusión pasiva. Estas poseen un pH más elevado que el citoplasma, en el cual el NH_4^+ tiende a disociarse en NH_3 , incrementando la concentración de este último dentro de dichas organelas. Así entonces, el ritmo de utilización del NH_3 a nivel mitocondrial, desempeña un importante punto de control para la posterior difusión del NH_4^+ citoplasmático a su interior (16,17). En este sitio, existe un paso limitante y regulador para la ureagénesis hepática, representado en la formación de fosfato de carbamilo a partir de la unión de una molécula de NH_3 con otra de HCO_3^- , en reacción catalizada por la carbamill fosfato sintetasa (4,5,6).

Gracias a ésto, alteraciones en el flujo de NH_3 o de HCO_3^- al interior mitocondrial pueden disminuir o incrementar la producción hepática de urea. El bicarbonato presentado a dichos procesos, ingresa por difusión pasiva y enzimáticamente mediado. Sin embargo, por ser un compuesto con carga eléctrica, posee una capacidad de difusión a través de las membranas lipídicas, limitada, determinando ésto, que la anhidrasa carbónica mitocondrial tenga a su cargo la formación de más del 50% del bicarbonato aportado a la ureagénesis a partir de la hidratación del CO_2 sistémico (4,5,6,7,14,16,17). Esto a su vez, facilita el aporte de NH_3 para tales procesos, por alca-

linizar el medio mitocondrial y permitir una mayor disociación del NH_4^+ .

El bicarbonato se une entonces al NH_3 presente en la mitocondria del hepatocito periportal para formar fosfato de carbamilo, el cual brinda el sustrato para la generación de citrulina a partir de ornitina. La citrulina sintetizada difunde al citosol, donde incorpora otra molécula nitrogenada proveniente del aspartato citoplasmático y se transforma en arginina succinato. Luego de ésto, esta sustancia es desdoblada en fumarato y arginina y esta al descomponerse regenera la ornitina previamente consumida y forma finalmente urea (19), la cual posteriormente se excreta por riñón (v.fig.3).

El NH_4^+ que escapa a la captación periportal es tomado por los hepatocitos perivenulares (zona 3 del acino hepático) e ingresa a la matriz citoplasmática, donde se une a una molécula de 2- α -phacetoglutarato para formar ácido glutámico, el cual en presencia de glutamina sintetasa incorpora otra molécula de NH_4^+ y forma glutamina. De esta forma no tóxica, se transporta el NH_4^+ al sistema tubular renal, donde la glutaminasa presente en tales estructuras, lo libera y se excreta como tal por la orina (5,6,16). La cantidad total de HCO_3^- de la cual debemos disponer diariamente, excede a la de NH_4^+ debido al consumo de productos vegetales, sin embargo, parece contradictorio que diariamente excretemos por orina, de un 2-5% del NH_4^+ generado (5). Esto se debe a la presencia de un ciclo enterohepático para la urea (20), por medio del cual una cuarta parte de la cantidad total que se produce en los hepatocitos periportales, es vertida diariamente al intestino. En este sitio, la urea es desdoblada en bicarbonato y NH_4^+ . El HCO_3^- contribuye al amortiguamiento del ácido proveniente del estómago y el NH_4^+ es absorbido nuevamente a través de la mucosa intestinal, para consumir luego la cantidad de bicarbonato generado a partir de los vegetales de la dieta. En esta forma se asegura la producción de una cantidad relativamente fija de NH_4^+ , el cual a nivel del sistema tubular renal juega un papel

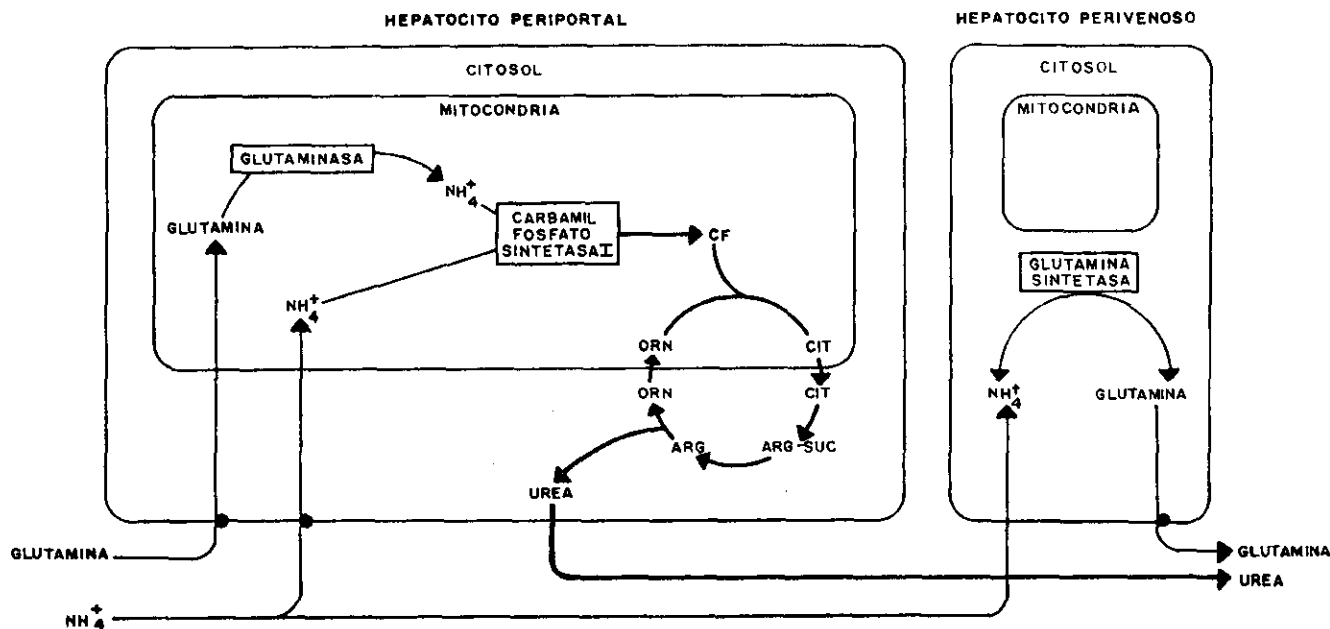


FIG. 3: METABOLISMO HEPÁTICO DEL NH_4^+ Y LA GLUTAMINA: EN EL ACINO HEPÁTICO LA SÍNTESIS DE UREA Y DE GLUTAMINA SON DOS VÍAS METABÓLICAS PARA LA DETOXICACIÓN DE NH_4^+ . POR MEDIO DE ESTE CICLO INTERCELULAR DE LA GLUTAMINA (DESDOBLAMIENTO PERIPORAL Y RESÍNTESIS PERIVENULAR) A UN PH NORMAL DE 7.4, EL NH_4^+ PORTAL ES CONVERTIDO COMPLETAMENTE A UREA SIN RECAMBIO NETO DE GLUTAMINA.

importante en el balance iónico de potasio (1,2,8).

EL NUEVO MODELO DE EQUILIBRIO ACIDO BASICO

Cuando producimos urea en el acino hepático, estamos consumiendo bicarbonato, mientras que al formar glutamina contribuimos a la excreción de NH_4^+ , pero no afectamos en forma neta el estado ácido base sistémico. En aquellas situaciones fisiopatológicas en las que se requiere conservar HCO_3^- y aumentar sus reservas orgánicas (acidosis metabólica y respiratoria), debe disminuirse la síntesis hepática de urea y desviarse la excreción de nitrógeno hacia la síntesis perivenular de glutamina, para que pueda ser eliminado como NH_4^+ por orina. Caso contrario, cuando se requiere eliminar HCO_3^- de

los líquidos corporales (alcalosis metabólica y respiratoria) debe aumentar la ureagénesis hepática y para mantener un balance de nitrógeno adecuado, disminuir la síntesis de glutamina (v.fig.4).

ACIDOSIS METABOLICA

A medida que disminuye el pH, la pequeña fracción de NH_3 extracelular tiende progresivamente a asociarse en NH_4^+ , disminuyendo el gradiente que permite su difusión al acino hepático. Al mismo tiempo, la actividad de la glutaminasa mitocondrial cae, disminuyendo por ende la captación indirecta de NH_4^+ para la ureagénesis (21,22). El aporte HCO_3^- también es susceptible de sufrir modificaciones, pero en forma menos notoria, pues la concentración de HCO_3^- extracelular sólo se convierte en un factor

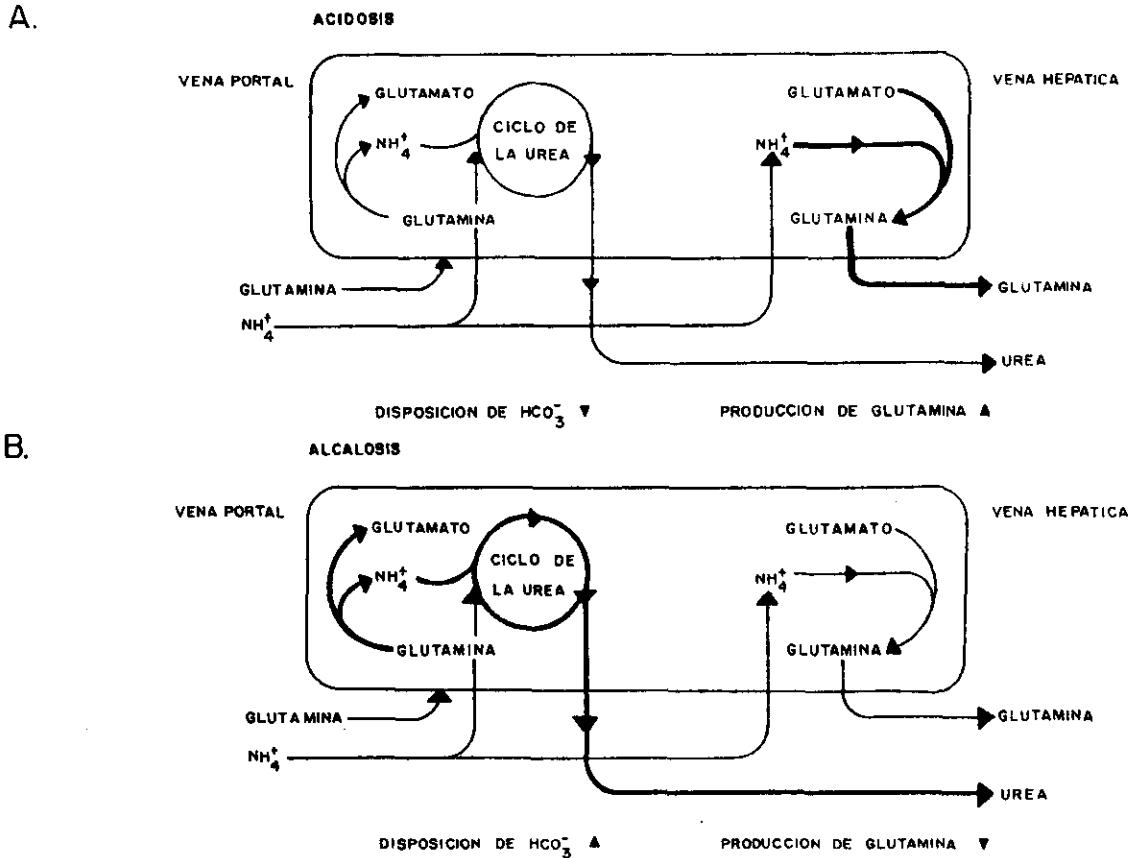


FIG. 4: ROL DEL CICLO INTERCELULAR DE LA GLUTAMINA EN LOS TRASTORNOS ACIDO-BASICOS(PARA EXPLICACIONES VER TEXTO).

limitante para la síntesis hepática de urea, cuando desciende a menos de 8 - 10 mEq/L (17). La acidosis también disminuye la actividad de la anhidrasa carbónica mitocondrial, potenciando el efecto causado por una disminución en dicho ión en el espacio extracelular. Por otro lado, la respuesta ventilatoria pulmonar, barre el dióxido de carbono que de otra forma, podría servir de precursor al bicarbonato presentado a estos procesos (16). Al mismo tiempo, conforme disminuye la carga de nitrógeno metabolizado a urea, aumenta la excreción compensadora de NH_4^+ por la nefrona, explicando lo anterior, los cambios observados en el balance de nitrógeno en esta entidad (16,17).

ACIDOSIS RESPIRATORIA

Esta situación es un poco diferente, el incremento compensatorio en la concentración de bicarbonato logrado en fase aguda por los sistemas amortiguadores corporales no impide apreciablemente la disminución en el gradiente de difusión para el NH_3 . Gracias a que la anhidrasa carbónica se encuentra parcialmente inhibida, disminuye la formación de fosfato de carbamilo en presencia de un aumento leve en el HCO_3^- extracelular. Conforme disminuye la ureagénesis hepática, aumenta progresivamente el bicarbonato en sangre hasta alcanzar los niveles observados en fase crónica de dicho trastor-

no, mientras que la excreción de NH_4^+ renal alcanza su máximo (4,16).

A medida que aumenta el HCO_3^- en el espacio extracelular, aumenta su difusión pasiva a la mitocondria periportal y la presentación del mismo a estos procesos, prácticamente se normaliza. Al mismo tiempo, gracias al aumento en el pH sanguíneo observado en fase crónica de la entidad, aumenta también el aporte de NH_4^+ a la ureagénesis y esta tiende a normalizarse. A medida que esto ocurre, disminuye entonces a niveles basales la formación de glutamina perivenular, explicándose estos cambios, anteriormente confusos, en el metabolismo de nitrógeno.

En estas circunstancias, el riñón se encarga de conservar el HCO_3^- generado a nivel hepático, dado que los aumentos en la pCO_2 disminuyen la capacidad de reabsorción de cloro por la nefrona, forzando un aumento en la recuperación de Na^+ con HCO_3^- . Esto es facilitado adicionalmente, por el aumento en la secreción de hidrogeniones ocasionado por la hipercapnia (1,2,16).

ALCALOSIS METABOLICA

En esta entidad, los procesos descritos para la acidosis metabólica se invierten. El gradiente para la difusión del NH_3 al hepatocito periportal aumenta, al tiempo que se incrementa la actividad de la glutaminasa hepática. Además, la concentración de bicarbonato se encuentra aumentada, lo mismo que la actividad de la anhidrasa carbónica mitocondrial. Todo esto, sumado a la hipoventilación compensadora, posibilita el incremento observado en la ureagénesis hepática (4,5,6,16).

ALCALOSIS RESPIRATORIA

En esta situación, los tampones orgánicos facilitan la disminución en fase aguda del HCO_3^- orgánico. A medida que el pH aumenta, también lo hace el NH_3 disponible para la ureagénesis. A pesar de la caída inicial del HCO_3^- , al estar estimulada la anhi-

drasa carbónica, el aporte del mismo se mantiene y permite un incremento en la síntesis de urea, lo cual proporciona el medio de consumo de HCO_3^- y permite su descenso paulatino en el espacio extracelular (1,2,16,17).

Conforme disminuye el bicarbonato en sangre y en presencia de una pCO_2 baja, disminuye progresivamente el aporte del mismo a la ureasíntesis a pesar de estar incrementada la actividad de la anhidrasa carbónica. Con el aumento observado en el pH sanguíneo en fase crónica, disminuye también la presentación de NH_3 a la mitocondria y la ureagénesis vuelve a niveles basales, al tiempo que aumenta lentamente la excreción urinaria de NH_4^+ a niveles normales.

En la nefrona se mantiene baja la reabsorción de HCO_3^- , debido a que la merma en la pCO_2 , frena la secreción de iones H^+ a la luz tubular, obligando al riñón a recuperar el sodio filtrado acompañado de cantidades mayores de cloruro, lo cual explica el mantenimiento de la hipercloremia observada en estos pacientes.

RESPUESTA ACIDO BASICA ANTE DIVERSAS SITUACIONES FISIOPATOLOGICAS

Falla hepática

Cuando ocurre una insuficiencia hepática, puede presentarse una variada gama de trastornos ácido básicos. En este sitio se lleva a cabo el manejo del HCO_3^- orgánico acoplado a la disposición de los compuestos nitrogenados, además del metabolismo de sustancias como la progesterona y el ácido láctico. Dicho trastorno dependerá del grado en que se altere cada función y de su capacidad de primar sobre los otros cambios producidos. Así por ejemplo, puede producirse una alcalosis metabólica si el principal problema hepático se centra en el inadecuado manejo de los compuestos nitrogenados, una alcalosis respiratoria si se altera el metabolismo de los progestágenos, los cuales actúan como estimulantes ventilatorios directos y una acidosis metabólica si el

problema mayor lo constituye la inadecuada disposición del ácido láctico sistémico. Aparte de ello, dependiendo de la rigurosidad del control proteico en la dieta y de muchos factores adicionales, podrá presentarse cualquier trastorno ácido básico mixto.

Falla renal

En estados avanzados de la insuficiencia renal, la formación de NH_4^+ por las células renales proximales disminuye, disminuyendo a su vez la excreción del mismo por orina y permitiendo un incremento paulatino en su concentración extracelular. Con ello, aumenta la carga impuesta de NH_4^+ a los hepatocitos periportales, los cuales, ante una situación en la cual podría ser más peligrosa una hiperamonemia que una acidosis metabólica, incrementan la formación de urea, logrando con esto reducir las reservas de bicarbonato orgánico. Esta reducción es limitada por la liberación de carbonatos óseos y al efecto de un pH reducido sobre la difusión de NH_3 y HCO_3^- a la ureagénesis hepática (1,2,4,16).

TERAPIA DIURETICA

Los diuréticos tiazídicos entre otros, son capaces de generar una alcalosis metabólica acompañada de hipocloremia. La causa del incremento en la cantidad total de HCO_3^- corporal, radica en la inhibición de la ureagénesis hepática lograda al bloquear la anhidrasa carbónica mitocondrial (16). La hipocloremia generada a nivel del sistema tubular renal, es responsable de la reabsorción incrementada de Na^+ con HCO_3^- en segmentos proximales de la nefrona, lo cual explica el mantenimiento indefinido de la alcalosis, hasta que las reservas corporales de cloruro se restablecen (1,2,12,13).

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecemos muy especialmente al Lic. Carlos A. Rodríguez, profesor asociado del Departamento de Informática de la Universidad Pontificia Bolivariana, a Juan Carlos Pineda, estudiante de Ingeniería

Mecánica de la misma y a la Srta. Claudia Kluhan R. por su invaluable ayuda en la elaboración del presente trabajo.

REFERENCIAS

1. Cohen JJ, y Kassirer JP. El equilibrio ácido básico y sus trastornos. 1a ed. Barcelona: Salvat Editores, 1985: 3-82.
2. Rose BD. Clinical physiology of acid base and electrolyte disorders. 2a ed. New York: McGraw-Hill Company, 1985: 165 - 188.
3. Johnston DG, and Alberti KG. Acid base balance in metabolic acidosis. In: Clinics in Endocrinology and Metabolism. Boston: W.B. Saunders Company Ltda; 1983; 12(2): 267-283.
4. Atkinson D, and Bourke E. Metabolic aspects of the regulation of systemic pH. Am. J. Physiol. (1987) 252: F947-F956.
5. Atkinson D, and Bourke E. The role of ureagenesis in pH homeostasis. Trends. Biochem. Scien. (1984) 9: 297-300.
6. Bean E, and Atkinson D. Regulation of the rate of urea synthesis in liver by extracellular pH: a major factor in pH homeostasis in mammals. J. Biol. Chem. (1984) 259: 1552-1558.
7. Haussinger D, Gerok W, and Sies H. Hepatic role in pH regulation: role in the intercellular glutamine cycle. Trends. Biochem. Scien. (1984) 9: 300-302.
8. Halperin M, and Jungas RL. Metabolic production and renal disposal of hydrogen ions. Kidney Intern. (1983) 24: 709-713.
9. Brenner BM, and Rector FC (eds) The Kidney. 3a ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1986.
10. Pitts RF. Physiology of the Kidney and body fluids. 3a edición. Chicago: Year Book, 1974.
11. Anderson L. Nutrición y dieta de Cooper. 17a ed. México D.F. Editorial Interamericana, 1985.
12. Schwartz WB, and Cohen JJ. The nature of the renal response to chronic disorders of acid base equilibrium. Am. J. Med. (1978) 64: 417-428.

13. Madias NE, and Zelman SJ. The renal response to chronic mineral acid feeding: a reexamination of the role of systemic pH. *Kidney Int.* (1986) 29: 667-674.
14. Atkinson D, and Camien M. The role of urea synthesis in the removal of metabolic bicarbonate and the regulation of blood pH. *Curr. Top. Cell. Regul.* (1982) 21: 261-302.
15. Levine D, and Jacobson H. The regulation of renal acid secretion: new observations from studies on distal nephron segments. *Kidney Inter.* (1986) 29: 1099-1109.
16. Guder WG, Haussinger D, and Gerok W. Renal and hepatic nitrogen metabolism in systemic acid base regulation. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* (1987) 25: 457-466.
17. Remesy CH, Demigne CH, and Fafournoux P. Control of ammonia distribution ratio across the liver cell membrane and of ureagenesis by extracellular pH. *Eur. J. Biochem.* (1986) 158: 283-288.
18. Chema-Dhady, Jungas RL, and Halperin HL. Regulation of Urea synthesis by acid base balance in vivo: role of NH₃ concentration. *Am. J. Physiol.* (1987) 252 F221-F227.
19. STRYER B. *Bioquímica. Segunda Edición.* Barcelona: Editorial Reverté. 1982.
20. Buttrose M, Mckellar D, and Welbourne TC. Gut liver interaction in glutamine homeostasis: portal ammonia role in uptake and metabolism. *Am. J. Physiol.* (1987) 252: E746-E750.
21. Verhoeven AJ, et al. Control of rat liver glutaminase by ammonia and pH. *Eur. J. Biochem.* (1983) 133: 241-244.
22. Fafournoux P, et al. Bidirectional transport of glutamine across the cell membrane in rat liver. *Biochem. J.* (1983) 216: 401-408.