

Por qué creí necesario un Manual de Fisiología y Biofísica

Enseñar Fisiología y Biofísica a los estudiantes de Medicina o, en general, a los de Ciencias de la Salud, ha sido siempre, es y, quien lo duda, será siempre un problema difícil. Con las otras disciplinas llamadas "básicas" comparte, en las estadísticas, la primera posición en la lista de materias con un muy alto porcentaje de estudiantes aplazados y reúne a su alrededor una gran cuota de frustración.

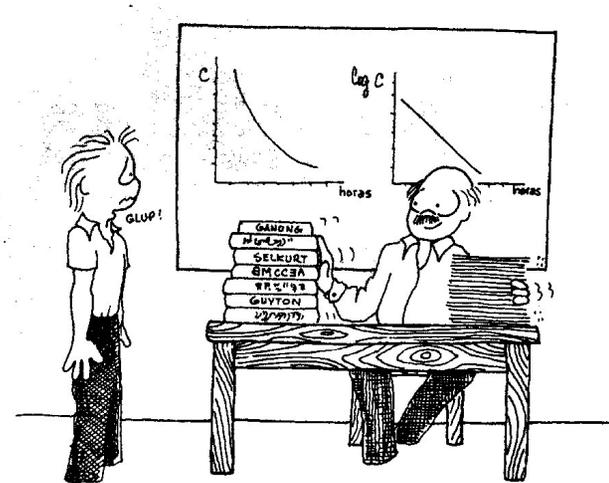


El estudiante no comprende ni acepta que deba estudiar cosas más relacionadas con la física y la química que con la medicina: ¡él, que entró en la Facultad para ver enfermos y usar estetoscopio, tiene que ver sapos y usar calculadoras!. El profesor, por su parte, no comprende ni acepta a ese estudiante que pretende que se le enseñe clínica o cirugía sin haber aprendido a calcular una concentración, analizar una reacción enzimática o un potencial de acción. Esta situación, que es universal, se agrava en Latinoamérica por la baja relación docente/alumno que sufren nuestras universidades: el docente, enfrentado a clases multitudinarias, mal puede llegar a los estudiantes y poco puede hacer para convencerlos de sus sanas y nobles intenciones cuando ensaya la deducción de la ecuación de Nernst.

Sólo queda la sensación de que estas materias han sido colocadas allí para actuar de filtros. Cada cierto número de años, los planificadores de la educación llegan a la conclusión de que estos estudiantes no están preparados para estudiar en la universidad e implantan un examen de ingreso más o menos severo. Por un cierto período las cosas parecen ir bien e incluso mejora la eficiencia de la enseñanza, medida por el número de egresados con respecto al número de estudiantes que ingresaron. Lo que se ha hecho, bueno es reconocerlo, es sólo seleccionar, dentro de los postulantes, a aquellos que mejor se adaptan a las condiciones ya existentes en la universidad. Cíclicamente y fruto de la presión social, se bajan las barreras y todo vuelve a comenzar. ¿Qué hace la universidad frente a esa nueva situación?, ¿busca la manera de enseñar en la nueva condición? No, simplemente sigue con los mismos métodos y procedimientos y, claro está, lo que antes ocurría en el ingreso, ocurre ahora en Fisiología, Biofísica o Bioquímica. Existe el recurso, muy usado por cierto, de

implantar ciclos preparatorios, básicos o como quiera llamárselos. Su fracaso es notorio: ¡Volver a ver Física del Secundario! ¿Para qué? se pregunta el estudiante. ¿Para qué? se pregunta el profesor, si cuando llegue a Fisiología o a Biofísica lo que se le pedirá es que use el conocimiento que supuestamente aprendió en la escuela secundaria o en el cielo básico. ¿Usar el conocimiento? ¿Cómo? Resolviendo situaciones y problemas. Ah, no, dirá el estudiante, a mi me dijeron lo que era un mol, pero que yo calcule, resuelva y decida... ¡imposible!

Como quiera que sea, de un modo u otro, el estudiante llegará a Fisiología y el profesor le dirá: "Este es su libro" y le indicará que lea algo con la calidad de un Ganong, un Selkurt o un Guyton, o cualquiera de los excelentes libros de Fisiología disponibles. ¿Para quién fueron escritos estos libros? Para estudiantes que fueron al "college", tuvieron una severísima selección, viven en un "campus" y disfrutaban de una buena biblioteca. ¿Cuál es el resultado?. Cualquier profesor de Fisiología lo sabe: frases repetidas de memoria, sin entender su significado o usar sus conceptos ¿Usar, en esas condiciones, un conocimiento nuevo?: algo más que imposible.



Es por todo esto que me propuse escribir un libro que sirviera para enseñar fisiología y biofísica a estudiantes de Latinoamérica y por eso este es un Manual y no un libro de Fisiología. Ha sido hecho pensando que van a ser médicos y por lo tanto hay que enseñar Medicina, que incluye Fisiología: los casos, las situaciones, los problemas, son problemas médicos. ¡Ojalá pudiéramos, como lo intentamos en alguna oportunidad, enseñar Fisiología y Biofísica al lado de una cama de hospital!. Sabemos que al estudiante nunca se le enseñó a pensar y por eso he mostrado cómo se puede razonar, resolver situaciones y problemas de una manera lógica, sin recurrir a fórmulas ni procedimientos "mágicos". He puesto muchos problemas porque estoy convencido de que el conocimiento que no se sabe usar es como si no se tuviera. También he agregado, en cada capítulo, notas y comentarios que, muchas veces, no pertenecen, al menos estrictamente, al campo de la fisiología, pero que son necesarios para entender muchas de las cosas que se están diciendo. Sería tan fácil como irreal pedirle al estudiante que complete sus conocimientos recurriendo a tal o

cual libro o revisión: ¿dónde lo encuentra? ¿en qué biblioteca?. He tratado de hacer un libro que, dentro de lo posible, sea autosuficiente pero que ojalá sirva para despertar, aunque sólo sea en algunos estudiantes, la pasión que debe tener todo ser humano, sea estudiante de Medicina o no, por lo que está en los libros, por el conocimiento en sí. Para los otros, que este libro sirva, al menos, para ayudarlos a calcular el volumen de agua que le falta a un niño deshidratado.

R. Montoreano

¿SE PUEDE DECIR HOY LO MISMO?... SI y NO

Lo anterior era lo que pensaba cuando encaré la primera edición de este nual. La pregunta sería si la situación ha cambiado o se debe seguir diciendo lo mismo. El cambio más notable que ha ocurrido en los últimos años en nuestras universidades ha sido la llegada de un grupo importante de estudiantes que creen que la ciencia debe ser enseñada en las escuelas de medicina y que aceptan que hay que saber por qué y cómo las cosas ocurren. Estos estudiantes coexisten, y he allí la desgracia, con estudiantes del viejo modelo que imaginan que fisiología y bioquímica, entre otras, son sólo barreras arbitrarias impuestas por extraños profesores. Lamentablemente son estos los que se movilizan y encuentran apoyo. Esta nueva edición electrónica ha sido realizada para aquellos estudiantes que les interesa razonar y pensar.

R. Montoreano - 2002

PROLOGO DE LA PRIMERA EDICION

He leído con gran interés el manuscrito de "Manual de Fisiología y Biofísica para Estudiantes de Medicina" y me he sentido tan profundamente interesado en el trabajo de su autor, el Dr. Ricardo Montoreano, que lo he revisado de la A a la Z, haciendo incluso todos los ejercicios y autoevaluaciones. El autor ha tratado de hacer un libro nuevo y la ha logrado por su enfoque. Entre sus preocupaciones obviamente ha estado el que el libro fuera ameno, de fácil lectura por su modo de presentación y atractivo en su diseño. Ha hecho un especial esfuerzo para que las explicaciones de los diversos temas tratados sean claras y conduzcan a una comprensión y aprendizaje real por parte de autor. Esto lo ha conseguido por varios sistemas de estimulación paralela para quien lee el libro y lo estudia: . 1) hay explicaciones cuasi-dialogadas donde muchas veces se intercalan preguntas y respuestas; 2) hay aclaraciones adicionales al texto en forma de recuadros marginales que constituyen en sí una lectura relativamente independiente y entretenida que alivian el peso de la lectura del texto principal, que así resulta más ameno sin dejar de ser realmente riguroso; 3) se plantean problemas numéricos que precisan el carácter cuantitativo necesario para el aprendizaje y aplicación de los conocimientos adquiridos; 4) muchas gráficas obligan a retener lo expuesto y a ejercitar la lógica durante el proceso de comprensión y aprendizaje; 5) los sistemas de autoevaluación permiten controlar si se retuvo y aprendió lo que se debe, 6) hay explicaciones que han sido planteadas para motivar un mayor interés en un determinado punto, como el problema de los buzos y las ballenas. En resumen, es un libro corto, pero profundo que está planteado - no para ser retenido con un ejercicio exclusivo de memoria - sino para ser leído con fruición y aprendido por los conocimientos teóricos y ejercicios prácticos que suministra. El Dr. Norberto Rey requiere una felicitación especial por lo agudo de sus dibujos.

G. Whittembury, Altos de Pipe, enero de 1988

PROLOGO DE LA SEGUNDA EDICION

Aparentemente, para una segunda edición de un libro de texto sólo se requiere corregir errores, actualizar algunos conceptos y pulir algunos párrafos. Sin embargo, en este caso, antes que nada hubo que pensar quién, cómo, dónde, a qué precio, iba a preparar el nuevo texto y quién lo iba a imprimir, distribuir y vender. Para lo primero la única solución posible pareció ser la autoedición, donde el autor hace todo desde pensar qué va a decir a imprimir y preparar las artes finales. No fue sencillo ya que había que aprender qué son puntos, líneas por pulgada, "fonts" y otras cosas de las artes gráficas. La colaboración de personal y los equipos del BIOMED fueron fundamentales, así como el tiempo que me cedió la Universidad de Carabobo como parte del plan de Año Sabático. Para la impresión y venta, este libro forma parte de un plan de publicaciones de la Universidad al que esperamos contribuir y ayudar así a la solución del grave problema del costo de los libros para los estudiantes. Se ha mantenido la estructura general del libro, con sus Notas Aparte y sus problemas.

R. Montorean, Maracay, mayo de 1994

GUIA PARA LOS LECTORES

Este libro ha tenido dos ediciones previas: la primera, en 1988 a cargo de la Mediciencia Editora, y la segunda, en 1995, a cargo de la Universidad de Carabobo. Ahora encaro la tercera edición pero como un libro electrónico para el cual no hay mucha experiencia por parte de los autores o los estudiantes. Como “*e-book*” estará en la red en una versión PDF y tanto su lectura como su reproducción son libres, debiendo respetarse la norma de citar la fuente cada vez que se reproduzca parte o toda esta publicación. Para su lectura en pantalla se deben utilizar los recursos que brinda “*Acrobat Reader*”, en especial su versión 5 y para su impresión es conveniente usar papel carta en posición horizontal (landscape)

En esta edición electrónica se ha mantenido la estructura del libro impreso, con sus 2 columnas y las figuras a un lado, salvo en la parte de los problemas en que se usó una sola columna y un tipo de letra más grande para facilitar su lectura en pantalla. Iremos midiendo el grado de aceptación de esta publicación virtual para mejorar algunas figuras y agregar los links que son tan útiles en las publicaciones que se distribuyen por Internet.

Por favor, enviar las opiniones o comentarios a rmont@net-uno.net

Ricardo Montoreano

Ricardo Montoreano es médico graduado en la Universidad de Buenos Aires, fue becario del NIH (USA) y becario y miembro de la Carrera del Investigador del CONICET. (Argentina). Desde 1977 reside en Venezuela y fue Profesor Titular de Fisiología y Jefe del Departamento de Fisiología y Bioquímica en la Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina de la Universidad de Carabobo (Núcleo Aragua). Desde su fundación en 1981 es Investigador del Centro de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Carabobo (BIOMED-UC)

INDICE GENERAL

P: Parte del Capítulo ----- Pág: Página del tema en cada parte

CAPITULO 1 (en 4 partes)		
Tema	P	Pág
1.1 EL HOMBRE COMO SISTEMA FISICOQUIMICO	1	1
1.2 AGUA CORPORAL TOTAL	1	2
- Los indicadores y el método de la dilución	1	3
- Influencia de la edad, la constitución corporal y el sexo en el agua corporal total	1	4
1.3 COMPARTIMIENTOS EXTRA E INTRACELULARES	1	5
1.4 SALIDAS Y ENTRADAS DE LOS COMPARTIMIENTOS CORPORALES	1	7
1.5 COMPOSICION DE LOS COMPARTIMIENTOS BIOLÓGICOS	1	10
- Dispersiones de sólidos en agua en los compartimientos biológicos	1	10
- Masa y concentración	1	11
1.6 CANTIDAD DE SUSTANCIA Y SOLUCIONES MOLARES	1	14
- Soluciones molares	1	17
- Soluciones molales	2	1
- Número de moléculas de agua en 1 kg de agua	2	2

Capítulo 1 - Tema	P	Pág
1.7 SOLUCIONES ELECTROLITICAS	2	2
- Disociación electrolítica	2	3
- Tipos de enlaces	2	3
- Enlace iónico o electrovalente	2	4
- Iones monovalentes, divalentes y trivalentes, pero no tetra o pentavalentes	2	5
- Uniones covalentes	2	6
- Uniones covalentes coordinadas	2	6
- Uniones electroestáticas, uniones covalentes y covalentes coordinadas en la misma molécula	2	7
- Análisis de una solución electrolítica	2	9
- Naturaleza polar del agua y su propiedad como solvente	2	10
- ¿Por qué la molécula de agua es un dipolo?	2	10
- El agua y los solutos en soluciones diluidas	2	11
- Concentración de iones en una solución	2	11
- Equivalentes, miliequivalentes y soluciones normales	2	13
1.8 COMPOSICION ELECTROLITICA DE LOS FLUIDOS CORPORALES	3	1

Capítulo 1 - Tema	P	Pág
1.9 CONCENTRACION DE AGUA Y DE SOLUTOS TOTALES	3	2
- Punto de congelación, punto de ebullición, presión de vapor y presión osmótica	3	4
1.10 OSMOLARIDAD Y OSMOLALIDAD	3	7
- Calculo de la osmolaridad	3	8
- Valores del coeficiente g	3	10
1.11 CONCENTRACION DE HIDROGENIONES (H ⁺) EN SOLUCIONES Y LIQUIDOS BIOLOGICOS	3	11
- pH y sistemas amortiguadores, buffer o tampón	3	12
1.12 CONCENTRACIONES DE GASES EN SOLUCIONES Y LIQUIDOS FIOLOGICOS	3	13
- Composición del aire atmosférico	3	14
PREGUNTAS Y PROBLEMAS	4	1
DISCUSION	4	22
AUTOEVALUACION	4	25
RESPUESTAS	4	29
LECTURAS RECOMENDADAS	4	30

CAPITULO 2 (en 4 partes)		
2.1 BALANCE DE AGUA Y DE SOLUTOS EN EL HOMBRE	1	1
- ¿Cómo se puede lograr un medio interno constante?	1	2
2.2 MEDIO INTERNO Y HOMEOSTASIS	1	4
2.3 MOVIMIENTO DE AGUA Y DE SOLUTOS A TRAVES DE LOS EPI TELIOS Y ENTRE LOS COMPARTI MIENTOS EXTRA E INTRACELULAR	1	5
- Mecanismos por los cuales se mueven el agua y los solutos	1	6
1) DIFUSION	1	7
- Flujo unidireccional y flujo neto	1	8
- Ley de Fick	1	9
- Viaje de un ion en el agua extracelular	1	10
- Consecuencias de un flujo difusional	1	12
- DIFUSION FACILITADA: un modo particular de atravesar las membranas biológicas	1	14
- Consecuencias de la presencia de transportadores: inhibición competitiva y no competitiva	1	15
2) FILTRACION	1	16
- Volumen molar del agua	1	17
- Consecuencias de la filtración	1	18

Capítulo 2 - Tema	P	Pág
2) OSMOSIS	1	18
- Relación entre flujo osmótico y su fuerza impulsora	2	1
- La presión osmótica como fuerza impulsora	2	3
- Membranas permeables, semipermeables e impermeables: coeficiente de reflexión de Staverman	2	4
- Valores de la presión osmótica	2	6
- Consecuencias del flujo osmótico	2	7
- Soluciones isotónicas e iso-osmóticas	2	10
- Flujos de solutos por arrastre: una consecuencia posible del flujo osmótico	2	11
4) MOVIMIENTO DE IONES POR FUERZAS ELECTRICAS	2	12
- Carga eléctrica de 1 mol de iones	2	14
- Flujo por gradiente eléctrico y concentración iónica	2	15
- Las diferencias de potencial eléctrico en las membranas biológicas	2	16
a) Potenciales eléctricos asociados a la actividad de una bomba electrogénica	2	17
b) Potenciales de difusión	2	17
- Equilibrio y potencial electroquímico	2	20
- Ecuación de Nernst	2	21

Capítulo 2 - Tema	P	Pág
- Cálculo de las concentraciones de equilibrio	2	22
- Relación de Nernst	3	1
5) TRANSPORTE ACTIVO	3	9
- Modelo de transporte activo que utiliza transportadores: bomba de Na ⁺ o bomba de Na ⁺ /K ⁺	3	11
- -La ATPasa: una enzima y un transportador	3	13
- Modelos para la bomba de Na ⁺ /K ⁺	3	14
- La endocitosis: una forma de transporte activo	3	16
2.4 LOS EPITELIOS: ALGO MAS QUE UN CONJUNTO DE CELULAS	3	17
EL POTENCIAL DE MEMBRANA Y LA ECUACION DE GOLDMAN	4	1
PREGUNTAS Y PROBLEMAS	4	2
DISCUSION	4	10
RESPUESTAS Y COMENTARIOS	4	12
LECTURAS RECOMENDADAS	4	13

CAPITULO 3 (en 3 partes)		
Tema	P	Pág
3.1 MODIFICACIONES Y ALTERACIONES DEL BALANCE DE AGUA Y SOLUTOS EN EL HOMBRE	1	1
3.2 BALANCE DE AGUA: INGRESOS DE AGUA AL COMPARTIMIENTO CORPORAL	1	1
3.3 EGRESOS DE AGUA	1	3
1) ORINA	1	3
- Orinas hipertónicas e hipotónicas	1	4
- Filtración y reabsorción	1	5
- Concentración de la orina y evolución	1	6
2) PERDIDAS INSENSIBLES	1	8
- Pérdida de agua por respiración	1	8
- Pérdida insensible por la piel	1	9
3) SUDORACION	1	10
- Volumen y composición del sudor	1	11
- Aclimatación al calor y sudoración	1	12
4) HECES	1	14

Capítulo 3 - Tema	P	Pág
3.4 SITUACIONES QUE DETERMINAN CAMBIOS EN EL BALANCE DE AGUA	2	1
1) Un hombre que bebe rápidamente 1,5 L de agua	2	1
3.5 BALANCE DE SODIO EN EL HOMBRE. ANALISIS DE LAS VIAS DE ENTRADA Y SALIDA	2	14
- Sodio en los alimentos	2	14
- Sodio en el agua de bebida	2	15
- Distribución del sodio corporal	2	16
- Egresos de sodio	2	17
- Reabsorción y excreción de sodio por el riñón	2	17
3.6 SITUACIONES QUE DETERMINAN CAMBIOS EN EL BALANCE DE SODIO	2	19
1) Una persona que come 200 g de queso llanero	2	20
2) Una persona que torna furseמידا, un potente diurético	2	23
3) Una persona que recibe, por vía endovenosa rápida, 1,5 litros de una solución "Dextrosa al 5%"	2	27
PREGUNTAS Y PROBLEMAS	3	1
AUTOEVALUACION	3	11

Capítulo 3 - Tema	P	Pág
LECTURAS RECOMENDADAS	3	16
CAPITULO 4 (en 3 partes)		
4.1 LAS CELULAS, LOS EPITELIOS Y LA REGULACION DE LOS FLUJOS DE AGUA, DE SOLUTOS Y DE LOS PRODUCTOS DE SECRECION	1	1
4.2 EPITELIOS SECRETORIOS Y EPITELIOS DE REVESTIMIENTO	1	2
4.3 LA CAMARA DE USSING Y EL ESTUDIO DE LOS EPITELIOS	1	2
4.4 TRANSPORTE ACTIVO DE Na ⁺ Y SUS FUERZAS IMPULSORAS	1	4
4.5 POLARIDAD DE LAS MEMBRANAS DE LAS CELULAS EPITELIALES	1	6
4.6 EL CIRCUITO ELECTRICO EQUIVALENTE DE UN EPITELIO	1	6
4.7 EPITELIOS CERRADOS Y EPITELIOS ABIERTOS: DOS TIPOS EXTREMOS DE EPITELIOS	1	7
4.8 REGULACION DE FLUJOS ATRAVES DE CELULAS Y EPITELIOS POR ACCION NERVIOSA O HUMORAL	1	9

Caoitulo 4 - Parte 1	P	PÁG
4.9 MOLECULAS Y RECEPTORES	1	11
- La curvas dosis-respuesta	1	11
- Sitios, receptores y agonistas	1	12
- Afinidad	1	12
4.10 EL MODO DE ACCION DE LAS HORMONAS POLIPEPTIDICAS Y LAS AMINAS ES DIFERENTE AL MODO DE ACCION DE LAS HORMONAS ESTEROIDES	2	1
- ¿Qué es y cómo actúa una hormona polipeptídica?	2	2
- El AMPc, un segundo mensajero	2	2
- La insulina, una hormona polipetídica muy especial	2	2
- El paso final: la respuesta	2	3
- ¿Qué es y cómo actúa una amina neurotransmisora?	2	4
- ¿Qué es y cómo actúa una hormona esteroide?	2	5
PREGUNTAS Y PROBLEMAS	3	1
AUTOEVALUACION	3	3

CAPITULO 4 - Tema	P	Pág
LAS RANAS EN EL ESTUDIO DE LA FISIOLOGIA	3	7
POR QUE LA ADH AUMENTA LA PERMEABILIDAD AL AGUA	3	8
RESULTADOS	3	9
LECTURAS RECOMENDADAS	3	10
CAPITULO 5 (en 2 partes)		
5.1 EL EPITELIO DEL TUBO DIGESTIVO; UN AREA DE ABSORCION Y UN LIMITE DEL COMPARTIMIENTO CORPORAL	1	1
5.2 ¿QUE COME UN HOMBRE?	1	2
5.3 FUNCIONES DEL APARATO DIGESTIVO	1	3
5.4 MODELOS PARA LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE EN EL INTESTINO DELGADO	1	5
- Características anatómicas de la superficie absorbiva del intestino delgado	1	5
- Características biofísicas del epitelio del intestino delgado	1	6
5.5 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE SODIO	1	7
5.6 MODELO PARA LA ABSORCION DE AGUA EN EL INTESTINO DELGADO	1	8

Capítulo 5 - Tema	P	Pág
5.7 MODELO PARA LA ABSORCION DE GLUCOSA EN EL INTESTINO DELGADO	1	10
5.8 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE GALACTOSA	1	11
5.9 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE FRUCTOSA	1	12
5.10 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE AMINOACIDOS	1	12
5.11 MODELO PARA LA ABSORCION DE ACIDOS GRASOS POR EL INTESTINO DELGADO	1	14
5.12 LA REABSORCION DE AGUA Y SALES EN EL INTESTINO GRUESO Y LA FORMACION DE LAS MATERIAS FECALES (HECES)	1	16
- Funciones del intestino grueso y las diarreas	1	17
- Características anatómicas y biofísicas del intestino grueso	1	18
NOMBRE DE LOS MECANISMOS DE TRANSPORTE	2	1
COMPOSICION DE COLESTEROL, Y GRASAS SATURADAS DE ALGUNOS ALIMENTOS	2	2

Capítulo 5 - Tema	P	Pág
GASAS, COLESTEROL Y ATEROESCLEROSIS	2	3
LAS DIARREAS SECRETORIAS, EL AMPc Y EL TRATAMIENTO DE REHIDRATACION ORAL	2	4
PROBLEMAS	2	7
PRUEBA DE AUTOEVALUACION	2	9
RESPUESTAS	2	13
LECTURAS RECOMENDADAS	2	14
CAPITULO 6 (EN 3 PARTES)		
6.1 EL RIÑON. UN SISTEMA DE EPITELIOS QUE SIRVE PARA EXCRETAR AGUA, ELECTROLITOS Y ALGUNOS OTROS SOLUTOS	1	1
6.2 EL NEFRON COMO UNIDAD FUNCIONAL RENAL	1	1
- El gradiente córtico-medular	1	2
- Nefrones corticales y yuxtamedulares	1	2
- El sistema vascular renal	1	3
6.3 LA FILTRACION GLOMERULAR O DONDE LAS COSAS COMIENZAN	1	4

Capítulo 6 -Tema	P	Pág
- Fuerzas que favorecen y fuerzas que se oponen a la FG	1	4
- Origen de las presiones que determinan la presión efectiva glomerular	1	6
a) Presión glomerular	1	6
b) Presión osmótica efectiva	1	7
c) Presión hidrostática en la cápsula de Bowman y en el túbulo proximal	1	6
- Constancia de la FG	1	7
6.4 FLUJO SANGUINEO RENAL Y FRACCION FILTRADA	1	8
6.5 FILTRACION GLOMERULAR, OFERTA TUBULAR Y REABSORCION	1	10
6.6 REABSORCION, SECRECION Y LA MEDIDA DE LA FILTRACION GLOMERULAR	1	11

Capítulo 6 - Tema	P	Pág
6.7 CAMBIOS EN EL VOLUMEN Y LA OSMOLARIDAD DEL FLUIDO TUBULAR A LO LARGO DEL NEFRON	2	1
6.8 LAS CARACTERISTICAS DEL TUBULO PROXIMAL Y COMO OCURRE LA ABSORCION DE AGUA Y DE SOLUTOS	2	3
- Características de la reabsorción isotónica en el túbulo proximal	2	3
- Modelos para el transporte de Na ⁺ y otros solutos en el túbulo proximal	2	4
- Modelo para el transporte de agua en el túbulo proximal	2	5
a) Modelo del gradiente sostenido (standing-gradient)	2	5
b) Modelo de la reabsorción por presión coloido-osmótica peritubular	2	6
c) Modelo para la reabsorción proximal por la existencia de una osmolaridad efectiva más baja en el fluido tubular que en el intersticio	2	7

Capítulo 6 - Tema	P	Pág
6.9 LA SALIDA DE AGUA DE LA RAMA DESCENDENTE DEL ASA DE HENLE Y COMO EL FLUIDO LLEGA A TENER 1200 mosm/ L	2	7
- Características de la rama descendente del asa de Henle	2	8
6.10 LA RAMA ASCENDENTE DEL ASA DE HENLE Y COMO, DESPUES DE TANTOS CAMBIOS, EL FLUIDO TUBULAR SE HACE HIPOTONICO CON RESPECTO AL PLASMA	2	9
- Características de la rama ascendente del asa de Henle	2	9
- La concentración de urea al final de la rama ascendente del asa de Henle	2	10
6.11 EL TUBULO DISTAL Y COMO LAS COSAS EMPIEZAN A CAMBIAR DE ACUERDO AL BALANCE DE SODIO Y DE AGUA DEL INDIVIDUO	2	10
- Características del túbulo distal	2	11
- Permeabilidad al agua de la segunda porción del distal y la influencia de la ADH	2	11
- Bomba de Na ⁺ / K ⁺ en la segunda porción del distal y la influencia de la Aldosterona	2	12
a) La absorción de Na ⁺ en el distal	2	12

Capítulo 6 - Tema	P	Pág
c) La secreción de K ⁺ en el distal	2	12
6.12 EL TUBULO COLECTOR, EL LUGAR DONDE LA ORINA, POR FIN, SE HACE HIPERTONICA... A VECES	3	1
- Magnitud de la reabsorción de agua y de osmoles en el túbulo colector	3	2
- Mecanismo de reabsorción de agua en el colector	3	2
. Mecanismo de reabsorción de osmoles en el túbulo colector	3	3
- Características del epitelio del túbulo colector	3	4
6.13 EL MECANISMO DE CONTRACORRIENTE O CUANDO APARECE EL CULPABLE DEL GRADIENTE CORTICO- MEDULAR	3	4
- El sistema de contracorriente en el riñón	3	6
- El túbulo colector, el que aprovecha el sistema de contracorriente	3	7
- El sistema de vasos rectos asegura que el gradiente se quede donde debe estar	3	8
6.14 EL CICLO DE LA UREA EN EL RIÑÓN, LA FILTRACION GLOMERULAR Y LA UREMIA	3	9
- Reabsorción tubular de urea	3	10
- El ciclo de la urea dentro del riñón	3	10

Capítulo 6 - Tema	P	Pág
SITIO Y MODO DE ACCION DE LOS DIURETICOS	3	12
PROBLEMAS Y PRUEBA DE AUTOEVALUACION	3	13
DISCUSION	3	15
RESPUESTAS	3	21
LECTURAS RECOMENDADAS	3	21
CAPITULO 7		
7.1 ¿POR QUE RESPIRA UN HOMBRE?	1	1
7.2 RESPIRACION DE UNA CELULA AISLADA Y EN EI HOMBRE	1	2
- Viaje, en el hombre, de una molécula de oxígeno desde la atmósfera al interior de una célula	1	3
- Pasos o etapas de la respiración	1	5
7.3 INTERCAMBIO DE GASES EN LOS ALVEOLOS	1	6
- Difusión de oxígeno a nivel alveolar	1	10
7.4 TRANSPORTE DE OXIGENO EN LA SANGRE	2	1
- Contenido de O ₂ del plasma y de la sangre	2	2

Capítulo 7 - Tema	P	Pág
7.5 LA HENOGLOBINA COMO TRANSPORTADOR DE O ₂ EN LOS GLOBULOS ROJOS	2	4
- La relación entre el oxígeno y la hemoglobina es de 4 a 1	2	5
- La estructura de la Hb explica por qué puede asociarse con 4 O ₂	2	6
- Análisis de la curva de disociación de la Hb	2	7
- Significado de la P _{O₂} en presencia y ausencia de Hb	2	8
- La afinidad de la Hb por el O ₂ y el desplazamiento de la curva de disociación	2	8
7.6 VIAJE DEL DIOXIDO DE CARBONO DE LAS CELULAS AL AIRE	3	1
1) Difusión del CO ₂ desde las células	3	1
2) Transporte de CO ₂ por la sangre	3	2
- Curva de CO ₂ total en función de la PCO ₂	3	7
- Efecto Haldane	2	8
- Difusión de CO ₂ a través de la membrana alvéolo-capilar	3	9
7.6 VIAJE DEL DIOXIDO DE CARBONO DE LAS CELULAS AL AIRE	3	10

Capítulo 7 - Tema	P	Pág
VALORES DE LOS PRINCIPALES ELEMENTOS DE INTERCAMBIO DE GASES EN EL SISTEMA RESPIRATORIO USADOS ESTE CAPITULO	3	11
PROBLEMAS Y PREGUNTAS	3	12
RESPUESTAS	3	14
PRUEBA DE AUTOEVALUACION	3	16
LECTURAS RECOMENDADAS	3	20
CAPITULO 8		
8.1 EL BALANCE DE HIDROGENIONES Y EL EQUILIBRIO ACIDO-BASE	1	1
- Entrada y salida de los H ⁺ al compartimiento corporal	1	2
- Acidos no-volátiles, no-carbónicos o fijos	1	3
8.2 ACIDOS Y BASES	1	3
8.3 AMORTIGUADORES, BUFFERS O TAMPONES	1	6
- El pH de una solución buffer	1	7
- La ley de acción de masas	1	8
- De la ley de acción de masas a la ecuación de Henderson- Hasselbach	1	10

Capítulo 8 - Tema	P	Pág
- La ecuación de Henderson- Hasselbach y las cosas que se miden y las que se calculan	1	11
8.4 AMORTIGUADORES FISIOLÓGICOS	2	1
- El bicarbonato	2	1
- La hemoglobina	2	6
- Las proteínas plasmáticas	2	9
- Los fosfatos	2	9
8.5 TODOS LOS SISTEMAS AMORTIGUADORES ACTUAN SIMULTANEAMENTE: PRINCIPIO ISOHIDRICO	2	10
8.6 MANTENIMIENTO DEL BALANCE DE H ⁺ A TRAVES DEL APARATO RESPIRATORIO Y RENAL	3	1
- Papel del riñón	3	1
a) Recuperación de HCO ₃ ⁻ en el proximal	3	2
b) Los fosfatos en el fluido tubular y en la orina	3	3
e) La secreción renal de amoníaco	3	5
- Papel del aparato respiratorio	3	6

Capítulo 8 - Tema	P	Päg
8.7 LA CURVA BUFFER DE LA SANGRE Y LOS DESEQUILIBRIOS DEL SISTEMA ACIDO-BASE	3	6
- La curva buffer del sistema HCO ₃ ⁻ / 0,03 PCO ₂	3	7
- La “base buffer”, “el exceso de base buffer”, y el “deficit de base buffer”	3	10
- Clasificación de los desequilibrios ácido base	3	12
APLICACION PRACTICA DEL ESQUEMA DE DAVENPORT	3	14
PROBLEMAS Y PREGUNTAS	4	1
PRUEBA DE AUTOEVALUACION	4	4
RESPUESTAS	4	10
LECTURAS RECOMENDADAS	4	11
FORMULAS USADAS EN ESTE CAPITULO	4	12

Capítulo 1

PARTE 1/4

1.1 EL HOMBRE COMO SISTEMA FISICOQUIMICO

En las ciencias morfológicas, como la histología y la anatomía, los estudiantes reciben una instrucción basada, fundamentalmente, en la descripción de las formas, características y relaciones entre los órganos y tejidos, En FISILOGIA deberán aprender cómo, por qué, de qué manera esos órganos **funcionan**. Deberán llegar a comprender los mecanismos por los cuales el hombre camina, piensa, se emociona, se reproduce. También deberán aprender cómo reaccionan los tejidos, los órganos y el hombre en su totalidad, frente a cambios en el medio exterior y en el medio que rodea sus células. Deberá comprender, en última instancia, cómo y por qué el hombre VIVE.

Para poder aproximarnos a algo tan complejo es conveniente utilizar un modelo simple, basado en dos conceptos elementales:

a) El hombre está compuesto, en un 60-65%, por AGUA y, desde el punto de vista fisicoquímico, puede ser considerado una solución cuyo SOLVENTE es agua y cuyos SOLUTOS son las proteínas, la glucosa, la urea, el sodio, el cloruro, el potasio, etc., disueltos en ella. No interesa, a los fines de este modelo, que el tejido óseo tenga sólo 22 % de agua o que la piel tenga 72% de agua: el CUERPO de un adulto tiene agua en una proporción igual al 60-65% de su peso corporal.

b) El hombre es una máquina capaz de transformar una forma de energía en otra. Así, toma la energía química almacenada en los alimentos y la utiliza para producir CALOR y TRABAJO. Habrá gasto de energía cuando el hombre realice una contracción muscular, cuando respire, cuando su sangre circule, cuando estudie o digiera sus alimentos. También se gastará energía cuando se deba mantener una diferencia de concentración de un ion, por ejemplo, entre los dos lados de una membrana celular. Se liberará calor siempre que se realice un trabajo y también para mantener una temperatura corporal diferente a la del medio exterior.

INDICE – Parte 1	Pág
1.1 EL HOMBRE COMO SISTEMA FISICOQUIMICO	1
1.2 EL AGUA CORPORAL TOTAL	2
- Los indicadores y el método de dilución	3
- Influencia de la edad y el sexo en el agua corporal total	4
1.3 LOS COMPARTIMIENTOS EXTRA E INTRACELULARES	5
1.4 ENTRADAS Y SALIDAS DE LOS COMPARTIMIENTOS CELULARES	7
- Distribución de las sustancias entre los compartimientos	9
1.5 COMPOSICION DE LOS COMPARTIMIENTOS CORPORALES	10
- Dispersiones de sólidos en agua	10
- Masa y concentración	11
1.6 CANTIDAD DE SUSTANCIA Y SOLUCIONES MOLARES	14
- Soluciones molares	17

1.2 AGUA CORPORAL TOTAL

Reducido, de este modo, el hombre a un sistema simple, hay que precisar sus límites: decir lo que es **adentro** y lo que es **afuera**. En la Fig. 1.1 el hombre está representado por su COMPARTIMIENTO CORPORAL, que está separado del exterior por EPITELIOS. Así, la mucosa del tracto digestivo, la del aparato respiratorio y la del sistema renal son los **límites** del compartimiento corporal. Es a través estos epitelios que el hombre intercambia agua, sales, oxígeno, dióxido de carbono, calor, glucosa y todo lo que necesita para la vida.

Una persona puede **tragar** algo, pero esto seguirá estando "afuera" hasta que no haya pasado el epitelio intestinal y se encuentre "adentro", en el interior del compartimiento corporal. Del mismo modo, la orina está fuera del compartimiento corporal desde el mismo momento que sale del extremo distal de los túbulos colectores renales, aun cuando después se almacene en la vejiga.

En un hombre de 70 kg se puede decir que su **compartimiento corporal** está compuesto por 42 litros de agua y 26 kg de solutos. Para decir esto hemos considerado que el 60% del peso corporal es agua y que 1 kg de agua es igual a 1 litro de agua. Entonces, el AGUA CORPORAL TOTAL es:

$$70 \text{ kg} \cdot 0,6 = 42 \text{ kg} = 42 \text{ litros de agua.}$$

De los solutos, las proteínas representan el 16% del peso corporal, las sustancias minerales el 7% y las grasas el 15%.

- **Peso húmedo / peso seco y agua corporal total**

Si alguien desea saber el contenido de agua de un trozo de hígado, por ejemplo, lo que deberá hacer es pesarlo en una balanza inmediatamente después de extraído (PESO HÚMEDO) y colocarlo luego en una estufa para evaporar el agua que está contenida en él. Cuando el peso del tejido alcanza un valor constante, se considera que se ha llegado al PESO SECO. La relación:

$$[1 - (\text{peso seco}/\text{peso húmedo})] \cdot 100$$

le dará el porcentaje de agua.

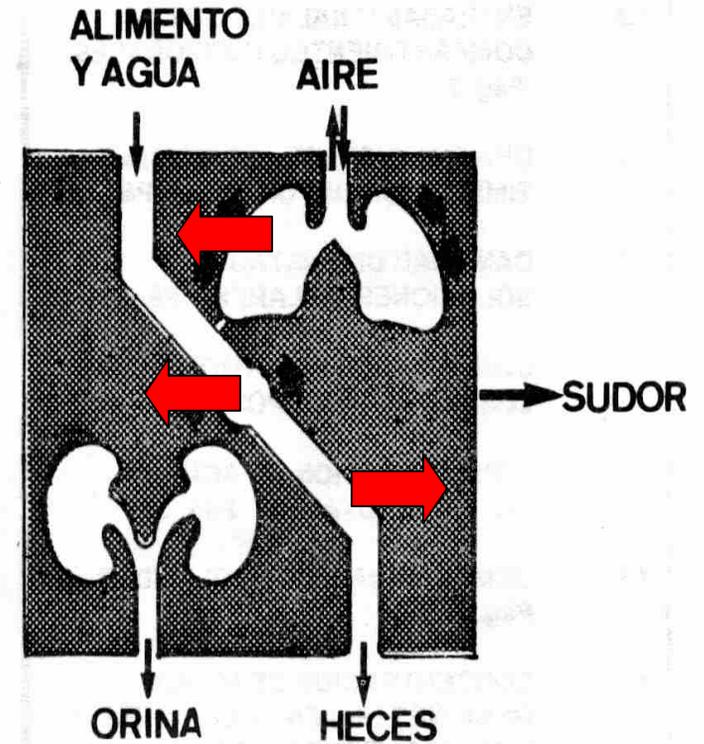


FIG. 1.1 REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL ESPACIO CORPORAL CON SUS LIMITES EPITELIALES

- Los indicadores y el método de dilución

El procedimiento de secado en una estufa para medir el agua corporal total es algo que se puede intentar, también, en animales de experimentación pequeños pero que, sin duda, por ser un método destructivo, no tiene ninguna posibilidad de ser aplicado en un ser vivo. Para el hombre, la cifra que hemos usado de 60-65% del peso corporal como agua, proviene de un procedimiento que se puede utilizar *in vivo*: la técnica de dilución de un INDICADOR.

Si se quiere conocer el volumen de agua contenido en el recipiente de la Fig. 1.2, bastará agregar una cierta cantidad, o masa conocida, de algún colorante, por ejemplo. Como se comprende, el color que alcance la solución dependerá de la MASA de colorante que se haya agregado y del VOLUMEN en que se haya distribuido esa masa. En el caso de la figura, el volumen de distribución será el del recipiente. Con cualquier **método colorimétrico** se podrá determinar la concentración que el colorante alcanzó al diluirse.

Como, en general:

$$\text{CONCENTRACION} = \frac{\text{MASA}}{\text{VOLUMEN}}$$

En nuestro caso, usando un indicador:

$$\text{VOLUMEN DE DISTRIBUCION} = \frac{\text{MASA AGREGADA}}{\text{CONCENTRACION ALCANZADA}}$$

En el caso del AGUA CORPORAL TOTAL se puede utilizar, como indicador, **agua tritiada** (THO): agua en la que, en algunas de sus moléculas, el TRITIO (^3H) reemplaza al hidrógeno (^1H) (Fig. 1.3). Como el tritio es un isótopo radiactivo del hidrógeno y es un **emisor β** , la masa incorporada, en este caso por inyección endovenosa, al compartimiento corporal, y la concentración alcanzada, puede ser determinada con un contador de radiactividad.

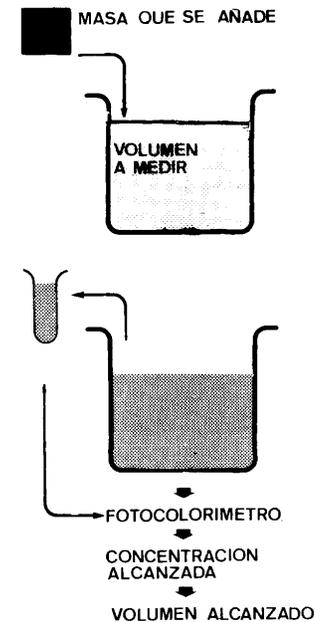


FIG. 1.2 METODO DE DILUCION PARA LA DETERMINACION DEL VOLUMEN DE UN COMPARTIMIENTO

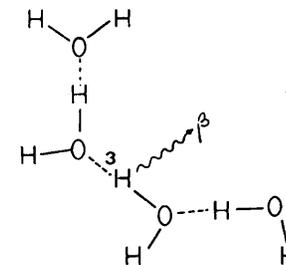


FIG. 1.3 AGUA TRITIADA

- Influencia de la constitución corporal y el sexo sobre el agua corporal total.

En la práctica médica diaria no es posible medir, en cada uno de los pacientes, el agua corporal total inyectándole agua tritiada u otro indicador. Es un procedimiento relativamente sencillo, pero que requiere de un personal y un laboratorio especializado. Por eso se suele aceptar que TODO individuo adulto y sano tiene un agua corporal total que es aproximadamente igual al 60% de su peso corporal. Este razonamiento tiene el inconveniente de no tomar en cuenta las variaciones por edad, constitución y sexo del individuo.

Edad: Un niño recién nacido tiene un porcentaje de agua, con respecto a su peso, del 76%, mientras que en un anciano éste porcentaje declina hasta ser del 51%. El "signo del pliegue" se obtiene tomando, entre el pulgar y el índice, una porción de la piel del antebrazo, por ejemplo. Si queda formado un pliegue, para un pediatra es una señal de deshidratación en un niño, mientras que esto es normal en un anciano. En ambos casos indicará la pérdida de agua de la piel y, muy posiblemente, de todo el compartimiento corporal.

Constitución: Los OBESOS tienen, con respecto a su peso, un porcentaje de agua corporal menor que un individuo de su misma edad, sexo y altura, pero de una constitución normal. Este menor porcentaje es debido a la diferente masa de tejido adiposo en uno y en otro. Mientras el músculo, por ejemplo, tiene hasta un 75% de agua, el tejido adiposo sólo tiene el 10% de su peso como agua. Si, como se dijo, un adulto tiene el 15% de su peso como grasa, esto significa, para una persona de 70 kg, 10,5 kg de lípidos, en los que habrá 1,05 litros agua. Si esa persona, que debería pesar 70 kg, pesa, por ejemplo, 100 kg, tiene un sobrepeso de 30 kg y la casi totalidad de esos 30 kg están formados por grasa. Entonces, no tendrá 60 litros de agua corporal, sino

$$(70 \cdot 0,6) = 42 \text{ litros más } (30 \cdot 0,1) = 3 \text{ litros.}$$

Así, estos 45 litros de agua corporal del obeso sólo representan el 45% de su peso.

Este razonamiento es fundamental cuando, en las salas de cirugía, por ejemplo, se debe mantener el balance hídrico de un obeso.

Existen procedimientos destinados a conocer la **MASA MAGRA**, o masa corporal desprovista de grasa, de un individuo. Estos van desde la estimación del **peso específico** (la relación masa/volumen del sujeto), hasta la medición de la masa muscular con ^{42}K , un isótopo radiactivo del potasio. Por lo general bastará encontrar, en las tablas, cuál es el peso que le corresponde a su edad, sexo y altura. A partir de ese PESO TEORICO se calculará, entonces, el agua corporal como el 60% del peso.

Sexo: En la mujer adulta, el porcentaje de grasa es algo mayor que en un hombre de su misma edad, altura y peso. Por lo tanto, el porcentaje de agua de una mujer es algo menor que el de un hombre. Sin embargo, no hay inconveniente en tomar la cifra de 60% como válida para ambos sexos.

1.3 COMPARTIMIENTOS EXTRA E INTRACELULARES

El COMPARTIMIENTO CORPORAL, que describimos como formado por el agua corporal total y los solutos totales, **separado del medio exterior por los epitelios**, se encuentra, a su vez, dividido en dos grandes compartimientos: el COMPARTIMIENTO INTRACELULAR y el COMPARTIMIENTO EXTRACELULAR.

Si el **agua corporal total** de un adulto de 70 kg es de 42 litros, 28 litros estarán dentro de las células, formando el **agua intracelular** y 14 litros estarán fuera de las células, formando el **agua extracelular**. Con respecto al peso corporal, se puede decir que el agua extracelular es el 20% del peso corporal y el agua intracelular es el 40% del peso corporal (Fig. 1.4).

A su vez, el agua extracelular está distribuida en dos compartimientos: el INTRAVASCULAR, formado por el volumen contenido dentro del árbol vascular y el INTERSTICIAL, el comprendido entre las membranas celulares, por un lado, y la pared de arterias, venas y capilares, por el otro.

El volumen de cada uno de estos compartimientos puede de ser determinado usando técnicas de dilución similares a las descritas para el agua corporal total. En cada caso, como muestra la Fig. 1.5, será cuestión de elegir apropiadamente el INDICADOR.

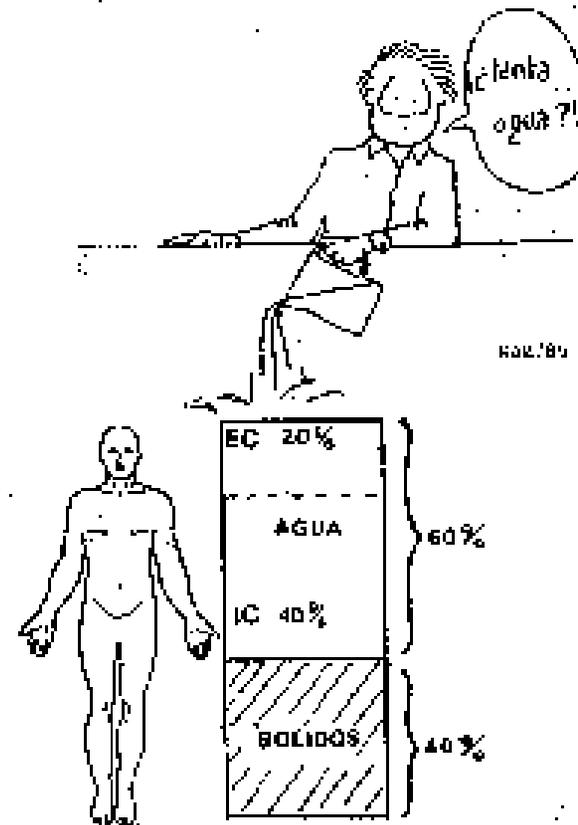


FIG. 1.4 REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA PROPORCION DE SOLIDOS Y AGUA EN UN HOMBRE ADULTO

- **Compartimiento intravascular:** Para el agua intravascular habrá que usar una sustancia que se distribuya en el agua contenida en el interior de los vasos, pero que no pase al intersticial. Las proteínas plasmáticas, por ejemplo, son macromoléculas que atraviesan en muy pequeña proporción las paredes capilares. Se puede inyectar, entonces, un colorante (Azul de Evans, por ejemplo) que se **adhiera** a su superficie, lo que "marcará" su espacio de distribución. Como las proteínas se distribuyen en el agua plasmática, pero no entran en los glóbulos rojos, si se quiere conocer el volumen total intravascular habrá que conocer el hematocrito del paciente (Fig. 1.6). Este indicará la proporción de glóbulos y de plasma que tiene el sujeto y se podrá conocer, entonces, el volumen sanguíneo total a partir del volumen plasmático.

- **Compartimiento extracelular:** El extracelular está formado por el intravascular y el intersticial, de modo que habrá que buscar un indicador que, inyectado en una vena, salga de los capilares, se distribuya en ambos compartimientos por igual, pero que no entre a las células, Este papel lo cumplen sustancias como la inulina y el isótopo ³⁵S, entre otros.

- **Compartimiento intersticial:** No existe una sustancia que, inyectada por una vena, salga por los capilares y se quede atrapada SOLO en el intersticial. Entonces, se deben usar dos indicadores simultáneamente: uno que se distribuya en el intravascular y otro en el extracelular. La resta del espacio de distribución de uno y otro dará el volumen del compartimiento intersticial.

- **Compartimiento intracelular:** Para determinar el agua intracelular, en la medida en que no existe un indicador que quede sólo en las células, se deben usar también dos indicadores: uno que mida el agua corporal total y otro el agua extracelular. La resta dará el intracelular.

A estos compartimientos biológicos hay que agregar el volumen de los líquidos **TRANSCELULARES**, que comprende el líquido cefaloraquídeo, el líquido sinovial, el humor acuoso, etc. Son, por lo general, productos de secreción celular y pueden considerarse una extensión del extracelular, aunque su velocidad de intercambio con el exterior es mucho más lenta

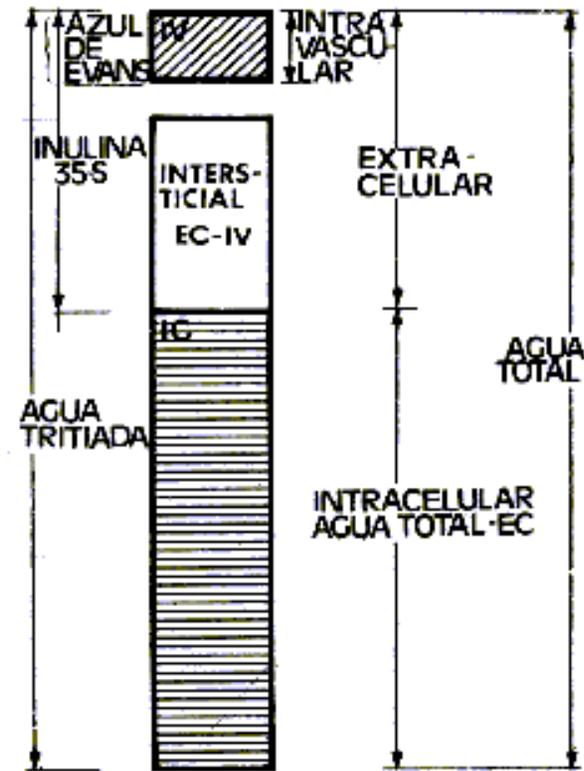


FIG. 1.5 EL USO DE INDICADORES ESPECIFICOS PERMITE DETERMINAR LOS VOLUMENES DE LOS ESPACIOS CORPORALES.

TABLA 1.1 DISTRIBUCION DEL AGUA CORPORAL DE UN ADULTO DE 70 kg

	AGUA TOTAL	INTRACELULAR	EXTRA-CELULAR	INTRA-VASCULAR	INTERSTICIAL
% DEL PESO	60	40	20	5	15
LITROS	42	28	14	3,5	10.5

La Tabla 1.1 resume, en un adulto, la distribución del agua corporal en los distintos compartimientos.

1.4 SALIDAS Y ENTRADAS DE LOS COMPARTIMIENTOS CORPORALES

Los compartimientos corporales no son compartimientos cerrados y, como se muestra en la Fig. 1.7, hay un permanente movimiento de agua y solutos entre ellos y entre el compartimiento corporal y el exterior. Debe notarse que toda sustancia que **INGRESA** al compartimiento corporal, ya sea por vía digestiva o respiratoria, debe atravesar, forzosamente, para llegar al intersticial y a las células, el compartimiento intravascular. Del mismo modo, toda sustancia que **EGRESA** del compartimiento corporal, ya sea por vía digestiva, respiratoria, urinaria o a través de la piel, también debe atravesar el compartimiento intravascular para alcanzar el exterior.

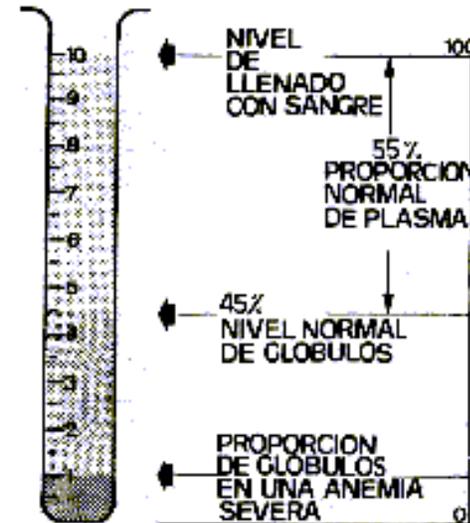


FIG.1.6 HEMATOCRITO (Ht). EN UN TUBO SE COLOCA LA MUESTRA DE SANGRE Y SE CENTRIFUGA. EL SOBRENADANTE ESTARA FORMADO POR PLASMA Y EL SEDIMENTO POR ERITRICITOS. EN UNA PERSONA NORMOHIDRATADA, LA PROPORCION DE DE ERITROCITOS/PLASMA ES DE 45% Y SE REDUCE EN LAS ANEMIAS. EL Ht AUMENTA EN LAS DESHIDRATACIONES

Es importante recordar que, aunque el compartimiento intravascular, y en especial el agua plasmática, es la VIA OBLIGADA para el paso de todas las sustancias que entran y salen del organismo, éste es sólo una pequeña parte de todo el compartimiento corporal. Es habitual extraer, en un paciente, una muestra de sangre por punción de una vena del pliegue del codo, analizar la CONCENTRACION de una determinada sustancia disuelta en el agua plasmática y procurar estimar la situación de esa sustancia en **todo** el compartimiento corporal. Más aún, es frecuente, a partir de esa muestra, inferir conclusiones sobre el estado de salud o enfermedad del individuo. Esto sólo será posible, hasta cierto punto, si se conoce cómo esa sustancia se DISTRIBUYE entre los distintos compartimientos.

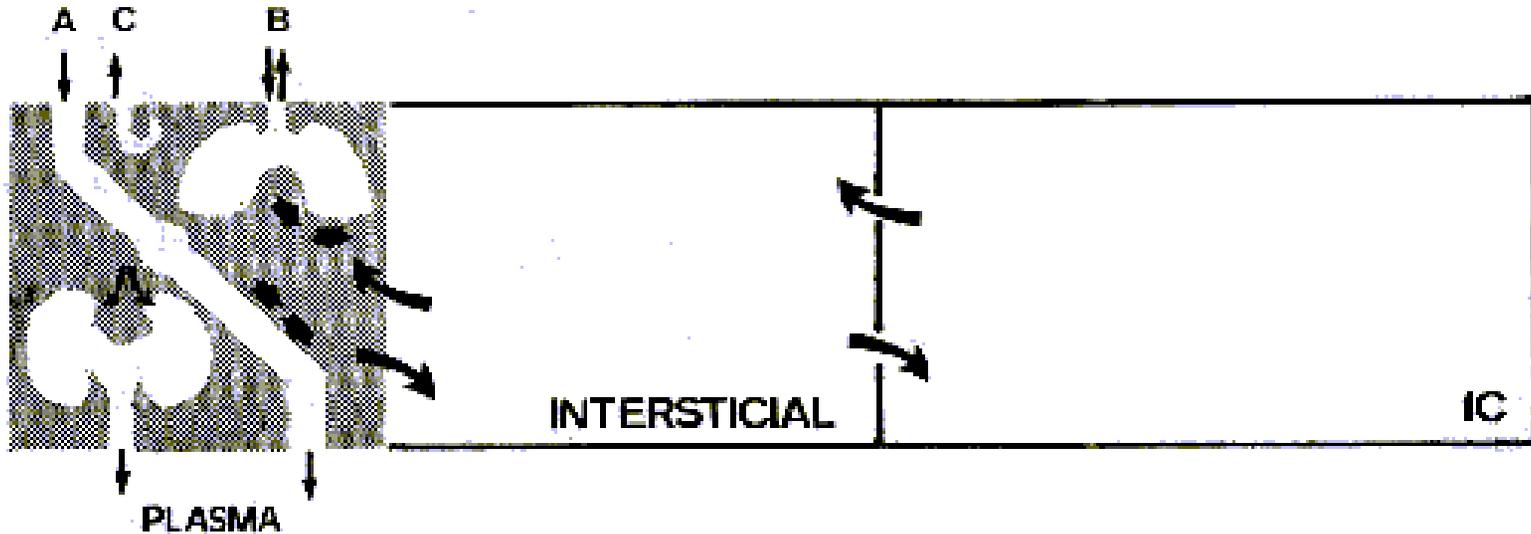


FIG. 1.7 EL INTRAVASCULAR ES LA VIA DE ENTRADA Y SALIDA DE AGUA, SOLUTOS Y GASES AL COMPARTIMIENTO CORPORAL. A) EL AGUA Y LOS ALIMENTOS ENTRAN POR LA BOCA AL TUBO DIGESTIVO. ALLI SON ABSORBIDOS, PASANDO AL ESPACIO INTERSTICIAL A TRAVES DE LA PARED DE LOS CAPILARES Y DE ALLI AL INTRACELULAR (IC) A TRAVES DE LAS MEMBRANAS CELULARES. EL AGUA Y LOS PRODUCTOS DEL METABOLISMO PASAN DE LAS CELULAS AL INTERSTICIAL Y DE ALLI AL INTRAVASCULAR, DE DONDE SON EXCRETADOS POR VIA RENAL Y DIGESTIVA. B) LOS GASES ATMOSFERICOS SIGUEN UN CAMINO SIMILAR, SIENDO ABSORBIDOS Y ELIMINADOS POR VIA PULMONAR. C) LAS GLANDULAS SUDORIPARAS PERMITEN LA ELIMINACION DE CALOR DEL AGUA QUE TOMAN DEL PLASMA

- Distribución de sustancias entre los compartimientos: Para entender más claramente qué significa esto de la distribución entre los compartimientos, pongamos cuatro ejemplos muy claros.

- a) La distribución de los glóbulos rojos.
- b) La distribución de la urea.
- c) La distribución del ion Na^+
- d) La distribución del agua.

Los GLOBULOS ROJOS están presentes en el compartimiento intravascular en una concentración que, de acuerdo al individuo y a circunstancias, está entre 4 y 5 millones / mm^3 ($1 \text{ mm}^3 = 1 \mu\text{L}$). No hay glóbulos ni en el intersticial ni en el intracelular, simplemente porque, en condiciones normales, los glóbulos rojos no pueden atravesar el epitelio capilar.

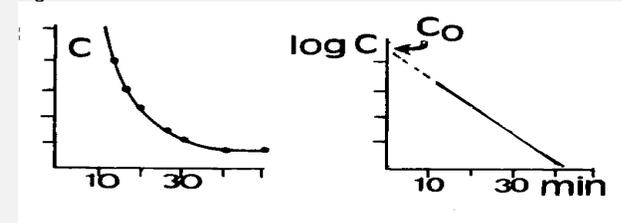
La UREA está presente en el intravascular, el intersticial y el intracelular en, aproximadamente, la misma concentración (0,3 g/ L). Sin hacer en ninguna otra consideración, podemos decir que la urea se distribuye homogéneamente y que ni el endotelio capilar ni la membrana celular significan **barreras** efectivas para su movimiento. Así es que la urea "marcada" (^{14}C -urea) puede ser usada como indicador para medir el agua corporal total de un individuo.

El SODIO está presente en el agua plasmática y en el agua intersticial en concentraciones muy similares ($\sim 140 \text{ mEq/L}$), y aunque la concentración en el intersticial es algo menor (ver p. 32), se suele considerar que la distribución es homogénea entre estos dos compartimientos. Lo llamativo es que en el intracelular la concentración de Na^+ es de tan sólo 12 mEq/L . Sin entrar a juzgar el mecanismo por el cual esta concentración intracelular se mantiene baja, queda claro que la membrana celular **debe** estar actuando sobre el Na^+ , impidiendo que sus concentraciones intra y extracelulares se igualen. Al mismo tiempo, es obvio que el endotelio capilar no es una barrera efectiva para este ion.

El AGUA, por su parte, es, de todas las sustancias del organismo, la que más fácilmente atraviesa los límites de los compartimientos. De allí que no sea posible encontrar, más que por brevísimos

INDICADORES QUE SE ESCAPAN DE LOS COMPARTIMENTOS

La idea de inyectar una MASA de un indicador y al tiempo medir la CONCENTRACION requiere que, en el lapso que media entre el momento de la inyección y la extracción de la muestra, no se haya perdido indicador. Esta pérdida ocurre sobre todo con los marcadores extravasculares, como la inulina y el agua tritiada: cuando se los inyecta se distribuyen rápidamente en la sangre y luego pasan al extracelular y a toda el agua corporal. Mientras esto sucede, parte del indicador es eliminado por la orina hacia el exterior. De ese modo, cuando se calcula el volumen de distribución de acuerdo a la fórmula $V = M / C$ se comete un error si se toma a M como la masa inyectada. Debería usarse la masa real presente en el compartimiento al tiempo de la extracción y ésta no es más que (masa inyectada - masa perdida). Hacer esto requeriría medir la masa del indicador en la orina, por ejemplo, y esto no es fácil de hacer, en especial porque el volumen de orina que se puede conseguir, en un tiempo corto, es generalmente pequeño y con mucho error. Por eso se prefiere CALCULAR cuál hubiera sido la concentración si no se hubiera perdido nada. ¿Cómo se logra esto? Simplemente se toman VA-RIAS muestras de sangre a distintos tiempos después de la inyección del indicador y se analiza, en cada una de ellas, la concentración. Se gráfica la concentración en función del tiempo y se obtiene lo siguiente:



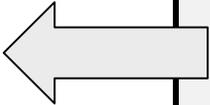
El gráfico de la izquierda es la representación de la concentración en una escala uniforme y el de la derecha en una escala logarítmica. Como la función es EXPONENCIAL, se obtiene una recta y se puede extrapolar hasta que corte el eje y (línea punteada). La intersección corresponde a la concentración que habría en el compartimiento a tiempo cero: un tiempo en el que no puede haberse perdido NADA. Usando ahora la masa inyectada y la concentración a tiempo cero, se puede calcular el espacio de distribución del indicador y, lógicamente, el volumen del compartimiento.

intervalos, diferencias de concentración de agua entre uno y otro compartimiento.

1.5 COMPOSICION DE LOS COMPARTIMIENTOS BIOLÓGICOS

Para comprender por qué puede haber una diferente relación entre un **SOLUTO** determinado y el **SOLVENTE** (agua), en los distintos compartimientos, se hace necesario conocer:

- a) Qué tipo de DISPERSION forma la sustancia en el compartimiento.
- b) Qué MASA y qué CONCENTRACION hay de esa sustancia.
- c) Qué FLUJO hay de esa sustancia entre los compartimientos.
- d) Qué FUERZA IMPULSORA gobierna esos movimientos.



LOS PUNTOS a) y b) referidos a las características de las soluciones son tratados en este capítulo mientras que los puntos c) y d), que tienen que ver con el movimiento de soluto y de solvente serán tratados en el capítulo 2

- Dispersiones de sólidos en agua en los compartimientos

Los términos soluto y solvente se han usado, hasta ahora, de un modo muy general, para indicar, en el primer caso, la sustancia que se encuentra en menor proporción y, en el segundo (obligatoriamente agua para los compartimientos biológicos), la que se encuentra en mayor proporción. Estrictamente hablando, el agua no es un solvente para los glóbulos rojos, por ejemplo, en la medida en que estos no se disuelven en el agua, sino que se encuentran **suspendidos** en ella. En fisicoquímica se suele clasificar a las mezclas o DISPERSIONES de sustancias en agua, como:

- 1) Suspensiones groseras.
- 2) Suspensiones coloidales.
- 3) Soluciones verdaderas.

En la TABLA 1.11 se muestran algunos elementos que diferencian una de otra a estas dispersiones. Sin embargo, la clave está en el TAMAÑO de las partículas del soluto y su ESTABILIDAD. Así, en la sangre, los glóbulos rojos forman una suspensión grosera y bastará dejar en reposo un tubo con sangre para ver que los glóbulos sedimentan, se van hacia el fondo, separándose la sangre en dos fases: PLASMA y GLOBULOS. Si ahora, en ese plasma, se quiere separar las proteínas, que están formando una suspensión coloidal, en el agua plasmática, se verá que estas no sedimentan espontáneamente

TABLA 1.II CLASIFICACION DE LAS DISPERSIONES AGUA - LIQUIDO

	Diámetro de las partículas (nm)	Visibilidad de las partículas	Estabilidad	Difusión a través de membranas
Suspensiones groseras	mayor de 100	Buena	Escasa	Nula
Suspensiones coloidales	1 a 100	sólo al ultramicroscopio o al m. electrónico	Regular	Escasa
Soluciones	menor de 1	Nula	Buena	Buena

Sin embargo, si se agrega un ácido al plasma, se formarán agregados proteicos y la suspensión pasará de coloidal a grosera, con lo que las proteínas PRECIPITAN. Por último, si se quiere separar el Na⁺ o el Cl⁻ del agua plasmática, se verá que éstos no sedimentan, no se forman dos fases y sólo por procedimientos más enérgicos, como la destilación, por ejemplo, se logra separar el agua y los iones. Esto se debe a que están formando una **solución verdadera**.

- Masa y concentración

- Masa: La unidad de MASA en el **Sistema Internacional** (SI) es el kilogramo (kg), pero, en Medicina, solo se usará esta unidad cuando se quiera, por ejemplo, expresar el peso de un individuo. También se puede usar para expresar la masa de agua de una solución, pero, por lo general, para indicar cantidades de **solutos** es más habitual usar **gramos** (g) o **miligramos** (mg), por ser unidades más apropiadas.

- Volumen: La unidad de VOLUMEN en el SI es el **metro cúbico** (m³), pero resulta más conveniente usar el **decímetro cúbico** (dm³) y el **centímetro cúbico** (cm³). Estas unidades de volumen deberán ir reemplazando al tradicional litro (L) y mililitro (mL). Una unidad muy usada en Medicina es el decilitro (dL), igual a 100 mL o 100 cm³.

-

TABLA 1.III UNIDADES DE MASA – gramos (g)		
kilogramo (kg)	10 ³	
gramo (g)	1	
miligramo (mg)	10 ⁻³	
microgramo (µg)	10 ⁻⁶	
nanogramo (ng)	10 ⁻⁹	
UNIDADES DE VOLUMEN		
	cm³	litros
centímetro cúbico (cm ³)	1	10 ⁻³
decímetro cúbico (dm ³)	1000	1
litro (L)	1000	1
decilitro (dL)	100	10 ⁻¹
mililitro (mL)	1	10 ⁻³
microlitros (µL)	10 ⁻³	10 ⁻⁶
milímetro cúbico (mm ³)	10 ⁻³	10 ⁻⁶
nanolitro (nL)	10 ⁻⁶	10 ⁻⁹

- **Concentración:** Para conocer la situación de una sustancia en un compartimiento biológico se hace necesario conocer la **masa** de la sustancia en estudio y el **volumen** en que se encuentra distribuida. Así, será posible decir que un determinado paciente tiene un volumen plasmático de 3800 mL y una masa de urea, disuelta en ese plasma, de 14 g. Se está dando la información completa sobre el soluto UREA en el compartimiento PLASMA. Sin embargo, ésta no es la forma habitual de expresar la relación existente entre el soluto y el solvente. Lo corriente es que al paciente se le extraiga una MUESTRA de sangre, generalmente de unos pocos mililitros y se separe, por centrifugación, el plasma, y en él se analice. con algún método apropiado, la CONCENTRACION de esa sustancia (Fig. 1.8). En el ejemplo que hemos puesto de la urea, sería:

MASA: 1,14 g

VOLUMEN: 3800 mL

$$\text{CONCENTRACION} = \text{MASA} / \text{VOLUMEN} = 1,14 \text{ g} / 3800 \text{ mL} = 0,3 \text{ g/L}$$

En la práctica médica, por lo general se mide sólo la concentración y a partir de ella se **calculan** los otros elementos. Nótese que la concentración es una PROPIEDAD INTENSIVA de las soluciones y, como tal, es independiente de la masa y del volumen que se haya tomado en la muestra.

Por esa misma razón, TODOS los valores siguientes expresan exactamente lo mismo:

Concentración de urea en plasma	0,3 g/L
	300 mg/L
	30 mg/100 cm ³
	30 mg/dL
	0,3 mg/mL
	0,3 µg/µL

A estas expresiones se podría agregar una variedad enorme de combinaciones. Desgraciadamente, no existe, pese a todos los esfuerzos realizados, una unidad de criterio para indicar las concentraciones y se debe, permanentemente, convertir una unidad en otra

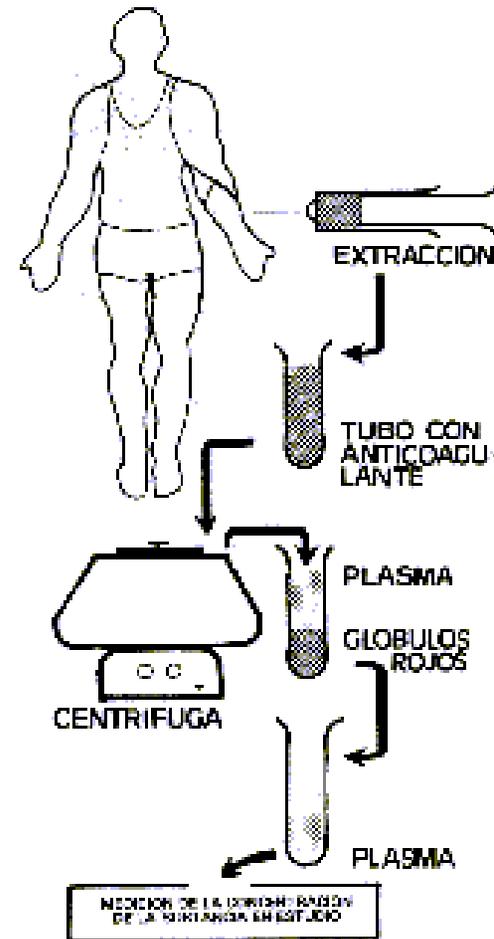


Fig. 1.8 EN MEDICINA, LA INFORMACION ACERCA DE LA SITUACION DE UNA SUSTANCIA EN EL CUERPO SE OBTIENE, POR LO GENERAL, EXTRAYENDO UNA MUESTRA DE SANGRE DE UNA VENA DEL PLIEGUE DEL CODO, LA QUE SE COLOCA EN UN TUBO CON ANTICOAGULANTE, SE CENTRIFUGA Y SE SEPARA EL PLASMA. EN EL SE ANALIZA, POR ALGUN METODO APROPIADO, LA CONCENTRACION DE LA SUSTANCIA

El concepto de **propiedad intensiva** puede, quizás, ser mejor entendido si se recuerda que la TEMPERATURA es una propiedad intensiva, mientras que el CALOR es una **propiedad extensiva**. Una aguja de coser puede tener la misma temperatura que un bloque de acero de una tonelada, pero su calor es infinitamente más pequeño. Si del bloque se extrae una masa, ya sea de 1 gramo o de 100 kg, la temperatura será, en ambos, la misma. Esto también ocurre con la concentración: si la solución es homogénea, la concentración será la misma para cualquier volumen.

- **Concentración y masa de un soluto en un paciente:** Si, como se dijo (pág.9), la urea está homogéneamente distribuida en los compartimientos biológicos, su concentración será la misma en el intracelular y el extracelular. Esto no quiere decir, por supuesto, que la masa de urea en cada uno de ellos sea la misma, ya que el volumen intracelular es el doble del volumen extracelular. Imaginemos que al hospital llega un paciente con una insuficiencia renal crónica, una enfermedad que determinó, como signo característico, un aumento de la concentración de urea en plasma. Supongamos que en este caso la concentración **medida** de urea es de 0,9 g/L, tres veces superior a lo normal. Podríamos limitarnos a decir que la concentración es... ALTA. Sin embargo, como sabemos que la urea se distribuye sin restricciones por todos los compartimientos, podemos decir que el paciente tiene 0,9 g gramos de urea por cada litro de **agua corporal**. Si el paciente pesa, por ejemplo, 70 kg, tendrá 42 litros de agua corporal y 37,8 g de urea en TODO su cuerpo. ¿Cuánto **debería** tener si estuviera sano? Multiplicando la concentración normal de 0,3 g/L por 42 litros daría una MASA normal de 12,6 g. El médico que trate al paciente debe pensar que, cualquiera sea el tratamiento que use, debe **sacar** del paciente (37,8 g - 12,6 g) = 25,2 g de +urea. Esto es más lógico que limitarse a decir que hay que "bajarle" la urea.

¿... y si la compramos hecha...?

mor/05



COMO SE PREPARA UNA SOLUCION

Las expresiones g/L ó mg / 100 mL y, más aún la muy usada "%", como indicación de una solución, suelen crear dudas sobre cómo se hace para prepararlas en el laboratorio. ¿Cuál es la masa y cuál es el volumen que hay que poner para preparar una solución de glucosa al 5%? Básicamente será cuestión de pesar 5 gramos de glucosa, ponerlos en un matraz de 100 mL y agregar agua hasta la marca. En la medida que la glucosa que esta en el matraz ocupa un volumen, el agua agregada será menor a los 100 mL, pero no es necesario saber cuanta agua se puso. La expresión "5%" indica que hay 5 g de glucosa por cada 100 mL de SOLUCION y que esta está formada por el volumen del soluto y el volumen del solvente. Los productos farmacéuticos y las recetas magistrales se preparan de ese modo y así el "recipe" o "receta" de la solución al 5% diría:

Rp/
glucosa 5 g agua
agua destilada csp 100 mL

donde csp quiere decir "cantidad suficiente para", el volumen necesario para completar los 100 mL . Sabiendo que la concentración es una propiedad intensiva, será cuestión de preparar, manteniendo la concentración constante, el volumen de solución que se desee. Si se necesitan 500 mL de solución al 5% se pesaran 25 g de glucosa y se agregará agua hasta 500 mL, si se necesitan 10 litros se pesarán 500 g, etc.

1.6 CANTIDAD DE SUSTANCIA Y SOLUCIONES MOLARES

- **Concepto de mol:** Las concentraciones expresadas como "gramos por litro", (g/L), o cualquiera de sus variantes, son de uso cotidiano en medicina. Sin embargo, tienen el grave inconveniente de no permitir conocer, inmediatamente, el número de moléculas de solutos que hay una cierta unidad de volumen. Supóngase que tenemos 2 soluciones: una de glucosa al 5% (5 g/100 cm³ ó 5 g/dL) y otra de urea, también al 5%. No habrá duda que la MASA de glucosa, por unidad de volumen, será igual a la MASA de urea por unidad de volumen. Lo que no se puede afirmar es que el número de MOLECULAS de glucosa sea igual al número de MOLECULAS de urea.

Imaginemos que, como muestra la Fig. 1.9, una membrana, con propiedades parecidas a las de una membrana celular, separa en dos compartimientos el volumen de un recipiente. En el recipiente de arriba (A) hay glucosa al 5% en el lado 1 y agua en el lado 2. En el de abajo (B) hay urea al 5% en el lado 1 y agua en el lado 2. Como se verá más tarde, en sistemas como éste se pueden describir fenómenos como difusión, ósmosis, transporte activo, etc. En TODOS ellos, el fenómeno estará relacionado con el NUMERO DE MOLECULAS, ATOMOS, IONES y, en general, PARTICULAS de solutos y de agua que hay cada uno de los compartimientos. En este caso hay la misma masa por unidad de volumen de glucosa que de urea, pero hay 3 veces más moléculas de urea, por unidad de volumen, que de glucosa.

Esta afirmación de que hay más moléculas de urea que de glucosa viene del concepto de MOL. Así, 1 mol de CUALQUIER SUSTANCIA tiene el mismo número de moléculas, átomos, iones o, para usar una expresión general, partículas. Actualmente se define al mol como:

1 MOL ES LA CANTIDAD DE SUSTANCIA DE UN SISTEMA QUE CONTIENE TANTAS UNIDADES ELEMENTALES COMO ATOMOS HAY EN 0,012 kg DE CARBONO-12.

De allí podemos deducir: 12 g (0,012 kg) es el peso atómico del carbono-12, el elemento que se toma como base para determinar el peso atómico de todos los otros elementos. Por lo tanto, un mol de cualquier sustancia es una cantidad de esa sustancia, expresada

EN ESTE MOMENTO USTED DEBE RESOLVER EL PROBLEMA 1, CON SUS 4 PARTES PLANTEADO AL FINAL DEL CAPITULO

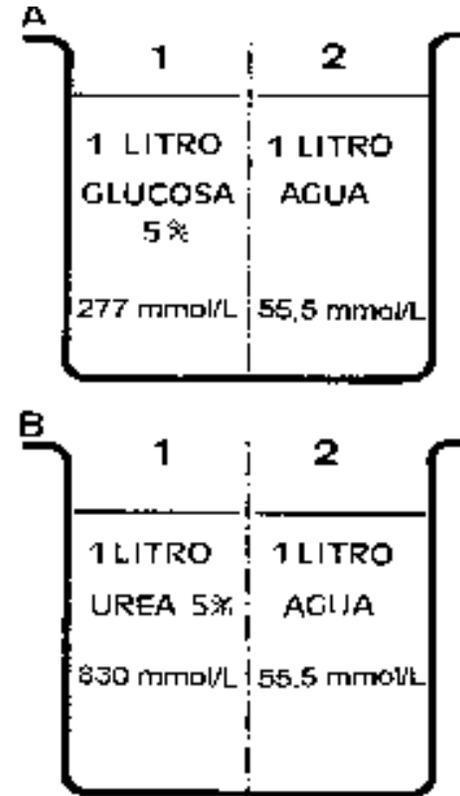


FIG. 1.9 DOS SOLUCIONES, UNA DE UREA Y OTRA DE GLUCOSA, TIENEN CONCENTRACIONES IGUALES SI SE LAS EXPRESA COMO MASA/VOLUMEN, PERO SON DIFERENTES SI SE LAS CALCULA COMO MOLES/LITRO

en gramos, igual a su peso atómico. Por extensión, para sustancias que se encuentra formando **moléculas**, es la cantidad de esa sustancia, expresada en gramos, igual a su peso molecular. Lo fundamental, en todo caso, reside en que:

UN MOL DE CUALQUIER SUSTANCIA CONTIENE EL NUMERO DE AVOGADRO DE ATOMOS, IONES, MOLECULAS Y, EN GENERAL, PARTICULAS Y ESTE ES IGUAL A $6,02 \cdot 10^{23}$ PARTICULAS.

Se puede entonces, redefinir el MOL diciendo que:

1 MOL ES LA CANTIDAD DE SUSTANCIA QUE CONTIENE $6,02 \cdot 10^{23}$ PARTICULAS.

De este modo, como el peso atómico del Na^+ es 23, sería necesario **pesar** 23 g de Na^+ para obtener 1 mol de iones sodio y en esa masa habría $6,02 \cdot 10^{23}$ iones Na^+ . En la medida en que un ion Na^+ es un átomo de sodio que ha perdido un electrón. se puede decir que en mol de Na^+ hay una defacto del 1 mol de electrones, o de $6,02 \cdot 10^{23}$ electrones.

No habría inconveniente en hablar de "un mol de honrmigas", ¡si fuera posible obtener la enorme cantidad que significa $6,02 \cdot 10^{23}$ hormigas! Para el caso de la Fig. 1.9, el peso molecular (pm) de la urea es de 60 por lo que 1 mol pesa 60 g o, más sencillamente:

pm de la UREA: 60 g/ mol

El peso molecular de la glucosa es 180 y, del mismo modo, pm de la GLUCOSA: 180 g/ mol

En la solución de **urea** al 5% hay 5 g de urea por cada 100 cm^3 ó 50 g urea por cada litro de solución. Entonces:

60 g/L 1 mol/L de urea
50 g/L $x = 0,83$ mol/L de urea

Esto equivale a decir que la solución de urea al 5% tiene una concentración de:

$0,83 \text{ mol} \cdot 6,02 \cdot 10^{23} \text{ moléculas/mol} = 4,99 \cdot 10^{23} \text{ moléculas de urea}$
por litro de solución.

En la solución de glucosa al 5% hay 5 g de glucosa por cada 100 cm^3 o 50 g de glucosa por cada litro de solución. De ese modo:

160 g/L 1 mol/L de glucosa
50 g/L $x = 0,277 \text{ mol/L de glucosa}$

Esto equivale a tener $1,66 \cdot 10^{23}$ moléculas de glucosa por litro de solución. En la Fig. 1.9, en el lado 1 del recipiente B hay MAS moléculas de soluto que en el lado 1 de recipiente A. La relación de los pesos moleculares es:

$$\frac{\text{pm glucosa}}{\text{pm urea}} = \frac{180}{60} = 3$$

y la relación del número de moléculas es:

$$\frac{\text{número de moléculas de urea/L}}{\text{número de moléculas de glucosa/L}} = \frac{4,99 \cdot 10^{23}}{1,66 \cdot 10^{23}} = 3$$

Como se ve, cuanto MAYOR es el peso molecular de la sustancia, MENOR será el número de partículas por UNIDAD DE MASA.

En general:

$$\frac{(\text{pm sustancia})_1}{(\text{pm sustancia})_2} = \frac{(\text{N}^\circ \text{ de partículas sustancia})_2}{(\text{N}^\circ \text{ de partículas sustancia})_1}$$

Por eso, al comienzo de esta discusión. afirmamos que había 3 veces más moléculas de urea que de glucosa, a pesar de que las concentraciones, en gramos por litro, eran iguales.

- Soluciones molares

Como se comprende, las SOLUCIONES EXPRESADAS EN MOLES son soluciones, como cualquiera de las que señalamos antes, en las que hay una **masa** de sustancia disuelta en un **volumen**. La única diferencia es que hay que realizar un CALCULO PREVIO para saber cuanta masa hay que colocar en el matraz para obtener una determinada concentración en moles. Así, como vimos, una solución de glucosa al 5% es una solución que tiene 0,277 moles por litro y se dirá: "Solución de glucosa: 0,277 mol/L".

Es poco frecuente usar, en Medicina, soluciones de una concentración tan alta como para tener que hablar de MOLES por litro. Lo habitual es que la sustancia se encuentre en los líquidos orgánicos en concentraciones del orden de los MILIMOLES (1 mmol = 10^{-3} mol) y, así, la solución de glucosa será de 277 mmol/L. Una notación muy conveniente, sobre todo cuando se quieren evitar confusiones en las ecuaciones, es decir:

$$277 \text{ mmol/L} = 277 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$$

También, de acuerdo al SI:

$$277 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^3 = 277 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$$

Recordando la propiedad intensiva de las soluciones, esta concentración se puede expresar de muchas maneras:

$$277 \text{ mmol/L} = 277 \text{ } \mu\text{mol/mL} = 0,277 \text{ mmol/mL} = 0,277 \text{ } \mu\text{mol}/\mu\text{L}$$

El término SOLUCION MOLAR se usa para definir la solución que tiene una cierta cantidad de moles por litro de solución y, en nuestro caso, se diría "solución de glucosa 0,277 molar" ó 0,277 M. Aunque ésta forma de expresar es muy usada, es preferible señalar siempre las unidades (0,277 mol/L).

**EN ESTE MOMENTO USTED DEBE
RESOLVER EL PROBLEMA 2, CON SUS 4
PARTES, PLANTEADO AL FINAL DE ESTE
CAPITULO**

**FIN DE LA PARTE 1 DEL
CAPITULO 1
CONTINUA PARTE 2**

Capítulo 1

PARTE 2/4

- Soluciones en las que la concentración está expresada en "moles por kilogramo de solvente" (SOLUCIONES MOLALES)

Se trata de soluciones que, como las soluciones en mol/L, dan una indicación directa del número de partículas que hay en solución. Lo que es diferente es, antes que nada, el modo de prepararlas. ¿Cómo se prepara, por ejemplo, una solución de NaCl que tenga 150 milimoles por kilogramo de agua? Como el pm del NaCl es 58,5 g/mol, habrá que pesar, en una balanza:

1000 mmol NaCl 58,5 g
150 mmol NaCl $x = 8,775$ g

Luego hay que tomar otra balanza, de mayor capacidad, y PESAR 1 kg de agua destilada. A esa cantidad de agua se le agregarán los 8,775 g de NaCl y se tendrá preparada una solución:

NaCl: 150 mmol/kg ó 150 mmol . kg⁻¹

Es una solución que se suele llamar "150 milimolar", pero, aquí también, es preferible dar todas las unidades. En una solución como ésta, en la que la **masa** del soluto está disuelta en una determinada **masa** de solvente, **no interesa el volumen que alcance la solución**. Lo importante es, siguiendo con el ejemplo, que 150 mmol de NaCl se han **disuelto** en una MASA DE AGUA.

Veamos la importancia que puede tener preparar una solución de un modo u otro. Supongamos que en vez de una solución simple formada por glucosa y agua, tenemos PLASMA. Allí el solvente es **agua**, pero es una solución compleja en la que hay glucosa, sodio, cloruro, urea, ácido úrico, proteínas, lípidos, etc., etc. y donde cada uno de ellos ocupa una parte del volumen total. ¿EL Na⁺, el Cl⁻ están, en realidad, disueltos en un volumen de plasma? No, están disueltos sólo en el agua plasmática. Es por eso que, desde punto de vista fisicoquímico, es más correcta la expresión en "**moles por kilogramo de solvente**", que la expresión "**moles por litro de solución**". Sin embargo, como discutiremos en detalle al tratar las soluciones osmolales, para soluciones diluidas la diferencia en concentración, al prepararlas de uno u otro modo, no suele ser muy grande y se puede, sin grandes problemas, usarse la forma "moles/litro", si se prefiere.

INDICE - Parte 2	Pág
- SOLUCIONES MOLALES	1
- Número de moléculas de agua en 1 kilogramo de agua.	3
.1.7 SOLUCIONES ELECTROLITICAS	2
- Disociación electrolítica	3
- Tipos de enlaces	3
- Enlace iónico o electrovalente	4
- Iones monovalentes, divalentes y trivalentes, pero no tetra o pentavalentes	4
- Uniones covalentes	6
- Análisis de una solución electrolítica usada en el tratamiento de las deshidrataciones.-	8
- Naturaleza polar del agua y su propiedad como solvente	10
- El agua y los solutos en soluciones diluidas	11
- Concentración de iones en una solución	11
- Equivalentes, miliequivalentes y soluciones normales	13

- Número de moléculas de agua en 1 kilogramo de agua.

El uso de una **masa** de agua en vez de un volumen de agua tiene la ventaja de darnos, indirectamente, la cantidad de moléculas de agua que hay en la solución. Al colocar 1 kg de agua, se sabe que se ha puesto una cantidad fija de MOLECULAS DE AGUA. Si el pm del agua es 18 g/mol ó 0,018 kg/mol, en 1 kg habrá:

$$\begin{aligned} 0,018 \text{ kg de agua} &\dots\dots\dots 1 \text{ mol de agua} \\ 1 \text{ kg de agua} &\dots\dots\dots x = 55,5 \text{ mol de agua} \end{aligned}$$

Se puede hablar, entonces, de la CONCENTRACION DE AGUA que hay en 1 kg de agua pura. Habrá:

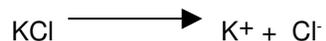
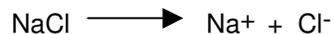
$$1 \text{ kg de agua} \text{ -----} > 55,5 \text{ mol/kg}$$

En síntesis, en las soluciones "molales", o, mejor dicho, las expresadas como "osmol/kg", es más sencillo ver todos los componentes de la SOLUCION. Así, en una solución de UREA (pm: 60 g/mol) que tuviera 5 mmol/kg, podríamos decir:

	Soluto	Solvente
masa	0,3 g	1 kg
moles	5,0 mmol	55,5 mol
partículas	$3,01 \cdot 10^{21}$	$3,34 \cdot 10^{25}$

1.7 SOLUCIONES ELECTROLITICAS

Se llaman **soluciones electrolíticas** a todas aquellas en las que el soluto se encuentra disuelto en el solvente formando IONES. En una solución de NaCl, KCl o Na₂SO₄ no hay ni una sola molécula de cloruro de sodio, cloruro de potasio o sulfato de sodio. Así:



Al ver esto, cabe preguntarse por qué el NaCl se disocia en 2 partículas tan elementales como el Cl⁻ y el Na⁺, el KCl también en 2 iones, mientras que el Na₂SO₄ se disocia dando, por un lado, 2 iones sodio y, por el otro, un RADICAL sulfato, que tiene 1 azufre y 4 oxígenos. La respuesta vendrá de la comprensión de qué es una DISOCIACION y cómo ésta se relaciona con los TIPOS DE ENLACE que hay entre las distintas partes de una molécula y con las propiedades o NATURALEZA DEL AGUA.

- Disociación electrolítica

Los iones, que están ya preformados en la sal, aun en su forma cristalina, se disocian al entrar en solución siempre y cuando haya alguna fuerza que pueda romper sus enlaces. Pero tenemos que desviarnos un momento e ir a ver:

- ¿Qué es un enlace electroestático?
- ¿Qué es un enlace covalente?
- ¿Por qué el agua es una sustancia polar?

- Tipos de enlaces

Consideramos primero el caso del SODIO. Su ATOMO **forma fácilmente uniones o enlaces con otro átomos o conjunto de átomos** y tiene una configuración electrónica como muestra la tabla 1.IV. Hay 2 electrones en el nivel K, 6 en el nivel L y 1 en el nivel M. En la medida que en su núcleo hay 11 protones, el átomo resulta NEUTRO.

Los GASES NOBLES, como el ARGON, XENON, etc., por su parte, son químicamente inertes, ya que **no forman uniones o enlaces con otros átomos**. ¿Qué es lo que diferencia al sodio de estos elementos? En la tabla 1.V se puede ver que los gases nobles tienen una distribución electrónica muy particular, en la que todos, salvo el Helio, tienen 8 electrones en la última capa o nivel.

TABLA 1. IV
CONFIGURACION ELECTRONICA DE LOS ELEMENTOS MAS COMUNES EN LOS SERES VIVOS Y DE ALGUNOS GASES NOBLES (*)

				K		L		M		N
PERIODO	ELEMENTO	SIMBOLO	Z	1s	2s	2p	3s	3p	3d	4s
I	Hidrógeno	H	1	1						
	Helio*	He	2	2						
II	Litio	Li	3	2	1					
	Carbono	C	6	2	2	2				
	Nitrógeno	N	7	2	2	3				
	Oxígeno	O	8	2	2	4				
	Neón*	Ne	10	2	2	6				
	Sodio	Na	11	2	2	6	1			
III	Magnesio	Mg	12	2	2	6	2			
	Fósforo	P	15	2	2	6	2	3		
	Cloro	Cl	17	2	2	6	2	5		
	Argón*	A	18	2	2	6	2	6		
	Potasio	K	19	2	2	6	2	6		1
IV	Calcio	Ca	20	2	2	6	2	6		2
	Hierro	Fe	26	2	2	6	2	6	6	2

Los **gases nobles** se IONIZAN, es decir, pierden o ganan electrones del último nivel, con **mucho dificultad** y se ha atribuido esta propiedad a los ocho electrones periféricos, por lo que se dice que **"el octeto está completo"** y el elemento no puede combinarse (Ver la Nota Aparte: LA LEY DEL OCTETO: UNA GUIA PERO NO EXPLICACION)

Para que el SODIO pueda cumplir con esta LEY DEL OCTETO deberá perder el único electrón tiene en su última capa (M) y como la capa más interior (L) tiene 8 electrones, se habrá alcanzado la "cifra estabilizadora". Con 10 electrones en las órbitas, el ATOMO SODIO es ahora el ion SODIO (Na⁺).

El CLORO, a su vez, tiene una configuración electrónica como la que muestra la Tabla 1.IV. Con 17 electrones orbitales y 17 protones en el núcleo, el átomo es neutro, pero en la última capa hay 7 electrones y tampoco cumple con la ley del octeto. La forma más sencilla de lograr la estabilidad sería ganar 1 electrón y convertirse en IÓN CLORURO (Cl⁻).

- Enlace iónico o electrovalente

El sodio y el cloruro forman fácilmente una SAL, la de cloruro de sodio, en la medida en que uno ha **"cedido"** 1 electrón y el otro lo ha **"aceptado"**, convirtiéndose en los iones correspondientes. El Cl⁻ y el Na⁺ permanecerán unidos por atracción electrostática, formando un ENLACE IONICO o ENLACE ELECTROVALENTE.

En el estado sólido, el NaCl forma un cristal, como muestra la Fig. 1.10. La estructura cristalina le ha hecho perder movilidad al ion Na⁺ y al ion Cl⁻ y, en este estado, a pesar de haber iones positivos y negativos, el cloruro de sodio conduce muy mal la corriente eléctrica. Esto se debe a que no hay CARGAS ELECTRICAS LIBRES. Si, ahora, el NaCl es fundido o, más fácilmente, se DISUELVE en agua, los iones Na⁺ y Cl⁻, con sus CARGAS, quedan libres y la corriente eléctrica es conducida con mayor facilidad.

Este tipo de soluciones, formadas por iones y que conducen la corriente eléctrica son las llamadas SOLUCIONES ELECTROLITICAS.

TABLA 1.V

CONFIGURACION ELECTRONICA DE LOS GASES NOBLES	
Helio	2
Neón	2,8
Argón	2,8,8
Criptón	2,8,18,8
Xenón	2,8,18,18,8
Radón	2,8,18,32,18,8

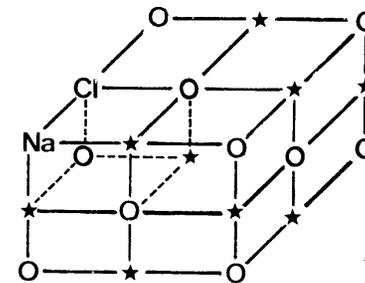


Fig. 1.10 EL CLORURO DE SODIO AL ESTADO SOLIDO, COMO CRISTAL

- Iones monovalentes, divalentes y trivalentes, pero no tetra o pentavalentes

Las uniones electrovalentes, en las que un anión se une con un catión, pueden ocurrir, por lo general, sólo en los casos en que sea relativamente "fácil" llegar a 8 como el número de electrones de la última capa de cada uno de los átomos intervinientes.

Así existirá el SODIO, que tenía 9 electrones en la última capa, perdió 1 y se convirtió en Na^+ , MONOVALENTE; el CLORO, que tenía 7 electrones, ganó 1 y se convirtió en Cl^- , MONOVALENTE; el CALCIO tenía 2 electrones en la capa N, pero 8 en la capa M, perdió 2 electrones de la última capa y se convirtió en Ca^{++} ó Ca^{2+} , DIVALENTE. También existen elementos como el ALUMINIO, que pierde sus 3 electrones de la capa M, queda con 8 en la capa L y se convierte en Al^{3+} , TRIVALENTE.

- **Valencia y energía de enlace.** En base a esto, se podría definir VALENCIA como:

VALENCIA ES EL NUMERO DE ELECTRONES QUE UN ATOMO DEBE PERDER O GANAR PARA LLEGAR A LA CONDICION DE ESTABILIDAD DE 8 ELECTRONES EN LA ULTIMA CAPA.

Para arrancar un electrón de su órbita se hace necesario gastar una cierta **cantidad de energía** llamada ENERGIA DE ENLACE. De acuerdo a la LEY DE COULOMB, de la atracción entre cargas eléctricas, esta energía será tanto MENOR cuanto MAYOR sea la distancia entre el **núcleo** y el **electrón**. Esa energía de ionización también será tanto MAYOR cuanto MAYOR sea la carga neta del átomo. Así, la energía necesaria para arrancar el primer electrón de la última capa del calcio no es la misma que se necesita para arrancar el segundo: al perder el primer electrón, la suma de las cargas negativas y positivas deja de ser cero, hay una CARGA NETA positiva y la atracción sobre el segundo electrón aumenta. Será necesaria una mayor energía para sacarlo de su órbita.

Por esa razón, aunque teóricamente sería posible encontrar iones tetra o pentavalentes, éstos no existen en la naturaleza, ya que la energía de ionización que se requeriría sería enorme.

LA LEY DEL OCTETO: GUIA PERO EXPLICACION

La ley del octeto solo debe ser usada como guía o regla para ver las condiciones en que ocurre un fenómeno. Experimentalmente se ha demostrado que si el átomo tiene 8 electrones en la última órbita es más estable, pero este hecho no explica la estabilidad y tampoco por que son necesarios 8 y no 7 ó 6.

Solo el estudio de los orbitales, las energías de ionización, etc. podría dar una explicación en el sentido real de la palabra. De todos modos, la ley del octeto ayuda a ver cuando una ionización puede ocurrir y cuando no, lo que es bastante.

Si esto es así, ¿cómo, entonces, se une con otros átomos el CARBONO, por ejemplo, que tiene 4 electrones en la última capa?

Uniones covalentes

Alternativamente, la unión entre diversos átomos puede darse de un modo en que dos o más átomos COMPARTAN sus electrones. Veamos el caso del TETRACLORURO DE CARBONO (CCl₄). La configuración electrónica de cada uno de los átomos intervinientes es:

	K	L	M
⁶ C	2	4	
¹⁷ Cl	2	8	7

Si el CARBONO "cediera" un electrón, el cloro completaría el octeto pero el carbono quedaría inestable, con 3 electrones en la última capa. La opción es unir 4 CLOROS con 1 CARBONO, del modo que muestra la Fig. 1.11.

En esta notación, cada punto o cuadrado representa un electrón de la última capa. Si se mira cada uno de los átomos **por separado**, se verá que TODOS tienen 8 electrones, cumpliéndose la ley del octeto.

Esta unión de dos o más átomos por pares de electrones se llama UNIÓN COVALENTE y en la medida en que ninguno de los átomos intervinientes ha ganado o perdido electrones, no hay formación de iones. En estas condiciones, las moléculas formadas SOLO por uniones covalentes son malas conductoras de la electricidad y cuando se disuelven en agua forman soluciones NO-ELECTROLITICAS.

- Uniones covalentes coordinadas

En el caso del CCl₄, para formar la unión covalente, el CARBONO cedía un electrón y el CLORO también un electrón, para formar un PAR. Existen uniones en las que los 2 electrones son cedidos por UNO de los átomos intervinientes (DONANTE), mientras que el otro sólo lo recibe (ACEPTOR). Se tratará de una unión llamada COVALENTE COORDINADA y tiene las mismas características generales de las uniones covalentes.

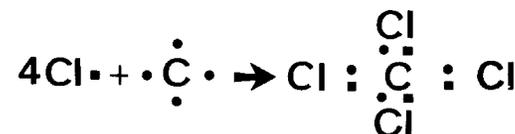


FIG. 1.11: ENLACES EN EL TETRACLORURO DE CARBONO.

- Enlaces del Cl
- Enlaces del C

- **Uniones electroestáticas, uniones covalentes y covalentes coordinadas en la misma molécula.**

En las moléculas de sulfato de sodio, fosfato de sodio, lactato de sodio, gluconato de calcio, etc., que son muy usadas en Medicina, coexisten diversos tipos de enlaces, y el comportamiento de estas moléculas en soluciones acuosas dependerá de lo que ocurra con cada una de estas uniones.

Desde un punto de vista general, se puede decir que los enlaces por covalencia son más fuertes y forman sistemas más estables que los enlaces iónicos. Por ejemplo, al DISOLVERSE en agua, en el SULFATO DE SODIO (Na_2SO_4) se romperá el enlace iónico que mantenía unidos a los dos Na^+ con el "resto" de la molécula. Como los 4 oxígenos y el azufre están unidos por enlaces covalentes, la formación de la SOLUCION no los separará, quedando un radical SULFATO (SO_4^-), con carga negativa (anión).

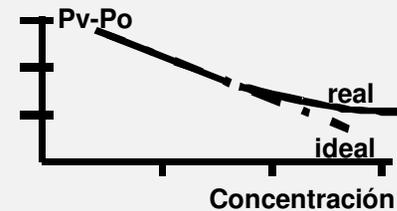
De este modo, la molécula de Na_2SO_4 , que estaba constituyendo una sola UNIDAD ELEMENTAL, se ha dividido en 3 unidades o PARTICULAS ($\text{Na}^+ + \text{Na}^+ + \text{SO}_4^-$).

En la TABLA 1.VI se han resumido las características de algunas sustancias que son de uso frecuente en la práctica médica. Allí se podrá ver los cationes y aniones que se forman en cada caso, así como el número de partículas que aparecen cuando estas sustancias entran en solución.

Nota: En todos estos razonamientos se ha considerado siempre una disociación completa del electrolito, producto de una reacción irreversible como la del $\text{NaCl} \rightarrow \text{Na}^+ + \text{Cl}^-$, típica de los **electrolitos fuertes**. Sin embargo, hay un grupo de sustancias (**electrolitos débiles**), que al disolverse en agua dan una reacción del tipo $\text{AC} \leftrightarrow \text{A}^- + \text{C}^+$. Esto indica que un cierto número de moléculas pueden permanecer como no disociadas (AC) en solución. El grado de disociación de estas sustancias aumenta a medida que la solución se hace más diluida. (Ver Cap. 8)

CONCENTRACIONES Y ACTIVIDADES

Cuando, en todo este capítulo, hemos hablado de concentración, lo hemos hecho para indicar una relación entre la masa y el volumen. Una pregunta puede ser: ¿por qué nos interesa tanto las concentraciones? Adelantándonos a lo que veremos en el Cap. 2 diremos que hay una serie de propiedades, como la difusión, los potenciales eléctricos y químicos, la presión de vapor, el punto de congelación, etc., etc., que son FUNCION de la CONCENTRACION. Tomemos el caso de la presión de vapor (P_v), una propiedad de las soluciones que **disminuye** cuando la concentración del soluto en solución **aumenta**. Eso se ve en la figura siguiente, donde P_o es la presión de vapor del solvente puro (agua en nuestro caso)



En la zona de bajas concentraciones, hay una relación lineal entre P_v y C . Sin embargo, cuando la concentración aumenta, la linealidad se pierde y hay un comportamiento **real** que es diferente al **ideal**, al teóricamente esperado: P_v disminuye MENOS que lo esperado. Al aumentar la concentración comienza a haber interacción entre las moléculas de la solución y es como si, habiendo dos moléculas disueltas, estas empezaran a actuar como si hubiera una sola. Para pasar de lo ideal a lo real se usa un factor de corrección llamado **coeficiente de actividad** (γ), válido para cada sustancia y para cada concentración. γ valdrá 1 para soluciones diluidas y, en general

$$\text{Actividad} = \gamma \cdot \text{CONCENTRACION}$$

Todas las propiedades señaladas arriba cambian con la actividad y si hemos hablado (y seguiremos hablando) de concentraciones es simplemente porque en Medicina se usan soluciones relativamente diluidas.

TABLA 1.VI CARACTERICAS DE ALGUNAS SUSTANCIAS ELECTROLITICAS USADAS EN LA PREPARACION DE SOLUCIONES DE USO EN MEDICINA

	Fórmula	Catión	Anión	No	pm
SODIO					
Cloruro	NaCl	Na ⁺	Cl ⁻	2	58,5
Bicarbonato	NaHCO ₃	Na ⁺	HCO ₃ ⁻	2	84
Acetato	Na(C ₂ H ₃ O ₂)	Na ⁺	C ₂ H ₃ O ₂ ⁻	2	82
Lactato	Na(C ₃ H ₅ O ₃)	Na ⁺	C ₃ H ₅ O ₃ ⁻	2	112
Sulfato	Na ₂ SO ₄	2 Na ⁺	SO ₄ ⁼	3	142
Fosfato (di-básico)	Na ₂ HPO ₄	2 Na ⁺	HPO ₄ ⁼	3	142
Fosfato (monobásico)	NaH ₂ PO ₄	Na ⁺	H ₂ PO ₄ ⁻	2	120
Gluconato	Na(C ₆ H ₁₁ O ₇)	Na ⁺	C ₆ H ₁₁ O ₇	2	218
POTASIO					
Cloruro	KCl	K ⁺	Cl ⁻	2	74,5
Fosfato (di-básico)	K ₂ HPO ₄	2 K ⁺	HPO ₄ ⁼	3	174
Fosfato (monobásico)	KH ₂ PO ₄	K ⁺	H ₂ PO ₄ ⁻	2	136
CALCIO					
Cloruro (anhidro)	CaCl ₂	Ca ²⁺	2 Cl ⁻	3	111
Cloruro	CaCl ₂ +6H ₂ O	Ca ²⁺	2 Cl ⁻	3	219
Gluconato	Ca(C ₆ H ₁₁ O ₇) ₂	Ca ²⁺	2 C ₆ H ₁₁ O ₇ ⁻	3	430
MAGNESIO					
Cloruro	MgCl ₂	Mg ²⁺	2 Cl ⁻	3	95

No: número de partículas en una disociación completa pm; peso molecular

- **Análisis de una solución electrolítica usada en el tratamiento de las deshidrataciones.**

En base a la TABLA 1.VI podemos ahora analizar un producto comercial, el "**Normosol-R con Dextrosa**" usado en el tratamiento intravenoso de las deshidrataciones. Aquí están indicadas las MASAS de cada una de las sustancias que el fabricante usó para preparar el producto, pero, al disolverse en AGUA, no existirá ya cloruro de sodio sino Na^+ y Cl^- , no existirá acetato de sodio sino Na^+ y $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2^-$, etc. La única molécula que permanecerá como tal será la de glucosa, donde las uniones entre sus átomos son todas covalentes.

De este modo, será una solución que contiene:

- 1) **Na^+** proveniente del: Cloruro de sodio (NaCl)
Acetato de sodio ($\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2$)
Gluconato de sodio ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NaO}_7$)
- 2) **K^+** proveniente del: Cloruro de potasio (KCl)
- 3) **Mg^{2+}** proveniente del Cloruro de magnesio (MgCl_2)
- 4) **Cl^-** proveniente del Cloruro de potasio (KCl)
Cloruro de magnesio (MgCl_2)
Cloruro de sodio (NaCl)
- 5) **Glucosa**
- 6) **$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2^-$** proveniente del: Acetato de sodio
- 7) **$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_7^-$** proveniente del : Gluconato de sodio

Normosol-R con Dextrosa

Dextrosa (d-glucosa) 5 g
Cloruro de sodio 526 mg
Acetato de sodio 222 mg
Gluconato de sodio..... 502 mg
Cloruro de potasio 37 mg
Cloruro de magnesio 14 mg
Agua para inyección c.s.p 100 mL

- Naturaleza polar del agua y su propiedad como solvente.

Para que un cristal, como el del NaCl, al entrar en SOLUCION, se **separe** en Na^+ y Cl^- tiene que haber actuado una **fuerza** que venza las uniones electroestáticas que los mantenían unidos y que, una vez separados, impida que se vuelvan a unir. Esta función la puede cumplir el AGUA porque su molécula se comporta como un DIPOLO, con un extremo positivo, que se unirá al Cl^- y un extremo negativo que se unirá al Na^+ (Fig. 1.12).

Si se recuerda, un CONDENSADOR o capacitor puede estar formado por dos placas cargadas, separadas por una sustancia que impide que las cargas eléctricas se junten. Esta sustancia es una DIELECTRICO y en él ocurre una **polarización** de sus cargas, orientándose como muestra la Fig. 1.13. Algo similar ocurre con el agua y los iones: las cargas son los aniones y cationes y el dieléctrico es el agua.

La capacidad dieléctrica del agua, esto es, su propiedad de mantener separadas cargas opuestas, es muy alta, sobre todo si se la compara con la capacidad dieléctrica de otros solventes, como el etanol o la acetona (ver TABLA 1.VII). Es, entonces, por la naturaleza POLAR del agua y su alta capacidad dieléctrica, que las sales en solución acuosa se disocian en iones y los iones formados permanecen como tal, sin recombinarse.

- Por qué la molécula de agua es un dipolo

En el agua, los átomos de hidrógeno y de oxígeno se encuentran unidos por **enlaces covalentes**, estando escasamente ionizada: hay sólo 0,1 micromol (10^{-7} mol de H^+) y 0,1 micromol (10^{-7} mol de OH^-) por cada kilogramo de agua, mientras que hay 55,5 moles de H_2O por cada kilogramo de agua. En esas condiciones, puede decirse que es una molécula neutra, con igual número de cargas positivas y negativas. Sin embargo, la distribución de los electrones DENTRO de la molécula le da una asimetría eléctrica, de modo que los NUCLEOS de hidrógeno aparezcan "desnudos". Por eso el extremo donde está el HIDROGENO se comporta como un POLO POSITIVO. A su vez, el OXIGENO atrae a parte de los electrones de la molécula, comportándose como un POLO NEGATIVO. Así el agua, actuando

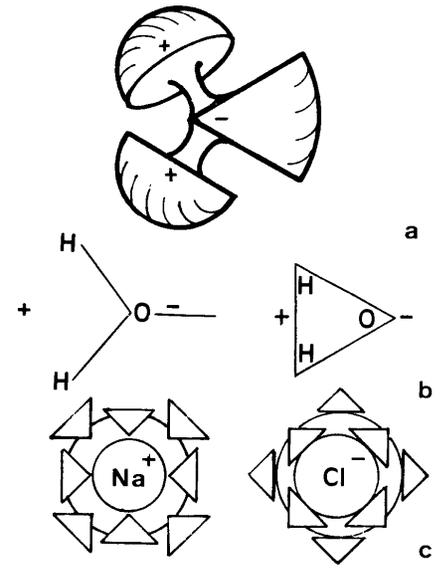


FIG. 1.12 LA MOLECULA DE AGUA Y SU ACCION COMO DIPOLO. a) LA MOLECULA DE AGUA TIENE UNA DISPOSICION TRIDENSIONAL QUE, POR SENCILLEZ, SE ESQUEMATIZA COMO SE MUESTRA EN b), CONFORMANDO UN DIPOLO. EN c) LAS MOLECULAS DE AGUA DISPUESTAS ALREDEDOR DEL Cl^- Y EL Na^+ . NOTESE LA DIFERENTE ORIENTACION DE LAS MOLECULAS DE AGUA

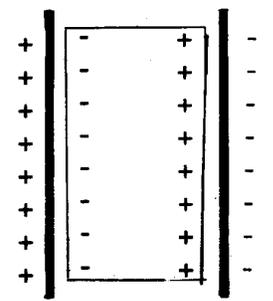


FIG. 1.13 EL AGUA CUMPLE EL MISMO PAPEL QUEL DIELECTRICO EN ESTE CAPACITOR

como un dipolo, creará una capa de "hidratación" (solvatación) alrededor de los iones, que debilita, por la distancia que se establece, la fuerza de atracción entre ellos.

- El agua y los solutos en soluciones diluidas

Los líquidos biológicos, como el plasma, el líquido intersticial, el citosol, etc., son todas soluciones acuosas diluidas. El PLASMA sanguíneo, por ejemplo, tiene tan sólo un 7% de sólidos y un 93% de agua. En esas condiciones, las moléculas de agua están, en su inmensa mayoría, formando uniones entre si y, en mucho menor proporción, uniones con solutos (Fig. 1.14).

- Concentración de iones en una solución

Como ya señaláramos en el párrafo 1.6, es necesario, para manejar conceptos básicos como difusión, ósmosis, transporte activo, etc., conocer el número de moléculas, átomos y, en general, partículas que hay en un determinado volumen de una solución. Para las SOLUCIONES ELECTROLITICAS, en las que participan IONES, es necesario también conocer cuántas VALENCIAS hay aportadas por aniones y cationes.

Para el ion Na⁺ sabemos que hay un "defecto" de 1 electrón por átomo, de modo que en 1 MOL de iones sodio hay un defecto de $6,02 \cdot 10^{23}$ electrones. Eso quiere decir que FALTA 1 mol de electrones. Para el Cl⁻ se puede decir que hay un "exceso" de 1 electrón por átomo y SOBRA 1 mol de electrones por cada mol de iones cloruro.

Para la **unión electroestática** TIENE que haber una cantidad EQUIVALENTE de cargas de uno y otro signo para que la combinación ocurra, lo que no significa que debe haber el mismo número de átomos o iones.

En la solución "**Normosol-R con Dextrosa**", que describimos, se colocaron 526 mg de NaCl en 100 mL de solución o, lo que es lo mismo, 5,26 g de NaCl por litro. Si el pm del NaCl es 58,5 g/mol

$$58,5 \text{ g/L} \dots 1000 \text{ mmol/L de NaCl}$$

$$5,26 \text{ g/L} \dots x = 89,9 \sim 90 \text{ mmol/L de NaCl}$$

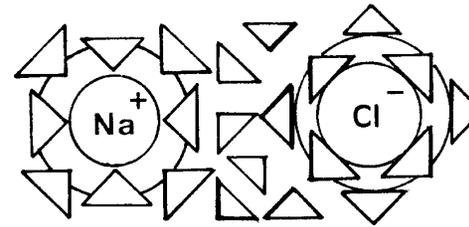


FIG. 1.14 LAS MOLECULAS DE AGUA FORMAN UNIONES ENTRE SI Y CON LOS IONES DE LA SOLUCION

**TABLA 1. VII
CONSTANTE DIELECTRICA* DE ALGUNOS LIQUIDOS
A 25° C.**

HEXANO	1,90
BENCENO	2,28
ETER	4,30
ACETONA	21,20
ETANOL	24,30
AGUA	78,50

Las constantes dieléctricas se obtienen comparando la capacidad de un capacitor con líquido entre sus placas y al vacío

En estos 90 milimoles por litro de NaCl habrá 90 milimoles por litro de iones Na^+ y, por supuesto, 90 milimoles por litro de iones Cl^- y como el Na^+ y el Cl^- son **monovalentes**, habrá 90 milimoles de electrones en "exceso" aportados por el cloruro, y 90 milimoles de electrones en "defecto", atribuibles al sodio. En este caso hay un número IGUAL de cargas y de átomos.

En esa misma solución, el MgCl_2 está en una concentración de 14 mg/ 100 mL o, lo que es lo mismo, 0,14 g/L. Si:

$$\text{pm MgCl}_2 = 95,2 \text{ g/mol}$$

$$95,2 \text{ g/L} \dots\dots 1000 \text{ mmol/L de MgCl}_2$$

$$0,14 \text{ g/L} \dots\dots x = 1,47 \text{ mmol/L de MgCl}_2$$

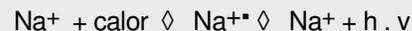
Como CADA molécula de MgCl_2 está formada por dos átomos de cloro y un átomo de magnesio, al disociarse en la solución quedarán 1,47 mmol/L de magnesio, pero quedarán $(2 \cdot 1,47 \text{ mmol/L}) = 2,94 \text{ mmol/L}$ de cloruro.

Como cada ion Mg^{2+} tiene DOS valencias, se puede decir que en la solución hay: $(2 \cdot 1,47 \text{ mol/L}) = 2,94 \text{ mmol/L}$ de VALENCIAS POSITIVAS, aportadas por el Mg^{2+} . También se puede decir que como el ion Cl^- tiene UNA valencia, hay 2,94 mmol/L de VALENCIAS NEGATIVAS, aportadas por Cl^- . En este caso hay un número IGUAL de cargas eléctricas, pero no hay el mismo número de átomos o iones. Lo que sí debe quedar muy claro es que en toda sal hay un número IGUAL DE CARGAS POSITIVAS Y NEGATIVAS y eso se mantendrá en la solución, conservándose el principio de la ELECTRO-NEUTRALIDAD.

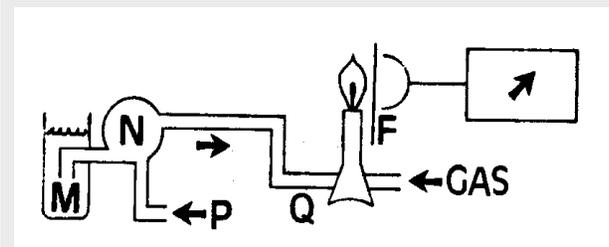


COMO SE DETERMINA LA CONCENTRACION DE SODIO Y POTASIO EN LAS SOLUCIONES

Para medir la concentración de Na^+ y K^+ en soluciones como las que estamos describiendo y también en muestras de plasma y orina, lo habitual es usar un FOTOMETRO DE LLAMA, un instrumento basado en que todo metal, al ser calentado a una temperatura suficiente, EMITE una luz característica. Hágase la prueba de arrimar a una llama un alambre de cobre y se verá que la llama toma un color verdoso. Del mismo modo, la luz característica del Na^+ es amarilla, la del K^+ rojo-violáceo, etc. La reacción que le da origen se puede escribir, para el Na^+ , por ejemplo:



donde Na^{*+} presenta al sodio en el estado excitado, que alcanza la estabilidad emitiendo un FOTON, caracterizado por h , la constante de Planck, y ν , la frecuencia de la radiación. El aparato tendrá la disposición siguiente:



(N) es un nebulizador donde se mezcla la muestra (M) con aire a presión, llegando por una tubería al quemador (Q) alimentado con gas. La intensidad de luz emitida por el quemador es transformada en corriente eléctrica por una fotocélula y medida con una amperímetro. El filtro (F) deja pasar, si en la muestra hay varios metales, la longitud de onda característica de la sustancia que se quiere medir. Por supuesto, el fotómetro debe ser calibrado usando standards (soluciones con concentraciones conocidas del elemento a medir)

- Equivalentes, miliequivalentes y soluciones normales

Es conveniente, ahora, encontrar una manera de expresar el número de VALENCIAS que hay en una determinada masa de sustancia. El **mol** ya no nos sirve porque, como se vio, en 1 mol de una sustancia puede haber el doble de valencias que en 1 mol de otra, a pesar de tener el mismo número de iones.

Podemos usar el término EQUIVALENTE, que definiremos como:

1 EQUIVALENTE (Eq) de cualquier sustancia contiene 1 mol de valencias = $6,02 \cdot 10^{23}$ valencias.

y la unidad más usada, en Medicina:

1 MILIEQUIVALENTE (mEq) de cualquier sustancia contiene 1 milimol de valencias = $6,02 \cdot 10^{20}$ valencias.

Por supuesto que al hablar de "cualquier sustancia" nos estamos refiriendo a las SUSTANCIAS QUE SE DISOCIAN EN IONES. No tiene sentido decir "miliequivalentes de glucosa", por ejemplo, ya que es una molécula neutra, que no se disocia en iones. En química es habitual indicar la concentración de una solución diciendo, por ejemplo, "**una solución 1 NORMAL(1 N)**". Esto significa que es una solución que contiene 1 equivalente de un determinado ion por litro de solución. Es más conveniente, como hemos señalado en otros casos, dar siempre las unidades completas (1000 mEq/L).

Con estas nuevas unidades, podemos volver a la solución comercial "Normosol-R con Dextrosa" y expresar las concentraciones iónicas en miliequivalentes por litro de solución. Entonces:

$$\begin{array}{l} 90 \text{ mmol/L de NaCl} \\ 1,47 \text{ mmol L de MgCl}_2 \end{array} \left\{ \begin{array}{l} 90 \text{ mEq/L de Na}^+ \\ 90 \text{ mEq/L de Cl}^- \\ 2,94 \text{ mEq/L de Mg}^{2+} \\ 2,94 \text{ mEq/L de Cl}^- \end{array} \right.$$

¿ COMO SE CALCULAN LOS MILIEQUIVALENTES POR LITRO DE UNA SOLUCION?

Para calcular cuantos miliequivalentes de un determinado ion puede aportar una sal a la solución se debe, antes que nada, conocer su "formula". Una simple observación de la formula del cloruro de calcio (CaCl_2) nos indicará que hay dos cloruros por cada calcio y, como el ion cloruro es monovalente (Cl^-), obviamente el calcio es divalente (Ca^{2+}). Si el peso molecular del CaCl_2 es 111 (111 g/ mol), podemos decir que en cada 111 g de CaCl_2 hay 2000 mmol de Cl^- y 1000 mmol de Ca^{2+} . Como el calcio es divalente, hay 2000 mEq de Ca^{2+} y, por supuesto, 2000 mEq de Cl^- . Si, por ejemplo, se disuelven 3,5 g de CaCl_2 para formar 1 litro de solución, tendremos:

$$\begin{array}{l} 111 \text{ g CaCl}_2 \dots\dots\dots 2000 \text{ mEq Ca}^{2+} \\ 3,5 \text{ g CaCl}_2 \dots\dots\dots x = 63 \text{ mEq Ca}^{2+} \end{array}$$

Sin ningún otro cálculo, podemos afirmar que la solución tiene una concentración de 63 mEq/ L de Ca^{2+} y de 63 mEq/L de Cl^- . Para moléculas aparentemente más complejas, como las de gluconato de calcio, el cálculo es similar ya que allí hay 2 iones gluconato y un ion calcio por molécula (ver Tabla I.IV). Para sales como el NaCl o el Lactato o gluconato de sodio el calculo es directo como se vio en el texto.

Un método alternativo es calcular primero cuanto pesa, en gramos, un EQUIVALENTE GRAMO. El calcio tiene un peso atómico de 40 y su valencia es 2. Su equivalente gramo es 20 y cada vez que se agreguen 20 g de Ca^{2+} a una solución, se habrá puesto 1 equivalente. El peso molecular de CaCl_2 es 111 g/mol porque hay 2 Cl^- , con 35,5 g cada uno y un Ca^{2+} con 40. Por lo tanto, siguiendo con el razonamiento, si el equivalente gramo es 20, en 111 g de CaCl_2 hay 2 equivalentes o 2000 mEq de Ca^{2+} . Aunque es un método correcto, es algo engorroso e incluye muchos pasos, lo que aumenta la posibilidad de error. No será usado en este libro, salvo cuando se quiera, **demostrar** algo.

Se puede hacer el cálculo para todos los aniones y cationes de la solución y se verá que SIEMPRE la concentración de ANIONES, expresada en MILIEQUIVALENTES, es IGUAL a la concentración de CATIONES, también expresada en MILIEQUIVALENTES. Como en la SOLUCION no hay SALES sino sus iones, la concentración de Cl^- en la solución será la SUMA de los MILIEQUIVALENTES de Cl^- aportados por el NaCl , el CaCl_2 y el KCl . Del mismo modo, la concentración de Na^+ resultará de la suma de TODOS los Na^+ aportados por la disociación de todas y cada una de **las** moléculas que contengan sodio.

FIN DE LA PARTE 2 DEL CAPITULO 1 CONTINUA PARTE 3

Capítulo 1

PARTE 3/4

1.8 COMPOSICION ELECTROLITICA DE LOS FLUIDOS CORPORALES

De la misma manera que en las soluciones no hay SALES sino sus IONES, en los líquidos orgánicos, como el PLASMA, el LIQUIDO INTERSTICIAL y el CITOSOL, se hablará de la concentración de Na^+ , Cl^- , HPO_4^- , Ca^{2+} , etc. En estos fluidos también se mantendrá la ELECTRONEUTRALIDAD de las soluciones y la suma de los cationes será igual a la suma de los aniones. La Tabla 1.VIII resume la composición iónica del **plasma humano**.

El **líquido intersticial**, por su parte, tiene, en lo que a electrolitos se refiere, una composición muy similar a la del plasma. Esto es debido a que el agua y los electrolitos pueden difundir libremente a través del endotelio de los capilares, equilibrándose las concentraciones. Las **proteínas plasmáticas**, por el contrario, no atraviesan esta barrera (o lo hacen en muy pequeña cantidad). Si las proteínas fueran moléculas eléctricamente neutras, como la glucosa o la urea, no habría problema en aceptar que las composiciones iónicas del plasma y el líquido intersticial son exactamente iguales. Sin embargo, las proteínas son ANFOTEROS que se comportan como ANIONES a un determinado pH y como CATIONES a otro. Al pH del plasma (7,4) las proteínas se comportan como aniones y se las suele representar como Pr^- . Sin embargo, **no deben ser consideradas como monovalentes**, a pesar de que se las indica con sólo una valencia NEGATIVA (ver más adelante).

En estas condiciones, si hay Pr^- en el plasma y no hay Pr^- en el intersticio, cabe preguntarse cómo es que **ambas** son soluciones eléctricamente neutras. Si no hay otra sustancia que reemplace a las proteínas en el intersticio, lo único que puede haber ocurrido es UNA DISTRIBUCION de iones entre el plasma y el intersticio

INDICE - Parte 3	Pág
1.8 COMPOSICION ELECTROLITICA DE LOS FLUIDOS CORPORALES	1
1.9 CONCENTRACION DE AGUA Y DE SOLUTOS TOTALES	2
- Punto de congelación, punto de ebullición presión de vapor y presión osmótica	4
- Descenso crioscópico del plasma	5
1.10 OSMOLALIDAD Y OSMOLARIDAD	7
- Cálculo de la osmolalidad	8
- Valores del coeficiente g	10
1.11 CONCENTRACION DE HIDROGENIONES EN SOLUCIONES Y LIQUIDOS BIOLOGICOS	11
- pH y sistemas amortiguadores, "buffer" o tampón	12
1.12 CONCENTRACIONES DE GASES EN SOLUCIONES Y LIQUIDOS BIOLOGICOS.	13
- Composición del aire atmosférico	14
- Presión atmosférica	14
- Presión parcial	14
- Gases en una solución	14

Esta redistribución haría que el “espacio” negativo dejado por las proteínas en el intersticio sea cubierto por la llegada de otros iones negativos desde el plasma. Obviamente, estos iones deben ser DIFUSIBLES a través de la membrana endotelial.

La redistribución iónica ocurre de acuerdo al llamado EQUILIBRIO DONNAN, que será tratado, con todo detalle, al hablar de los potenciales de equilibrio. Aquí, muy sencillamente, podemos imaginar que la ausencia de Pr^- en el intersticial debe determinar que allí haya una **mayor** cantidad de ANIONES no proteicos o DIFUSIBLES que en el plasma. Siendo el Cl^- , como se ve en la Tabla 1.VIII, el anión que se encuentra en mayor concentración, podemos suponer que la concentración de Cl^- será algo MAYOR en el intersticio que en el plasma. Inversamente, el Na^+ tiene una concentración en plasma un poco mayor que la concentración en el líquido intersticial. De un modo muy general, se puede decir que la concentración de iones DIFUSIBLES en el intersticio es algo mayor que la concentración de iones difusibles en el plasma.

¿Cuánto más Cl^- hay en el líquido intersticial que en el plasma? Esta redistribución de iones negativos y positivos por la existencia de un ion no difusible, como es la Pr^- , es del orden del 5%. Esto significa que si en el plasma la concentración de Cl^- es de 102 mEq/L, en el intersticial será de $102 \cdot 1,05 = 107,1$ mEq/L. La diferencia, como se ve, no es muy grande y, para la práctica médica, resultará más sencillo, cuando se hable de la concentración de electrolitos en plasma e intersticial, pensar en la concentración de electrolitos en un solo compartimiento, el EXTRACELULAR (EC). El Na^+ , por su parte, tendrá una concentración de 140 mEq/L en el plasma y, de acuerdo este razonamiento, su concentración en el líquido intersticial deberá ser algo menor. Sin embargo, a los fines prácticos se puede aceptar que la concentración de Na^+ es de 140 mEq/L en TODO el extracelular.

1.9 CONCENTRACION DE AGUA Y DE SOLUTOS TOTALES

Volvamos por un momento al sistema de dos compartimientos separados por una membrana que describimos en la pág. 14 y que reproducimos en la Fig. 1.15.

En el compartimiento 1 hay, en un caso, 830 mmol/L de urea y 277 mmol/L de glucosa en el otro. Hay, sin ninguna duda, más partículas de urea, por unidad de volumen, que partículas de glucosa.

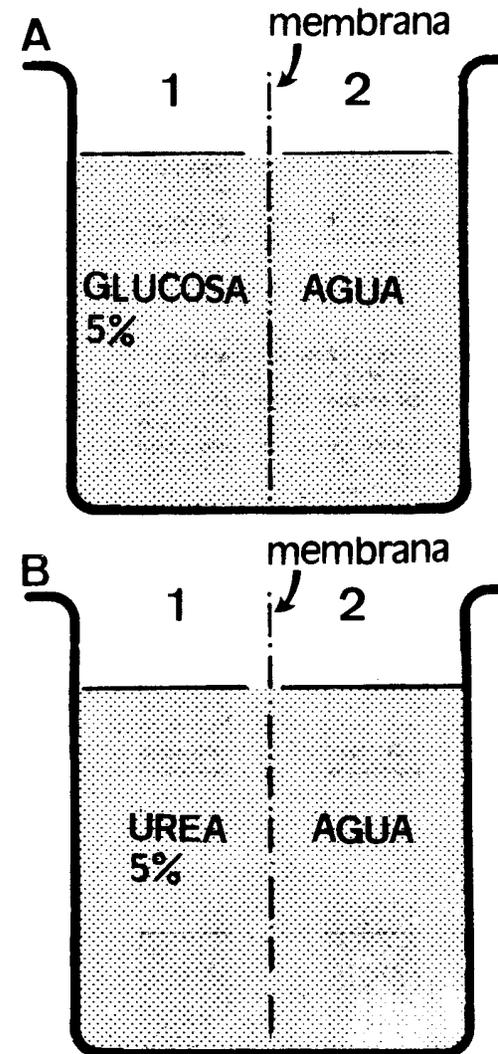


FIG. 1.15 LA SOLUCION DE UREA AL 5% TIENE 880 mmol/L Y LA SOLUCION DE GLUCOSA AL 5% TIENE 277 mmol/L

. No es difícil imaginar que si en la solución de UREA hay más partículas de soluto que en la solución de glucosa, TIENE que haber allí **menos** partículas de agua. El mismo razonamiento vale para el compartimiento que contiene glucosa. Si allí hay **menos** glucosa, tiene que haber más agua.

Este concepto de CONCENTRACION DE AGUA es fundamental para entender procesos tan elementales como la difusión y la ósmosis. Nótese, como ya dijimos (pág.19), que se puede calcular la concentración, en mol/L. de 1 litro de agua pura. Si el pm del H₂O es 18 (18 g/mol) y 1 litro es igual a 1 kg = 1000 g, entonces:

$$\begin{array}{l} 18 \text{ g} \dots\dots\dots 1 \text{ mol} \\ 1000 \text{ g} \dots\dots\dots x = 55,5 \text{ mol} \end{array}$$

Entonces, el agua tiene una concentración de 55,5 mol/L. Si ahora se prepara una solución que contiene, por ejemplo, agua y glucosa, no hay duda de que la concentración de agua de la solución es menor que la del agua pura.

Cada SOLUTO ocupará, en una solución, un VOLUMEN que se conoce como VOLUMEN MOLAR PARCIAL. Esto es, el volumen que ocupa 1 mol de esa sustancia: **la concentración de agua disminuirá a medida que aumente el volumen ocupado por los solutos.** Este razonamiento se complica enormemente cuando se analizan situaciones en las que intervienen soluciones complejas, formadas por varias sustancias. Así, en la Fig. 1.16, hay un recipiente en el que una membrana crea dos compartimientos. Imaginemos que en el lado 1 ponemos **plasma** de un determinado paciente y, en el lado 2, **plasma** de otro paciente.

¿Cómo hacemos para saber cuál de los dos plasmas tiene mayor **concentración de agua**? Por supuesto que hay mayor concentración de agua en el plasma donde hay menor concentración de **solutos**. Habría, entonces, que medir la concentración de glucosa, urea, Na⁺, Cl⁻, SO₄⁼, Pr⁻, ácido úrico, etc., etc, y de este modo TRATAR de averiguar cuál de los dos plasmas tiene más solutos. Como se puede suponer, se trataría de una operación muy larga, muy costosa y de resultados poco confiables. Debemos tener algún método que nos permita medir, en una sola operación, la CONCENTRACION TOTAL DE PARTICULAS en la solución y, de ese modo, deducir cuál de los dos plasmas tiene mayor concentración de agua.

TABLA 1.VIII COMPOSICION ELECTROLITICA DEL PLASMA HUMANO

CATIONES	mEq/L
Sodio (Na ⁺)	142
Potasio (K ⁺)	4
Calcio (Ca ²⁺)	5
Magnesio (Mg ²⁺)	2
TOTAL DE CATIONES	153
ANIONES	
Cloruro (Cl ⁻)	102
Bicarbonato (HCO ₃ ⁻)	26
Fosfato (HPO ₄ ⁼)	2
Sulfato (SO ₄ ⁼)	1
Acidos orgánicos	6
Proteínas	16
TOTAL DE ANIONES	153

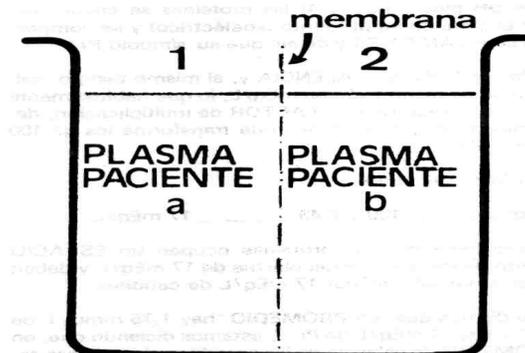


FIG. 1.16 ¿ COMO SE PUEDE SABER CUAL DE LOS DOS PLASMAS TIENE UNA MAYOR CONCENTRACION DE AGUA?

- Punto de congelación, punto de ebullición, presión de vapor y presión osmótica

El AGUA tiene características muy definidas y conocidas, como que a **nivel del mar** CONGELA a 0°C, entra en EBULLICION a 100°C, tiene una PRESION DE VAPOR de 47 mm Hg a 37°C, etc. ¿Qué pasa si le agregamos algunos solutos al agua? Congela a **menos** de 0°C (**disminución del punto de congelación**), hierve a **más** de 100°C (**ascenso ebulloscópico**), tiene una presión de vapor menor y aparece la llamada **presión osmótica**. Todos estos cambios en las propiedades del agua ocurren al mismo tiempo, por lo que se las llama PROPIEDADES COLIGATIVAS de las soluciones, para indicar que van coligadas, juntas.

De todas estas propiedades coligativas, la más fácil de medir en los fluidos biológicos es la disminución del punto de congelación o DESCENSO CRIOSCOPICO. Bastará determinar con un termómetro, ya sea de mercurio o electrónico, la temperatura a la que congela el agua. Luego, con el mismo instrumento, determinar la temperatura a que congela la solución. Entonces:

$$\text{Descenso crioscópico} = \left[\begin{array}{c} \text{temperatura} \\ \text{de congelación} \\ \text{del agua} \end{array} \right] - \left[\begin{array}{c} \text{temperatura} \\ \text{de congelación} \\ \text{de la solución} \end{array} \right]$$

En símbolos:

$$\Delta t_c = t_c \text{ agua} - t_c \text{ solución}$$

Lo importante es que existe una PROPORCIONALIDAD entre el número de partículas de soluto que hay en la solución y el descenso crioscópico:

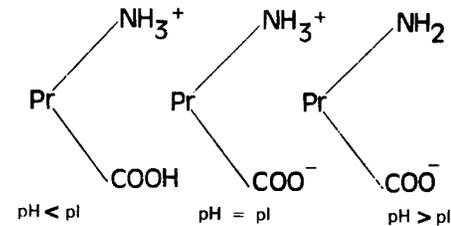
$$\Delta t_c \propto \text{número de partículas de soluto en solución}$$

$$\Delta t_c = K_c \cdot \text{OSMOLALIDAD}$$

La OSMOLALIDAD es el término que nos interesa, ya que es el que nos indicará el número de partículas de soluto que hay con respecto al agua

LAS VALENCIAS DE LAS PROTEINAS PLASMATICAS

El nombre de "proteínas plasmáticas" se usa para señalar, en el plasma sanguíneo, la presencia de un grupo bastante heterogéneo de proteínas, de muy distintos pesos moleculares y estructuras. La concentración de PROTEINAS TOTALES en el plasma humano, es de alrededor de 7 g/ 100 mL, correspondiendo la fracción mayor a la ALBUMINA, con casi 4 g/ 100 mL. El resto se distribuye entre a[amplio grupo de las GLOBULINAS y el FIBRINOGENO. No habiendo posibilidad de asignar un peso molecular único a estos grupos de proteínas, no hay modo de expresar su concentración en milimoles por litro. Lo máximo que se puede hacer es, como hicimos en antes, decir que si se supone que el peso molecular PROMEDIO as de 54000, la concentración de proteínas SERIA de 1,30 mmol/ L. Algo similar ocurre cuando se les quiere signar una VALENCIA a las proteínas. Estas tienen dos grupos que le pueden dar ctividad iónica: el amino y el carboxilo



Al pH plasmático (7,4) las proteínas se encuentran por encima de su pI (punto isoeléctrico) y se comportan como ANIONES y de allí que su símbolo **Pr-**. Para calcular su VALENCIA y, al mismo tiempo, calcular su concentración en mEq/L, lo que habitualmente se hace es recurrir a un FACTOR de multiplicación, de- terminado empíricamente , que transforme los g/ 100 mL en mEq/ L. El factor es: 2,43 Entonces: 7 g/ 100 . 2,43 = 17 mEq/ L .Esto haría que las proteínas ocupen un ESPACIO dentro de los aniones del plasma de 17 mEq/ L y deban estar acompañadas por 17 mEq/L de cationes. Si dijimos que, en PROMEDIO, hay 1,75 mmol/L de Pr - y hay 17 mEq/ L de Pr -, estamos diciendo que, en PROMEDIO, la valencia de las proteínas plasmáticas es, 17/ 1,30 = 13 pero es un cálculo que tiene muy poco valor práctico.

K_c , por su parte, es una constante de proporcionalidad que depende SOLO del solvente. Como aquí siempre usaremos **agua**, tenemos que utilizar como K_c la CONSTANTE CRIOSCOPICA DEL AGUA, que vale:

$$K_{c \text{ agua}} = -1,86^\circ\text{C/Osmol}$$

Esto quiere decir que cada vez que a 1 kg de agua pura se le agrega 1 OSMOL de cualquier sustancia, la solución formada ya no congelará a 0°C , sino a $-1,86^\circ\text{C}$. ($1,86^\circ\text{C}$ bajo cero). Pero, ¿qué es un OSMOL? Se lo puede definir diciendo que:

1 OSMOL ES LA CANTIDAD DE SUSTANCIA QUE CONTIENE 1 MOL DE PARTICULAS.

Sin embargo, es preferible. siguiendo con el razonamiento del descenso crioscópico, decir que:

OSMOL ES LA CANTIDAD DE CUALQUIER SUSTANCIA QUE, AGREGADO A 1 LITRO DE AGUA, HACE DESCENDER LA TEMPERATURA DE CONGELACION DEL AGUA EN $1,86^\circ\text{C}$ (1 Osm = 1000 mOsm)

- Descenso crioscópico del plasma

Si se congelan varias muestras de plasma humano normal, se verá que se forman cristales de hielo a temperaturas que varían entre $-0,53$ y $-0,55^\circ\text{C}$. por la fórmula anterior:

$$\Delta t_c = K_c \cdot \text{Osmolalidad} = K_c \cdot \text{Osm/kg de agua}$$

$$\begin{aligned} \text{Osmolalidad} &= \Delta t_c / K_c = \frac{0,53 \text{ a } 0,55}{1,86} = 0,285 \text{ a } 0,295 \text{ Osm/kg} \\ &= 285 \text{ a } 295 \text{ mOsm/kg de agua} \end{aligned}$$

LA ELECTRONEUTRALIDAD DEL PLASMA Y LA BRECHA DE LOS ANIONES (ANION GAP).

En la Tabla 1. VIII se mostró como la suma de los aniones es igual a la suma de los cationes. En la práctica es muy poco frecuente que se midan TODOS los compuestos de esta lista y, por lo general, los laboratorios informan sólo la concentración de los cationes Na^+ y K^+ y de los aniones Cl^- y HCO_3^- . Si se suman las concentraciones de sodio y de potasio ($142 + 4 = 148 \text{ mEq/L}$), se verá que es mayor a la de cloruro y bicarbonato ($102 + 6 = 128 \text{ mEq/L}$). A esta diferencia se la llama "ANIONES NO MEDIDOS", "BRECHA DE LOS ANIONES" o, en inglés "ANION GAP" y oscila, en condiciones normales, entre 17 y 20 mEq/L. Un aumento de esta diferencia entre aniones y cationes se debe, generalmente, a un aumento de los ANIONES no medidos, como fosfato, el sulfato, las proteínas y los ácidos orgánicos. Como el Ca^{2+} el Mg^{2+} están en baja concentración es muy raro que exista, en la práctica médica, una disminución de estos cationes capaz de aumentar la diferencia entre aniones y cationes medidos. Un aumento de la "ANION GAP" se suele tomar como característica de la ACIDOSIS METABOLICA. (Ver Cap. 8).

Entonces, el plasma humano normal tiene osmolalidades **comprendidas** entre 0,295 y 0,295 Osm/kg de agua. Más fácilmente, que el plasma humano es una solución de 285 a 295 miliosmoles por kilogramo de agua (285 a 295 mOsm/kg).

¿Qué PARTICULAS de solutos hay en el plasma? Como ya sabemos, hay electrolitos, como el Na⁺, el Cl⁻, el K⁺, no electrolitos, como la urea y la glucosa, sustancias de alto peso molecular, como los lípidos y las proteínas y muchas otras que están en baja concentración, como las vitaminas, por ejemplo. Todas ellas JUNTAS determinan el descenso crioscópico y la osmolalidad del plasma. Ahora bien: ¿hay alguna que aporte, al total, proporcionalmente un número mayor de partículas? Veamos el caso de las proteínas. En el plasma hay una concentración de proteínas de alrededor de 70 g/L. Aunque hay proteínas de muy diversos pesos moleculares, se puede tomar un peso molecular promedio de 54000. Entonces:

$$\begin{aligned} 54000 \text{ g Pr} & \dots\dots\dots 1000 \text{ mmol} \\ 70 \text{ g Pr} & \dots\dots\dots x = 1,3 \text{ mmol} \end{aligned}$$

Por lo tanto, en 1 litro de plasma, las proteínas aportan 1,3 mmoles de PARTICULAS. En contraposición, veamos el caso del Na⁺. Su concentración es de 140 mEq/L y como es monovalente podemos hablar de una concentración de 140 mmol/L. Si ahora pensamos que el Na⁺, por estar cargado positivamente, TIENE que estar acompañado de una cantidad equivalente de aniones, es fácil ver que hay:

$$140 \text{ mmol de Na}^+ + 140 \text{ mmol de aniones acompañantes}$$

Esto significa que el Na⁺, directa o indirectamente, aporta 280 mmoles de partículas. Si el plasma tiene una osmolalidad de 290 mOsm/kg, es fácil concluir que la mayor parte de la osmolalidad del plasma esta determinada por el Na⁺. ¿Qué importancia tiene esto? Que, en la mayoría de los casos, los cambios en la osmolalidad plasmática se deben a cambios en la concentración del Na⁺. Una fórmula que se puede usar para calcular, aproximadamente, la osmolaridad del plasma, en especial si se carece del aparato para medir el descenso crioscópico (OSMOMETRO) es la siguiente:

$$(Na^+ + K^+) \cdot 2 + urea + glucosa = osmolalidad$$

¿SUERO O PLASMA?

EL PLASMA ES LO QUE SE OBTIENE CUANDO SE EXTRAE UNA MUESTRA DE SANGRE, SE LA COLOCA EN UN TUBO CON ANTICOAGULANTE Y SE SEPARA, POR CENTRIFUGACION, EL SOBRENADANTE (PLASMA) DE LOS GLOBULOS. EL SUERO SE OBTIENE DEL MISMO MODO, PERO DE UNA MUESTRA A LA QUE NO SE HA AGREGADO ANTICOAGULANTE. EN EL SUERO APARECE UN AGREGADO PROTEICO (RED DE FIBRINA) QUE NO ESTA EN SOLUCION Y QUE SE SUELE DESCARTAR AL PREPARAR LA MUESTRA PARA DETERMINAR LA CONCENTRACION DE LA SUSTANCIA EN ESTUDIO PARA MEDIR ELECTROLITOS O SUSTANCIAS DISUELTAS EN EL AGUA PLASMATICA COMO UREA, GLUCOSA, ETC., DA LO MISMO USAR SUERO O PLASMA. Si SE QUIERE MEDIR PROTEINAS TOTALES, POR SUPUESTO QUE DEBE USARSE PLASMA. NO SE DEBE USAR EL NOMBRE DE "SUERO" PARA DESIGNAR LAS SOLUCIONES PARA INYECCION ENDOVENOSA. (NaCl, KCl, SOLUCION RINGER, ETC.)

EN ESTE MOMENTO USTED DEBE RESOLVER EL PROBLEMA 4 CON SUS 2 PARTES PLANTEADO AL FINAL DE ESTE CAPITULO

Nótese que se multiplica por 2 la concentración (en mEq/L) de Na⁺ y de K⁺ para incluir el efecto de los aniones que los acompañan. La concentración de urea y de glucosa debe estar expresada en mmol/L.

1.10 OSMOLALIDAD Y OSMOLARIDAD

Osmolalidad y osmolaridad son dos términos que se usan para expresar la concentración de solutos totales u OSMOLES de una solución. En la OSMOLALIDAD, la concentración queda expresada como:

$$\text{Osmolalidad} = \text{osmoles por kilogramo de agua}$$

Su unidad, en medicina: miliosmoles por kilogramo de agua (mOsm/kg)

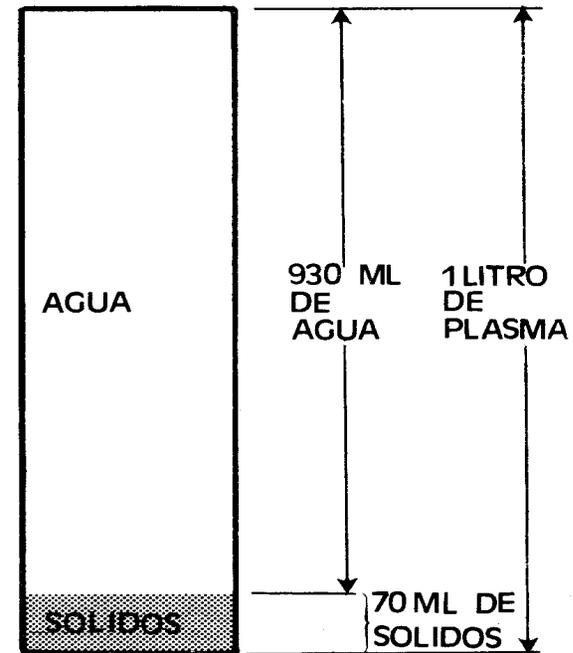
En la OSMOLARIDAD, la concentración queda expresada como:

$$\text{Osmolaridad} = \text{osmoles por litro de solución}$$

Su unidad, en medicina: miliosmoles por litro de solución (mOsm/L)

La teoría fisicoquímica indica que debe usarse osmolalidad, ya que los osmoles están disueltos SOLO en el agua y no en todo el volumen de la solución: ésta tiene un cierto volumen ocupado por los solutos. Sin embargo, debemos saber que hay veces en que la diferencia entre una y otra manera de expresar y preparar una solución es mínima y por lo tanto puede usarse mOsm/kg o mOsm/L indistintamente. Por el contrario, en otros casos, la diferencia es grande y se hace OBLIGATORIO usar mOsm/kg.

Hagamos un experimento sencillo: coloquemos un cierto volumen de plasma en una estufa, a temperatura moderada, hasta obtener un residuo sólido. Este tendrá un volumen de unos 7 cm³ por cada 100 cm³ de plasma, lo que quiere decir que había 93 cm³ de agua que se han evaporado. De los 7 cm³ del residuo sólido, la casi totalidad esta ocupada por proteínas y lípidos. Como se ve en la Fig. 1.17a), si en ese plasma se midió una **osmolalidad** de 290 mOsm/kg, allí hay una **osmolaridad de 270 mOsm/L**. ¿Es ésta una diferencia importante? A primera vista pareciera que sí, pero antes de decidir hagamos el



$$\frac{270 \text{ mOsm}}{0,930 \text{ L de agua}} = 290 \text{ mOsm/L de agua}$$

$$\frac{270 \text{ mOsm}}{1 \text{ L de agua}} = 270 \text{ mOsm/L de agua}$$

FIG.17 a) EL PLASMA HUMANO ESTA FORMADO POR AGUA Y UNA CIERTA CANTIDAD DE SOLUTOS. Y 'DE LOS ELECTROLITOS, EL SODIO Y SUS ANIONES ACOMPAÑANTES ES EL MAS ABUNDANTE Y ESTA FORMANDO UNA SOLUCION VERDADERA CON AL AGUA. LOS LIPIDOS Y PROTEINAS DEL PLASMA, SI BIEN APORTAN POCOS OSMOLES CONSTITUYEN LA MAYORIA DEL RESIDUO SOLIDO. SI EN UN LITRO DE PLASMA HAY 70 mL DE SOLIDOS Y 930 mL DE AGUA, LA OSMOLARIDAD SERIA DE 271 MILIOSMOLES POR 0,930 mL DE AGUA PLASMATICA (290 mOsm/L DE AGUA)

mismo procedimiento con una solución de Na⁺ de 0,9 g%, que tiene una osmolalidad muy parecida a la del plasma. Al desecar la solución nos encontramos:

Solución de NaCl 0,9% :
 Volumen total: 100 cm³
 Residuo sólido: 1,25 cm³
 Agua: 98,75 cm³

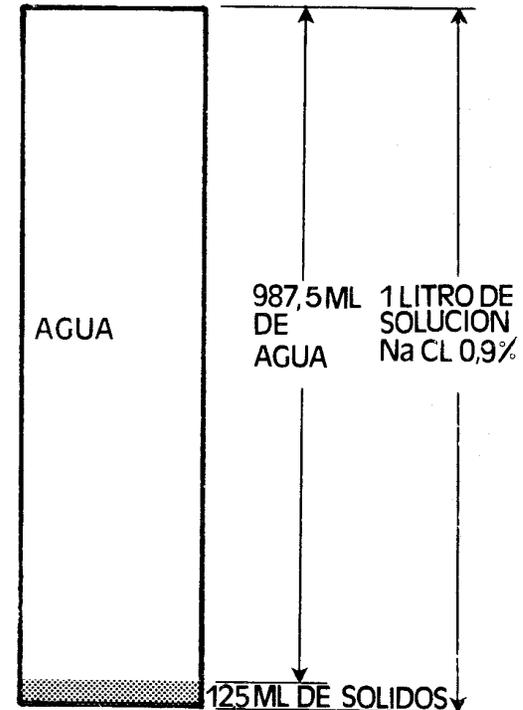
Como muestra la Fig. 1.17b), si la osmolalidad de esta solución es de 290 mOsm/kg, su osmolaridad es de 286 mOsm/L. La diferencia es muchísimo menor que en el caso del plasma.

*Con este experimento podemos concluir que para soluciones sencillas, como NaCl 0,9%, glucosa 5%, solución Ringer, etc., se puede usar tanto mOsm/kg como mOsm/L. Para el plasma tenemos que usar la osmolalidad, en mOsm/kg, máxime cuando las **hiperlipidemias y disproteinemias** pueden alterar la proporción de sólidos/agua del plasma (ver la Nota Aparte: HIPERLIPIDEMIAS, DISPROTEINEMIAS Y OSMOLALIDAD PLASMÁTICA)*

- Cálculo de la osmolalidad

La definición de OSMOL. que hemos dado en 1.9, como la cantidad de sustancia necesaria para que el punto de congelación de la solución sea 1,86°C más bajo que el del agua, es correcta, pero nos plantea un problema práctico. Si tenemos, por ejemplo, agua, glucosa y una balanza, ¿cómo hacemos para preparar, por ejemplo, una solución de 1000 mOsm/kg? Podríamos ir **PROBANDO** e ir agregando, a 1 kg de agua, glucosa hasta que el punto de congelación de la solución formada sea -1.86°C. Después de este largo y tedioso proceso nos encontraríamos que hemos agregado 180 g de glucosa. Esto es muy lógico, si recordamos la otra definición de OSMOL: la cantidad de sustancia que contiene 1 MOL de partículas. Como la glucosa está formada por moléculas que no se disocian en agua, en 1 mol de glucosa hay 1 mol de partículas elementales y, claro está, 1 OSMOL ó 1000 MILLIOSMOLES. Como el peso molecular de la glucosa es 180 (180 g/mol), al disolver 180 g de glucosa en 1 kg de agua, el descenso crioscópico debe ser de -1,86 °C.

Si la solución de **GLUCOSA** que se quiere preparar es de 280 mOsm/kg, bastará calcular:



$$\frac{286 \text{ mOsm}}{0,9875 \text{ L de agua}} = 290 \text{ mOsm/L}$$

$$\frac{286 \text{ mOsm}}{1 \text{ L de solución}} = 286 \text{ mOsm/L}$$

FIG. 1.17B. EN UNA SOLUCION DE NaCl AL 0,9%, LA TOTALIDAD DE LOS OSMOLES ESTAN DISUELTOS EN EL AGUA DE LA SOLUCION. COMO EL RESIDUO SOLIDO ES PEQUEÑO, LA DIFERENCIA ENTRE OSMOLALIDAD Y OSMOLARIDAD ES MUCHO MENOR QUE EN EL CASO DEL PLASMA

. 1000 mOsm/kg 180 g glucosa / kg de agua

280 mOsm/kg x = 50,4 g de glucosa / kg de agua

Si la solución que se quiere preparar fuera de CLORURO DE SODIO, podríamos hacer el mismo ensayo: ir disolviendo NaCl en 1 kg de agua y ver cuánta cantidad se alcanza un descenso crioscópico de $-1,86^{\circ}\text{C}$. Como el peso molecular del NaCl es 58,5, siguiendo el mismo razonamiento de la glucosa, podríamos, equivocadamente, pensar que esa temperatura se alcanza cuando se han disuelto 58,5 g de NaCl, 1 mol. No es así porque el NaCl, ya lo sabemos, es un electrolito que se disocia en 2 partículas por molécula. En base a esto podríamos decir que bastará disolver $58,5 / 2 = 29,25$ g de NaCl en 1 kg de agua para obtener 500 mmol de Na^{+} y 500 mmol de Cl^{-} , los que darían 1000 mOsm/kg. Hagamos ahora la prueba: midamos el descenso crioscópico de esta solución de 29,25 g de NaCl en 1 kg de agua: si da $-1,86^{\circ}\text{C}$, el razonamiento era correcto.

El resultado es: $\Delta t_c = -1,71^{\circ}\text{C}$

Si calculamos la osmolalidad de esta solución que ESPERABAMOS que tuviera 1000 mosm/kg:

$$\text{Osmolalidad} = \frac{\Delta t_c}{K_c} = \frac{-1,71^{\circ}\text{C}}{-1,86^{\circ}\text{C} / \text{Osm} \cdot \text{kg}^1} = 0,919 \text{ Osm} / \text{kg}$$

Un análisis simple de estos resultados nos llevaría a pensar que no todo el NaCl se ha disociado en Na^{+} y Cl^{-} : **parecería** como si algunas moléculas hubieran quedado como NaCl. Esto no es cierto, en medida en que el NaCl es un **electrolito fuerte** y su disociación es total (ver Pág. 24). Lo que ha ocurrido es que, por la alta concentración, ha habido atracción electrostática entre los iones Na^{+} y Cl^{-} , impidiendo que éstos actúen como partículas TOTALMENTE INDEPENDIENTES.

Como en otros casos similares a éste, ésta desviación de comportamiento esperado o IDEAL se corrige por medio de un coeficiente. En este caso, el COEFICIENTE OSMOTICO ϕ que resulta de:

HIPERLIPIDEMIAS, DISPROTEINEMIAS y OSMOLALIDAD PLASMÁTICA

Dentro del término general de HIPERLIPIDEMIAS se describe un conjunto de desórdenes del metabolismo de los lípidos que llevan el aumento de su concentración en plasma. De los lípidos del plasma, la fracción más importante, desde el punto de vista médico, esta formada por las LIPOPROTEINAS. Estas son partículas, de alto peso molecular, que sirven de transportadores, dentro del plasma, al colesterol y a los triglicéridos. Las lipoproteínas no son, tampoco, un grupo homogéneo, pero lo importante es que el aumento de algunas de sus fracciones parecen estar asociadas al desarrollo de la aterosclerosis. Esta hipótesis se ve reforzada por el hecho de que los pacientes aquejados de "hiperlipidemia familiar", una enfermedad hereditaria del metabolismo de las lipoproteínas, tienen una muy alta tendencia a desarrollar aterosclerosis en la juventud. En las DISPROTEINEMIAS, por su parte, hay un aumento de la concentración plasmática de proteínas, debida, por lo general, a la aparición de proteínas anormales. Su hallazgo permite orientarse hacia el diagnóstico de la enfermedad causal. En las HIPERLIPIDEMIAS y en las DISPROTEINEMIAS, los sólidos del plasma aumentan notablemente y la diferencia entre osmolaridad y osmolalidad también aumenta. Calcule, para probar esto, la concentración de osmoles, en sus dos formas, en un plasma con 14% de residuo sólido.

$$g = \frac{\Delta t_c \text{ observado}}{\Delta t_c \text{ calculado}}$$

En nuestro caso:

$$g = \frac{-1,71^\circ\text{C}}{-1,86^\circ\text{C}} = 0,919$$

Del mismo modo:

$$g = \frac{\text{osmolalidad observada}}{\text{osmolalidad calculada}} = \frac{919 \text{ mOsm/kg}}{1000 \text{ mOsm/kg}} = 0,919$$

En pocas palabras, que esperábamos que 500 milimoles de NaCl nos dieran una solución de 1000 mOsm/kg, pero sólo nos ha dado 919 mOsm/kg. Podemos, ahora, usar una fórmula general para calcular la osmolalidad del NaCl a partir de su concentración en moles

$$\text{OSMOLALIDAD} = \text{mOsm/kg} = \text{mmol / kg} \cdot v \cdot g$$

Donde **v** es el número de partículas en que se disocia la molécula, **g** es el coeficiente osmótico y mmol/kg sería la concentración molar de NaCl o cualquier otra sustancia. Si, como es habitual, se dispone de la concentración en mmol/L (molar), por lo visto en párrafos anteriores, no hay inconveniente en usar:

$$\text{OSMOLALIDAD} = \text{mOsm/kg} \approx \text{mmol / L} \cdot v \cdot g$$

- **Valores del coeficiente g:** El coeficiente osmótico **g** se aproxima a 1 cuando la solución es muy diluída. La tabla 1.IX muestra los distintos valores de g para el NaCl a distintas concentraciones. Los valores de g para el KCl son muy parecidos a los del NaCl, mientras que los valores de g para el NaH₂PO₄, Na₂SO₄, etc. son más bajos. Sin embargo, como todas estas sales se usan, en las soluciones de uso médico, en muy baja concentración, no hay inconveniente en usar el valor de g sólo para el NaCl y considerarlo igual a 1 para todas las otras sales. Lo que no se puede olvidar, en ningún caso, es de multiplicar la molaridad por **v**, el número de partículas en que se divide la molécula. En caso de duda, recúrrase a la Tabla 1.VI.

TABLA 1.I X

VALORES DEL COEFICIENTE OSMOTICO g PARA EL CLORURO DE SODIO EN SOLUCION ACUOSA (Adaptado de "Documenta Geigy Tablas Científicas", 1965).

NaCl mmol/L	g
10	0,9699
20	0,9607
30	0,9546
40	0,9500
50	0,9462
60	0,9434
70	0,9413
80	0,9395
90	0,9377
100	0,9360
110	0,9342
120	0,9326
130	0,9310
140	0,9295
150	0,9280
160	0,9266
170	0,9259
180	0,9238
190	0,9226
200	0,9214

1.11 CONCENTRACION DE HIDROGENIONES (H⁺) EN SOLUCIONES Y LIQUIDOS BIOLÓGICOS

En los párrafos anteriores se ha señalado que para expresar las concentraciones de diversas sustancias hay, muchas veces, necesidad de usar unidades diferentes. Así, para sustancias no-electrolíticas, se usan cosas tan simples como g/L ó mg/dL y también mmol/L. Para las concentraciones iónicas, se utilizará el mol/L y también el mmol/L, al tiempo que para la osmolaridad se usará el mOsm/kg y el mOsm/L.

La concentración de ion hidrógeno, a pesar de ser éste un catión monovalente, ha recibido un tratamiento especial: su concentración se expresa, por lo general, en términos de **pH**. ¿Por qué pH y no mEq/L? La razón es que la concentración de H⁺ libres en el agua, es de 10⁻⁷ mEq/L o, como es monovalente, 10⁻⁷ mmol/L. No hay ningún inconveniente en decir que la concentración de H⁺ en el agua pura es:

- a) 10⁻⁷ mol/L
- b) 0,1 µmol/L
- c) 100 nmol/ L

Sin embargo, desde Sørensen, se ha usado expresar las concentraciones de H⁺ como:

$$\text{pH} = \log \frac{1}{[\text{H}^+]}$$

donde [H⁺] representa la concentración de hidrogeniones en mol/L.

Si reemplazamos, para la concentración en agua pura:

$$\text{pH} = \log \frac{1}{10^{-7}} = 7$$

ALCOHOL Y OSMOLARIDAD

El alcohol etílico es ingerido cotidianamente por un porcentaje bastante elevado de la población y es absorbido a nivel intestinal. Como los lípidos son solubles en alcohol, las membranas celulares no representan prácticamente ninguna barrera para su paso y, por lo tanto, se distribuye en toda el agua corporal, sin que existan gradientes de concentración. El grado de intoxicación alcohólica o borrachera depende de varios factores, pero en muchos lugares se ha establecido como límite, para conducir, por ejemplo, una concentración de alcohol en plasma de 50 mg/ 100 mL (0,5 g/L). Esto significa, para un sujeto de 70 kg, con 42 litros de agua corporal, una masa de 21 gramos. ¿Cuánto ha debido beber para llegar a esa cifra? Es difícil decirlo ya que el alcohol desaparece del agua corporal casi exclusivamente por metabolización hepática. Por lo tanto, suponiendo que el ritmo de metabolización es constante, la concentración de alcohol en los fluidos corporales depende de la velocidad con que el sujeto beba, y el tiempo que ha pasado desde el último trago. Para tener una idea aproximada, imaginemos que bebe tan rápidamente que no da tiempo a metabolizarse el alcohol. Los 21 gramos necesarios para llegar al límite legal se lograrán con unos 50 mL de ron, vodka o whisky ya que esta bebidas tienen una concentración de 40 a 50 g de alcohol por cada 100 mL de bebida. Una "medida" equivale 1 onza (~30 mL) por lo que bastarán menos de 2 tragos rápidos para quedar, legalmente, fuera de circulación



Es interesante notar que el alcohol se comporta como un soluto que aumenta la osmolaridad de los líquidos corporales. Sabiendo que el peso molecular del etanol es de 46 g/ mol, se puede calcular que cuando la intoxicación lo lleve al estupor o al coma con 4 g de etanol por litro, lla osmolaridad plasmática habra aumentado Si bien legalmente no tiene valor determinar el descenso crioscópico para medir la concentración de alcohol, es una buena manera de determinar la causa de un estado confusional o un coma. Hay una hiperosmolaridad con sodio normal o bajo.

Esta nomenclatura tiene la ventaja de señalar, con un solo número, el grado de ACIDEZ (pH de 0,01 a 6,99) o ALCALINIDAD (pH de 7,01 a 14) de la solución, mientras que se considera NEUTRA a aquella solución de pH 7,00. Tiene el inconveniente de no señalar directamente lo que es: una concentración iónica.

¿Qué concentración de H⁺ hay en una solución de pH 5,00? Claramente hay 10⁻⁵ mol/L de H⁺ y como 10⁻⁵ mmol/L es una concentración MAYOR a 10⁻⁷ mol/L, hay MAS H⁺, por litro, en la solución de pH 5,00 que en la de pH 7,00. ¿Cuánto más H⁺ hay en una que en otra? De 10⁻⁷ a 10⁻⁵ hay 2 órdenes de magnitud, lo que indica que la solución de pH 5 es 100 veces más concentrada, en lo que a H⁺ se refiere, que la de pH 7,00. Lo anterior podría ser más fácilmente visto si la concentración de H⁺ se expresara, por ejemplo, en nanomoles por litro de solución.

Así:

$$\text{pH } 5,00 = 10^{-5} \text{ mol/L} = 10 \text{ } \mu\text{mol/L} = 10000 \text{ nmol/L}$$

Claramente se ve que a pH 5,00 hay 10000 nmol/L de H⁺ mientras que a pH 7,00 hay 100 nmol/L, lo que nos vuelve a decir que a pH 5,00 hay 100 veces más hidrogeniones que a pH 7,00. Como tantas otras unidades, el pH persistirá por mucho tiempo, a pesar de las sugerencias para reemplazarlo por la más simple de nanomoles de H⁺ por litro.

- pH y sistemas amortiguadores, “buffer” o tampón

Si a un 1 litro de solución, por más compleja que ésta sea, se le agregan 100 milimoles de NaCl, la concentración de Na⁺ aumentará en 100 mEq/L y lo mismo pasará con el Cl⁻. ¿Qué pasa si se agregan 900 nanomoles de H⁺ a un litro de **agua pura**?

$$\frac{\text{masa de H}^+ \text{ en 1 litro de agua} + \text{H}^+ \text{ agregados}}{\text{volumen de la solución}} = [\text{H}^+]$$

¿MILIEQUIVALENTES O MILIMOLES POR LITRO?

Una vez que se ha comprendido el concepto de miliequivalentes y de milimoles, es fácil entender que para los iones monovalentes como el Na⁺, el Cl⁻ o el K⁺, da lo mismo usar uno u otro de los términos ya que una solución de 100 mEq/L de K⁺, por ejemplo, es una solución que tiene 100 mmol/L de K⁺. La situación es diferente para los iones divalentes como el Ca²⁺ o el Mg²⁺, en los que 100 mmol/L son 100 mEq/L. Sin embargo, el Sistema Internacional propone usar, para todas las soluciones, sean electrolíticas o no, monovalente o no, el término mmol/L. En todo caso, lo importante será la comprensión del concepto de electroneutralidad. El resolver el Problema 3 lo puede ayudar.

$$[H^+] = \frac{100 \text{ nmol} + 900 \text{ nmol}}{1 \text{ litro}} = 1000 \text{ nmol/L}$$

Como una concentración de H^+ de 1000 nmol/L corresponde a un pH de 6,00, diremos que el agua se ha **acidificado**.

Hasta aquí no hay diferencia entre Na^+ , Cl^- e H^+ . ¿Qué ocurre si en vez de agregar 900 nanomoles de H^+ al agua pura se los agregamos a una solución, como el plasma, que tiene sistemas AMORTIGUADORES como el bicarbonato, el fosfato, las proteínas, etc?

Estos sistemas “regular” químicamente la concentración de H^+ haciendo que la variación del pH, por el agregado de H^+ , sea mucho menor que en el caso del agua pura. Por lo tanto, para estas soluciones, NO VALEN los cálculos sencillos que hicimos antes y debemos utilizar razonamientos algo más complejos, cosa que haremos cuando veamos EQUILIBRIO ACIDO-BASE en el Cap. 8.

1.12 CONCENTRACIONES DE GASES EN SOLUCIONES Y LIQUIDOS BIOLÓGICOS.

Para poder vivir, las células del hombre necesitan OXIGENO y éste, claro está, se encuentra en la atmósfera, el aire que nos rodea. El sistema respiratorio, con su tráquea, bronquios y alvéolos, es sólo un medio para llevarlo a la sangre, la que, a su vez, es sólo un medio para llevarlo a las células. En la SANGRE, el oxígeno tiene una CONCENTRACION que puede expresarse, como la del Na^+ , Cl^- , glucosa, H^+ , en milimoles/litro o cualquier otra unidad que establezca una relación entre el número de moléculas y el volumen. Sin embargo, lo habitual es, para referirse a las concentraciones de gases, hablar de PRESIONES PARCIALES. Así tendremos una presión parcial de oxígeno (PO_2). una presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2), etc. Analizaremos brevemente aquí las dos maneras de expresar las concentraciones de gases y volveremos a ellas en el Capítulo 7.

- Composición del aire atmosférico

El AIRE es una mezcla de gases con la composición que se detalla en la Tabla 1.X. A esta mezcla se le puede agregar, de acuerdo a las condiciones ambientales, una cierta proporción de VAPOR DE AGUA. Este es simplemente AGUA al estado gaseoso. Como la suma de las proporciones de los gases seguirá dando 100%, el agregado de vapor de agua hará que la proporción de los otros gases disminuya. En la Tabla 1.X, como no se ha dado ninguna proporción de VAPOR OE AGUA, se está hablando de AIRE SECO.

- Presión atmosférica

La MASA de aire que rodea la tierra ejerce, al nivel del mar, una PRESION de 1,033 kg/cm² que, medida en un manómetro de mercurio, equivale a una columna de 760 milímetros. Por eso se habla de:

1 Atmósfera (atm) = 760 mm Hg = 1,033 kg/cm ²
--

- Presión parcial

Estos 760 mm Hg son la SUMA de las presiones que ejercen CADA uno de los gases en el aire. En base a eso, y sabiendo la PROPORCION de cada gas, será fácil calcular la presión parcial. El oxígeno, por ejemplo, que tiene una proporción, en el aire atmosférico, de 20,98%, tendrá una presión parcial de:

100% 760 mm Hg
 20,98% x = 159,44 mm Hg

Este mismo cálculo se puede hacer para todos los gases y son una forma de expresar la **concentración** de un gas. Las concentraciones de los gases, expresadas como presiones parciales se pueden encontrar, para el AIRE SECO, en la segunda columna de la Tabla 1.X.

- Gases en una solución

Las expresiones anteriores son fácilmente entendibles para las mezclas de gases, pero ¿cómo está el oxígeno, por ejemplo, en el agua? Para comprender esto hagamos un sencillo experimento (Fíg. 1.18):

TABLA 1.X COMPOSICION DEL AIRE ATMOSFERICO (SECO)

GAS	VOLUMEN (%)	PRESION PARCIAL (mm Hg)
OXIGENO	20,98	159,44
DIOXIDO DE CARBONO	0,04	0,30
NITROGENO	78,06	593,25
OTROS	0,92	6,99
TOTAL	100	760

Tomemos un tanque de oxígeno y, por medio de un tubo, hagámoslo burbujear en un recipiente con agua. Del oxígeno que viene del tanque, parte “entra” en el agua, formando una solución en agua y O₂, y parte regresa a la atmósfera.

El O₂ estará disuelto en el agua, como lo puede estar el Na⁺, el Cl⁻ o cualquier otro SOLUTO. Una diferencia es que, si uno intenta agregar mucho NaCl a una solución, llegará un momento en que la solución se SATURA y aparece, en el fondo, un precipitado de NaCl. Si uno sigue burbujear O₂ en el agua, la concentración de O₂ llega a un máximo, no se puede “meter” más O₂ y todo el oxígeno que burbujearmos se va al aire. Se llega, entonces, a un equilibrio donde la cantidad de O₂ que entra es igual a la que sale. En otros términos, la PRESION del O₂ de la atmósfera al agua se ha hecho igual a la PRESION del O₂ del agua a la atmósfera.

La CONCENTRACION MAXIMA o de SATURACION que un gas puede alcanzar al formar una solución acuosa está determinada por la LEY DE HENRY, que dice:

$$C_{eq}(i) = \alpha \cdot P_i$$

donde **C_{eq}(i)** es la concentración de equilibrio del gas **i**, **P_i** es la presión de ese gas y **α** es el COEFICIENTE DE SOLUBILIDAD de ESE gas en el agua, a una **temperatura determinada**. El coeficiente **α** nos indica cuantos moles o milimoles de O₂, CO₂ o el gas que sea, se disuelven, en un volumen dado, por cada cada unidad de presión. Entonces:

$$\alpha = \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{atm}^{-1}$$

Para nuestro experimento, el coeficiente de solubilidad del O₂ en el agua, a una temperatura de 37°C, de 1,2 mmol · L⁻¹ · atm⁻¹ (ver más detalles en el Capítulo 7). Como la presión de equilibrio es de 1 atm, la concentración que el O₂ alcanza en esa solución es:

$$C_{eq}(\text{oxígeno}) = 1,2 \frac{\text{mmol}}{\text{L} \cdot \text{atm}} \cdot 1 \text{ atm} = 1,2 \text{ mmol/L}$$

Como se ve, aunque hay un razonamiento diferente, los gases forman, en agua, soluciones cuya concentración, en MOLES/LITRO, también es posible obtener.

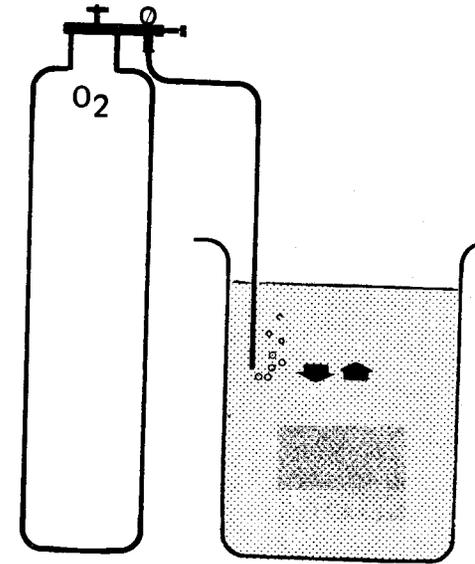


FIG. 1.18 DISOLUCION DE UN GAS EN AGUA. AL BURBUJEARSE OXIGENO EN UN RECIPIENTE CON AGUA SE FORMA UNA SOLUCION DE H₂O Y O₂. CUALQUIERA SEA LA PRESION QUE HAYA EN EL CILINDRO DE OXIGENO, EN EL EXTREMO DEL TUBO LA PRESION ES DE 760 mm Hg (1 ATMOSFERA) Y EL OXIGENO SE DISUELVE DE ACUERDO A LA LEY DE HENRY: PARA UNA PRESION Y TEMPERATURA DETERMINADA HAY UNA CONCENTRACION MAXIMA DE OXIGENO EN SOLUCION . EN ESE MOMENTO, LA CANTIDAD DE O2 DISUELVE (FLECHA HACIA ABAJO) ES IGUAL A LA CANTIDAD QUE, EN ESE MISMO TIEMPO, PASA AL AIRE ATMOSFERICO (FLECHA HACIA ARRIBA) EN RECIPIENTE CON AGUA, SIN BURBUJEO, EL O₂ DISUELTO DEPENDE DE LA PRESION PARCIAL DEL O₂ EN EL AIRE QUE ESTA EN CONTACTO CON EL AGUA.

**FIN DE LA PARTE 3
DEL CAPITULO 1 – CONTINUA
PARTE 4**

Capítulo 1 PARTE 4/4

PREGUNTAS Y PROBLEMAS

PROBLEMA 1

Objetivo: - Calcular la concentración de soluto en una solución en distintas unidades.

- Utilizar diluciones para modificar la concentración de una solución.

Es muy frecuente encontrarse frente a soluciones que han sido preparadas con una concentración que es demasiado elevada para un determinado propósito. Si, por ejemplo, se dispone de una solución de glucosa al 10% y se quiere tener una solución de glucosa al 5%, bastará colocar un cierto volumen de SOLUCION y agregar el mismo volumen de AGUA. Así, por ejemplo:

5 mL de glucosa al 10% + 5 mL de agua = 10 mL de glucosa al 5%

Esto que se ha hecho es una DILUCION que se expresa:

Dilución: 1/2 o también 1:2

El numerador, por costumbre, siempre será 1 y la relación indicará la PROPORCION del VOLUMEN de solución original que se ha puesto con respecto al total de solución que se ha preparado. En nuestro ejemplo, se tomaron 5 mL de la solución de glucosa y se llevaron a un total de 10 mL.

Entonces: $5/10 = 1/2$ ó $5:10 = 1:2$

INDICE Parte 4	Pág
PROBLEMA 1	1
PROBLEMA 2	5
PROBLEMA 3	8
PROBLEMA 4	13
PROBLEMA 5	16
DISCUSION	22
AUTOEVALUACION	25
RESPUESTAS	29
LECTURAS RECOMENDADES	30

Bastará MULTIPLICAR la concentración FINAL (glucosa al 5%) por el DENOMINADOR (2) para obtener la concentración INICIAL (10%). Del mismo modo, si se conoce la concentración INICIAL, bastará DIVIDIRLA por el denominador para obtener la concentración FINAL.

A continuación se darán 4 ejemplos de estos procedimientos. En los 2 primeros se mostrará cómo solucionarlos, mientras que en los últimos sólo se darán las respuestas, a fin de que usted los resuelva por su cuenta y verifique los resultados.

1A Se dispone de una solución de NaCl al 0,9%. De ella se toman, con una pipeta, 5 mL y se los coloca en un matraz de 250 mL, completándose el volumen con agua destilada. Calcule:

- La dilución efectuada.
- La concentración de la solución final en:
 - g/100 mL
 - g/L
 - mg/mL

Respuesta:

La dilución es de 5 en 250 ó $5/250$. Expresada colocando 1 como numerador será una dilución:

1:50

ya que $250/5 = 50$.

Conociendo esto, se puede calcular:

concentración final = concentración inicial / 50.

Entonces:

$$\text{NaCl } 0,9\% / 50 = 0,018 \text{ g/100 mL}$$

Que se puede expresar:

$$0,018 \text{ g}/100 \text{ mL} = 0,018 \text{ g}/\text{dL} = 0,18 \text{ g L} = 0,18 \text{ mg}/\text{mL}$$

1B La concentración habitual de glucosa en plasma es de 100 mg/100 mL. Esta sustancia se determina por métodos químicos, que dan una reacción de color que se mide en un fotocolorímetro. Sin embargo, no se puede realizar la reacción química con el plasma sin diluir ya que, supongamos, el instrumento que estamos usando "lee" concentraciones entre 1 y 5 mg/100 mL. En base a esto, calcule:

- Qué dilución se debe usar
- Cuál es la concentración final

Respuesta:

Podemos ir probando distintas diluciones y ver cuál es la que nos conviene. Recuérdese que las pipetas y matraces que hay en los laboratorios son de determinados valores, de modo que no se puede INVENTAR una dilución, sino hacerla con el material de que se dispone. Veamos:

- Dilución 1:100

Se tomará, por ejemplo, 1 mL de plasma y se llevará a 100 mL de volumen final.

$$\text{Concentración final} = \frac{100 \text{ mg} / 100 \text{ mL}}{100} = 1 \text{ mg} / 100 \text{ mL}$$

Es una dilución demasiado alta, ya que la concentración obtenida cae justo en el límite inferior del rango de lectura.

- Dilución 1:10

Se tomará, por ejemplo, 0,5 mL de plasma y se llevará a 5 mL de volumen final.

$$\text{Concentración final} = \frac{100 \text{ mg} / 100 \text{ mL}}{10} = 10 \text{ mg} / 100 \text{ mL}$$

Es una dilución demasiado baja, ya que la concentración final está por encima del rango de lectura,

- Dilución 1 / 50

Se tomará, por ejemplo, 0,2 mL de plasma y se llevará a 10 mL de volumen final.

$$\text{Concentración final} = \frac{100 \text{ mg}/100 \text{ mL}}{50} = 2 \text{ mg} / 100 \text{ mL}$$

Es una concentración adecuada, ya que está en el rango del instrumento.

La CONCENTRACION FINAL, si se usa la dilución 1: 50, será de:

$$2 \text{ mg}/100 \text{ mL} = 2 \text{ mg}/\text{dL} = 20 \text{ mg}/\text{L} = 20 \mu\text{g}/\text{mL}$$

Nótese que al hacer estas equivalencias sólo se ha dividido o multiplicado el numerador y el denominador de la concentración por la misma cifra.

1C En una balanza de precisión se pesan 0,671 g de KCl, se los coloca en un matraz de 100 mL y se completa el volumen con agua destilada. De esa solución se toman 0,5 mL, se colocan en un matraz de 250 mL y se completa el volumen con agua. Calcule:

- a) La concentración, en g/L, de la primera solución.
- b) El valor de la dilución que se hace al preparar la segunda solución.
- c) La concentración, en $\mu\text{g}/\text{mL}$, de la segunda solución.

Respuestas: a) 6,71 g/L; b) 1:500; c) 13,4 $\mu\text{g}/\text{mL}$

1D Dos técnicos de un laboratorio necesitan preparar soluciones de NaCl. Uno de ellos quiere 500 mL al 0,45% y el otro quiere 100 mL de una solución al 2,25%. A fin de realizar una sola pesada en la balanza, deciden preparar la solución más concentrada primero y con ella preparar una segunda más diluida.

- Calcule:
- Cuántos gramos de NaCl deberán pesar.
 - En qué volumen lo diluirán.
 - Qué dilución usarán para la segunda solución.

Respuestas: a) 4,5 g; b) 200 mL; c) 1:5 (Hay otras respuestas posibles).

PROBLEMA 2

Objetivo: - Transformar concentraciones expresadas en gramos o miligramos por 100 mililitros en concentraciones expresadas en moles por unidad de volumen.

- Transformar concentraciones expresadas en unidades del SI en las concentraciones que aún se usan en la práctica médica.

Es habitual encontrar, en la práctica médica y en los distintos libros de texto, las más variadas formas de expresar una concentración y se hace necesario convertir unas en otras. Cualquiera sea la dirección en que se haga la transformación, lo único que se necesita es saber el peso atómico o molecular de la sustancia y, por supuesto, conocer las unidades y subunidades de peso y volumen.

Así, por ejemplo, si en un informe de laboratorio aparece que un paciente tiene una concentración de glucosa en plasma de 100 mg/100 mL, para expresarla en milimoles/litro se razonará:

- a) Qué el peso molecular de la glucosa es:

pm glucosa: 180 g/mol

También se puede decir que el peso molecular de la glucosa es de:

pm glucosa: 180 mg/mmol

b) Que 1 mol de cualquier sustancia contiene 1000 milimoles.

c) Que la unidad del informe del laboratorio está expresada por 100 mL de volumen y se necesita expresarla por 1 litro, esto es, 1000 mL.

Entonces, si la concentración de glucosa en plasma del paciente es de 100 mg/100 mL, esto equivale a 1000 mg/L o 1 g/L. De este modo:

180 g/l. 1000 mol /L

1 g/L x = 5,55 mmol /L

A continuación se darán 4 ejemplos, mostrándose en los dos primeros el detalle del procedimiento y dejándose los 2 últimos para su resolución personal.

2A La concentración normal de ALBUMINA en plasma se encuentra entre 3,5 y 4.8 g/100 mL. Exprese la concentración de esta sustancia en milimoles/litro.

Respuesta: Como el peso molecular de la albúmina es de 65000 (65000 g/mol) y como 3,5 g/100 mL es igual a 35 g/L, se puede calcular:

65000 g 1000 mmol

35 g x = 0,54 mmol

Del mismo modo:

65000 g 1000 mmol

48 g x = 0,74 mmol

Por lo tanto, la concentración de ALBUMINA en plasma humano se expresará:

Albúmina: 0,54 - 0,74 mmol / L

2B En una historia clínica, un médico encuentra que un paciente tiene una concentración de BILIRRUBINA en plasma de 52 μ mol /L. Como él sólo sabe que la concentración habitual tiene un rango entre 0,3 y 1,5 mg/100 mL, tiene que está expresada en μ mol/L, en mg/100 mL.

Respuesta:

En ambos casos se debe conocer el peso molecular de la bilirrubina. Esta es de:

pm bilirrubina: 588 g /mol

lo que equivale a 588 mg /mmol

Entonces, para expresar el resultado en mmol /L, debemos considerar que: 0,3 mg / 100 mL = 3 mg /L

Entonces:

588 mg..... 1 mmol

3 mg..... $x = 5,1 \cdot 10^{-3}$ mmol = 5,1 μ mol

y como 1,5 mg /100 mL = 15 mg /L

Entonces

588 mg 1 mmol

15 mg $x = 0,0255$ mmol = 25,5 μ mol

Entonces, el rango normal de BILIRRUBINA en plasma es de: 5,1 - 25,5 μ mol /L

Por lo tanto, la concentración que me midió en el paciente, de 52 μ mol / L, está fuera del rango normal.

Si en vez de este procedimiento el médico hubiera optado por transformar la cifra en μ mol/L en mg/100 mL, el procedimiento hubiera sido:

$52 \mu\text{mol/L} = 0,052 \text{ mmol /L} = 0,0052 \text{ mmol /100 mL}$

Entonces:

1 mmol 588 mg

0,0052 mmol x = 3,06 mg

El plasma del paciente tiene, entonces: BILIRRUBINA: 3,06 mg /100 mL = 3,6 mg /dL

Como el rango normal, en las unidades que recuerda el médico, es:

Rango normal: 0,3 - 1,5 mg /100 mL. Por lo tanto, la concentración encontrada es anormalmente alta.

2C Exprese las concentraciones de las sustancias plasmáticas de la lista siguiente, que se encuentran en las unidades de uso práctico, en las unidades del Sistema Internacional que se indican:

- a) CALCIO (pm: 40) = 10 mg% en mmol/L
- b) AC. URICO (pm: 170) = 8 mg /dL en mmol/L
- c) PROTEINAS = 6,8 g/dL en g /L
- d) HIERRO (pm: 55,9 g) = 150 µg% en µmol/L

Respuestas:

a) 2,5 mmol /L; b) 0,47 mmol /L c) 68 g /L; d) 26,8 µmol /L

2D Se dispone de una solución de NaCl al 0,9% y se necesita una solución de NaCl de, aproximadamente, 3 mmol/L. ¿Qué dilución se debe hacer de la solución original? (pm NaCl: 58,5).

Respuesta: 1:50

PROBLEMA 3

Objetivos: - Calcular la concentración de los principales iones en una solución electrolítica para inyección endovenosa.

- Verificar la electroneutralidad de las soluciones.

Los laboratorios farmacéuticos indican siempre los gramos o miligramos que han usado para preparar un determinado producto. En el caso de las soluciones electrolíticas que se utilizan, principalmente, para reemplazar las pérdidas de agua y de solutos debidas a diarreas, vómitos, intervenciones quirúrgicas, etc., es IMPRESCINDIBLE saber la concentración de los principales iones en mEq/L o mmol/L. Para realizar esta conversión se necesita saber la "fórmula" de la molécula y su peso molecular. En este problema calcularemos, en su parte A, la concentración de Cl⁻, Na⁺, K⁺, Mg²⁺ de la solución "NORMOSOL-R con DEXTROSA", que describimos anteriormente y que reproducimos aquí:

3A

Dextrosa	5 g
NaCl	26 mg
Acetato Na	222 mg
Gluconato Na	502 mg
KCl	37 mg
MgCl ₂	14 mg
Agua c.sp.....	100 mL

El término **c.s.p.** significa "cantidad suficiente para", indicando que se ha agregado agua hasta completar un volumen de 100 mL. Recurriremos a la Tabla 1.VI para la información de pesos y fórmulas. En la parte B de este problema se dará la composición de otra solución, para que sea usted quien calcule las concentraciones.

a) Cálculo de la concentración de cloruro, sodio, potasio y magnesio en cada una de las sales.

El primer paso debe ser convertir en g /L la concentración de TODAS las sales que contengan estos iones, para luego llevarlas a mmol/L.

Así: **NaCl: 526 mg/100 mL = 5,26 g /L**

Entonces:

58,5 g/L NaCl 1000 mmol /L NaCl

5,26 g/L NaCl x = 89,9 mmol /L

Estos 89,9 g mmol/L de NaCl corresponden a:

89,9 mmol/L de Na⁺

89,9 mEq/L de Na⁺

89,9 mmol/L de Cl⁻

89,9 mEq/L de Cl⁻

- Acetato de sodio: 222 mg/100 mL = 2,22 g /L

82 g/L 1000 mmol/L

2,22 g/L Na(C₂H₃O₂) x = 27 mmol /L

Como aquí hay un radical acetato y un ion Na⁺, en 27 mmol /L de acetato de sodio hay (aceptando disociación completa)

27 mmol/L de Na⁺

27 mEq/L de Na⁺

27 mmol /L de C₂H₃O₂⁻

27 mEq /L de C₂H₃O₂⁻

- Gluconato de sodio: 502 mg /100 mL = 5,02 g /L

218 g /L Na(C₆H₁₁O₇) 1000 mmol /L

5,02 g /L Na(C₆H₁₁O₇) x = 23 mmol /L

Como en el caso anterior, en 23 mmol /L de gluconato de sodio hay:

25 mmol/L de Na⁺

25 mEq/L de Na⁺

25 mmol/L de C₆H₁₁O₇⁻

29 mEq/L de C₆H₁₁O₇⁻

- KCl: 37 mg/100 mL = 0,37 g/L

74,5 g/L KCl 1000 mmol /L
0,37 g/L KCl x = 4,96 mmol /L

En 4,96 mmol /L de KCl hay:

4,96 mmol /L de Cl⁻
4,96 mEq /L de Cl⁻

4,96 mmol /L de K⁺
4,96 mEq /L de K⁺

- MgCl₂: 14 mg/100 mL = 0,14 g /L

95 g MgCl₂ 1000 mmol /L
0,14 g MgCl₂ x = 1,47 mmol L

Como se vió en la página 30, en 1,47 mmol de MgCl₂ hay:

1,47 mmol/L de Mg²⁺
2,94 mEq/L de Mg²⁺

2,94 mmol/L de Cl⁻
2,94 mEq/L de Cl⁻

b) Cálculo de la concentración TOTAL de Cl⁻

Cl⁻ del NaCl -----> 89,9 mmol /L
Cl⁻ del KCl -----> 4,96 mmol /L
Cl⁻ del MgCl₂ ----> 2,94 mmol /L

97,8 mmol/L ≈ 98 mmol/L

Cl⁻ TOTAL en la solución: 98 mmol/L o también 98 mEq/L

c) Cálculo de la concentración TOTAL de Na⁺

Na⁺ del NaCl -----> 89,9 mmol/L

Na⁺ del Acet.Na --> 27,0 mmol/L

Na⁺ del Gluc.Na --> 23,0 mmol/L

139,9 mmol/L • 140 mmol/L

Na⁺ TOTAL en la solución: 140 mmol/L o también 140 mEq/L

d) Cálculo de la concentración TOTAL de ANIONES y CATIONES (sólo en mEq/L)

ANIONES

CLORURO -----> 98 mEq /L

ACETATO -----> 27 mEq /L

GLUCONATO ----> 23 mEq /L

148 mEq / L

CATIONES

SODIO -----> 140 mEq/L

POTASIO -----> 4,86 mEq/L

MAGNESIO ----> 2,94 mEq/L

147,9 mEq/L • 148 mEq/L

Como la suma de los aniones es igual a la de los cationes, se demuestra que la solución es eléctricamente neutra.

3B Un paciente recibe, por vía endovenosa, una solución conocida como "**solución de Ringer inyectable**", cuya composición es la siguiente:

cloruro de sodio 0,60 g
cloruro de potasio 0,03 g
cloruro de calcio 0,033 g
agua para inyección, c.s.p 100 mL.

Calcule:

- a) la concentración de Na^+ , en mEq/L.
- b) la concentración de Ca^{2+} , en mEq/L.
- c) la cantidad de Cl^- , en mEq, que recibirá el paciente si se le inyectan 250 mL de esta solución.

Respuestas: a) 102,5 mEq /L; b) 5,94 mEq/ L; c) 28 mEq.

PROBLEMA 4

Objetivos: - Determinar la osmolalidad del plasma de un paciente a partir de la concentración de ciertos solutos.

- Discutir la validez de varias fórmulas para la determinación de la osmolalidad.

La osmolalidad plasmática es usada, en la práctica médica, para reconocer diversas condiciones patológicas. Por lo general, hay una muy clara relación entre el grado de deshidratación del paciente y la osmolalidad de su plasma. Así, por ejemplo, una persona que tiene una diarrea severa, pierde agua y solutos, pero dependerá de la relación entre uno y otro en el líquido perdido que su osmolalidad plasmática aumente, disminuya o permanezca a igual. Si el líquido de diarrea tiene una osmolalidad MENOR que la del plasma, querrá decir que se ha perdido, del compartimiento corporal, proporcionalmente más agua que solutos. En consecuencia, la osmolalidad plasmática AUMENTARA. En caso que el líquido perdido por la diarrea tenga una osmolalidad MAYOR que la del plasma, la osmolalidad plasmática DISMINUIRA.

Las diarreas, o cualquier otra situación con pérdida de líquido de IGUAL osmolalidad que la del plasma, no PRODUCEN CAMBIOS en la osmolalidad plasmática. En este caso, la sola medición de la osmolalidad plasmática no permite determinar el grado de hidratación del individuo.

La osmolalidad de los líquidos biológicos se determina, generalmente, usando un OSMOMETRO que mida el descenso crioscópico. Lamentablemente, estos instrumentos no están en todos los laboratorios de análisis clínicos y debe recurrirse a "fórmulas" aproximadas para determinar la osmolalidad en base a la concentración de algunos solutos.

La siguiente es una lista de sólo algunas de las fórmulas más usadas. En todas ellas se utilizan, exclusivamente, las concentraciones de Na^+ , urea y glucosa, ya que se considera que son las sustancias que pueden determinar, con mayor facilidad, cambios en la osmolalidad plasmática en condiciones patológicas.

Fórmulas:

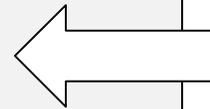
1) $\text{Osm} = 2 \cdot (\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{urea} + \text{glucosa}$

2) $\text{Osm} = 2,1 \cdot \text{Na}^+$

3) $\text{Osm} = (1,86 \cdot \text{Na}^+) + \text{urea} + \text{glucosa}$

4) $\text{Osm} = (2 \cdot \text{Na}^+) + \text{urea} + \text{glucosa}$

5) $\text{Osm} = (1,86 \cdot \text{Na}^+) + \text{urea} + \text{glucosa} + 9$



La variedad de fórmulas no hace más que demostrar que ninguna es totalmente satisfactoria.

4A Un niño de 3 meses de edad ingresa al hospital luego de varias horas con diarrea y vómitos. Se le toma una muestra de sangre y se analizan las concentraciones de Na^+ , K^+ , urea y glucosa. Los resultados son:

$\text{Na}^+ = 153 \text{ mEq/L}$ (normal: 140 mEq/L) *El valor que se da aquí como NORMAL es sólo un promedio, ya que hay un RANGO de valores normales.*

$\text{K}^+ = 4,0 \text{ mEq/L}$ (normal: 4,5 mEq/L)

urea = 32 mg/dL (normal: 30 mg/dL)

glucosa = 100 mg/dL (normal: 100 mg/dL)

Calcular la osmolalidad plasmática usando la fórmula 1 y 5.

Fórmula 1: el primer paso es llevar las concentraciones de urea y glucosa a mmol/L.

UREA: 32 mg /dL = 320 mg/L = 0,32 g /L

60 g /L 1000 mmol/L

0,32 g /L x = 5,33 mmol/L

GLUCOSA: 100 mg /dL = 1 g/L

180 g /L 1000 mmol/L

1 g /L x = 5,55 mmol/L

Osm = 2 (Na⁺ + K⁺) + urea + glucosa

Osm = 2 (153 + 4) + 5,32 + 5,55

Osm = 325 mOsm/kg

Fórmula 5:

Osm = (1,86 . Na⁺) + urea + glucosa + 9

Osm = 304 mOsm/kg

Como se ve, la discrepancia entre las fórmulas es grande. Lo único bien claro es que la osmolalidad está aumentada y que, en este caso, el soluto "responsable" es el Na⁺.

4B Los DIURETICOS son sustancias que determinan un aumento de la excreción de Na⁺ y otros solutos por el riñón, acompañada por un aumento de la diuresis. En los pacientes que reciben este tratamiento por largo tiempo y sin control médico, puede aparecer una hiponatremia con hiposmolalidad. El siguiente cuadro resume los resultados de un análisis de plasma en uno de estos casos.

$\text{Na}^+ = 106 \text{ mEq/L}$ (normal: 140 mEq/L)

$\text{K}^+ = 3,0 \text{ mEq/L}$ (normal: 4,5 mEq/L)

$\text{Cl}^- = 81 \text{ mEq/L}$ (normal: 105 mEq/L)

$\text{HC03}^- = 31 \text{ mEq/L}$ (normal: 25 mEq/L)

Urea = 0,28 mg/dL (normal: 0,3 mg/dL)

Glucosa = 110 mg/dL (normal: 100 mg/dL)

Osm = 232 mOsm/ kg (normal: 290 mOsm/kg)

Determine cuál de las fórmulas de osmolalidad es la más apropiada para calcular la osmolalidad de ESTE plasma.

Respuesta: El valor que más se aproxima resulta de usar la Fórmula 1. Hay hiponatremia y a eso se debe la hiposmolaridad, pero hay aumento del bicarbonato. Este es un efecto secundario de los diuréticos.

PROBLEMA 5

Objetivo: - Calcular la osmolaridad de soluciones electrolíticas usadas en medicina.

- Estimar el volumen de una solución que debe recibir un paciente para compensar una pérdida.
- Conocer cómo preparar una solución isotónica a partir de una hipertónica.

Las soluciones electrolíticas se usan en medicina, por lo general, para reponer las pérdidas de agua y solutos que un paciente ha tenido. Estas PERDIDAS resultan de situaciones tan diversas como diarreas, vómitos, quemaduras, hemorragias, intervenciones quirúrgicas, fistulas digestivas, sudoración extrema, etc. También pueden ser usadas para reponer las pérdidas fisiológicas (orina, sudor, heces, agua de respiración) - VER CAPITULO 3) en pacientes inconscientes, que no pueden beber y alimentarse por sí solos. Dada esta gran variedad de situaciones, no existe una

única solución electrolítica, sino que, de las disponibles, el médico debe elegir la que más se adapte a las necesidades del paciente. Luego de la elección, deberá decidir qué volumen es el adecuado para reponer las pérdidas que ya existen y qué volumen deberá irse inyectando, durante el dLa, para compensar pérdidas futuras.

Por lo general se procura que las soluciones a inyectar por vía endovenosa sean ISO-OSMOTICAS (igual osmolalidad) con respecto al plasma y demás líquidos biológicos (290 mOsm /kg • 290 mOsm /L en el hombre). El término ISOTONICO puede ser usado, algunas veces, como sinónimo de iso-osmótico, pero eso lo veremos en el Capítulo 2. Hay casos, sin embargo, en que es necesario inyectar soluciones HIPEROSMOTICAS o soluciones HIPO-OSMOTICAS y, a veces, hay necesidad de que el médico realice una dilución para convertir una solución hiperosmótica en una iso-osmótica.

En el problema 5A se calculará la OSMOLARIDAD de la solución cuya concentración, en mEq/L, se vió en el problema 3A. En el problema 5B, se dará una solución comercial, en la que usted debe calcular la osmolaridad. En el problema 5C se mostrará cómo calcular el volumen de solución a inyectar en caso de un déficit de un electrolito. En el problema 5D, será usted quien haga el cálculo, para otro paciente. Por último, en el problema 5E, se mostrará un caso en que es necesario diluir, al inyectarla, una solución.

5A La solución, "Normosol R - con dextrosa" tiene la siguiente composición, de acuerdo a los resultados del problema 3A

Sustancia	mmol / L
NaCl	90
Na (C ₂ H ₃ O ₂)	27
Na(C ₆ H ₁₁ O ₇).	23
MgCl ₂	1,47
Dextrosa (d-glucosa)	278

La osmolaridad de la solución se calcula de la siguiente modo:

- Cálculo de los mOsm /L que aporta el NaCl

$$\text{Osm} = \text{molaridad} \cdot v \cdot g$$

$$\text{Osm} = 90 \text{ mmol/L} \cdot 2 \cdot 0,9377$$

$$\text{Osm} = 168,8 \text{ mOsm/L}$$

El coeficiente g fue obtenido de la Tabla 1.IX

- Cálculo de los mOsm /L que aporta el Acetato de sodio:

$$\text{Osm} = \text{molaridad} \cdot v \cdot g$$

$$\text{Osm} = 27 \text{ mmol/L} \cdot 2 \cdot 1$$

$$\text{Osm} = 54 \text{ mOsm /L}$$

- Cálculo de los mOsm /L que aporta al Gluconato de sodio:

$$\text{Osm} = \text{molaridad} \cdot v \cdot g$$

$$\text{Osm} = 23 \text{ mmol /L} \cdot 2 \cdot 1$$

$$\text{Osm} = 46 \text{ mOsm /L}$$

- Cálculo de los mOsm /L que aporta el KCl:

$$\text{Osm} = \text{molaridad} \cdot v \cdot g$$

$$\text{Osm} = 4,96 \text{ mmol/L} \cdot 2 \cdot 1$$

$$\text{Osm} = 9,92 \text{ mOsm/L}$$

- Cálculo de los mOsm/L que aporta el MgCl₂

$$\text{Osm} = \text{molaridad} \cdot v \cdot g$$

$$\text{Osm} = 1,47 \text{ mmol /L} \cdot 3 \cdot 1$$

$$\text{Osm} = 4,41 \text{ mOsm /L}$$

- Cálculo de los mOsm/L que aporta la Dextrosa

$$\text{Osm} = \text{molaridad}$$

$$\text{Osm} = 278 \text{ mOsm /L}$$

SUMA DE LOS MILIOSMOLES APORTADOS unicamente POR LAS SUSTANCIAS ELECTROLITICAS

$$\text{Osm} = 186,8 + 54 + 46 + 9,92 + 4,41 = 283 \text{ mOsm /L}$$

Como se ve, con estas sales, la solución ya es una solución aproximadamente iso-osmótica.

MILIOSMOLES TOTALES DE LA SOLUCION

$$\text{Osm} = 283 + 278 = 561 \text{ mOsm/L}$$

Esta solución es francamente HIPERTONICA, ya que la Dextrosa (d-glucosa) aporta una cantidad de miliosmoles como para constituir una solución isotónica POR SI SOLA.

5B Calcular la osmolaridad de la solución conocida como "Ringer-lactato" o solución de Hartmann

Su composición es:

NaCl 0,60 g

KCl0,03 g

CaCl₂ 0,02 g

Lactato de Na0,31 g

agua para iny. csp100 mL

Respuesta: 261 mOsm/L

Nota: las soluciones electrolíticas que tienen una composición, en los principales iones, parecida a la del plasma humano, se las suele llamar SOLUCIONES RINGER. Eso se debe a que Sidney Ringer (1835-1910), un médico inglés, fue quien preparó, por primera vez, soluciones de este tipo.

5C Un paciente padece de HIPOPARATIROIDISMO, lo que determina que tenga una concentración plasmática de Ca^{2+} por debajo de lo normal. Se estima que tiene un DEFICIT de 12 mEq de Ca^{2+} y es urgente inyectarle una solución que, conteniendo Ca^{2+} , se lo corrija.

El médico que trata al paciente utiliza la siguiente solución para inyección endovenosa:

Gluconato de calcio al 10%

- Cálculo del volumen a inyectar:

Para saber qué volumen se debe inyectar, hay que conocer la concentración, en mEq / L, que tiene la solución.

Si (Tabla 1.VIII)

pm $\text{Ca}(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_7)_2 = 420 \text{ g/mol}$

420 g/L Glu. Ca^{2+} 2000 mEq/L Ca^{2+}

100 g/L Glu. Ca^{2+} x = 476 mEq/L Ca^{2+}

Como se quieren inyectar 12 mEq de Ca^{2+}

476 mEq 1000 mL

12 mEq x = 25,2 mL

Atención: La solución de gluconato de calcio al 10% es hiperosmótica: debe diluirse al inyectarla.

5D En el hospital donde reciben al paciente del problema anterior no hay solución de gluconato de calcio al 10%. Un médico trata de ver si se puede lograr corregir el déficit de Ca^{2+} , inyectando un cierto volumen de Solución de Hartmann (Problema 5B).

Resultado: el volumen a inyectar será de 3,33 litros. (Como ese volumen no se puede inyectar en pocos minutos, dependerá de la urgencia que exista para reponer el déficit, si esta alternativa es válida).

5E Un médico se encuentra frente a un paciente que tienen una concentración plasmática de K^+ por debajo de lo normal. Para compensar este déficit, procede a combinar 2 soluciones electrolíticas:

Solución a) NaCl 0,9%

Solución b) KCl 1,5 g
agua c.s.p...100 mL

A 500 mL de la solución a), el médico le agrega 10 mL de la solución b), pero, antes de inyectarla, decide calcular la osmolaridad de la nueva solución:

Osmolaridad de la solución a):

58,5 g NaCl 1000 mmol

9,0 g NaCl x \approx 154 mmol

Osm = 154 mmol/L . 2 . 0,9266

Osm = 285 mOsm/L

Osmolaridad de la solución b):

74,5 g KCl 1000 mmol

15,0 g KCl x = 201 mmol

Osm = 201 mmol . 2 . 1 = 402 mOsm/L **(A esta concentración, el coeficiente osmótico del KCl no es 1, pero se tomará ese valor ya que KCl será diluido en la Solución de NaCl)**

- Cálculo de la osmolaridad de la solución preparada con a) + b)

Osmoles provenientes de a):

1 L 285 mOsm
0,5 L x = 142,5 mOsm

Osmoles provenientes de b):

1 L 402 mOsm
0,010 L x = 4,02 mOsm

$$\text{Osm (a + b)} = \frac{142,5 \text{ mOsm} + 4,02 \text{ mOsm}}{0,5 \text{ L} + 0,01 \text{ L}} = 287 \text{ mOsm /L}$$

DISCUSION

SIGUIENTE HISTORIA PUEDE SERVIR PARA QUE EL ESTUDIANTE, SOLO O CON SU GRUPO, VAYA ANALIZANDO CADA UNA DE LAS PREGUNTAS QUE SE LE PLANTEAN Y, EN BASE LOS CONOCIMIENTOS ADQUIRIDOS, LLENE LOS ESPACIOS EN BLANCO. AL FINAL ESTAN LAS RESPUESTAS CORRECTAS

En la emergencia de un hospital se recibe a un paciente, referido de otro centro, con signos de deshidratación, relatando que tuvo vómitos y diarrea por cuatro días, de las que fue tratado con soluciones endovenosas. El médico interno solicita un análisis de electrolitos, urea y glucosa en plasma y el resultado es el siguiente:

Na⁺ 158 mEq/L
K⁺ 2 mEq/L
Glucosa 100 mg/dL
Urea 30 mg/dL
Osmolalidad 247 mOsm/L

El médico, al recibir este informe, se dirige al laboratorio y le dice al laboratorista de turno que su análisis está equivocado, ya que la osmolalidad del plasma de este paciente nunca podría ser inferior a

1) mOsm/kg

El bioanalista le señala que puede tener razón, pero que quizás lo que está equivocado es el Na^+ , ya que con esa osmolalidad el Na^+ debería ser de:

2) mEq/L

Mientras en el laboratorio se dedican a repetir el análisis, el médico vuelve a su paciente, preocupado por la cifra tan baja de K^+ en plasma. Decide, aceptando el valor como cierto, inyectarle una solución que contenga K^+ . Para ello calcula, a partir de un peso aproximado a los 65 kg y teniendo en cuenta SOLO EL DEFICIT EXTRACELULAR de K^+ , que a este paciente le faltan:

3) mEq de K^+

Tendrá que inyectarle una solución endovenosa pero, ¿de qué? Para tomar una decisión tiene que estar seguro de los valores de Na^+ y de osmolalidad. Mientras los espera, revisa la composición de dos soluciones que tiene a la mano:

Solución a) KCl 1,49 g
 agua c.s.p. 10 mL

(Este preparado es una ampolla para diluir)

Solución b)

NaCl 0,86 g
KCl 0,03 g
CaCl₂ 0,0033 g
agua c.s.p..... 100 mL

Si inyectara la solución a), diluida en, por ejemplo, en Dextrosa al 5%, tendría que poner un volumen de solución con K^+ igual a

4) mL

Si, en cambio, inyectara la solución b), el volumen de solución sería de

5) mL

En ese momento llegan los nuevos datos de laboratorio:

PLASMA: $\text{Na}^+ = 156 \text{ mEq /L}$; $\text{Osm} = 330 \text{ mOsm /L}$

En base a esto, decide inyectar la solución:

6) a) -- b) (señale la que corresponde)

7) Explique por qué el médico y USTED se han pronunciado por inyectar esta solución.

Respuestas:

1) 330 mOsm/L

2) 116 mEq/L

3) 32,5 mEq

4) 16,2 mL

5) 8 litros

6) a

7) Las razones para elegir la solución a) son dos: la imposibilidad de inyectar 8 litros de solución a un paciente que tiene 13 litros de extracelular y el hecho de que el paciente tiene una hipernatremia (aumento del Na^+ en plasma), por lo que no es conveniente darle soluciones que contengan Na^+ .

AUTOEVALUACION

A CONTINUACION HAY 10 PREGUNTAS SOBRE TEMAS DE ESTE CAPITULO. TRATE DE RESPONDERLAS Y CONSULTE LAS RESPUESTAS CORRECTAS QUE ESTAN AL FINAL. SI FALLA EN ALGUNA, VUELVA A LA PARTE DEL CAPITULO CORRESPONDIENTE.

1) Un joven de 16 años tiene una talla de 1,70 m y pesa 61 kg. Señale, en la tabla siguiente, la línea a); b); c); d); o e) en la cual está el AGUA CORPORAL TOTAL (AGUA total), y la masa de sodio extracelular (MASA Na⁺ EC) que le corresponde.

	Agua total (litros)	MASA Na⁺ EC (mEq)
a)	27,5	3486
b)	40	427
c)	37	1708
d)	36,6	5124
e)	45,1	1864

2) Para determinar la volemia (volumen total de sangre) se le inyectan a un paciente 2,45 g de Azul de Evans. 15 minutos después se le toma una muestra de sangre y se encuentra una concentración de 0,875 mg/mL y un hematocrito del 47%. La VOLEMIA de este paciente es de:

- a) 2800 mL
- b) 2143 mL
- c) 3571 mL
- d) 5283 mL
- e) 5090 mL

3) Los siguientes indicadores se utilizan para medir el volumen de los compartimientos corporales, Señale la LINEA en que todas las respuestas sean correctas. (Símbolos: IV: intravascular; EC: extracelular; AGUA: agua total; IC: intracelular; RISA: Albúmina marcada con I-131; THO: Agua tritiada; Azul E.: azul de Evans)

	IV	EC	IC	Agua
a)	RISA	THO	Inulina	THO
b)	Azul E	ninguno	Inulina	THO
c)	RISA	Inulina	ninguno	RISA
d)	Azul E	ninguno	THO	Inulina
e)	Risa	Inulina	ninguno	THO

4) A continuación se dará una lista de ciertas magnitudes, con su símbolo entre paréntesis: PRESION (P); MASA (M); TEMPERATURA (T); CONCENTRACION (C); CALOR (Q); VOLTAJE (V). Estas magnitudes puede ser clasificadas en INTENSIVAS y NO-INTENSIVAS. Señale la LINEA que contiene todas las respuestas correctas.

	INTENSIVAS	NO INTENSIVAS
a)	C – V -- Q	M – T-- P
b)	C – V – T – P	M -- Q
c)	Q – V	C – M – T-- P
d)	Q – M – V – P	T -- C
e)	Q – P - M	T – C -- V

5) Una concentración de ACIDO URICO en plasma de 3 mg / 100 mL puede ser considerada normal. Señale la línea que contiene todas las equivalencias correctamente realizadas.

	mg/L	g / L	mg/dm ³	mg/ mL	mg/cm ³
a)	3,3	30	30	0,003	3
b)	3	0,03	0,3	0,03	30
c)	30	0,3	30	0,3	0,03
d)	30	0,03	30	30	0,03
e)	0,003	3	3	0,3	30

6) Se pesan 55,5 mg de CaCl₂ y se disuelven en agua de modo de preparar un litro de solución. Sabiendo que el pm del CaCl₂ de 111, la solución preparada tendrá, por litro de solución (señale la línea en que todas las opciones son correctas).

	mmo/L sal	mmo/L anión	mmol/L catión	mEq/L anión	mEq/L catión
a)	1	2	2	2	2
b)	1	1	0,5	1	1
c)	0,5	1	0,5	0,5	1
d)	0,5	1	0,5	1	1
e)	0,5	0,5	1	1	0,5

7) En el tratamiento de las diarreas infantiles se usa, con éxito, el tratamiento de rehidratación oral, consistente en la toma frecuente de pequeños volúmenes de una solución electrolítica rica en glucosa. La solución recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene la siguiente composición:

NaCl 3,5 g/L

KCl 1,5 g/L

NaHCO₃ 2,5 g/L

Glucosa 20,0 g/L

La dosis recomendada es un vaso (200 mL) después de cada deposición diarreica. Entonces, en cada dosis, un niño recibirá:

a) mEq de Cl⁻

b) mEq de K⁺

c) mEq de HCO₃⁻

d) mEq de Na⁺

8) La osmolaridad de la solución de la pregunta anterior es de: mOsm/L

9) El plasma de un animal de experimentación tiene un descenso crioscópico de 0,455 °C y se desea preparar 1 litro de una solución de NaCl que tenga la misma osmolaridad que ese plasma. Para ello se pesará una cantidad de NaCl igual a:

a) 9,10 g

b) 8,5 g

c) 7,51 g

d) 6,98 g

e) 6,52 g

10) Una mujer de 20 años ingresa al hospital con un cuadro grave de deshidratación y, presumiblemente, insuficiencia renal aguda. La paciente afirma que antes de comenzar este cuadro, hace pocos días, pesaba 52 kg. Su peso actual es de 49 kg y un análisis muestra una concentración de urea en plasma de 5,2 g/L. El médico que la ve supone que la paciente tuvo una pérdida de agua corporal total y que hay un aumento importante de la concentración de urea, pero quiere conocer si hay un aumento o no de la masa total de urea corporal. Para calcular estas alteraciones, realiza los siguientes pasos:

- a) Agua corporal de la persona sana litros
- b) Volumen de agua perdido litros
- c) Agua corporal de la enferma litros
- c) Masa de urea corporal de la persona sana g
- d) Masa de urea corporal de la enferma g
- f) Masa de urea ganada (+) o pérdida (-)..... g

RESPUESTAS

- 1) c 6) d
- 2) d 7) a) Cl⁻: 80 mEq/L; 16 mEq/dosis
 b) K⁺: 20 mEq/L; 4 mEq/dosis
- 3) e c) HCO₃⁻: 30 mEq/L; 6 meq/dosis
 d) Na⁺: 90 mEq/L; 18 mEq/dosis
- 4) b
- 8) 330 mOsm/L
- 5) d
- 9) c
- 10). a) 31,2 L ; b) 3 L c) 28,2 L d) 9,4 g e) 147 g f) +137 g

LECTURAS RECOMENDADAS

- Físicoquímica para biólogos.

J. G. Morris.
Editorial Reverté, S.A., Barcelona, 1980.

- Físicoquímica Fisiológica.

J. Jiménez Vargas y J. M. Macarulla
Editorial Interamericana, S.A., (6a. Edición),
Madrid, 1984.

Manual de Fisiología y Biofísica para estudiantes de medicina
R. Montoreano – Edición electrónica 2002

FIN CAPITULO 1

Capítulo 2 PARTE 1/4

2.1 BALANCE DE AGUA Y SOLUTOS EN EL HOMBRE

En las primeras páginas de este libro señalamos que el hombre es una solución acuosa dividida en compartimientos. Luego aprendimos que esos compartimientos tienen VOLUMENES y que hay MASAS disueltas en ellos, visualizables, en la práctica, a través de las CONCENTRACIONES. Estos compartimientos no son fijos ni cerrados, sino que están permanentemente intercambiando agua y solutos entre sí y con el medio exterior. Así, el compartimiento intracelular (IC) está intercambiando con el intersticial y éste con el intravascular (IV). Por fin, a través de los epitelios digestivos y respiratorio, el intravascular RECIBE gases, alimentos, sales y agua del medio exterior. A través de los epitelios del sistema respiratorio, digestivo y renal, el intravascular ELIMINA gases, alimentos no absorbidos, sales, agua y productos de desecho del metabolismo corporal. Por intermedio del epitelio de la piel, el IV enviará hacia el exterior calor, agua y sales.

Un hombre SANO es, básicamente, un hombre en BALANCE. Esto significa que la suma de sus INGRESOS es igual a la suma de sus EGRESOS (Fig. 2.1). Un hombre en el que su crecimiento corporal ha terminado es considerado un **adulto**. En esa situación, su peso corporal debe mantenerse constante, siempre y cuando mantenga su BALANCE CALORICO. Cualquiera sea el tipo de **alimento** que ingiera, por el solo hecho de ser alimento, se convertirá en energía, aportando CALORIAS. El hombre **gasta** calorías en respirar, digerir y absorber alimentos, eliminar desechos, caminar, mantenerse de pie o acostado. Gastadas todas esas calorías en los hechos mínimos de la vida, puede, además, gastar calorías en un trabajo muscular. Si lo que ingiere como calorías es mayor que lo que consume, su balance será POSITIVO y el adulto ganará peso, **engordará**. Si no ingiere la cantidad de calorías que está consumiendo perderá peso, **adelgazará**, ya que su balance ha resultado NEGATIVO.

INDICE — Parte 1	Pág
2.1 BALANCE DE AGUA Y SOLUTOS EN EL HOMBRE	1
2.2 MEDIO INTERNO Y HOMEOSTASIS	4
2.3 MOVIMIENTOS DE AGUA Y SOLUTOS A TRAVES DE LOS EPITELIOS Y ENTRE LOS COMPARTIMENTOS	5
- Difusión	7
- Difusion facilitada	14
- Filtración	16
- Osmosis	18



FIG. 2.1 EN UN HOMBRE EN BALANCE, LOS INGRESOS DEBEN SER IGUALES A LOS EGRESOS.

No debe confundirse esta situación con la pérdida o ganancia de peso por un balance negativo o positivo de AGUA corporal. Un individuo que corre una carrera o trabaja en un clima cálido y no bebe agua, tiene un **balance negativo de agua** ya que pierde un cierto volumen de agua por SUDOR y no lo ha repuesto con agua de bebida. Un atleta puede pesar, por ejemplo, 65 kg al comenzar una carrera y 62 kg al llegar a la meta. ¿Qué ha perdido? Fundamentalmente agua y esto no debe considerarse adelgazamiento, sino una pérdida transitoria de agua corporal.

Por lo general, si un adulto se pesa todos los días en la misma balanza, podrá encontrar variaciones, en más y en menos, no mayores de medio kilogramo. Una pérdida de, por ejemplo, 2 kg de peso, de un día para otro, sólo puede significar un BALANCE NEGATIVO de 2 kilos de AGUA ¿Por qué agua y no grasa corporal, por ejemplo?. Se puede hacer un cálculo rápido, sabiendo que 1 gramo de grasa equivale a unas 9 kilocalorías (kcal). Para perder 2000 gramos de grasas corporales se hubiera necesitado perder 18000 kcal. Suponiendo que esa persona hubiera estado consumiendo, en su dieta habitual, 3000 kcal por día, hubiera necesitado no menos de 6 días para perder 2 kg de masa corporal, siempre y cuando hubiere dejado **totalmente** de comer. (ver la Nota Aparte: AYUNO Y ADELGAZAMIENTO).

El concepto de balance se debe hacer extensivo a TODAS las sustancias que ingresan al compartimiento corporal. Si en la dieta de una persona hay 150 mEq de Na⁺, son 150 mEq por día de ese ion que ingresan a su cuerpo y, para mantener el balance, los debe eliminar también en un día. De otro modo, su MASA de Na⁺ aumentará y, de no aumentar proporcionalmente el agua corporal, la CONCENTRACION de Na⁺ y la osmolaridad de sus fluidos corporales también aumentará. De este modo se rompería lo que se considera uno de los pilares del funcionamiento de un organismo sano: la CONSTANCIA DEL MEDIO INTERNO.

- ¿Cómo se puede lograr un medio interno constante?

Para lograr este balance entre ingresos y egresos, necesario para mantener las concentraciones constantes, sería sencillo pensar que TODOS los adultos comen siempre, por ejemplo, 150 mEq de Na⁺ por día y que TODOS los adultos eliminan siempre 150 mEq de Na⁺ por día. Eso es, por supuesto, falso, ya que la ingesta de sal

AYUNO Y ADELGAZAMIENTO

TODO EL MUNDO ACEPTA QUE LA GRASA CORPORAL, LA UBICADA EN EL TEJIDO ADIPOSEO, ES UNA "RESERVA" CALORICA., LA PREGUNTA ES, HASTA QUE PUNTO, EN UN AYUNO, SE CONSUMEN SOLAMENTE LIPIDOS, SIN TOCAR LAS PROTEINAS Y LOS CARBOHIDRATOS. EL SUEÑO DE TODO GORDO HA SIDO, DESDE TIEMPOS INMEMORIALES, ACOSTARSE OBESO Y DESPERTARSE DELGADO, POR LO QUE SE HAN ENSAYADO MIL Y UN PROCEDIMIENTOS PARA BAJAR DE PESO, INCLUSO EL AYUNO ABSOLUTO. LO CIERTO ES QUE, EN UN ADULTO DE 70 KG, EN UN AYUNO TOTAL, EN LAS PRIMERAS 24 HORAS DESAPARECEN PRACTICAMENTE TODOS LOS CARBOHIDRATOS QUE PUEDAN CONSIDERARSE DE DEPOSITO (300 g DE GLUCOSA Y GLUCOGENO) Y SE CONSUMEN 70 GRAMOS DE PROTEINA MUSCULAR Y 160 GRAMOS DE TEJIDO ADIPOSEO. AL PROLONGARSE EL AYUNO, LA GLUCOSA NECESARIA PARA LA VIDA CELULAR SERA PROVISTA A TRAVES DEL METABOLISMO DE LAS PROTEINAS Y LAS GRASAS. HABRA, CON EL TIEMPO, UNA CIERTA ADAPTACION QUE FAVOREZCA EL CONSUMO DE LIPIDOS Y CONSERVE A LAS PROTEINAS, PERO LO CIERTO ES QUE EL QUE AYUNA SALDRA ADELGAZADO, SI, PERO NO SOLO POR PERDIDA DE GRASAS: HABRA PERDIDO, TAMBIEN, MASA MUSCULAR. LO MAS TRAGICO, PARA EL GORDO QUE HIZO EL TERRIBLE SACRIFICIO, ES COMPROBAR QUE, AL VOLVER A COMER, LO PRIMERO QUE SE RECUPERA ES LA MASA GRASA Y NO LA MUSCULAR. ESTO ES DEBIDO A QUE LOS LIPIDOS DEL TEJIDO ADIPOSEO ESTAN CONTENIDOS EN CELULAS LLAMADAS ADIPOCITOS. SI OBESO DESARROLLA SU OBESIDAD EN LA INFANCIA O LA PUBERTAD, SU NUMERO DE ADIPOCITOS ES MAYOR QUE EN UN INDIVIDUO DELGADO Y EL AYUNO LO UNICO QUE LOGRA ES DISMINUIR EL CONTENIDO DE LIPIDOS DE LOS ADIPOCITOS, PERO NO SU NUMERO. AL VOLVER A COMER, LOS ADIPOCITOS SE RELLENAN RAPIDA MENTE, CON MAS VELOCIDAD CON QUE SE PUEDE HACER LA SINTESIS DE PROTEINAS MUSCULARES. UNA DIETA HIPOCALORICA Y UNA MODIFICACION DE LOS HABITOS ALIMENTICIOS, PARECEN SER LAS UNICAS MEDIDAS UTILIZABLES, POR EL MOMENTO, PARA LOGRAR UN ADELGAZAMIENTO EN LOS OBESOS.

es, en gran parte, un hábito cultural. Un habitante de los Estados Unidos come alrededor de 150 mEq de Na⁺ por día y uno de Japón 200 mEq/día. Aun dentro del mismo país hay grandes variaciones: en los llanos venezolanos, por ejemplo, la costumbre de salar los alimentos para conservarlos hace que un individuo coma más de 200 mEq/día de Na⁺ mientras que los Yanomamis, en la selva amazónica, no le agregan sal a sus comidas y reciben, en su dieta, unos 10 mEq/ día de Na⁺. El llanero y el yanomami estarán en balance siempre que eliminen ni más ni menos sal que la que comen.

Se podría pensar que es un atributo especial de los yanomamis vivir con tan poca sal. Se puede demostrar que esto no es así, haciendo el experimento siguiente: se toma un hombre habituado a comer, por ejemplo, 160 mEq de sodio por día y se lo coloca, de una día para otro, en una dieta de 10 mEq/día. ¿Cómo se hace esto? Simplemente se le indica que cocine sus alimentos sin sal, no le agregue sal en la mesa, no coma ningún alimento conservado o enlatado, etc. En un individuo que no esté sudando, el 90 al 100% del sodio que **egresa** de su cuerpo lo hace por vía urinaria. De este modo, si a este sujeto se le recoje, con todo cuidado, toda la orina que elimina por día, se puede saber la **salida** diaria de sodio. Si además, se lo pesa en la misma balanza todos los días, se puede construir el gráfico de la Fig. 2.2. Se puede ver allí que, al cabo de **cuarto o quinto día** el individuo está eliminando, por orina, la misma cantidad de sodio que ingiere: ha alcanzado, con algún atraso, el **BALANCE**. El **atraso** en alcanzar el balance determina cambios en los espacios corporales muy interesantes que están explicados en la nota que acompaña a la Fig. 2.2. No hay, entonces, ningún atributo especial en los yanomamis. Simplemente no han adquirido, hasta ahora, la costumbre de salar los alimentos.

- Variaciones diarias en la ingesta de sal, agua y alimentos.

No habrá más que observar nuestra vida diaria para darse cuenta de que, siendo habitantes de una zona en la que se ingiere, por ejemplo, 150 mEq/día de Na⁺, ésta es sólo una cifra promedio y que muchas veces aumentamos enormemente lo que comemos de Na⁺. Pasapalos, tostones, papas fritas, maníes salados, son una fuente permanente de sal y de no disponer de algún mecanismo de regulación, nuestro Na⁺ corporal subiría y bajaría al compás de nuestra dieta.

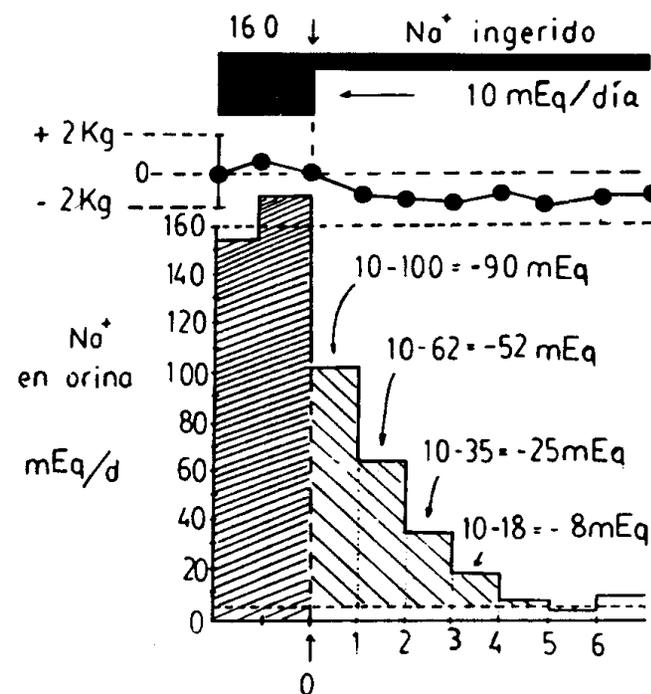


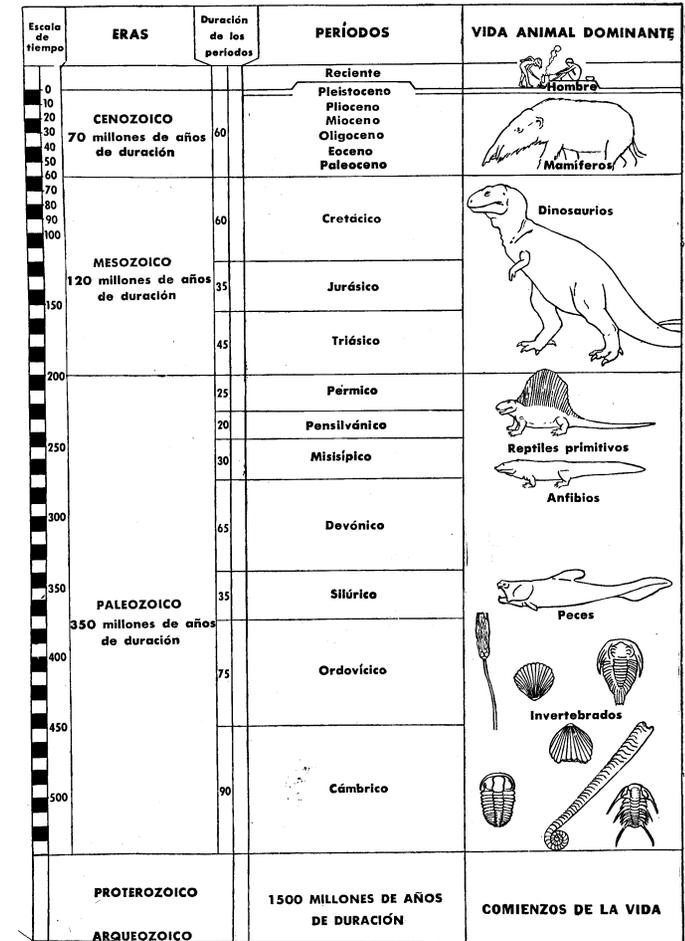
FIG. 2.2 CAMBIOS EN EL PESO CORPORAL Y LA EXCECIÓN URINARIA DE SODIO DEBIDOS A UN CAMBIO EN LA INGESTA DE SAL. UNA PERSONA QUE ESTA INGERIENDO 160 mEq DE Na⁺ POR DÍA PASA A INGERIR 10 mEq/DIA (PANEL SUPERIOR) LA EXCRECIÓN URINARIA DE SODIO (PANEL INFERIOR) NO SE AJUSTA INMEDIATAMENTE A ESTA INGESTA Y SE REGISTRA UN BALANCE NEGATIVO (90 + 52 + 25 + 8 = 175 mEq DE Na⁺. PARA MANTENER LA CONCENTRACION EXTRACELULAR DE SODIO CONSTANTE EN 140 mEq/L SE DEBE ELIMINAR 175/140 = 1,25 LITROS

Esto no es así y pese a todo lo que hagamos, si disponemos de agua y nuestros riñones funcionan bien, mantendremos la concentración de Na^+ en el extracelular constante. Lo mismo se puede decir del agua: si, en un momento dado, tomamos **más** agua, eliminaremos **más** y mantendremos el balance. Para los alimentos la cuestión se complica. El hombre no tiene mecanismos para eliminar del organismo las CALORIAS ingeridas de más. Todo lo que puede hacer es ponerlas FUERA del extracelular, acumulándolas como grasas corporales. Si no se formaran estos depositos de grasa, cualquier ingesta por encima del consumo diario determinaría un aumento de la concentración de lípidos, proteínas y aun hidratos de carbono en el extracelular. En cualquiera de estos casos, y se podría nombrar muchos más, lo que se está haciendo es, a cualquier costo y de muchas maneras, mantener constante la composición del medio extracelular. La pregunta es inmediata: ¿POR QUE INTERESA TANTO MANTENER UN MEDIO EXTRACELULAR CONSTANTE?

2.2 MEDIO INTERNO Y HOMEOSTASIS

Para encontrar una respuesta a la pregunta del párrafo anterior, resulta interesante remontarse hacia atrás, hacia el origen de las especies. Podremos, entonces, darnos cuenta que lo que hoy llamamos el medio extracelular no es más ni menos que el mar, el océano en el que hace millones de años apareció la primera célula viva (Fig. 2.3). Imaginemos el mar del período precámbrico, más de 1000 millones de años atrás. En él aparece, por primera vez, una célula, con una membrana celular que crea dos compartimientos: el medio intracelular y el medio extracelular. En comparación con el medio intracelular, el medio extracelular, el mar, es un volumen infinito y de composición constante. Frente a su enorme masa de agua y solutos, no hay modo de lograr cambios bruscos en sus concentraciones de K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , SO_4^{2-} , etc. y la célula primigenia vivirá en un **medio de composición constante**. Las células, en forma aislada, no han desarrollado, a través de la evolución, mecanismos eficientes como para mantenerse funcionando en el caso en que el medio externo sufra cambios extremos: EXIGE que éste se mantenga constante.

En el transcurso de los siglos aparecen los organismos pluricelulares y la vida terrestre, pero manteniendo un MEDIO INTERIOR, el **medio extracelular, el ambiente donde las células viven, con las misma**



Tomado de Colbert, EH. EL LIBRO DE LOS DINOSAURIOS. Buenos Aires, 1964

FIG. 2.3 LA VIDA COMENZO EN EL MAR HACE MILLONES DE AÑOS. AL PERIODO CAMBRICO CORRESPONDEN LOS PRIMEROS RESTOS FOSILES, POR LO QUE LAS PRIMERAS CELULAS, CON UNA MEMBRANA DIFERENCIADA, DEBE HABER APARECIDO EN EL PRECAMBRICO . A ESTE PERIODO TAMBIEN SE LO CONOCE COMO PROTEROZOICO (PRIMEROS ANIMALES) Y ARQUIZOICO (PRIMEROS ANIMALES) PARA DIFERENCIARLO DEL AZOICO (SIN VIDA)

características del mar donde nació la primera célula En la medida en que el medio interior, el "**océano privado**" de los animales superiores, no tiene un volumen infinito, se debe disponer de mecanismos especiales que mantengan constante la COMPOSICION del medio interno. El sistema renal, digestivo, respiratorio, la piel, habrán de contribuir, de una u otra manera, al **BALANCE** entre ingresos y egresos y, así, lograr una medio extracelular constante.

En 1885, CLAUDE BERNARD señaló que el medio en que vive el hombre no es la atmósfera que lo rodea sino, en realidad, los fluidos tisulares que bañan los músculos, el cerebro y las glándulas: el extracelular. El medio interno o "**MAR INTERIOR**" es, así, un medio aislado que protege a la célula de los cambios del mundo exterior. Los mecanismos fisiológicos encargados de mantener la constancia del medio extracelular fueron denominados, años más tarde, como **MECANISMOS HOMEOSTATICOS** y en general, **HOMEOSTASIS**, término acuñado por W. Cannon.

2.3 MOVIMIENTO DE AGUA Y DE SOLUTOS A TRAVES DE LOS EPITELIOS Y ENTRE LOS COMPARTIMIENTOS INTRA Y EXTRACELULAR

Siguiendo con el razonamiento del "mar interior", será ahora más fácil aceptar que el hombre se mantiene **SANO** siempre que se mantenga el **BALANCE**, que este balance es sólo posible si la **HOMEOSTASIS** funciona y si, de ese modo, se mantiene constante, en volumen y composición, el medio extracelular. Esto, a su vez, posibilitaría que el intracelular se mantenga constante.

De este enunciado general, podemos pasar ahora a algo muy concreto. Si, como lo hacemos todos los días, ingerimos, por ejemplo, K^+ , glucosa o proteínas, ¿qué es lo que determina que, en cierto momento, el movimiento de las partículas de la sustancia se dirijan del EC al IC y en otro momento del IC al EC? ¿Qué es lo que hace que, en ciertas condiciones **absorbamos** una sustancia y, en otras, la estemos eliminando del cuerpo?

Como muestra la Fig. 2.4, hay un sentido **VECTORIAL** en el movimiento que tiene, en este caso, la glucosa. ¿Por qué desde el intestino a la célula y no en sentido contrario? Obviamente, porque una **FUERZA IMPULSORA** la habrá dirigido hacia allí.



EL MAR PRIMITIVO Y EL MAR ACTUAL

La idea del medio extracelular como una prolongación, a través de los milenios del océano donde nació la primera célula es, sin duda, muy atractiva. Sin embargo hay que hacer notar que agua del mar que hoy conocemos tiene una osmolaridad de 1000 mOsm/ L. Hay muchas evidencias que indican que los océanos estaban formados, originalmente, con agua con pocas sales. fueron las sustancias minerales, arrastradas por los ríos, por milenios y milenios, las que determinaron un aumento progresivo de la salinidad. De este modo, un medio extracelular con una osmolaridad de 300 mOsm/L podría marcar el momento en que el primer animal abandona el mar hacia la tierra.

Estas FUERZAS IMPULSORAS, que mueven solutos y agua entre los compartimientos, y también dentro de un compartimiento, son de diversos tipos y darán origen a distintos MECANISMOS por los cuales una partícula es movilizada. El balance será, en última instancia, consecuencia de la existencia de fuerzas impulsoras que mueven mecanismos y de que estos mecanismos estén ajustados de modo que la suma de ingresos y egresos sea cero.

- Mecanismos por los cuales se mueven el agua y los solutos.

El término movimiento puede ser ahora reemplazado por el de FLUJO, entendiéndose por tal la cantidad de moléculas, átomos, iones o partículas que se mueven, de un punto a otro, en la unidad de tiempo. El flujo se representa con la letra **J**, y será:

$$J = \text{mol/s}$$

En el caso de la Fig. 2.4, un número de partículas ha atravesado una membrana desde A hacia B. Ese FLUJO será proporcional a la fuerza impulsora o **fuerza conjugada X** y un **coeficiente L**.

Así:

$$J = L \cdot X$$

Este coeficiente L tendrá que ver con la forma en que la partícula se desplaza en el medio y atraviesa la membrana.

En base a esto se puede hablar de:

- 1) **Difusión** Es un movimiento de soluto o de solvente, donde la agitación térmica y la diferencia de concentración son las fuerzas impulsoras. El flujo se denomina FLUJO DIFUSIONAL.
- 2) **Filtración:** Es el movimiento de agua, o de agua y algunos solutos a favor de una presión hidrostática, que actúa como fuerza impulsora. El flujo se denomina FLUJO HIDRAULICO.
- 3) **Osmosis:** Es un movimiento de agua a favor de un gradiente de concentración de agua. La fuerza impulsora es también la agitación térmica y la diferencia de concentración. El flujo se denomina FLUJO OSMOTICO.

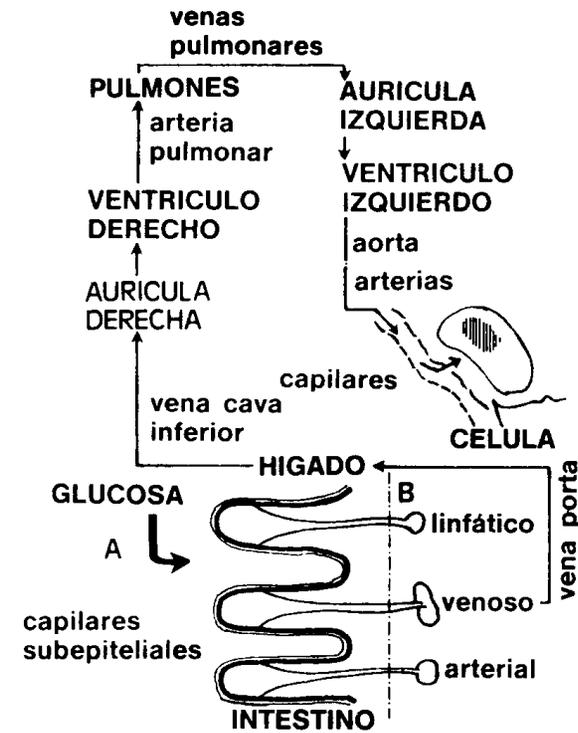


FIG. 2.4 LA GLUCOSA, COMO OTRAS SUSTANCIAS ABSORBIDAS EN EL INTESTINO, A PESAR DE RECORRER UN LARGO CAMINO, SE MUEVE SIEMPRE EN EL SENTIDO DE SU FUERZA IMPULSORA. EL MOVIMIENTO DE LA GLUCOSA ES, EN ESTE CASO EN EL SENTIDO DEL INTESTINO A LAS CELULAS. EL APARATO CIRCULATORIO SOLO ACTUA COMO UN SISTEMA DE DISTRIBUCION Y MEZCLA

4) **Movimiento de iones por fuerzas eléctricas.** Si entre dos puntos de una solución aparece una diferencia de potencial eléctrico, los iones se moverán hacia el lugar correspondiente: los ANIONES hacia el polo positivo (ánodo) y los CATIONES hacia el polo negativo (cátodo). Determinará un FLUJO POR GRADIENTE ELECTRICICO.

5) **Transporte activo.** La fuerza impulsora está ligada, aquí, a la energía derivada del metabolismo celular. Las "bombas" que, a nivel de la membrana celular transportan Na^+ , por ejemplo, son el modelo más conocido. Será un FLUJO POR TRANSPORTE ACTIVO. Nótese que los mecanismos 1, 2, 3, 4 están ligados a condiciones o propiedades de las SOLUCIONES y por eso se los suele designar como FENOMENOS PASIVOS. El transporte activo, por el contrario, depende de una fuente de energía distinta a las de las soluciones mismas y es un FENOMENO ACTIVO.

1) **Difusión** Si dejamos sobre una mesa un recipiente con agua, o con agua y solutos formando una solución verdadera, podemos afirmar, a simple vista, que el agua o la solución están en **reposo**. Sin embargo esto sólo es cierto a nivel macroscópico, ya que a nivel molecular o atómico las partículas, ya sean de soluto o de agua, están en permanente movimiento. Este movimiento depende de la temperatura o, mejor dicho, la temperatura es una medida del movimiento de estas partículas.

El movimiento de las partículas se realiza al AZAR, sin que ninguna dirección del movimiento de unas prepondere sobre el de las otras. Esto hará que sea imposible, en un momento dado, prever la posición que, dentro del recipiente, ocupará una determinada partícula un instante después (Fig. 2.5). Todo lo que sabemos es que si entregamos calor al agua o a la solución, la temperatura aumentará y la velocidad de las partículas también aumentará. Imaginemos ahora, como muestra la Fig. 2.6a), que el recipiente contiene una solución de glucosa de 100 mmol/L. Por el movimiento al azar, las moléculas de glucosa y de agua se desplazan en cualquier dirección. Coloquemos, como muestra la Fig. 2.6b), una **membrana** que sea **muy permeable** al agua y a la glucosa, tan permeable que es como si no existiera. ¿Para qué, puede preguntarse, se coloca una membrana que no cumple ningún papel? Simplemente, que, al colocar la membrana, hemos marcado un límite y, así, creado 2 compartimientos (1 y 2), con igual concentración de glucosa y de agua.

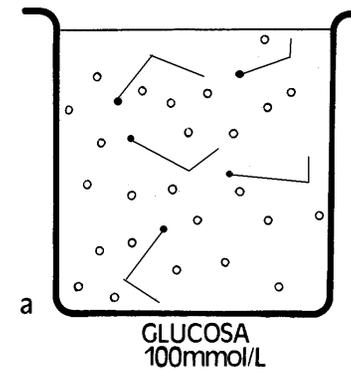


FIG. 2.5 LAS PARTICULAS DEL SOLUTO Y DEL SOLVENTE SE MUEVEN, AL AZAR, EN TODAS DIRECCIONES

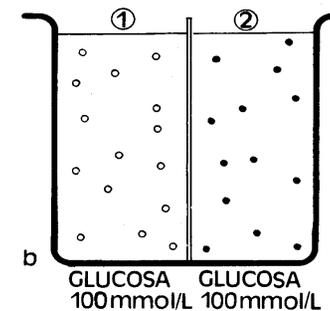
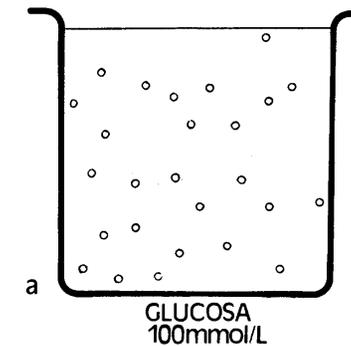


FIG. 2.6 a) EN UN RECIPIENTE HAY UNA SOLUCION DE GLUCOSA DE 100 mmol/L b) EN ESE MISMO RECIPIENTE, LA INTRODUCCION DE UNA MEMBRANA CREA 2 COMPARTIMIENTOS (1 Y 2) CON IGUAL CONCENTRACION DE GLUCOSA

Las moléculas de glucosa del compartimiento 1 se están moviendo en todas direcciones e igual cosa ocurre con las del compartimiento 2. Puede suceder, simplemente por azar, que una molécula de glucosa que estaba en 1 acierte a pasar, a través de la membrana, hacia 2. Se dirá, entonces, que la molécula DIFUNDIO de 1 hacia 2. ¿Qué es, entonces, DIFUSION? Pues, simplemente, el movimiento de una partícula, de un lugar a otro, con una FUERZA IMPULSORA: la temperatura. En esas mismas condiciones, también habrá un pasaje de moléculas de 2 hacia 1. Esta difusión es, entonces, un proceso de **mezcla**, ya que partículas que estaban en 1 se podrán encontrar en 2 y viceversa.

- Flujo unidireccional y flujo neto

Si medimos el número de moléculas que atraviesan la membrana en un cierto tiempo tendremos el FLUJO y, en nuestro caso, tendremos dos flujos simultáneos: un FLUJO UNIDIRECCIONAL de glucosa de 1 hacia 2 y un FLUJO UNIDIRECCIONAL de glucosa de 2 hacia 1. Como en el esquema de la Fig. 2.6b) se ha representado a ambos compartimientos con la misma concentración en mmol/L, es obvio que el número de moléculas, por unidad de volumen, es el mismo. Si la temperatura de ambos compartimientos es la misma, se puede decir que los dos flujos unidireccionales son iguales, lo que se representa como (Fig. 2.7a):

$$J_{12} = J_{21} \quad \text{ya que } C_1 = C_2$$

Imaginemos ahora que agregamos más glucosa en el lado 1, de modo de hacer su concentración igual a 200 mmol/L, mientras que permanece, en el lado 2, igual a 100 mmol/L. Como hay el DOBLE de moléculas en 1 que en 2, es fácil decir (Fig, 2.7b):

$J_{12} > J_{21}$, ya que $C_1 > C_2$ El nombre de FLUJO NETO está reservado a:

$$J_{\text{neto}} = J_{12} - J_{21}$$

La definición clásica de difusión dice: "**Difusión es el pasaje de una sustancia desde el lugar más concentrado al lugar menos concentrado**". Como se puede ver, esto es correcto para el **flujo neto**, pero también hay difusión con concentraciones iguales. Así

$$J_{12} = J_{21} \quad \text{y} \quad J_{\text{neto}} = 0$$

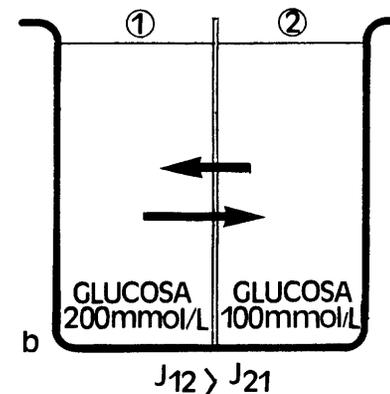
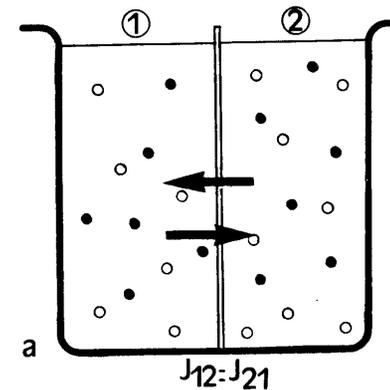


FIG. 2.7 a) SI LAS CONCENTRACIONES A AMBOS LADOS DE LA MEMBRANA SON IGUALES, LOS FLUJOS UNIDIRECCIONALES SERÁN IGUALES. b) EL FLUJO UNIDIRECCIONAL DE 1 HACIA 2 SERÁ MAYOR QUE EL FLUJO UNIDIRECCIONAL DE 2 HACIA 1 PORQUE LA CONCENTRACION EN 1 ES MAYOR QUE LA CONCENTRACION EN 2.

]

- Ley de Fick.

Esta ley establece los factores de los que depende la magnitud del FLUJO DIFUSIONAL a través de la solución y, en los casos en que la membrana ofrece alguna restricción al paso de la sustancia, a través de la solución y la MEMBRANA.

De acuerdo a ella, a TEMPERATURA CONSTANTE, el FLUJO UNIDIRECCIONAL será

$$J_{12} = D \cdot A \cdot C_1$$

donde: D es el COEFICIENTE DE DIFUSION,
A el AREA
C₁ es la concentración de la sustancia en el compartimiento 1.

Del mismo modo:

$$J_{21} = D \cdot A \cdot C_2$$

donde C₂ es la concentración de la sustancia en el compartimiento 2

Para el FLUJO NETO, será:

$$J_{\text{neto}} = J_{12} - J_{21} = D \cdot A \frac{C_1 - C_2}{\Delta x}$$

donde;

Δx es la distancia que separa los puntos en que fueron medidas las concentraciones C₁ y C₂.

Veamos ahora, en detalle, la razón por la cual se incluyen estos factores en la Ley de Fick.

a) **La temperatura:** Cuanto mayor sea la agitación térmica, mayor será el número de moléculas que, en la unidad de tiempo, choquen contra la membrana y, eventualmente, la atraviesen.

DIFUSION Y POTENCIAL QUIMICO

Habiendo llegado a este punto, es necesario señalar que la Ley de Fick es sólo la descripción de algo que ocurre a nivel experimental: se pusieron gradientes y se vio de qué factores depende el flujo. Desde el punto de vista termodinámico se puede decir que la concentración es una manifestación de la energía del sistema. Si aceptamos que un cuerpo rueda por la ladera de una montaña "barranca abajo", a favor de una diferencia de energía potencial, también debemos pensar que, en la difusión, y en todos los fenómenos **pasivos**, las partículas también van "barranca abajo", a favor de un gradiente de concentración. La energía debida a la concentración puede ser resumida en el término POTENCIAL QUIMICO, simbolizado con la **letra** griega μ (mu). Para el soluto, por ejemplo en el compartimiento 1, su potencial químico es:

$$\mu_1 = R \cdot T \cdot \ln C_1 \text{ y en el compartimiento 2}$$

$$\mu_2 = R \cdot T \cdot \ln C_2$$

y la diferencia de potenciales químicos:

$$\Delta\mu = \mu_1 - \mu_2 = R \cdot T \cdot \ln \frac{C_1}{C_2}$$

Los FLUJOS, tanto unidireccionales como neto, serán proporcionales a las energías o potenciales químicos. De este modo podremos decir que:

$$J_i = L \cdot \Delta \mu_i$$

lo que indica que el flujo de la especie química i es proporcional a la diferencia de potencial de esa especie. De este modo, la FUERZA CONJUGADA o FUERZA IMPULSORA queda claramente definida.

b) **La concentración:** Es evidente que, a una misma temperatura, cuanto mayor sea el número de partículas por unidad de volumen, mayor será el número de éstas que estarán en condiciones de atravesar la membrana.

c) **La distancia** que separa los puntos en los cuales se ha tomado la concentración. El "viaje" de una molécula a través de las soluciones y a través de la membrana se hace por un medio material y habrá, sin duda, FRICCION o roce entre ella y las partículas del medio. Cuanto mayor sea la distancia, mayor será el efecto de la fricción. La distancia entre los puntos en consideración se suele colocar dividiendo la concentración y así se habla de un GRADIENTE DE CONCENTRACION:

$$\text{Gradiente} = \frac{C_1 - C_2}{\Delta x}$$

donde C1 y C2 son las concentraciones en el lado 1 y 2, respectivamente, y Δx , la distancia (Fig. 2.8).

d) **El área de la membrana:** Es obvio que no será lo mismo contar cuántas moléculas atraviesan, en 1 segundo, por ejemplo, 1 cm² de membrana, que las que atraviesan 10 cm²: a mayor área, mayor flujo.

e) **El coeficiente de difusión:** Cuando se empezó a describir este fenómeno de difusión, al hablar de la Fig. 2.6 se dijo que colocábamos una membrana "muy permeable" al agua y a la glucosa. En esas condiciones, la membrana sólo está marcando el límite entre los dos compartimientos. ¿Oué pasa si ahora decimos que la membrana ofrece RESISTENCIA al paso de, por ejemplo, la glucosa? Para una concentración y temperatura, el FLUJO de glucosa será menor. ¿Oué pasará con el agua? Muy posiblemente también se vea limitada en su pasaje, pero no obligatoriamente en la misma medida que la glucosa: una determinada membrana puede "frenar" más a una partícula que a otra.

Esta RESTRICCIÓN o resistencia al flujo tiene, ahora, dos SITIOS posibles donde actuar: la solución y la membrana. Veámoslo en un ejemplo biológico.

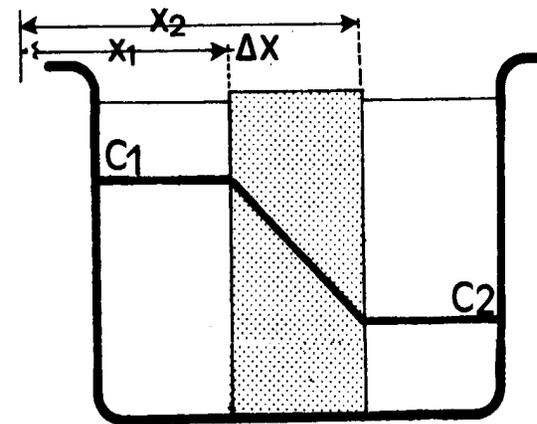


FIG. 2.8 EL GRADIENTE DE CONCENTRACION ES EL COCIENTE ENTRE LA DIFERENCIA DE CON-CENTRACION C1 - C2 Y EL ESPESOR DE LA MEMBRANA, QUE SE TOMA COMO X1 - X2 A PARTIR DE UNA COTA O REFERENCIA

- **Viaje de un ion en el agua extracelular** Imaginemos un ion Na^+ en el agua plasmática, dentro de un capilar. Aun cuando no haya gradiente de concentración, el Na^+ puede difundir hacia el intersticial, pasando a través de las fenestraciones del capilar, que le ofrecen muy poca resistencia (Fig. 2.9). En esas condiciones, la VELOCIDAD con que viaja por el agua plasmática e intersticial sólo dependerá del COEFICIENTE DE DIFUSION (D) del Na^+ en agua. En la Tabla 2.1 podemos ver que éste es de:

$$D_{\text{Na}^+ \text{ en agua}} = 1,48 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$$

¿Cómo se obtuvo este coeficiente?. Colocando un gradiente de concentración y midiendo un flujo. Entonces:

$$J_{\text{neto}} = D \cdot A \cdot \frac{C_1 - C_2}{\Delta x}$$

$$D = \frac{J_{\text{neto}} \cdot \Delta x}{A \cdot (C_1 - C_2)}$$

utilizando las unidades habituales: $D = \frac{\text{mol/s} \cdot \text{cm}}{A \cdot (C_1 - C_2)} = \text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$

Si ahora dividimos el coeficiente de difusión D del Na^+ en agua por el espacio Δx que recorrió el ion, obtendremos la VELOCIDAD con que hizo el viaje:

$$\frac{D}{\Delta x} = \frac{\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}}{\text{cm}} = \text{velocidad}$$

Si desde donde estaba, en el capilar, hasta la membrana celular, imaginamos que el Na^+ recorrió 10 micrometros ($10 \mu\text{m} = 10^{-3} \text{ cm}$) podemos estimar la velocidad del Na^+ como:

$$\begin{aligned} \text{Velocidad } \text{Na}^+ \text{ en agua} &= \frac{D}{\Delta x} = 1,483 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1} / 10^{-3} \text{ cm} \\ &= 1,483 \cdot 10^{-2} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1} \end{aligned}$$

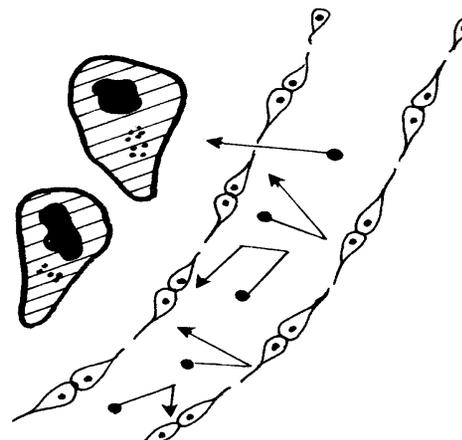


FIG. 2.9 LA VELOCIDAD CON QUE UNA PARTICULA DIFUNDE DESDE LA LUZ DE UN CAPILAR HASTA LA PARED CELULAR DEPENDE DEL COEFICIENTE DE DIFUSION EN AGUA. AL LLEGAR A LA PARED CELULAR SU VELOCIDAD CAE BRUSCAMENTE PORQUE ALLI SU COEFICIENTE DE DIFUSION ES MENOR.

TABLA 2.1 COEFICIENTES DE DIFUSION DE ALGUNAS SUSTANCIAS EN AGUA A 25 °c

	D $\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1} \cdot 10^5$
NaCl	1,48
KCl	1,84
CaCl ₂	1,11
Glucosa	0,29
Urea	1,12
HCl	3,05
Agua	2,44

¿Qué pasa ahora que el Na⁺ ha llegado a la membrana celular? Como ésta ya no es agua sino una bicapa de lípidos con algunas proteínas incluidas (Fig. 2.10), el coeficiente de difusión será distinto, como es distinto el espesor que hay que atravesar para caer en el IC. La velocidad de pasaje del Na⁺ en la membrana es de $2.7 \cdot 10^{-10}$ cm/s, por lo que se puede decir que la velocidad del sodio es 100 millones de veces MENOR en la membrana que en el agua. Esta diferencia tan grande en las velocidades de difusión nos permite una simplificación muy útil: considerar que en el único punto en que hay una restricción al flujo de Na⁺, desde el capilar al interior celular, es en la MEMBRANA CELULAR. De este modo, la LEY DE FICK se puede escribir:

$$J_{\text{neto}} = \frac{D}{\Delta x} \cdot A \cdot (C_1 - C_2) \quad \text{y si } Pd = D / \Delta x$$

$$J_{\text{neto}} = Pd \cdot A \cdot (C_1 - C_2)$$

donde **Pd** recibe el nombre de COEFICIENTE DE PERMEABILIDAD DIFUSIONAL de la sustancia en estudio, en una determinada membrana, y representa, claro ésta, la velocidad con que una partícula la atraviesa. En la Tabla 2.11 están señalados los coeficientes de permeabilidad de algunas sustancias en la membrana del glóbulo rojo.

- Consecuencias de un flujo difusional

a) **Concentración de equilibrio:** Siempre que se establezca un flujo difusional y se lo deje operar un tiempo suficiente, el resultado será la desaparición del gradiente de concentración. Si en el recipiente de la Fig. 2.11 hay, en el lado 1, 1,5 litros de una solución de glucosa con

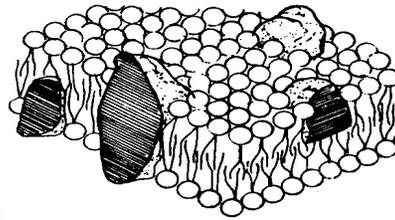


FIG. 2.10 LA MEMBRANA CELULAR, DE ACUERDO A LA TEORÍA DEL MOSAICO FLUIDO, SE ENCUENTRA FORMADA POR UNA BICAPA DE LÍPIDOS CON PROTEÍNAS INCLUIDAS EN ELLA, ATRAVESANDO TOTAL O PARCIALMENTE SU ESPESOR. Redibujado de Singer y Nicolson, Science 1972, 175: 720

PERMEABILIDAD CELULAR: SOLUBILIDAD EN LÍPIDOS Y POROS

El COEFICIENTE DE PERMEABILIDAD es característico de cada sustancia y de cada membrana biológica y está muy estrechamente relacionado con la manera con que la partícula en cuestión atraviesa la membrana. Estando la membrana celular formada, en su gran mayoría por lípidos, es lógico pensar que una sustancia pasará más rápido cuanto mayor sea su SOLUBILIDAD EN LÍPIDOS. Así, si se prepare una mezcla de agua, aceite y la sustancia en estudio y se la deja reposar, se verá que se forman 2 fases (aceite y agua) y que la sustancia se distribuye en una u otra de acuerdo a su solubilidad en cada una. La relación de las concentraciones de la sustancia en aceite y en agua nos da el llamado COEFICIENTE DE PARTICIÓN ACEITE/AGUA: si la partícula atraviesa la membrana solubilizándose en el lípido, es lógico esperar que a mayor coeficiente de partición, mayor permeabilidad. Sin embargo, se ha observado que, para algunas sustancias, se correlaciona mejor la permeabilidad con su solubilidad en agua y con el RADIO de la partícula que con su solubilidad en lípidos. Esto llevó a pensar que debía haber POROS o canales en la membrana que, llenos de agua, comunicaran el exterior con el interior celular. Estos poros, de un tamaño pequeño, podrían actuar como codazo o tamiz, permitiendo o no el paso de ciertas partículas. La permeabilidad estaría así en relación con el radio de la partícula, el radio de cada poro, la porción de la membrana ocupada por ellos y sus características. Si el poro llegara a tener una cierta CARGA ELÉCTRICA, es evidente que su influencia sobre un ion sería distinta que sobre una molécula no-electrolítica, aun cuando el tamaño de la partícula sea el mismo.

Una concentración de 200 mmol/L y que en el lado 2 hay 0,75 litros de una solución de glucosa con una concentración de 100 mmol/L. ¿Cuál será la CONCENTRACION DE EQUILIBRIO? Será la misma que se hubiera alcanzado de haberse quitado la membrana y mezclado las dos soluciones.

Entonces quedará:

$$\text{Concentración final} = C_f = \frac{\text{masa}_1 + \text{masa}_2}{\text{volumen}_1 + \text{volumen}_2}$$

$$C_f = \frac{(200 \text{ mmol/L} \cdot 1,5 \text{ L}) + (100 \text{ mmol/L} \cdot 0,75 \text{ L})}{1,5 \text{ L} + 0,75 \text{ L}}$$

$$C_f = 166 \text{ mmol/L}$$

b) Cambio de la concentración en función del tiempo: Dado que la difusión no es un fenómeno instantáneo, se necesitará un tiempo para llegar a la concentración de equilibrio. En la Fig. 2.12 se ve el cambio de la concentración de C_1 y C_2 en el tiempo: C_1 va disminuyendo progresivamente ya que el compartimiento 1, por la diferencia de concentración, se está "vaciando" en el compartimiento 2, que se está "llenando", hasta llegar al equilibrio de 166 mmol/L.

Los segundos, minutos, horas o años que se necesitan para llegar al equilibrio dependerán de las condiciones del sistema. Lo más importante es la PERMEABILIDAD de la membrana: cuanto más pequeño sea el valor de P_d , mayor será el tiempo requerido. En la Fig. 2.13 se muestran dos curvas. En la superior (a), la concentración C_1 disminuye mucho más lentamente que en la curva inferior (b), lo que indica que la permeabilidad en (a) es menor que la permeabilidad en (b).

Cuando se ha llegado a la condición de equilibrio, C_1 se ha hecho igual a C_2 , el flujo neto desaparece, pero persisten los flujos unidireccionales. Esto es, que sigue habiendo paso de sustancias del lado 1 (J_{12}) y del lado 2 al 1 (J_{21}), pero en forma tal que $J_{12} = J_{21}$, de modo que el $J_{\text{neto}} = 0$. Por supuesto, en el equilibrio también habrá flujos unidireccionales de agua.

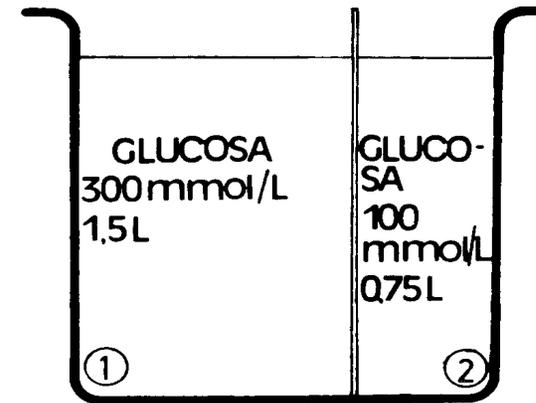
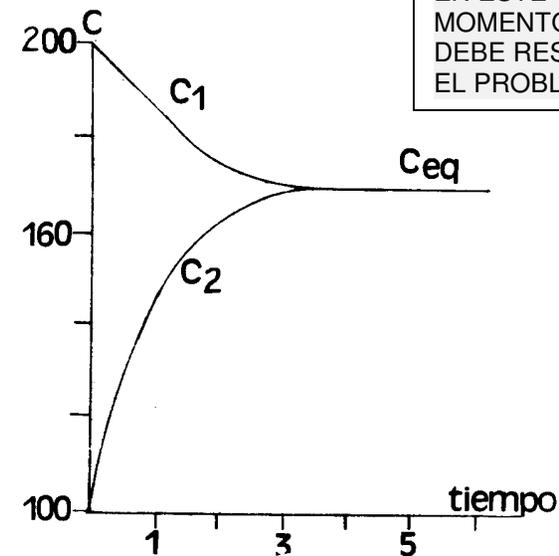


FIG. 2.11 AL CABO DE UN CIERTO TIEMPO, LAS CONCENTRACIONES C_1 Y C_2 SE HABRAN EQUILIBRADO Y SERAN IGUAL A 166 mmol/L



EN ESTE MOMENTO USTED DEBE RESOLVER EL PROBLEMA 1

FIG. 2.12 EL CAMBIO DE CONCENTRACION DE LA GLUCOSA EN EL COMPARTIMIENTO 1 (C_1) Y EN EL COMPARTIMIENTO 2 (C_2) EN FUNCION DEL TIEMPO HASTA LLEGAR A LA CONCENTRACION DE EQUILIBRIO (C_{eq}) EN EL CASO DE LA FIG. 2.11

c) Relación entre flujo difusional neto y diferencia de concentración.

La Ley de Fick, escrita en su forma:

$$J_{\text{neto}} = P_d \cdot A \cdot (C_1 - C_2)$$

indica que el flujo difusional es una FUNCION LINEAL de la concentración. Por lo tanto, a mayor diferencia de concentración, habrá mayor flujo, como muestra la Fig. 2.14. Si se mantiene el área constante, la pendiente estará dada por la permeabilidad P_d .

- DIFUSION FACILITADA: un modo particular de atravesar las membranas biológicas.

En el modelo de DIFUSION que hemos visto, las moléculas o partículas atraviesan la membrana solubilizándose en sus lípidos o atravesando poros. El coeficiente de difusión será función del coeficiente de partición aceite/ agua y del radio de la partícula, dando la característica relación lineal entre concentración y flujo que mostramos en la Fig. 2.14.

Sin embargo, hay sustancias en las que el flujo sigue una relación distinta con la concentración, como se muestra en la Fig. 2.15, para el caso de la penetración de glucosa en un glóbulo rojo. Allí hay varias cosas que llaman la atención: primero, hay, a bajas concentraciones, un flujo muy alto, mayor que el que podría esperarse por la solubilidad y radio de la molécula. Segundo, si bien al principio hay una relación lineal entre flujo y concentración, la curva se va progresivamente aplanando hasta llegar a un máximo. En ese momento, por más que se aumente la diferencia de concentración entre adentro y afuera del glóbulo, el flujo neto no aumenta: hay una SATURACION del sistema.

En base a estas observaciones se desarrolló la hipótesis de la existencia de moléculas que, a nivel de la membrana, estén actuando como TRANSPORTADORES o "CARRIERS".

La idea sería que la molécula transportada (en el ejemplo, glucosa) tendría poca permeabilidad, por sí misma, en la membrana. La cosa cambia si la molécula se une, se ACOMPLEJA. con otra molécula, que, en este caso está en la membrana.

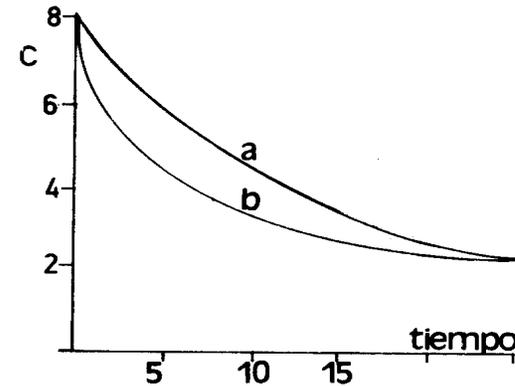


FIG. 2.13 LA CONCENTRACION EN UN COMPARTIMIENTO DISMINUYE EN EL TIEMPO SIGUIENDO UNA FUNCION EXPONENCIAL. LA CURVA a) CORRESPONDE A UNA MEMBRANA QUE TIENE UNA PERMEABILIDAD DIFUSIONAL MENOR LA MEMBRANA DE LA CURVCA b)

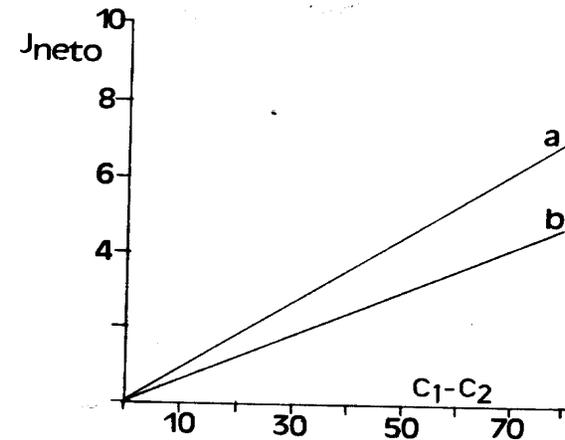


FIG. 2.14 EL FLUJO NETO (J_{neto}) ES FUNCION DIRECTA DE LA DIFERENCIA DE CONCENTRACION ($C_1 - C_2$) Y LA PENDIENTE DEPENDE DE LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA. EN ESTE CASO, LA P_d DE a) ES MAYOR QUE LA P_d DE b)

El complejo molécula-transportador tendría propiedades que haría que su permeabilidad fuera mayor que la de la molécula sola. El complejo molécula-transportador, podría, ahora, atravesar con mayor facilidad la membrana, siempre a FAVOR DE UN GRADIENTE DE CONCENTRACION. Una vez del otro lado, se rompe el complejo molécula-transportador y la molécula difunde, ahora libremente (Fig. 2.16)

¿Por qué la curva de flujo vs concentración tiene esa forma? El transportador actuaría como una cinta transportadora, donde hay SITIOS, lugares donde se pueden ubicar las moléculas a transportar. Al principio, los sitios de la cinta están vacíos y, a medida que la concentración aumenta, más moléculas viajan, lo que da la relación lineal entre flujo y concentración. Luego, los sitios están todos ocupados y ya no pueden subirse más moléculas a la cinta (Fig. 2.17).

Como la fuerza impulsora es la diferencia de concentración, se trata de una DIFUSION, pero como ocurre utilizando transportadores que facilitan el pasaje, se la llama DIFUSION FACILITADA.

- Consecuencias de la presencia de transportadores: inhibición competitiva y no competitiva.

Un fenómeno muy interesante, asociado a todos los mecanismos de transporte que utilizan transportadores, incluida la difusión facilitada, es el de la COMPETENCIA por el sitio o transportador. Los transportadores son, por lo general, moléculas proteicas que no aceptan, para llevar de un lado al otro de la membrana, a cualquier molécula. Debe existir una cierta AFINIDAD entre la molécula y el transportador. El transportador, en última instancia, debe RECONOCER a la molécula, identificarla, antes de transportarla. De ese modo, el transportador ESPECIFICO de la glucosa puede aceptar glucosa y no urea, por ejemplo, del mismo modo que un transportador específico para urea, si lo hubiera, aceptaría urea y no glucosa.

a) Inhibición competitiva: Sin embargo, el transportador puede "confundirse" entre glucosa y galactosa, por ejemplo. ¿Qué quiere decir, en este caso, que el transportador se confunde? Que si bien su afinidad por la glucosa es mayor que su afinidad por la galactosa, si la concentración de galactosa es suficientemente alta, aun en presencia de glucosa, el transportador puede llevar galactosa. El flujo **a través del transportador** será, en nuestro ejemplo, igual al flujo de glucosa **más** el flujo de galactosa. De ese modo, el flujo de glucosa, para una

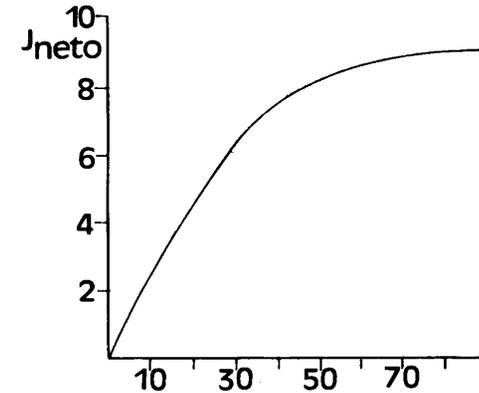


FIG. 2.15 EN LA DIFUSION FACILITADA, EL EL FLUJO NETO LLEGA A UN MAXIMO (SATURACION)

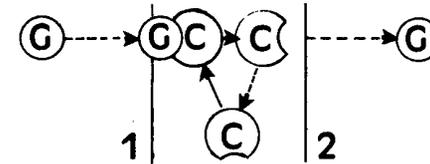


FIG. 2.16 LA MOLECULA FORMA, DEL LADO 1, UN COMPLEJO CON EL TRANSPORTADOR, JUNTOS ATRAVIESAN LA MEMBRANA Y LA MOLECULA ES LIBERADA DEL LADO 2. EL TRANSPORTADOR REGRESA AL LADO 1, PARA REPETIR EL CICLO

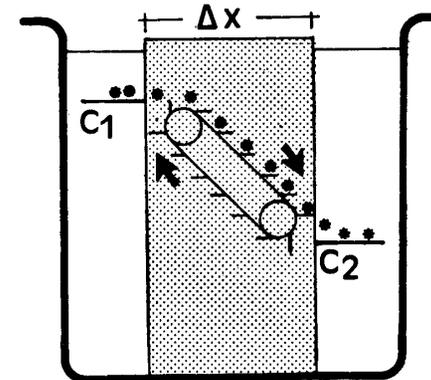


FIG. 2.17 EN LA DIFUSION FACILITADA LA MOLECULAS PASAN A FAVOR DE UN GRADIENTE DE CONCENTRACION COMO OCUPANDO SITIOS EN UNA CINTA TRANSPORTADORA

concentración dada, ser menor, porque parte de las moléculas del transportador no llevarán glucosa sino galactosa. Este fenómeno se llama INHIBICION COMPETITIVA, ya que la galactosa compite por los sitios con la glucosa. Una característica de este tipo de inhibición es que, si se aumenta mucho la concentración de glucosa, aun en presencia de galactosa, llega un momento en que el flujo de glucosa alcanza a ser igual al que tendría en ausencia de galactosa (Fig. 2.18). Se dice, en ese caso, que glucosa ha **desplazado** a la galactosa.

En este tipo de situaciones, como en el caso de las drogas que compiten por un sitio activo, se usa el nombre de AGONISTA para designar la molécula que suponemos debe ser transportada (glucosa, en el ejemplo), y el de ANTAGONISTA para la molécula que compite por el sitio (galactosa, en el ejemplo).

b) Inhibición no competitiva

Compárese ahora la Fig. 2.19 con la gráfica de la inhibición competitiva. ¿Cuál es la diferencia? Que en esta nueva grafica hay una curva de saturación, como en el otro caso, pero, por más que se aumente la concentración de **agonista** no puede llegarse al flujo que habría si no estuviera el **antagonista** en el medio. Esto se debe a que, en este caso, el antagonista tiene una afinidad por el sitio que es mucho mayor que la afinidad del agonista mismo flujo de glucosa es menor. No hay posibilidad de "competencia" ni que el agonista desplace al antagonista. Se habla, entonces, de la formación de una unión IRREVERSIBLE entre el antagonista y el transportador.

2) Filtración

La filtración es un fenómeno muy frecuente dentro de los procesos de transporte ENTRE los compartimientos biológicos. El agua plasmática, con buena parte de los solutos disueltos en ella, se FILTRA a través de los canales de la pared de los capilares hacia el intersticial. También hay filtración, a través de los poros de los capilares del ovillo glomerular renal (Fig. 2.20), de agua y solutos hacia el túbulo proximal. En ambos casos, la FUERZA IMPULSORA es la PRESION arterial y lo que se mueve es AGUA o AGUA Y SOLUTOS, pero en conjunto. El movimiento de las moléculas en la filtración es

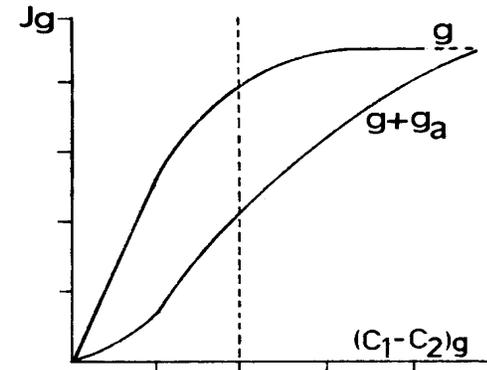


FIG. 2.18 INHIBICION COMPETITIVA. EL FLUJO DE GLUCOSA (J_g) EN FUNCION DE LA DIFERENCIA DE CONCENTRACION DE GLUCOSA ($C_1 - C_2$) g CUANDO, ADEMAS DE GLUCOSA, HAY GALACTOSA EN EL MEDIO ($g + g_a$), FLUJO DE GLUCOSA, PARA UNA CIERTA CONCENTRACION (LINEA PUNTEADA) ES MENOR. CUANDO LA DIFERENCIA DE CONCENTRACION DE GLUCOSA ES GRANDE, SE PUEDE OBTENER EL MISMO FLUJO DE GLUCOSA, AUN EN PRESENCIA DE GALACTOSA.

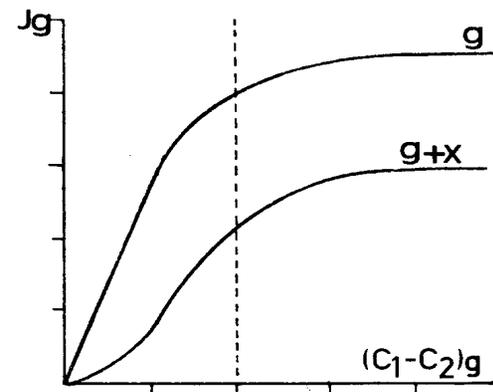


FIG. 2.19 INHIBICION NO COMPETITIVA. IDEM ANTERIOR, PERO LA $g + g_a$ NO PUEDE OBTENER EL MISMO FLUJO MAXIIMO QUE LA GLUCOSA SOLA

diiferente al movimiento de las moléculas en la difusión. En esta última, cada part!cula se mueve independientemente, por su cuenta y al azar y es por simple "chance" que logra pasar de una compartimiento a otro. Solamente en el caso del FLUJO NETO se podrá hablar de un MOVIMIENTO VECTORIAL, con dirección y sentido. En la filtración, por el cntrario, hay siempre un movimiento CONJUNTO de las moléculas en un sentido determinado (Fig. 2.21). Eso es lo que se denomina FLUJO VISCOSO O CONVECTIVO.

El flujo, en la ffiltración, puede considerarse un flujo hidrodinámico, en el que la presión hidrostática impulsa a la solución a través de tubos. En ese caso, como se comprende, no se puede hablar, comon en difusión, de 2 flujos simultáneos, como eran J_{12} y J_{21} : predomina el flujo en un único sentido. El FLUJO POR FILTRACION es, también, un número de part!culas en la unidad de tiempo, pero como lo que se mueve es un VOLUMEN agua o de solución, se suele hablar de un FLUJO DE VOLUMEN, que se simboliza con la letra J_V .

En ese caso:

$$J_V = \text{ml} \cdot \text{s}^{-1} = \text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$$

- Volumen molar parcial del agua (\bar{V})

Si por filtración se sólo se está moviendo AGUA o una SOLUCION DILUIDA, el flujo de volumen, en ml/s, se puede convertir en un flujo de moléculas, en mol/s, dividiendo J_V por el VOLUMEN MOLAR PARCIAL del agua. El volumen molar parcial el agua es el volumen que ocupa un mol de agua y es igual a:

$$\bar{V} = 18 \text{ cm}^3 / \text{mol}$$

Entonces:

$$J_{\text{agua}} = \frac{J_V}{\bar{V}} = \frac{\text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}}{\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}} = \text{mol} \cdot \text{s}^{-1}$$

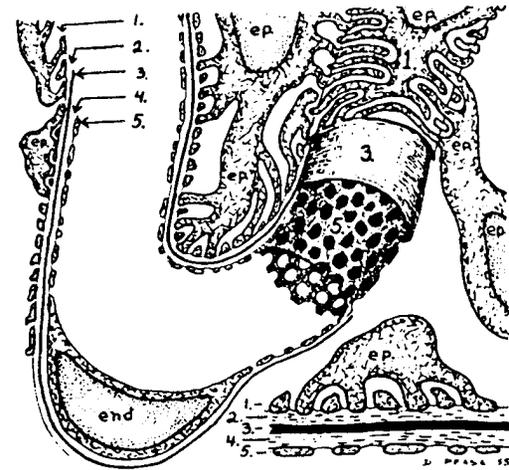


FIG. 2.20 ESQUEMA DE LA ESTRUCTURA DE UN CAPILAR GLOMERULAR BASADO EN MICRO-TOGRAFIAS ELECTRONICAS. 1) CELULAS EPITELIALES (TUBULO PROXIMAL) ; 2) CAPA DE CEMENTO; 3) MEMBRANA BASAL; 4) CAPA DE CEMENTO; 5) CELULAS ENDOTELIALES (Reproducido de Paese, DC; J Histochem, 3: 259, 1955

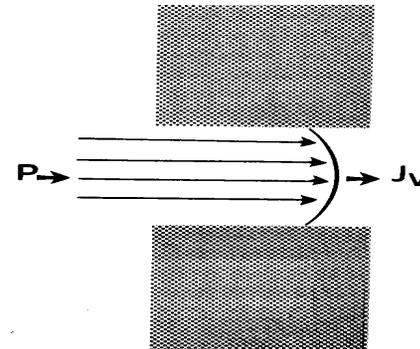


FIG. 2.21 EN EL FLUJO POR FILTRACION LAS PARTICULAS NO ATRAVIESAN LA MEMBRANA EN FORMA INDEPENDIENTE SINO COMO UN CONJUNTO. UNA CAPA LIQUIDA EJERCE UNA ACCION DE FRICCION SOBRE LA CAPA ADYACENTE (VISCOSIDAD)

Relación entre el flujo por filtración y su fuerza impulsora.

La relación entre J_v y su fuerza impulsora, la presión, puede escribirse:

$$J_v = L_p \cdot A \cdot \Delta P$$

donde :

ΔP es la diferencia de presión que haya entre las caras de la superficie filtrante.

A es el área

L_p está en relación con la restricción que impone al flujo la membrana por donde pasa el agua o la solución. Recibe el nombre de COEFICIENTE DE CONDUCTIVIDAD HIDRAULICA y en él está incluido, como en el caso de P_d , el espesor Δx de la membrana. Es una medida de la permeabilidad, pero al flujo por filtración.

Si ΔP se mide en atmósferas (atm) y A en cm^2 , L_p tiene las unidades siguientes:

$$L_p = \frac{J_v}{A \cdot \Delta P} = \frac{\text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}}{\text{cm}^2 \cdot \text{atm}} = \text{cm} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{atm}^{-1}$$

- Consecuencias de la filtración: En este proceso de filtración el efecto de cedazo o tamiz es muy claro y evidente, ya que las partículas pasan SOLO por poros. En la Fig. 2.22 se muestra la relación que hay entre peso molecular, radio de la molécula y cantidad de sustancia que se filtra a través de los capilares de los glomérulos renales en el hombre.

2) Osmosis

Osmosis es un fenómeno muy particular que reúne características similares, por un lado, a la difusión y, por el otro, a la filtración.

EN LA OSMOSIS HAY MOVIMIENTO DE AGUA A TRAVES DE UNA MEMBRANA A FAVOR DE UN GRADIENTE DE CONCENTRACION DE AGUA

Sustancia	pm (g)	radio relativo	a x e (amstroms)	FG/P
agua	18	1.0	--	1.0
urea	60	1,6	--	1,0
glucosa	180	3.6	--	1.0
sacarosa	342	4,4	--	1,0
inulina	5500	14,8	--	0,98
mioglobina	17000	19,5	54 x 8	0,75
albumina (huevo)	43500	28,5	88 x 22	0,22
hemoglobina	68000	32.5	54 x 32	0,03
albumina sérica	69000	35.5	150 x 36	< 0,01

FIG. 2.22 EN EL CAPILAR DEL GLOMERULO RENAL LAS MOLECULAS PASAN DEL PLASMA (P) AL TUBULO (FG) DE ACUERDO A SUS DIMENSIONES (a; ancho; e: espesor) . UNA RELACION FG/P DE 1 INDICA QUE NO HAY RESTRICCION (Tomado de Pitts RF. Fisiología del riñón y los líquidos corporales. Interamericaba, 1976)



**FIN DE LA
PARTE 1 DEL CAPITULO 2
CONTINUA PARTE 2**

Capítulo 2 PARTE 2/4

Imaginemos un recipiente, como el de la Fig. 2.23, en el que hay 2 compartimientos separados por una membrana. En 1 colocamos NaCl hasta formar una solución de NaCl 0,9 g% y en 2 hasta formar una de NaCl 0,45%. Démosle, ahora, una característica muy peculiar a la membrana: es IMPERMEABLE AL SOLUTO, pero PERMEABLE AL AGUA. A pesar de que hay un gradiente de concentración para el Na⁺ y el Cl⁻ de 1 hacia 2, como, para estos iones, la permeabilidad difusional (P_d) es cero:

$$J_{12} = P_d \cdot A \cdot (C_1 - C_2) = 0 \quad J_{21} = P_d \cdot A \cdot (C_1 - C_2) = 0$$

Sin embargo, hay un **gradiente de concentración de agua**, ya que, como vimos, siendo la OSMOLARIDAD en 1 mayor que la osmolaridad en 2, la concentración de agua en 2 es mayor que la concentración de agua en 1 y habrá pasaje agua de 2 hacia 1. Esto determinará un FLUJO DE AGUA o FLUJO OSMOTICO que irá de 2 hacia 1. Calculando la osmolaridad en cada lado, veremos con más claridad la diferencia de concentración de agua:

	COMPARTIMIENTO 1	COMPARTIMIENTO 2
Concentración	0,9 g/ 100 ml	0,45 g/ 100 ml
Molaridad	160 mmol/L	77 mmol/L
Coef. g	0,928	0,9450
Osmolaridad	285,4 mOsm/L	144,4 mosm/L

El FLUJO OSMOTICO es un flujo de volumen, como en la filtración, de modo que se puede simbolizar como:

$$J_v = \text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$$

También se puede transformar en un flujo de moléculas de agua:

$$J_v / \bar{V} = J_{\text{agua}} = \text{mol} \cdot \text{s}^{-1}$$

- Relación entre flujo osmótico y su fuerza impulsora.

Experimentalmente, usando un dispositivo como el de la Fig. 2.23. se puede determinar que el flujo osmótico tiene una relación con el

INDICE – Parte 2	Pág.
- Relación entre flujo osmótico y su fuerza impulsora.	1
- Flujo osmótico como función de la presión osmótica	4
- Membranas permeables, semipermeables e impermeables: coeficiente de reflexión σ de Staverman	6
- Consecuencias del flujo osmótico	7
- Flujo de soluto por arrastre	11
- Movimiento de iones por fuerzas eléctricas	12
- Formas en que un potencial de difusión puede mantenerse	18
- Ecuación de Nernst	21

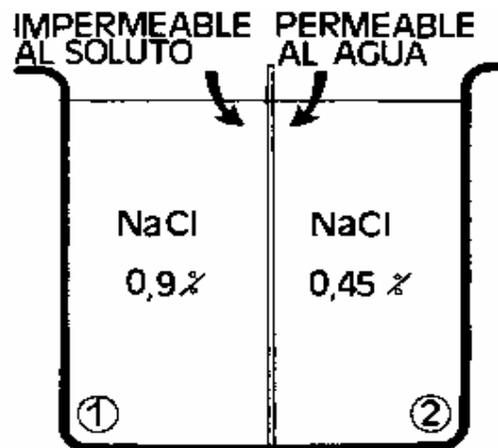


FIG. 2.23 OSMOSIS. LA MANERA MAS SIMPLE DE VISUALIZAR EL FENOMENO DE OSMOSIS ES COLOCAR UNA MEMBRANA PERMEABLE AL AGUA E IMPERMEABLE AL SOLUTO, SEPARANDO 2 COMPARTIMIENTOS DE DISTINTA CONCENTRACION

GRADIENTE OSMOTICO que se puede representar como:

$$J_v = P_{osm} \cdot A \cdot (\text{Osmolaridad}_1 - \text{Osmolaridad}_2)$$

Si colocamos las unidades de área y flujo habituales y la osmolaridad en Osm/cm³, el COEFICIENTE DE PERMEABILIDAD OSMOTICA quedará expresado en:

$$P_{osm} = \frac{J_v}{A \cdot \text{Osmolaridad}} = \frac{\text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}}{\text{cm}^2 \cdot \text{Osm} \cdot \text{cm}^{-3}} = \text{cm}^4 \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{Osm}^{-1}$$

En P_{osm} está incluido, como en los casos anteriores. el espesor de la membrana.

El concepto del coeficiente de permeabilidad osmótica puede ser más claramente entendido si en vez de medir el flujo de agua en cm³/s, se lo mide en moles de agua por segundo. En ese caso. el coeficiente de permeabilidad al agua, por gradiente osmótico, toma la denominación de P_{agua}.

Para ello:

$$P_{agua} = \frac{J_v}{V \cdot A \cdot \text{Osmolaridad}} = \frac{\text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}}{(\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}) \cdot (\text{cm}^2) \cdot (\text{mol} \cdot \text{cm}^{-3})} =$$

$$P_{agua} = \text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$$

En este caso, se ha reemplazado la osmolaridad por mol . cm⁻³, que, como se sabe, son interconvertibles de acuerdo a la fórmula:

$$\text{Osm} = \text{mol/L} \cdot v \cdot g$$

Entonces:

$$P_{agua} = \text{cm} \cdot \text{s}^{-1} = \text{VELOCIDAD}$$

Este coeficiente representa la velocidad con que pasan las moléculas de agua a través de de una membrana, a favor de un gradiente osmótico. La Tabla 2.III reproduce el coeficiente de permeabilidad osmótica encontrado en una serie de epitelios.

TABLA 2.III	
COEFICIENTE DE PERMEABILIDAD OSMOTICA DE ALGUNOS EPITELIOS	
	Pagua (cm/s)
TUBULO PROXIMA (RATA)	0,231
TUBULO COLECTOR (RATA)	0,038
MUCOSA GASTRICA (PERRO)	0,069
INTESTINO (RATA)	0,011
PIEL (SAPO)	0,002

- La PRESION OSMOTICA como fuerza impulsora.

Hasta aquí no parece haber diferencia apreciable entre difusión y ósmosis. En ambos casos, hay una diferencia de concentración de agua o de solutos y esa parece ser la fuerza impulsora. Pero, en la ósmosis, igual que en la filtración, no puede haber, simultáneamente, dos flujos unidireccionales en sentidos opuestos: es un flujo viscoso o fujo de volumen, a traves de un canal. Desde ese punto de vista, se asemeja más a la filtración que a la difusión.

Veamos qué pasa si, como en el recipiente de la Fig. 2.24, cerramos con un pistón el compartimiento 1 y hacemos una presión P hacia abajo. Para un determinado valor de presión, el flujo osmótico, que debería ocurrir, con la diferencia de osmolaridad del ejemplo de la Fig. 2.23, de 2 hacia 1, no aparecerá ¿Qué quiere decir eso? Que, de alguna manera, la diferencia de concentración osmolar entre 1 y 2 estaba creando una DIFERENCIA DE PRESION hidrostática, que podría movilizar agua entre 2 y 1 . Entonces, cuando por efecto de la presión P en el pistón, el flujo es:

$$J_v = 0 \text{ y } P, \text{ la Presión es ahora } P = \Pi = \text{PRESION OSMOTICA}$$

El valor de Π se puede calcular, de acuerdo a la Ley de vant' Hoff como:

$$\Pi = R \cdot T \cdot \text{Osmolaridad}$$

Donde:

R es la constante universal de los gases y cuyo valor es de 0,082 L. atm/ mol . °K. = 82 cm³ . atm/ mol . °K

T es la temperatura absoluta en °K (grados kelvin)

Osmolaridad es mol/ cm³ . v . g

- Flujo osmótico como función de la presión osmótica

El flujo de volumen que por efecto de un gradiente osmótico aparece a través de una membrana, se puede escribir como:

$$J_v = L_p \cdot A \cdot \Delta \Pi$$

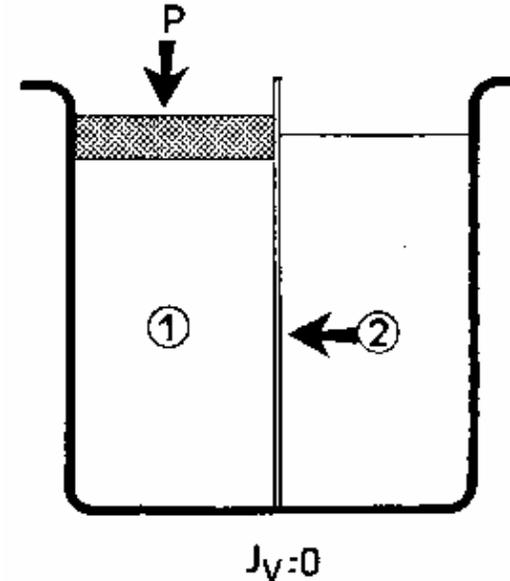


fig. 2.24 EL FLUJO DE AGUA DEBIDO A UNA DIFERENCIA DE CONCENTRACION OSMOLAR PUEDE SER IMPEDIDO POR LA APLICACION DE UNA PRESION (P) , POR LO QUE EL FLUJO OSMOTICO PUEDE SER CONSIDERADO DEBIDO A UNA PRESION, LA PRESION OSMOTICA

EN ESTE MOMENTO USTED DEBE RESOLVER EL PROBLEMA 2, CON SUS 2 PARTES, PLANTEADO AL FINAL DEL CAPITULO

donde reaparece el coeficiente L_p que usamos en filtración, ya que aquí estamos usando como fuerza impulsora una **presión**, la presión osmótica Π .

Entonces, hablando siempre en términos de presión osmótica:

$$J_v = L_p \cdot A \cdot R \cdot T \cdot \Delta \text{Osmolaridad}$$

y también

$$J_{\text{agua}} = \frac{J_v}{V} = \frac{L_p \cdot A \cdot R \cdot T \cdot \Delta \text{Osmolaridad}}{V}$$

De donde se puede deducir un coeficiente idéntico a aquél que llamamos **coeficiente de permeabilidad al agua**, P_{agua} , pero que aquí se llama P_f (por filtración)

$$P_f = \frac{L_p \cdot R \cdot T}{V} = \frac{J_{\text{agua}}}{A \cdot \Delta \text{Osmolaridad}} = \text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$$

Aunque pareciera innecesario dar dos nombres (P_{agua} y P_f) a dos coeficientes similares, debe mantenerse esta nomenclatura, ya que esta manera se puede saber cómo y usando qué expresión de la fuerza impulsora se obtuvo el coeficiente.

Como se ve, por dos caminos diferentes, la osmolaridad y la presión osmótica, hemos llegado a un mismo punto: la membrana opone, para el pasaje de un volumen a través de sus poros, una restricción, que se aprecia como la velocidad con que pasan las moléculas.

- **Membranas permeables, semipermeables e impermeables: coeficiente de reflexión σ de Staverman**

Al comenzar a hablar de OSMOSIS se estableció que se trataba de un fenómeno que ocurría cuando se colocaban dos soluciones, de distinta concentración, separadas por una membrana PERMEABLE al agua e IMPERMEABLE al soluto. Esta condición la colocaríamos dentro lo que, clásicamente, se define como una **membrana semipermeable**.

Π y $\Delta\Pi$

Se habrá notado que en el texto se usa la letra griega Π (Pi) para señalar la presión osmótica de una solución y, al mismo tiempo, se usa ΔP para indicar la diferencia entre dos soluciones. En realidad, no hay ninguna posibilidad de que exista una presión osmótica Π en una solución única. Lo que ocurre es que cuando se habla de Π se quiere indicar la presión osmótica de una solución con respecto al agua pura. En los sistemas biológicos lo habitual es que los flujos osmóticos se establezcan entre dos soluciones de distinta osmolaridad por eso los flujos son proporcionales a $\Delta\Pi$. Por su parte, si bien la osmolaridad indica la concentración osmolar de una solución, el flujo de agua es proporcional a la diferencia de concentración osmolar de allí el uso de Δosm

Sin embargo, es difícil encontrar una membrana que sea permeable al agua e impermeable a TODOS los solutos. Puede que sea impermeable al cloruro y al sodio, pero, ¿qué pasaría si la diferencia de osmolaridad la creamos con urea, por ejemplo? Si la membrana es TAN permable al agua como a la urea, pues simplemente no tendríamos oportunidad o tiempo de ver el flujo osmótico, ya que rápidamente se disiparía el gradiente de concentración de urea. Se diría que la membrana es permeable.

Podríamos, si seguimos con este razonamiento, hacer hasta el infinito, toda una gradación de membranas. Lo cierto es que la ecuación:

$$\Pi = R \cdot T \cdot \text{Osmolaridad}$$

sólo es válida para una membrana en los que los SOLUTOS son IMPERMEABLES. Si hay alguna permeabilidad al soluto, por mínima que ésta sea, se encontrará un valor de presión osmótica MENOR al que calculamos por esta ecuación.

Podemos intentar corregir esta desviación con respecto a lo esperado, introduciendo un coeficiente:

$$\Pi_{\text{ef}} = R \cdot T \cdot \sigma \cdot \text{Osmolaridad}$$

donde σ es conocido como COEFICIENTE DE REFLEXION o de Staverman y Π_{ef} es la PRESION OSMOTICA EFECTIVA ¿Por qué de "reflexión"? Porque este coeficiente está en relación con la fracción de las moléculas del soluto que, en su movimiento dentro de un compartimiento (Fig. 2.25), chocan contra la membrana, no la atraviesan y se reflejan hacia el mismo compartimiento. Si la reflexión es total, la membrana es impermeable a ese soluto y σ vale 1. Si la membrana es totalmente permeable a ese soluto y σ vale 0.

La consecuencia directa de una coeficiente de reflexión que tenga un valor inferior a $\sigma = 1$ será una disminución de la presión osmótica efectiva, por lo σ se puede calcular como:

$$\sigma = \frac{\Pi_{\text{real}}}{\Pi_{\text{calculada}}}$$

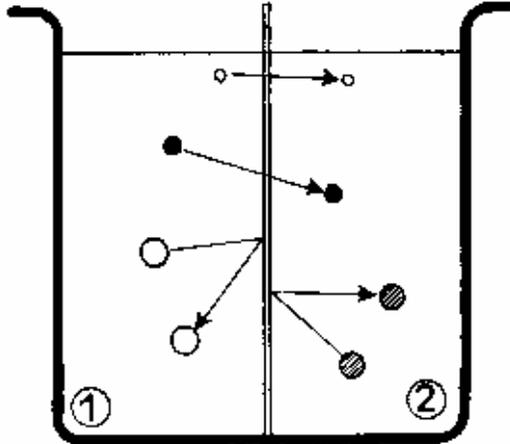


FIG. 2.25 EL COEFICIENTE DE STAVERMAN ESTABLECE SI LAS MOLECULAS SE REFLEJAN O NO EN LA MEMBRANA. LAS IMPERMEABLES TENDRAN UN COEFICIENTE DE 1 Y LAS TOTALMENTE PERMEABLES DE 0

donde:

Π_{real} es la presión osmótica que se **mide**, que se determina prácticamente en una determinada membrana.

$\Pi_{\text{calculada}}$ es la presión osmótica que se **estima** por la ecuación de van't Hoff

Por la extensión, se puede definir σ como:

$$\sigma = \frac{\text{OSMOLARIDAD}_{\text{real}}}{\text{OSMOLARIDAD}_{\text{calculada}}}$$

En la medida en que la presión y la osmolaridad se ven afectados por este coeficiente, el FLUJO OSMOTICO también lo estará

Entonces, el flujo de volumen por gradiente osmótico, puede ser determinado por:

$$J_v = P_{\text{osm}} \cdot A \cdot \sigma \cdot R \cdot T \cdot \Delta \text{Osmolaridad}$$

- Valores de la presión osmótica.

El valor, en atmósferas por ejemplo, de la presión osmótica que aparece entre las dos caras de una membrana, como en la Fig. 2.23, se puede calcular, fácilmente, reemplazando en la ecuación. Si trabajamos a 20 °C (293 °K):

$$\Delta \Pi = R \cdot T \cdot \sigma \cdot (\text{Osm}_1 - \text{Osm}_2)$$

$$\Delta \Pi = \frac{0.082 \text{ L} \cdot \text{atm}}{\text{mol} \cdot \text{°K}} \cdot 283 \text{ °K} \cdot (0,285 \text{ mol/L} - 0,144 \text{ mol/L})$$

$$\Delta \Pi = 3,295 \text{ atmósferas.}$$

Este es un valor enorme, si se lo compara, por ejemplo, con el valor de la presión arterial en el hombre. Para ver esto se hace necesario hacer algunas conversiones de unidades (ver Nota Aparte: UNIDADES DE PRESION), pero podemos decir que la PRESION en la AORTA, que es de 100 mm Hg (milímetros de mercurio), equivale a la presión osmótica que desarrolla una diferencia de osmolaridad de 5,5 mosm/L

UNIDADES DE PRESION

La presión (P) es la fuerza por unidad de superficie (P = fuerza/área) y no hay ningún problema para entender su significado, sobre todo si se entiende que es una propiedad intensiva: a 10 metros debajo de la superficie del mar hay la misma presión en 1 centímetro cuadrado que en 1 metro cuadrado. El problema surge cuando se le quiere dar unidades. La más directa es aquella con la fuerza en Newton (N = kg . m . s-2) y la superficie en m2 y a que sido incorporada al Sistema Internacional (SI) con el nombre de

Pascal (Pa = 1 N . m-2)

Sin embargo, en la práctica se ha impuesto, en especial en medicina, las medidas en milímetros de mercurio (mm Hg), que provienen del uso de los manómetros de mercurio para medir la presión arterial. Con estos manómetros de mercurio la presión atmosférica, a nivel del mar, es de 760 mm Hg y equivale a 1 atmósfera (atm). La presión arterial del hombre es de alrededor de 100 mm Hg ó 100 / 760 = 0,131 atm. También, 1 atm equivale a 101325 Pa y 1 mm Hg es igual 133 Pa, por lo que la presión arterial de 100 mm Hg sería igual a 13300 Pa. Como es unidad muy grande, se ha adoptado el kilopascal (kPa) y así 1 mm Hg sería igual a 0,133 kPa. Ahora, pese al SI, decirle en este momento a un hipertenso que su presión sistólica es de 24 kPa (180 mm Hg) sería incomprensible y por un buen tiempo se seguirán usando los milímetros de mercurio.

La presión venosa se mide con manómetros de agua y como el agua es 13,6 menos densa que el mercurio, si en paciente se encuentra una presión venosa de 10 cm de agua, eso sería 10/13,6 = 0,74 cm de Hg, lo que sería difícil de observar en un manómetro de mercurio. Una medida de presión muy común es la los cauchos de los automóviles. Habitualmente se dice es de "30 libras" . En realidad son "30 libras por pulgada cuadrada", lo que equivale ~1 atm o a ~ 101 kPa. Sería, por los momentos, peligroso acercarse a una estación de servicio y pedir que inflen un caucho a "101"

La presión osmótica es, por lo tanto, una fuerza impulsora poderosísima que determina el flujo de volúmenes muy importantes de agua desde, por ejemplo, el intersticio al interior de los capilares, desde la luz del túbulo colector del riñón al capilar peritubular, desde la luz del intestino a la sangre, etc.

- Consecuencias del flujo osmótico

Lo que ocurre, en cada uno de los compartimientos, cuando se establece un flujo osmótico, dependerá, en gran medida, de los VOLUMENES que tengan cada uno de los compartimientos. Se puede dar el caso de dos compartimientos de volúmenes similares, como en los ejemplos de la Fig. 2.23 o, por el contrario, que uno de los compartimientos tenga un volumen que sea infinitamente más grande que el otro. En este último caso, sería como la célula en el mar o la situación de UN glóbulo rojo en el plasma.

a) Los compartimientos tienen volúmenes similares.

Cuando se establece un flujo osmótico entre dos compartimientos de volúmenes similares, el agua que pasa de uno a otro determinará que el volumen de uno de los compartimientos aumente y su concentración de solutos disminuya, mientras, en el otro compartimiento, el volumen disminuye y la concentración aumenta (Fig. 2.26). La evolución en el tiempo del volumen del compartimiento 1, el que recibe el agua, está mostrada en la Fig. 2.27. Si se espera un tiempo suficiente, se llegará a una condición en la que se han igualado, entre ambos lados, la osmolaridad y, como consecuencia, la concentración de agua y la presión osmótica.

Aceptando que se movió sólo agua, se puede calcular, como se hizo con difusión, la CONCENTRACION DE EQUILIBRIO. La concentración final sería la misma que se alcanzaría si se quitara la membrana y se mezclaran las soluciones. En ese caso, siguiendo con el ejemplo de la Fig. 2.23, la solución 1, ANTES de que el agua comience a moverse de 2 hacia 1, tiene un volumen de 1 litro y una osmolaridad C_1 de 285 mOsm/L y la solución 2, un volumen de de 1 litro y una osmolaridad C_2 de 144 mOsm/L, tendremos:

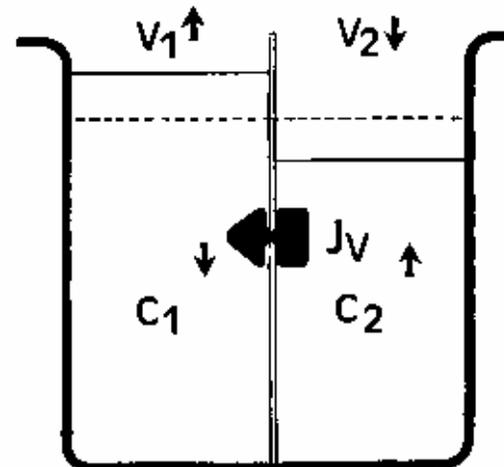


FIG. 2.26 FLUJO OSMOTICO CUANDO LOS 2 COMPARTIMIENTOS TIENEN IGUAL VOLUMEN PERO $C_1 > C_2$ EL FLUJO DE VOLUMEN DE 2 HACIA 1 DETERMINA QUE EL VOLUMEN 1 AUMENTE Y LA CONCENTRACION EN 1 DISMINUTA

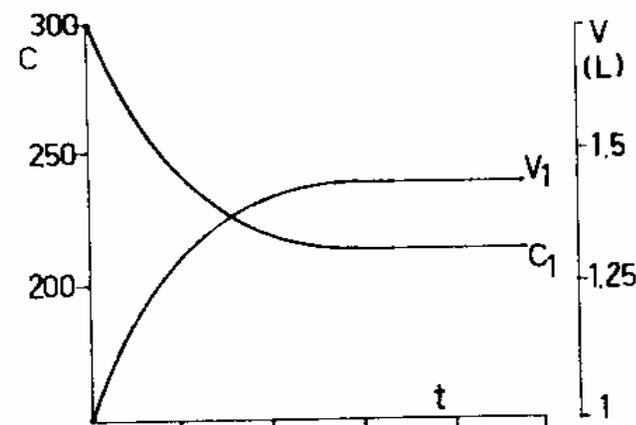


FIG. 2.27 EN LAS CONDICIONES DE LA FIG. 2.26 LA CONCENTRACION EN 1 DISMINUYE EN EL TIEMPO SIGUIENDO UNA FUNCION EXPONENCIAL HASTA LLEGAR AL EQUILIBRIO DONDE $C_1 = C_2$. EL VOLUMEN 1 AUMENTA SIGUIENDO UNA CURVA SIMILAR

$$C_f = \frac{MASA_1 + MASA_2}{V_1 + V_2} = \frac{(285 \text{ mosm/L} \cdot 1 \text{ L}) + (144 \text{ mOsm/L} \cdot 1 \text{ L})}{2 \text{ litros}}$$

$$C_f = 214.5 \text{ mOsm/L} \approx 215 \text{ mOsm/L}$$

Esta caída de la osmolaridad del compartimiento 1, desde 285 mOsm/L a 215 mosm/L se debió a la llegada de un volumen de agua desde el compartimiento 2. Puede preguntarse: ¿cuál es el volumen de agua que ha entrado? Para calcular eso tomemos, por ejemplo, solamente el compartimiento 1. La MASA INICIAL (m_i) de soluto, que había en ese compartimiento antes del flujo osmótico será IGUAL a la MASA FINAL (m_f) que habrá en ese compartimiento 1, luego que haya ocurrido el flujo osmótico y se hayan equilibrado las concentraciones, suponiendo que membrana sólo dejó pasar agua.

De ese modo, para el compartimiento 1:

$$m_i = m_f$$

Como: MASA = CONCENTRACION . VOLUMEN

$$C_i \cdot V_i = C_f \cdot V_f$$

En el ejemplo que estamos poniendo:

$$C_i = 285 \text{ mOsm/L} \text{ y } C_f = 215 \text{ mOsm/L}$$

Entonces:

$$V_f = \frac{C_i \cdot V_i}{C_f} = \frac{285 \text{ mOsm/L} \cdot 1 \text{ L}}{214,5 \text{ mOsm/L}} = 1,328 \text{ L}$$

Como el volumen inicial en el compartimiento 1 era de 1 litro, quiere decir que ha entrado, hasta llegar al equilibrio, 0,238 litros desde el compartimiento 2. Se puede hacer, si se quiere, la siguiente comprobación: si la masa en el compartimiento 2 ha permanecido constante. dividiendo la masa en 2 por el volumen final en 2, nos debe dar la concentración final en 2.

Entonces:

$$\text{MASA INICIAL} = \text{MASA FINAL} = C_i \cdot V_i = C_f \cdot V_f .$$

$$C_f = \frac{144,5 \text{ mOsm/L}}{0,672 \text{ L}} = 215 \text{ mOsm/L}$$

Esto reafirma lo ya enunciado: en el equilibrio, las concentraciones de los dos compartimientos son iguales.

b) El volumen de uno de los compartimientos es infinito con respecto al otro.

Veamos ahora la situación que se presenta en un sistema, como el del plasma humano, con 295 mOsm/kg, donde hay suspendidos glóbulos rojos. Estas son células que, dado que hace un cierto tiempo que están en ese plasma, tienen una osmolalidad intracelular de, también, 295 mOsm/kg. Tomemos ahora una pequeña cantidad de estos glóbulos y coloquemosla en el plasma de OTRA persona. Si este otro plasma tiene, por ejemplo, una osmolalidad de 340 mOsm/kg, el volumen de cada uno de los glóbulos disminuirá, ya que la concentración de agua es mayor dentro del glóbulo que afuera. Se establecerá un flujo osmótico. Como el volumen de los glóbulos que hemos colocado es muy pequeño, comparado con el volumen de plasma, la salida de agua de los glóbulos hará que la osmolalidad interna aumente, pero no podremos notar ningún cambio de concentración en el plasma (Fig. 2.28).

En este caso, la concentración que, en equilibrio, se alcance en el interior del glóbulo será igual a la concentración del plasma: 340 mOsm/kg. Si, nuevamente, razonamos que, en el tiempo que duró la experiencia, no hubo movimiento de solutos entre los glóbulos y el plasma, y que lo único que se movió fue agua, podríamos intentar calcular el volumen de UN glóbulo rojo a partir de:

$$C_i \cdot V_i = C_f \cdot V_f$$

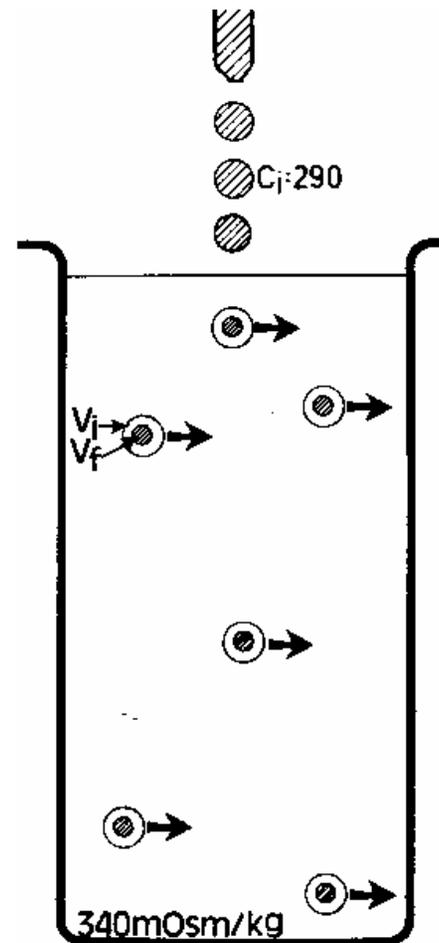


FIG. 2.28 FLUJO OSMOTICO CUANDO UNO DE LOS COMPARTIMIENTOS ES INFINITO CON RESPECTO AL OTRO. UNA PEQUEÑA CANTIDAD DE ERITROCITOS CON UNA OSMOLARIDAD INTRACELULAR DE 290 mOsm/ L ES COLOCADA EN UN VOLUMEN GRANDE DE PLASMA CON UNA OSMOLARIDAD DE 340 mOsm/L . LOS ERITROCITOS DISMINUYEN DE VOLUMEN PERO LA OSMOLARIDAD DEL PLASMA PERMANECE PRACTICAMENTE CONSTANTE

Si el volumen inicial V_i es de 90 micrometros cúbicos ($90 \mu\text{m}^3$), cuando el glóbulo estaba en el plasma de 290 mOsm/kg, el volumen final será de:

$$V_f = \frac{290 \text{ mOsm/Kg} \cdot 90 \mu\text{m}^3}{340 \text{ mOsm/kg}} = 76,7 \mu\text{m}^3$$

En el caso inverso, cuando un glóbulo que estaba en un plasma de 290 mOsm/kg es colocado en un plasma de osmolaridad MENOR, el glóbulo se hincha, aumenta su volumen por entrada de agua. El cálculo del volumen final se puede hacer de la misma manera que para el encogimiento. La variación del volumen del eritrocito en el tiempo, calculada a partir de esta ecuación simple, se puede ver en la Fig. 2.29. Este razonamiento supone, como en el caso de los recipientes de la Fig. 2.26, que la solución que hay dentro del eritrocito es una solución diluida y que los solutos prácticamente no ocupan lugar. Esto no es estrictamente cierto y habría, para ser exactos, que corregir la fórmula, introduciendo lo que se conoce como VOLUMEN OSMOTICAMENTE INACTIVO (ver la Nota Aparte: EL VOLUMEN OSMOTICAMENTE ACTIVO Y OSMOTICAMENTE INACTIVO).

-Soluciones isotónicas e iso-osmóticas.

Una solución será ISOTONICA cuando una célula, sumergida en ella, no cambie su volumen. Eso se debe a que no ha habido un FLUJO NETO DE AGUA desde adentro hacia afuera o desde afuera hacia adentro de la célula. Esto quiere decir que la PRESION OSMOTICA EFECTIVA es la misma adentro que afuera. De allí el nombre de iso-tónica: de igual presión. Para las membranas impermeables a los solutos, con un coeficiente de reflexión de $\sigma = 1$, es fácil demostrar que las soluciones isotónicas tienen la misma osmolaridad que el interior celular: son iso-osmóticas con respecto él. Para las membranas que presentan, para uno o más solutos, un coeficiente de reflexión menor a 1, la solución podrá ser iso-osmotica pero no isotónica.

En Medicina es muy común usar soluciones ISOTONICAS en los casos de intervenciones quirúrgicas, quemaduras, diarreas, vómitos repetidos, etc. para corregir las alteraciones del balance hidroelectrolítico. La solución de NaCl al 0,9%, la de Dextrosa al 5%, tienen una omolaridad cercana a la del plasma humano y por, ello, son iso-osmóticas. También son isotónicas ya que no producen, al ser inyectadas por vía endovenosa, cambios notables en el volumen de los glóbulos rojos u otras células.

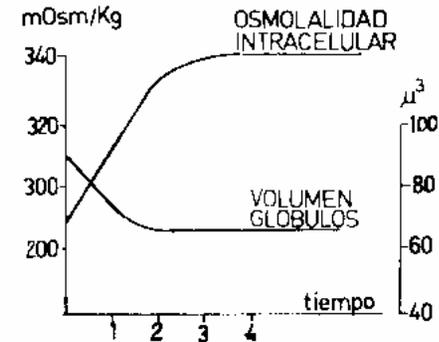


FIG. 2.29 EVOLUCION DEL VOLUMEN Y LA OSMOLALIDAD DE LOS ERITROCITOS EN EL CASO DE LA FIG. 2.29

EL VOLUMEN OSMOTICAMENTE ACTIVO Y EL VOLUMEN OSMOTICAMENTE INACTIVO

El glóbulo rojo NO es una simple bolsa llena de una solución diluida: tiene solutos, como la hemoglobina, que NO participarán en este proceso de aumento o disminución del volumen. Pensemos, hipotéticamente en un glóbulo rojo sometido a soluciones cada vez más hiperosmóticas. Si el volumen de sólidos en su interior fuera cero, llegaría un momento, de acuerdo a $C_1 \cdot V_1 = C_2 \cdot V_2$, en que V_2 , el volumen final, sería cero: el glóbulo rojo desaparecería. Como esto no es cierto, la ecuación a usar es:

$$(V_1 - b) \cdot C_1 = (V_2 - b) \cdot C_2$$

donde b es el volumen a que quedaría reducida la célula cuando es sometida a la acción de una solución infinitamente hiperosmótica y se llama VOLUMEN OSMOTICAMENTE INACTIVO. El término $(V - b)$ recibe, a su vez, el nombre de VOLUMEN OSMOTICAMENTE ACTIVO, el que realmente participa en los cambios de volumen. ¿Cuánto vale b ? Depende de las células, pero se lo estima, para un glóbulo rojo, en alrededor de un 20% del volumen total. El volumen final de un glóbulo rojo sumergido en una solución de 340 mOsm/kg será, entonces, de:

$$V_1 = 90 \mu\text{m}^3 \quad b = 90 \cdot 0,2 = 18 \mu\text{m}^3;$$

$$V - b = 72 \mu\text{m}^3 \text{ y}$$

$$(V_2 - b) = 290 \text{ mOsm/kg} \cdot 72 \mu\text{m}^3 / 340 \text{ mOsm/L}$$

$$61,4 \mu\text{m}^3, \text{ de donde}$$

$$V_2 = 61,4 + 18 = 79,4 \mu\text{m}^3$$

El volumen final del eritrocito, teniendo en cuenta el volumen osmóticamente inactivo, será de 79,4 micrometros cúbicos, en vez de 76,7 que es lo que calculamos antes.

Un caso diferente sería el de una solución iso-osmótica de UREA. Como su peso molecular es de 60 g/mol, para preparar una solución de urea de 300 mOsm/L se deben pesar 16 g de urea y disolverlos para formar 1 litro de solución. Si se mide el descenso crioscópico de esta solución, en un osmómetro, se encontrará que es de $-0,539\text{ }^{\circ}\text{C}$, lo que confirma que es una solución iso-osmótica con respecto al plasma humano. Sin embargo, si se toman glóbulos rojos y se los coloca en esta solución, hay un aumento rápido del volumen globular, llegando a la ruptura de la membrana .

La explicación de este fenómeno es bastante sencilla: el coeficiente de reflexión de la urea en los eritrocitos es de alrededor de $\sigma = 0,20$. Por lo tanto, si bien la OSMOLARIDAD CALCULADA es 300 mOsm/L, la OSMOLARIDAD REAL (ver p. 86) es de tan sólo 60 mOsm/L y el agua tiende a entrar en los glóbulos. En este caso de podemos decir que la solución de urea de 16 g/L es iso-osmótica, pero NO isotónica.

En Medicina se usan, por lo general, soluciones para inyectar por vía endovenosa que están constituidas, en su mayor parte, por glucosa y NaCl. Como ambos generan partículas con un coeficiente reflexión, en las membranas celulares, de $\sigma = 1$, o muy cercano a él, se puede aceptar el uso, en la jerga médica, de isotónico como sinónimo de ison-osmótico. Sin embargo, como se vió, esto no siempre es válido y se debe estar muy alerta. Las sales de KCl. CaCl₂. etc, se usan casi siempre en concentraciones bajas, de modo que influyen poco en la osmolaridad total de la solución, pero su σ puede ser menor de 1

- FLUJO DE SOLUTO POR ARASTRE: una consecuencia posible del flujo osmótico.

El FLUJO OSMOTICO es, como se dijo, un flujo viscoso a través de poros. Ahora bien: ¿qué tamaño, qué radio, tienen esos poros? La pregunta es muy importante, ya que de ello dependerá qué es lo que pasa a través de esos poros.

Imaginemos el poro o canal de un CAPILAR (Fig. 2.30). Su radio es de alrededor de 70 Amstrong (Å) (7 nm) y por él pasa agua, Na⁺, glucosa, etc. pero no proteínas y glóbulos. ¿Qué sustancias, en consecuencia son capaces de ejercer una presión osmótica efectiva entre intravascular y el intersticial? Obviamente, SOLO las proteínas plasmáticas, lo que que determinaría un movimiento de agua hacia el intravascular.

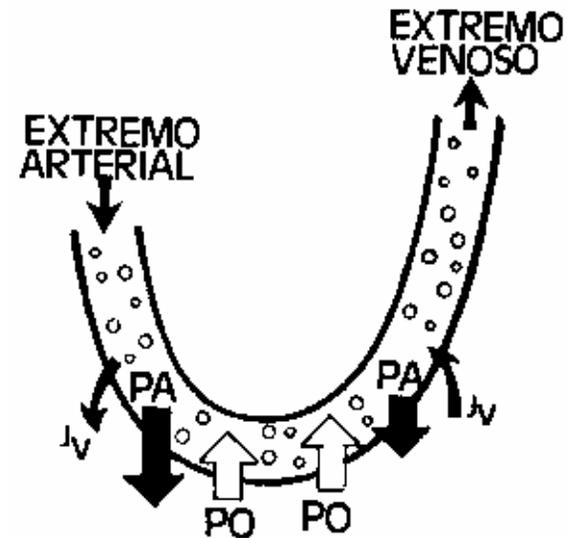


FIG. 2.30 EN UN CAPILAR, LA PRESION EN EXTREMO ARTERIAL (PA) ES MAYOR QUE LA PRESION OISMOTICA (PO) DEBIDA A LAS SUSTANCIAS NO DI FUSIBLES. HAY UN FLUJO (Jv) HACIA EL INTERSTICIO. EN EL EXTREMO VENOSO LA PRESION ARTERIAL ES MENOR Y LA PRESION OSMOTICA ES IGUAL (O AUMENTA LIGERAMENTE) Y ES Jv ES AHORA HACIA EL INTERIOR DEL CAPILAR

Esto ocurre, realmente, en el extremo venoso de los capilares donde la presión hidrostática capilar es muy baja. El líquido que pasa por esos poros estará formado por agua y por todos los solutos permeables. En el extremo arterial, la presión hidrostática capilar es más alta, el agua y los solutos permeables pasan al intersticio por filtración. Este ejemplo nos permite escribir una ecuación para el flujo a través de un canal:

$$J_{\text{volumen}} = J_{\text{agua}} \cdot \bar{V}_{\text{agua}} + J_{\text{soluto}} \cdot \bar{V}_{\text{soluto}}$$

Donde J_{soluto} es el flujo de soluto que está acompañando al agua (J_{agua}) en su pasaje por el poro y \bar{V} es el volumen molar parcial del agua.

¿Qué pasa si, por alguna razón, aumenta el FLUJO DE VOLUMEN? Aumentará el flujo de agua y también el flujo de soluto. Se dice, entonces, que el soluto ha sido **ARRASTRADO** por el agua. Habrá un aumento del flujo de solutos debido al movimiento del solvente, que se conoce con el nombre de **FLUJO POR ARRASTRE** (en inglés: solvent drag).

Pongamos ahora, como contraparte, un poro de 2 Å. Por él pasará solamente el agua, que tiene un radio de 1,5 Å. Las otras partículas, por su radio o por su carga, no pasan por ese poro. (Fig. 2.31). Como se comprenderá, el flujo de soluto por arrastre será tanto **MAYOR** cuanto **MENOR** sea el coeficiente de reflexión. En una membrana de poros pequeños se "reflejan" más partículas que en una membrana de poros grandes.

4) Movimiento de iones por fuerzas eléctricas

Para que haya un flujo neto por difusión tiene que haber una diferencia de concentración y no interesara, en ese caso, si el soluto es un electrolito, que se disocia en iones, o un no-electrolito. Un caso diferente es cuando, por alguna razón, entre los dos compartimientos hay una **DIFERENCIA DE POTENCIAL ELECTRICO**. Como se comprende, éste no tendrá efecto sobre el movimiento de un no-electrolito, que no tiene carga neta, pero influirá enormemente sobre los iones. De este modo, el potencial eléctrico se convierte en un nuevo tipo de **FUERZA IMPULSORA**.

Veamos el recipiente de la Fig. 2.32. Si la concentración de NaCl, a ambos lados, es igual, los flujos unidireccionales serán iguales y el flujo neto

$$\mu_1 - \mu_2 = 0$$

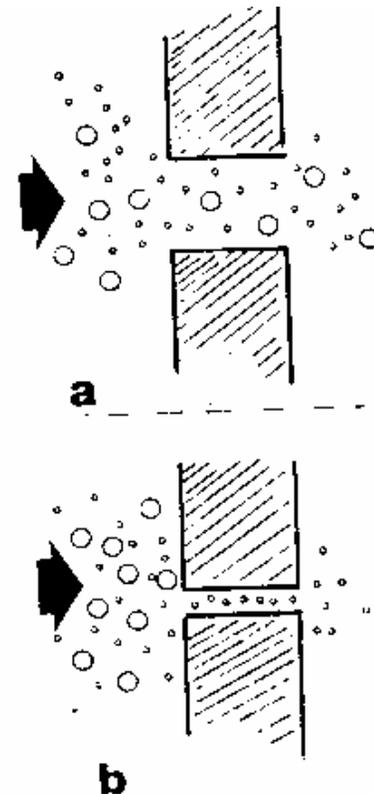


FIG. 2.31 FLUJO POR ARRASTRE. a) EN UN PORO DE GRANDES DIMENSIONES, EL AUMENTO DEL FLUJO DE AGUA VA ACOMPAÑADO POR UN AUMENTO DEL FLUJO DE SOLUTOS. b) EN UN PORO PEQUEÑO SOLO PASARA AGUA Y NO HABRA FLUJO POR ARRASTRE O "SOLVENT RAG"

por difusión, igual a cero. Coloquemos, ahora, un par de electrodos unidos a una pila, de modo que el electrodo sumergido en 2 sea (+) y el sumergido en 1 sea (-). Se establecerá un flujo Na^+ de 2 hacia 1 que será mayor que el flujo de Na^+ de 1 hacia 2, lo que hará que el flujo neto sea distinto de cero. Lo contrario ocurre con el Cl^- , para el cual el flujo de 1 hacia 2 será mayor que de 2 hacia 1.

El FLUJO POR FUERZAS ELECTRICAS es, como todos los flujos, un número de moles que pasan en la unidad de tiempo y será proporcional a:

$$J_s = m \cdot A \cdot \frac{\Delta E}{\Delta x}$$

J_s es el flujo de solutos (iones) en $\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}$ que se ocurre por efecto del campo eléctrico.

m (por "movilidad") es la mayor o menor facilidad con que la solución, o la solución y la membrana, dejan pasar los iones.

A es el área

$\Delta E / \Delta x$ es el GRADIENTE de ENERGIA ELECTRICA que hay entre ambos lados de la membrana y es el cociente entre la diferencia de energía ($E_1 - E_2$) y el espesor de la membrana (Δx)

Lo habitual es medir la DIFERENCIA DE POTENCIAL ELECTRICO entre ambos lados y de allí calcular la energía eléctrica.

- Potencial y energía eléctrica: La diferencia de potencial eléctrico se mide en VOLTIOS y se define como el trabajo o energía por unidad de carga.

Así:

$$\Delta V = \frac{\text{Energía}}{\text{Carga}} = \frac{\Delta E}{q} \quad \text{y, por lo tanto: } \Delta E = \Delta V \cdot q$$

si: $V = \text{Volt} = \frac{\text{Joule}}{\text{Coulomb}}$

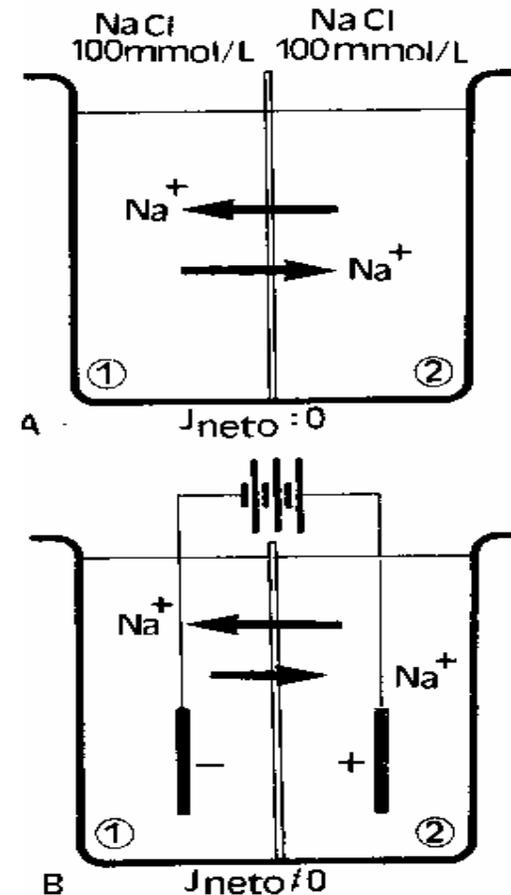


FIG. 2.32 EL FLUJO DE IONES POR GRADIENTE ELECTRICO. A) CUANDO LA CONCENTRACION EN C_1 DE NaCl ES IGUAL A LA CONCENTRACION EN C_2 , LOS FLUJOS UNIDIRECCIONALES SON IGUALES Y EL FLUJO NETO ES IGUAL A CERO. B) DOS ELECTRODOS, CONECTADOS A UNA PILA Y CON EL POLO POSITIVO EN 2, DETERMINAN QUE EL FLUJO DE Na^+ DE 2 HACIA 1 DISMINUYA, POR LO APARECE UN FLUJO NETO DE Na^+

$$E = \frac{\text{Joule}}{\text{Coulomb}} \cdot \text{Coulomb} = \text{Joule}$$

- Carga eléctrica de un mol de iones

La diferencia de potencial eléctrico es una fuerza que impulsa CARGAS ELECTRICAS y si se mueven MOLES de iones es simplemente porque cada ion tiene cargas. Por eso, debemos saber cuántas cargas tiene un mol de iones.

Sabemos que un ion Na⁺ tiene un "defecto" de 1 electrón y por eso es monovalente y positivo. La carga del electrón es:

$$e^- : 1,602 \cdot 10^{-19} \text{ Coulomb}$$

de modo que a UN ion Na⁺ le falta esa cantidad de cargas. Como sabemos que en un MOL de iones Na⁺ hay 6,023 · 10²³ iones, se puede calcular que la CARGA de 1 mol de Na⁺ es

$$1 e^- \dots\dots\dots 1,602 \cdot 10^{-19} \text{ Coulomb}$$

$$6,023 \cdot 10^{23} e^- \dots\dots\dots x = 96488 \text{ Coulomb}$$

Este valor de cargas que, por comodidad, se suele señalar como igual a 96500 Coulomb, se conoce como la CONSTANTE DE FARADAY (F)

$$F = 96500 \text{ Coulomb/mol}$$

El concepto de la Constante de Faraday debe quedar bien claro: es la carga de 1 mol de iones MONOVALENTES, como el Na⁺, el Cl⁻, K⁺, etc. o, si se quiere, la carga de su equivalente.

Si el ion es DIVALENTE o trivalente, la carga, por mol, será diferente: habrá que multiplicar a la constante F por la valencia del ion (z)

Así:

$$q_{\text{ion}} = F \cdot z$$

y, entonces, la energía eléctrica, como fuerza impulsora que mueve iones, será proporcional a:

$$E = V \cdot F \cdot z = \text{Volt} \cdot \text{Faraday} \cdot z$$

CANALES, POROS Y *Xenopus*

Todos sabemos que las células del epitelio del estómago tienen propiedades y cumplen funciones distintas a las del túbulo colector del riñón o las de un músculo. Para las del estómago lo fundamental será segregar HCl, para las del colector cambiar su permeabilidad al agua por efecto de la hormona antidiurética (ADH) y para las musculares, entre otras cosas, abrir un paso para el NaCl ante un estímulo. Hoy sabemos que en los tres casos interviene una **proteína específica** presente en la membrana de cada una de las células. ¿De donde provino esa proteína? Fue sintetizada por la propia célula y de allí que digamos que las células tubulares, por ejemplo, están **genéticamente** preparadas para producir proteínas-canales sensibles a la ADH y las musculares proteínas-canales dependientes de voltaje. Los huevos (ocitos) del *Xenopus laevis* han sido usados desde hace años en los experimentos de genética. Así, si se toma un oocito, se le quita el núcleo y se le inserta uno de una célula de la piel del propio *Xenopus* se desarrollará un renacuajo, lo que permite demostrar que el genoma permanece constante. ¿Y si se inserta, dejando ahora, si se quiere, el núcleo, RNA mensajero de una célula del túbulo proximal de un mamífero, por ejemplo? El aparato de síntesis proteica del oocito de *Xenopus* comenzará a producir, entre otras cosas, proteínas-canales para el agua, característicos del túbulo proximal. Así, la membrana de los oocitos del *Xenopus*, que normalmente es impermeable al agua, se hará permeable. La lista es enorme y los flujos de agua, corrientes de Na⁺, Ca²⁺, algunos modificables por hormonas o estímulos y otros no, comenzarán a aparecer. La pregunta obvia es: ¿Qué es un *Xenopus laevis*? Pues es un anfibio del orden de los anuros, el mismo donde están los sapos y las ranas. Carece de lengua, es originario de África, tiene garras y sus oocitos tienen 1 mm de diámetro. Una hembra puede tener miles de oocitos que los biólogos, genetistas y, ahora los especialistas en membranas, los utilizan en sus experimentos. Deben ser agregados a la lista que figura en la Nota Aparte. "Las ranas en el estudio de la Fisiología" del Cap. 4.

Una lectura obligada para este tema: Aquaporin chip: the archetypal molecular water channel. P. Agre, G. M. Preston. L. Smith. J. S. Jung, S. Raina, C. Moon, VV. B. Guggino y S. Nielsen. Am. J. Physiol. 265, F463-F476, 1993

$$E = \frac{\text{Joule}}{\text{Coulomb}} \cdot \frac{\text{Coulomb}}{\text{Equivalente}} \cdot \frac{\text{Equivalente}}{\text{mol}} = \text{Joule/mol}$$

y será la energía necesaria para mover un mol de iones.

Si, como afirmamos en la pág. 30, una solución 1 Normal (1N) de NaCl, KCl, OHNa, etc., es la que tiene 1 Equivalente-gramo por litro de solución y ésta tiene 1 mol de valencias positivas y 1 mol de valencias negativas, podemos decir que esta solución tiene 96500 Coulomb de cargas positivas y 96500 Coulomb de cargas negativas.

- Flujo por gradiente eléctrico y concentración iónica

Al hablar de un flujo de iones por gradiente eléctrico se señaló que éste era proporcional a:

$$J_s \propto m \cdot A \cdot \Delta E / \Delta x$$

donde ΔE es la diferencia de energía eléctrica que, en última instancia, ARRASTRA a los iones de un compartimiento a otro. La **cantidad** de iones que esa energía arrastre en la unidad de tiempo dependerá, también, de la concentración de iones que haya en el compartimiento **desde donde vienen** los iones. En la Fig. 2.32 los iones Na^+ se moverán de 2 hacia 1 porque 2 es positivo. El flujo de Na^+ dependerá del VOLTAJE y de la CONCENTRACION de Na^+ en el compartimiento 2.

De ese modo se puede escribir la ecuación de FLUJO UNIDIRECCIONAL POR GRADIENTE ELECTRICO como:

$$J_s = m \cdot A \cdot C \cdot \Delta E / \Delta E$$

donde **C** es la concentración en el compartimiento de donde viene el ion. Si $C_1 = C_2$, no hay duda posible.

Reemplazando ΔE por $\Delta E = \Delta V \cdot F \cdot z$ y haciendo $\bar{m} = m / \Delta x$

la ecuación queda:

$$J_s = \bar{m} \cdot A \cdot C \cdot \Delta V \cdot F \cdot z$$

\bar{m} es, como en las ecuaciones anteriores, la restricción que la mem-

brana impone al flujo del ion a través de ella. Es, entonces, similar, en CONCEPTO, a los coeficientes P_d , de permeabilidad difusional y a P_t , de permeabilidad hidráulica y osmótica. Sin embargo, para que el COEFICIENTE de PERMEABILIDAD ELECTRICA quede expresado en $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$ debe introducirse R (constante universal de los gases y T (temperatura en $^{\circ}\text{K}$).

Así:

$$P_e = \bar{m} \cdot R \cdot T$$

donde P_e es el COEFICIENTE DE PERMEABILIDAD ELECTRICICO

$$\text{Reemplazando: } J_s = \frac{P_e}{R \cdot T} \cdot A \cdot C \cdot \Delta V \cdot F \cdot z$$

$$\text{de donde } P_e = \frac{J_s \cdot R \cdot T}{A \cdot C \cdot \Delta V \cdot F \cdot z}$$

Si

$$R = 8,3 \text{ Joule} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot ^{\circ}\text{K}^{-1};$$

$$T = ^{\circ}\text{K}$$

$$\Delta V = \text{Joule/ Coulomb} = \text{Volts}$$

el coeficiente quedará expresado en:

$$P_e = \text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$$

- Las diferencias de potencial eléctrico en las membranas biológicas.

Como se podrá entender, poner un recipiente, como el de la Fig. 2.32, y crear una diferencia de potencial eléctrico con una pila, es sólo una manera didáctica de explicar un flujo iónico. Es una situación que no se puede extrapolar, al menos no directamente, a una célula o a un tejido, a menos que ubiquemos dónde hay allí una PILA o algo que se le parezca. La primera pregunta sería si hay o no diferencias de potencial eléctrico en células y tejidos. La respuesta es **sí**: hay diferencias de potencial eléctrico entre el interior celular y el extracelular y también hay diferencias de potencial eléctrico entre una cara y otra de un epitelio.

Aunque hay muchas excepciones, como regla general se puede decir que el intracelular es NEGATIVO con respecto al extracelular y que el lado mucoso de los epitelios es negativo con respecto al lado seroso, en contacto con la sangre.

Una célula nerviosa, por ejemplo, tiene un potencial intracelular de unos -90 mV (milivoltios) con respecto al extracelular. La luz del túbulo distal del riñón de mamífero tiene un potencial de -60 mV con respecto al intersticio, la luz del estómago tiene un potencial de -60 mV con respecto a la sangre, etc.

La siguiente pregunta a responder, sería: ¿COMO SE ORIGINAN, DE DONDE PROVIENEN, estos potenciales?. Esquemáticamente podemos clasificar a estos potenciales en:

a) Potenciales eléctricos asociados a la actividad de una bomba electrogénica.

b) Potenciales de difusión.

Los primeros se parecen mucho al modelo que mostramos (Fig. 2.32) de una pila que, convirtiendo energía química en eléctrica, logra que se separan, en el espacio, dos polos, uno positivo y otro negativo. Serán tratados cuando hablemos de TRANSPORTE ACTIVO, ya que están vinculados a fuentes de energía ligadas al metabolismo celular.

Los potenciales de difusión, por el contrario, pertenecen a la categoría de los FENOMENOS PASIVOS, ya que están vinculados a las propiedades de las soluciones, a las diferencias de concentración a ambos lados de la membrana y a la permeabilidad de la membrana para determinados iones.

- Potenciales de difusión

En el recipiente de la Fig, 2.33 hay una membrana que separa dos soluciones de KCl. En 1 la concentración de KCl es de 100 mmol/L y en 2, la concentración de KCl es de 50 mmol/L. Habrá un gradiente de concentración de K^+ y de Cl^- de 1 hacia 2 y de agua de 2 hacia 1. Para evitarnos tener que estudiar dos fenómenos (difusión y ósmosis) al mismo tiempo, agregamos en el lado 2 una sustancia, como el manitol o la sacarosa, que NO sea permeable en la membrana, hasta que la

osmolaridad a ambos lados sea la misma. En esas condiciones, sólo hay gradiente para el K^+ y el Cl^-

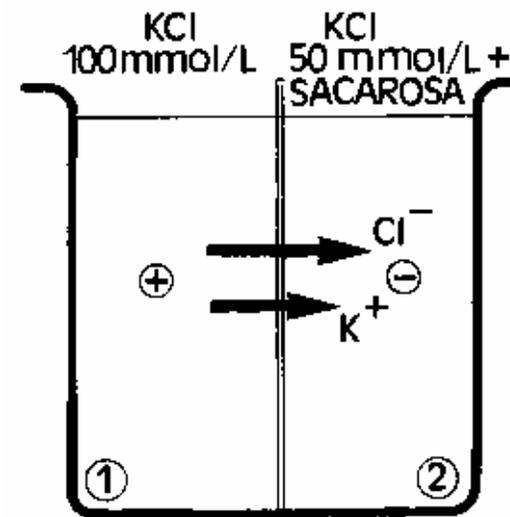


FIG. 2.33 POTENCIAL DE DIFUSION. LA CONCENTRACION DE KCl ES MAYOR EN 1 QUE EN 2, POR QUE APARECE, POR DIFUSION, UN FLUJO NETO DE K^+ Y DE Cl^- DE 1 HACIA 2. COMO LA PERMEABILIDAD DE ESTA MEMBRANA PARA EL Cl^- ES MAYOR QUE LA PERMEABILIDAD AL K^+ , APARECE UNA DIFERENCIA DE POTENCIAL ELECTRICO, CON SIGNO (-) EN 2. NO HAY GRADIENTE OSMOTICO PORQUE LA OSMOLARIDAD EN 1 ES IGUAL A LA OSMOLARIDAD EN 2

Si la membrana que hemos colocado tiene características similares las del glóbulo rojo, de acuerdo a la Tabla 2. II la permeabilidad al K^+ es del orden de $10^{-9} \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ y la del Cl^- está en el orden de los $10^{-4} \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$, por lo que la velocidad con que el Cl^- atraviesa la membrana es mayor que la velocidad con que pasa el K^+ .

En esas condiciones, no podemos decir que el KCl atraviesa la membrana exactamente igual a como lo haría una molécula neutra. El Cl^- , al atravesar la membrana, le ha ganado la delantera, aunque sea mínimamente, al K^+ . Esa mínima ventaja es suficiente para que entre el lado 1 y el lado 2 aparezca una DIFERENCIA DE POTENCIAL ELECTRICO, con el signo negativo en 2 y el positivo en 1. Este potencial eléctrico tiene, a su vez, un efecto inmediato sobre los flujos difusionales de Cl^- y de K^+ . Como el lado 2 se ha hecho negativo, el movimiento de K^+ de 1 hacia 2 tiende a acelerarse, mientras que el movimiento de Cl^- de 1 hacia 2 tiende a frenarse. Así, si por la diferencia en los coeficientes de permeabilidad difusional, los iones K^+ y Cl^- pasaban la membrana a distintas velocidades, ahora, por la aparición de una nueva fuerza impulsora, la ΔV , estos tiende a pasar con velocidades similares.

Este es el origen del POTENCIAL DE DIFUSION: un potencial eléctrico vinculado a la difusión de iones que tienen distinta permeabilidad, a favor de un gradiente de concentración.

- Formas en que un potencial de difusión puede mantenerse

Los potenciales de difusión duran el mismo tiempo que las diferencias de concentración y desaparecen cuando ellas se **disipan**. Si, en un sistema, encontramos un potencial que suponemos es de difusión y éste se mantiene constante, sin decaer o desaparecer con el tiempo, debemos buscar cuál es el mecanismo que está manteniendo las CONCENTRACIONES CONSTANTES.

Analizaremos varias posibilidades:

- a) Uno de los compartimientos tiene un ion no difusible.
- b) A uno de los compartimientos le llega un flujo constante de iones.
- c) Hay un mecanismo de transporte activo que "bombea" los iones que se pierden del compartimiento.

a) Uno de los compartimientos tiene un ion no difusible:

En el modelo de la Fig. 2.33 se colocaron 2 soluciones de KCl y se dijo que la permeabilidad del Cl⁻ era mayor que la permeabilidad del K⁺. Hagamos, ahora, otro modelo (Fig. 2.34), en el que la permeabilidad del anión sea CERO, que no pase la membrana en absoluto. Un caso posible sería el de las proteínas contenidas en el interior celular y que, por el pH a que se encuentran, se comportan como aniones (Pr⁻). Como la solución que las contiene es eléctricamente neutra habrá un número igual de cationes que los acompañan y que, por comodidad, diremos que es K⁺. Del otro lado no hay Pr⁻, pero hay aniones DIFUSIBLES, que pueden atravesar la membrana. A estos aniones, también por comodidad, los representaremos como Cl⁻ y estarán acompañados por un número igual de cationes, que llamaremos K⁺. Hagamos que las concentraciones, a ambos lados, sean:

Lado 1: 150 mmol/L de KCl, disociados en 150 mEq/L de K⁺ y 150 mEq/L de Cl⁻. Volumen: 1 litro.

Lado 2: 150 mmol/L de proteinato de potasio, disociado en 150 mEq/L de Pr⁻ y 150 mEq/L de K⁺. Volumen: 1 litro

Se puede ver que hay una diferencia, un gradiente de concentración para el Cl⁻ de 1 hacia 2, que hay un gradiente de Pr⁻ de 2 hacia 1 y que no hay gradiente para el K⁺. Como la proteína no puede difundir a través de la membrana, el flujo de Cl⁻ determinará la aparición de una diferencia de potencial eléctrico, con signo (-) en 2 y (+) en 1. La diferencia de potencial se convierte en una fuerza impulsora para el K⁺, que ahora tendrá un flujo neto de 1 hacia 2. La diferencia de potencial también será una fuerza que se opone al movimiento del ion Cl⁻.

En la Fig. 2.34 se han representado, con líneas llenas, las FUERZAS QUIMICAS, las vinculadas a los gradientes de concentración. Se ha representado, con líneas punteadas, las FUERZAS ELECTRICAS, las vinculadas a la diferencia de potencial eléctrico. Se puede ver que el Cl⁻ TIENDE a moverse, de 1 hacia 2, por gradiente químico y que también TIENDE a moverse de 2 hacia 1 por gradiente eléctrico. El K⁺, por su parte, tiende a moverse, como se dijo, de 1 hacia 2 por "eléctrico", lo que determinará que su concentración en 2 aumente. Este aumento en la concentración de K⁺ determinará la aparición de un gradiente de concentración, por lo que el K⁺ tenderá, también, a moverse, de 2 hacia 1, por "químico".

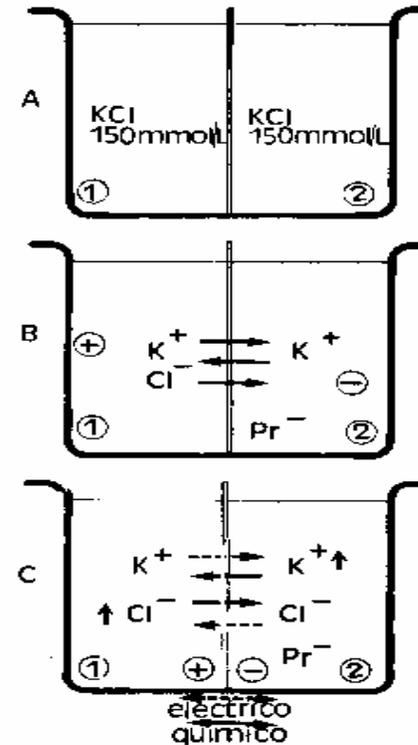


FIG. 2.34 MANTENIMIENTO DE UN POTENCIAL DE DIFUSION CONSTANTE POR EQUILIBRIO DONNAN. A) EN EL COMPARTIMIENTO 1 HAY UNA SOLUCION DE KCl 150 mmo/L Y EN 2 UNA SOLUCION DE KPr DE, TAMBIEN, 150 mmol/L B) COMO EL ION PROTEINATO (Pr⁻) NO DIFUNDE DE A TRAVES DE LA MEMBRANA, LA DIFUSION DE Cl⁻ GENERARA UN POTENCIAL (-) EN 2. C) EL POTENCIAL ELECTRICO DETERMINA UN FLUJO UN FLUJO NETO DE K⁺ DE 1 HACIA 2, POR LO QUE LA CONCENTRACION DE K⁺ AUMENTA EN 2 Y LA DE Cl⁻ DISMINUYE. LOS GRADIENTES DE CONCENTRACION DE K⁺ Y Cl⁻ (QUIMICOS) SON AHORA OPUESTOS AL POTENCIAL ELECTRICO, LLEGANDOSE A UN EQUILIBRIO CUANDO LA FUERZAS ELECTRICAS Y QUIMICAS SON IGUALES PERO OPUESTAS. LAS CONCENTRACIONES DE EQUILIBRIO Y EL POTENCIAL ELECTRICO SE MANTIENEN CONSTANTES IDEFINIDAMENTE..

La pregunta es: ¿no habría posibilidad de que, para estos iones, la ENERGIA relacionada con el gradiente químico, se vea, de alguna manera, EQUILIBRADA con la energía relacionada con el gradiente eléctrico? Así, el FLUJO de Cl⁻ de 1 hacia 2 podría tener un flujo, igual y contrario, de 2 hacia 1. Del mismo modo, el FLUJO NETO de K⁺, que apareció por el gradiente eléctrico, podría desaparecer por un flujo de 2 hacia 1.

- Equilibrio y potencial electroquímico

Para que este EQUILIBRIO ocurra, debe darse una condición en la cual, entre los dos compartimientos, no exista diferencia de POTENCIAL ELECTROQUIMICO. Este es la SUMA del trabajo que se puede hacer por gradiente químico y el trabajo que se puede hacer por gradiente eléctrico.

El trabajo o energía vinculado al **gradiente químico** es

En el compartimiento 1:

$$\mu_1 = RT \ln C_1$$

En el compartimiento 2:

$$\mu_2 = RT \ln C_2$$

donde las concentraciones C₁ y C₂ son las concentraciones de un determinado ion, en cada uno de los compartimientos, LUEGO QUE SE HA LLEGADO AL EQUILIBRIO.

El trabajo o energía vinculado con el **gradiente eléctrico** es (ver p. 95)

$$E_1 = z \cdot F \cdot V_1$$

$$E_2 = z \cdot F \cdot V_2$$

Sí llamamos μ_1 y μ_2 al potencial electroquímico de los compartimientos 1 y 2, respectivamente, éste será:

$$\mu_1 = RT \ln C_1 + z F V_1$$

$$\mu_2 = RT \ln C_2 + z F V_2$$

La DIFERENCIA DE POTENCIAL ELECTROQUIMICO será:

$$\Delta\mu = \mu_1 - \mu_2 = RT \ln \frac{C_1}{C_2} + z F (V_1 - V_2)$$

Si, para que haya equilibrio, no debe haber diferencia de potencial electroquímico, se debe cumplir que:

$$\mu_1 - \mu_2 = 0 \quad \text{y} \quad RT \ln \frac{C_1}{C_2} = -z F (V_1 - V_2)$$

Dicho de otra manera, para que el gradiente de concentración de Cl⁻, en nuestro caso, deje de determinar un flujo neto de 1 hacia 2 **debe haber** una cierta diferencia de potencial eléctrico, que **debe ser** negativo en 2. Su valor debe ser tal que contrarreste, en términos de energía, EXACTAMENTE el valor de la energía debida a la diferencia de concentración del Cl⁻.

- Cálculo del potencial eléctrico de equilibrio: ECUACION DE NERNST.

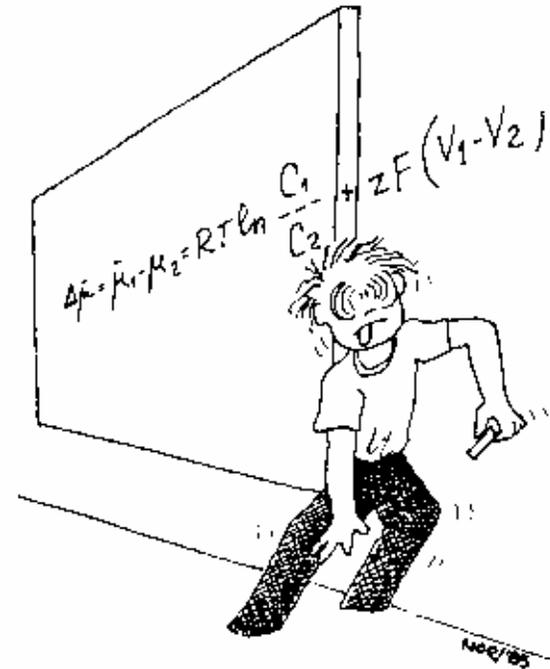
De la ecuación general de EQUILIBRIO anterior, cuando la ENERGIA QUIMICA se iguala con la ENERGIA ELECTRICA, se puede deducir:

$$\Delta V = V_1 - V_2 = \frac{RT}{z F} \ln \frac{C_1}{C_2}$$

y, en el ejemplo:

$$\Delta V = V_1 - V_2 = \frac{RT}{z F} \ln \frac{Cl^-_1}{Cl^-_2}$$

donde ΔV es la diferencia de potencial eléctrico, en voltios, necesaria para mantener las concentraciones de cloruro, en 1 y 2, constantes, pese al gradiente de concentración. Esto no quiere decir que, al aparecer este potencial, la concentración de cloruro en 1 y 2 se mantendrán en el valor original (150 mEq/L en 1 y 0 en 2): para que aparezca este potencial eléctrico tiene que haber pasado de 1 hacia, ALGO de Cl⁻



Las concentraciones a las que estamos haciendo referencia son las que se encuentran cuando han cesado los flujos netos: en el EQUILIBRIO.

- Cálculo de las concentraciones de equilibrio

El potencial eléctrico (negativo en 2) ha movilizadado K⁺ desde 1 hacia 2, por lo que su concentración en 2 ha aumentado y su concentración en 1 ha disminuido. Se puede hacer ahora la otra pregunta: ¿en cuánto debe aumentar la concentración de K⁺ en 2 para que el gradiente eléctrico deje de determinar un flujo de K⁺ de 1 hacia 2? Será, nuevamente, cuando haya equilibrio electroquímico entre los dos compartimientos.

El equilibrio se logra cuando:

$$V_1 - V_2 = \frac{R T}{z F} \ln \frac{K^+_{2}}{K^+_{1}}$$

de donde es puede deducir:

$$\ln \frac{K^+_{2}}{K^+_{1}} = - \frac{(V_1 - V_2) z F}{R T}$$

y también:

$$\frac{K^+_{2}}{K^+_{1}} = e^{- (V_1 - V_2) z F / R T}$$

ESTAS DOS ULTIMAS EXPRESIONES SON FORMAS DE LA ECUACION DE NERNST Y DEBEN SER ENTENDIDAS COMO LO QUE SON: ECUACIONES DE EQUILIBRIO. NOS DICEN QUE POTENCIAL ELECTRICO SE NECESITA PARA EQUILIBRAR UN GRADIENTE DE CONCENTRACION Y, AL MISMO TIEMPO, QUE GRADIENTE DE CONCENTRACION SE NECESITA PARA EQUILIBRAR UN POTENCIAL ELECTRICO.

**FIN DE LA
PARTE 2 DEL CAPITULO 2
CONTINUA PARTE 3**

Capítulo 2 PARTE 3/4

- Relación de Nernst

La diferencia de potencial eléctrico ($V_1 - V_2$) tiene, en el equilibrio, como se vio, un solo y único valor, ya sea que se tomen las concentración de equilibrio del Cl^- o el K^+ . Por lo tanto, se puede escribir:

$$\frac{RT}{zF} \ln \frac{\text{Cl}^-_1}{\text{Cl}^-_2} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{\text{K}^+_2}{\text{K}^+_1} \quad \text{de donde}$$

$$\frac{\text{Cl}^-_1}{\text{Cl}^-_2} = \frac{\text{K}^+_2}{\text{K}^+_1} \quad \text{y} \quad \text{Cl}^-_1 \cdot \text{K}^+_1 = \text{Cl}^-_2 \cdot \text{K}^+_2$$

Esta última es una relación que nos indica que, en el equilibrio el producto de los iones es constante.

- Valores de las concentraciones C_1 y C_2 en la ecuación de Nernst: Si ahora queremos USAR cualquiera de estas ecuaciones para calcular el potencial eléctrico en equilibrio, por ejemplo, nos encontraremos con el inconveniente de que no sabemos cuanto valen C_1 y C_2 , las concentraciones de equilibrio. Sólo sabemos las concentraciones INICIALES, las que habíamos colocado en los compartimientos. Estas eran, en el ejemplo de la Fig. 2.35:

	Compartimiento 1	Compartimiento 2
Cl^- inicial	150 mEq	0
K^+ inicial	150 mEq	150 mEq
Pr-	0	150 mEq
Volumen	1 litro	1 litro

Como muestra la Fig. 2.34d), de 1 hacia 2 pasó una cantidad de Cl^- que llamaremos x. También pasó, de 1 a 2, una cantidad de K^+ que

INDICE – Parte 3	Pág.
- Ecuación de Nernst	1
- Cálculo de la diferencia de potencial eléctrico de equilibrio	3
- Potencial de membrana potencial de equilibrio en células	6
5) TRANSPORTE ACTIVO	9
- La ATPasa, una enzima y un transportador	13
- Modelos para la bomba de Na^+ / K^+	14
- Bombas neutras y bombas electrogénicas	16
La ENDOCITOSIS: una forma de transporte activo.	16
2.4 Los epitelios	17

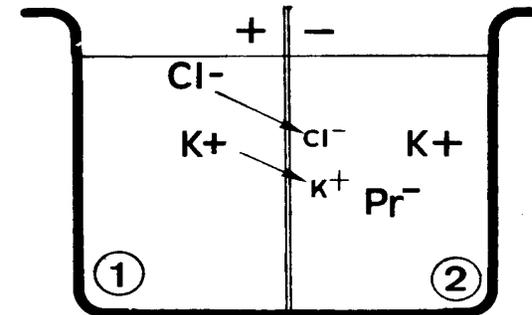


FIG. 2.35 CAMBIO EN LA CONCENTRACION DE LOS IONES DIFUSIBLES Cl^- Y K^+ . POR LA PRESENCIA DE UN ION NO DIFUSIBLE (Pr^-) LA CONCENTRACION DE Cl^- EN 1 DISMINUYE Y EN 2 AUMENTA. POR LA DIFERENCIA DE POTENCIAL ELECTRICO QUE SE CREA, LA CONCENTRACION DE K^+ DISMINUYE EN 1 Y AUMENTA EN 2

será igual a x. Por lo tanto, la cantidad que queda, en cada compartimiento será:

	1	2
Cl ⁻ _{eq}	Cl ⁻ _{inicial} - x	x
K ⁺ _{eq}	K ⁺ _{inicial} - x	K ⁺ _{inicial} + x

Reemplazando en la relación de Nernst:

$$\frac{Cl^-_1}{Cl^-_2} = \frac{K^+_2}{K^+_1}$$

$$\frac{(Cl^-_{inicial})_1 - x}{x} = \frac{(K^+_{inicial})_2 + x}{(K^+_{inicial})_1 - x}$$

donde se deduce que:

$$x = \frac{(Cl^-_{inicial})_1 \cdot (K^+_{inicial})_1}{2 \cdot (K^+_{inicial})_1 + (Cl^-_{inicial})_1}$$

reemplazando en nuestro caso:

$$x = \frac{150 \cdot 150}{2 \cdot 160 + 150} = 50 \text{ mEq}$$

lo que decir que en el EN EL EQUILIBRIO:

	1	2
Cl ⁻ _{eq}	100 mEq/L	50 mEq/L
K ⁺ _{eq}	100 mEq/L	200 mEq/L
Pr ⁻	0	150 mEq/L

Nótese que en el equilibrio se sigue manteniendo la ELECTRO-NEUTRALIDAD de CADA UNA de las soluciones, ya que en 1 hay la misma concentración de aniones y de cationes e igual cosa ocurre en 2

PRESION OSMOTICA Y EQUILIBRIO DONNAN.

La presencia de un ion no difusible, en un lado de una membrana, determina una redistribución iónica cuyo resultado final será el equilibrio Donnan, donde el potencial químico es igual, pero de sentido opuesto, al potencial eléctrico. En los dos compartimientos hay igual número de cargas positivas y negativas, pero el compartimiento que contiene el ion no difusible tiene, con respecto al otro compartimiento, un mayor número de partículas. De no existir algún otro mecanismo que compense esta distinta osmolaridad, deberá aparecer un flujo de agua desde el compartimiento que NO contiene a ion no difusible hacia el lado **que contiene el ion no difusible**. Este flujo de agua haría que este compartimiento aumentara de volumen.

Si se piensa en una célula animal, como en el interior hay proteínas no difusibles, por equilibrio Donnan las células tenderían a hincharse. Sin embargo, esto no ocurre ya que en el exterior hay OTRO ION que se, comporta como NO-DIFUSIBLE. Este es el Na⁺, que crea también, un efecto Donnan, pero de sentido contrario: el desbalance osmótico, por las proteínas intracelulares se ve, así, compensado.

El Na⁺, sin embargo, no es totalmente impermeable y, por gradiente eléctrico y químico, tiende, permanentemente a entrar al interior celular. Será la bomba de Na⁺ la que lo hará permanecer en el exterior, COMO SI FUERA IMPERMEABLE. Una consecuencia notable de este efecto del Na⁺ es el que ocurre si se inhibe la bomba de Na⁺: la célula aumenta de volumen

- Cálculo de la diferencia de potencial eléctrico de equilibrio.

En base a los cálculos anteriores podemos conocer la concentración los IONES DIFUSIBLES, cloruro y potasio, en el equilibrio y estamos en condiciones ahora de usar la ecuación de Nernst para calcular la diferencia de potencial eléctrico.

Para el CLORURO será:

$$\Delta V = RT/zF \ln Cl^-_1 / Cl^-_2 = RT/zF \ln 100/50$$

Si **R** es igual a 8,3 Joule . mol⁻¹ . °K⁻¹

T es igual a 310 °K (37 °C, la temperatura corporal de un mamífero, **z** es igual a 1, ya que es un ion monovalente, **F** es igual a 96500 Coulomb/mol (Constante de Faraday)

El término RT/zF quedará:

$$RT/zF = \frac{8,3 \text{ Joule} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{°K}^{-1} \cdot 310 \text{ °K}}{96500 \text{ Coulomb} \cdot \text{mol}^{-1}} = 0,0267 \frac{\text{Joule}}{\text{Coulomb}}$$

$$RT/zF = 0,0267 \text{ Volt} = 26,7 \text{ milivolt}$$

En Fisiología es tradicional, al calcular la ecuación de Nernst, utilizar logaritmos decimales en vez de logaritmos naturales. En ese caso, deberá multiplicarse el término RT/zF por 2,303 y entonces:

$$\Delta V = - RT/zF \cdot 2,303 \log Cl^-_1 / Cl^-_2 = - 26,7 \text{ mV} \cdot 2,303 \cdot \log Cl^-_1 / Cl^-_2$$

$$\Delta V = - 61 \text{ mV} \cdot \log 100 / 50 = - 18,5 \text{ mV}$$

Este valor de potencial significa que se necesita que el compartimiento 2 tenga un potencial eléctrico de -18,5 mV para que el CLORURO, que tiene una mayor concentración en 1 que en 2, mantenga esa diferencia de concentración. Con ese potencial eléctrico, el Cl⁻ en 1 se mantendrá constante en 100 mEq/L y el Cl⁻ en 2 mantendrá constante en 50 mEq/L (Fig. 2.36).

Para el POTASIO será:

EQUILIBRIO DONNAN ENTRE PLASMA E INTERSTICIO

Entre el compartimiento intravascular y el intersticio se establece, como ya se habfa anticipado en el Cap. 1, una redistribución iónica debido a la existencia de un anión no difusible: las proteínas plasmáticas. Si se toma para éstas una concentración entre 1 y 2 mmol/ L y una valencia de alrededor de 17 (Ver Cap. 1), se puede calcular una redistribución iónica del orden del 5%. Esto quiere decir que habrá un 5% menos Cl⁻ en el agua plasmática que en el intersticio y habrá un 5% menos de Na⁺ en el intersticio que en el agua plasmática. Aparece una diferencia de presión osmótica, dirigida hacia el intravascular, equivalente a una diferencia de osmolaridad del orden de 1,5 mOsm/ L y un potencial eléctrico de - 1,5 mV, con el signo negativo en el intravascular.

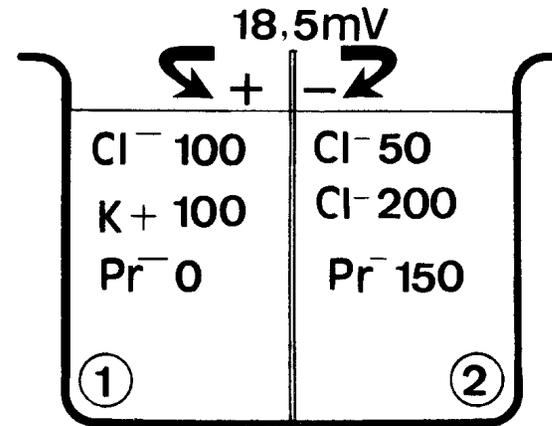


FIG.2.36 CONDICION DE EQUILIBRIO ELECTROQUIMICO

$$\Delta V = - RT/zF \ln K^+_{2} / K^+_{1}$$

$$\Delta V = - 61 \text{ mV} \log 200 / 100 = - 18,5 \text{ mV}$$

Este valor de potencial significa que se necesita que el compartimiento 2 tenga un potencial eléctrico de -18,5 mV para que el POTASIO mantenga constante su concentración de equilibrio, que es de 200 mEq/L en 2 y de 100 mEq/L en 1 . En conclusión, con -18,5 mV, tanto el K⁺ como el Cl⁻ están en equilibrio electroquímico, sus FLUJOS NETOS son IGUALES A CERO y sus CONCENTRACIONES SE MANTIENEN CONSTANTES.

b) A uno de los compartimientos le llega un flujo constante de iones.

Como se vio en a), para que un potencial de difusión se mantenga constante, sin desaparecer con el tiempo, puede ser suficiente que en de los compartimientos haya un ION NO DIFUSIBLE. Esto determinará una REDISTRIBUCION IONICA y un equilibrio electroquímico. Existe la posibilidad de que esta misma situación de equilibrio se logre aun en ausencia del ion no permeable, como se demuestra en el siguiente experimento, diseñado por Teorell en 1951 . En la Fig. 2.37 hay otra vez dos compartimientos, con la diferencia que el compartimiento 2 tiene un volumen mucho mayor que el compartimiento 1 . Puede, en ese sentido, considerarse INFINITO, lo que significa que sus concentraciones no cambiarán durante el experimento, cualquiera sea cantidad de soluto que entre o salga de él. En 1 y en 2 hay soluciones de bromuro de potasio (KBr) de IGUAL CONCENTRACION y la membrana es IGUALMENTE PERMEABLE al Br⁻ y al K⁺. En esas condiciones, no aparece, por supuesto, ningún potencial de difusión o flujo neto de algún ion.

Comencemos, ahora, a gotear, en el compartimiento 1, una solución de HCl y supongamos que la membrana, siendo permeable al H⁺ y al Cl⁻, es MAS PERMEABLE al H⁺ que al Cl⁻ (P_{H+} > P_{Cl-}). El lado 2 se hará (+) con respecto al lado 1, que será (-). La aparición de este potencial determinará que aparezca un flujo neto de Br⁻ de 1 hacia 2, arrastrado por el potencial. La concentración de Br⁻ disminuirá en 1. Esto creará un gradiente de concentración para el Br⁻, pudiéndose llegar a una condición de equilibrio electroquímico, en el que las fuerzas eléctricas se vean contrarrestadas por las fuerzas químicas.

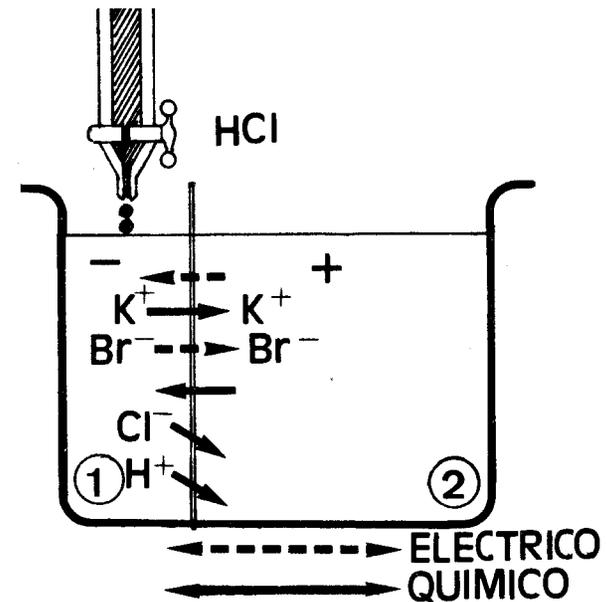


FIG. 2.37 MANTENIMIENTO DE UN POTENCIAL DE DIFUSION CONSTANTE. LOS COMPARTIMIENTOS 1 Y 2 TIENEN, INICIALMENTE, SOLUCIONES DE KBr DE IGUAL CONCENTRACION Y LA MEMBRANA SE ESCOGE DE MODO QUE SEA MAS PERMEABLE AL H⁺ QUE AL Cl⁻. POR UNA BURETA SE COMIENZA A GOTEAR UNA SOLUCION DE HCl EN EL LADO 1. COMO LA PERMEABILIDAD ES MAYOR PARA EL H⁺ QUE PARA EL Cl⁻ APARECE UN POTENCIAL (+) EN 2 QUE DETERMINA UN AUMENTO DEL FLUJO DE Br⁻ DE 1 HACIA 2. EL AUMENTO DE CONCENTRACION DE Br⁻ EN 2 PROVOCA UN FLUJO DE Br⁻ DE 2 HACIA 1 POR GRADIENTE QUIMICO. SIMILARMENTE, POR GRADIENTE ELECTRICO, EL K⁺ AUMENTA EN 1, DANDO UN FLUJO DE 1 A 2 POR QUIMICO. EN EL EQUILIBRIO

$$K^+ (1) > K^+ (2) \quad Y \quad Br^- (2) > Br^- (1)$$

LA CONCENTRACION DE H⁺ Y Cl⁻ EN 2 PERMANECE CERCANA A CERO POR SER UN COMPARTIMIENTO INFINITO

La aparición de esta diferencia de potencial eléctrico determinará que aparezca un flujo neto de K^+ de 2 hacia 1, lo que hará que su concentración en 1 aumente. Aquí también se puede llegar a una condición de equilibrio electroquímico. Tanto para el Br^- como para el K^+ , las concentraciones se pueden calcular por las relaciones de Nernst-Donnan y los potenciales por la ecuación de Nernst.

La diferencia con la situación en la que hay un ion no difusible es muy clara. Aquí TODOS los iones son difusibles y se necesita que se agregue constantemente HCl en 1. Si cesa el goteo, desaparece el flujo de H^+ , se disipan los gradientes de concentración y se anula la diferencia de potencial eléctrico.

c) Hay un mecanismo de transporte activo que bombea los iones que se pierden del compartimiento.

Al explicar la situación b), señalamos que se debe agregar, constantemente, HCl en 1. Supongamos que, en vez de agregar desde un recipiente externo, disponemos de un mecanismo EN LA MEMBRANA. Este mecanismo estaría encargado de bombear HCl de 2 hacia 1, al mismo ritmo que el HCl difunde de 1 hacia 2 (Fig. 2.38). Será cuestión de agregar una pequeña cantidad de HCl en 1 para que, sin ningún otro goteo externo, el potencial de difusión se mantenga y aparezcan todos los fenómenos relatados en b).

Es muy importante hacer notar que esta BOMBA está trabajando CONTRA UN GRADIENTE DE CONCENTRACION: el HCl pasa de 1 a 2 a favor de su gradiente de concentración y vuelve a 1 contra ese gradiente. Obviamente, esta bomba debe estar gastando energía de alguna fuente.

Adelantándonos a lo que veremos pronto, esta bomba iónica es una bomba NEUTRA, ya que bombea, de 2 hacia 1, H^+ y Cl^- en la misma proporción. El potencial es un POTENCIAL DE DIFUSION, creado, como todo ellos, por el movimiento de 2 iones, de distinta permeabilidad, a favor de su gradiente de concentración.

No debemos confundirnos y creer que esta bomba CREA diferencias de concentración: la bomba, lo que hace, es MANTENER las diferencias de concentración. La diferencia de concentración la creamos nosotros al agregar una cantidad de HCl en 1,

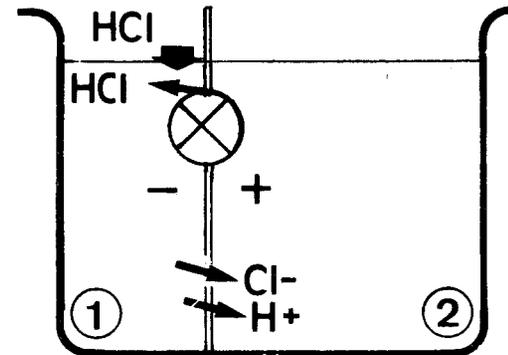


FIG. 2.38 EL POTENCIAL DE DIFUSION CREADO POR EL PASAJE DE H^+ Y DE Cl^- , SIENDO LA PERMEABILIDAD AL H^+ MAYOR QUE LA DEL Cl^- PUEDE SER MANTENIDA POR EL FUNCIONAMIENTO DE UNA BOMBA UBICADA EN LA MEMBRANA, QUE BOMBEE HCl AL MISMO RITMO QUE DIFUNDE. EN ESE CASO, SOLO HACE FALTA EL AGREGADO INICIAL DE HCl PARA QUE EL POTENCIAL APAREZCA Y SE MANTENGA.

- Potencial de membrana y potencial de equilibrio en células

Después de este largo camino a través de modelos, con recipientes y compartimientos, podemos ahora ir a estudiar qué ocurre con una CELULA VIVA.

La Tabla 2.IV muestra la concentración intra y extracelular de los principales iones, en una célula muscular. Podemos ver que la concentración de K^+ es mayor adentro que afuera de la célula, constituyendo el principal catión intracelular. La concentración de Na^+ , por el contrario, es mayor afuera que adentro, constituyendo el principal catión extracelular. Hay también, diferencias de concentración para el HCO_3^- , el Cl^- y el H^+ .

Esas diferencias de concentración no son transitorias, sino que se mantienen constantes. Por lo tanto, DEBE HABER algún mecanismo las mantenga. ¿Es un mecanismo ACTIVO, una **bomba** que, tomando energía de la célula, trabaja, día y noche, para mantener las concentraciones? ¿Es, por el contrario, un mecanismo PASIVO, basado, como el equilibrio Nernst-Donnan, en la distinta permeabilidad de uno y otro ion?

Para responder a estas preguntas claves debemos realizar, en esa célula, los siguientes procedimientos:

- 1) MEDIR la diferencia de potencial eléctrico entre ambos lados de la membrana.
- 2) MEDIR las concentraciones intra y extracelulares de cada uno de los iones.
- 3) CALCULAR el potencial eléctrico que **debería** existir si el ion o los iones estuvieran en equilibrio electroquímico, usando la ecuación de Nernst.
- 4) COMPARAR el potencial MEDIDO en 1) con el potencial CALCULADO en 3). Si el potencial de membrana que se MIDE es IGUAL al potencial de equilibrio que se CALCULA, se puede hacer un "diagnóstico" y decir que la diferencia de concentración PUEDE ser explicada por simples fenómenos PASIVOS. Si, por el contrario, el potencial de membrana que se MIDE es DIFERENTE al potencial de

TABLA 2.IV CONCENTRACIONES IONICAS DE EQUILIBRIO Y POTENCIAL DE MEMBRANA EN CELULAS MUSCULARES DE MAMIFERO

	INTERSTICIAL (mmol/L)	INTRACELULAR mmol/L
CATIONES		
Na^+	145	12
K^+	4	155
H^+	$3,8 \cdot 10^{-5}$	$1,3 \cdot 10^{-5}$
pH	7,43	6,9
otros	5	
ANIONES		
Cl^-	120	4
HCO_3^-	27	8
otros (A-)	7	155
POTENCIAL	0	-90 mV

Valores tomados de Ruch TC y Patton HD. *Physiology and Biophysics*, WB Saunders, Co. 1965

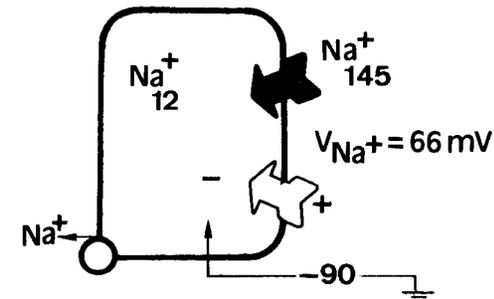


FIG. 2.39 SITUACION DEL ION Na^+ EN UNA CELULA. LA CONCENTRACION DE Na^+ EN EL INTERIOR CELULAR ES MENOR QUE EN EL EXTERIOR, POR LO QUE TIENDE A ENTRAR POR GRADIENTE QUIMICO. COMO EL INTERIOR ES (-) TAMBIEN TIENDE A ENTRAR POR GRADIENTE ELECTRICO.

equilibrio que se CALCULA, podemos decir que DEBE HABER algún mecanismo ACTIVO, encargado de mantener las diferencias en las concentraciones

- Determinación de la existencia o no de mecanismos activos

Usando la Tabla 2.IV, podemos realizar el diagnóstico de si un ion está o no en equilibrio.

Veamos el caso del Na⁺ (Fig. 2.39):

Concentración de Na⁺ intracelular: Na⁺_i = 12 mEq/L

Concentración de Na⁺ extracelular: Na⁺_o = 145 mEq/L

Potencial de membrana: V_m = -90 mV

Con los datos de las concentraciones intra y extracelulares podemos calcular, de acuerdo a Nernst, el potencial de equilibrio PARA ESTE ION, el Na⁺, que lo designaremos como V_{Na⁺}. Entonces:

$$V_{Na^+} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{Na^+_o}{Na^+_i}$$

$$V_{Na^+} = 61 \text{ mv} \cdot \log \frac{145}{12} = 66 \text{ mv}$$

¿Cuál es el significado de este potencial de 66 mV POSITIVOS? Como la concentración de Na⁺ es mayor afuera que adentro de la célula, podemos pensar que hay una tendencia del ion a ENTRAR a la célula por gradiente QUÍMICO. Se **necesitaría**, dentro de la célula, un POTENCIAL POSITIVO para contrarrestar esta tendencia.

Ese potencial positivo TENDRIA QUE TENER un valor de +66 mV. En esa célula muscular ¿hemos medido un potencial positivo en el interior? No, hemos MEDIDO un POTENCIAL NEGATIVO de -90 mV. Por lo tanto, el gradiente eléctrico, lejos de oponerse a que el Na⁺ entre, lo que hace es FAVORECER su entrada a la célula.

Si el Na⁺ está entrando por gradiente químico y eléctrico ¿cómo es que la concentración de Na⁺ se mantiene, en el intracelular, en un

MEDICION DEL V_m

Para MEDIR el potencial de membrana de una célula (V_m), se necesita disponer de 2 elementos claves: un ELECTRODO que penetre en el interior celular sin dañar gravemente la célula y un VOLTÍMETRO que registre adecuadamente la diferencia de potencial. Lo primero se resuelve usando un microelectrodo, formado por un tubo de vidrio de pequeño diámetro. Un extremo de este tubo es calentado y estirado, de modo que la punta tenga un diámetro de, aproximadamente, 1 μm (0,001 mm). Este microelectrodo se llena, generalmente, con una solución de KCl de 3 mol/L, que es altamente conductora. Por el otro extremo se lo conecta a un voltímetro de ALTA IMPEDANCIA, instrumento que tiene la característica de medir voltaje usando muy poca corriente de la preparación (menos de 1 nanoampere). Esto se logra, electrónicamente, haciendo que la RESISTENCIA de ENTRADA del voltímetro sea superior a los "10 a la 12" ohms. Para cerrar el circuito, el otro extremo del voltímetro se conecta a otro electrodo, ya no un microelectrodo, sumergido en el líquido que rodea el tejido donde está la célula en la que se quiere medir el potencial. Este electrodo EXTRACELULAR está, a su vez, conectado a TIERRA, de modo que debe ser considerado como CERO o potencial de referencia. Al tejido se lo coloca en una cámara y al microelectrodo se lo mueve hacia la superficie celular por medio de un MICROMANIPULADOR. Mientras el microelectrodo y el electrodo EC se encuentran, ambos, sumergidos en el medio que rodea la célula, el voltímetro lee CERO, indicando que no hay diferencia de potencial entre ambos. Moviendo el microelectrodo, BAJO CONTROL MICROSCÓPICO, se puede lograr que su punta penetre la membrana celular y aparezca una diferencia de potencial que por lo general, es NEGATIVA con respecto al EC. De allí, por ejemplo, que se MIDA un potencial de membrana V_m de " - 90 mV". Son 90 mV POR DEBAJO del potencial cero, el EC. La diferencia de potencial que se mide, entre las dos CÁMARA de un epitelio, se llama potencial TRANSEPITELIAL y es algo más fácil de medir. Bastará colocar el tejido (intestino, piel de rana, vejiga de sapo, etc.) entre dos cámaras y medir la diferencia de potencial a través de electrodos sumergidos en las soluciones que bañan cada cara. Si bien no se necesitan microelectrodos y micromanipuladores, es necesario disponer de un voltímetro apropiado, también de alta impedancia.

valor tan bajo como 12 mEq/L? De acuerdo al razonamiento que venimos siguiendo, deducimos que TIENE QUE HABER una bomba, que, gastando energía metabólica, trabaje, día y noche, SACANDO Na^+ del interior celular.

Veamos el caso de K^+ (Fig. 2.40): nuevamente, aplicando la ecuación de Nernst:

$$V_{\text{K}^+} = 61 \text{ mV} \cdot \log \text{K}^+_{\text{o}} / \text{K}^+_{\text{i}}$$

$$V_{\text{K}^+} = 61 \text{ mV} \cdot \log 4 / 155 = - 98,8 \text{ mV}$$

El **gradiente de concentración** es hacia **adentro** por, lo que se **necesitaria** que el interior celular fuera **NEGATIVO** y de un valor de $- 98,8 \text{ mV}$ para que el ion estuviera en equilibrio electroquímico. El **POTENCIAL MEDIDO** es algo menor: $- 90 \text{ mV}$. Por lo tanto, si bien las fuerzas eléctricas y químicas, en este caso, son opuestas, **FALTAN 8,8 mV** para que el ion esté en total equilibrio. Si faltan 8,8 mV quiere decir que persiste la tendencia del K^+ a **SALIR** de la célula a favor de su gradiente de concentración. Nuevamente debemos postular un **mecanismo activo**, una bomba que constantemente esté **INTRODUCIENDO** potasio hacia el interior celular. Si esta bomba llegara a fallar, la célula **PERDERIA K^+** .

Veamos el caso del Cl^- (Fig. 2. 41):

$$V_{\text{Cl}^-} = 61 \text{ mV} \cdot \log \text{Cl}^-_{\text{i}} / \text{Cl}^-_{\text{o}} = 61 \text{ mV} \cdot \log 4 / 120 = - 90 \text{ mV}$$

Nótese que se ha puesto, en el numerador, la concentración intracelular de Cl^- y que se ha puesto la concentración extracelular en el denominador. Esta es una condición inversa a la que se usó para el Na^+ y el K^+ . Debe entenderse que el sentido de las fuerzas eléctrico es el del movimiento de las **CARGAS POSITIVAS**. Como el Cl^- es negativo se invierte el cociente de concentraciones y el signo del potencial. Lo más sencillo es olvidarse de cuál concentración va arriba y cuál abajo, calcular el cociente sin importar el signo y asignárselo después, pensando en qué signo **debería tener** el potencial eléctrico ara contrarrestar el potencial químico (ver la Nota Aparte: **SIGNO DEL POTENCIAL ELECTRICO**).

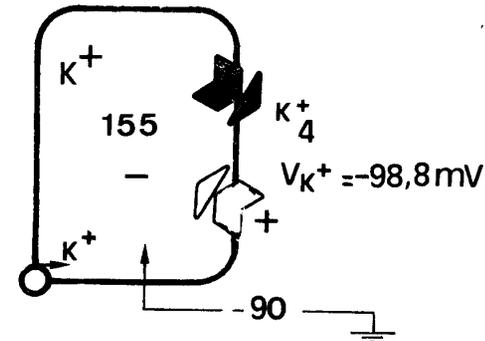


FIG. 2.40 SITUACION DEL ION K^+ . LA CONCENTRACION DE K^+ EN INTRACELULAR ES MAYOR QUE EN EL EXTRA, POR QUE TIENDE A SALIR POR GRADIENTE QUIMICO. COMO EL INTERIOR ES (-), EL K^+ TIENDE A ENTRAR POR GRADIENTE ELECTRICO. POR SER FUERZAS OPUESTAS PODRIA HABER EQUILIBRIO ELECTROQUIMICO, PERO COMO EL V_{K^+} ES $- 98,8 \text{ mV}$ Y EL V_m ES DE $- 90 \text{ mV}$, PERSISTE LA TENDENCIA A SALIR.

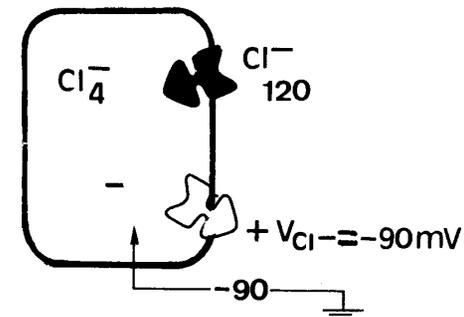


FIG. 2.41 SITUACION DEL ION Cl^- . LA CONCENTRACION DE Cl^- ES MAYOR EN EL IC POR LO QUE TIENDE A ENTRAR POR QUIMICO Y COMO EL INTERIOR ES (-), TIENDE A SALIR POR ELECTRICO. COMO EL V_{Cl^-} ES CERCANO AL V_m LA CONCENTRACION IC SE PODRIA MANTENER POR FUERZAS PASIVAS

El gradiente de concentración para el Cl⁻ está orientado hacia adentro, por lo que se necesitaría que el potencial intracelular fuera NEGATIVO y de -90 mv. Como el potencial MEDIDO es, exactamente, de ese valor, se puede decir que el ion Cl⁻ está en equilibrio electroquímico. En esas condiciones, mantiene su concentración intracelular por MECANISMOS PASIVOS, sin intervención de bomba alguna.

RESOLVER EL CASO DEL BICARBONATO Y DE OTROS IONES QUEDA A SU CARGO. RESUELVA EN ESTE MOMENTO EL PROBLEMA 4, PLANTEADO AL FINAL DE ESTE CAPITULO

5) TRANSPORTE ACTIVO

La desigualdad entre el potencial de equilibrio, calculado por la ecuación de Nernst y el potencial de membrana, medido directamente en la célula, es, sin duda un buen criterio para **sospechar** que se está en presencia de un TRANSPORTE ACTIVO. Sin embargo, éste no puede ser el UNICO criterio, ya que esta técnica de "diagnóstico" no se puede aplicar, por ejemplo, al caso de los FLUJOS ACOPLADOS.

Supongamos que, sin que haya una diferencia de osmolaridad en las soluciones, hay un flujo de agua entre dos compartimientos y que este flujo se detiene si se INHIBE la bomba de Na⁺. No hay posibilidades de aplicar la ecuación de Nernst al agua, de modo que el camino a seguir deber ser un poco más largo. Primero hay que demostrar que, en ese sistema en el que se mueve agua, hay un transporte de Na⁺. Luego demostrar que el flujo de agua está ligado al transporte activo de Na⁺. Por fin, decir que en ese caso, el transporte de agua necesita de una fuente de energía celular, a través del transporte de Na⁺.

¿Hay en ese caso, un transporte activo de agua? No, lo que se mueve es Na⁺ e, indirectamente, agua: los flujos están acoplados. ¿Cuál es, entonces, una definición de transporte activo? Lo más simple sería decir:

TRANSPORTE ACTIVO ES TODO PROCESO QUE PUEDA DETERMINAR EL FLUJO NETO DE UNA SUSTANCIA EN CONTRA DE SU GRADIENTE ELECTROQUIMICO.

POTENCIAL DE MEMBRANA Y ELECTRONEUTRALIDAD

No debe caerse en el error de considerar que el potencial de difusión se debe a que las dos soluciones tienen, como tales, "diferentes cargas". Las soluciones 1 y 2, en nuestros ejemplos, siguen siendo eléctricamente neutras, ya que al medir la concentración de aniones y cationes se ve que persiste la igualdad entre ambos. Es sólo a nivel de membrana que se ha producido la separación de cargas, como si el lado derecho a izquierdo de la membrana fueran las dos caras de un CONDENSADOR plano. Como en estos, existe una sustancia DIELECTRICA, formada principalmente por los lípidos de la membrana, que evita que las cargas negativas y positivas se unan. La capacidad de la membrana celular es de, aproximadamente 1 microfaradio (1 µF) por centímetro cuadrado. Si se recuerda que:

Capacidad = carga / voltaje

la cantidad de cargas que hay que poner un capacitor para obtener un potencial parecido al de una membrana celular es:

$$\text{Carga} = 10^{-6} \text{ F/cm}^2 \cdot 90 \cdot 10^{-3} \text{ V}$$

y, como $F = \text{Coulomb/volt}$

$$\text{Carga} = 9 \cdot 10^{-8} \text{ coulomb/cm}^2$$

Como lo que hay, a ambos lados de la membrana, son iones, la carga, en coulomb, puede ser transformada en moles de iones y de ese modo saber el número de cationes y aniones que están separados por la membrana.

$$96500 \text{ coulomb} \dots\dots 1 \text{ mol}$$

$$9 \cdot 10^{-8} \text{ coulomb} \dots\dots x = 9,3 \cdot 10^{-13} \text{ mol.}$$

Esto quiere decir que bastará que esa cantidad de iones se coloquen a los lados de 1 cm² de una membrana de 1 µF para que existan 90 mV de diferencia de potencial. Así, para el caso del K⁺, esta cantidad de cargas en cada solución determinará un cambio INDETECTABLE .

Algo más completa sería la definición que dice (Curran y Schultz, 1976):

HAY TRANSPORTE ACTIVO CUANDO UN FLUJO NETO NO PUEDE SER EXPLICADO POR UNA PROPIA FUERZA IMPULSORA MEDIDA EN LAS SOLUCIONES

Si se encuentra que un determinado flujo PUEDE ser debido a un transporte activo, el próximo paso debe ser determinar si ese flujo neto está asociado al metabolismo celular

- Pruebas para determinar si hay acoplamiento entre un flujo de solutos o de solvente y el metabolismo celular.

Para saber si hay asociación o acoplamiento entre un cierto flujo y el metabolismo celular, se pueden realizar varios procedimientos. El más sencillo sería ENFRIAR un conjunto de células, de modo de bajar su tasa metabólica. ¿Qué deberá ocurrir con la concentración intracelular de Na^+ , por ejemplo? Si, como vimos, DEBE HABER una bomba que permanentemente saque Na^+ del interior celular, al enfriar las células, la concentración intracelular de Na^+ debe AUMENTAR. Por el contrario, en el caso del K^+ , como se necesita que la bomba funcione metiendo K^+ en la célula, al bajar la temperatura la concentración intracelular de K^+ debe DISMINUIR. Otra consecuencia del enfriamiento de las células será una disminución de la diferencia de potencial eléctrico y un aumento del volumen celular. Lo primero se debe a que, al disminuir los gradientes de concentración, tienden a desaparecer los POTENCIALES DE DIFUSION. La célula se hincha porque el Na^+ ya no estará actuando como catión extracelular para balancear el efecto de las proteínas intracelulares (ver Nota Aparte: PRESION OSMOTICA Y EQUILIBRIO DONNAN (p. 104). Si se mantienen glóbulos rojos, por ejemplo, toda la noche a 5°C se verá, a la mañana siguiente, que los glóbulos han GANADO Na^+ y han perdido K^+ . Si ahora, se los recalienta a 38°C , poco tiempo después los glóbulos vuelven a tener sus concentraciones intracelulares normales. También, para demostrar el acoplamiento entre un flujo neto y el metabolismo celular, se pueden medir los flujos de Na^+ , por ejemplo de adentro hacia afuera y de afuera hacia adentro, utilizando **isótopos radiactivos**.

MEDICION DE LAS CONCENTRACIONES INTRA Y EXTRACELULARES DE IONES

Para realizar la comparación entre los potenciales de equilibrio para cada ion (V_{eq}) y el potencial de membrana (V_m), hay que realizar una serie de procedimientos, algo complicados, sobre todo si se lo quiere hacer en el animal intacto. El primer problema es medir la concentración, por ejemplo de K^+ , en el medio que baña la célula (K_o), y en el interior celular (K_i). La medida extracelular es bastante sencilla, ya que el K^+ es un catión que se distribuye casi por igual entre el plasma y el intersticial. Una medida, con un instrumento adecuado, como el FOTOMETRO DE LLAMA, nos da la concentración plasmática de K^+ . Conociendo la cantidad de solutos del plasma, se puede conocer la concentración de K^+ en el agua plasmática. Por último, conociendo el factor o relación de Donnan, se puede conocer la concentración de K^+ en el agua intersticial (K_o). La concentración intracelular de K^+ , o de cualquier otro ion, es algo más complicado de obtener, ya que es imposible conseguir, por biopsia, por ejemplo, una masa intracelular que esté totalmente libre de líquido extracelular. En ese caso, lo que se hace es determinar, antes que nada, el volumen de extracelular que hay en esa muestra, usando la técnica de dilución de indicadores como la inulina o el manitol. Luego, conociendo, por el procedimiento anterior, la concentración extracelular, se sabe qué masa de K^+ por ejemplo, hay en el extracelular de esa muestra. Luego, entonces, homogeneizando todo el tejido (EC + IC) se sabe la masa total del ion. A ésta se le resta la masa EC y se obtiene la concentración IC. Con esta concentración se puede, ahora, calcular, a través de la ecuación de Nernst, el potencial de equilibrio del ion. Como esta determinación IN VIVO es algo engorrosa, es más práctico colocar las células AISLADAS en un medio (Ringer) donde la concentración EC se conoce y se lo puede variar a voluntad.

El ^{22}Na y el ^{24}Na son dos isótopos del sodio que tiene características, como la vida media y la energía de las radiaciones, que los hace diferenciables. Siguiendo su emisión radiactiva se puede saber, en el caso de los glóbulos, cuál de los dos flujos está más afectado por el frío. A 5°C , la ENTRADA de Na^+ , que es PASIVA, por gradiente de concentración (DIFUSION SIMPLE) estará, lógicamente, disminuida porque, a baja temperatura, hay menor agitación de las partículas. Sin embargo, la SALIDA de Na^+ , que es ACTIVA, lo estará mucho más. Si ambos flujos es debieran a fenómenos pasivos o activos, el COCIENTE entre los flujos unidireccionales debería mantenerse constate. Si llamamos:

J_{io} al flujo de adentro (i) hacia afuera (o)

J_{oi} al flujo de afuera hacia adentro

y medimos los cocientes a distintas temperaturas y encontramos:

$$\frac{J_{io}}{J_{oi}} \text{ a } 38^\circ\text{C} = \frac{J_{io}}{J_{oi}} \text{ a } 5^\circ\text{C}$$

NO debe pensarse en la existencia de bombas asociadas a procesos metabólicos. Por el contrario, si los cocientes son diferentes, UNO de los flujos está ligado al metabolismo. En el caso del Na^+ , hay una disminución del J_{io} a 5°C , y el cociente es J_o / J_{oi} es menor que a 38°C .

Muy frecuentemente se utilizan, del mismo modo que el FRIO, ciertas drogas que inhiben **alguno** de los pasos del sistema de transporte activo. Las más habituales son el CIANURO, el DINITROFENOL, IODOACETATO y la OUABAINA, permitiendo, muchas veces, una "disección" farmacológica de estos sistemas (ver la Nota Aparta: INHIBIDORES Y DISECCION FARMACOLOGICA).

- Modelo de transporte activo que utiliza transportadores: bomba da Na^+ o bomba de Na^+ / K^+ .

Si, por alguno de los procedimientos señalados, es logra demostrar la dependencia de un cierto flujo con el metabolismo celular, el siguiente paso es saber cómo la energía metabólica de la célula actúa, cómo es que determina un movimiento o flujo neto de partículas.

LA REASORCION DE GLUCOSA EN EL RIÑON: UN SISTEMA QUE USA TRANSPORTADORES.

Uno de los métodos más sencillos para detectar si una persona es diabética es buscar, en su ORINA, la presencia de GLUCOSA. Es un método fácil, ya que basta mojar, con orina del paciente, una cinta o tira que tiene un reactivo apropiado y observar el color que adquiere. Una persona sana NO tiene glucosa en orina y una persona con hipérglucemia, como lo diabéticos, sí ¿Por qué? Por los TRANSPORTADORES. La concentración de glucosa en plasma de una persona sana oscila, cuando está en ayunas, alrededor de 1 g/L ($100\text{ mg/dL} = 5,5\text{ mmol/L}$) Ese plasma se filtra a nivel de los glomérulos renales y a los túbulos llega una concentración de glucosa muy parecida a la del plasma. Al final del túbulo proximal ya no hay glucosa en el líquido tubular, lo que indica que la glucosa ha sido transportada de la luz tubular a la sangre en su totalidad (reabsorción). El mecanismo de reabsorción se realiza utilizando transportadores, de modo que no es ilimitada la capacidad de los túbulos de reabsorber. Cuando la concentración de glucosa en plasma y la luz tubular llega a un cierto valor el sistema se SATURA, ya no se reabsorbe más y aparece glucosa en orina. El UMBRAL, para la aparición de glucosa en orina, se encuentra en alrededor de $1,80\text{ g/L}$ de glucosa en plasma. Por lo tanto, las personas, como los diabéticos, que tienen cifras altas de glucosa en plasma, presentarán GLUCOSURIA (glucosa en orina). Por supuesto que un método crudo ya que detenta solo hiperglucemias importantes y debe saberse que se considera diabético a todo paciente que tenga, en ayunas, 126 o más miligramos de glucosa por decilitro de plasma. Una excepción a esta regla lo constituyen las personas con GLUCOSURIA IDIOPATICA. Aquí la falla está a nivel renal: sus transportadores no funcionan adecuadamente y, aun con cifras normales de glucosa en plasma, tienen glucosa en orina. Es un trastorno congénito y sin trascendencia clínica importante, pero conviene estar alerta de su existencia. En todo caso de glucosuria hay que confirmar el diagnóstico de diabetes con una medición de la concentración de glucosa en plasma.

En las células y tejidos de los seres vivos hay una muy amplia gama de sistemas de transporte activo, que serán mostrados en las diferentes partes de este libro. De todos ellos, los sistemas que usan TRANSPORTADORES o "*carriers*" y que obtienen su energía de la hidrólisis del ADENOSINTRIFOSFATO (ATP) son los más conocidos. El ejemplo típico es la "BOMBA DE Na⁺" o, como también se la conoce, la "*BOMBA Na⁺ / K⁺*".

¿Cómo se sabe si un determinado sistema está usando transportadores? Si se recuerda lo dicho para la DIFUSION FACILITADA se verá que, siempre que haya un número finito de sitios en la cinta transportadora, existirá un flujo máximo que no puede ser superado por más que se aumente la concentración. Este es el fenómeno de SATURACION.

Como la SALIDA de Na⁺ de la célula es un flujo que tiene un máximo, se sospecha que hay transportadores en la membrana. Como, también, hay INHIBICION COMPETITIVA y NO COMPETITIVA, se puede pensar en transportadores ESPECIFICOS para el Na⁺.

El modelo para transporte activo que utiliza transportadores podría representarse, muy sencillamente, con el mismo esquema de la cinta transportadora de la Fig. 2.17, pero ahora con un MOTOR que mueva esa cinta. Para la difusión facilitada es necesitaba que la cinta se moviera **a favor** de un gradiente de concentración. En este caso, como hay un motor, hay posibilidades de CREAR y mantener un gradiente de concentración.

¿Cuál es la fuente de energía para el transporte? Si hablamos de un motor, estamos obligados a indicar quién provee la energía para ese motor. Como en muchos otros sistemas biológicos, la energía para la bomba de Na⁺ proviene del ATP. En el esquema de la Fig. 2.40 se muestra que el ATP es generado al partir del ADP (ADENOSINTRIFOSFATO) en las reacciones oxidativas. El ATP formado es un compuesto que libera energía al desdoblarse en:



donde **P_i** es fósforo inorgánico y **G_{ATP}** la variación de energía libre

SIGNO DEL POTENCIAL ELECTRICO

Al utilizar la ecuación del Nernst o al medir con un voltímetro el potencial de membrana surge el problema del signo: ¿qué es (+) y qué es (-)?. Para la medición directa, con el voltímetro, el problema desaparece ya que SIEMPRE se considera el extracelular como cero, porque el electrodo que se encuentra en contacto con este medio está conectado a tierra. Por lo tanto, un potencial intracelular que sea, por ejemplo, de - 70 mV, significa 70 mV "por debajo de cero" o negativo.

En la ecuación de Nernst la cosa es un poco más complicada, ya que el signo depende de como se coloca el cociente: si Co/Ci o Ci/Co. Así, en el caso del K⁺, si el cociente es 4/155, el potencial será de - 98,8 mV y si es 155/4, el potencial será de + 98,8 mV. Se pueden hacer una serie de reglas y consideraciones, pero ninguna será superior a la lógica: el potencial químico y el eléctrico son vectores y para llegar al equilibrio electroquímico deben ser opuestos. El K⁺ se mueve de adentro hacia afuera por gradiente químico (flecha negra en la Fig. 2.40) y el potencial eléctrico de equilibrio, calculado por Nernst deberá estar orientado de afuera hacia adentro. Como en el caso del potencial eléctrico el movimiento es, por convención, el de las cargas positivas, para que haya equilibrio TIENE que ser negativo adentro para que el K⁺ se mueva siguiendo la flecha blanca y por eso se coloca **4/144**, que es Co/Ci. Lo mismo ocurre con el Na⁺: entra por gradiente químico y para que haya equilibrio TENDRIA que ser positivo adentro. Para calcular cuan positivo tendría que ser adentro para que se logre el equilibrio, se coloca, en la ecuación de Nernst, 145/12, que es Co/Ci. Para el caso del Cl⁻, nuevamente entra por gradiente químico y para alcanzar el equilibrio, por ser un anión, tendría que ser negativo adentro. Para obtener ese signo se colocará 4/120 en la ecuación, que es Ci/Co.

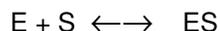
¿Resolvió el caso del bicarbonato, planteado al final del capítulo?

La cantidad de energía que, en una determinada situación, es liberada por el ATP está influenciada por varios factores, pero los principales son el pH y la concentración de Mg^{2+} del medio. En las condiciones habituales de una célula, la variación de la energía libre por la hidrólisis del ATP es de alrededor de 12,5 kcal/mol (~ 52 Joule/mol). (Fig. 2. 42)

- La ATPasa, una enzima y un transportador

La ATPasa es una enzima, presente en las células, que es capaz de acelerar, aun *in vitro*, el proceso de hidrólisis del ATP. Para que ello ocurra, el ensayo debe hacerse en presencia de Mg^{2+} . Lo interesante es que la velocidad con que se forma ADP a partir del ATP se hace mayor a medida que aumenta la concentración de Na^+ y de K^+ . No basta que aumente uno de estos iones: el aumento debe ser de ambos, por lo que a la enzima también se la conoce como **ATPasa Na^+ / K^+ dependiente**.

La ATPasa, como muchas enzimas, tiene características comunes con lo que conocemos como **moléculas transportadoras**: hay especificidad entre enzima y sustrato como hay especificidad entre transportador y molécula transportada. Hay saturación de la reacción enzimática, como hay saturación de los transportadores. Como con los transportadores, hay un acopleamiento entre la enzima y el sustrato, de acuerdo a la reacción:

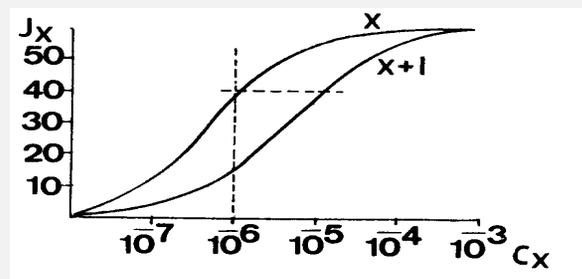


La ATPasa Na^+ / K^+ dependiente ha sido localizada en la membrana de numerosas células y tiene las características de una proteína de un peso molecular entre 180000 y 270000 dalton, de acuerdo a la célula de donde se aísle. En esta proteína hay varias unidades enzimáticas, pero, dato interesante, una estimación del tamaño de esta molécula da un diámetro de unos 85 Å (8,5 nm), un valor muy cercano al espesor de la membrana celular.

El NUMERO de moléculas de ATPasa que se encuentran, así, incrustadas en la membrana celular y atravesándola de un lado a otro, es bastante bajo, si se considera el volumen total de la membrana. Las estimaciones más altas indican que apenas el 0,04% del volumen de la membrana está ocupado por moléculas de ATPasa.

EL USO DE INHIBIDORES PARA EL ESTUDIO DE LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE

Una de las muchas maneras que existen para estudiar el transporte de una sustancia a través de una membrana celular o a través de un epitelio, es medir su flujo (J_x) a distintas concentraciones de x y luego medir este mismo flujo en presencia de un INHIBIDOR. No debe crearse que un inhibidor produce siempre el cese TOTAL del flujo: bastará que, PARA UNA CONCENTRACION DADA de x , el flujo J_x sea menor en presencia del inhibidor que en su ausencia. Eso se reflejará en lo que se llama "un desplazamiento a la derecha de la curva dosis-respuesta". Observemos la siguiente figura.



¿Qué vemos? Que para una concentración de x de 1 $\mu\text{mol/L}$, si levantamos una vertical sobre esa concentración, el flujo es de 40 en ausencia del inhibidor y de unos 12 en presencia del inhibidor. Podemos decir que hubo una inhibición del 70%, ya que sólo queda un 30% del flujo original. ¿qué otra cosa podemos sacar de esta curva? Que para volver a obtener el mismo flujo de 40 necesitamos aumentar la concentración una 10 veces, a 10 $\mu\text{mol/L}$ (línea horizontal). Esta última condición es sólo visible en las inhibiciones competitivas o reversibles. En la inhibición no competitiva que se muestra en la Fig. 2.19 se puede ver que llega un momento en que, por más que se aumente la concentración del agonista, no se puede volver a obtenerse el mismo flujo.

- **ATPasa y ouabaina:** otra característica muy importante de esta enzima es que su acción es inhibida por una sustancia conocida como OUABAINA. Esta es una droga que pertenece, junto con la digital, al grupo de los glucúcidos cardiotónicos, usados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. En células aisladas, la ouabaina, **añadida por fuera de las células**, determina que el sistema transportador se detenga y las células se "carguen" de Na^+ y pierdan K^+ .

La ATPasa requiere la presencia de Mg^{2+} , es dependiente de la concentración de Na^+ y K^+ y es sensible a la ouabaina.

- Modelos para la bomba de Na^+ / K^+

Con estos elementos se ha tratado de construir un modelo que explique cómo, por acción de la enzima y la energía del ATP, el Na^+ es sacado de las células y al K^+ es introducido en ellas. Lo cierto es que los modelos son muchos y que, hasta ahora, no se puede saber, con exactitud, qué es lo que ocurre, a nivel molecular, dentro del espesor de la membrana. Las ideas más comúnmente manejadas son:

- a) La ATPasa funciona como un transportador móvil dentro de la membrana: se asocia con el K^+ en el interior de la célula, se mueve con él EN la membrana, hacia la superficie interior, donde lo libera. Allí, esa misma molécula, en el interior celular, toma Na^+ , con el que se mueve hacia el exterior, donde lo libera.
- b) La ATPasa funciona como una especie de rueda, que tiene sitios específicos para el Na^+ y el K^+ . (Fig, 2. 42)
- c) La ATPasa, como proteína, tiene dos estados conformacionales. Uno en que se une a Na^+ interno, por lo promueve la hidrólisis de ATP, se libera energía y la ATPasa cambia de conformación. Ahora es el K^+ externo el que se une, el Na^+ se libera y el K^+ se mueve hacia la cara interna de la membrana.

Si bien la última idea es la más aceptada actualmente, los modelos mecánicos son útiles para entender que existe un flujo de K^+ , desde afuera hacia adentro, contra su gradiente de concentración y un flujo de Na^+ , desde adentro hacia afuera, también contra un gradiente de concentración.

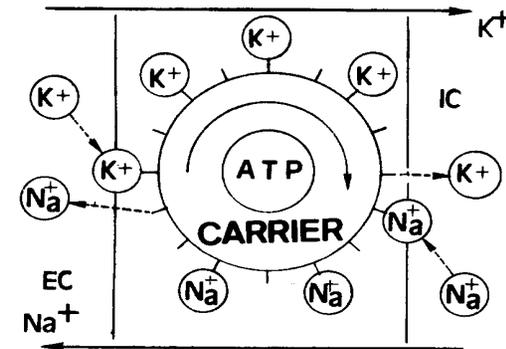


FIG. 2.42 MODELO HIPOTETICO DE LA BOMBA ACOPLADA DE Na^+ / K^+ . LA MOLECULA TRANSPORTADORA TENDRIA 2 LUGARES RECEPTORES Y LA ENERGIA LIBERADA POR EL ATP ACCIONARIA EL MECANISMO, TRANSPORTANDO K^+ DEL EC AL IC Y Na^+ DEL IC AL EC,

CELULAS "NO-EXCITABLES" Y CELULAS "EXCITABLES"

TODAS las células, de todos los tejidos y órganos de un hombre, son capaces de crear y mantener diferencias de concentración y potencial gracias a las características de permeabilidad y transporte que hemos venido describiendo. ALGUNAS de ellas, además, tienen la propiedad, ante un ESTIMULO, de modificar algunas características de su membrana y producir un POTENCIAL DE ACCION. Este es un cambio transitorio del potencial intracelular que, de negativo, se hace bruscamente positivo, para volver rápidamente a la condición inicial. Las células que pueden desarrollar un potencial de acción son las células musculares y nerviosas y, porque responden de este modo frente a un estímulo, se las llama células excitables. Una célula muscular no estimulada presentará un potencial de membrana llamado POTENCIAL DE REPOSO, para el que valen todos los razonamientos dados en este capítulo. Una célula de la glándula salival, por ejemplo, será considerada "no- excitable" ya que al ser estimulada no responde con un potencial de acción, pose que responde al estímulo nervioso secretando saliva

- Bombas neutras y bombas electrogénicas

En el caso de la bomba de Na^+ / K^+ hemos indicado que la bomba saca Na^+ y mete K^+ , pero no hemos dicho si los flujos son exactamente iguales. Si fueran IGUALES, no habría ganancia neta de cargas para ninguna de las dos caras de la membrana, ya que el número de cargas positivas que salen del EC y van al IC (K^+) sería igual al número de cargas positivas que salen del IC y van al EC (Na^+). Esta es la característica de una BOMBA NEUTRA. Su trabajo será básicamente, el de mantener una diferencia de concentración, pero no puede atribuirse a ella la creación de ninguna diferencia de potencial eléctrico. La diferencia de potencial entre el IC y el EC, en este caso, será debida a un potencial de difusión que puede ser calculado, para UN ion en el equilibrio, por la ecuación de Nernst. Para el caso en que haya varios iones que determinen, simultáneamente, potenciales de difusión, el potencial puede ser calculado usando la ECUACION GOLDMAN (Ver más adelante). También puede ser una bomba neutra la que permita que **dos aniones** se muevan, a través de la membrana, **en sentido contrario** o que **un anión y un catión** se muevan **en el mismo sentido**.

Una bomba será ELECTROGENICA (que genera potencial) cuando transporte, por ejemplo, Na^+ y K^+ en direcciones opuestas, pero con FLUJOS DIFERENTES. Si, como se ha demostrado, la bomba expulsa 3 iones Na^+ en el mismo tiempo en que ha introducido 2 iones K^+ , hay un movimiento neto de cargas positivas HACIA EL EXTERIOR celular. Esto constituye una CORRIENTE ELECTRICA. Como la membrana tiene una RESISTENCIA (Fig. 2.43), al producto de la INTENSIDAD de la corriente (i) por la resistencia (R) dará una diferencia de potencial (ΔV), de acuerdo a la ley de Ohm ($\Delta V = i \cdot R$)

- Bombas electrogénicas y no-electrogénicas en la misma célula.

Sobre esta bomba electrogénica, la ouabaina tiene, también, una acción y nos puede permitir separar, en una cierta célula, la parte del potencial que es electrogénico de la parte que es no-electrogénico (potencial de difusión). En la Fig. 2.44 se muestra el registro del potencial intracelular de una célula epitelial. Al agregar ouabaina hay una rápida, pero pequeña caída del potencial que, partiendo de -60 mV, se acerca a cero. Luego el potencial sigue cayendo, pero más

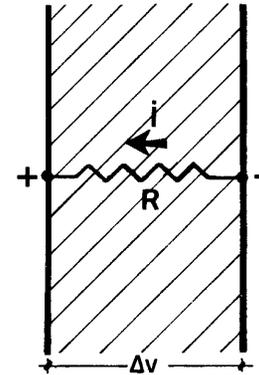


fig. 2. 43 UN FLUJO NETO DE IONES POSITIVOS O NEGATIVOS ES SIMILAR A UNA CORRIENTE ELECTRICA (i). COMO LA MEMBRANA TIENE UNA CIERTA RESISTENCIA (R) APARECE UNA DIFERENCIA DE POTENCIAL ΔV PROPORCIONAL A ($i \cdot R$)

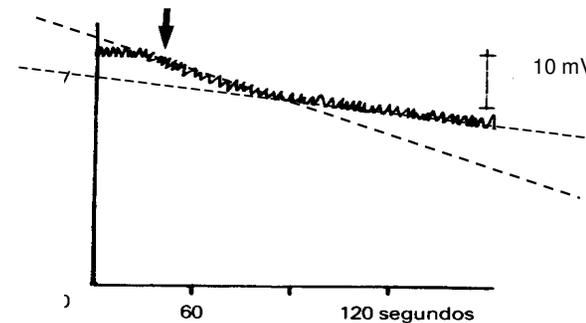


fig. 2.44 REGISTRO DEL POTENCIAL INTRACELULAR DEL EPITELIO DE LA VESICULA BILAR DE Necturus. SE PUEDEN DISTINGUIR 2 FASES EN LA CAIDA DEL POTENCIAL POR LA APLICACION DE OUABAINA (flecha) UNA RAPIDA (COMPONENTE ELECTROGENICO) Y UNA LENTA (DISIPACION DE LOS GRADIENTES DE CONCENTRACION) (adaptado de Baerensten, Cristensen, Thomsen y Zeuthen. J Mem Biol 68: 215-225, 1982)

lentamente. La primera parte, rápida, correspondería a la inhibición del componente electrogénico del potencial: al pararse la bomba, por acción de la ouabaina, cae el potencial. La segunda parte estaría en relación con la disipación del gradiente de concentración, principalmente del K^+ . Sin bomba, el gradiente de concentración tiende a desaparecer y el potencial desaparece con él. Esta disipación del gradiente toma su tiempo y de allí que la fase no-electrogénica sea lenta. Para esta segunda fase, si se conociera, en cada instante, la concentración que van alcanzando cada uno de los iones, se podría calcular, para cada instante, el potencial eléctrico por la ecuación de Nernst.

- La ENDOCITOSIS: una forma de transporte activo.

En todos los procesos de transporte que se han nombrado hasta ahora, ya sean pasivos o activos, se ha partido de la idea de que la sustancia transportada puede atravesar las membranas celulares porque se disuelve en ellas, porque encuentra poros o porque encuentra transportadores. En cualquier caso se trata de iones o moléculas de pequeño radio: las proteínas y otras partículas de no penetrarían al interior celular. Hay, sin embargo, un sistema ACTIVO capaz de incorporar a la célula no sólo moléculas grandes sino hasta bacterias y partículas visibles al microscopio, como lo hacen los macrófagos del sistema sistema retículoendotelial. Esto ocurre por un proceso llamado de **endocitosis** que incluye dos fases: la adhesión de la molécula a la superficie celular y su penetración a la célula.

Bajo el nombre de endocitosis se describen dos fenómenos: el de FAGOCITOSIS (del griego: comer), que se aplica cuando se incorporan partículas sólidas y el de PINOCITOSIS (del griego: beber), que se aplica cuando se incorporan vesículas llenas de líquido (Fig. 2.45). La endocitosis no es un proceso que esté presente, como la difusión, la ósmosis el transporte activo, en TODAS las células de un ser humano. Es un sistema especializado de algunas células y de algunos epitelios, pero lo importante es que debe ser descrito como un fenómeno de membrana. Es la membrana celular que rodea a la partícula y la internaliza. La Citocalasina B es un inhibidor de la endocitosis y como este fármaco es un bloqueador de la acción de los microfilamentos citoplasmáticos, se puede suponer que es este sistema el que lleva la partícula hasta el lisosoma, donde es digerida.

INHIBIDORES Y DISECCION FARMACOLOGICA

Quo el flujo de una sustancia x se encuentre inhibido por la acción o presencia de otra (i), no nos dice nada sobre DONDE está actuando esta sustancia i , ya que para que una sustancia sea transportada o, en general TRASLOCADA (pasada de un lado a otro), pueden ser necesarios varios pasos y el inhibidor actuar en uno o varios de ellos. El flujo de Na^+ , por ejemplo, puede ser inhibido por el AMILORIDE. Esta sustancia actúa inhibiendo, disminuyendo, la permeabilidad al ion. Ya sea que el transporte sea activo o pasiva, el Na^+ se ve impedido o frenado en su pasaje y el flujo cae. También se puede obtener inhibición del flujo de Na^+ por acción del CIANURO. Este reacciona con el hierro, al estado férrico, de la enzima oxidasa del citocromo-c mitocondrial, formando un complejo que impide el ciclo normal de la respiración celular. El transporte ACTIVO, la BOMBA de Na^+ se para porque cesan las reacciones oxidativas y cesa la formación de ATP. El DINITROFENOL desacopla las fuentes de energía que forman ATP. Desde este punto de vista, actúa de un modo similar al cianuro y, en ambos casos, en una célula, por ejemplo, la SALIDA de Na^+ esté inhibida, pero puede ser restablecida por el agregado de ATP. La OUABAINA es otro inhibidor del transporte ACTIVO de Na^+ , pero esta vez por acoplamiento con la ATPasa Na^+ / K^+ dependiente. Otros inhibidores enzimáticos también pueden actuar en esta etapa del mecanismo del transporte y ese es el caso del IODOACETATO. Como se ve, el término INHIBIDOR es sólo una denominación genérica y el uso de varios de ellos, en una misma preparación, puede permitir separar sus distintas etapas, una suerte de "disección" farmacológica.

2.4 LOS EPITELIOS: ALGO MAS QUE UN CONJUNTO DE CELULAS

Si volvemos atrás, al comienzo de este libro, se verá que dijimos que los epitelios son los límites del compartimiento corporal. En el intestino, por ejemplo, la cara del epitelio que mira hacia la luz (lado mucoso) puede considerarse en contacto con el medio EXTERNO mientras que el lado en que se encuentran los vasos sanguíneos (lado seroso) está en contacto con el medio interno. Las células intestinales, tomadas aisladamente, tienen características muy similares a muchas otras células del cuerpo: son permeables al agua, tienen bajo contenido de Na^+ , alto contenido de K^+ , tienen bomba de Na^+/K^+ , su interior es negativo con respecto al exterior, etc., etc. Estas células, sin embargo, están muy frecuentemente en contacto, por ejemplo, con soluciones diluidas. Bastará que bebamos una cierta cantidad de agua, para que esto ocurra. ¿Qué pasaba con un eritrocito si lo colocábamos en una solución de este tipo? Se hinchaba y podía haber destrucción celular. Esto no ocurre en el caso de las células del intestino CUANDO ESTAN COLOCADAS FORMANDO UN EPITELIO.

Para demostrar esto bastará poner la mucosa intestinal de un animal de experimentación, como la rata y el sapo, entre dos cámaras (Fig.2.46) y agregar una solución hipotónica en el lado mucoso y una solución isotónica en el lado seroso. Habrá un movimiento de agua de mucoso al seroso, pero no habrá cambios notables en la estructura de las células o el epitelio. Si, por el contrario, en esa misma cámara, se coloca agua o una solución hipotónica en el lado seroso, las células se hinchan y se destruyen. Este sencillo experimento demuestra que las células intestinales, como las de todos los epitelios, están POLARIZADAS: cada una de sus caras tiene propiedades diferentes. Es muy interesante ver lo que ocurre cuando a estas células, en un medio especial, se las separa del epitelio y se las cultiva *in vitro*: pierden su polaridad y no hay caras que se puedan distinguir. Si, en su vida en el medio de cultivo, se unen formando otra vez, un epitelio, las células recuperan su ASIMETRIA.

Es lógico, entonces, deducir que los epitelios, y las células que los componen, tienen DOS sistemas de transporte de agua y de solutos funcionando SIMULTANEAMENTE. Un sistema, igual al que describimos, en general, para cualquier célula, y que mantiene la vida celular y otro sistema que determina y regula los FLUJOS

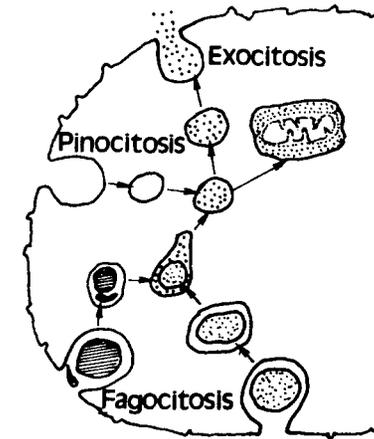


FIG. 2. 45 ESQUEMA DE LOS ASPECTOS DINAMICOS DEL SISTEMA LISOSOMICO CON LAS RELACIONES ENTRE FAGOCITOSIS, PINOCITOSIS, EXOCITOSIS Y AUTOFAGIA (Redibujado de De Robertis y De Robertis, Biología Celular y Molecular, El Ateneo, 1981)

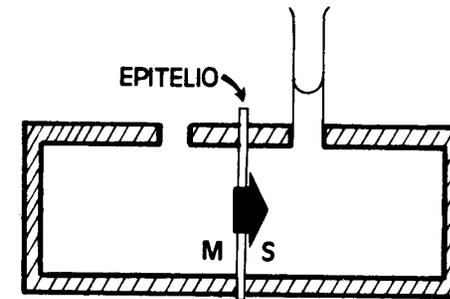


FIG. 2.46 EN LA CAMARA SE HA MONTADO LA MUCOSA INTESTINAL DE UN ANIMAL DE EXPERIMENTACION. SI SE COLOCA UNA SOLUCIÓN HIPOTONICA DEL LADO MUCOSO DEL EPITELIO (M) Y UNA SOLUCION ISOTONICA EN EL LADO SEROSO (S) EL EPITELIO SE MANTIENE Y PUEDE HABER UN FLUJO DE AGUA M --> S. SI SE COLOCA UNA SOLUCION DILUIDA EN EL LADO (S) LAS CELULAS SE HINCHAN Y PIERDEN SU INTEGRIDAD TRANSPITELIALES. Su funcionamiento está basado en principios e ideas similares al de los sistemas de transporte

en células, pero con objetivos diferentes: absorber, secretar, excretar, etc. y serán ESPECIFICOS para cada epitelio, como se verá en los capítulos siguientes.

**FIN DE LA
PARTE 3 DEL CAPITULO 2,
CONTINUA PARTE 4**

Capítulo 2

PARTE 4/4

EL POTENCIAL DE MEMBRANA Y LA ECUACION DE GOLDMAN

De acuerdo a lo visto en este capítulo es posible afirmar que la diferencia de potencial eléctrico (V_m) que se registra entre el lado interno (i) y el externo (o) de una célula es debido, en su mayor parte, a un potencial de difusión. Una parte más pequeña de este potencial corresponde a las bombas electrogénicas presentes en algunas células. Aunque esto es algo más difícil de entender, también se puede decir que el potencial de membrana se acercará a al potencial de equilibrio del ion más permeable. Veamos: el Na^+ tiende a entrar por gradiente eléctrico y por gradiente químico, pero su potencial electroquímico de equilibrio es de +66 mV, un valor que está muy lejos del potencial de membrana de -90 mV; el K^+ tiende a salir por químico y a entrar por eléctrico y su potencial electroquímico de equilibrio es de -98,8 mV, un valor muy cercano al potencial de membrana. Por último, el Cl^- tiende a entrar por químico y salir por eléctrico y su potencial electroquímico de equilibrio es igual al potencial de membrana: -90 mV.

Al no estar en equilibrio el Na^+ , un aumento de la permeabilidad de la membrana a este ion haría que el V_m se acercara al V_{Na^+} de +66 mV mientras que un aumento de la permeabilidad al K^+ , que tampoco está en equilibrio, haría que el V_m se acercara al V_{K^+} de -98,8 mV. Para el Cl^- , un aumento de la permeabilidad no cambiaría el V_m porque el Cl^- está en equilibrio electroquímico. Para calcular el potencial de membrana habrá, entonces, que tener en cuenta TODOS los iones presentes, tanto en cuanto a su concentración intra y extracelular como su permeabilidad. Esto queda expresado en la ECUACION DE GOLDMAN:

INDICE Parte 4	Pág
EL POTENCIAL DE MEMBRANA Y LA ECUACION DE GOLDMAN	1
Problema 1	2
Problema 2	5
Problema 3	8
Problema 4	9
Discusión	10
Lecturas recomendadas	13

$$V_m = 61 \text{ mV} \cdot \log \frac{(P_{Na^+} \cdot Na^+)_i + (P_{K^+} \cdot K^+)_i + (P_{Cl^-} \cdot Cl^-)_o}{(P_{Na^+} \cdot Na^+)_o + (P_{K^+} \cdot K^+)_o + (P_{Cl^-} \cdot Cl^-)_i}$$

donde P es la permeabilidad. Si se supone, por ejemplo, que la permeabilidad al K^+ es mucho mayor que la de Na^+ y la de Cl^- , la ecuación podrá quedar reducida a:

$$V_m = 61 \text{ mV} \cdot \log \frac{K^+_i}{K^+_o}$$

que es la ecuación de Nernst que describimos antes. Así, un potencial de acción en una célula nerviosa o muscular (ver Tomo 2, Cap 10) se debe a que, frente a estímulo, se abre muy rápidamente un canal para el Na^+ y el V_m se acerca al V_{Na^+} .

PREGUNTAS Y PROBLEMAS

PROBLEMA 1

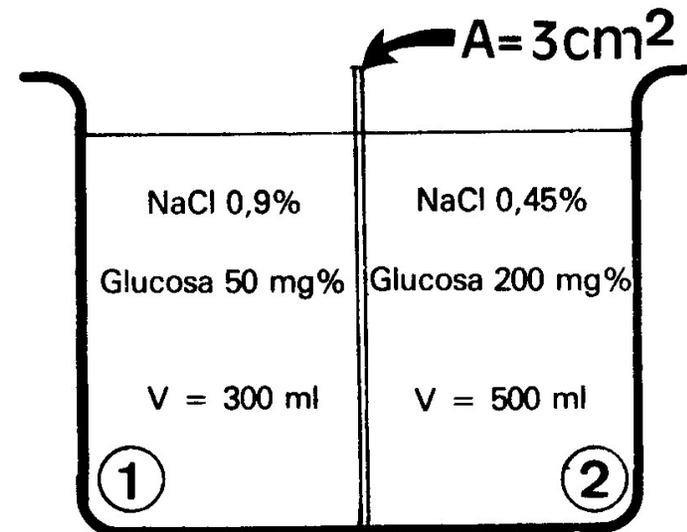
- Determinar los valores de un flujo difusional.
- Calcular la concentración de equilibrio que se alcanza por flujo difusional entre dos compartimientos.

La DIFUSION es, básicamente, un proceso de mezcla en el que suficiente, los gradientes de concentración desaparecen. Mientras que los flujos difusionales son proporcionales a los parámetros indicados en la Ley de Fick.

1A En un recipiente, como el que se muestra en la figura, características similares a las de una membrana celular. Los volúmenes y las soluciones a cada lado son las indicadas en la misma figura.

En base a estos datos y usando los valores de permeabilidad de la Tabla 2.II, calcule:

- a) El valor, en micromol/ segundo, del flujo neto INICIAL de Na^+ .



- b) El valor, en micromol/ segundo, del flujo neto inicial de glucosa.
- c) La concentración de equilibrio del Na⁺.
- d) La concentración de equilibrio del Cl⁻.
- e) La concentración de equilibrio de la glucosa.
- f) El valor, en micromol/ segundo, del flujo unidireccional de Na⁺ en el equilibrio.

Respuestas: El primer paso debe ser transformar las concentraciones en una expresión común: micromoles/ cm³. No volveremos sobre esto, ya estudiado en el Cap.1. Simplemente:

	Compartimiento 1	Compartimiento 2
Na ⁺	154 μmol/ cm ³	77 μmol/ cm ³
Glucosa	2,78 μmol/ cm ³	11,1 μmol/cm ³

Verifique estos valores. Si tiene dificultades, vuelva al Cap. 1)

- a) El FLUJO NETO de Na⁺ se calcula de acuerdo a Fick como:

$$J_{\text{neto}} = P_{\text{Na}^+} \cdot A \cdot C_1 - C_2$$

$$J_{\text{neto}} = 2,7 \cdot 10^{-10} \text{ cm/s} \cdot 3 \text{ cm}^2 \cdot (154 - 77 \text{ μmol/cm}^3)$$

$$J_{\text{neto}} = 6,2 \cdot 10^{-8} \text{ μmol/s}$$

- b) EL FLUJO NETO de glucosa se calcula como:

$$J_{\text{neto}} = 1,5 \cdot 10^{-6} \text{ cm/s} \cdot 3 \text{ cm}^2 \cdot (2,78 - 11,1 \text{ μmol/cm}^3)$$

$$J_{\text{neto}} = 3,7 \cdot 10^{-5} \text{ μmol/s}$$

COMENTARIO: se puede ver que el flujo neto inicial de glucosa es casi 2000 veces mayor que el flujo de Na⁺.

c) La concentración de equilibrio del Na⁺ resulta de MEZCLAR los dos volúmenes de solución. De ese modo:

$$\text{MASA Na}^+ = (V_1 \cdot C_1) + (V_2 \cdot C_2)$$

$$\text{MASA Na}^+ = (0,3 \text{ L} \cdot 154 \text{ mmol/ L}) + (0,5 \cdot 77 \text{ mmol/ L})$$

$$\text{MASA Na}^+ = 84,7 \text{ mmol}$$

y como el VOLUMEN TOTAL es de 0,8 L:

$$\text{Conc. Na}^+_{\text{eq}} = \frac{84,7}{0,8 \text{ L}} = 105,8 \text{ mmol/ L} = 105,8 \text{ mEq/ L}$$

d) La concentración de equilibrio del Cl⁻ ES igual a la del Na⁺ y no hace falta calcularla.

$$\text{Conc. Cl}^-_{\text{eq}} = 105,8 \text{ mmol/L} = 105,8 \text{ mEq/L}$$

e) La concentración de equilibrio de la glucosa se calcula del mismo modo.

$$\text{MASA gluc} = (2,78 \text{ mmol/ L} \cdot 0,3 \text{ L}) + (11,1 \text{ mmol/ L} \cdot 0,5 \text{ L})$$

$$\text{MASA gluc} = 6,384 \text{ mmol}$$

y la concentración de equilibrio:

$$\text{Con. gluc}_{\text{eq}} = \frac{6,384 \text{ mmol}}{0,8 \text{ L}} = 7,98 \text{ mmol/L}$$

f) Un vez que se llega a la concentración de equilibrio, el flujo unidireccional de Na⁺, de Cl⁻ y glucosa de 1 a 2 será igual flujo de 2 a 1. Para el caso del Na⁺ se calcula como:

$$J_{12} = J_{21} = P_{\text{Na}^+} \cdot A \cdot C_1$$

$$J_{12} = J_{21} = 2,7 \cdot 10^{-10} \cdot 3 \cdot 105,8 = 8,5 \cdot 10^{-8} \mu\text{mol/s}$$

COMENTARIO: Nótese que el **flujo unidireccional en equilibrio** es algo mayor que el **flujo neto inicial**. Esto no debe llamar la atención ya que el flujo neto es la resta de los dos flujos unidireccionales. Así, el flujo unidireccional inicial de 1 hacia 2 es mayor el flujo unidireccional de 2 hacia 1 y con el tiempo, va disminuyendo y haciéndose igual al 2-1.

Para entender más claramente esto, resuelva la parte B de este problema.

1B Usando los datos del problema anterior, calcule:

- a) El flujo unidireccional INICIAL de Na^+ de 1 hacia 2.
- b) El flujo unidireccional INICIAL de Na^+ de 2 hacia 1.
- c) Compruebe si la resta de los flujos unidireccionales coincide con el flujo neto inicial de Na^+ calculado en la parte a) del problema 1 A.

Respuestas:

- a) $1,25 \cdot 10^{-7} \mu\text{mol/s}$
- b) $6,24 \cdot 10^{-8} \mu\text{mol/s}$
- c) Si

COMENTARIO: se comprueba, para el Na^+ , lo señalado en la parte final del problema 1. Verifíquelo para el Cl^- y la glucosa.

PROBLEMA 2

Objetivo: - Determinar el valor del coeficiente de permabilidad osmótica en una preparación biológica.

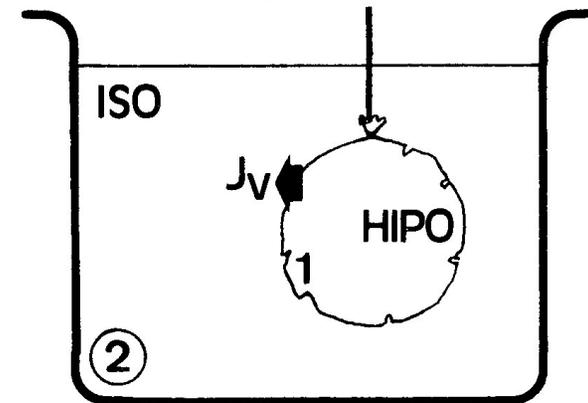
- Analizar la acción de agentes modificadores de la permeabilidad al agua.

Si se examina nuevamente el dibujo que acompaña al Problema 1 se observará que, aparte de los gradientes de entrada de Na^+ , Cl^- y glucosa, hay un importante gradiente de concentración de agua: la osmolaridad del recipiente 1 es mayor que la del recipiente 2 y el agua tenderá a moverse de 2 hacia 1. En esas condiciones, la

concentración de Na^+ en 1, por ejemplo, disminuirá en el tiempo no sólo por el pasaje del ion hacia 2 sino también por la entrada de agua. En situaciones experimentales controladas, como la de estos experimentos con recipientes de vidrio, lo habitual es diseñar el experimento de modo que haya gradiente de concentración del soluto que se quiere estudiar, pero no haya gradiente de agua. Esto se logra agregando, en este caso en lado 2, un soluto no difusible (manitol, por ejemplo) hasta que la osmolaridad sea la misma a ambos lados. Otra manera es haciendo que la concentración total de las sustancias sea la misma a ambos lados. En ausencia de gradientes, se agrega, EN UNO DE LOS LADOS, una muy pequeña cantidad Na^+ , Cl^- o glucosa pero **RADIATIVOS**. El flujo UNIDIRECCIONAL del isótopo podrá ser fácilmente seguido sin que se haya introducido un gradiente de osmolaridad.

El FLUJO NETO DE AGUA POR GRADIENTE OSMOTICO es más fácil medir y será muy claramente entendido si se sigue el experimento siguiente, en el que se usa la vejiga urinaria del sapo.

2A El sapo tiene un sistema renal que no es capaz de formar orinas con una osmolaridad mayor a la de su plasma. En esas condiciones, no puede "AHORRAR" agua, como lo hace el hombre cuando no tiene agua para beber y produce orinas concentradas. Sin embargo, el sapo puede almacenar orina en su vejiga cuando está en un ambiente húmedo y transferirla desde allí al medio interno cuando está en un ambiente seco. Esta transferencia de agua se hace a favor de un gradiente de osmolaridad, donde el medio interno es hiperosmolar con respecto al contenido de la vejiga y está bajo el control de una hormona, la HORMONA ANTIDIURETICA (ADH). Este sistema puede ser utilizado en el laboratorio: para ello se disecciona y aísla la vejiga del sapo, se la llena con una solución hipo-osmótica y se la sumerge en un vaso de precipitado que tenga una solución iso-osmótica.



Se establecerá un flujo de agua de dentro hacia afuera que será propo

$$J_v = P_{osm} \cdot A \cdot (Osm_1 - Osm_2)$$

Si, a intervalos regulares, se saca la vejiga del líquido y se la pesa en una balanza apropiada, se verá que ésta, por la salida del agua, pierde peso. Como $1 \text{ g} = 1 \text{ cm}^3$, el cálculo de J_v es sencillo. El siguiente gráfico muestra la evolución del peso de la vejiga aislada en un experimento típico. Se puede ver que al agregarse la ADH hay un brusco cambio de la pendiente, indicando un aumento de la permeabilidad al agua.

Para calcular el **P_{osm}** que la vejiga tenía ANTES del agregado de la hormona disponemos de los siguientes datos:

Osm_1 (interior) = 26 mOsm/L

Osm₂ (exterior) = 260 mosm/L

$\Delta \text{Osm} = 234 \text{ mOsm/L}$

$\Delta \text{Osm} = 0,234 \cdot 10^{-3} \text{ Osm/cm}^3$

Area = 12 cm²

Pérdida de peso = 0,036 g en 40 min.
(este dato se calculó a partir del gráfico)

En consecuencia, el J_V es de

$$J_V = 0,036 \text{ cm}^3 / 2400 \text{ s}$$

$$J_V = 1,5 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^3 / \text{s}$$

Y el coeficiente de permeabilidad osmótica es de:

$$P_{\text{osm}} = \frac{J_V}{A \cdot \Delta \text{Osm}}$$

$$P_{\text{osm}} = \frac{1,5 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^3 / \text{s}}{12 \text{ cm}^2 \cdot 0,234 \cdot 10^{-3} \text{ Osm/cm}^3}$$

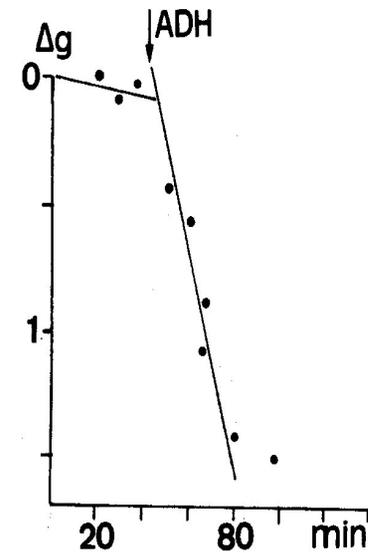
$$P_{\text{osm}} = 0,0053 \text{ cm}^4 \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{Osm}^{-1}$$

Este mismo coeficiente se puede expresar del siguiente modo:

$$\Pi = R \cdot T \cdot \Delta \text{Osm}$$

$$\Pi = (0,082 \text{ L} \cdot \text{atm} / \text{Osm} \cdot ^\circ\text{K}) \cdot 293 \text{ } ^\circ\text{K} \cdot 0,234 \text{ Osm/L}$$

$$\Pi = 5,62 \text{ atm}$$



$$P_{\text{osm}} = \frac{1,5 \cdot 10^{-5} \text{ cm/ s}}{12 \text{ cm}^2 \cdot 5,62 \text{ atm}}$$

$$P_{\text{osm}} = 2,22 \cdot 10^{-7} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{atm}^{-1}$$

2B Ahora usted calcule el P_{osm} de este vejiga después del agregado de la hormona. Los datos del gradiente osmótico y el área son los mismos que en el caso anterior. La variación de peso obténgalo de la gráfica.

Resultados: $P_{\text{osm}} = 0,316 \text{ cm}^4 \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{Osm}^{-1}$
 $P_{\text{osm}} = 1,30 \cdot 10^{-5} \cdot \text{cm} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{atm}^{-1}$
 $P_{\text{osm}} = 0,017 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$

COMENTARIOS: la ADH actúa aumentando el coeficiente de permeabilidad osmótico, lo que determina que, aun cuando el gradiente sea el mismo, el flujo de agua sea mucho mayor. De ese modo, el sapo podrá transferir agua desde el interior de la vejiga al espacio extracelular, a FAVOR DE UN GRADIENTE OSMOTICO. En ausencia ADH, pese a la existencia del gradiente osmótico, el flujo de agua era bajo y el agua quedaba "guardada" en la vejiga.

PROBLEMA 3

Objetivo: - Aprender a reconocer las condiciones en las que un potencial eléctrico es un potencial de difusión.

Los potenciales de difusión son debidos a la presencia de un gradiente de concentración, que determina el flujo de iones, y a la existencia de una permeabilidad diferente para aniones y cationes. A continuación se dará un ejemplo experimental y una serie de posibles respuestas. Analizaremos cada una de ellas, para quedarnos con la o las más posibles.

Una membrana separa 2 soluciones de NaCl: la que está en el compartimiento 1 tiene 15 mmol/ L y la que está en 2 tiene 150 mmol/L. Se ha agregado sacarosa en 1 de modo de hacer iguales las dos osmolaridades. Con un voltímetro se observa que el lado 2 tiene un potencial positivo con respecto al lado 1 . Esta situación puede ser debida a:

a) La permeabilidad al Na^+ en la membrana es mayor que la permeabilidad al Cl^- .

- b) Hay un gradiente de concentración para el Na^+ .
- e) Existe un transporte activo de NaCl de 1 hacia 2.
- d) Existe un gradiente de concentración para el Cl^- .
- e) La permeabilidad al Cl^- es mayor que la permeabilidad al Na^+ .

- f) Hay una bomba que mueve Na^+ de 1 hacia 2.
- g) Hay una bomba que mueve Cl^- de 2 hacia 1 .

Respuestas:

- a) Esto no justifica el potencial (+) en 2, ya que el gradiente es de 2 hacia 1 .
- b) El gradiente es cierto, pero tiene que haber otra condición para que aparezca el potencial, por ejemplo, una permeabilidad diferente para sodio y cloruro,
- c) Si hubiera un transporte de NaCl como tal, como molécula neutra, no habría aparecido el potencial. Este transporte determinaría el potencial sólo si se estuviera moviendo más rápidamente el Na^+ que el Cl^- .
- d) Nuevamente, como en b), el gradiente de Cl^- es cierto, pero de por sí no determinará un potencial: debe haber una permeabilidad diferente.
- e) Es una condición que, sin ningún otro agregado, sí puede justificar el potencial: el NaCl se mueve de 2 hacia 1 a favor del gradiente de concentración y como la permeabilidad del Cl^- es mayor que la del Na^+ , se crea una diferencia de potencial con el signo (+) en 1.
- f) Es posible que el signo del potencial sea debido a esta bomba, pero para afirmarlo se debe investigar la dependencia metabólica del potencial eléctrico.
- g) También es posible, pero para afirmarlo, como en f), hay que realizar otras pruebas.

PROBLEMA 4

- Objetivo: - Calcular el potencial eléctrico de equilibrio del HCO_3^-
- Determinar si existe o no necesidad de postular la

existencia de un mecanismo activo para mantener las concentraciones.

Habiéndose explicado los casos del Na⁺, el K⁺ y Cl⁻, usted deber resolver sin problemas el caso del HCO₃⁻. Use los datos de la Tabla 2.IV para las concentraciones extra e intracelulaares

- a) El potencial eléctrico de equilibrio del HCO₃⁻ es de mV.
- b) Se necesita-no se necesita (subraye lo que corresponde) postular la existencia de una bomba para mantener las concentraciones.
- c) si hay una bomba, esta deber sacar-meter (subraye lo que corresponde) HCO₃⁻ de la celula.

Respuestas: a) -32.2 mV

b) se necesita, ya que el potencial medido (V_m) es de -90 mV.

c) El potencial de la célula (-90 mV) excede al que se requiere para el equilibrio, por lo que el HCO₃⁻ tiende a SALIR: la bomba, para mantener las concentraciones, debe introducir HCO₃⁻ en la célula.

DISCUSION

La siguiente historia puede servir, en especial para los estudiantes avanzados, para comprender mejor el significado y utilidad de la ecuación de Nernst con relación al potencial de membrana de una célula.

Un profesor de Fisiología se dirige a un grupo de estudiantes y les plantea del siguiente problema:

- Señores, acabo de medir. en una célula, un potencial intracelular de - 54 mV y quiero saber si el ion K⁺ está, en esta célula, distribuido activa o pasivamente... díganme ustedes qué debo hacer. Un estudiante dice: - Hay que medir el K⁺ intra y extracelular.. - Cierto, pero ¿qué valor ESPERARIA usted encontrar si la distribución fuera pasiva? Luego de un largo silencio, otro estudiante dice: - Aplicaría la fórmula. - Si, pero ¿cuál? Nuevo silencio hasta que alguien escribe en la pizarra:

$$\frac{K^+ 2}{K^+ 1} = e^{- (V_1 - V_2) zF/RT}$$

Muy emocionado ante esa demostración de conocimientos, el profesor pide que reemplacen por los valores habituales.

- a) El valor de z es de
- b) El valor de F es de
- c) El valor de R es de
- d) El valor de T (a 37 ° C) es de

En esas condiciones, la relación K^{+2} / K^{+1} es:

e)

- Por lo tanto, si el animal de donde se tomó la célula tiene un K^{+} extracelular de 4 mEq/ L, debo esperar, dice el profesor, un K^{+} intracelular, **si el ion está en equilibrio**, de:

f)

Bueno, mediré el K^{+} y en la próxima clase seguiremos discutiendo. Si a alguno se le ocurre otra idea, que la presente entonces. Días después, al reanudarse la conversación, un estudiante dice: - A mí esa fórmula no me gusta, no la entiendo. Yo seguí con la ecuación de Nernst

$$V_{K^{+}} = 61 \cdot \log K_2 / K_1$$

e hice un gráfico de mV en función del logaritmo de K_2 / K_1 y es este:

De acuerdo a él, la relación K_2 / K_1 debe ser de:

g:

y con un K^{+} externo de 4 mEq/L, hay que esperar una concentración intracelular de

h)

El profesor, muy entusiasmado, dice:

Eso es correcto! Es la relación que se debería esperar si la membrana celular se comportara como un electrodo de K^{+} . Ustedes no han usado electrodos de K^{+} , pero recuerden los electrodos de pH: son electrodos formados por un vidrio permeable al H^{+} . Cuando se sumergen en un medio con un cierto pH, su potencial cambia siguiendo una recta cuya

pendiente es de - 58 mV a 20 °C o de -61 mV a 37 °C. Ahora, continua, yo medí el K⁺ intracelular y es de 150 mEq/L. Por lo tanto, ¿el K⁺ esté en equilibrio?. La respuesta es :

i) ya que

por lo tanto, se debe postular la existencia de una bomba que opere introduciendo - sacando (subraye lo que corresponde) K⁺ de la célula.

RESPUESTAS y COMENTARIOS SOBRE LA DISCUSION

a) 1

b) 96500 Coulomb/mol

c) 8,31 Joule/ mol °K

d) 310 °K

e) $K^{+2} / K^{+1} = e^{- (0,054 V) 37,46 \text{ Coulomb/ Joule} = 0,13}$ y $K^{+1} / K^{+2} = 7,69$ lo que indica que debe haber 7 VECES más K⁺ en el interior celular que en el exterior, por lo que

f = 30,76 mEq/ L

La curva del estudiante debe entenderse así: 1) en el eje x la escala es logarítmica, por lo que la relación de las concentraciones es, en realidad, el logaritmo de las mismas. 2) Usó la relación K^{+1} / K^{+2} o K^{+2} / K^{+1} que le resultara más cómoda. En este caso usó la relación concentración mayor/ concentración menor. 3) los valores de voltaje los obtuvo de la ecuación de Nernst. Con esa curva, partiendo de - 54 mV en ordenadas obtuvo una relación de:

g) 8, que es bastante similar a la obtenida por la fórmula y con un K⁺ externo de 4 mEq/L, es lógico que el K⁺ interno sea de:

h) 32 mEq

Si se MIDE un K⁺ interno de 150 mEq/l y un potencial de -54 mV, es evidente que

i) no puede estar en equilibrio, ya sólo alcanzaría para equilibrar una concentración intracelular de unos 30 mEq/L de K⁺. Por lo tanto persiste la tendencia del K⁺ a SALIR de la célula y debe postularse una muy importante bomba que opere.

j) introduciendo K⁺ en el interior celular, de modo de mantener la concentración constante.

LECTURAS RECOMENDADAS

- **Bases fisiológicas de la Práctica Médica**
J. B. West, 12ª edición (1993) Editorial Médica Panamericana, México

- The kidney
B. M. Brenner y F.C. Rector
W. B. Saunders, Co. Filadelfia, 1976

Un clásico:

- **Introducción al estudio de las membranas biológicas**
M. Cerejido y C.A. Rotunno
Editorial Universitaria de Buenos Aires, 1966

FIN DEL CAPITULO 2

**Manual de Fisiología y Biofísica para estudiantes de
medicina - R. Montoreano – Edición electrónica 2002**

Capítulo 3

PARTE 1/3

3.1 MODIFICACIONES Y ALTERACIONES DEL BALANCE DE AGUA Y SOLUTOS EN EL HOMBRE.

En base a los conocimientos adquiridos en los capítulos anteriores, podemos ahora encarar el estudio de **algunas** de las situaciones en las que el balance entre las entradas y salidas de agua y solutos al compartimiento corporal no es, en un momento dado, igual a cero. El solo hecho de beber una cierta cantidad de agua introduce una MODIFICACION en el volumen y la composición de los fluidos corporales. Serán los **mecanismos homeostáticos** los encargados de que las cosas vuelvan a sus valores originales, sin que el individuo siquiera llegue a percibir esos cambios. Un caso diferente sería, por ejemplo, el de una persona perdida en el desierto, sin agua y al rayo del sol. Los mecanismos homeostáticos tratarán de restablecer las condiciones habituales de los compartimientos corporales, pero, debido a las condiciones extremas en que está el sujeto, puede que esto no se logre y que aparezcan ALTERACIONES del balance. Estas alteraciones pueden ser tan graves que pongan, incluso, en peligro la vida del individuo.

Para comprender cómo se puede llegar a estas modificaciones y alteraciones del balance, lo primero que hay que conocer cuales son las **vías de entrada y de salida** del agua y de soluto al compartimiento corporal. Luego se verá cómo los cambios en las entradas o de salidas pueden llegar a modificar o alterar el balance. Se tomará, como un ejemplo, el BALANCE DE AGUA Y SODIO, en la creencia de que posible usar el mismo razonamiento para otras sustancias.

3.2. BALANCE DE AGUA: INGRESOS DE AGUA AL COMPARTIMIENTO CORPORAL.

Si se mide, durante un día, el balance de agua de un adulto, se ve que hay un INGRESO diario de unos 2500 mL. Esta cifra no es, por supuesto, fija, ya que depende, en gran parte, de los HABITOS del individuo. Un bebedor de cerveza puede duplicar o triplicar ese

INDICE -- Parte 1	Pág
3.1 MODIFICACIONES Y ALTERACIONES DEL BALANCE AGUA Y SOLUTOS EN EL HOMBRE	1
3.2 BALANCE DE AGUA: INGRESOS DE AGUA AL COMPARTIMIENTO CORPORAL	1
3.3 EGRESOS DE AGUA	3
1) Orina	3
- Orinas hipertónicas e hipotónicas	5
- Filtración y reabsorción	6
- Concentración de orina y evolución	7
2) Pérdidas insensibles	8
- Pérdida de agua por respiración	8
- Pérdida de insensible por la piel	9
3) Sudoración	10
- Volumen y composición del sudor	11
- Aclimatación y sudoración	12
4) Heces	14

volumen de agua sin que su balance se altere, siempre que elimine la misma cantidad de agua que bebió.

Aparte del hábito, el ingreso de agua al organismo está muy influenciado, sobre todo en los países cálidos, por el volumen del SUDOR. Una sudoración profusa determinará la aparición de SED y una aumento de la ingesta de agua. De este modo, la cifra de 2500 mL por día es sólo tentativa y representa un valor promedio del volumen de agua que ingresa por día al compartimiento corporal, en un adulto sano que no esté sudando.

Estos 2500 mL/ día pueden ser divididos en:

1) AGUA DE BEBIDA	1200 mL/ día
2) AGUA DE LOS ALIMENTOS	1000 mL/ día
3) AGUA METABOLICA	300 mL/ día
	<hr/>
	2500 mL/ día

Por AGUA DE BEBIDA debe entenderse todo lo que el individuo BEBE, durante el día. Las bebidas gaseosas, los refrescos, la cerveza, el vino, etc., tienen un porcentaje pequeño de sólidos, de modo que no hay inconveniente en considerar, para este análisis, que 1 litro de cualquiera de estas bebidas corresponde a 1 litro de agua.

Por AGUA DE LOS ALIMENTOS debe considerarse el agua que está contenida en los alimentos que el individuo COME. Así, por ejemplo, el arroz cocido tiene, aproximadamente, 70 mL de agua por cada 100 g de arroz. Por lo tanto, si COME 200 g de arroz, es como si hubiera bebido 140 mL de agua. Aquí también la cifra de 1000 mL es sólo un valor promedio.

Por AGUA METABOLICA debe entenderse el volumen de agua que se produce, por día, al metabolizarse los lípidos, las proteínas y carbohidratos aportados por los alimentos. Este volumen de agua se produce a nivel celular y de allí se distribuye por toda el agua corporal. Aunque no proviene, como tal, del exterior, es agua que ingresa al compartimiento corporal y debe ser sumada a la de bebida y de los alimentos.

- Distribución del agua en el compartimiento corporal

Como ya se ha señalado en los Capítulos 1 y 2, las paredes capilares y las membranas celulares tiene una muy alta permeabilidad

VOLUMEN DE AGUA METABOLICA

El volumen del agua producida por vía metabólica depende del tipo de suatancia que se esté "quemando". Así

- Carbohidratos: 0,556 mL agua/g
- Proteínas: 0,396 mL agua/g
- Lípidos: 1,07 mL agua/g

De ese modo, el agua metabólica total producida en un día dependerá de la cantidad y cxomposición xdel alimento ingerido. La cifra de 300 mL/día que se da aquí es simplemente un valor aproximado para una dieta mixta.

al agua. Por eso es que el agua se distribuye homogéneamente entre los compartimientos y, cuando aparecen, las diferencias de concentración osmolar se disipan rápidamente por efecto de los flujos de agua.

- Agua de los jugos digestivos

Para la digestión de los alimentos el aparato digestivo SEGREGA unos 8 litros de diarios de saliva, jugo gástrico, bilis, jugo pancreático, jugo intestinal, etc. En condiciones normales, este volumen es reabsorbido, en su casi totalidad, lo largo del mismo tracto gastrointestinal. De ese modo, no tendrían por qué ser tenidas en cuenta para el balance de agua corporal. Sin embargo, en el caso de las diarreas y las fístulas, en que hay pérdida al exterior de parte de estas secreciones, o en las obstrucciones intestinales, en que hay acumulación de líquido en un asa intestinal, estos volúmenes son muy importantes y hay que tenerlos en cuenta a la hora del balance. La Tabla 3.I muestra el volumen, en mL/día, y la composición de estas secreciones

3.3 EGRESOS DE AGUA

Para mantener el balance hídrico, estos 2500 mL de agua que ingresan por día al organismo, deben ser, en ese mismo lapso, eliminados (Fig. 3.1). Las vías habituales, para estas pérdidas, son:

1) ORINA	1400 mL/ día
2) PERDIDA INSENSIBLE	800 mL/ día
3) HECES	200 mL/ día
	2500 mL/ día

A estos volúmenes debe agregarse:

4) SUDOR. Lo que se pierde por esa vía está en relación con el balance CALORICO: se pierde agua por sudor porque ese es uno de los mecanismos de pérdida de calor. Su volumen es muy variable, desde 0 hasta 2 ó 3 litros POR HORA

1) La **ORINA** es una solución acuosa que contiene solutos como el Na⁺, el K⁺, el Cl⁻, la urea, el ácido úrico, que le otorgan una cierta osmolaridad. No contiene cantidades significativas de proteínas ni de

TABLA 3.i COMPOSICION DE LOS DRENAJES GASTROINTESTINALES Y LAS SOLUCIONES DE REEMPLAZO

ORIGEN	Na+	K+	Cl-	HCO3-	pH	Vol	Sol
	mEq/L	mEq/L	mEq/L	mEq/L		mL/día	
Saliva	25	20	30	15	7,0	1500	(1)
Estómago	40-80	5-10	60-130	0	7,4-7,6	2500	(2)
Bilis	120-140	5-15	60-90	15-30	7,4-7,6	500	(3)
Páncreas o yeyuno	120-140	5-15	60-90	15-30	7,4-7,6	1000	(3)
ileon bajo	120-140	5-15	90-100	15-30	7,4-7,6	1250	(3)

Sol: solución recomendada para el reemplazo:

(1) polielectrolítica + glucosada el 5%

(2) NaCl al 0,9%

(3) Ringer Lactato (Hartmann)

Datos tomados de Berk JL y col. Handbook of Medical Care. Little, Brown & Co. Boston, 1976

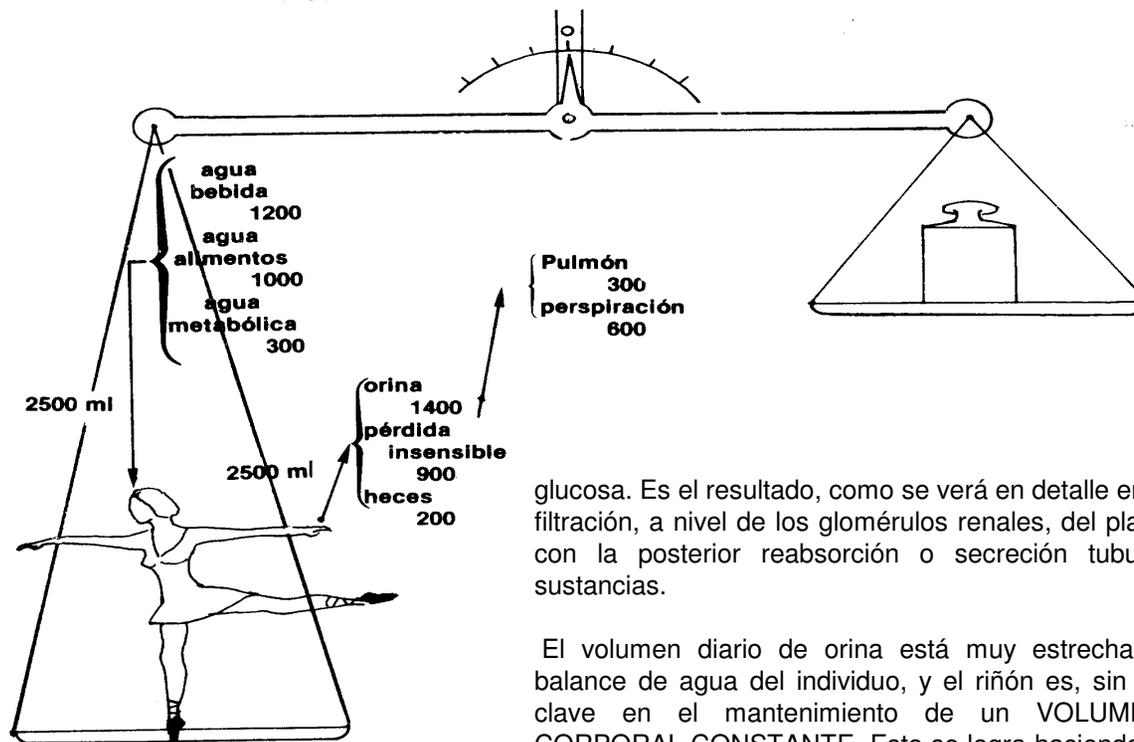


FIG 3.1 BALANCE DE AGUA EN UN HOMBRE. EL VOLUMEN TOTAL DE AGUA QUE INGRESA AL ORGANISMO ES IGUAL AL VOLUMEN QUE EGRESA Y LA PERSONA MANTIENE UN PESO CORPORAL COSNTANTE

glucosa. Es el resultado, como se verá en detalle en el Cap. 6, de la filtración, a nivel de los glomérulos renales, del plasma sanguíneo, con la posterior reabsorción o secreción tubular de algunas sustancias.

El volumen diario de orina está muy estrechamente ligado al balance de agua del individuo, y el riñón es, sin duda, el órgano clave en el mantenimiento de un VOLUMEN DE AGUA CORPORAL CONSTANTE. Esto se logra haciendo que el volumen de orina sea reducido en condiciones en que es necesario un AHORRO de agua y que aumente enormemente en los casos en que sea necesario eliminar, por ejemplo, una gran ingesta de agua. Un hombre sano está en condiciones de poner en juego mecanismos homeostáticos que lleven el volumen de orina a un VALOR MINIMO de unos 300-350 mL/día. Este es un volumen "OBLIGATORIO" que no puede ser disminuido. Así, un hombre desprovisto de agua, sudando y muerto de sed, seguirá perdiendo agua por orina y no habrá modo en que pueda evitarlo.

Su CAPACIDAD MAXIMA de eliminar grandes volúmenes es muy, amplia y, en los bebedores de cerveza, por ejemplo, se han medido volúmenes de orina de hasta 15 litros por día, sin que se produzcan alteraciones significativas de su medio interno (Ver la Nota Aparte: Hipo-osmolaridad plasmática en los grandes bebedores de cerveza).

- Orinas hipertónicas e hipotónicas

Cualquier persona, aun sin el más mínimo conocimiento médico, se puede dar cuenta de que, cuando toma mucha agua, produce un gran volumen urinario y que la orina, en ese caso, es una orina DILUIDA, su color es un amarillo muy pálido, es casi incolora, y su olor es muy débil. Por el contrario, si no ha tomado agua por un período largo y está, por ejemplo, sudando, su orina es de poco volumen, tiene un color y un olor muy intenso: es una orina CONCENTRADA. Para aproximarnos a esta idea de **diluido** y **concentrado**, podemos imaginarnos un recipiente (Fig. 3.2) que contenga una solución de 300 mOsm/L. Si ahora tomamos, de allí, por evaporación, por ejemplo, un cierto volumen de AGUA PURA, lo que quede en el recipiente tendrá una osmolaridad MAYOR que 300 mOsm/L, será hipertónico con respecto al valor inicial y diremos que el líquido se ha concentrado.

Si, por el contrario, por algún procedimiento sacamos de la solución de 300 mOsm/L una masa de SOLUTO PURO, la solución que queda en el recipiente tendrá una osmolaridad MENOR a los 300 mOsm/L, será hipotónica con respecto al valor inicial y diremos que el líquido se ha DILUIDO.

El riñón funciona de una manera similar, pero, en vez de ser un recipiente con un volumen determinado, es un sistema donde hay un FLUJO DE SANGRE. Del plasma que contiene esa sangre, a nivel de los GLOMERULOS se filtra agua, sustancias electrolíticas y no electrolíticas, pero no proteínas. Este líquido filtrado entra en el sistema tubular, donde una parte de su volumen es reabsorbido por el epitelio tubular, pasando a la sangre de los capilares que rodean los túbulos (Fig. 3.3). Si el fluido que se reabsorbe tiene una osmolaridad IGUAL a la del líquido que hay en el interior de los túbulos, obviamente lo que sale por el extremo distal de los túbulos estará reducido en volumen, pero será isotónico con respecto al líquido filtrado, formándose ORINAS ISOTONICAS (Fig. 3.4a). Si el líquido que se reabsorbe a través de la pared tubular, es hipotónico, lo que queda en la luz es hipertónico y aparecerán ORINAS HIPERTONICAS (Fig. 3.4b). Por último, si el líquido reabsorbido es de alta osmolaridad, lo que queda será hipotónico y habrá ORINAS HIPOTONICAS (Fig. 3.4c).

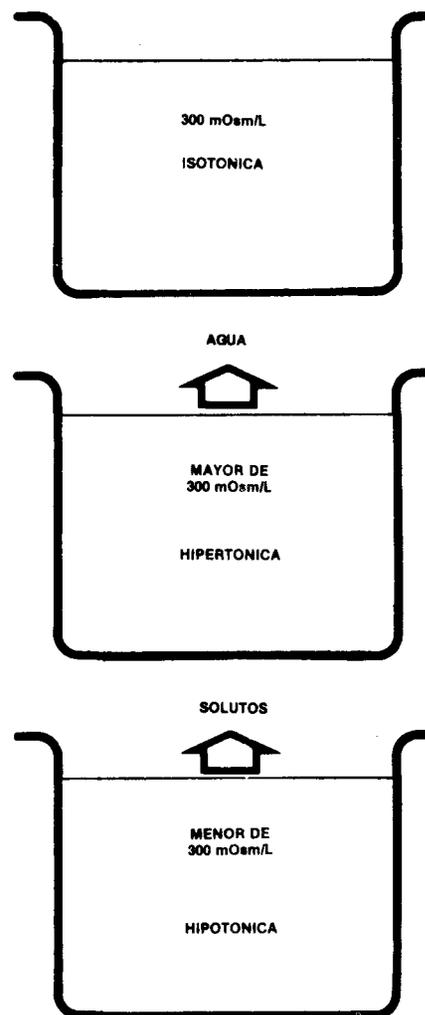


FIG 3.2 CONCENTRACION Y DILUCION DE UNA SOLUCION CUANDO, A PARTIR DE UNA SOLUCION ISOTONICA (PANEL SUPERIOR) SE SACA, PROPORCIONALMENTE, MAS AGUA QUE SOLUTO (PANEL MEDIO) LA SOLUCION SE HACE HIPERTONICA CON RESPECTO A LA SOLUCION INICIAL. CUANDO SE SACA, PROPORCIONALMENTE, MAS SOLUTOS QUE AGUA, (PANEL INFERIOR) LA SOLUCION REMANENTE SERA HIPOTONICA

- Filtración y reabsorción

En los riñones de un hombre adulto se producen unos 120 mL de filtrado glomerular POR MINUTO (FG = 120 mL/min). Esta es una cifra bastante CONSTANTE e independiente de, por ejemplo, la ingesta de agua. Este volumen filtrado significa la salida a los túbulos renales de 172800 mL POR DIA.

Si ahora colocamos los extremos del volumen urinario que mencionamos en el párrafo 3.3, podremos comprender que el riñón del hombre funciona SIEMPRE REABSORBIENDO AGUA.

En el bebedor de cerveza se filtran por día 172800 mL y, salen los túbulos, como orina, 15000 al. Por lo tanto:

$$\text{volumen urinario} = \text{volumen filtrado} - \text{volumen reabsorbido}$$

$$\text{y volumen reabsorbido} = \text{volumen filtrado} - \text{volumen urinario}$$

$$= 172800 \text{ mL/día} - 15000 \text{ mL/día}$$

$$= 157800 \text{ mL/día} = 157,8 \text{ L /día}$$

En este hombre se ha reabsorbido el 90,87% del volumen filtrado y se ha excretado el 0,2%.

En el caso del hombre desprovisto de agua y sudando, que orina apenas 350 mL por día, la situación sería:

$$\text{volumen reabsorbido} = 172800 \text{ mL/ día} - 350 \text{ mL/ día} = 172450 \text{ mL/día}$$

$$= 172,45 \text{ L/día}$$

En este hombre, se ha reabsorbido el 99,8% de lo filtrado y se excreta el 0,2%.

Sin llegar a esos extremos, en la vida habitual, con un volumen urinario de 1500 mL/día, se reabsorbe el 99,13% de lo filtrado y se excreta el 0,87%.

En todos los casos ha habido REABSORCION de agua. ¿Cómo entonces, el riñón REGULA la cantidad de agua que se excreta? Reabsorbiendo más o menos agua, pero SIEMPRE reabsorbiendo.

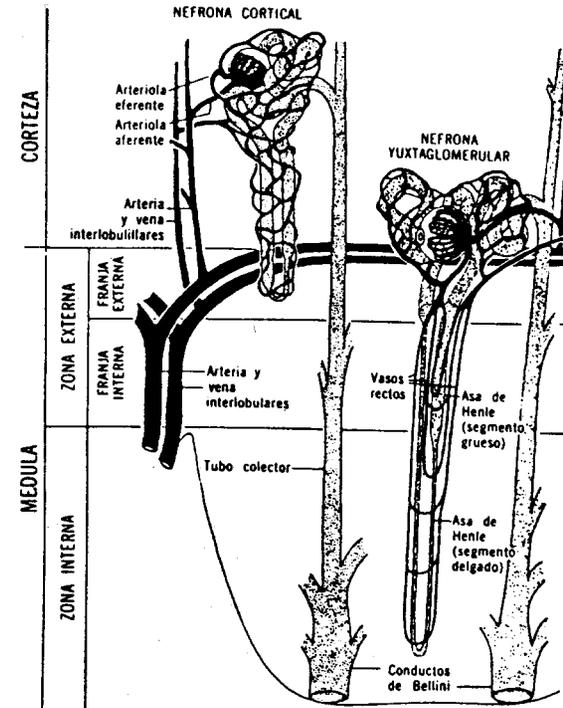


FIG 3.3 DISPOSICION DE LOS VASOS SANGUINEOS Y LOS TUBULOS EN EL RIÑON DE MAMIFERO. DURANTE LA REABSORCION PARTE DEL FLUIDO FILTRADO PASA A LOS TUBULOS Y DE ALLI A LOS CAPILARES PERITUBULARES

- Concentración de la orina y evolución

La aparición, en la evolución, de animales con capacidad de producir orinas que sean hipertónicas con respecto a su plasma, ha sido un gran paso adelante en la independencia del animal con respecto al hábitat. Un sapo, por ejemplo, no puede fabricar, por las características de su riñón, orinas hipertónicas. De ese modo, su capacidad de ahorrar agua es escasa y sus posibilidades de alejarse de la charca donde vive, muy pocas. Hay animales, por el contrario, que tienen una muy elevada capacidad de concentrar la orina. El *Psammomys*, una rata que vive en el desierto, por ejemplo, produce orinas de más de 3000 mOsm/L. Esta rata puede vivir sin beber agua, con tan sólo el agua que le aportan los alimentos y la que produce metabólicamente y así podrá vagar por el desierto. En el hombre, por su parte, aun cuando se encuentre en condiciones extremas, la orina sólo puede llegar a tener una osmolaridad de 1200-1400 mOsm/L.

- Osmolaridad máxima y volumen mínimo de orina en el hombre

Esta OSMOLARIDAD URINARIA MAXIMA determina que exista, al mismo tiempo, un volumen urinario mínimo que no puede ser inferior a los 300 mL por día.

Veamos por qué. La orina es la vía obligada de excreción de algunos solutos, principalmente urea, sodio, potasio y amoníaco. Si el hombre está, como es habitual, comiendo una dieta mixta, estos solutos representan unos 900 mOsm por día, que DEBEN ser excretados por la orina. Aun cuando no beba agua, debe "poner" esos 900 mOsm de solutos en un cierto volumen de orina. Como la osmolaridad máxima de la orina es de 1200-1400 mOsm/L, se puede comprender que los 900 mOsm de solutos deban ser eliminados en, aproximadamente, 700 mL de agua.

Supongamos, ahora, que el hombre no BEBE y tampoco COME nada. De todas maneras sigue produciendo solutos, provenientes, principalmente, del desdoblamiento de las proteínas de su propio cuerpo, que TIENEN que ser eliminados por orina. Estos solutos del ayuno son unos 250 a 350 mOsm/día. Si lo máximo que puede concentrar es hasta 1200 mOsm/L, el volumen urinario que contenga 250 mOsm, será:

$$\begin{aligned} 1200 \text{ mOsm} &\dots\dots\dots 1 \text{ litro} \\ 250 \text{ mOsm} &\dots\dots\dots x = 0,208 \text{ L} \sim \bullet 200 \text{ mL} \end{aligned}$$

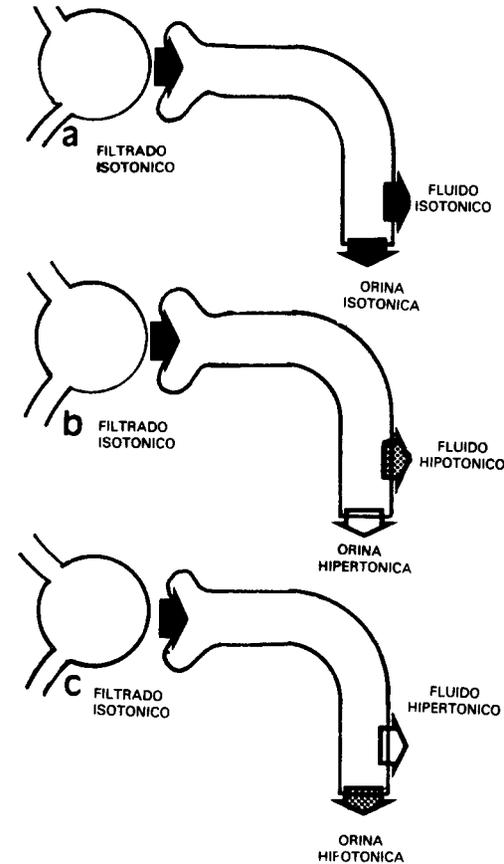


FIG 3.4 MECANISMO RENAL POR EL CUAL SE FORMAN ORINAS DE DIFERENTE CONCENTRACION. a) EN EL CASO DE QUE SE REABSORBA EN LOS TUBULOS UN FLUIDO ISOTONICO, LA ORINA SERA ISOTONICA. b) SI SE REABSORBE UN FLUIDO HIPOTONICO LA ORINA SERA HIPERTONICA. c) SI SE REABSORBE UN FLUIDO HIPERTONICO, APARECE UNA ORINA HIPOTONICA

y ese será el volumen que está obligado a excretar por día

El *Psammomys*, con una osmolaridad urinaria máxima mayor a los 3000 mOsm/L, puede eliminar sus solutos en un volumen muy pequeño. En realidad, de orina de este animal es más una pasta sólida que una solución.

2) PERDIDAS INSENSIBLES. Los egresos de agua del compartimiento corporal llamados **pérdidas insensibles** están determinados por el volumen de agua que se pierde, en cada respiración, por vía pulmonar, y el volumen que se evapora continuamente a través de la piel. En ambos casos hay pérdida de AGUA PURA, sin solutos que la acompañen, y están relacionados con la TEMPERATURA corporal y la humedad ambiente. No pueden considerarse volúmenes que **regulen** el balance de agua: se pierde agua por la piel y la respiración, pero sin relación directa, por ejemplo, con la ingesta de agua. Son PERDIDAS, claro está, y deberán ser tenidas en cuenta a la hora de sumar el agua que ingresa y el agua que egresa del cuerpo.

- **Pérdida de agua por respiración.** Un hombre adulto inspira y expira unas 12 veces por minuto un volumen de aire atmosférico de alrededor de 500 al. El aire inspirado tiene un porcentaje de agua que es variable, de acuerdo a las condiciones del lugar donde se encuentre. Sin embargo, el aire espirado está siempre saturado de vapor de agua (100% de humedad). Esto es debido a que el aire, a nivel alveolar (ver Cap. 7), equilibra su presión de vapor con la presión de vapor del agua plasmática (47 mm Hg). Si uno viviera en una atmósfera con 100% de saturación de vapor de agua, inspiraría un aire húmedo y espiraría un aire igualmente húmedo: no ganaría ni perdería, por esta vía, agua. Como, por lo general, el aire atmosférico tiene menos de 100% de saturación, al pasar por los pulmones se agrega agua y esa agua SE PIERDE en cada respiración.

Un hombre adulto, en un clima moderado, pierde entre 250 y 800 mL de agua por día por la respiración. Los factores que más claramente influyen en esta pérdida de agua son:

a) Frecuencia respiratoria: a mayor frecuencia respiratoria, mayor pérdida de agua. Tiene mucha importancia en los pacientes con TAQUIPNEA, por trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo.

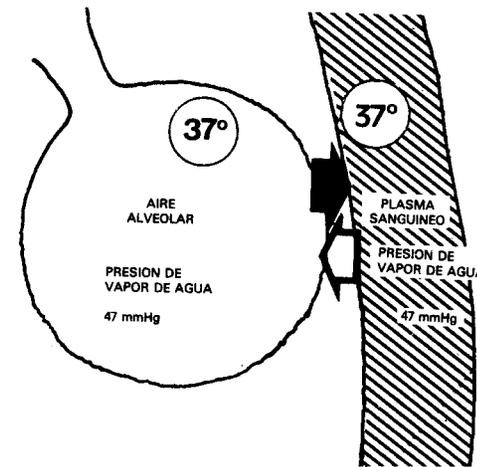


fig 3.5 EQUILIBRIO ENTRE LA PRESION DE VAPOR ALVEOLAR Y SANGUINEA A 37 C. LA PRESION DEL PLASMA, COMO LA DE CUALQUIER SOLUCION ACUOSA DILUIDA ES, APROXIMADAMENTE, DE 47 mm Hg Y SE EQUILIBRA CON LA PRESION DE VAPOR DEL AIRE ALVEOLAR Y TENDRA EL MISMO VALOR EN EL AIRE ESPIRADO

b) Fiebre: el aumento de la temperatura corporal determina un aumento de la pérdida de agua por la respiración, debido, principalmente, a la mayor frecuencia respiratoria.

c) Temperatura ambiente: su efecto es algo complicado, pero en ambientes muy cálidos y secos el pulmón puede ser una vía importante de pérdida de agua. Recuérdese, para tener una idea de esto, el caso del perro. Este animal tiene muy pocas glándulas sudoríparas, el sudor no le ayuda, como al hombre, a perder calor. Por el jadeo, el perro elimina calor y, obviamente, agua.

d) Humedad ambiente: un aumento de la humedad en el aire atmosférico hará que las pérdidas de agua, por vía respiratoria, sean menores.

- Pérdida insensible por la piel

Esta pérdida de agua es llamada también PERSPIRACION y es simplemente la evaporación de agua a través de TOOA la superficie la piel. No debe confundirse con la SUDORACION, que es la secreción de las glándulas sudoríparas de la piel y que ocupan un porcentaje relativamente pequeño de la superficie corporal. Mientras que la sudoración ocurre aun en reposo cuando la temperatura ambiente se acerca a los 37 °C, la perspiración ocurre a cualquier temperatura ambiente.

Para usar una cifra manejable, digamos que un hombre adulto sano , en un ambiente a 20 °C, pierde por perspiración unos 600 mL de agua al día.

En la medida en que se trata de una difusión de agua a través de la piel, estará influenciada por la humedad ambiente y el movimiento del aire. Si el aire alrededor del sujeto está quieto se forma una capa agua no evaporada adyacente a la superficie cutánea, disminuyendo la evaporación.

La pérdida de agua por la respiración, la pérdida insensible de agua por la piel y la sudoración son mecanismos relacionados con la pérdida de CALOR. Esto es debido a que en los tres hay un cierto volumen de agua corporal que pasa del estado líquido, como se encuentra en el interior del cuerpo, al estado gaseoso (vapor de agua), en el exterior. Este cambio de estado del agua implica la LIBERACION de una cantidad de energía,

¿QUE ES PRESION DE VAPOR? En la superficie de un líquido se establece una INTERFASE que puede ser, es una interfase agua-aire. Siempre que la temperatura del agua sea superior a los 0 grados Kelvin, habrá moléculas de agua que del líquido pasan al aire. Cuando estas moléculas de agua están en la fase gaseosa se las llama VAPOR DE AGUA. Cuanto mayor sea la temperatura del agua, mayor será la cantidad de moléculas de agua que, en la unidad de tiempo, pasen a ser vapor. Estas moléculas de agua en forma de vapor ejercen una PRESION de la fase gaseosa a la fase acuosa. En esas condiciones y para esa temperatura, existirá un valor de presión del vapor de agua que haga que el flujo de moléculas del aire al agua sea igual al flujo de moléculas de agua al aire: el flujo neto es cero y el sistema está en equilibrio. La PRESION DE VAPOR a 100 °C (ó 373 K) es de 760 mm Hg, el agua HIERVE, ya que, si estamos a nivel del mar, con una presión atmosférica de 760 mm Hg, NO puede existir ninguna molécula en estado líquido. A 37 °C, la presión de vapor del agua es de 47 mm Hg. En síntesis, la PRESION DE VAPOR mide la tendencia de las moléculas de agua a escapar hacia la fase gaseosa. **HUMEDAD RELATIVA** El término no es más que una manera de medir la PRESION DE VAPOR que hay en un ambiente dado. Supongamos que estamos en un cierto ambiente y decimos que hay HUMEDAD en el aire que nos rodea. Esto es una sensación vinculada con la concentración de moléculas de agua (PRESION DE VAPOR DE AGUA) que haya "flotando" en el aire. Por cada temperatura hay un MAXIMO de humedad posible, ya que si se trata de meter más moléculas de vapor éstas se condensan y aparece agua en su forma líquida. Ese máximo de humedad se llama SATURACION y se dirá que el medio tiene "100% de humedad". ¿Cuándo hay 100% de humedad? Cuando la presión de vapor de agua EN LA ATMOSFERA (Presión parcial del vapor de agua) es IGUAL a la presión de vapor de agua que corresponde a esa temperatura.

Humedad relativa (%) = $P_{\text{parcial}} / P_{\text{vapor}} \times 100$

Si en un ambiente a 37 °C hay 20 mm Hg de Presión parcial de vapor de agua, como la presión de vapor, a esa temperatura es de 47 mm. Hg., la humedad relativa será del 42%. Es por todo esto que se dice que el aire que sale del alvéolo sale "SATURADO DE VAPOR DE AGUA".

llamada CALOR DE VAPORIZACION. También se lo puede encontrar en los libros de Física como CALOR LATENTE DE CAMBIO DE ESTADO. La pérdida, por parte de una cierta masa, de una cantidad de calor, determina que la temperatura de esa masa disminuya. **POR CADA KILOGRAMO O LITRO DE AGUA EVAPORADA HAY UNA PERDIDA DE 539 kcal.**

3) SUDORACION. La sudoración puede llegar a ser una muy importante vía de pérdida de agua del compartimiento corporal. Como en los casos de pérdida insensible por pulmón y por piel, no debe considerarse un mecanismo de regulación del balance de agua ya que no está en relación con las entradas y salidas de agua, sino con la producción y pérdida de CALOR. Para los habitantes de los climas fríos o templados, el sudor relacionado con la pérdida de calor sólo aparece en condiciones de esfuerzo físico. Para los que viven en climas cálidos, es un componente habitual de su balance de agua y deber sumarse siempre a los egresos enumerados en 3.3. Esta pérdida de agua determinará, como se comprende, que para mantener el balance se deba aumentar el agua de bebida. El volumen del sudor varía con la temperatura ambiente y con la actividad que desarrolle el individuo. Por eso no es posible dar cifras fijas el volumen que se pierde por sudor un hombre que vive en el trópico, por ejemplo, o del volumen de agua que debe beber para compensar la pérdida. A modo de ejemplo, y adelantándonos a lo que veremos luego, diremos que un hombre caminando al sol en un clima seco, como el del desierto, puede llegar a perder hasta 4 litros de sudor en 1 hora

- **Origen del sudor.** Mientras la perspiración, como dijimos, se realiza a través de **toda** la piel, la sudoración aparece en el exterior del cuerpo por **poros** de la piel que corresponden a los extremos distales de las glándulas sudoríparas.

Las glándulas sudoríparas son de dos tipos:

- GLANDULAS ECRINAS
- GLANDULAS APOCRINAS

Las glándulas ecrinas están distribuidas, aunque en grado variable, por todo el cuerpo y son las que nos interesan, ya que, por el volumen de su secreción de agua y sales pueden alterar el balance hidrosalino del individuo.

HIPO-OSMOLALIDAD PLASMÁTICA EN LOS GRANDES BEBEDORES DE CERVEZA

Cualquier persona sana puede tomar la cantidad de agua que quiera y se mantendrá sana y en balance, ya que excreta la misma cantidad de agua Y de solutos que ingiere. Hay, incluso, un cuadro psiquiátrico llamado "Polidipsia psicogénica" en el que la persona se alimenta normalmente pero bebe, sin haber un motivo aparente, 10 ó 15 litros de agua por día. Aun así, su osmolaridad plasmática se mantiene dentro de rangos normales. Por el contrario, si esta persona SOLO bebe agua y NO COME nada durante el día, puede desarrollar una hipo-osmolaridad plasmática, Este cuadro se lo ha visto también en grandes bebedores de cerveza que toman varios litros el día y no comen: se la conoce en la literatura inglesa como "Beer potomania". La causa de esta hipo-osmolaridad es bastante sencilla: del mismo modo que hay una capacidad máxima para CONCENTRAR la orina (1200-1400 mOsm/L en el hombre), hay también una capacidad máxima de DILUIR la orina y ésta se encuentra alrededor de los 60 mOsm/L. La persona que bebe y COME puede tomar 15 litros y excretar 900 mOsm/día, con lo que su orina tendría 900 mOsm/ 15 L = 60 mOsm/ L. El que no come TIENE que excretar 300 mOsm/ día: el producto diario de su catabolismo proteico. Si orina 8 litros, como cada litro no puede tener menos de 60 mOsm/L, estará excretando 8 L . 60 mOsm/ L = 480 mOsm: tiene un BALANCE NEGATIVO de 100 mOsm/L. Esto lo ha de llevar a un cuadro de hipo-osmolaridad plasmática. La moraleja que extrae, frente a este cuadro, D. Fenestil en el libro "Disturbance in Body Fluid Osmolality" (American Physiological Society, 1977) es muy interesante: "Salt your beer!" (Sale su cerveza, lo que hacen en México con la "Tecate" .

Las glándulas apocrinas están localizadas preferentemente en las axilas y el pubis y su conducto desemboca siempre en el folículo pilosebáceo (Fig. 3.6). Su secreción comienza recién en la pubertad y es de un olor característico. Las glándulas apocrinas no participan de manera significativa en la regulación de la temperatura corporal, ya que el volumen de su secreción es pequeño. De ese modo, impedir su secreción por el uso de antisudorales no parece tener influencia sobre el balance de agua o de calor, pero cumple, sin duda, una muy importante y beneficiosa función en la convivencia social.

- Funcionamiento de las glándulas ecrinas

Las glándulas ecrinas (también llamadas meracrinas) tienen una distribución que va desde unas 60 glándulas por cm², en el muslo, hasta unas 350 por cm² en la frente, con un total de 2 a 4 millones en todo el cuerpo. Están constituidas, como muestra la Fig. 3.6, por un tubo único con el extremo distal abocado a la superficie de la epidermis. Por el otro extremo, que es cerrado, el tubo se arrolla sobre sí mismo, formando una ovilla ubicada en la dermis. Funcionalmente pueden distinguirse 2 partes en este tubo: la porción secretoria y la porción reabsortiva. En la primera, el agua y los solutos pasan de la sangre que irriga la glándula a la luz tubular. En segunda, parte del líquido secretado es transferido desde la luz a la sangre. Ambas porciones están ubicadas en la parte de la glándula en forma de espiral.

La secreción del sudor es un PROCESO ACTIVO, con participación una ATPasa Na⁺/ K⁺ dependiente, sensible a la ouabaina, que está localizada en la membrana basolateral del epitelio tubular. El sistema de acople entre el bombeo de agua y solutos propuesto para estas glándulas es el mismo que, en general, se aplica a los epitelios que mueven grandes cantidades de agua (ver Capítulo 4).

- Volumen y composición del sudor

El sudor está constituido SIEMPRE por una solución HIPOTONICA con respecto al plasma. Lo que puede variar es el grado de hipotonicidad, pero nunca supera los 100-150 mOsm/L y puede llegar, en algunos casos, a tener menos de 30 mOsm/L.

El VOLUMEN del sudor está directamente relacionado con el balance calórico del individuo. Cuando la temperatura ambiente supera

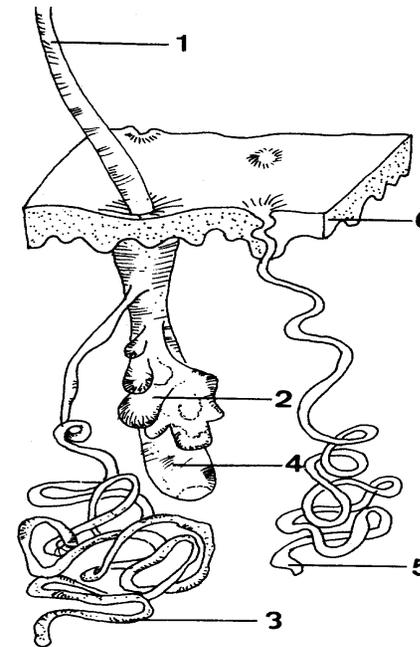


FIG 3.6 LAS GLANDULAS SUDORIPARAS DE LA PIEL. 1) PELO; 2) GLANDULA SEBACEA; 3) GLANDULAS SUDORIPARAS APOCRINAS: ESTAN LOCALIZADAS EN PUBIS Y AXILAS, SU CONDUCTO DESEMBOCA EN EL FOLICULO PILOSEBACEO, SU SECRECION COMIENZA EN LA PUBERTAD, ES DE OLOR CARACTERISTICO Y POR SU ESCASO NUMERO NO CONTRIBUYEN SIGNIFICATIVAMENTE EN LA REGULACION DE LA TEMPERATURA CORPORAL . 4) FOLICULO PILOSO. 5) GLANDULA SUDORIPARA ACRINA: DESEMBOCA DIRECTAMENTE EN LA SUPERFICIE DE LA PIEL Y PARTICIPA EN LA REGULACION DE LA TEMPERATURA CORPORAL A TRAVES DEL SUDOR. 6) EPIDERMIS

los 37 °C, la sudoración es el UNICO mecanismo que le permite, al hombre, perder calor (Ver la Nota Aparte: Mecanismos para la pérdida de calor). La EVAPORACION de 1 litro de sudor, como el de 1 litro de agua, significa, como sabemos, la pérdida de 539 kcal.

La sudoración responde a un sistema de termorregulación constituido, por una parte, por receptores a la temperatura ubicados en piel y en el interior del cuerpo. Estos receptores están conectados por vías aferentes nerviosas a un núcleo ubicado en el hipotálamo anterior. De allí, los impulsos eferentes son llevados a las glándulas sudoríparas a través del sistema nervioso autónomo principalmente por vías parasimpáticas y un mediador colinérgico. Sin embargo, las glándulas pueden también aumentar su secreción por acción de la adrenalina, que es un agonista simpático. (Ver Nota aparte: El sudor frío)

Hay, también. una regulación local del sudor, determinada por temperatura de la piel que rodea la glándula.

- **Aclimatación al calor y sudoración.** Sería sencillo decir que, cuanto mayor sea la temperatura ambiente mayor será el volumen de sudor, pero hay que tener en cuenta el tiempo que lleva el individuo viviendo en un ambiente de alta temperatura. Supongamos que un habitante de Londres es trasladado en avión a Maracaibo. Esta persona deberá, rápidamente, comenzar a sudar para mantener el balance térmico. No ser raro verlo perder unos de 500 mL de sudor en 1 hora. Luego, vendrá un período de ACLIMATACION de unos 15 a 30 días, en el que las glándulas desarrollan mecanismos que le permiten la secreción de un volumen MAYOR de sudor.

Colocado en condiciones bastantes severas, un sujeto no aclimatado puede perder 1,5 litros en 1 hora y en las mismas condiciones, perder 2,5 litros, en el mismo lapso, cuando se ha aclimatado.

Como se comprenderá, la persona aclimatada está, de ese modo, más protegida frente un posible aumento de la temperatura corporal. Así, los no-aclimatados desarrollan, con más frecuencia, cuadros hipertérmicos conocidos como INSOLACION y GOLPE DE CALOR.

Este concepto de ACLIMATACION como la posibilidad de **sudar más** está, aparentemente, en contradicción con la afirmación popular de que los que nacieron y vivieron siempre en una zona cálida sudan menos que los llegados de fuera. Esta afirmación es cierta y parece estar relacionada con una mayor eficiencia del mecanismo de producción del calor, así como una modificación de los métodos y ritmos de trabajo.

MECANISMOS PARA LA PERDIDA DE CALOR

Los animales HOMEOTERMOS, como el hombre, mantienen una temperatura corporal constante, pese a que en el exterior la temperatura sea tan baja como 12 °C o tan alta como 60 °C. Este constancia es el resultado, como para tantas otras cosas, del balance entre entradas y salidas. El hombre PRODUCE calor como un resultado secundario de sus procesos metabólicos y lo debe PERDER en la misma cantidad. Para estas pérdidas dispone de 4 mecanismos básicos.

- RADIACION
- CONDUCCION
- CONVECCION
- EVAPORACION

La RADIACION es el calor que es emitido por el cuerpo en forma de radiación INFRARROJA. Si la temperatura ambiente es mayor que la temperatura corporal, el cuerpo no perderá calor por radiación sino que lo ganará, ya que los cuerpos que lo rodean también la emiten. La CONDUCCION del calor ocurre entre dos cuerpos en contacto directo y, para el caso del hombre, la mayor parte del calor se conduce por el AIRE que rodea su cuerpo. Sin embargo, si éste no se mueve, rápidamente adquiere la temperatura del cuerpo y no se pierde más calor por esta vía. Si hay una corriente de aire, esta renovación del aire, que se llama CONVECCION, aporta aire "nuevo", con capacidad de conducir y el mecanismo de conducción vuelve a ser eficiente. Si la temperatura del aire es mayor de 37 °C, obviamente se produce la conducción de la atmósfera el hombre y no al revés. La EVAPORACION es la transformación del agua en vapor y es el único que funciona a temperaturas ambientes superiores a los 37 °C, siempre que el aire no esté SATURADO de vapor de agua. Un VENTILADOR no baja la temperatura ambiente, pero aumenta la convección y ayuda a la evaporación, permitiendo una mayor pérdida de calor por el cuerpo del sujeto.

. En un grupo de soldados británicos, estudiados en el desierto de Adén, la producción de sudor aumentó durante las dos primeras semanas de llegados al lugar, para declinar luego. Habría, entonces, dos fases en la aclimatación al calor. Una primera, rápida, de aumento del volumen de sudor que posibilitaría una mayor pérdida de calor, y una segunda de adaptación de los mecanismos producción de calor.

Sudor y ejercicio. El sudor está regulado por la temperatura en los receptores de la piel y el interior del cuerpo. Por eso, si bien la temperatura externa es un factor importante para la producción del sudor, una mayor producción endógena de calor también determina un mayor volumen de sudor. En una carrera de 5000 metros, por ejemplo, un atleta tendrá una producción EXTRA de calor del orden de las 350 kcal. Este exceso se eliminará por medio del sudor.

En la **COMPOSICION del sudor** intervienen la mayoría de los componentes del plasma, pero en una concentración MENOR. Una excepción a esta regla la constituye el K^+ , que puede llegar a tener, en el sudor, una concentración de 50 mEq/L, mientras que la concentración en plasma es de 4,5 mEq/L. Sin embargo, esta alta concentración de K^+ en el sudor sólo se llega a observar cuando el volumen de sudor es bajo. Por lo tanto, difícilmente puede ocurrir una pérdida importante de K^+ corporal por esta vía.

El Na^+ , por su parte, está presente, con sus aniones acompañantes, en el sudor y su salida del extracelular sí puede determinar alteraciones en el volumen y composición del medio interno. La aclimatación determina que la concentración de Na^+ en el sudor disminuya progresivamente. Así, una persona no aclimatada puede llegar a tener 50 o más mEq/L de Na^+ en su sudor, mientras que una persona aclimatada, en las mismas circunstancias, puede producir un sudor con 10-15 mEq/L. Esta capacidad de ahorrar Na^+ del sudor por la aclimatación, se ve disminuida cuando los volúmenes de sudor son altos. Si bien las personas aclimatadas siguen teniendo CONCENTRACIONES de Na^+ bajas, como su flujo de sudor es mayor, la MASA de Na^+ perdida puede ser alta. (Fig. 3.7). De los otros componentes del plasma, la glucosa, por ejemplo tiene en el sudor una concentración variable entre 0 y 6 mg/ 100 mL, cuando la concentración plasmática es de 100 mg/ 100 mL. En el sudor hay una cierta cantidad de proteínas, pero que difícilmente sobrepasa los 100 mg/ 100 mL, contra 7 g/ 100 mL, en plasma.

SUDOR FRIO

Todos sabemos, porque lo hemos experimentado, lo que es sudar cuando hace calor o se hace un ejercicio. La piel está enrojecida y caliente, indicando que hay una vaso dilatación cutánea, uno de los mecanismos que han de favorecer la pérdida de calor: sería como abrir la válvula del radiador de un auto. En esas condiciones, el sudor es un líquido, también caliente, con baja osmolaridad. Una situación diferente es el sudor que se asocia, en las personas sanas a los llamados cuadros "vaso-vagales": un estudiante de medicina que ve por primera vez un cadáver, una extracción de sangre o ante cualquier otra situación emocional, se pone pálido, se siente confuso, la visión se hace borrosa, bostezo repetidamente y comienza a sudar, pero con la piel fría (SUDOR FRIO) El líquido del sudor es más viscoso y se adhiere a la piel. Estos cuadros son bastante frecuentes y corresponden a descargas del parasimpático, con intensa vasodilatación periférica, bradicardia e hipotensión. Los cuadros más severos aparecen cuando el sujeto está de pie, condición en la que se agrega una disminución del retorno venoso y de la irrigación cerebral. Esto puede llevar a lo que se conoce como síncope o lipotimia. El sujeto por lo general se recupera cuando se acuesta o cae al suelo. Una buena maniobra, frente a estos casos es, estando el sujeto acostado, elevar sus piernas. Esto movilizará un buen volumen de sangre hacia los territorios centrales. Una mala maniobra es tratar de ponerlo de pie, con la excusa de que el suelo está frío o sucio o que ... "Pobre, como lo vamos a dejar en el suelo..." Como todas las cosas en que interviene el sistema autónomo, la voluntad tiene poco que ver. Es una situación médica en la que hay que ayudar al paciente

4) HECES

Las materias fecales, en el hombre, tienen un contenido de agua relativamente bajo, por lo que se eliminan, por esta vía, unos 200 a 300 mL de agua por día. En una persona sana que no reciba agua, el contenido de agua de las heces baja aún más. Así, si tuviéramos que evaluar las pérdidas de agua de un sujeto que está sin beber desde hace varios días en el desierto, podríamos decir, sin equivocarnos, que la pérdida de agua por esta vía es nula. El intestino se convierte en la VIA PRINCIPAL de pérdida de agua en las DIARREAS. En Latinoamérica y en todos los países en que un porcentaje elevado de la población vive en condiciones extremas de pobreza, las diarreas son la principal causa de muerte en niños menores de 3 años. La causa más frecuente de estas diarreas es la contaminación del agua de bebida por *Vibrio cholerae*, originalmente sólo en Asia y ahora en toda Latinoamérica y por *Escherichia coli*, Salmonellas y rotavirus. Otro elemento importante es transmisión por la manos de los portadores.

La pérdida de agua de electrólitos por diarreas puede determinar graves alteraciones al medio interno, muchas veces agravada por la aparición simultánea de vómitos. Las diarreas, su origen y consecuencias, serán discutidas en el Capítulo 5, cuando sea tratada la absorción intestinal.

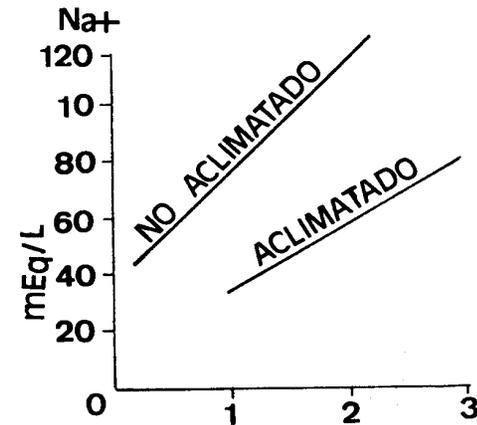


FIG 3.7 RELACION ENTRE LA CONCENTRACION DE Na+ EN EL SUDOR Y SU PRODUCCION EN PERSONAS ACLIMATADAS Y NO ACLIMATADAS. (Tomado de Maxwell MH y Kleeman CR: *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. McGraw Hill Book Co., 1980) Nótese que los sujetos Aclimatados pueden producir un volumen mayor de sudor y, para la misma producción, la concentración de Na+ es menor. Sin embargo, para los efectos del balance debe calcularse la masa de Na+ perdida en la unidad de tiempo (mEq/L x L/hora)

EN ESTE MOMENTO USTED DEBE RESOLVER EL PROBLEMA 1 DEL FINAL DEL CAPITULO

FIN DE LA PARTE 1 DEL CAPITULO 3, CONTINUA PARTE 2

Capítulo 3 **PARTE 2/3**

3.4 SITUACIONES QUE DETERMINAN CAMBIOS EN EL BALANCE DE AGUA

Bastará observar nuevamente la Fig. 2.1 para darse cuenta que hay una serie de causas que pueden determinar que el balance de agua de un individuo se vea, aunque sea transitoriamente, alterado. Habrá, en un momento dado, un balance positivo o negativo de agua que los mecanismos homeostáticos se encargarán de restablecer.

Veamos, a modo de ejemplo, tres casos sencillos, todos en personas sanas

- 1) Una persona que bebe, rápidamente, 1,5 litros de agua.
- 2) Un atleta que corre una carrera de media distancia y bebe agua al finalizar.
- 3) Una persona que se pierde en el desierto y no tiene agua para beber.

En cada caso, se hará un análisis detallado de los cambios que ocurren en los volúmenes de los compartimientos intra y extracelular. Otros ejemplos se puede encontrar en los problemas, al final de este capítulo.

1) Un hombre que bebe, rápidamente, 1,5 litros de agua

Supongamos que este hombre tiene 65 kg de peso, lo que hace que tenga (ver Cap. 1):

Agua Corporal total: $65 \text{ kg} \cdot 0,6 = 39 \text{ kg} = 39 \text{ litros}$

Agua EC: $65 \cdot 0,2 = 13 \text{ litros}$ Agua IC: $65 \cdot 0,4 = 26 \text{ litros}$

INDICE -- Parte 2	Pág
3.4 SITUACIONES QUE DETERMINAN CAMBIOS EN EL BALANCE DE AGUA	1
- Un hombre que bebe rápidamente 1,5 L de agua	1
- Una atleta que corre un carrera y bebe agua al finalizar	5
- Una persona que se pierde en el desierto y no tiene agua para beber	9
3.5 BALANCE DE SODIO EN EL HOMBRE.: ANALISIS DE LAS VIAS DE ENTRADA Y DE SALIDA	14
- Sodio de los alimentos	14
- Sodio del agua de bebida	15
- Distribución del sodio corporal	16
- Egresos de sodio	16
- Reabsorción y excreción de sodio por el riñón	17
3.6 SITUACIONES QUE DETERMINAN CAMBIOS EN EL BALANCE DE SODIO	19
- Una persona que come 200 g de queso llanero	20
- Una persona que toma furseimida, un potente diurético	23
- Una persona que recibe, por vía endovenosa rápida, 1,5 L de dextrosa al 5%	27

El agua que bebió se absorbe a nivel del intestino delgado, pasando la sangre y, rápidamente, a todo el espacio extracelular. Se puede aceptar que, en un primer momento, hay un AUMENTO del volumen EC.

El volumen EC, luego que bebió los 1,5 litros de agua, **de no haber movimientos entre el EC y el IC**, sería de:

$$\begin{aligned}\text{Volumen EC total} &= \text{volumen EC inicial} + \text{Agua bebida} \\ &= 13 \text{ L} + 1,5 \text{ L} = 14,5 \text{ L}\end{aligned}$$

Como la persona bebió agua sin solutos, se puede considerar que la MASA de solutos extracelulares se mantiene constante y, entonces, al agregar agua, la concentración OSMOLAR disminuye: hay una dilución del medio. Si la concentración osmolar normal es de 290 mOsm/ L, entonces la masa osmolar EC, ANTES de beber el agua, era de:

$$\begin{aligned}\text{MASA EC} &= \text{volumen EC} \cdot \text{concentración Osm EC} \\ &= 13 \text{ L} \cdot 290 \text{ mosm/ L} = 3770 \text{ mOsm}\end{aligned}$$

Ahora, con esta misma masa osmolar, el volumen EC sería de 14.5 litros, por lo que :

$$\text{OSM EC} = \text{Masa EC} / \text{Volumen EC} = 3770 \text{ mOsm} / 14,5 \text{ L} = 260 \text{ mOsm/L}$$

La osmolaridad EC, **SI TODA EI AGUA BEBIDA SE HUBIERA QUEDADO EN EI EC**, habría descendido de 290 mOsm/ L a 260 mOsm/L. Este descenso no llega realmente a ocurrir, ya a medida que desciende la osmolaridad EC aparece un movimiento de agua del EC hacia el IC. El agua fluirá por gradiente osmótico, y determinará que el volumen IC aumente y el volumen EC disminuya. Este FLUJO NETO de agua cesará cuando las osmolaridades IC y EC sean iguales, llegándose al equilibrio. En ese caso, se puede calcular la **concentración de equilibrio**, como se hizo con los recipientes del Cap. 2, considerando al EC y al IC como un solo compartimiento.

La MASA osmolar contenida en el IC es:

$$\text{MASA } IC = 290 \text{ mOsm/L} \cdot 26 \text{ L} = 7540 \text{ mOsm}$$

Entonces: $\text{MASA Osm total} = \text{Masa EC} + \text{Masa IC}$

$$= 3770 \text{ mOsm} + 7540 \text{ mOsm} = 11310 \text{ mOsm}$$

Por su parte, el AGUA CORPORAL TOTAL será

$\text{AGUA corporal total} = \text{volumen EC} + \text{volumen IC} + \text{agua bebida}$

$$= 13 \text{ L} + 26 \text{ L} + 1,5 \text{ L} = 40,5 \text{ litros}$$

Como, en el equilibrio, la osmolaridad tanto el EC como el IC es la misma

$$C_{eq} = 11310 \text{ mOsm} / 40,5 \text{ L} = 279 \text{ mOsm/L}$$

Eso quiere decir que la osmolaridad EC e IC que era de 290 mOsm/L antes de beber el agua, bajó a 279 mOsm/L cuando se absorbieron los 1,5 L bebidos. Esto ocurrió pasando por una etapa, rápida y transitoria, en que la osmolaridad EC fue menor que el valor de equilibrio. El volumen del EC, que había aumentado por la bebida, vuelve a descender, mientras el volumen IC aumenta.

- Cálculo del cambio en los volúmenes EC e IC

Si tomamos ahora el IC por separado, podemos suponer, por el momento, que las células, durante este proceso, no han ganado ni perdido SOLUTOS. Por consiguiente, tanto antes de hincharse, como después, tienen la misma MASA de osmoles. Entonces, como se hizo en antes

$$\text{MASA } IC \text{ inicial} = \text{MASA } IC \text{ final}$$

$$V_i \cdot C_i = V_f \cdot C_f \quad \text{de donde: } V_f = V_i \cdot C_i / C_f$$

$$V_f = \frac{26 \text{ L} \cdot 290 \text{ mOsm/L}}{279 \text{ mOsm/L}} = 27,02 \text{ litros}$$

Si el volumen final del IC es de 27,02 litros y el volumen inicial era de 26 litros, quiere decir que han pasado, del EC al IC, 1,02 litros. De este modo, de los 1,5 litros que el sujeto bebió, 0,408 litros se "quedaron" en el EC y 1,02 se "fueron" al IC.

Si se quiere hacer una prueba para ver si este cálculo está bien realizado, se puede calcular la osmolaridad EC a partir de la masa inicial y el volumen de equilibrio,

$$C_{eq} = \frac{3770 \text{ mOsm}}{13 \text{ L} + 0,480 \text{ L}} = 279 \text{ mOsm/L}$$

- **Respuesta renal.** Este valor de 278 mOsm/ L es la osmolaridad que, en el equilibrio, tendrán TODOS los compartimientos, ya sea el plasma, el intersticial y el intracelular. Es una situación de una osmolaridad MENOR a la que individuo tenía antes de beber el agua. De acuerdo a lo que hemos visto en 3.3, la respuesta renal será producir ORINAS HIPOTONICAS. De ese modo, se eliminará, proporcionalmente, más agua que solutos y los compartimientos volverán a su condición inicial.

Nótese que todo este cálculo se hizo a partir de un sujeto sano y normohidratado. Por supuesto que si el individuo estaba en una condición de déficit de agua, esta respuesta renal de eliminar el agua bebida, no ocurrirá.

- **Representación de acuerdo al esquema de Darrow-Yannet**

El esquema de Darrow-Yannet es una **manera didáctica** de mostrar los cambios que ocurren en los espacio corporales cuando hay factores que los modifican. Básicamente consta de dos ejes (Fig. 3.9): en el eje X se representa el volumen EC y el volumen IC. En el eje Y se representa la osmolaridad de los compartimientos. El área de cada cada de los rectángulos (osmolaridad por volumen), será la masa osmolar, presente en cada una de los compartimientos.

En el panel a) de la Fig. 3.8 está representada la condición de los espacios corporales del sujeto ANTES de beber el agua. En el

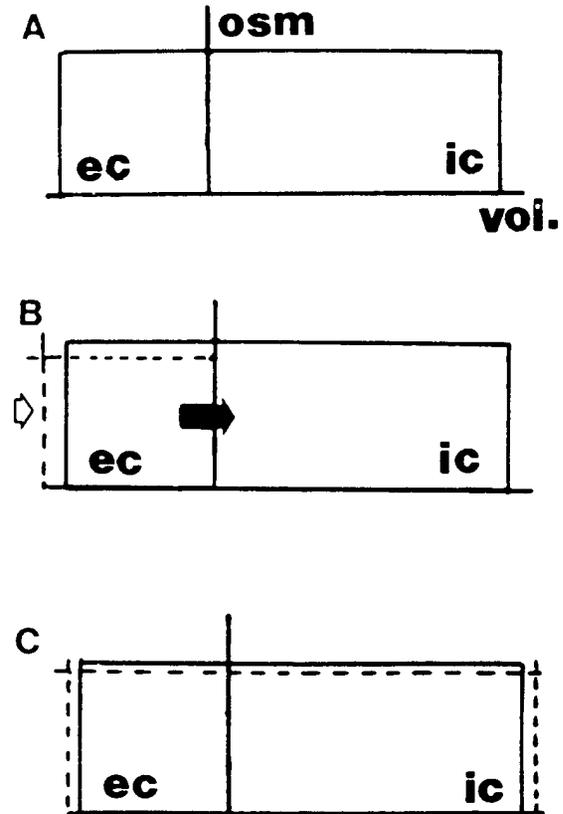


FIG 3.8 REPRESENTACION DE ACUERDO AL ESQUEMA DE DARROW-YANNET DE LOS COMPARTIMIENTOS CORPORALES DE UNA PERSONA QUE BEBE 1,5 LITROS DE AGUA. (La explicación en el texto)

panel b) se muestra cuando el EC se ha diluido: su volumen ha aumentado, su osmolaridad ha disminuido, hay un flujo de agua del EC al IC, pero las masas EC e IC se han mantenido constante. En el panel c), se ve que se llegó al equilibrio: las concentraciones son iguales, el volumen IC ha aumentado y el volumen EC es menor que en b), pero todavía mayor que en a). Una orina hipotónica determinará la salida de agua del EC, lo que determinará un aumento de su osmolaridad. Entonces, un volumen de agua pasará del IC al EC, la osmolaridad IC también aumentará y todo volverá a la condición que se mostró en a)

2) Un atleta que corre una carrera de media distancia y bebe agua al finalizar

Un atleta de 70 kg de peso interviene en la competencia de los 3000 metros y hace un tiempo de 15 minutos. Por el trabajo muscular y la temperatura ambiente, suda 1,2 litros, con una osmolaridad de 85 mOsm/ L. Cuando termina carrera tiene **sed** y bebe 2 litros de agua.

Para estudiar los cambios que ocurren en sus espacios corporales, lo primero es saber cuál es el volumen y la osmolaridad de sus compartimientos IC y EC al finalizar la carrera, sin todavía haber tomado el agua.

- Cálculo de la osmolaridad extracelular

Si pesaba antes de la carrera 70 kg, su volumen EC será:

$$V_{EC} = 70 \cdot 0,2 = 14 \text{ litros}$$

Si la osmolaridad plasmática y por lo tanto EC, era de 290 mOsm/L, la MASA osmolar extracelular será:

$$\text{MASA}_{EC} = 290 \text{ mOsm/ L} \cdot 14 \text{ L} = 4060 \text{ mOsm}$$

Sabemos que el corredor PERDIO agua y solutos por el sudor, pero también que debe haber perdido por orina, por respiración, por perspiración y por heces. Nadie puede decir que durante la carrera el atleta dejó de producir orina, pero supongamos que en el DIA hubiera tenido un volumen urinario de 1,2 litros. En los 15 minutos

MECANISMOS DE LA SED

La SENSACION de SED es por todos conocida y es la que nos induce a beber por necesidad. Tenemos sed principalmente cuando la osmolaridad de los fluidos corporales es mayor que la normal. Esta hiper-osmolaridad actúa sobre osmoreceptores ubicados en el hipotálamo. La sed también aparece cuando hay una disminución del volumen del líquido extracelular, aún cuando no haya cambios en la osmolaridad. A su vez, la sed puede ser transitoriamente calmada si se humedece la mucosa de la boca y faringe. Es interesante señalar que el mecanismo de la sed está íntimamente asociado al de la secreción de la hormona antidiurética, por lo que se puede afirmar que en todo individuo sano con sed hay una secreción aumentada de ADH.

que duró la carrera habrá producido 12,4 ml de orina. De los 800 ml diarios atribuibles a las pérdidas insensibles sólo habría eliminado 9,4 ml y el agua las heces, en ese corto período, es despreciable. Por eso, es posible, sin cometer grandes errores, decir que en este caso hubo un balance negativo de agua y solutos debido sólo al SUDOR.

Por lo tanto, como el sudor salió inicialmente del EC, se puede considerar que el VOLUMEN EC se ve reducido en 1.2 litros y que la MASA OSMOLAR EC estará reducida en:

$$\text{MASA}_{\text{EC perdida}} = \text{volumen}_{\text{sudor}} \cdot \text{Osmolaridad}_{\text{sudor}}$$

$$\text{MASA}_{\text{EC perdida}} = 1.2 \text{ litros} \cdot 85 \text{ mOsm/L} = 102 \text{ mOsm}$$

Entonces:

$$\begin{aligned} \text{MASA}_{\text{EC}} &= \text{Masa}_{\text{EC inicial}} - \text{Masa}_{\text{perdida}} \\ &= 4060 \text{ mOsm} - 102 \text{ mOsm} = 3958 \text{ mOsm} \end{aligned}$$

$$\text{El VOLUMEN EC será:} = 14 \text{ L} - 1,2 \text{ L} = 12,8 \text{ litros}$$

Ahora será fácil calcular la concentración osmolar del EC como:

$$\text{OSM} = \frac{\text{MASA}_{\text{EC}}}{\text{VOLUMEN}_{\text{EC}}} = \frac{3958 \text{ mOsm}}{12,8 \text{ L}} = 309 \text{ mOsm/L}$$

Como se ve, el atleta perdió una solución HIPOTONICA, como es el sudor y, en consecuencia, la osmolaridad de su EC aumentó de 290 mOsm/L a 309 mOsm/L.

- Cálculo de la osmolaridad de equilibrio

Como las células han mantenido su osmolaridad normal de 290 mOsm/L, habrá un flujo de agua desde el lugar donde el potencial químico de agua es mayor, las células, hacia donde es menor, el EC. Las células perderán volumen y el EC lo ganará.

Nuevamente podemos considerar, para el equilibrio, como si hubiera un solo compartimiento. La osmolaridad de equilibrio resulta de dividir la MASA osmolar EC e IC por el VOLUMEN EC:

$$\text{OSM}_{\text{eq}} = \frac{\text{Masa}_{\text{EC}} + \text{Masa}_{\text{IC}} - \text{Masa}_{\text{sudor}}}{\text{volumen}_{\text{EC}} + \text{volumen}_{\text{IC}} - \text{Volumen}_{\text{sudor}}}$$

$$\text{OSM}_{\text{eq}} = \frac{4060 \text{ mOsm} + 8120 \text{ mOsm} - 102 \text{ mOsm}}{14 \text{ L} + 28 \text{ L} - 1,2 \text{ L}} = 296 \text{ mOsm/L}$$

Esta división en pasos, en que primero aumenta la osmolaridad EC y luego se mueve agua, es sólo una manera de explicar por qué se llega a la concentración de equilibrio. En realidad, el aumento de osmolaridad y el flujo son simultáneos.

El resultado sería el mismo si se hiciera:

$$\text{OMS}_{\text{eq}} = \frac{(70 \cdot 0,6 \cdot 290) - 102}{70 \cdot 0,6 - 1,2} = \frac{12078 \text{ mOm}}{40,8 \text{ L}} = 296 \text{ mOm/L}$$

donde 70 es el peso del paciente, 60 el porcentaje del peso corporal ocupado por el agua corporal total (EC + IC), 290 la osmolaridad EC e IC antes de la carrera, 102 los osmoles perdidos, (70 · 0,6) el volumen de agua corporal total y 1,2 el volumen de agua perdido por sudor.

Por la osmolaridad de equilibrio de 296 mOsm/L sabemos que el atleta llegó a la meta con una osmolaridad aumentada y por lo tanto con SED (Ver Nota aparte: Mecanismos de la sed).

- Cálculo de los volúmenes EC e IC

El volumen de agua que sale de las células se puede calcular aceptando que, durante la carrera, las células no ganaron ni perdieron SOLUTOS y que, por lo tanto:

$$\text{MASA}_{\text{IC inicial}} = \text{MASA}_{\text{IC final}}$$

DARROW-YANNET Y LA REGULACION DE VOLUMEN CELULAR

El esquema de Darrow -Yannet y todos los cálculos que se hicieron acerca del volumen y composición de los compartimientos se basan en 2 principios: 1) las células se comportan como un osmómetro perfecto. Esto quiere decir que C.V = constante y si la osmolaridad EC disminuye a la mitad el volumen celular se va al doble; 2) una vez que, por un gradiente osmótico, las células se hinchan o encogen, permanecen en ese nuevo volumen mientras persista la hipo o hipertonicidad externa. Es esto es verdad hasta cierto punto, ya que no considero la capacidad de la célula, por mecanismos activos, de regular su volumen. Una célula tiene, en un momento dado, un cierto volumen y una osmolaridad que es igual adentro que afuera. Sin embargo, adentro, en el interior celular hay proteínas y otros aniones no difusibles. Por Donnan debería existir una tendencia a entrar agua y la célula debería aumentar de volumen. Esto no ocurre, como ya se señaló, por la existencia de un catión, el Na+, que permanece en el exterior celular y actúa como un mecanismo de "contra-Donnan". No interesa que el Na+ sea permeable ya que la bomba impide que la concentración intracelular de Na+ aumente y, por lo tanto, es COMO SI FUERA IMPERMEABLE. ¿Que ocurre si, bruscamente, se coloca a la célula en un medio no-isosmótico? En lo inmediato cambiará su volumen por entrada, o salida de agua, pero, más lentamente, TRATARA de recuperar su volumen. ¿Cómo? Si fue colocada en un medio hipotónico, hay una fase lenta con pérdida de K+, Cl- y agua debida, se piensa, a un aumento de la permeabilidad al K+. Si fue colocada en un medio hipertónico, al encogimiento inicial sigue una fase más lenta de recuperación del volumen por entrada de Na+, debido, se supone, a un aumento de la permeabilidad al Na+. Nada de esto es, evidentemente, tan claro y fácil de entender y los cambios en las permeabilidades son sólo algunos de los elementos ¿Que se quiso decir con que la célula TRATARA de recuperar su volumen? Pues simplemente, que deja de comportarse, en esa fase lenta, como un osmómetro perfecto ya que C.V = Cte. ya no se puede aplicar porque la célula ha ganado o perdido MASA.

$$C_i \cdot V_i = C_f \cdot V_f$$

de donde

$$V_f = \frac{290 \text{ mOsm/L} \cdot 28 \text{ L}}{296 \text{ mOsm/L}} = 27,432 \text{ L}$$

Como el V_{inicial} del IC era de 28 litros, hubo un pasaje de agua del IC al EC de $(28 \text{ L} - 27,432 \text{ L}) = 0,568 \text{ litros}$. Por lo tanto, el EC PERDIO 1,2 litros por el sudor pero GANO 0,567 litros que vinieron del IC. En consecuencia:

$$V_{\text{EC final}} = 14 \text{ L} - 1,2 \text{ L} + 0,567 \text{ L} = 13,367 \text{ L}$$

Como en el caso 1), podemos hacer la comprobación dividiendo la masa que quedó en el EC por este volumen. Nos debe dar un valor igual a la concentración de equilibrio.

$$\text{OSM}_{\text{eq}} = \frac{3958 \text{ mOsm}}{13,367 \text{ L}} = 296 \text{ mOsm/L}$$

Respuesta renal: Ante la pérdida de agua y solutos, pero con una osmolaridad EC e IC aumentada, el riñón iniciará mecanismos RAPIDOS destinados a conservar agua. Esto se logra con la producción de orinas HIPERTONICAS.

Representación de acuerdo al esquema de Darrow-Yannet

Inicialmente (Fig. 3.9 b) hay una disminución del área EC, representando una disminución de la masa EC, con disminución del volumen y aumento de la osmolaridad. Esta situación de desequilibrio de las osmolaridades EC e IC desaparece por efecto del flujo de agua del IC al EC. En el equilibrio (Fig. 3.9 c), el volumen EC e IC están disminuidos con respecto al valor inicial y la osmolaridad está aumentada

- Cálculo de los volúmenes y osmolaridades luego de beber el agua al final de la carrera.

Por la SED que tiene al finalizar la carrera, el corredor bebe 2 litros de agua. Esta es una actitud normal, pero veamos cómo se

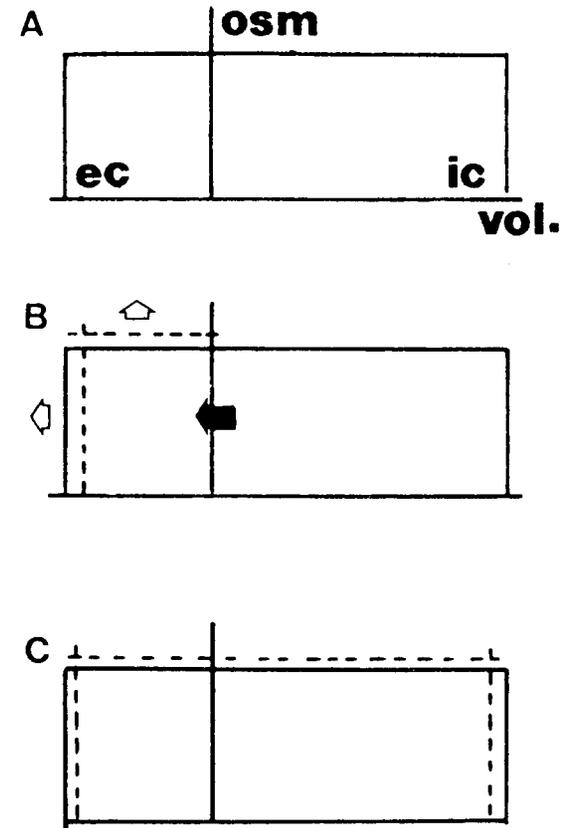


FIG 3.9 REPRESENTACION DE ACUERDO AL ESQUEMA DE DARROW-YANNET DE LOS COMPARTIMIENTOS CORPORALES DE UN ATLETA QUE CORRE 5000 METROS PLANOS. A) SITUACION INICIAL; B) PIERDE AGUA Y SOLUTOS POR EL SUDOR (FLECHAS CLARAS), PERO COMO EL SUDOR ES UNA SOLUCION HIPOTONICA, LA OSMOLARIDAD **ec** AUMENTA Y SU VOLUMEN DISMINUYE: HAY UN MOVIMIENTO DE AGUA DEL **ic** AL **ec** (FLECHA OSCURA); C) SITUACION DE EQUILIBRIO, CON OSMOLARIDADES AUMENTADAS Y VOLUMENES DISMINUIDOS.

modifican los valores del medio interno. Si tenía, como vimos, al finalizar la carrera un AGUA CORPORAL TOTAL de 40,8 litros, a ese volumen se le agregan ahora los 2 litros de bebida. Por lo tanto, **en el equilibrio**, la concentración osmolar es:

$$OSM_{eq} = \frac{12078 \text{ mOsm}}{40,8 \text{ L} + 2 \text{ L}} = 282 \text{ mOsm/L}$$

En conclusión, el atleta, que terminó su carrera algo deshidratado, al beber los 2 litros de agua recuperó su volumen perdido pero quedó con un plasma, un intersticio y un interior celular con una osmolaridad **menor** a la habitual. Como sabemos que el principal soluto del sudor es el Na⁺ podemos asegurar que el individuo ha quedado en una situación de discreta hiponatremia (bajo Na⁺ en sangre)

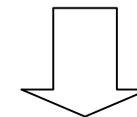
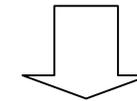
¿Debió nuestro atleta beber "Gatorade" o algunas de las bebidas similares en vez de agua? Vea la Nota Aparte: Las bebidas para los atletas: ¿verdad o propaganda? También podrá ver que hay muchos otros interesados en las hiponatremias. En la página siguiente, los buenos amigos Charly Brown y Linus tuvieron un problema parecido...¡ y trataron de solucionarlo !

- Respuesta renal

La respuesta renal será, inicialmente, PERDER agua, para restablecer la osmolaridad, produciendo orinas hipotónicas. luego, el riñón comenzará a reabsorber un poco más de Na⁺. El pequeño déficit de Na⁺ será corregido al ingerir sal con los alimentos ¿o con "Gatorade"? (ver la Nota Aparte: Las bebidas para los atletas: ¿verdad o propaganda?)

3) Una persona que se pierde en el desierto y no tiene agua para beber.

Esta es una situación que estamos habituados a ver en el cine y televisión: el héroe abandona su jeep dañado y emprende la marcha través del desierto. No tiene agua porque los bidones han sido perforados por las balas, y camina y camina bajo un sol



terrible para, luego de VARIOS DIAS de marcha, llegar al soñado oasis. Estamos en condiciones de calcular las modificaciones, en volumen y osmolaridad, que sufrieron los espacios corporales del sujeto tras, por ejemplo, 5 horas de marcha y decidir si hizo bien en emprender esa caminata. Supongamos que nuestro héroe pesaba, al comenzar a caminar, 80 kg y que la composición de sus fluidos corporales era, hasta ese momento, normal. Tiene, entonces:

$$V_{EC} = 80 \cdot 0,2 = 16 \text{ litros} \quad V_{IC} = 80 \cdot 0,4 = 32 \text{ litros}$$

$$\text{AGUA CORPORAL}_{\text{total}} = 48 \text{ litros}$$

$$\text{MASA osmolar}_{EC} = 80 \cdot 0,2 \cdot 290 = 4640 \text{ mOsm}$$

$$\text{MASA osmolar}_{IC} = 80 \cdot 0,4 \cdot 290 = 9280 \text{ mOsm}$$

$$\text{MASA osmolar}_{\text{total}} = 13920 \text{ mOsm}$$

Asignémosle, ahora, valores a los EGRESOS de agua y osmoles y aceptemos que los INGRESOS son sólo los del agua metabólica.

INGRESOS

$$\text{Agua metabólica} : (300 \text{ ml} / 24 \text{ horas}) \cdot 5 \text{ horas} = 62,5 \text{ ml}$$

EGRESOS

1) Orina: Como el sujeto tiene, al principio, una buena hidratación, supongamos que pierde, en los 5 horas de marcha, 200 ml de orina con una osmolaridad de 500 mOsm/L. Entonces:

$$V_{\text{orina}} = 200 \text{ ml} \quad \text{MASA}_{\text{orina}} = 500 \text{ mOsm/L} \cdot 0,2 \text{ L} = 100 \text{ mOsm}$$

2) Pérdida insensible. Suponiendo una pérdida habitual:

$$\text{Agua}_{\text{respiración}} + \text{Agua}_{\text{perspiración}} = 900 \text{ ml} / 24 \text{ horas} = 188 \text{ ml} / 5 \text{ horas}$$

3) Heces: $\text{AGUA}_{\text{heces}} = 200 \text{ ml} / 24 \text{ horas} = 42 \text{ ml} / 5 \text{ horas}$



Reproducido cde Schultz, C. 'Carlitos en Apuros'
BURULAND, S. A. de Editores, España, 1977

LA BEBIDA PARA LOS ATLETAS: ¿VERDAD O PROPAGANDA? El "Gatorade", la más conocida de estas bebida destinadas, según los anuncios, a reponer agua, sales y energía, tiene una concentración de Na⁺ de 45 mg/100 ml (≈ 20 mmol/L), K⁺ 10 mg/100 ml (≈ 2,5 mmol/L) y glucosa 6 g/100 ml (≈ 333 mmol/L). Si se observa nuevamente la Fig 3.8 se verá que, salvo por la glucosa, se parece al sudor de una persona no aclimatada que suda moderadamente. Como "sudor embotellado", ¿para qué servirá? Esta pensado para evitar la hiponatremia dilucional, la que ocurre en los atletas que sudan, pierden electrolitos y toman agua al finalizar la actividad, como nuestro atleta de la carrera de media distancia. ¿Cuánto "Gatorade" o bebida similar debió beber para compensar las perdidas de agua y electrolitos? Entre 1 y 2 litros. Bien, en esta caso la bebida es útil. ¿Es imprescindible? No, ya que el agua-agua es más económica y hay muchos alimentos que aportan tanto o más sales. ¿Corre peligro de deshidratación o hiponatremia un pesado jugador que corre de home a primera? Por supuesto que no y es allí donde está la propaganda y las ganancias

4) Sudor. Supongamos que no está aclimatado y que, de acuerdo a la Fig. 3.7, está sudando 1 litro por hora, con una concentración Na^+ de 60 mEq/ L, que corresponde, aproximadamente, a una osmolaridad de 120 mosm/ L. Entonces:

$$V_{\text{sudor}} = 5 \text{ litros} / 5 \text{ horas}$$

$$\text{MASA}_{\text{sudor}} = 120 \text{ mOsm} / \text{L} \cdot 5 \text{ L} = 600 \text{ mOm}$$

En base a esos datos, construimos una tabla de BALANCE

	INGRESOS		EGRESOS			
	Agua (ml)	Osmoles (mOsm)	Orina (ml)	agua (mOsm)	Osmoles	
Agua metabólica	63	0	200	100		
			P. in	188	0	
			Heces	42	0	
			Sudor	5000	600	
	63	0		5430	700	

BALANCE DE SOLUTOS: - 700 mOsm

BALANCE DE AGUA: 63 - 5430 ml = - 5367 ml

MIEDO EN UN PUÑADO DE POLVO

Un buen y divertido relato sobre la supervivencia en el desierto se puede encontrar en la novela de John Ives "*Miedo en un puñado de polvo*" (Ed. Pomaire, Barcelona, 1979) Allí, el indio Calvin Duggani se venga de Sam Mackenzie y sus amigos dejándolos abandonados en el desierto de Arizona y, entonces...

Calculo del **cambio de volumen y de la osmolaridad EC e IC**

Nuevamente calcularemos los cambios en los volúmenes y composición de los compartimientos **suponiendo** que primero hubo una modificación en el EC y luego un cambio en el IC. Así, AL CABO DE 5 HORAS EN EL DESIERTO

$$V_{EC} = 16 \text{ L} - 5,367 \text{ L} = 10,633 \text{ L}$$

$$MASA_{EC} = 4640 \text{ mOsm} - 700 \text{ mOsm} = 3940 \text{ mOsm}$$

Por lo tanto, la osmolaridad en este compartimiento será:

$$OSM_{EC} = 3940 \text{ mOsm} / 10,633 \text{ L} = 370,5 \approx 371 \text{ mOsm/L}$$

Quede claro que este valor de osmolaridad extracelular **nunca** se alcanza ya que, al mismo tiempo, se mueve agua desde el IC al EC, pero da una idea del sentido y la magnitud del movimiento.

El volumen del IC disminuirá y su osmolaridad aumentará con respecto al valor original de 290 mosm/L.

En el equilibrio, imaginando un solo compartimiento, la **OSMOLARIDAD DE EQUILIBRIO** será:

$$OSM_{eq} = \frac{MASA_{EC} + MASA_{IC} - MASA_{perdida}}{V_{EC} + V_{IC} - V_{perdido}}$$

$$OSM_{eq} = \frac{4640 \text{ mOsm} + 9280 \text{ mOsm} - 700 \text{ mOsm}}{16 \text{ L} + 32 \text{ L} - 5,367 \text{ L}} = 310 \text{ Osm/L}$$

En el equilibrio, los volúmenes serán:

VOLUMEN INTRACELULAR

$$MASA_{IC \text{ inicial}} = MASA_{IC \text{ final}} \quad \text{y} \quad V_i \cdot C_i = V_f \cdot C_f$$

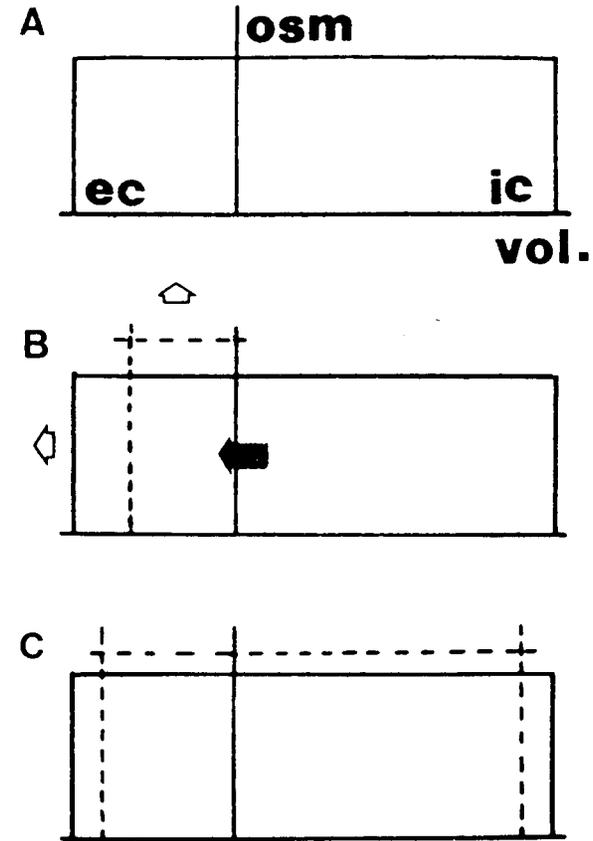


FIG 3.10 REPRESENTACION DE ACUERDO AL ESQUEMA DE DARROW-YANNET DE LOS COMPARTIMIENTOS CORPORALES DE UNA PERSONA QUE SE PIERDE, SIN AGUA, EN EL DESIERTO. A) SITUACION INICIAL; B) PIERDE AGUA Y SOLUTOS (FLECHAS CLARAS) LA OSMOLARIDAD **ec** AUMENTA, EL VOLUMEN **ec** DISMINUYE Y HAY MOVIMIENTO DE AGUA DEL **ic** AL **ec** (FLECHA OSCURA); C) SITUACION DE EQUILIBRIO, CON OSMOLARIDADES AUMENTADAS Y VOLUMENES DISMINUIDOS

EN ESTE MOMENTO USTDE DEBE RESOLVER EL PROBLEMA 2, CON SUS 2 PARTES, PLANTEADO AL FINAL DE CAPITULO

$$V_f = \frac{290 \text{ mOsm/L} \cdot 32 \text{ L}}{310 \text{ mOsm}} = 29,935 \text{ L}$$

Entonces, el intracelular ha perdido $(32 \text{ L} - 29,985 \text{ L}) = 2,064 \text{ L}$

VOLUMEN EXTRACELULAR

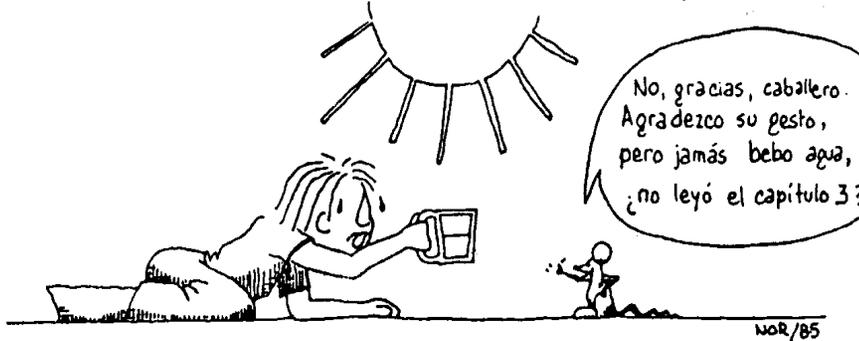
Estos 2,062 litros han pasado del IC al EC, por lo que éste tiene ahora:

$$V_{EC \text{ final}} = V_{EC \text{ inicial}} - V_{EC \text{ perdido}} + V_{\text{ganado del IC}}$$

$$V_{EC \text{ final}} = 16 \text{ L} - 5,392 \text{ L} + 2,064 \text{ L} = 12,672 \text{ L}$$

Por lo tanto, el EC ha tenido una **pérdida neta** de 3,328 litros.

- **Condiciones del héroe al cabo de 5 horas caminando en el desierto.** Nuestro hombre ha perdido más de 5 kg de peso, tiene una osmolaridad plasmática de 310 mosm/L, tiene sed y su deshidratación es del 10%. Esto último quiere decir que ha perdido un volumen de agua que es equivalente a, aproximadamente, el 10 % del agua corporal total (48 litros). Su condición es, obviamente, MALA y de seguir así, no llegará a ningún oasis. ¿Cuál ha sido su error? Claramente la mayor pérdida de agua la tuvo por sudor. ¿Por qué sudó? Pues porque caminó y al caminar hizo trabajo muscular y, además, recibió calor desde el exterior debido a la alta temperatura



LA VIDA DE DOS ANIMALES DEL DESIERTO, LA RATA CANGURO Y EL CAMELLO

La RATA CANGURO es un roedor que vive en el desierto de Arizona y que, como el *Psammomys*, JAMAS bebe agua, alimentándose incluso con semillas secas. Es un ejemplo claro de adaptación anatómica, fisiológica y de comportamiento a las condiciones extremas. Analizando su actividad diaria se podría concluir que la naturaleza es, en este caso, más "sabia" que los productores de Hollywood, lo que no es mucho decir. Este animalito produce orinas con una concentración que puede ser hasta 15 veces superior a la del plasma (en una sola gota elimina todos los solutos) y no suda. ¿De dónde saca el agua? Pues del agua metabólica, que le produce, como a todos, 0,556 ml de agua por cada gramo de carbohidratos, 0,396 ml de agua por cada gramo de proteínas y 1,07 ml de agua por cada gramo de grasa. Esa pequeña cantidad le alcanza para mantener su balance, siempre que no pierda agua por su peor enemigo: la pérdida insensible por respiración. ¿Cómo se las arregla, entonces? Durante el día prepara una cueva a unos 30 cm debajo de la superficie del desierto. Si arriba la temperatura del suelo puede llegar a pasar de los 80 °C, abajo no es superior a los 37 °C. Luego de fabricada la cueva, el animal cierra la entrada y espera. Su respiración, en ese ambiente cerrado, va haciendo que el aire se cargue de vapor de agua. Su pérdida de agua por la respiración disminuye muchísimo, no absorbe calor del medio y pierde muy poca agua por orina. Al llegar la noche sale de su cueva, la temperatura es baja y puede buscar sus semillas. El CAMELLO, por su parte, puede sobrevivir en el desierto gracias a cuatro condiciones: a un buen mecanismo de concentración renal, a su capacidad de vivir con volúmenes bajos de agua corporal y temperatura corporal alta y... sus jorobas. Si bien la osmolaridad máxima de la orina del camello es superior a la del hombre, está lejos de la osmolaridad de la orina del *Psammomys* o la rata canguro. No puede decirse, entonces, que el camello no pierde agua por orina. Lo que sí puede hacer es irse deshidratando, perdiendo incluso hasta el 25% de su peso corporal y su temperatura corporal ser superior a los 40 °C. En esas condiciones, un hombre hubiera muerto hace rato. Pero, ATENCION, en sus jorobas no hay agua, como mucha gente piensa. Lo que hay allí son 50 kg de grasa que, al irse consumiendo, proveen, como agua metabólica, 50 litros y también calorías. Así, un camello camina días y días, se va deshidratando y consumiendo sus jorobas hasta llegar al oasis. Allí, ¡CUIDADO!: puede llegar a beber 100 litros de agua en 5 minutos.

ambiente. ¿Qué tendría que haber hecho? Quedarse quieto y protegerse del sol. En nuestra aventura, quedarse a la sombra del jeep hasta la noche. Cuando la temperatura baje, y siempre que piense que no lo van a rescatar o supone que hay ayuda cerca, caminar. Sino, esperar ayuda en el lugar. ¿Qué pasa si camina toda la noche y no encuentra auxilio? Antes de que el sol caliente de nuevo tiene que cavar un hueco en la arena, lo suficientemente profundo como para no recibir luz solar, salvo en las horas del mediodía y ... esperar.

- Representación de acuerdo al esquema de Darrow - Yannet

La evolución de los espacios corporales del hombre perdido en el desierto puede ser seguida en los esquemas de la Fig. 3.10

- Respuesta renal

El hecho clave para entender la respuesta renal es la osmolaridad plasmática. Esta comienza a aumentar y a situarse por encima de 290 mOsm/ L desde el mismo momento en que la persona no recibe agua, está al sol y comienza a caminar y sudar. Desde ese momento, las orinas que se produzcan serán progresivamente más hipertónicas. De ese modo se intentará, por vía renal, ahorrar toda el agua el posible. Es cierto que también se perdió Na^+ , pero la lucha inmediata es contra la deshidratación.

3.5 BALANCE DE SODIO EN EL HOMBRE: ANALISIS DE LAS VIAS DE ENTRADA Y SALIDA

El hecho fundamental en el balance de Na^+ en el hombre es que, en la inmensa mayoría de los casos, la ingesta supera las necesidades básicas. El hombre come sal más por hábito que por necesidad y el balance se logra ajustando muy cuidadosamente las salidas, los egresos, de modo que sean iguales a los ingresos.

Ingresos de sodio:

1) **Sodio en los alimentos** : El aporte más importante de Na^+ que recibe el hombre es el que ingiere con los alimentos. ya sea que estos lo CONTENGAN o que la persona les AGREGUE NaCl como sal de cocina. Sobre esto último hay que distinguir la sal que

UN NAUFRAGO EN EL MAR

La situación de un naufrago en el mar es, curiosamente, muy parecida a la del hombre en el desierto que mostramos en las páginas anteriores. Solo, en la balsa, está al sol, suda, se deshidrata y no tiene agua para beber. Quizás su situación sea tan grave ya que no camina y puede bajar su temperatura corporal mojándose con agua de mar. La pregunta clásica es: ¿puede beber agua de mar? La respuesta es NO. La razón es que el agua de mar tiene una osmolaridad de alrededor de 1000 mOsm/L, por lo que al beber, por ejemplo 1 L, incorpora 1000 mOsm que debe ser eliminados junto con los miliosmoles que haya producido. Aun cuando no haya comido sabemos que su cuerpo produce unos 300 mOsm/día y que la concentración máxima es de 1200 mOsm/L y muy probablemente deba usar su agua corporal para eliminar los solutos, aumentando la deshidratación. Otra idea es beberse la orina. Si esta está al máximo de concentración, no puede haber ganancia de agua, que es lo que se necesita.



se agrega al cocinar los alimentos y la sal que se agrega, con el salero, en la mesa.

Se suele considerar que una persona que come una dieta mixta, con carbohidratos, proteínas y grasas y cocinada a la manera tradicional de Europa y América, recibe, en promedio, unos 100 a 200 mEq de Na^+ por día. Es muy importante el HABITO en la mesa: si la persona **nunca agrega sal** en la mesa, su ingesta permanecerá por debajo 120 mEq/ día de Na^+ ; si **algunas veces agrega sal** en la mesa, su ingesta estará alrededor de los 150 - 180 mEq/ día de Na^+ y si **siempre agrega sal**, sin ni siquiera haber probado la comida, tendrá una ingesta superior a los 200 mEq/ día de Na^+ .

Estas cifras son promedios, destinadas a servir sólo de guía. No hay que olvidar que las papas fritas, los tostones, el maní salado, etc., que constituyen el alimento predilecto de los estudiantes, son una fuente fenomenal de sal. Una bolsa de papas fritas puede aportar 60 mEq de Na^+ . Otra fuente de sal son los embutidos, quesos y alimentos enlatados o conservados. Mientras que 100 g de carne vacuna, cocinada sin sal contienen 3 mEq de Na^+ , 100 g de salami contienen 35 mEq de Na^+ ; 100 g de espinaca fresca contienen 2 mEq de Na^+ y esa misma cantidad, pero en lata, tiene 13 mEq; 100 g de sardinas en lata tienen 37 mEq de Na^+ , mientras que en 100 g de pescado crudo hay solo 2 mEq.

De este modo, después de una fiesta, por ejemplo, con muchas comidas, aperitivos, entremeses o pasapalos salados, será necesario, para mantener el balance, excretar 100 ó 200 mEq de Na^+ MAS que el día anterior.

2) Sodio en el agua de bebida

Por lo general el agua que se bebe tiene una relativamente baja concentración de Na^+ que no excede los 10-15 mEq de Na^+ por litro. Sin embargo, en algunas zonas esta concentración de sal puede llegar hasta los 50 mEq/ L. Salvo en esas condiciones extremas, el agua de bebida no necesita ser tomada en cuenta, como fuente de Na^+ , en los estudios de balance.

Diagrama que muestra la distribución del sodio corporal en un hombre de 70 kg. El cuerpo está dividido en cinco compartimentos numerados: 1 (Sodio plasmático), 2 (Sodio intersticial), 3 (Sodio intercambiable del hueso), 4 (Sodio no intercambiable del hueso) y 5 (Sodio intracelular). Flechas indican intercambios entre los compartimentos.

Tabla 3.II RESUMEN DE LOS VALORES DE SODIO CORPORAL USADOS EN EL TEXTO PARA UN HOMBRE DE 70 kg.

1	Na^+ plasmático	508	
2	Na^+ intersticial	1522	
	Na^+ total extracelular		2030
3	Na^+ intercambiable del hueso	400	
4	Na^+ no intercambiable del hueso	1294	
	Na^+ oseo total		1694
5	Na^+ intracelular	336	
	Na^+ corporal total		4060

- Distribución del sodio corporal

El Na⁺ ingerido es absorbido a nivel intestinal, pasando al plasma y a la totalidad del espacio extracelular. Su concentración allí es del orden de los 140 mEq/ litro de plasma y de 145 mEq/ litro de agua plasmática. De ese modo, el Na⁺ DISUELTO en el agua EC será , para un hombre de 70 kg:

$$\text{MASA}_{\text{Na}^+ \text{ en agua EC}} = 70 \cdot 0,2 \cdot 145 = 2030 \text{ mEq}$$

La concentración de Na⁺ en el interior celular es mucho más baja, de alrededor de 12 mEq/ L y. por lo tanto:

$$\text{MASA}_{\text{Na}^+ \text{ en agua IC}} = 70 \cdot 0,4 \cdot 12 = 336 \text{ mEq}$$

Esto da un total de 2366 mEq, pero la MASA TOTAL de Na⁺ (sodio corporal total) es mayor que la suma de estas masas de sodio disueltas en el EC y en el IC. El análisis de las cenizas de un cadaver indica que hay alrededor de 58 mEq de Na⁺ por cada kilogramo de peso corporal (peso húmedo). Esto, para un hombre de 70 kg, da un Na⁺ TOTAL de:

$$\text{MASA}_{\text{Na}^+ \text{ total}} = 58 \text{ mEq/ kg} \cdot 70 \text{ kg} = 4060 \text{ mEq}$$

Por lo tanto, hay una masa de Na⁺ que está en el cuerpo, pero que no se encuentra formando una SOLUCION LIBRE en el EC o en el IC. Esta masa de Na⁺ es de 4060 mEq - (2030 mEq + 336 mEq) = 694 mEq de Na⁺ y se encuentra, en su mayor parte, formando parte de la matriz de los huesos, en el cristal de hidroxiapatita. Este SODIO OSEO no se encuentra disponible para, por ejemplo, cubrir el déficit de Na⁺ en una hiponatremia brusca. Si bien es una reserva de Na⁺, es un sodio que es llamado SODIO NO INTERCAMBIABLE, ya que no se mezcla, no se intercambia, al menos rápidamente, con el sodio extracelular. Hay otra fracción del sodio de los huesos que está sólo adherida a la superficie de la matriz ósea y que sí se intercambia, aunque lentamente, con el Na⁺ y se llama SODIO INTERCAMBIABLE. La Tabla 3.II resume estas masas de sodio corporal. Cuando hay un desbalance entre las entradas y las salidas de Na⁺ al compartimiento corporal, se afectará muy rápidamente el Na⁺ extracelular y luego el Na⁺ intercambiable del hueso. Muy difícilmente se afectará el Na⁺

INGESTA DE SAL E HIPERTENSION ARTERIAL

Desde hace ya muchos años hay una preocupación generalizada acerca de cuánta sal come una persona. Si se piensa que el riñón tiene la capacidad de mantener el balance de Na⁺ en un estudiante, atiborrado de papas fritas y en un yanomami, que ingiere menos de 10 mEq de Na⁺ por día, parecería que no fuera muy importante, desde el punto de vista médico, saber con exactitud la ingesta. Sin embargo, en la historia de la Medicina hay, a este respecto, dos hechos claves: Primero, en 1948 Kempner mostraron que era posible tratar a los enfermos hipertensos con una dieta de arroz y frutas, SIN SAL. Luego, en 1954, Dahl y Love descubrieron que los esquimales, que comen menos de 3 g de NaCl por día, son un pueblo sin hipertensos, mientras los habitantes del norte de Japón, que ingieren más de 25 g de sal el día, tienen una altísima incidencia de hipertensión. Los yanomamis del sur de Venezuela y el norte de Brasil fueron calificados como una cultura sin sal... y sin hipertensos. Se siguió también a los miembros de los pueblos "desalados" que migraban hacia la civilización Occidental y se encontró que el número de hipertensos aumentaba. La sal se convirtió, quizás antes que el "stress" y el colesterol, en una de las ABERRACIONES de la vida civilizada. Lo cierto es que hoy, muchos años más tarde, las evidencias de una causa-efecto entre la sal y la hipertensión son mucho más débiles y pocos aceptan que la diferencias se deban SOLO a la sal que comemos. Queda en pie que, por lo general, los pacientes hipertensos se benefician con una dieta POBRE en sal, aunque se sabe que, por el hábito alimenticio, es prácticamente imposible que un paciente mantenga una dieta hiposódica estricta por más de un par de semanas. En 1980, Sir George Pickering decía: "Las admoniciones para evitar el salero parecen ser bastante tontas ..." Sus drásticas conclusiones no son compartidas por todos los que investigan la hipertensión arterial como un problema de salud pública. No parece haber ninguna razón valedera para aceptar la enorme cantidad de sal que los fabricantes de comidas enlatadas le agregan a sus productos y su reducción, en una población en su conjunto, junto con la disminución del consumo de grasas animales, parece haber significado, el menos en los Estados Unidos, una disminución de la incidencia de las enfermedades cardiovasculares. La ingesta de comidas supersaladas, por otra parte, disminuye la capacidad gustativa para apreciar el sabor de los alimentos correctamente sazonados, lo que, sí es imperdonable.

intracelular, ya que está mantenido en esa concentración por la bomba de sodio, o el sodio no intercambiable, fijado al hueso.

Egresos de sodio:

- 1) La principal vía de egreso del Na^+ es la **orina** y la regulación de la salida, para ajustarla a los ingresos, se hace por vía renal.
- 2) Por el **sudor** se pueden eliminar, como vimos, cantidades considerables de Na^+ . Sin embargo, insistimos en eso, no se trata de un mecanismo de **regulación** sino, más bien, un EFECTO COLATERAL a la pérdida de agua que es necesaria para perder CALOR.
- 3) Por las **heces** se pierden cantidades variables de Na^+ , por lo general no mayores de 5 mEq/día. En condiciones patológicas, como en las diarreas, la excreción puede aumentar considerablemente.

Por eso:

EN UN HOMBRE SANO, QUE NO ESTE SUDANDO, LA CANTIDAD DE SODIO QUE EXCRETA POR DÍA EN LA ORINA ES IGUAL A LA CANTIDAD INGERIDA.

- Reabsorción y excreción de sodio por el riñón

Nuevamente, como hicimos con el caso del agua, podemos describir un MECANISMO GENERAL para la regulación de la cantidad de Na^+ que aparece en la orina por día. Una descripción más detallada se podrá encontrar en el capítulo 6.

A nivel de los GLOMERULOS se filtran, desde el plasma sanguíneo, agua, sustancias electrolíticas y no electrolíticas que están normalmente en el plasma, pero no glóbulos rojos o proteínas. El Na^+ tiene, en consecuencia, aproximadamente la misma concentración en el líquido filtrado que en el plasma y la cantidad que, por minuto entra los túbulos es (SODIO FILTRADO u OFERTA TUBULAR DE SODIO):

$$\begin{aligned}\text{Na}^+_{\text{filtrado}} &= \text{Volumen}_{\text{filtrado}} \cdot \text{Na}^+_{\text{en plasma}} \\ &= 0,120 \text{ L/ min} \cdot 140 \text{ mEq/L} = 16,8 \text{ mEq/ min}\end{aligned}$$

y en 24 horas:

$$\text{Na}^+_{\text{filtrado}} = 16,8 \text{ mEq/min} \cdot 1440 \text{ min} = 24192 \text{ mEq/día}$$

¿Cuánto de esa enorme cantidad de Na^+ filtrado aparece en la orina?

Como dijimos, la misma cantidad que el sujeto COMIO. Si comió 150 mEq de Na^+ en un día, excretará, por orina, 150 mEq de Na^+ .

$$\text{Na}^+_{\text{excretado en orina}} = 150 \text{ mEq/día}$$

$$\text{Na}^+_{\text{filtrado}} = 24192 \text{ mEq}$$

$$\text{Na}^+_{\text{reabsorbido}} = \text{Na}^+_{\text{filtrado}} - \text{Na}^+_{\text{excretado}} = 24042 \text{ mEq/ día}$$

Este cálculo indica que en este hombre se ha reabsorbido el 99,3% de todo el sodio que se ha filtrado.

¿Cómo se **regula**, entonces, la excreción de Na^+ ? Pues, como en el caso del agua, REABSORBIENDO: reabsorbiendo más o reabsorbiendo menos, pero SIEMPRE reabsorbiendo.

Supongamos que nuestro hombre come pasapalos, queso y salami y su ingesta de Na^+ pasa de 150 mEq/día a 300 mEq/día. ¿Qué pasará con el Na^+ en la orina? Aumentará, por supuesto, para mantener el balance, lo que se logra disminuyendo la reabsorción.

En ese caso:

$$\text{Na}^+_{\text{excretado en la orina}} = \text{Na}^+_{\text{filtrado}} - \text{Na}^+_{\text{reabsorbido}}$$

$$\text{Na}^+_{\text{reabsorbido}} = 24192 \text{ mEq/ día} - 300 \text{ mEq/día} = 23892 \text{ mEq/ día}$$

Esto significa que la reabsorción de Na^+ ha pasado del 99,3% de lo filtrado, cuando comía 150 mEq/día, a ser el 98,7% de lo filtrado, cuando come 300 mEq/ día de Na^+ .

3.6 SITUACIONES QUE DETERMINAN CAMBIOS EN EL BALANCE DE SODIO

En el curso de un día de una persona sana, aun haciendo una vida absolutamente normal, hay cambios en el balance de Na^+ , en especial por modificaciones en la ingesta, que obligarán a los mecanismos homeostáticos renales a "arreglar" la situación. El "objetivo" del mecanismo de regulación será, antes que nada, mantener constante la concentración en el *mar interior*, el extracelular. Para ello se pondrán en juego sistemas que tienen que ver no sólo con el Na^+ sino también con el agua.

Ante un aumento de la concentración de Na^+ EC (hipernatremia), lo más rápido será RETENER agua a nivel renal, aumentando la reabsorción. Luego vendrá, de ser necesario, el mecanismo que se encargará de excretar el Na^+ que se encuentre en exceso.

Aparte de las situaciones cotidianas de cambios en la ingesta de la Na^+ , asociadas, como se dijo, a los hábitos alimenticios, hay situaciones que son bastante comunes en nuestro medio, como puede ser la toma de un diurético por recomendación de un amigo o vecino. Por último, ya en el campo estrictamente médico, es frecuente encontrar, en las salas de medicina o cirugía, pacientes que están recibiendo inyecciones endovenosas de soluciones acuosas. Esto introducirá modificaciones en el balance de Na^+ que debemos conocer.

En consecuencia, a modo de ejemplo, veremos 3 casos sencillos de modificaciones del balance de sodio, todos en personas sanas:

- 1) Una persona que come 200 g de queso "llanero".
- 2) Una persona que toma un comprimido de "furosemida", un poderoso diurético.

EL BALANCE DE SODIO Y EL SODIO EN LA ORINA

El hecho cierto que la casi totalidad del Na^+ ingerido aparece en la orina de un hombre que no esté sudando, facilita enormemente los estudios de balance de Na^+ . No hay necesidad de MEDIR el Na^+ que una persona come, lo que puede ser complicado, sino simplemente medir la MASA de Na^+ que en 1 día aparece en orina. Sin embargo, esto, en la práctica diaria, puede resultar algo no tan fácil de realizar. Lo primero que se debe hacer es instruir al paciente sobre cómo recoger la orina de 24 horas. Deberá levantarse a la hora acostumbrada (supongamos a las 6:00 a.m.) y, entonces, vaciar a fondo su vejiga, descartando la orina. A partir de ese momento, juntará TODA la orina en un recipiente. Esta recolección continuará hasta el DI. siguiente, a las 6:00, momento en que nuevamente orinará a fondo, pero en el recipiente. Para evitar la descomposición bacteriana de la orina (y el olor desagradable que puede producir) se puede agregar el frasco de recolección un antiséptico, como el TIMOL. Aun cuando el paciente haya sido bien instruido, habrá dos hechos que pueden arruinar la recolección: la orina: que en paciente, no tenga el cuidado de recoger la orina cuando evacua su intestino y, si está hospitalizado... las enfermeras, auxiliares y visitas!. Estas pocas veces pueden ver un recipiente lleno de orina sin dejarse llevar por la tentación de vaciarlo. Suponiendo que la recolección haya sido exitosa, se debe medir el VOLUMEN TOTAL emitido en 24 horas en una probeta y, de allí tornar una muestra de unos pocos mililitros. En el laboratorio se medirá la CONCENTRACION de Na^+ en la muestra usando un FOTOMETRO DE LLAMA. Si la concentración de Na^+ en orina es, por ejemplo, de 94 mEq/ L el volumen de orina fue de 1,530 litros en 24 horas, la excreción urinaria de Na^+ (y posiblemente la ingesta) fue de $(1,530 \text{ L} \cdot 94 \text{ mEq/L}) = 144 \text{ mEq/día}$.

3) Una persona que recibe, por vía endovenosa rápida, 1,5 litros de una solución de Dextrosa al 5%.

En cada caso se hará un análisis detallado de los cambios en los volúmenes y la composición de los fluidos corporales y de la respuesta renal. Otros ejemplos se pueden encontrar en los problemas del final del capítulo.

1) Una persona que come 200 g de queso "llanero".

Todos los tipos de QUESO tienen sal, aunque en cantidades variables. Así, por ejemplo, el queso "requesón" tiene unos 60 mg de NaCl por cada 100 g de sustancia mientras que el queso de Roquefort (Blue cheese) o el queso llanero de Venezuela puede tener más de 1000 mg por cada 100 g. Supongamos, en nuestro ejemplo, que una mujer de 50 kg de peso que come 200 gramos de esta última variedad de queso. Un análisis de una muestra del queso que comió indica que contenía 1,42 g de NaCl por cada 100 g.

- Análisis del cambio de concentración de Na⁺ y la osmolaridad en el EC

El queso es digerido a nivel del tracto digestivo y su Na⁺ es absorbido, junto con las otras sustancias que lo componen, a nivel del intestino. Dado que el volumen de queso que esta persona comió es relativamente pequeño, podemos despreocuparnos del agua contenida en él y suponer que, simplemente, comió NaCl y que éste pasó al EC, donde se distribuyó uniformemente. Si el queso tenía 1,42 g de NaCl/ 100 g, Como comió 200 g y cada 58,5 g de NaCl representan 1000 mmol de NaCl:

INGESTA

58,5 g NaCl 1000 mmol NaCl

2,84 g NaCl x = 48,5 mmol NaCl

Esto corresponde a 48,5 mEq de Na⁺ y 48,5 mEq de Cl⁻ y , aproximadamente:

CONTROL HORMONAL DEL VOLUMEN Y COMPOSICION DE LA ORINA

La forma COMO el riñón puede, en un momento dado, excretar más o menos agua, más o menos solutos, retener o perder sodio, es algo que se comprenderá al estudiar el funcionamiento del riñón, en el Cap. 6. Sin embargo, podemos señalar, aquí, muy esquemáticamente, que estos procesos se encuentran bajo el control de dos hormonas: la HORMONA ANTIDIURETICA (ADH), que se secreta en el hipotálamo[no y se almacena en la hipófisis y la ALDOSTERONA, que es secretada por la corteza suprarrenal. A la ADH le corresponde el control de la reabsorción de agua a nivel de los túbulos colectores renales. Cuando la osmolaridad extracelular es superior a las 285-290 mOsm/L, la secreción de ADH aumenta en forma proporcional al aumento de la osmolaridad y la reabsorción de agua también aumenta, por lo que la diéresis disminuye. Por debajo de esos valores, la secreción de ADH disminuye, la reabsorción de agua también disminuye y la excreción de agua aumenta. A la ALDOSTERONA le corresponde el control de la reabsorción de Na⁺ en el túbulo distal. Frente a situaciones que determinan una disminución de la masa de Na⁺ extracelular habría un aumento de la secreción de aldosterona y la bomba de Na⁺ / K⁺ del túbulo distal bombearía más Na⁺ de la luz tubular a la sangre y más K⁺ desde la sangre a la luz. La mayor reabsorción de Na⁺ determina que se excrete menos Na⁺ y mas K⁺ por orina. Aunque las cosas no son tan negro y blanco como se lo acaba de pintar, esta división de funciones de cada hormona puede servir de guía para comprender algunos fenómenos. Un elemento clave es el tiempo que necesitan cada una de las hormonas para lograr su efecto máximo. La ADH logra su efecto en cuestión de minutos u horas, mientras que la aldosterona, frente a una exfoliación de Na⁺ necesita días para lograr el balance. Si se analiza con cuidado la Fig. 2.2 se podrá ver que allí, al comenzar la dieta hiposódica, se pierde más Na⁺ que el que se ingiere, hasta que sólo al cuarto o quinto día se llega al balance. Esto es debido a la aldosterona y sus mecanismos lentos para recuperar el Na⁺. Sin embargo, antes de alcanzar el balance de Na⁺, se pierde peso, indicando una pérdida de agua corporal, producto de la inhibición de la ADH. Así puede mantenerse la concentración de Na⁺ y la osmolaridad extracelular constantes.

$$\text{MASA}_{\text{Osm NaCl}} = 48,5 \text{ mmol} \cdot 2 = 97 \text{ mOsm}$$

Estos 48,5 mEq de Na⁺ y los 97 mOsm se distribuirá en el EC de modo que si la persona tenía 50 kg de peso, su SODIO EXTRACELULAR TOTAL será de:

$$\begin{aligned} \text{MASA}_{\text{Na}^+ \text{ EC total}} &= \text{Na}^+_{\text{EC}} + \text{Na}^+_{\text{ingerido}} \\ &= (50 \cdot 0,2 \cdot 140) + 48,5 = 1448,5 \text{ mEq} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{MASA}_{\text{Osm EC total}} &= \text{MASA}_{\text{Osm EC}} + \text{MASA}_{\text{Osm ingerida}} \\ &= (50 \cdot 0,2 \cdot 290) + 97 = 2997 \text{ mOsm} \end{aligned}$$

Si aceptamos, no habiendo la persona tomado agua, que el VOLUMEN del extracelular no se modificó, la concentración de Na⁺ extracelular será de:

$$\text{Na}^+_{\text{EC}} = \frac{1448,5 \text{ mEq}}{10 \text{ L}} = 144,85 \text{ mEq/L} \approx 145 \text{ mEq}$$

y la osmolaridad extracelular será de:

$$\text{OSM}_{\text{EC}} = \frac{2997 \text{ mOsm}}{10 \text{ L}} \approx 300 \text{ mOsm/L}$$

- Movimiento de agua entre los compartimientos

Por el aumento de la osmolaridad EC, hay un flujo de agua del IC al EC, hasta igualar las osmolaridades. La osmolaridad de equilibrio se puede calcular como si hubiera un solo compartimiento, sin divisiones en EC e IC. Así:

$$\text{Osm}_{\text{eq}} = \frac{\text{MASA}_{\text{Osm EC + IC}}}{\text{Volumen}_{\text{EC + IC}}}$$

$$\text{Osm}_{\text{eq}} = \frac{(50 \text{ kg} \cdot 0,6 \cdot 290 \text{ mOsm/L}) + 97 \text{ mOsm}}{(50 \text{ kg} \cdot 0,6)} \approx 293 \text{ mOsm/L}$$

La llegada de NaCl al EC aumentó la osmolaridad EC lo que, inmediatamente, al crear un gradiente osmótico, determinó un flujo de agua del IC al EC. La osmolaridad EC, que hubiera llegado a 300 mOsm/L de no haber existido flujo de agua del IC al EC, se estabiliza en 293 mOsm/L.

Este flujo de agua determina que el volumen IC disminuya y el volumen EC aumente. El volumen IC se puede calcular asumiendo que, en todo este proceso, no ha habido ni ganancia ni pérdida de osmoles intracelulares. Entonces:

$$\text{MASA}_{\text{IC inicial}} = \text{MASA}_{\text{IC final}}$$

$$C_i \cdot V_i = C_f \cdot V_f$$

$$V_{\text{IC final}} = \frac{290 \text{ mOsm/L} \cdot 20 \text{ L}}{293 \text{ mOsm/L}} = 19,795 \text{ L}$$

Esto significa que el VOLUMEN INTRACELULAR, que era de 20 litros, ha perdido 0,205 L y el VOLUMEN EXTRACELULAR, que era de 10 litros, ha ganado ese volumen y ahora es de 10,205 litros.

- Representación de acuerdo al esquema de Darrow-Yannet

En la Fig. 3.11 se pueden seguir estos cambios en los compartimientos. Desde la condición inicial, mostrada en el panel a), hasta la condición de equilibrio, mostrada en c).

- Respuesta renal

En el equilibrio esta persona queda, después de haber ingerido 200 g de queso llanero, con un EC ligeramente expandido, un IC algo reducido y una osmolaridad tanto EC como IC aumentada. Esto último determina que sienta SED. El aumento de osmolaridad también

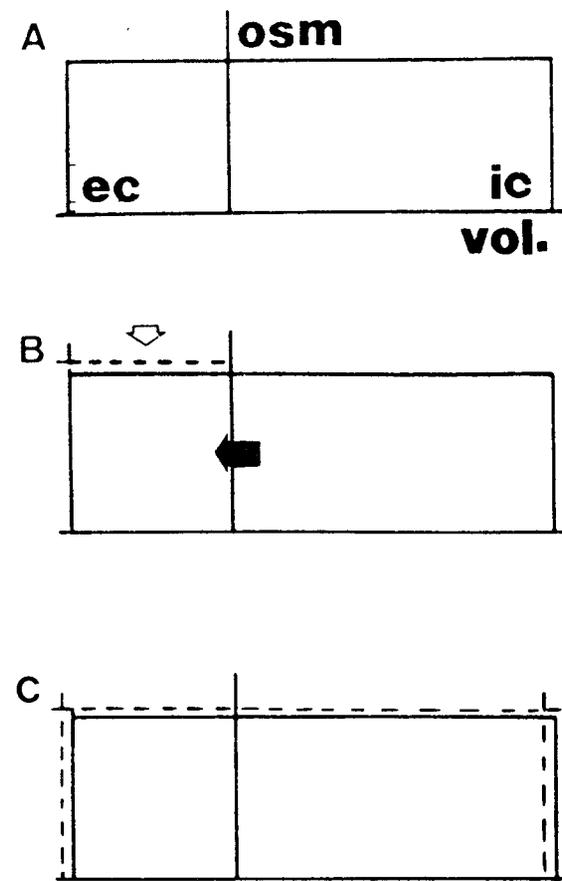


FIG 3.11 REPRESENTACION DE ACUERDO AL ESQUEMA DE DARROW-YANNET DE LOS CORPORALES DE UNA PERSONA QUE INGIERE UN ALIMENTO CON ALTO CONTENIDO DE SAL. A) SITUACION INICIAL; B) RECIBE (FLECHA CLARA) UNA MASA DE NaCl QUE LE AUMENTA LA MASA Y LA OSMOLARIDAD **ec**, SIN MODIFICAR EL VOLUMEN. ESO DETERMINA UN FLUJO (FLECHA NEGRA) DEL **ic** AL **ec**; C) SITUACION DE EQUILIBRIO, CON OSMOLARIDAD **ec** E **ic** AUMENTAD, VOLUMEN **ic** DISMINUIDO EL **ec** AUMENTADO

pondrá en marcha mecanismos renales que, en lo inmediato, tenderán a retener agua. Para ello se comenzarán a producir orinas hipertónicas.

Si, por efecto de la sed, la persona bebe una cantidad de agua (¡o de cerveza!) exactamente igual al volumen que necesita para que la osmolaridad vuelva a los 290 mOsm/ L, cesará de producir orinas hipertónicas, aunque persiste la necesidad de eliminar el Na⁺ ingerido. Si, por el contrario, y como es muy frecuente, la persona bebe más de lo estrictamente necesario para llevar la osmolaridad al valor normal, la sensación de sed desaparece, la osmolaridad es inferior a los 290 mOsm/ L, y se empiezan a producir orinas hipotónicas.

Eso le permitirá seguir comiendo queso... y ¡bebiendo cerveza!. Esta situación fisiológica es conocida por todos los dueños de bares del mundo, que siempre disponen de pasapalos y picadas saladas ... ¡cerveza y baños!

2) Una persona que toma "Furosemida", un potente diurético

Un diurético sería, por definición, cualquier sustancia que aumente el volumen urinario. Son usados en Medicina para inducir una disminución del volumen y la masa osmolar extracelular, a partir, sobre todo, de un aumento en la excreción renal de agua y sodio. La Furosemida, dentro de ellos, se caracteriza por tener un efecto rápido, alcanzando su máximo en alrededor de una hora, por lo que es muy útil en situaciones de emergencia, como el edema agudo de pulmón. Sin embargo, por su efecto espectacular, es un diurético muy usado entre los amantes de la automedicación. Sin la intervención de ningún médico, éste y otros diuréticos son usados para el hipotético tratamiento de la obesidad, la celulitis, la tensión premenstrual, las cefaleas, las ojeras. etc. Vale la pena, entonces, analizar cuáles son los cambios en los espacios corporales en una persona que ingiere, durante 2 días, 40 mg de Furosemida.

Para ilustrar mejor el ejemplo, tomaremos el balance de los ingresos y egresos de 3 días: 1 día ANTES de recibir el diurético (Día 0) y 2 días consecutivos DESPUES (Día 1 y Día 2)

DÍA 0: Peso corporal: 68 kg; diurético: no

BALANCE DE AGUA (ml/ día)				BALANCE DE SODIO (mEq / día)			
Ingresos		Egresos		Ingresos		Egresos	
Bebida	1200	Orina	1250	Dieta	130	Orina	130
Alimentos	850	P.Ins.	900				
Agua met.	300	Heces	200				
Total	2350		2350	130		130	
BALANCE		0				0	

DÍA 1: Peso corporal: 68 kg; diurético: sí

BALANCE DE AGUA (ml/ día)				BALANCE DE SODIO (mEq / día)			
Ingresos		Egresos		Ingresos		Egresos	
Bebida	1100	Orina	2100	Dieta	120	Orina	220
Alimentos	910	P.Ins.	900				
Agua met.	300	Heces	200				
Total	2310		3200	120		220	
BALANCE		- 890 ml				- 100 mEq	

DÍA 2: Peso corporal: 67 kg; diurético: sí					
BALANCE DE AGUA (ml/ día)			BALANCE DE SODIO (mEq / día)		
Ingresos		Egresos		Ingresos	
				Egresos	
Bebida	1450	Orina	1900	Dieta	145
Alimentos	900	P.Ins.	900	Orina	210
Agua met.	300	Heces	200		
Total	2650		2950	145	210
BALANCE	-300 ml			- 65 mEq	

Si ahora analizamos la situación de esta persona al final del día 2, veremos, basándonos en las pérdidas de los días anteriores:

Balance de agua: - (890 ml + 300 ml) = - 1190 ml

Balance de Na⁺ = - (100 mEq + 65 mEq) = - 165 mEq

Peso corporal = PESO inicial - AGUA perdida =

$$= 68 \text{ kg} - (0,890 \text{ kg} + 0,300 \text{ kg}) = 66,810 \text{ kg}$$

- Cálculo del cambio de volumen del EC e IC

Como lo hemos hecho antes, consideremos, **por un momento**, que este volumen y esta masa perdidos han salido SOLO del EC. Haremos el cálculo para el fin del día 2.

VOLUMEN_{EC fin día 2} = VOLUMEN_{EC día 0} - VOLUMEN perdido

$$= (68 \cdot 0,2) - 1,190 = 12,410 \text{ litros}$$

MASA_{Na⁺ EC fin día 2} = MASA_{Na⁺ EC día 0} - MASA_{Na⁺ perdida}

$$= (68 \cdot 0,2 \cdot 140) - 165 = 1739 \text{ mEq}$$

Entonces, la CONCENTRACION de Na⁺ EC sería de:

$$\text{Na}^+_{\text{EC}} = \frac{1739 \text{ mEq}}{12,410 \text{ L}} = 140 \text{ mEq/L}$$

Como se ve, la persona ha quedado, en este ejemplo, con un MASA de sodio EC disminuida, un VOLUMEN EC disminuido, pero con una concentración de Na⁺ normal. Esto hace suponer que no habrá movimiento de agua entre el EC y el IC, ya que no hay gradiente de osmolaridad.

- Representación de acuerdo al esquema de Darrow-Yannet

La situación de equilibrio está representada en el panel b) de la Fig. 3.12

- Respuesta renal

No se puede hablar de una respuesta renal fisiológica, ya que muchos de los mecanismos renales están alterados por el diurético. Lo que se puede decir es que, frente a la pérdida de agua y sodio, los sistemas funcionan TRATANDO de retener agua y sodio, aumentando la reabsorción. Hay un aumento de la concentración plasmática de ALDOSTERONA, una hormona que aumenta la reabsorción de Na⁺ en el túbulo distal, pero su ACCIÓN no se pondrá en evidencia mientras persista la acción del diurético. Una suspensión brusca de la toma del diurético puede provocar un **efecto rebote** y un brusco aumento de peso corporal. Esto lleva a muchos a seguir tomando, sin necesidad, el diurético, convirtiéndose en verdaderos adictos.

- Hiponatremia por el uso prolongado de diuréticos

En el caso que acabamos de ver no hay cambios en la concentración EC de sodio. Sin embargo, y dependiendo de la respuesta individual, hay pacientes que presentan hiponatremia, en especial si han usado diuréticos asociado a una dieta hiposódica.

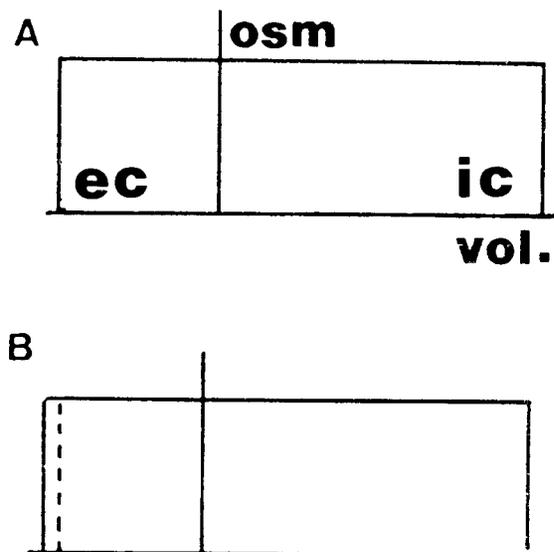


FIG 3.12 REPRESENTACION DE ACUERDO AL ESQUEMA DE DARROW-YANNET DE LOS COMPARTIMIENTOS CORPORALES DE UNA PERSONA QUE TOMA UN DIURETICO. A) CONDICION INICIAL; B) CONDICION DE EQUILIBRIO, CON MASA OSMOLAR *ec* DISMINUIDA, VOLUMEN EC DISMINUIDO Y OSMOLARIDAD *ic* NORMAL

Como hay una disminución de la MASA de sodio EC, todas las personas que toman diuréticos, al no poder manejar sus mecanismos renales, están más expuestas a desbalances serios. Es frecuente observar la aparición de calambres, debilidad, fatiga fácil e hipotensión. Cuando el que toma diurético va, por ejemplo, a la playa un día caluroso, la pérdida de Na⁺ por el sudor y la habitual ingesta de grandes volúmenes de agua o cerveza pueden determinar una hiponatremia bastante importante.

3) Una persona que recibe, por vía endovenosa rápida, 1,5 litros de la solución de "Dextrosa al 5%".

Esta solución tiene 50 g/ L de D-Glucosa (pm 180) y es una de las soluciones llamadas ISOTONICAS, ya que tiene:

$$160 \text{ g/ L Glucosa} \dots\dots\dots 1800 \text{ mmol/ L}$$

$$50 \text{ g/ L Glucosa} \dots\dots\dots x = 277, \text{g mmol/ L} \approx 278 \text{ mmol/ L}$$

Como es un solución no-electrolítica, la osmolaridad será igual a la molaridad, de donde:

$$\text{OSM}_{\text{glucosa 5\%}} = 278 \text{ mOsm/ L}$$

Esta solución se usa cuando se quiere dar **agua** por vía endovenosa, sin aportar sales. **No se puede inyectar agua sola**, ya que produciría una severa hipotonicidad plasmática y una hemólisis de los eritrocitos. La glucosa de la solución de glucosa al 5% rápidamente se metaboliza dando CALORIAS y AGUA. Como se sabe, 1 g de glucosa produce 4,3 kcal y 0,5 ml de agua. Por eso, al inyectar 1 litro de la solución lo que se consigue es inyectar 1,025 litros de agua.

Veamos, en una persona de 70 kg, qué cambios ocurren, a poco de inyectar 1,5 de la solución de glucosa al 5%:

$$\text{VOLUMEN}_{\text{inyectado}} = 1,5 \text{ L}$$

$$\text{MASA}_{\text{Na}^+ \text{ inyectada}} = 0$$

$$\text{MASA}_{\text{osmolar inyectada}} = 278 \text{ mOsm/ L} \cdot 1,5 \text{ L} = 417 \text{ mOsm}$$

EN ESTE MOMENTO USTED DEBE SER CAPAZ DE RESOLVER LA SITUACION DESCRIPTA EN EL PROBLEMA 3, QUE SE ENCUENTRA AL FINAL DEL CAPITULO . NO TRATE DE RECORDAR LAS CIFRAS O DATOS. RECURRA A LO ESCRITO EN ESTE CAPITULO Y LOS ANTERIORES

- Cálculo de la concentración de Na⁺ EC

Como este volumen de solución va directamente a la sangre y de allí a todo el EC, se puede esperar que la concentración de Na⁺ disminuya, ya que:

$$\begin{aligned} \text{CONC. Na}^+_{\text{EC}} &= \frac{\text{MASA Na}^+_{\text{EC}}}{\text{VOLUMEN EC} + \text{VOLUMEN inyectado}} \\ &= \frac{70 \cdot 0,2 \cdot 140 \text{ mEq}}{14 \text{ L} + 1,5 \text{ L}} = 126,4 \text{ mEq/ L} \end{aligned}$$

Pese a que hay, **inicialmente**, un descenso de la concentración EC de Na⁺, la OSMOLARIDAD EC no sigue, en este caso, a la concentración de Na⁺, ya que la glucosa aporta osmoles. Así:

$$\begin{aligned} \text{OSM}_{\text{EC}} &= \frac{\text{MASA Osm EC} + \text{MASA Osm inyectada}}{\text{VOLUMEN EC} + \text{VOLUMEN inyectado}} \\ \text{OSM}_{\text{EC}} &= \frac{(70 \cdot 0,2 \cdot 290 \text{ mOsm}) + 417 \text{ mOsm}}{14 \text{ L} + 1,5 \text{ L}} = 287 \text{ mOsm/ L} \end{aligned}$$

Al no haber **casí** cambios en la osmolaridad EC, se puede aceptar que no salió ni entró agua al IC, lo que se corresponde con el carácter isotónico de la solución de glucosa al 5%

- Representación de acuerdo al esquema de Darrow-Yannet

No habiendo cambios en la osmolaridad EC, sólo habrá un aumento del volumen EC. Al metabolizarse la glucosa, la solución inyectada deja de ser isotónica, lentamente se hace hipotónica y empieza a pasar agua al IC

APROVECHE LOS ESPACIOS EN BLANCO PARA REPRESENTAR EL ESQUEMA DE DARROW-YANNET EN CADA UNO DE LOS MOMENTOS SEÑALADOS

- Cálculo de la concentración EC de glucosa

Si se acepta que la inyección de esta solución de glucosa se hizo lo suficientemente rápido como para que, prácticamente, no hubiera tiempo para metabolizarla, la concentración EC de glucosa habrá aumentado. Se la puede calcular, sabiendo que su concentración normal es de 1 g/ L.

Así:

$$\text{CONC. glucosa EC} = \frac{\text{MASA glucosa EC} + \text{MASA glucosa inyectada}}{\text{VOLUMEN EC} + \text{VOLUMEN inyectado}}$$

$$\text{CONC. glucosa EC} = \frac{(70 \cdot 0,2 \cdot 1 \text{ g}) + 75 \text{ g}}{14 \text{ L} + 1,5 \text{ L}} = 5,74 \text{ g/ L}$$

Una muestra de sangre de esta persona, tomada INMEDIATAMENTE después de la inyección, mostrará una hiperglucemia y una hiponatremia. Tiempo después, la hiperglucemia desaparecerá, porque la glucosa se metaboliza en el interior celular. Para que la glucosa ENTRE a la célula se necesita de la presencia de INSULINA, una hormona pancreática. En los DIABETICOS la concentración extracelular de insulina es baja y la glucosa no puede metabolizarse adecuadamente, por lo que las cifras altas de glucosa persisten por más tiempo.

- Respuesta renal

Como respuesta renal a esta inyección de glucosa al 5% habrá un aumento de la diuresis. Esto es debido, en parte, a que, una vez metabolizada la glucosa, queda un EC hipotónico. También contribuye a este aumento de la diuresis la imposibilidad inicial de reabsorber, a nivel tubular, la glucosa ofertada: hay una saturación de los transportadores de la glucosa del túbulo proximal renal (ver Cap. 6). Mientras que en los sujetos normales no hay glucosa en orina, en los diabéticos y en los que están recibiendo soluciones glucosadas por vía endovenosa, sí la hay.

HIPONATREMIA DE LOS ENFERMOS DIABETICOS

Los enfermos diabéticos no tratados tienen cifras de glucosa en sangre que están, aún en ayunas, por encima de las cifras normales. Esta alta concentración de glucosa determinaría un aumento de la osmolaridad extracelular y un pasaje de agua del IC al EC. Las osmolaridades se equilibrarían, pero la concentración EC de Na⁺, principal catión en ese compartimiento, quedará disminuida. Es muy importante, en los diabéticos, saber si esa hiponatremia se debe SOLO al aumento de la glucosa o si está relacionada con otra causa. Basándose en las consideraciones hechas en este capítulo, se puede estimar que hay una DISMINUCION de 1,5 a 2 mEq/L de Na⁺ en plasma por cada gramo por litro de AUMENTO en la glucemia. Así, un paciente diabético con 5 g/L de glucosa (normal = 1 g/L), puede tener entre 132 y 134 mEq/L de Na⁺ en plasma, en vez de los 140 mEq/L habituales.

NOTA: ¿SABE USTED LLEGAR A CALCULAR ESTA CIFRA DE 1,5 A 2 mEq/L de Na⁺ POR GRAMO/ LITRO EN EXCESO DE GLUCOSA? INTENTELO. Si NO, RECURRA, EN ULTIMA INSTANCIA, AL PROBLEMA 4 AL FINAL DE ESTE CAPITULO.

**FIN DE LA
PARTE 2 DEL CAPITULO 3,
CONTINUA PARTE 3**

Capítulo 3

PARTE 3/3

PROBLEMAS Y PRUEBA DE AUTOEVALUACION

PROBLEMA 1

- Calcular si un paciente se encuentra en balance hidroelectrolítico.
- Estimar el volumen y composición de las soluciones de reemplazo.

INDICE – PARTE 3	Pág
PROBLEMA 1	1
PROBLEMA 2	5
PROBLEMA 3	7
PROBLEMA 4	9
AUTOEVALUACION	11
RESPUESTAS	16
LECTURAS RECOMENDADAS	16

En la vida habitual de un individuo sano hay, sin duda, cambios transitorios del balance hidroelectrolítico que son rápidamente compensadas por la ingesta de agua o por la formación de orinas hipo o hiperosmóticas. Una situación diferente es la de un sujeto enfermo en la que su balance debe ser MANTENIDO por medios artificiales. Esto es lo habitual en los casos de accidentados o personas que han sido sometidas a intervenciones quirúrgicas. No intentaremos aquí enseñar a los estudiantes estas técnicas, pero si señalarle los pasos a seguir para saber si el paciente está o no en balance y mostrarle cuales serían, en general, las medidas que se deberían adoptar. En el problema 1A, luego de la presentación del caso, iremos mostrando cómo obtener el resultado: lo único que se le pide es que complete los espacios en blanco. En el Problema 1B, todo quedará a cargo del estudiante.

1A Un paciente de 54 años de edad y 78 kg de peso sale de la sala de cirugía, donde fue operado de las vías biliares, quedando con un drenaje (un tubuladura que conecta su colédoco con el exterior, *drenando* bilis). El cirujano simplemente ordena: "Mantener balance hidrosalino. No agua o alimentos por vía oral en las primeras 24 horas". El médico residente indica inyectar 2 litros de NaCl 0,9% y 2 litros de solución de glucosa al 5% en 24 horas. En las primeras 24 horas se recoge lo siguiente:

1) Orina: volumen: 1520 mL

Na⁺ : 80 mEq/ L K⁺ : 17 mEq/ L

2) Líquido de drenaje: Volumen: 740 mL Na⁺ : 123 mEq/ L K⁺ : 17 mEq/ L

3) Sudor y pérdida

insensible (estimado): Volumen: 1200 mL Na⁺: 0 K⁺ : 0

En base a estos datos se puede hacer la siguiente tabla de balance:

EGRESOS

1) AGUA: (1+2+ 3) = mL

2) SODIO

2a) Na⁺ orina: C_O . V_O = mEq

2b) Na⁺ drenaje: C_d . V_d = mEq

2c) Na⁺ total mEq

3) POTASIO

3a) K⁺: C_O . V_O = mEq

INGRESOS

4) Solución de NaCl 0,9%

4a) mEq/ L de Na⁺

4b) mL inyectados

4c)mEq totales de Na⁺

5) Solución de glucosa al 5%

5a) volumen inyectado: mL

BALANCE

a) Volumen

negativo-positivo de mL

b) Na⁺:

negativo-positivo de mEq

c) K⁺

negativo-positivo de mEq

Respuestas:

a)	3460 mL	4a)	154 mEq/L
2a)	121 mEq	4b)	2000 mL
2b)	91 mEq	4c)	308 mEq
2c)	212 mEq	5a)	200 mL
3a)	18,2 mEq	6a)	+540 mL
3b)	12,6 mEq	6b)	+96 mEq
3c)	30,8 mEq	6c)	-31 mEq

Comentario: Hay un exceso en el volumen de agua y la cantidad de Na^+ inyectados, pero esto no es muy importante si el paciente tiene buena función renal. Lo que hay, sí, es un déficit de K^+ . El error estuvo en no dar, en alguna forma, soluciones con K^+ .

1B Un hombre de 72 kg de peso comienza a trabajar en una fundición de acero, cerca de un horno. Como el ambiente tiene una temperatura cercana a los $40\text{ }^\circ\text{C}$, se decide estudiar su balance de agua y de Na^+ durante un período de 3 horas. Durante ese lapso el obrero toma el volumen de agua que quiere y se mide el volumen perdido por perspiración y por sudor y su composición, así como el volumen y composición de la orina. Los datos obtenidos son:

EGRESOS

Perspiración: 370 mL/ 3horas

Agua de respiración: 100 mL/ 3 horas

Sudor:

Volumen: 2900 mL/ 3 horas

Na^+ : 30 mEq/L

Orina:

Volumen: 180 mL/ 3 horas

Na^+ : 103 mEq/L

INGRESOS

Agua de bebida: 3,75 litros

En esas condiciones, el obrero ha tenido:

- a) Un balance positivo-negativo de agua de mL
- b) Un balance positivo- negativo de Na^+ de mEq
- c) Para compensar la pérdida de sal se le podría recomendar que ingiera, durante el turno de 3 horas, sellos o cápsulas de NaCl . La cantidad de NaCl a ingerir es de g de NaCl .

Respuestas

- a) + 800 mL
- b) - 88 mEq
- c) 5,1 g Ω 5 g

PROBLEMA 2

Objetivo: Calcular los volúmenes y concentraciones de los compartimientos corporales luego de una situación que modifique el balance de agua.

En base a los 3 ejemplos que se han dado en el texto, usted debería poder resolver, dentro de los esquemas simples que hemos usado, la mayoría de las situaciones de desequilibrio hídroelectrolítico. En el Problema 2 A daremos un caso y señalaremos los pasos que *podrían* ser necesarios para llegar a los resultados. No es único camino para llegar a ellos, pero es uno de los tantos métodos a usar. En el Problema 2 B la resolución queda totalmente a su cargo.

2A A un hombre de 54 kg de peso se le solicita que done sangre para un familiar que será operado en el Hospital. En el Banco de Sangre se le extraen, de una vena del pliegue del codo, 400 mL de sangre. Poco después, el sujeto siente sed y bebe 500 mL de agua. Si sus volúmenes y las concentraciones en el EC e IC, antes de la extracción, eran normales, se pueden calcular 2 cosas: los volúmenes y concentraciones inmediatamente después de donar la sangre y los volúmenes y concentraciones después de tomar el agua.

Para ello se puede razonar en este orden:

- 1) ¿Cuál era el volumen EC original?
- 2) ¿Cuál es el volumen de agua EC extraído, considerando sólo el plasma (con 100% de agua) y un hematocrito del 45%?
- 3) ¿Cuál es la masa osmolar EC extraída, usando el mismo razonamiento que en 2?
- 4) ¿Cuál es el volumen de agua EC que queda?
- 5) ¿Cuál es la osmolaridad EC resultante?
- 6) ¿Qué volumen de agua se mueve del EC al IC o del IC al EC?
- 7) ¿Cuál es el volumen EC e IC luego de la extracción?
- 8) ¿Cuál es la osmolaridad EC e IC de equilibrio?
- 9) Al tomar el agua, ¿qué pasa con la osmolaridad EC e IC?
- 10) ¿Luego de tomar agua, qué volumen IC queda en el equilibrio?
- 11) ¿Luego de tomar agua, qué volumen EC queda en el equilibrio?

RESPUESTAS

- 1) 10,8 litros
- 2) $400 \text{ mL} \cdot 0,55 = 220 \text{ mL}$
- 3) $290 \text{ mOsm/ L} \cdot 0,220 \text{ L} = 63,8 \text{ mOsm}$
- 4) 10,580 litros
- 5) 290 mOsm/ L , la misma que antes de la extracción, ya que se extrajo un líquido isotónico.
- 6) ninguno
- 7) 10,58 y 21,6 litros
- 8) 290 mOsm/L
- 9) baja a 286 mOsm/ L , ya que:

$$\text{OSM EC e IC} = \frac{(54 \cdot 0,6 \cdot 290) - 63,8 \text{ mOsm}}{(54 \cdot 0,6) + (0,5 - 0,22 \text{ L})} = 286 \text{ mOsm/ L}$$

donde 0,6 es la fracción del peso corporal ocupada por agua. Se supone un primer paso en que la osmolaridad EC baja a menos de 286 mOsm/L , hay un movimiento de agua del EC al IC y se llega al equilibrio

- 10) 21,9 L, ya que:

$$\text{MASA IC inicial} = \text{MASA IC final}$$

$$V_f = V_i \cdot C_i / C_f = (54 \cdot 0,4) \cdot 290 / 286 = 21,9 \text{ L}$$

Como el IC tenía $(54 \cdot 0,4) = 21,6 \text{ L}$, ha ganado $0,3 \text{ L}$

- 11) 10,28 L, ya que tenía, luego de la extracción (punto 4), 10,58 L, y se fueron al IC $0,3 \text{ L}$

2B Una paciente de 61 kg recibe, por vía endovenosa, 1 litro de solución de NaCl al 0,45% y 1 litro de solución de glucosa al 5%. Calcule:

- a) la masa osmolar inyectada, suponiendo que en el tiempo que duró la infusión la glucosa no se ha metabolizado.
- b) La osmolaridad EC e IC de equilibrio, en esas mismas condiciones.
- c) El volumen EC e IC de equilibrio, en esas mismas condiciones

Respuestas:

- a) 422 mOsm
- b) 286 mOsm/L (usando $g = 0,94$)
- c) 13,84 litros y 24,757 litros

PROBLEMA 3

Objetivo:

- Determinar los volúmenes y con-centraciones de los compartimientos corporales luego de una situación que modifique el balance de agua y de electrolitos.

ESTE PROBLEMA ESTA PLANTEADO DE UNA FORMA DIFERENTE A LOS ANTERIORES: NO SE DARAN LOS DATOS DE PESO, VOLUMENES, CONCENTRACIONES, ETC. HABITUALES, SINO QUE SIMPLEMENTE SE INDICARA LA SITUACION EN QUE SE ENCUENTRA LA PERSONA Y SERA USTED MISMO QUIEN COMPLETE LA INFORMACION, PREFERIBLEMENTE CON SUS DATOS PERSONALES.

3A Un estudiante de Fisiología sale a navegar por el Mar Caribe en una pequeño bote a motor. El mar está calmo y aleja varias millas de la costa. Ya casi al mediodía, el motor se detiene y no hay modo de volverlo a poner en marcha. Bastante preocupado, mira alrededor y sólo ve agua. Como ha dejado familiares y amigos en la playa sabe que, tarde o temprano, lo saldrán a buscar. Lo cierto es que se hace de noche y no lo han rescatado. A la mañana siguiente, 24 horas después de haber salido a pasear, sigue en su bote, muy angustiado y sediento. Recordando lo que le enseñaron en Fisiología, razona:

- a) Yo, ayer, cuando salí en el bote, pesaba kg
- b) Hacía bastante calor, así que debo haber sudado unos litros.
- c) El sudor debe haber tenido una osmolaridad de mOsm/L .
- d) Por lo tanto, perdí mOsm por el sudor.
- e) Oriné cerca de litros
- f) Esa orina no era muy concentrada, de modo que debe haber tenido una osmolaridad de mOsm/L
- g) Por orina, debo haber perdido unos mOsm
- h) Pongamos que por respiración perdí mL
- i) Imaginemos que por perspiración perdí .. . mL
- j) Entonces, he tenido un balance negativo de agua de litros!!
- k) Y un balance negativo de solutos de mOsm !!
- l) Entonces, mi EC se ha concentrado, ha pasado agua del IC al EC y mi osmolaridad intra y extracelular, en este momento, debe ser de unos mOsm/ L. ¡¡Con razón tengo sed!!
- m) Mientras sigue esperando, trata de recordar lo que leyó, alguna vez, sobre beber o no agua de mar. Razón: si no bebo, me sigo concentrando, pero si bebo, como el agua de mar tiene una osmolaridad de 1000 mOsm/ L, mi osmolaridad aumentará más todavía. ¿Cuánto más? ¿Mucho? Quizas no... Supongamos que me tomo nada más que medio litro. Mi osmolaridad EC e IC (en equilibrio. como decían en clase) será de mosm/ L. ¡ Mejor me mojo la CABEZA con agua !!
- n) Ya casi convencido de que morirá deshidratado, promete que la próxima vez no saldrá sin agua, motor auxiliar, remos y bengalas. Una voz lo saca de su depresión. Es su hermano, que desde otro bote la dice: "¡Eh...! ¿no quieres una cerveza? No pudiendo creer lo que oye, piensa: lo que yo ahora necesito no es una cerveza sino litros! Si me tomo todo eso, mi osmolaridad plasmática bajaría de mOsm/L, que es la tengo ahora, a mOsm/L. Si.....

Los familiares y amigos, convencidos que el sol "le afectó la cabeza", lo trasladan a la Medicatura, mientras nuestro héroe sigue calculando, .. calculando ...

PROBLEMA 4

Objetivo

- Verificar que los pacientes diabéticos, con hiperglucemia, presentan hiponatremia.

En la Nota Aparte "Hiponatremia de los enfermos diabéticos" se señaló que un aumento de la concentración de glucosa en el EC puede determinar una hiponatremia. Esto es debido a que la glucosa, máxime en estos casos, puede considerarse un soluto extracelular. En ausencia de INSULINA, la hormona que falta en los diabéticos (en especial en los tipo I o insulino-dependientes), la glucosa se acumula en el EC y su osmolaridad aumenta. Por gradiente osmótico pasa agua del IC al EC y todos los componentes normales del EC se diluyen, entre ellos el Na^+ . En el problema siguiente se hará un cálculo APROXIMADO de en CUANTO disminuye la concentración de Na^+ en un diabético.

4A Un paciente de 67 años y 70 kg de peso ingresa al hospital para ser tratado por su diabetes. Un análisis de sangre muestra los siguientes elementos significativos:

Glucosa: 500 mg/dL

Na^+ = 129 mEq/ L

La **pregunta** es: ¿la hiponatremia es por la diabetes o por otra causa? Para decidir esto se calcula que:

- a) El volumen EC, para ese peso, debe ser delitros.
- b) Si la osmolaridad fuera de 290 mOsm/L la masa osmolar EC sería de mOsm.
- c) Como la cifra de glucosa EC normal es de 1 g/L y el paciente tiene g/ L, tiene un exceso de mOsm por cada litro EC.
- d) Entonces, hay una masa osmolar EC, debida a la glucosa de mOsm, que se agrega a la masa osmolar EC normal, por lo que la masa osmolar TOTAL EC será de mOsm.
- e) Entonces, si no hubiera MOVIMIENTO DE AGUA ENTRE IC e EC, la osmolaridad EC sería de mOsm.

f) Eso determinaría un movimiento de agua desde el IC al EC, hasta llegar a una osmolaridad de equilibrio de mOsm/L.

g) Para llegar a ese equilibrio, el volumen EC debe ser ahora de litros.

h) Con ese volumen, la concentración de Na⁺ tiene que ser de mEq/ L.

Respuestas

- a) 14 litros; b) 4060 mOsm
- c) 5g/L y 22,2 mOsm; d) 311 mOsm y 4371 mOsm
- e) 312 mOsm/L; f) 297 mOsm/ L
- g) 14,7 litros ; h) 133 mEq/ L.

NOTA: es un cálculo aproximado ya que el aumento de masa EC de glucosa no es brusco, como ocurría en la inyección de la solución glucosada al 5% y hay siempre una regulación de volumen celular. De todos modos, se comprueba que decir que por cada 1 g/ L de exceso de glucosa en plasma hay una disminución de 1,5 a 2 mEq/ L de Na⁺ es correcto.

AUTOEVALUACION

*LOS **PROBLEMAS** QUE HEMOS VENIDO RESOLVIENDO HASTA AQUI SON, COMO SE COMPRENDE, LA PARTE MAS IMPORTANTE DE CUALQUIER EXAMEN. SIN EMBARGO, LAS **PREGUNTAS** SIGUIENTES TRATARAN DE EVALUAR ALGUNOS ASPECTOS EN UNA FORMA NO NUMERICA. SON TEMAS DE LOS TRES PRIMEROS CAPITULOS Y SE HA PREFERIDO NO PONERLOS EN UN ORDEN DETERMINADO.*

PREGUNTA 1 Un obrero se encuentra trabajando al sol y suda profusamente. Una análisis de los compartimientos corporales, efectuado después de varias horas de trabajo y sin haber bebido agua, mostraría (el signo (+) significa aumento, el signo (-) disminución y el signo (=) que no hubo cambio) (señale la línea donde TODAS las opciones son correctas).

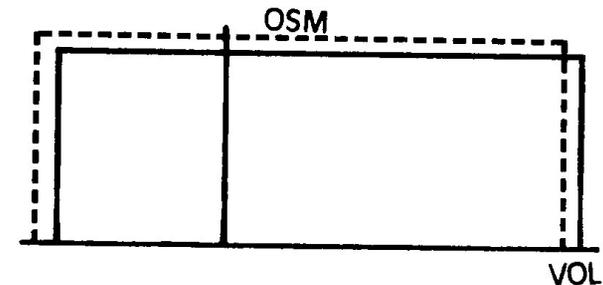
	Osmolaridad EC	Volumen EC	Osmolaridad IC	Volumen IC
a)	+	+	+	+
b)	-	-	+	-
c)	+	+	-	+
d)	-	+	-	+
e)	-	+	=	-

PREGUNTA 2 La concentración de proteínas plasmáticas y el hematocrito pueden ser tomados, hasta cierto punto, como indicadores del estado de hidratación de un individuo. Supongamos que a una persona, sin ninguna alteración hidroelectrolítica previa, se le inyectan 3 litros de una solución isotónica de NaCl. Un análisis de sangre efectuado inmediatamente después mostrará (señale la línea con las opciones correctas).

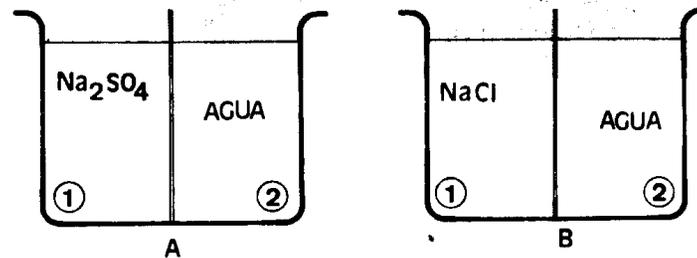
	Proteínas	Hematocrito
a)	+	+
b)	+	=
c)	=	=
d)	-	-
e)	-	=

PREGUNTA 3 Este esquema de Darrow-Yannet corresponde, muy posiblemente, al cuadro hidroelectrolítico de un paciente que señale lo correcto).

- a) Recibió una inyección endovenosa de una solución hipertónica
- b) Bebió rápidamente un gran volumen de agua
- c) Perdió solutos y agua en una proporción similar a la existente en el E
- d) Perdió Na^+ sin perder agua.
- e) sufrió una hemorragia.



PREGUNTA 4 En el recipiente A de la figura siguiente se ha puesto, en el lado 1, una solución de Na_2SO_4 50 mmol/ L y en el lado 2, agua. En el recipiente B se ha puesto, del lado 1, una solución de NaCl 100 mmol/ L y en el lado 2, también agua.



La membrana, que es la misma en ambos recipientes, tiene un coeficiente de reflexión de 1 para el $\text{SO}_4^{=}$, de 0,55 para el Na^+ y de 0,55 para el Cl^- . Tomando coeficientes σ como iguales a 1 para ambas sales, se puede razonar que el descenso crioscópico (Δt_c) de la solución que se encuentra en el lado 1, la diferencia de presión osmótica efectiva (Π_{ef}) y el flujo de agua de 2 hacia 1 (J_{21}) son:

	Δt_c	Π_{ef}	J_{21}
a)	$A > B$	$A > B$	$A > B$
b)	$A < B$	$A < B$	$A < B$
c)	$A < B$	$A > B$	$A > B$
d)	$A < B$	$A > B$	$A < B$
e)	$A > B$	$A < B$	$A < B$

PREGUNTA 5 El potencial eléctrico de una célula se encuentra próximo siempre al potencial del ion (señale la correcta)

- a) Que es transportado activamente
- b) Al que la célula es impermeable
- c) Que presenta la mayor permeabilidad
- d) Que tiene la mayor diferencia de concentración entre el IC y el EC.
- e) Que se encuentra en mayor concentración en el IC.

PREGUNTA 6 El mecanismo más importante de salida de Na^+ de la célula es (señal la respuesta correcta)

- a) pasivo, en el que la sustancia atraviesa la membrana por poros y en el que el flujo tiende a un máximo al aumentar la concentración
- b) activo, en el que la sustancia atraviesa la membrana utilizando transportadores y en el que el flujo aumenta linealmente con la concentración
- c) pasivo, en el que la sustancia atraviesa la membrana a través de poros y el que el flujo aumenta linealmente con la concentración
- d) pasivo, en el que la sustancia atraviesa la membrana utilizando transportadores y en el cual el flujo tiende a un máximo al aumentar la concentración
- e) activo, en el cual la sustancia atraviesa la membrana utilizando transportadores y el flujo tiende a un máximo al aumentarse la concentración

Pregunta 7 La ouabaina determine que la diferencia de potencial (**AV**), la concentración de Na^+ intracelular (**Na' IC**), el flujo de Na^+ de adentro hacia afuera (**Jio**) y el flujo de Na^+ de afuera hacia adentro (**Joi**) sufra las siguientes modificaciones (señale la línea en que todas las opciones son correctas)

	ΔV	Na ⁺ IC	Joi	Jio
a)	=	+	+	-
b)	-	+	-	=
c)	-	=	+	-
d)	+	-	-	=
e)	-	+	-	-

PREGUNTA 8 Un hombre está recibiendo, en su dieta habitual, unos 150 mEq de Na⁺ por día. Por razones médicas es colocado en una dieta de 20 mEq de Na⁺ por día. En los primeros días de esta dieta el paciente nota una pérdida de peso. Esto es debida a (señale la correcta)

- a) Adelgazamiento, ya que el Na⁺ contribuye a fijar las grasas.
- b) A un balance negativo de agua, ya que al ingerir menos Na⁺ bebe menos agua.
- c) A un balance negativo de agua, tendiente a compensar el aumento de osmolaridad plasmática.
- d) Adelgazamiento, ya que al comer con poca sal, lo insípido de los alimentos le hace comer menos.
- e) A un balance negativo de agua, tendiente a compensar la disminución de la osmolaridad plasmática.

PREGUNTA 9 En una célula determinada, sabiendo las concentraciones intra y extracelulares, se puede establecer, para cada uno de los iones, el potencial eléctrico de equilibrio (**V_{ion}**) y, comparándolo con el potencial de membrana (**V_m**), saber si el ion está en equilibrio (**eq**) o no, si tiende a salir (**S**) o a entrar en la célula (**E**) y si necesita una bomba y en qué sentido, si haciendo salir (**S**) o entrar (**E**) el ion. En el siguiente cuadro, analice todas las líneas **y** en la última columna señale si todas las opciones son correctas (**C**) o incorrectas (**I**)

	ion	Vion (mV)	Vm (mV)	eq	Tiende a	bomba	C ó l
a)	Na+	+61	-70	no	E	S	
b)	Cl-	-85	-85	sí	0	no	
c)	Na+	+23	-23	sí	0	no	
d)	Cl-	-85	-90	no	E	S	
e)	HCO ₃ ⁻	-32	-90	no	E	S	
f)	HCO ₃ ⁻	-60	-40	no	E	S	
g)	HCO ₃ ⁻	-32	-90	sí	E	E	
h)	K+	-80	-89	sí	E	S	
i)	K+	-85	-90	no	E	S	
j)	K+	-92	-90	no	sí	E	

Pregunta 10 En una persona que tiene, por alguna razón, una osmolaridad EC de 310 mOsm/L, ocurren cambios en la secreción de **ADH**, en la reabsorción de agua en los túbulos renales (**Ragua**), en el volumen (**V**) de orina y en su osmolaridad (**Osm orina**) Señale la línea que contiene todas las opciones correctas.

	ADH	Ragua	V	Osm orina
a)	-	-	=	+
b)	+	+	-	+
c)	+	-	-	-
d)	-	+	-	+
e)	+	+	+	-

Respuestas prueba de autoevaluación

1) b	2) d	3) a	4) c	5) e
6) e	7) e	8) e	9a) C	9b) C
9c) I	9d) I	9e) I	9f) C	9g) C
9h) I	9i) C	9j) C	10) b	

LECTURAS RECOMENDADAS

Dos clásicos:

- **Fisiología del Riñón y los fluidos corporales**
RF Pitts, Editorial Panamericana, S.A. 1976
- **Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism**
MH Maxwell y CR Kleeman
McGraw Hill Book Co, New York, 1976

Manual de Fisiología y Biofísica para estudiantes de medicina
R. Montoreano – Edición electrónica 2002

FIN DEL CAPITULO 3

Capítulo 4 PARTE 1/3

4.1 LAS CELULAS LOS EPITELIOS Y LA REGULACION DE LOS FLUJOS DE AGUA, DE SOLUTOS Y DE LOS PRODUCTOS DE SECRECION

En la parte final del Capítulo 2 se señaló que los epitelios son algo más que un conjunto de células y que presentan características muy notables, en especial por la **polaridad** de las caras de las células que los componen. Lo que nos corresponde decir ahora es que estos epitelios no sólo nos **protegen** de mezclarnos con el medio ambiente, sino que **regulan** qué y cuánto incorporamos a nuestro medio interno. Así, un sapo metido en su charco no bebe agua por la boca, sino que incorpora por la piel, un epitelio, agua y sales. De cuánta agua y sal depende si el sapo logra su **balance** y depende, en este caso, de la acción de dos **hormonas**: la antidiurética y la aldosterona. Un hombre bebe litros de cerveza y al poco tiempo los ha eliminado, porque unas hormonas han actuado sobre el epitelio de sus túbulos renales, haciendo que se produzca un gran volumen de orina. Si suda, llora, segrega jugo gástrico, reabsorbe Na^+ , etc. es porque las hormonas y las moléculas liberadas por las terminales nerviosas han actuado sobre los epitelios.

- ¿Qué es un epitelio?

Pero, bueno es reconocerlo, todavía no hemos respondido a la pregunta más elemental... ¿QUE ES UN EPITELIO? El nombre EPITELIO sólo quiere decir "el tejido que está arriba", el que "**recubre**" los órganos. El epitelio intestinal es el conjunto de células que recubren, por la cara interna, al intestino y **SEPARA** el contenido intestinal del compartimiento corporal, el epitelio de los túbulos renales **SEPARA** el fluido tubular de la sangre de los capilares peritubulares, el epitelio de los canalículos biliares separa la bilis de la sangre, el epitelio del estómago separa el contenido estomacal de la sangre y el compartimiento corporal, etc., etc. (Fig. 4.1)

Por debajo de la capa de **células epiteliales** se ubican, por lo general, la **lámina densa**, las **capas musculares** y la **capa serosa**, con sus capilares. ¿Se puede decir, entonces, simplemente, que los

INDICE - Parte 1	Pág
4.1 LAS CELULAS, LOS EPITELIOS Y LA REGULACION DE LOS FLUJOS DE AGUA, DE SOLUTOS Y DE LOS PRODUCTOS DE SECRECION	1
4.2 EPITELIOS SECRETORIOS Y EPITELIOS DE REVESTIMIENTO	2
4.3 LA CAMARA DE USSING Y EL ESTUDIO DE LOS EPITELIOS	2
4.4 EL TRANSPORTE ACTIVO DE Na^+ Y LAS FUERZAS IMPULSORAS	4
4.5 LA POLARIDAD DE LAS MEMBRANAS DE LAS CELULAS EPITELIALES	4
4.6 EL CIRCUITO EQUIVALENTE DE UN EPITELIO	6
4.7 EPITELIOS CERRADOS Y ABIERTOS	7
4.8 REGULACION DE LOS FLUJOS	9
4.9 MOLECULAS Y RECEPTORES	11

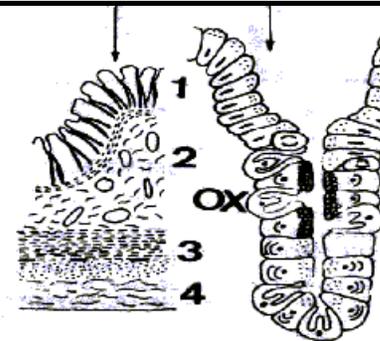


FIG. 4.1 A LA IZQUIERDA: CORTE DE LA PARED DEL ESTOMAGO CON 1: GLANDULAS MUCOSAS; 2: SUBMUCOSA; 3: CAPA MUSCULAR; 4: SEROSA. A LA DERECHA: DETALLE DE UNA GLANDULA MUCOSA CON LAS CELULAS PARIETALES. OX: CELULAS PARIETALES U OXINTICAS, SECRETORAS DE ACIDO CLOHIDRICO

epitelios son BARRERAS que separan 2 compartimientos? No, los epitelios son algo más que barreras en la medida que participan en el volumen y la composición de uno o de los dos compartimientos que ellos separan. Así, el epitelio del estómago es una poderosa barrera que impiden que el contenido ácido del estomago, de pH 1,0, se mezcle con la sangre de pH 7,4. Pero, este medio ACIDO no es sólo mantenido por el epitelio sino que es CREADO por ese mismo epitelio, a través de la SECRECION de las células oxínticas. En el caso del intestino, por ejemplo, la cosa se complica aún más: funciona como BARRERA para ciertas sustancias, como las proteínas; tiene SECRECION, produciendo el jugo intestinal y tiene ABSORCION de sustancias como aminoácidos, monosacáridos y ácidos grasos. Participa, entonces, en la formación de un compartimiento, el del contenido intestinal y, al mismo tiempo, contribuye, con otros epitelios, en la formación, conservación y mantenimiento de otro compartimiento, el extracelular.

4.2 EPITELIOS SECRETORIOS Y EPITELIOS DE EVESTIMIENTO.

A pesar que todos los epitelios combinan, en mayor o menor grado, las funciones descritas, hay epitelios a los que se les reconoce funciones claramente secretorias, como el epitelio de los folículos de la glándula tiroidea, el de la suprarrenal, el de los acinos pancreáticos, etc. (Fig. 4.2) No regulan, al menos por el volumen y composición de sus secreciones, el compartimiento corporal. Segregan, sí, desde las células, un producto de secreción que puede ser una enzima, como las digestivas, una solución como las glándulas sudoríparas o una hormona. En cambio, los epitelios de revestimiento son los que reúnen todas las características de separar y regular la composición de 2 compartimientos. Son los que recubren la superficie de los alvéolos, los túbulos renales, el intestino, etc.

4.3 LA CAMARA DE USSING Y EL ESTUDIO DE LOS EPITELIOS

Para pasar de una descripción histológica de los epitelios a otra biofísica o fisiológica, fue una gran ventaja disponer de un sistema que permite medir, CON FACILIDAD, cosas tales como la diferencia de potencial eléctrico, la resistencia eléctrica, los flujos de agua y de solutos y cómo estos son modificados por los agentes físicos, las drogas y las hormonas. En 1949 H.H. Ussing (Acta Physiol Scand, 17: 1 y Acta Physiol Sand 23: 110-127, 1951) usó una cámara como la que muestra la Fig. 4.3

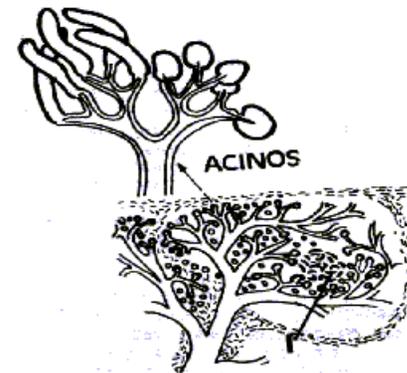


FIG. 4.2 PANCREAS: ESQUEMA DE UN LOBILILLO CON MULTIPLES ACINOS. LAS CELULAS ACINARES SEGREGAN JUGO PANCREATICO A LA LUZ INTESTINAL. I: UN ISLOTE DE LANGERHANS: SEGREGA HORMONAS HACIA LA SANGRE

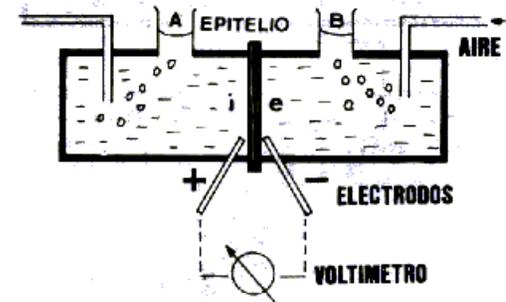


FIG. 4.3 CAMARA DE USSING. LAS DOS PIEZAS SON MANTENIDAS EN POSICION POR UN SOPORTE. LOS ELECTRODOS PERMITEN CONECTAR UN VOLTIMETRO Y MEDIR LA DIFERENCIA DE POTENCIAL ENTRE LA CARA INTERNA (i) Y LA EXTERNA (e) DE UN EPITELIO. EL AIRE ES PARA MANTENER EL TEJIDO OXIGENADO Y MEZCLAR LA SOLUCION

Se trata de dos piezas plásticas separadas que permiten colocar, entre ambas, un epitelio aislado y crear dos compartimientos. Por medio de los electrodos se puede medir la diferencia de potencial entre ambas caras y por los agujeros (A y B) introducir sustancias y retirar muestras. Originalmente, como membrana se usó un trozo de PIEL DE RANA, un tejido que, se sabía, tenía una diferencia de potencial eléctrico entre sus caras y que transportaba Na^+ desde la cara externa a la interna (Ver Nota Aparte: LAS RANAS EN EL ESTUDIO DE LA FISIOLÓGIA).

Los hallazgos básicos de y de todos los que, luego, usaron esta preparación, fueron los siguientes:

- Existe una **diferencia de potencial** de 60 o más milivoltios (mV) entre el lado interno de la piel (el que está en contacto con la cavidad peritoneal de la rana) y el lado externo, siendo positivo el lado interno.
- Esta diferencia de potencial no es un potencial de difusión ya que se la encuentra en ausencia de gradiente de concentración, como cuando las soluciones que bañan la cara externa e interna son las mismas.
- Hay un **flujo neto de Na^+ del lado externo al interno**, aun en ausencia de gradiente de concentración y de potencial eléctrico.

Este flujo neto de Na^+ se mide utilizando, (Fig. 4.4) simultáneamente, dos isótopos radiactivos del Na^+ : el $^{22}\text{Na}^+$ y el $^{24}\text{Na}^+$, de los que ya hablamos en el Cap. 2. Si C_e , la concentración de Na^+ del lado de afuera, es igual a C_i , la concentración de Na^+ del lado de adentro y ΔV , la diferencia de potencial, se logra (ver Nota Aparte: LA CORRIENTE DE CORTOCIRCUITO) que sea cero, no hay, en esas condiciones, fuerzas impulsoras para el Na^+ en las soluciones. Entonces, el INFLUJO de Na^+ (J_{ei}) debería ser igual al EFLUJO de Na^+ (J_{ie}) y el flujo neto igual a cero. Si, pese a esa ausencia de gradiente electroquímico, sigue existiendo un flujo neto trasepitelial de Na^+ , eso es evidencia que hay un TRANSPORTE ACTIVO DE SODIO.

d) Bajando la temperatura o agregando inhibidores metabólicos desaparece el flujo neto de iones y el potencial eléctrico.

e) La resistencia eléctrica de este tejido es del orden de los 1500-3000 ohms.cm² (Ver la Nota Aparte: VOLTAJE, INTENSIDAD Y RESISTENCIA EN EPITELIOS AISLADOS)

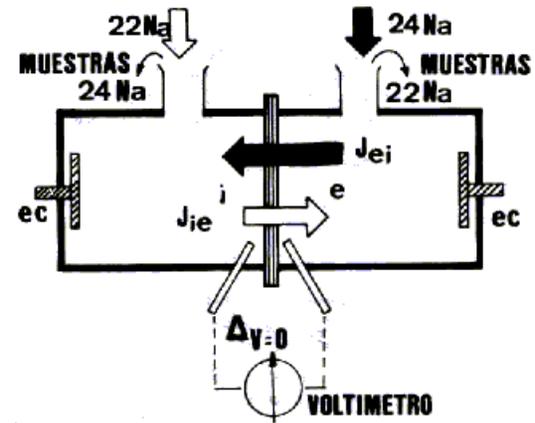


FIG. 4.4 EL FLUJO NETO DE Na^+ SE DETERMINA EN LA CAMARA DE USSING MIDIENDO SIMULTANEAMENTE LOS FLUJOS UNIDIRECCIONALES (INFLUJO J_{ei} – EFLUJO J_{ie}) USANDO 2 ISOTOPOS DEL SODIO. EL J_{neto} SERÁ $J_{neto} = J_{ei} - J_{ie}$. PARA ELLO SE AGREGA EL ISOTOPO DE UN LADO Y SE RECOGEN, CADA CIERTO TIEMPO, MUESTRAS DEL OTRO LADO. LA ACTIVIDAD RADIACTIVA SE MIDE Y PARA EVITAR LA PRESENCIA DE FUERZAS IMPULSORAS PASIVAS LAS CONCENTRACIONES DE Na^+ SON IGUALES EN AMBOS LADOS Y LA DIFERENCIA DE POTENCIAL SE ANULA HACIENDO PASAR UNA CORRIENTE POR LOS ELECTRODOS (CORRIENTE DE CORTO CIRCUITO – CCC)

Hans H. Ussing (1911-2000)

Los trabajos de H.H. Ussing significaron un tremenda avance en el conocimiento sobre el funcionamiento de los epitelios y por eso es considerado el padre de todos los "epiteliólogos". Desde su laboratorio en Copenhagen desarrolló, con K. Zerahn, la cámara que conocemos y, al mismo tiempo, concibió el modelo de las dos membranas que fue ampliamente aceptado y usado para explicar el funcionamiento de los epitelios. Un número del Journal of Membrane Biology (184: No. 3, 2001) está dedicado a su memoria con artículos que reflejan la evolución de los conocimientos en este campo en los 50 años que han pasado desde la primera publicación

4.4 EL TRANSPORTE ACTIVO DE Na⁺ Y SUS FUERZAS IMPULSORAS.

Las conclusiones que se pueden sacar de los hallazgos anteriores ya han sido adelantadas: la piel de rana tiene un transporte activo de Na⁺ desde el lado externo al interno. Pero, no nos precipitemos, y analicemos TODOS los factores y fuerzas impulsoras que **pueden** estar en juego.

Possibilidad 1) El Na⁺ pasa de la cara externa a la interna por difusión. Falso: el Na⁺, ya se dijo, tiene un flujo neto hacia la cara interna aun cuando $C_i = C_e$. Es más, está demostrado que el Na⁺ sigue pasando hacia adentro aun cuando la concentración en la cara externa sea de 20 mEq/L y de 120 mEq/L en la interna: hay un flujo en contra de un gradiente de concentración.

Possibilidad 2) Hay un flujo de Na⁺ por fuerzas eléctricas (electrodifusión) Falso: el potencial de la cara interna es positivo y es hacia allí donde va el Na⁺. Hay que pensar que es el pasaje de Na⁺ el que determina la aparición del potencial y no al revés.

Possibilidad 3) Hay un flujo de agua que arrastra Na⁺. Falso: El flujo neto de Na⁺ puede ocurrir en su ausencia.

Otra vez, entonces, **SOSPECHAMOS** que hay transporte activo PORQUE las fuerzas pasivas no pueden explicar cómo es que se mueve Na⁺ de la cara externa a la interna. Lo comprobamos con las pruebas de inhibición.

4.5 POLARIDAD DE LAS MEMBRANAS DE LAS CELULAS EPITELIALES.

Decir que **HAY** un transporte **ACTIVO** transepitelial de Na⁺ en la piel de rana o en cualquier otro epitelio, no soluciona nuestro problema. Piénsese en una célula aislada: el transporte es activo de Na⁺ y de K⁺, a través de la bomba y, por lo tanto, (Fig. 4.5) la célula bombeará Na⁺ del IC al EC y K⁺ del EC al IC **por toda su superficie**. ¿Por qué, entonces, si ponemos esas células formando un epitelio (Fig. 4.6) aparece un potencial que es positivo en la cara interna y negativo en la externa y un flujo transepitelial neto de Na⁺?

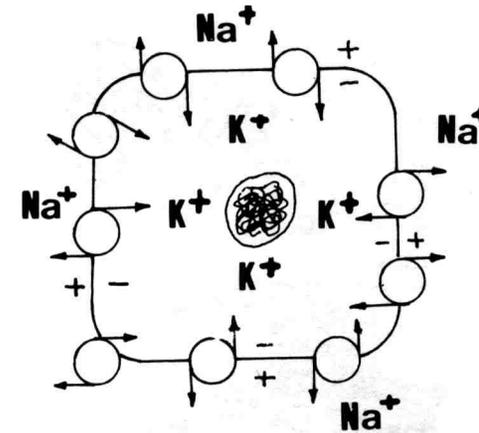


FIG. 4.5 EN UNA CELULA AISLADA, LAS BOMBAS DE SACAN Na⁺ Y METEN K⁺ POR TODA LA SUPERFICIE. LAS PERMEABILIDADES SON LAS MISMAS EN TODAS LAS CARAS Y SOLO SE PUEDE VER UNA DIFERENCIA DE POTENCIAL ENTRE EL INTERIOR (-) Y EL EXTERIOR CELULAR (+)

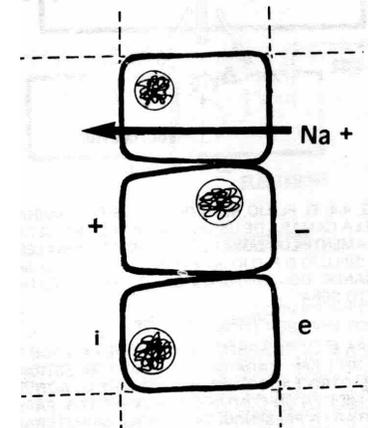


FIG. 4.6 EN LAS CELULAS ORGANIZADAS EN EPITELIO PUEDE APARECER UNA DIFERENCIA DE POTENCIAL ELECTRICO ENTRE LAS DOS CARAS DEL EPITELIO Y HAY UN FLUJO IONICO (POR LO GENERAL, SODIO)

Para entender esto midamos ya no sólo el potencial de la cara externa e interna de la piel sino también el potencial intracelular. La Fig. 4.7 muestra que en la solución *i* el potencial es de 60 mV, que en la solución *e* el potencial es cero (es la que se toma como referencia) y que el interior celular es de -90 mV. Midamos ahora la CONCENTRACION de Na⁺ en el interior de las células de este epitelio. Es, como en todas las células, muy bajo, cerca de los 10 mEq/L. Conclusión: hay, a través de la membrana de la cara externa, un gradiente electroquímico que tiende a meter Na⁺ a la célula.

Localizemos, con métodos histoquímicos, la ATPasa Na⁺/K⁺ dependiente, las bombas de Na⁺. Veremos que están ubicadas, en su gran mayoría, en la cara de las células que mira hacia el interior de la piel (Fig. 4.7). Conclusión: las células sacan Na⁺ y meten K⁺, POR TRANSPORTE ACTIVO, sólo por la cara interna.

Se puede ahora armar un MODELO (Fig. 4.8) que funcione de este modo: el Na⁺ entra a la célula por su **cara externa a favor de fuerzas pasivas** y sale por su **cara interna por fuerzas activas**. Resultado: un flujo neto de Na⁺ desde la cara externa de la piel de rana a su cara interna. Pensando en una rana entera, moviéndose en la charca en que vive, hay un flujo neto de Na⁺ desde afuera hacia adentro (Fig. 4.9)

La PERMEABILIDAD al Na⁺, para que este modelo, funcione, también debe ser diferente. La cara externa debe ser permeable al Na⁺ para permitir su difusión, mientras que la membrana interna debe ser poco permeable al Na⁺, de modo que el Na⁺ que se bombea no vuelva a entrar. Estas permeabilidades diferentes existen y han sido comprobadas haciendo vesículas aisladas de membrana interna o externa.

- El flujo transepitelial de cloruro

La descripción que hemos hecho del transporte de Na⁺ a través de un epitelio puede aplicarse, con las adaptaciones necesarias, a una variedad de epitelios y eso lo veremos cuando tratemos los epitelios digestivos y renales. Para el cloruro, y volviendo a la rana, lo cierto es que ésta no absorbe, desde la charca, Na⁺ solo sino que incorpora, a su medio interno, NaCl. ¿Por qué mecanismo pasa el Cl⁻ de afuera hacia adentro? Lo más sencillo de pensar es que el Cl⁻ es arrastrado por gradiente eléctrico (Fig. 4.9): el flujo neto de Na⁺ ha creado una diferencia de potencial en la cual el lado interno tiene signo (+).

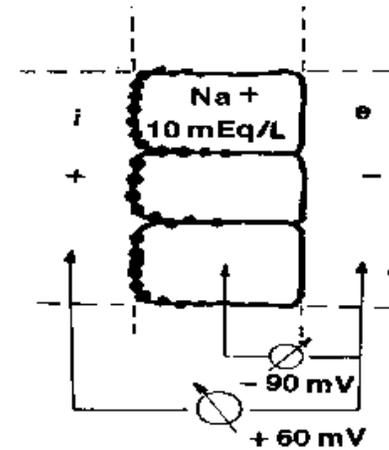
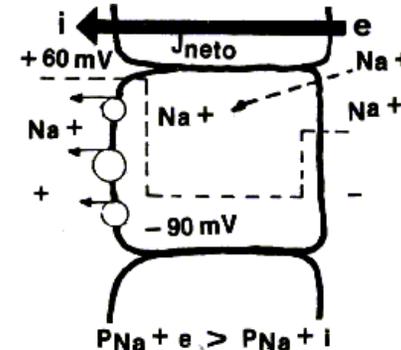


FIG. 4.7 EN ESTE EPITELIO LAS BOMBAS DE Na⁺ / K⁺ ESTAN LOCALIZADAS (PUNTOS NEGROS) PREFERENTEMENTE EN UNA DE LAS CARAS DE LAS CELULAS. LA DIFERENCIA DE POTENCIAL ENTRE EL INTERIOR Y EXTERIOR CELULAR NO ES MISMA ENTRE *i* Y EL IC QUE ENTRE EL *e* Y EL IC, POR LO QUE APARECE UNA DIFERENCIA DE POTENCIAL ENTRE EL LADO DE AFUERA Y EL LADO DE AFUERA DEL EPITELIO. FIG. 4.8 EL MODELO DE TRANSPORTE DE Na⁺ EN UN



EPITELIO. EL Na⁺ ENTRA POR LA CARA (*e*) A FAVOR DE SU GRADIENTE ELECTROQUIMICO Y A TRAVES DE UNA MEMBRANA DE ALTA PERMEABILIDAD. SALE POR LA CARA (*i*) POR TRANSPORTE ACTIVO. LA LINEA PUNTEADA MARCA EL PERFIL DE POTENCIAL, NOTESE QUE EL INTERIOR CELULAR ES NEGATIVO CON RESPECTO A (*e*) Y A (*i*), PERO ES POSITIVO CON RESPECTO A (*i*)

Si pasa **por las células** (vía celular) o **entre las células** (vía paracelular) (Fig. 4.9), si utiliza o no un transportador ubicado en la membrana, si en algún epitelio hay un transporte activo de Cl^- , son otros problemas que tendremos que ir resolviendo. Por ahora digamos que, **en este modelo**, el Cl^- se mueve por FUERZAS PASIVAS.

4.6 EL CIRCUITO ELECTRICO EQUIVALENTE DE UN EPITELIO

Nótese que, al referirnos a epitelios aislados en cámaras de Ussing, hemos hablado de potenciales eléctricos (ΔV) y de flujos de iones. Como un ion es una carga, un flujo de iones puede equipararse a una corriente (i). También se ha señalado que los tejidos tienen resistencia (R). Como todos estos son parámetros de los circuitos eléctricos, resulta útil construir lo que se llama un CIRCUITO EQUIVALENTE, que no es más que el epitelio, pero "hecho" con pilas, ables y resistencias.

En la Fig. 4.10 hay un circuito equivalente muy sencillo. La pila **P**, crea la diferencia de potencial y tiene, **en serie**, las resistencias **R_e** , que corresponde a la membrana externa de la célula y **R_i** , que corresponde a la membrana interna. **En paralelo**, se encuentra una resistencia **R_p** , que sería la vía pasiva para el pasaje de iones. En nuestro ejemplo, para el pasaje de Cl^- .

Recuérdese que:

En serie:

$$R_{\text{total}} = R_t = R_1 + R_2$$

En paralelo:

$$\frac{1}{R_{\text{total}}} = \frac{1}{R_t} + \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2}$$

y en nuestro caso:

$$\frac{1}{R_t} = \frac{1}{(R_e + R_i)} + \frac{1}{R_p} = \frac{(R_e + R_i) \cdot R_p}{R_e + R_i + R_p}$$

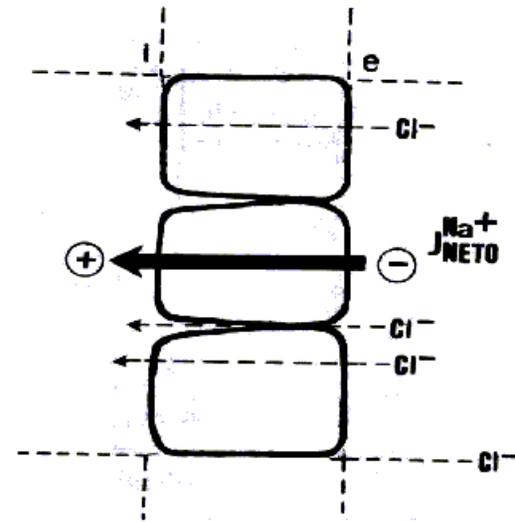
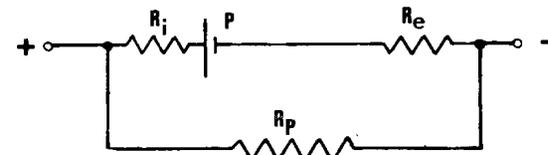


FIG. 4.9 EL CLORURO ATRAVIESA MUCHOS EPITELIOS A FAVOR DE UN GRADIENTE ELECTRICO CREADO POR EL FLUJO NETO DE Na^+ , PASANDO POR UNA VIA CELULAR O PARACELULAR



Si

$$\begin{aligned} R_i &= 4000 \text{ ohms} \\ R_e &= 5000 \text{ ohms} \\ R_p &= 9000 \text{ ohms} \end{aligned} \quad R_t = 4500 \text{ ohms}$$

Si

$$\begin{aligned} R_i &= 2200 \text{ ohms} \\ R_e &= 4400 \text{ ohms} \\ R_p &= 300 \text{ OHMS} \end{aligned} \quad R_t = 286 \text{ ohms}$$

FIG. 4.10 CIRCUITO EQUIVALENTE DE UN EPITELIO. Y COMO LA RESISTENCIA EN PARALELO AFECTA EL VALOR DE LA RESISTENCIA TOTAL

Así, cuanto más bajo sea el valor de R_p , la resistencia que ofrece el epitelio al pasaje del cloruro, más baja será a resistencia total R_t . La Fig. 4.10 muestra como variando el valor de R_p se logra variaciones importantes de la resistencia total.

Con estos sencillos elementos de un circuito equivalente, podemos hacernos algunas preguntas de importancia fisiológica y hallar sus respuestas.

1) ¿Qué pasa si la solución que baña la cara externa del epitelio se la prepara sin Cl^- , reemplazando, por ejemplo, el $NaCl$ por Na_2SO_4 , siendo el $SO_4^{=}$ un ion poco permeable en los epitelios?. **Respuesta:** La bomba de Na^+ sigue funcionando, pero R_p aumenta, R_t aumenta y, como resultado, la diferencia de potencial ΔV también aumenta.

2) ¿Qué pasa si a la solución que baña la cara externa se la prepara sin Na^+ ? **Respuesta:** El influjo de Na^+ desaparece, las cargas que pasaban por R_e y R_i ya no existen y la diferencia de potencial se hará igual a cero. ¿Se puede hacer ese experimento? Si, simplemente reemplazando el $NaCl$ por cloruro de colina o una sustancia similar.

2) ¿Qué pasa si se agrega, en la cara externa, una sustancia que aumenta R_e ? **Respuesta:** R_e es la vía de pasaje del Na^+ hacia la bomba, representada por la pila, de modo que el "influjo" de Na^+ caerá y la diferencia de potencial se hará rápidamente cero. ¿Existe esa sustancia? Si, es el diurético AMILORIDE, que bloquea selectivamente la permeabilidad al Na^+ .

3) ¿Qué pasa si se agrega una sustancia que aumenta el valor de R_p ? **Respuesta:** Ocurre lo mismo que en caso 1): aumenta R_t y la diferencia de potencial transepitelial. ¿Existe esa sustancia? Si, es el diurético FURSEMIDA, que bloquea selectivamente la permeabilidad al Cl^- .

4) ¿Qué pasa si se agrega cianuro a la preparación? **Respuesta:** Deja de funcionar la bomba, cesa el flujo neto de Na , desaparece la diferencia de potencial y también el flujo neto de Cl^- .

4.7 EPITELIOS CERRADOS Y EPITELIOS ABIERTOS: DOS TIPOS EXTREMOS DE EPITELIOS.

Desde los trabajos de Ussing y Zerahn, el número de tejidos colocados, por distintos investigadores, entre las dos piezas de la

VOLTAJE, INTENSIDAD Y RESISTENCIA EN EPITELIOS AISLADOS

En este capítulo estamos usando muy frecuentemente los términos VOLTAJE, INTENSIDAD y RESISTENCIA. No son otros que los de la Ley de Ohm, pero vale la pena examinarlos con cuidado. El VOLTAJE se define como el TRABAJO ELECTRICO POR UNIDAD DE CARGA y se simboliza.

$$V = \frac{E}{q} = \frac{\text{Joule}}{\text{Coulomb}} = \text{Volt}$$

La INTENSIDAD es la cantidad de cargas que pasa por un conductor en la unidad de tiempo y es

$$I = \frac{q}{t} = \frac{\text{Coulomb}}{\text{segundo}} = \text{Ampere}$$

En los epitelios y membranas la cantidad de cargas que pasan, en un tiempo dado, depende del AREA de membrana que se esté considerando, por lo que la INTENSIDAD se suele expresar por cm^2 . De ese modo:

$$\frac{I}{cm^2} = \text{Ampere}/cm^2$$

La RESISTENCIA de un epitelio o de una membrana es, de acuerdo a la ley de Ohm, el cociente entre el voltaje y la intensidad. De ese modo:

$$R = \frac{V}{I/cm^2} = \text{Ohm} \cdot cm^2$$

En un epitelio montado en una cámara de Ussing, hay un voltaje que se mide a través de los electrodos que están más próximos al tejido y una corriente que se pasa por los electrodos más alejados. Si esta corriente es tal que V se hace cero, a la corriente se la llama corriente de cortocircuito (CCC o I_{ccc}). El cociente entre ambas es la RESISTENCIA del tejido

$$R = \frac{V}{I_{ccc}/cm^2} \quad \text{y el voltaje será: } V = R \cdot I_{ccc}$$

Si sabemos que I_{ccc} es proporcional, por ejemplo, el flujo neto de Na^+ , podemos ver que en un determinado tejido, CON BAJA RESISTENCIA, puede haber un flujo iónico alto y el voltaje ser bajo. Inversamente, en tejidos de ALTA RESISTENCIA, bastará un pequeño flujo iónico para que aparezca un V alto. La PERMEABILIDAD (P) de un tejido, con el sentido que le dimos en el Cap. 2, está en relación directa con la inversa de la resistencia (conductancia)

$$P = \frac{I_{ccc}}{V} = \frac{\text{mho}}{\text{cm}^2} = \frac{\text{siemens}}{\text{cm}^2}$$

cámara, es enorme. Por supuesto que los que trabajan con túbulos renales, túbulos de Malpighi de insectos, glándulas sudoríparas, etc. tuvieron que seguir usando micropipetas, microelectrodos y otras sistemas, ya que no hay posibilidades de abrir al medio un túbulo de 50 μm de diámetro y ponerlo en una cámara de Ussing. La piel de rana se convirtió, sin embargo, por su éxito, en algo así como el patrón de comparación para todas los epitelios. Una estructura que, por ejemplo, no tuviera más de 20 mV de diferencia de potencial, comparado con los 60 o más millivoltios de la piel de rana, podía ser considerada, por muchos, como una preparación dañada. Las evidencias, pese a todo, se fueron acumulando y llevaron a los fisiólogos a aceptar que había muchos epitelios con diferencias de potencial de cero o muy próximos a cero y que, sin embargo, tenían una buena capacidad de transportar iones, agua y otras sustancias. Lo que se observó, sí, fue que los epitelios con bajo potencial tenían una resistencia transepitelial (R_t) mucho más baja .

Al mismo tiempo estos epitelios no podían mantener, a su través, diferencias de concentración importantes. Esto quiere decir que si una piel de rana (un epitelio de alta resistencia) se le coloca, del lado interno una solución de 260 mOsm/l y afuera otra de 20 mOsm/L, esta diferencia se mantiene por bastante tiempo, indicando que los solutos y el agua pasan lentamente, PORQUE LA PERMEABILIDAD ES BAJA. Por el contrario, en epitelios como el de la vesícula biliar o el túbulo proximal renal, con baja resistencia, las concentraciones se equilibran rápidamente, PORQUE LA PERMEABILIDAD ES ALTA.

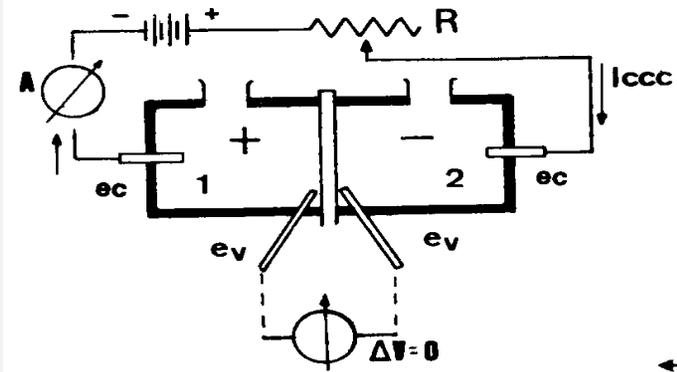
En base a esas diferencia se estableció una clasificación de los epitelios:

- a) **ABIERTOS:** los de baja resistencia, alta permeabilidad, bajo potencial y poca capacidad de mantener gradientes. En inglés se los llama "**EPITELIOS LEAKY**", un nombre muy significativo, ya que significa "epitelios que tienen pérdida".
- b) **CERRADOS:** los de alta resistencia, baja permeabilidad, alto potencial y con buena capacidad de mantener gradientes. En inglés se los llama "**EPITELIOS TIGHT**" (estrechos, apretados).

Por supuesto que ésta es una clasificación arbitraria: ¿cuándo un epitelio "abierto" pasa a ser "cerrado"? Un criterio está basado en la R_t : si tiene menos de 1000 ohm.cm^2 es abierto y si tiene más de 1000 ohms.cm^2 es cerrado. En la tabla 4.1 hay una pequeña lista de los epitelios. Como se puede ver, la diferencia entre la piel de rana y el túbulo proximal es enorme y son los ejemplos clásicos de cerrado y

LA CORRIENTE DE CORTOCIRCUITO: UNA MANERA DE LOGRAR, EN UN EPITELIO AISLADO, UNA DIFERENCIA DE POTENCIAL DE CERO Y DE MEDIR EL FLUJO NETO DE IONES.

Experimentalmente se puede saber si una sustancia se mueve o no por transporte activo eliminando TODAS las fuerzas que puedan determinar un flujo pasivo ($C_i - C_e$ y $\Delta V = 0$) ¿Cómo anular la diferencia de potencial que aparezca?.



Aparte de la cámara, que ya conocemos, hay una pila o fuente de corriente continua conectada a las soluciones interne y externa a través de otro par de electrodos (ec), distintos a los que se usan para medir voltaje (ev). La resistencia variable R permite modificar el voltaje que se aplica. Nótese que la pila está conectada en SERIE, de modo que el (+) de pila está unido el lado (-) del epitelio y el lado (-) del epitelio el polo (+) de la pila. Se establece así una corriente eléctrica en el sentido de la flecha. A medida que se aumenta el voltaje de la fuente externa y, por consiguiente, la corriente a través de la preparación, el potencial espontáneo del epitelio DISMINUYE. ¿Por que? Imagínese que, por transporte activo de Na^+ , pase, de 2 a 1, una unidad de carga (+). Si, por los cables, están llegando a 2 también cargas positivas, la diferencia de potencial entre 1 y 2 debe disminuir. Hay un momento en que ΔV se hace cero: el número de cargas transferidas de 2 a 1 a través del epitelio es igual número de cargas que llegan a 2 por el cable. Con un amperímetro podemos medir ahora la corriente que pasa y que recibe el nombre de CORRIENTE DE CORTOCIRCUITO (CCC). Podemos ver, que, aparte de eliminar la fuerza impulsora, tenemos un dato más: el valor de la CCC es proporcional al flujo neto de iones a través del epitelio. Si sólo se transporta activamente Na^+ , la CCC representará el flujo neto de Na^+ .

abierto, respectivamente. Todos los demás ocupan posiciones intermedias.

Un elemento importante es que los epitelios ABIERTOS tiene mucho mayor capacidad de mover AGUA, aun en ausencia de gradiente osmótico entre las soluciones externas e internas, que los epitelios CERRADOS. Algo parecido puede decirse para los solutos: por lo general los flujos de Na⁺, por ejemplo, son mayores en los abiertos que en los cerrados, pero estos no pueden mantener ni crear gradientes y, entonces, reabsorben isotónicamente.

- La vía paracelular en epitelios abiertos y cerrados.

Los epitelios de revestimiento pueden estar dispuestos en una o varias capas, pero siempre, en una de las caras presentan una unión o sello entre célula y célula. En la Fig. 4.11 está representada lo que los microscopistas electrónicos conocen como una ZONULA OCCLUDENS. Allí las membranas de dos células contiguas aparecen fusionadas, con una desaparición total de espacio extracelular. Por allí, se pensó, no puede pasar nada y se la llamó UNION ESTRECHA (en ingles: *tight junctions*). Si anatómicamente todo parece indicar que es así, funcionalmente se encontraron evidencias que indican que, en especial en los epitelios abiertos, las uniones estrechas no son tan estrechas. Por allí podría pasar iones, agua y aún moléculas de mayor tamaño. Se trató de estimar, también, la resistencia de esta VÍA PARACELULAR y la Fig. 4.12 muestra un circuito equivalente sobrepuesto sobre un epitelio. La hipótesis sería que los epitelios abiertos tienen una resistencia total baja porque la vía paracelular tiene una resistencia muy baja y por allí se "colarían" iones y agua. La hipótesis alternativa sería que, en los epitelios abiertos, la membrana de las células mismas tendrían una permeabilidad más alta (y una resistencia más baja) que la membrana de las células de los epitelios cerrados.

4.8 REGULACION DE LOS FLUJOS A TRAVES DE CÉLULAS Y EPITELIOS POR ACCION NERVIOSA U HORMONAL

Las células y epitelios, ya sean de baja o alta permeabilidad, abiertos o cerrados, no podrían nunca cumplir sus funciones si no existieran mecanismos que REGULARAN sus propiedades y características. Supongamos que una persona toma un cierto volumen de agua. El volumen de sus compartimientos intra y extracelulares aumenta, la osmolaridad baja. ¿Cuál es la respuesta renal? Producir orinas hipotónicas. ¿Cómo? Reabsorbiendo menos agua. Y esto lo logra el túbulo colector disminuyendo su permeabilidad al agua. Un sujeto come

Epitelio	Rt ohm.cm ²	ΔV	Cs/Cl	Os m	ME
túbulo proximal (rata)	10	0	1,3	1	abierto
vesicula biliar (conejo)	30	0	12	1	abiero
intestino (conejo)	100	4	1,6	1	abierto
túbulo distal (rata)	300	45	10	> 1	intermedio
estómago (rana)	500	30	106	> 1	cerrado
túbulo colector (conejo)	860	25	7	> 1	cerrado
vejiga urinaria (sapo)	1500	60	600	> 1	cerrado
piel (rana)	3600	90	104	> 1	cerrado

Rt; resistencia total transepitelial; ΔV diferencia de potencial; Cs/Ce = relación máxima de concentraciones compatibles con transporte activo (Cs; lado seroso – Cl: lado luminal) Osm: osmolaridad relativa del líquido transportado. ME: tipo de epitelio al microscopio electrónico

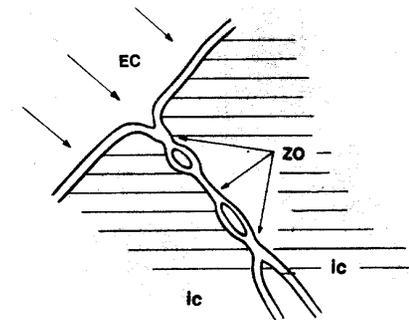


FIG. 4.11 EN MUCHOS EPITELIOS EL CONTACTO ENTRE 2 CELULAS CONTIGUAS DETERMINA LA FUSION DE LAS MEMBRANAS, CREANDO LAS LLAMADAS UNIONES ESTRECHAS O ZONULA OCCLUDENS

sin sal. La respuesta renal es, a nivel del túbulo distal, reabsorber más Na^+ .
 ¿Quién le informó al riñón que tenía que eliminar agua o ahorrar sodio? A algún SENSOR, ubicado en alguna parte del organismo, le llegó la señal de que la osmolaridad estaba bajando o la masa de Na^+ extracelular estaba disminuyendo. De allí salió la ORDEN al epitelio correspondiente para que, modificando sus propiedades, procurase restablecer la constancia del medio interno.

Hasta aquí esto no es más que una descripción de los mecanismos homeostáticos, de los que ya hemos hablado en el Cap. 2. La pregunta es: ¿cómo viaja la orden y cómo la recibe una célula?. Lo habitual es decir que células y tejidos están bajo control:

a) Hormonal

b) Nervioso

- **¿Qué es una hormona?:** El término HORMONA sólo designa a una sustancia que "*mueve o excita*", pero en fisiología humana se la toma como una molécula que es secretada por una glándula (GLANDULA ENDOCRINA) y ejerce su acción sobre otras células y tejidos alejados. La acción de una hormona es ESPECIFICA. Así, por ejemplo, la ACTH (hormona adrecorticotrópica) es segregada por la hipófisis y actúa sobre las células de la corteza suprarrenal y no sobre otras células. La ADH (hormona antidiurética) es liberada del lóbulo posterior de la hipófisis y actúa específicamente sobre las células del túbulo colector renal (Fig. 4.13). Al órgano y la célula sobre los que específicamente actúa una hormona se los llama ORGANO BLANCO y CELULA BLANCO, por analogía con el "tiro al blanco".

¿Cómo viajó la hormona desde la glándula al órgano blanco? Por vía sanguínea. El EFECTO de la hormona será proporcional a la concentración que la hormona tenga, en un momento dado, en el líquido intersticial que baña la célula efectora.

- **¿Qué es un control nervioso?:** En la vecindad de casi todas las células y epitelios hay terminales nerviosas. A través de ella llegarán impulsos nerviosos que modifican alguna de las características del órgano inervado. La **especificidad** está dada, en este caso, por una conexión, a través de la sinapsis, entre el nervio y el tejido (Fig. 4.14). Pero, ¿es, en realidad, el "nervio" el que cambia las propiedades de las células inervadas? No, generalmente hay moléculas que son liberadas por la terminal nerviosa (NEUROTRANSMISOR). Es la acción de esas moléculas sobre la célula la que produce el efecto. Así, en un determinado órgano hay, por ejemplo, terminales nerviosas que liberan ADRENALINA.

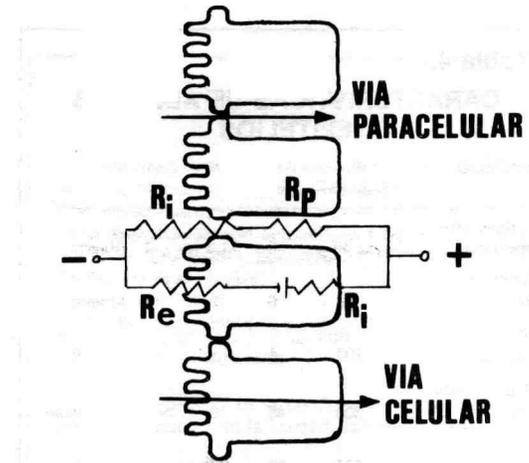


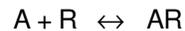
FIG. 4.12 EL CIRCUITO EQUIVALENTE DE UN EPITELIO EN EL QUE SE HA INCLUIDO LA VIA PARA CELULAR

Ahora bien, si tomamos ese órgano, lo aislamos, le quitamos la inervación y agregamos adrenalina al medio que lo rodea, obtendremos un efecto similar al que teníamos por estimulación directa del nervio.

4.9 MOLECULAS y RECEPTORES

Visto de esa manera, la diferencia entre control hormonal y control nervioso se hace mucho menor y ambos pueden reducirse a la INTERACCION entre moléculas y células. Si la ACTH es específica para las células suprarrenales es porque las células, de alguna manera RECONOCEN a la ACTH como la sustancia que la estimulará. Para que exista este reconocimiento tiene que existir un RECEPTOR y producirse una unión entre la hormona y el receptor. El receptor de ADH, por ejemplo, está en la superficie de la membrana externa (que está en contacto con la sangre) de las células del colector. La comparación habitual es entre la llave y la cerradura (Fig. 4.15). Para que una llave abra una cerradura tienen que ser estructuras complementarias. Para moléculas y receptores se habla de **estereocomplementariedad**. ¿Ocurre lo mismo para las hormonas y para sustancias como la adrenalina, la noradrenalina, la acetilcolina, etc., de claro origen nervioso? Si, hay receptores específicos y hay unión entre moléculas y receptores. Es por eso que, al hablar de moléculas y receptores es puede hacer una descripción general, hablando de AGONISTA (**A**) y RECEPTOR (**R**).

Para que esta idea de A y R funcione, la unión entre ambos tiene que ser reversible. Esto quiere decir que A puede estar asociado a R, formando un COMPLEJO AR, por fuerzas electroestáticas, de Van der Waals, puentes hidrógeno, etc., pero no por uniones covalentes. En pocas palabras, que A se "pegue" a R, pero que constantemente se esté pegando y despegando, en función de la concentración de A en el medio. Esto no es más que una reacción reversible del tipo:



- Las curvas dosis - respuesta

Supongamos que tenemos, en condiciones muy controladas, un cierto órgano aislado y que, al agregarle al medio que lo rodea un cierto agonista, obtenemos una respuesta que podemos **medir**. No interesa, para esta explicación, cuál es la respuesta: puede ser la secreción de una sustancia, un cambio de permeabilidad, un aumento del transporte, o cualquier otra respuesta, pero tenemos que medirla. Le pregunta es: ¿qué relación hay entre la concentración de A y la magnitud de la respuesta?. En la Fig. 4.16 está la relación entre concentración de adrenalina y la

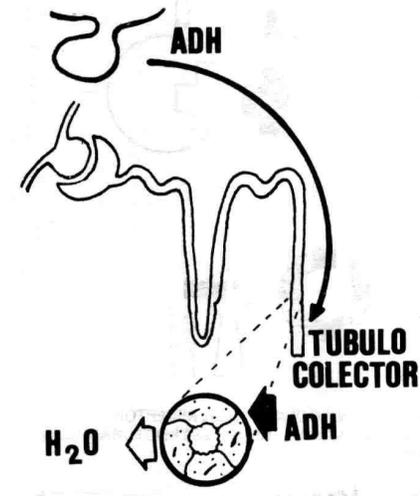


FIG. 4.13 LA HORMONA ANTIDIURETICA ES LIBERADA DEL LOBULO POSTERIOR DE LA HIPOFISIS, VIAJA POR VIA SANGUINEA HASTA SUS CELULAS BLANCO, DONDE INDUCE UN AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD AL AGUA

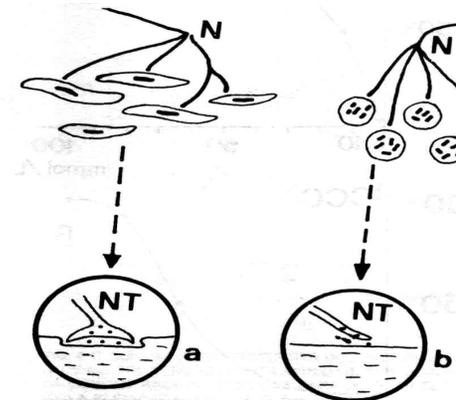


FIG. 4.14 LA ACCION NERVIOSA DEPENDE DE LA LIBERACION DE UN NEUROTRANSMISOR. EN a) LOS IMPULSOS NERVIOSOS LLEGAN POR EL NERVI (N) , LIBERAN EL NEUROTRANSMISOR (NT) QUE PRODUCE UNA CONTRACCION AL ACTUAR SOBRE UNA CELULA MUSCULAR. EN b) EL NERVI ACTUA SOBRE UNA GLANDULA , PRODUCIENDO LA SECRECION ESPECIFICA.

corriente de cortocircuito en una piel de rana. Nótese que es una CURVA DE SATURACION. El gráfico a) se ha hecho usando escalas uniformes en ambos ejes (gráfico cartesiano) y la curva es una HIPERBOLE. Ahora bien, con los mismos datos, pero usando una escala logarítmica en el eje de las abcisas, se obtiene el gráfico b), una curva SIGMOIDE. Las dos indican lo mismo: la existencia de un fenómeno de saturación.

En base a estos resultados, obtenidos para muy diversos órganos y agonistas, se desarrolló la **teoría de los sitios ocupados**.

- Sitios, receptores y agonistas

Esta teoría indica que en la célula, ya sea en su membrana o en citoplasma, hay un número limitado, FINITO, de receptores. Cada uno es un **sitio** que puede ser ocupado por una molécula de agonista. El efecto es mayor a medida que aumenta el número de sitios ocupados y la "ocupación" es función de la concentración (en moles/litro, por supuesto) de agonista en el medio. Cuando todos los sitios están ocupados, el efecto es máximo y por más que se aumente la DOSIS (concentración) de agonista, no se puede obtener más efecto: hay saturación.

- Afinidad

Obsérvese ahora con cuidado las dos curvas de la Fig. 4.17. Una es la curva dosis-respuesta del agonista **A1** y la otra la del agonista **A2**. En la dos el efecto máximo es el mismo, pero A2 necesita más concentración para lograr el mismo efecto. Es como si A2 se "pegara menos" al receptor que A1. Para describir este fenómeno correctamente es que se habla de AFINIDAD. La afinidad de A2 por el receptor es menor que la afinidad de A1 por ese mismo receptor.

Corresponde ahora definir la AFINIDAD en términos cuantitativos. Miremos otra vez la Fig. 4.17. ¿Cuál es, en cada una de las curvas, la concentración necesaria para obtener el 50% de la respuesta máxima? Se necesitan unos 7 $\mu\text{mol/mL}$ con A1 y unos unos 150 $\mu\text{mol/mL}$ con A2. A este valor de concentración se lo llama **Kd**. Cuanto MAYOR sea Kd MENOR será la afinidad y, por lo tanto:

LA AFINIDAD ENTRE UN AGONISTA Y UN RECEPTOR SE DEFINE COMO LA INVERSA DE LA CONCENTRACION DE AGONISTA NECESARIA PARA ALCANZAR LA MITAD DEL EFECTO MAXIMO.

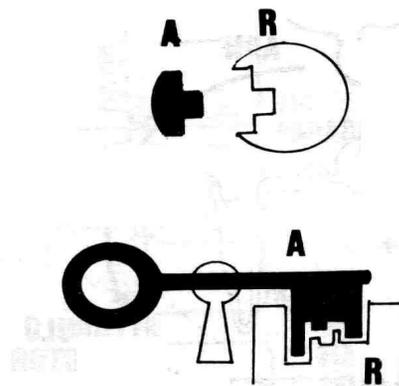


FIG. 4.15 UN AGONISTA Y UN RECEPTOR, COMO LA LLAVE Y LA CERRADURA, TIENEN ESTRUCTURAS COMPLEMENTARIAS

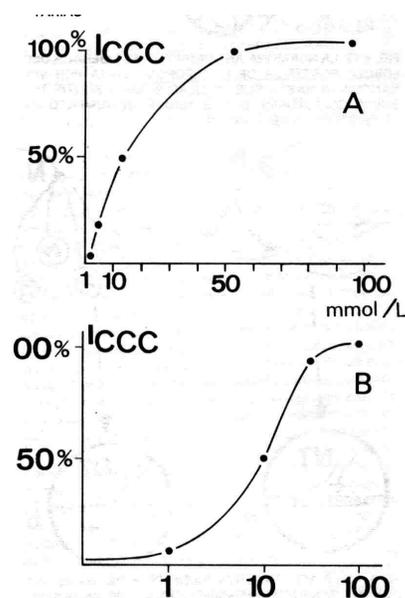


FIG. 4.16 A) REPRESENTACION DE UNA CURVA DOSIS RESPUESTA EN UN GRAFICO CARTESIANO: ES UNA HIPERBOLE; B) LA MISMA CURVA PERO EN ESCALA LOGARITMICA EN EL EJE X: ES UNA SIGMOIDE

En el ejemplo

$$\text{Afinidad de A1} = 1/7 = 0,14$$

$$\text{Afinidad de A2} = 1/150 = 0,0066$$

Entonces, la afinidad de A1 es 21 veces mayor que la de A2 por el mismo receptor

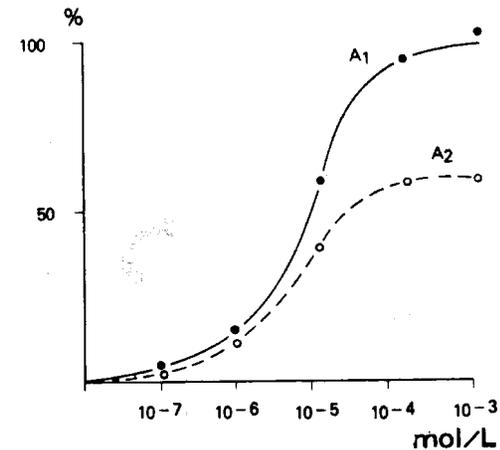
Las moléculas adrenérgicas (las segregadas por la médula suprarrenal, las terminales simpáticas y sus análogos sintéticos) tienen todos efectos parecidos, pero, sobre un determinado órgano se necesitará, por ejemplo, más dosis de noradrenalina que de adrenalina y en otro será al revés. Se lo explicará diciendo que la **adrenalina** y la **noradrenalina** tienen **afinidades diferentes** por los receptores de las células de ese órgano.

- Actividad intrínseca,

Veamos ahora la Fig. 4.18. El agonista A2 no es que tenga menor afinidad: no llega a alcanzar el mismo efecto máximo. Se dirá, entonces, que la ACTIVIDAD INTRINSECA del agonista A2 es menor que la de A1.

- Receptores verdaderos y receptores funcionales

Para explicar la diferente afinidad y/o actividad intrínseca que pueda haber entre dos agonistas y un receptor, se podrían invocar palabras como complementariedad, conformación, estructura, etc..., pero ellas, en la práctica, nos ayudarían muy poco y, por la naturaleza de este libro, es mejor que nos quedemos con esta DESCRIPCIÓN. Lo que sí vale la pena destacar es que hemos estado hablando de receptores sin "**verlos**". Como la curva dosis-respuesta es así, TIENE, que haber receptores, etc... ¿Qué hay que hacer para **ver** los receptores? Una posibilidad es marcar, con un isótopo radiactivo, un determinado agonista. Luego ponerlo en contacto con las células y ver cuánto y dónde se "pega". Ya no estamos midiendo efectos sino cantidad de sustancia LIGADA a los receptores. De allí que muchas veces se llame **ligandos** a las sustancias que hemos venido llamando agonistas. Más adelante, habrá que intentar aislar el receptor, separándolo de la estructura en que se encuentre. Así, por ejemplo, fue posible aislar el receptor de la insulina, que resultó ser una proteína de unos 30000 daltons, ubicado en la membrana celular. Por supuesto, el paso siguiente, ya logrado, es clonar el receptor.



IG. 4.17 CURVAS DOSIS-RESPUESTA DE 2 AGONISTAS (A1 Y A2) QUE TIENEN DISTINTA AFINIDAD, INDICADA POR LA CONCENTRACION NECESARIA PARA OBTENER EL 50% DE LA RESPUESTA MAXIMA

Sin hacer éstas identificaciones y aislamientos, ¿no habría, acaso, posibilidad de que dos agonistas tuvieran, APARENTEMENTE, afinidades o actividades intrínsecas diferentes simplemente porque producen el mismo tipo de efecto, pero actuando sobre receptores diferentes? Si no se conocen estos detalles, sólo podremos decir que tal tejido o célula es comporta "como si tuviera receptores". Son **receptores funcionales**, para diferenciarlos de los verdaderos, los determinados por fijación de ligandos.

- Inhibición competitiva, inhibición no competitiva y agonistas parciales

Como se comprenderá, en la medida que hemos hablado de "sitios" y afinidades, los conceptos de inhibición competitiva y no competitiva, que señaláramos en la página 77, al hablar de difusión facilitada, son perfectamente aplicables aquí. En términos muy sencillos, un agonista **X** competirá con otro **Y** siempre que sus afinidades sean parecidas. Si, por el contrario, la afinidad de X es mucho mayor que la afinidad de Y, la inhibición es no-competitiva.

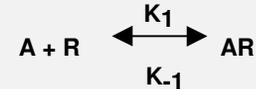
Para poner un ejemplo farmacológico, la sustancia FENTOLAMINA es un inhibidor competitivo de las sustancias adrenérgicas y fue usada en el diagnóstico del "feocromocitoma", un tumor de la médula suprarrenal secretor de catecolaminas. Los pacientes con este tumor, tienen, aparte de otros síntomas, hipertensión arterial. La "PRUEBA DE LA REGITINA" (nombre comercial de la fentolamina) consistía en inyectar al paciente en el que se sospecha el tumor, una dosis de la droga y observar la caída de la presión arterial. Una baja en la presión más pronunciada y sostenida que la observable en personas sanas o en hipertensos por otra causa, hacía presumir la presencia del tumor. A los pocos minutos de inyectada la fentolamina, la presión arterial volvía a sus cifras habituales. ¿Por qué? Porque las catecolaminas circulantes desplazaban de los receptores a la fentolamina, volviendo a ejercer su acción vasoconstrictora e hipertensiva.

La inyección, en cambio, de FENOXIBENZAMINA, hubiera producido una baja muy prolongada, de hasta días de duración. ¿Por qué? La fenoxibenzamina está actuando como inhibidor no-competitivo, el bloqueo no es reversible y las catecolaminas circulantes no la pueden desplazar. Habrá que esperar su destrucción metabólica.

Actualmente la prueba de la Regitina ha caído en desuso, ya que es más confiable el dosaje de catecolaminas en orina o en sangre misma.

DE PORQUE LA CURVA DOSIS-RESPUESTA ES IUNA HIPERBOLA

. La manera en que un AGONISTA (A), ya sea una hormona a cualquier otra sustancia de acción específica, interactúa con un RECEPTOR (R), ha sido descrita a través de varios modelos. El más sencillo es el que hemos explicado en el texto y que está basado en la idea de que A y R forman un complejo AR, de acuerdo a la LEY DE ACCION DE MASAS (ver Cap. 8).



donde A es la concentración de agonista, R es la concentración de receptores libres, AR es la concentración del complejo agonista-receptor, K_1 es la constante de asociación y K_{-1} es la constante de disociación. Si aceptamos que la cantidad de receptores es un número finito, al aumentar la concentración de A disminuirá la concentración de R y aumentará la de AR, de modo que

$$r = R + AR$$

donde r es el número total de receptores. Dentro de este razonamiento, se puede incorporar otra constante muy útil

$$K_d = K_{-1} / K_1$$

K_1 que ya fue utilizada para definir la AFINIDAD y que no es otra cosa que la velocidad con que se disocia el complejo con respecto a la velocidad con que se asocia. Algebráicamente se puede llegar a la expresión.

$$\frac{AR}{r} = \frac{1}{1 + K_d / A}$$

donde AR/r expresa la fracción de receptores OCUPADOS con respecto al TOTAL de receptores. Como la hipótesis es que el EFECTO de la hormona o de la sustancia agonista está en función de AR/r , el efecto tiene una relación con la concentración de A como la que mostró la Fig. 4.16: hiperbólica. Esta hipótesis de los sitios ocupados tiene dos "parientes" muy cercanos: la isoterma de adsorción de Langmuir y la ecuación de Michaelis-Menten. La primera se refiere a la adsorción, sobre la superficie de un sólido, de las moléculas de un gas y la segunda a la cinética de las reacciones catalizadas por enzimas. Esta última muy bien tratada en todos los buenos libros de Bioquímica, lo que nos permite dejar aquí este tema.

Un efecto interesante es el de un agonista A2 cuyo efecto máximo sea menor que el de A1. Supóngase que se inyecta primero A2. Tiene efecto, pero menor que el que tendría A1. Inyectamos ahora A1, pero cuando todavía está haciendo efecto A2. Si ambos actúan sobre el mismo receptor, A1 no podrá ejercer su efecto máximo y A2 se habrá convertido, pese a ser un agonista, en un antagonista de A1: es un agonista parcial.

FIN DE LA PARTE 1 DEL CAPITULO 4 CONTINUA PARTE 2

Capítulo 4

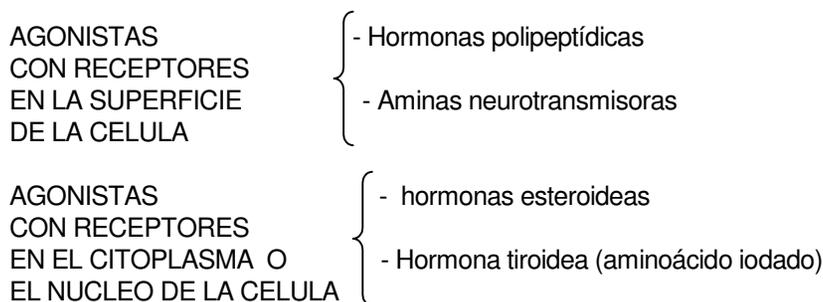
PARTE 2/3

4.10 EL MODO DE ACCION DE LAS HORMONAS POLIPEPTIDICAS Y LAS AMINAS ES DIFERENTE AL MODO DE ACCION DE LAS HORMONAS ESTEROIDES.

La descripción que hemos hecho de la interacción agonista-receptor y de la relación dosis-efecto, es lo que se llama un tratamiento de "CAJA NEGRA". Allí (Fig. 4.19) lo único que hay es algo que "llega", el agonista y algo que "sale", el efecto. Esta explicación no responde a las siguientes preguntas básicas:

- a) ¿Dónde está ubicado el receptor?
- b) ¿Qué ocurre luego que se ha formado el complejo AR?
- c) ¿Por qué una célula determinada responde, frente a un cierto agonista, aumentando, por ejemplo, el flujo de Cl⁻ y otra, frente al mismo agonista, produciendo contracción de miofibrillas?

No se puede aquí hacer una descripción válida para TODOS los agonistas, pero si se puede intentar explicaciones basadas a la siguientes clasificación:



INDICE – Parte 2	Pág
4.10 EL MODO DE ACCION DE LAS HORMONAS POLIPEPTIDICAS Y LAS AMINAS ES DIFERENTE AL MODO DE ACCION DE LAS HORMONAS ESTEROIDES	1
- ¿Qué es y cómo actúa una hormona polipeptídica?	2
- La insulina: una hormona polipeptídica muy especial	2
- Qué es y cómo actúa una amina neurotransmisora	4
- ¿Qué es y cómo actúa una hormona esteroide?	5

4.II CARACTERISTICAS Y ORGANOS BLANCO DE ALGUNAS HORMONAS PEPTIDICAS

Segregada por	Hormona	p.m.	AA	Organo blanco
Hipofisis anterior	tirotrópica	28300	220	tiroides
	luteínica	28500	200	ovario
	folículo estimulante	34000	200	ovario
	adreno-corticotrópica	4700	39	supra-renal
Hipotálamo	antidiurética	1000	9	riñón
Paratiroides	paratiroidea	9500	84	hueso
Pancreas	insulina	5500	51	músculo hígado

p.m. peso molecular; AA aminoácidos

- ¿Qué es y cómo actúa una hormona polipeptídica?

En la Tabla 4.II hay una lista de hormonas cuya molécula es un polipéptido. Son todas de un peso molecular relativamente alto y con un número de aminoácidos desde 9 hasta 220. Estas hormonas no atraviesan la membrana celular y los receptores están EN la membrana celular. Producido el complejo AR, este activaría la ADENILCICLASA, una enzima ubicada también en la membrana. La acción de esta enzima sería, a su vez (Fig. 4.20), la de promover, a partir del ATP, la formación de 3':5' monofosfato de adenosina o, más sencillamente, ADENILMONO-FOSFATO CICLICO (AMPc),

- El AMPc, un segundo mensajero

Lo interesante es que, por ejemplo, cualquiera de las hormonas hipofisarias, el prototipo de las hormonas polipeptídicas, al actuar sobre SU "célula blanco", determina un aumento de la concentración del AMPc intracelular. Así, la hormona tirotrópica (TSH) determina la secreción, por la tiroides, de la hormona tiroidea. El agregado de AMPc a células tiroideas aisladas también determina la secreción de hormona tiroidea, aun en ausencia de TSH (Fig. 4.21). Del mismo modo, la hormona antidiurética (ADH) determina un aumento de la permeabilidad al agua en el túbulo colector y este efecto también se logra agregando AMPc. Ni la TSH actúa sobre el túbulo ni la ADH actúa sobre las células tiroideas, pero el AMPc actúa sobre ambos. Es por ello que el AMPc es considerado un SEGUNDO MENSAJERO hormonal. El "primer mensajero" sería la hormona y el segundo el AMPc. El primero tendrá especificidad ya que tendrá que ser reconocido por el receptor de la membrana mientras que el AMPc actúa sobre una cantidad de células diferentes.

El 3':5'AMPc formado es constantemente degradado por la acción de un grupo de enzimas celulares conocidas como FOSFODIESTERASAS, que lo convertirán en 5' AMP + fosfato inorgánico, a partir del cual se reconstituirá el ATP. Esta degradación asegura que la concentración de AMPc (y el efecto hormonal) esté en relación con la concentración de hormona en el medio extracelular

- La insulina: una hormona polipeptídica muy especial

La diabetes tipo 2 (anteriormente llamada no-insulina dependiente) se ha convertido en una real epidemia a nivel mundial y la explicación más sencilla es que habría una resistencia a la insulina y por ello el

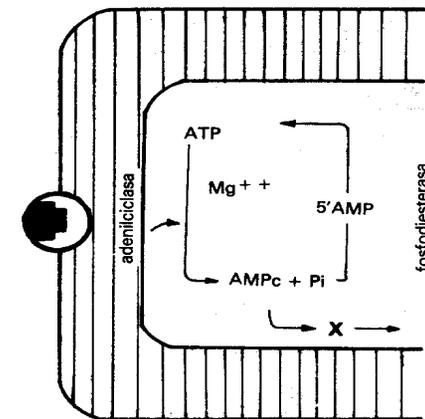


FIG.4.20 MUCHAS DE LAS HORMONAS POLIPEPTIDICAS Y AGENTES ADRENERGICOS ACTUAN ACTIVANDO LA ADENILCICLASA DE LA MEMBRANA CELULAR. EL PASO X INDICA LA FORMACION DE ALGUN COMPUESTO, GENETICAMENTE DETERMINADO, RESPONSABLE DE LA RESPUESTA CELULAR ESPECIFICA

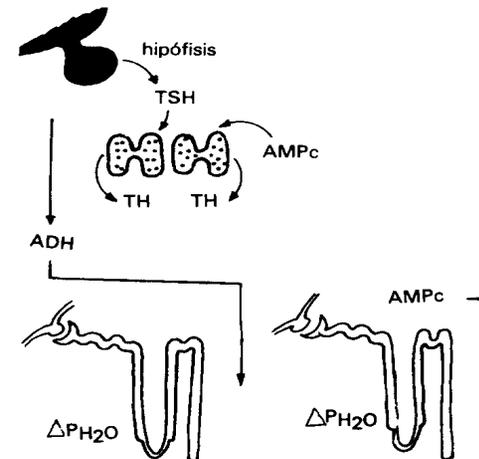


FIG. 4.21 LA TSH Y EL AMPc PRODUCEN LIBERACIÓN DE LA HORMONA TIROIDEA (TH) DE LA TIROIDES. LA ADH Y EL AMPc AUMENTAN LA PERMEABILIDAD AL AGUA DEL TUBULO COLECTOR

receptor de la insulina y sus mecanismos de acción han sido muy estudiados. La INSULINA es una hormona pancreática que interactúa con un receptor de membrana que tiene 4 subunidades (2 alfa hacia el exterior y 2 beta hacia el interior) y está principalmente localizado en las células musculares y del tejido adiposo. Se piensa que el complejo insulina-receptor se internaliza, dando inicio a una serie de pasos intracelulares que darán como resultado la fusión a la membrana celular del GLUT-4, un transportador de glucosa, que entra a la célula por difusión facilitada a favor de su gradiente de concentración. Es interesante saber que entre la insulina y el receptor hay una "cooperatividad negativa" ya que la unión de una molécula de glucosa con el receptor dificulta la unión con la segunda. Como veremos en el Cap. 7, entre el oxígeno y la hemoglobina hay una cooperatividad positiva (la unión de la primera molécula facilita la unión de la segunda)

- Otros segundos mensajeros.

Si bien el AMPc es el más "popular" de los segundos mensajeros, hay otras sustancias que cumplen ese papel y cuyo número va en aumento. Así, el CALCIO es un **segundo mensajero** ya que su concentración IC aumenta por acción de numerosos **primeros mensajeros**, siendo el ejemplo clásico el efecto de la acetilcolina sobre el músculo (ver Tomo 2, Cap.12). El aumento del Ca^{2+} intracelular se debe, por lo general, a dos mecanismos: aumento de la entrada de Ca^{2+} a favor de su gradiente electroquímico y liberación del Ca^{2+} de los depósitos intracelulares (retículo sarcoplásmico en el músculo). La pregunta sería ahora: ¿cómo se libera el calcio? Intervendría un nuevo segundo mensajero o, mejor dicho, una cadena de ellos, los **fosfoinosítidos**.

En la membrana de las células existe un grupo relativamente pequeño de fosfolípidos llamados fosfoinosítidos. El primero es el fosfatidilinositol (**PI**) que es fosforilado a fosfatidilinositol 4-fosfato (**PIP**) y fosfatidil 4,5, difosfato (**PIP₂**). Por acción de la fosfolipasa C, de este último compuesto se forma inositol trifosfato (**IP₃**) y diacilglicerol. El **IP₃** sería el segundo mensajero al difundir al citosol y liberar Ca^{2+} de los depósitos

- El paso final: la respuesta

Lo que queda por responder es por qué, **frente a un mismo agonista**, la respuesta de dos células distintas es diferente. Si en las

PORQUE LA INSULINA AUMENTA LA ENTRADA DE LA GLUCOSA EN LAS CELULAS

En el hombre todas las células utilizan, en mayor o menor grado, glucosa como fuente de energía, pero es el cerebro el principal consumidor (80%). La glucosa se absorbe en el intestino, es depositada en el hígado y distribuida a todas las células del organismo. La entrada a las células está facilitada por una familia de proteínas (13 han sido identificadas hasta la fecha) llamadas GLUT (por glucosa transportador). Las células cerebrales tienen GLUTs permanentes en sus membranas mientras que las células musculares y adiposas tienen transportadores que están en el citoplasma y que se insertan en la membrana sólo cuando la hormona insulina es segregada por el páncreas. El transportador, en este caso, es el GLUT4, que permitiría aumentar 100 veces, por difusión facilitada, el flujo basal de glucosa. La idea es que los GLUT4 estarían unidos a los endosomas en ausencia de insulina y se moverían e insertarían en la membrana celular cuando la insulina aumenta. Otro mecanismo que favorece el movimiento del GLUT4 y la translocación de la glucosa sería el ejercicio. De este modo es posible mantener una concentración extracelular constante de glucosa que en personas sanas debe estar entre 85 y 110 mg/dL. Se considera que la persona tiene "glucosa alterada en ayunas" cuando la concentración está entre 110 y 125 mg/dL y diabético cuando sobrepasa esa cifra en ayunas. En el individuo sano, 2 horas después de una comida o una sobrecarga de glucosa, la glucemia no debe sobrepasar los 140 mg/dL. Debe recordarse que el movimiento de glucosa es a favor de su gradiente de concentración ya que la concentración intracelular es siempre muy baja debido al rápido consumo y, por el mecanismo descrito, la insulina logra un rápido secuestro de la glucosa extracelular, asegurando una concentración EC constante. Para más detalles del comportamiento del GLUT4 se puede ver una excelente revisión: Regulated transport of the glucosa transport GLUT4. Bryant NJ, Govers R, James DE Nature Review, 3: 267-277, 2002

dos actuó, el AMPc, el GMPc, el calcio u otros segundo mensajero, hay que aceptar que dentro de la célula hay un paso específico y genéticamente determinado que hace que ESA célula, frente al aumento de concentración del segundo mensajero, responda con aumento de permeabilidad y OTRA célula, por ejemplo, con secreción de una nueva hormona. Este paso es mucho más complicado que el de la formación de AMPc o la formación del complejo AR. Sin embargo, para algunas hormonas, se conocen algunos detalles de la compleja maquinaria intracelular (Ver las Notas Aparte PORQUE LA INSULINA AUMENTA LA ENTRADA DE LA GLUCOSA EN LAS CELULAS y al final de este capítulo : PORQUE LA ADH AUMENTA LA PERMEABILIDAD AL AGUA)

- Qué es y cómo actúa una amina neurotransmisora?

Con el nombre genérico de AMINAS NEUROTRANSMISORAS se describe un grupo de sustancias que son liberadas por las terminales nerviosas del sistema simpático y la médula de la glándula suprarrenal. Hay otras que, sin ser naturales, producen el mismo efecto, por lo que a todas ellas, en farmacología, se las conoce como "drogas simpaticomiméticas". La sustancia tipo de este grupo es la ADRENALINA, donde se reconoce un anillo bencénico (catecol) y una porción alifática. De allí que a este grupo de sustancias se la conozca también como CATECOLAMINAS. Otra sustancia muy importante de este grupo es la NORADRENALINA

Las catecolaminas actúan, como las hormonas polipeptídicas, a través de la interacción con receptores específicos ubicados en la membrana celular y utilizando al AMPc, generalmente, como segundo mensajero. Sin embargo, la ESPECIFICIDAD de las sustancias de este grupo por un tipo o tipos de células es mucho menor que la especificidad que tienen las hormonas por sus órganos y células blanco. En la Tabla 4.III están resumidas algunas de las acciones de estimulación simpática o, lo que es lo mismo, de la acción directa de la adrenalina o la noradrenalina.

Desde los trabajos de Alquist, en 1948, se suele dividir a los **receptores adrenérgicos** en α y β , según la respuesta que aparezca ante un mismo agonista. Así, la vasoconstricción que produce la adrenalina en las arteriolas periféricas estaría mediada por la interacción con receptores α , mientras que la dilatación de los bronquios, inducida también por la adrenalina, estaría mediada por los receptores β . Con el hallazgo del AMPc como segundo mensajero, esta división cobró fuerza al demostrarse que, POR LO GENERAL, la

TABLA 4.III EFECTOS DE LA ESTIMULACION SIMPATICA Y DE LAS AMINAS SIMPATICOADRENERGICAS

Vasos sanguíneos	piel	constricción
	coronarios	dilatación (β)
	coronarios	constricción (α)
	musculares	dilatación (β)
	musculares	constricción (α)
Corazón	frecuencia	aumento
	fuerza contractil	aumento
Hígado	glucosa	liberación
Intestino	peristaltismo	aumento
Esfínteres intestinales	ton	aumento
Pulmón	bronquios	dilatación
Ojo	pupila	dilatación

TABLA 4. IV ORIGEN Y ACCION DE ALGUNAS HORMONAS ESTEROIDES

Organo secretor	Hormona	Organo blanco	Efecto principal
Corteza suprarrenal	aldosterona	riñón	+ reabsorción Na+
	cortisol	hígado	+ gluconeogénesis
		células	- utilización glucosa
			- síntesis Pr
Ovarios	progeste-rona	útero	cambios secretorios
	β - estradiol	órganos sexuales	desarrollo
Testículos	testoste-rona	órganos sexuales	desarrollo
Placenta	progeste-rona	útero	- contracción
	estrógenos	útero mamas	crecimiento desarrollo

estimulación de los receptores β determina una disminución de la concentración de AMPc y la estimulación de los receptores β , un aumento de la concentración intracelular de este nucleótido. Hay numerosas excepciones a esta regla, de modo que esto debe tomarse sólo como idea orientadora y no como norma fija.

¿Qué es y cómo actúa una hormona esteroide?

Se llaman HORMONAS ESTEROIDES a todas las hormonas derivada del perhidropentanofenantreno, un hidrocarburo tetracíclico. Son segregadas por la corteza suprarrenal y por las glándulas sexuales (ovario y testículo). La Tabla 4.IV resume las principales hormonas esteroides, su origen y función.

La ALDOSTERONA, por ejemplo, es una hormona de origen suprarrenal y cuya función principal es, actuado sobre las células del túbulo distal del riñón, aumentar el flujo de Na^+ desde la luz tubular hacia la sangre. Entre el flujo de Na^+ y la concentración de aldosterona en plasma hay una relación sigmoidea, (usando una escala logarítmica en el eje Y) indica la presencia de **receptores** y la formación de **complejos hormona-receptor**. Lo llamativo y que diferencia a esta hormona (a todas la de su grupo), de las hormonas polipeptídicas, es el tiempo que pasa entre que se coloca la hormona en el medio y empieza a aparecer la respuesta. Aun en tejidos aislados, hay que esperar de 45 a 60 minutos para ver un resultado.

Las hormonas esteroides son liposolubles y atraviesan con facilidad la membrana celular. Utilizando hormonas marcadas con isótopos radiactivos se encontró que se fijan a RECEPTORES CITOPLASMATICOS, que son proteínas específicas. (Fig. 4.22) El complejo hormona-receptor migra ahora hacia el núcleo de la célula, donde se fijan a la cromatina. El siguiente paso sería, aparentemente, una supresión de la inhibición de la síntesis de ARN - mensajero. Aunque hay otras teorías acerca de esto, lo cierto es que los ribosomas reciben la "orden" de comenzar a sintetizar un proteína específica. Será la aparición de esta proteína la que determine, en última instancia, el comienzo del efecto hormonal.

La **hormona tiroidea**, en especial la T3, y quizás otras hormonas, tienen sus receptores en el mismo núcleo, uniéndose de manera similar a como lo hacen las hormonas esteroides.

La secuencia hormona \rightarrow receptor \rightarrow síntesis es la que permite explicar dos característica notables de las hormonas esteroides y la

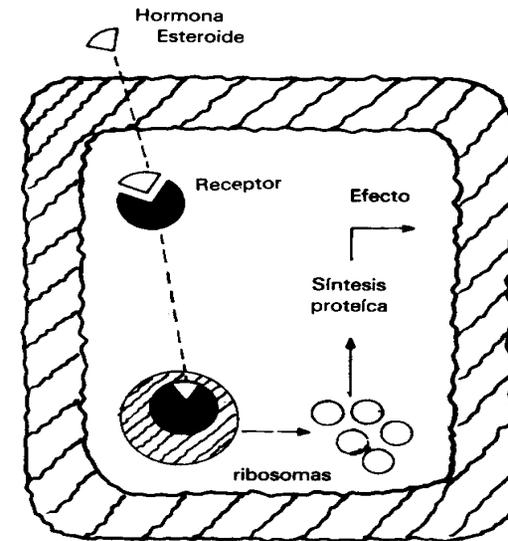


FIG. 4.22 LAS HORMONAS ESTEROIDES ATRAVIESAN LA MEMBRANA CELULAR Y ACTUAN SOBRE RECEPTORES CITOPLASMATICOS. EL EFECTO HORMONAL OCURRE DESPUES DE QUE LOS RIBOSOMAS FORMAN LAS PROTEINAS ESPECIFICAS



hormona tiroidea: el tiempo que necesitan para empezar a actuar y que su efecto continúa por algún tiempo luego que la hormona ha desaparecido del medio.

FIN DE LA PARTE 2 DEL CAPITULO 4. CONTINUA PARTE 3

Capítulo 4 PARTE 3/3

PROBLEMAS Y PRUEBA DE AUTOEVALUACION

a) De acuerdo a lo que acabamos de ver sobre la corriente de cortocircuito (I_{ccc}), ésta puede servir para medir el flujo neto de un ion siempre y cuando se demuestre que hay una coincidencia entre la I_{ccc} y el J_{neto} , medido éste con radioisótopos. Pero, las unidades de uno y otra son diferentes. Así, en un determinado experimento, midiendo el influjo y el eflujo de Na^+ y I_{ccc} se encontró lo siguiente:

$$J_{ei} = 0,12 \frac{\text{nmol}}{\text{s} \cdot \text{cm}^2}$$

$$J_{ie} = 0,8 \frac{\text{nmol}}{\text{s} \cdot \text{cm}^2}$$

$$I_{ccc} = 63 \mu\text{A}/\text{cm}^2$$

La pregunta es: EN ESTE CASO, ¿la I_{ccc} representa, SI o NO, el flujo neto de sodio?

Respuesta: Lo primero que hay que hacer es calcular el flujo neto e igualar las unidades.

$$J_{neto} = J_{ie} - J_{ei} = 0,68 \text{ nmol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$$

y como 1 nmol (nanomol) = 10^{-9} mol

y la constante de Faraday es igual a: $F = 96500 \text{ coulomb/mol}$ de iones monovalentes

$$1 \text{ mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2} \dots\dots\dots 96500 \text{ Coulomb} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$$

INDICE – Parte 3	Pág
PROBLEMAS	1
PRUEBA DE AUTOEVALUACION	3
LAS RANAS EN EL ESTUDIO DE LA FISILOGIA	7
PORQUE LA ADH AUMENTA LA PERMEABILIDAD AL AGUA	8
RESULTADOS	9
LECTURAS RECOMENDADAS	10

$$6,8 \cdot 10^{-10} \text{ mol}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2} \cdot x = 6,56 \cdot 10^{-5} \text{ Coulomb}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$$

$$x = 6,56 \cdot 10^{-5} \text{ Ampere}/\text{cm}^2 = 65,6 \mu\text{A}/\text{cm}^2$$

Esto quiere decir que si el flujo neto de Na^+ , medido con radioisótopos, se lo expresara en unidades de corriente, el valor sería de $65,6 \mu\text{A}/\text{cm}^2$. Como se MIDIO una I_{ccc} de $63 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, la coincidencia es muy buena y en este epitelio y usando estas soluciones, la I_{ccc} **sí** es una buena medida del flujo neto de Na^+

B) Un investigador trabaja con la vejiga aislada de sapo, una preparación que transporta activamente Na^+ del lado mucoso al seroso y en la que la I_{ccc} representa el 100 % del flujo neto de este ion. La monta en una cámara de Ussing, coloca soluciones idénticas a ambos lados y mide la I_{ccc} . Luego de un periodo, agrega del lado mucoso, la sustancia amiloride, un bloqueador de la permeabilidad al Na^+ . Los resultados son los siguientes:

Antes del Amiloride: $I_{\text{ccc}} = 125 \mu\text{A}/\text{cm}^2$

Después del Amiloride: $I_{\text{ccc}} = 8 \mu\text{A}/\text{cm}^2$

En base a esos datos calcula que el flujo neto de Na^+ y encuentra que:

J_{neto} de Na^+ ANTES: $\text{nmol}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$

J_{neto} de Na^+ DESPUES: $\text{nmol}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$

(Las respuestas correctas están con los resultados de la Prueba de Autoevaluación)

PRUEBA DE AUTOEVALUACION

1) En un epitelio montado en una cámara de Ussing, con soluciones iguales en el lado 1 y en el 2, "cortocircuitada" de modo que DV sea cero, usted pensaría que hay transporte activo de Na⁺ si (señale la correcta)

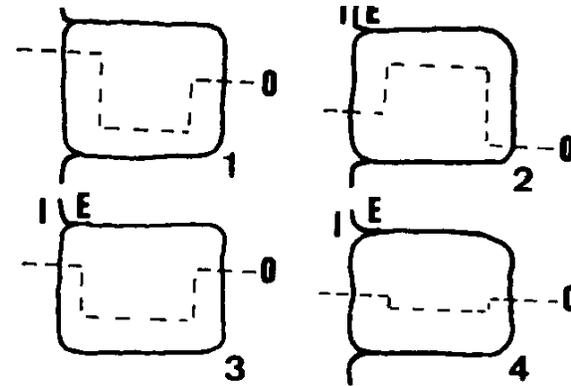
- a) $J_{12} = J_{21}$ b) $J_{12} \neq J_{21}$
 c) $I_{ccc} > J_{neto}$ d) $I_{ccc} < J_{neto}$

2) El modelo para el transporte de Na⁺ en epitelios, derivado de los experimentos con piel de rana, tiene las siguientes características (ME: membrana externa; MI: membrana interna)

	Ubicación bombas	Permeabilidad al sodio	Potencial IC	Entrada de Na⁺ a la célula	Salida de Na⁺ de la célula
a)	MI	$P_i < P_e$	(+)	pasiva	activa
b)	ME	$P_i > P_e$	(-)	activa	pasiva
c)	uniforme	$P_i = P_e$	(-)	pasiva	activa
d)	MI	$P_i < P_e$	(-)	pasiva	activa
e)	Mi	$P_i < P_e$	0	pasiva	activa

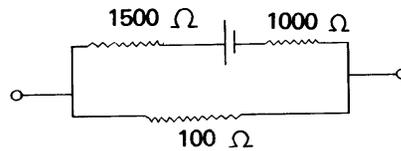
3) De los diagramas siguientes, señale cuál es el que correspondería al perfil de potencial de una célula epitelial de un epitelio cerrado y cuál al de uno abierto.

	CERRADO	ABIERTO
a)	1	2
b)	1	3
c)	2	4
d)	2	3
e)	3	4



4) El siguiente es un circuito equivalente de un epitelio. En él, la resistencia total R_t será, en ohm.cm^2 , de:

- a) 2500
- b) 2600
- c) 0,01
- d) 104
- e) 96



5) En un epitelio se mide una I_{ccc} de $120 \mu\text{A/cm}^2$. Eso equivaldría a un flujo neto de iones monovalentes, expresado en $\text{nmol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$, de:

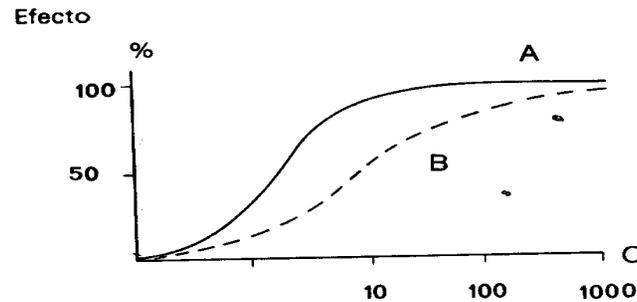
- a) 8,04
- b) 80
- c) 1,24
- d) 12,4
- e) 1240

6) En la pregunta anterior, el investigador, acostumbrado a la nomenclatura clásica, quiere expresar el resultado en $\mu\text{Eq. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ (microequivalentes por hora y por centímetro cuadrado). El resultado correcto será:

- a) 2,24
- b) 4,46
- c) 4464
- d) 2240
- e) 224

7) La siguiente figura muestra dos curvas dosis-respuesta, una con la droga A y otra con la droga B, actuando sobre el mismo órgano. De allí se puede calcular que la afinidad de A es, con respecto a la de B:

- a) 2 veces mayor
- b) 10 veces menor
- c) igual
- d) 10 veces mayor
- e) 100 veces menor



8) El AMPc actúa como segundo mensajero, como parte del siguiente ciclo (señale la secuencia correcta)

- a) $A \rightarrow R \rightarrow \text{AMPc} \rightarrow \text{adenilciclase} \rightarrow \text{ATP} \rightarrow 5'\text{AMP}$
↑
fosfodiesterasa
- b) $A \rightarrow R \rightarrow \text{adenilciclase} \rightarrow \text{AMPc} \rightarrow \text{ATP} \rightarrow 5'\text{AMP}$
↑
fosfodiesterasa
- c) $A \rightarrow R \rightarrow \text{adenilciclase} \rightarrow \text{ATP} \rightarrow \text{AMPc} \rightarrow 5'\text{AMP}$
↑
fosfodiesterasa
- d) $A \rightarrow R \rightarrow \text{ATP} \rightarrow \text{adenilciclase} \rightarrow \text{AMPc} \rightarrow 5'\text{AMP}$
↑
fosfodiesterasa
- e) $A \rightarrow R \rightarrow \text{AMPc} \rightarrow \text{adenilciclase} \rightarrow \text{ATP} \rightarrow 5'\text{AMP}$
↑
fosfodiesterasa

21

9) La inyección de TEOFILINA (un inhibidor de la fosfodiesterasa) puede ser beneficiosa en un asmático ya que (señale la explicación correcta)

- a) disminuye la concentración intracelular de AMPc, como lo hace la adrenalina, dilatando los bronquios.
- b) aumenta la concentración intracelular de ATP, que aumenta el transporte de Na⁺
- c) activa la adenilciclasa, como lo hace la adrenalina, aumentando la concentración de AMPc, que dilata los bronquios
- d) inhibe la adenilciclasa, por lo que disminuye la concentración intracelular de AMPc, que dilata los bronquios
- e) aumenta la concentración intracelular de AMPc, como lo hace la adrenalina, dilatando los bronquios.

10) Aunque hay excepciones, la mayoría de hormonas polipeptídicas (P) y esteroides (E) se distinguen por tener modos y sitios de acción diferentes. En el cuadro siguiente, seleccione la línea que contiene todas las opciones correctas.

	Permeabilidad en la membrana	Receptor	Efecto mediado por	Tiempo de latencia
a)	P alta E baja	Intracelular superficie	síntesis Pr AMPc	sí no
b)	P baja E alta	intracelular superficie	AMPc síntesis Pr	no sí
c)	P baja E alta	superficie intracelular	síntesis Pr AMPc	sí no
d)	P baja P alta	superficie intracelular	AMPc síntesis Pr	no sí
e)	P alta P baja	superficie intracelular	AMPc síntesis Pr	no sí

LAS RANAS EN EL ESTUDIO DE LA FISIOLOGIA

Los estudiantes de Medicine de esta época están muy acostumbrados recibir su enseñanza a través de modelos anatómicos de plástico, información por cintas de video e Internet o a estudiar, en el papel, complejos sistemas moleculares y están poco habituados a realizar o, simplemente analizar, experimentos en los que hay un "animal de experimentación" de por medio. Quizás por eso a muchos les sorprenda que los estudios sobre epitelios se hagan con piel de rana, vejiga de sapo, intestino de conejo, túbulos de rata, etcétera y no llegan a comprender que los fisiólogos que trabajan en este campo no están en realidad, interesados en la rata, el sapo o el conejo, sino en obtener de los preparados una información que permita construir un modelo. Si este modelo puede o no extenderse a otros animales, incluido el hombre, será un paso posterior. Dentro de esta idea, las ranas y los sapos han tenido un papel fundamental, ya que es un animal fácil de obtener, se reproduce en cantidad, no necesita de cuidados especiales, no come en cautiverio y los experimentos se pueden hacer temperatura ambiente, pues son poiquilotermos.



Quizás el experimento más popular, usando ranas, sea el de Galvani, en 1791, en el que estimuló los nervios de las patas con corriente eléctrica. Desde entonces, nervios, músculos, estómagos, pieles, vejigas, intestinos, ovarios y muchas otras partes de ranas y sapos han ido a parar a las manos de los investigadores. sin olvidar el más reciente uso de sus oocitos para injertarles canales iónicos o de agua. De ellos se ha obtenido, sin duda una información valiosa y por eso nuestro reconocimiento.

PORQUE LA ADH AUMENTA LA PERMEABILIDAD AL AGUA

El descubrimiento del AMPc como segundo mensajero permitió saber algo más sobre qué pasa dentro de las células blanco de las hormonas polipeptídicas pero, para el caso de la ADH, de ningún modo se podía decir que la ADH aumenta **directamente** la permeabilidad al agua. Independientemente de los pasos intermedios, conocidos por estudios bioquímicos, la gran pregunta fue: ¿dónde y cómo cambia la permeabilidad del epitelio? Primero se supo que el cambio ocurría en la membrana apical, pero sólo en 1974 se pudo pasar de la descripción de un fenómeno a una hipótesis. J. Chevallier, J. Bourget y J. S. Hugon (Cell Tiss. Res. 152: 129-140) encontraron que, por acción de la ADH, dentro de la membrana apical aparecían lo que se llamaron "*agregados de partículas intramembrana*" ¿Cómo es eso que dentro de la membrana? La técnica de criofractura permite separar las dos hojas de la bicapa que conforman la membrana celular. Vistas al microscopio electrónico, en ausencia de hormona hay partículas, granitos, distribuidas por toda la superficie. En presencia de ADH, las partículas se agrupan, formando agregados. Lo decisivo es que, retirando la hormona, los agregados desaparecen. Hay una buena correlación entre la superficie ocupada por los agregados y el cambio de permeabilidad al agua. Más tarde se identificó a los agregados como proteínas - canales de agua. Así se los llamó WCH-DC (water channel-collecting duct), para formar parte más tarde de la familia de las **aquoporinas** (ver Cap. 6). Ya no son "granitos" sino verdaderas proteínas-canales de agua sensibles a la ADH. ¿Dónde estaban los canales antes de la ADH? La idea es que las proteínas-canales estarían ya preformados en el citoplasma de las células sensibles a la ADH, y que el ADH, el AMPc y otras sustancias determinarían que los canales viajen hacia la membrana apical y se coloquen en ella, usando como sistema de guía a los microtúbulos y microfilamentos. Este sistema permitiría poner y sacar los canales rápida y repetidamente de la membrana, por lo que J. B. Wade propuso designar a este sistema como de "*shuttle*" o transbordador, por su similitud con la nave espacial.

RESULTADOS

PROBLEMA 1 B) Antes: 1,29; Después: 0,062

PRUEBA DE AUTOEVALUACION

- | | |
|------|-------|
| 1) b | 6) b |
| 2) d | 7) d |
| 3) b | 8) c |
| 4) e | 9) e |
| 5) c | 10) d |

LECTURAS RECOMENDADAS

- Fisiología Humana
P. Meyer
Salvat Editores, S.A., Barcelona, 1985
- Bioquímica
A. H. Lehninger
- Endocrinología Molecular
Coord.: R. S. Calandra y A. F. de Nicola
El Ateneo, Buenos Aires, 1980

FIN DEL CAPITULO 4

Capítulo 5 PARTE 1/2

5.1 EL EPITELIO DEL TUBO DIGESTIVO: UN AREA DE ABSORCION Y UN LIMITE DEL COMPARTIMIENTO CORPORAL.

Todo la superficie interna del tubo digestivo está cubierta por epitelios de revestimiento que, muy diferentes unos de otros, poseen células con funciones ABSORTIVAS y células con funciones SECRETORAS. Por encima de cualquier otra propiedad, el epitelio digestivo actúa como BARRERA, impidiendo que el contenido del tracto digestivo se MEZCLE con el extracelular. Los mecanismos de absorción determinarán la aparición de flujos netos, desde la luz intestinal a la sangre, de ALGUNAS de las sustancias que, a diario, comemos. Antes de ir más allá, debemos responder una pregunta elemental: ¿POR QUE COME UN HOMBRE?

Es fácil responder a esa pregunta diciendo que, siendo el hombre un organismo HETEROTROFO, debe obtener sus NUTRIENTES de otros animales y plantas. Hay que entender, sin embargo, que el hombre COME por la boca, pero lo que ingiere sólo será ALIMENTO si lo que se tragó se incorpora a su compartimiento corporal a través del epitelio intestinal y allí cumple alguna de las siguientes funciones:

- a) ser una fuente de energía
- b) ser utilizado para el crecimiento o reparación de los tejidos
- c) ser necesario para la conservación de las funciones corporales

Esta definición estaría de acuerdo con lo que el diccionario llama la acepción "figurada" de la palabra alimento: **"lo que sirve para mantener la existencia de una cosa"**. Así, el agua y las vitaminas son necesarios para la conservación de las funciones corporales y podrían ser ubicados como alimentos. Sin embargo, tradicionalmente se llama alimentos a las sustancias que proveen energía y, claro, "el agua no alimenta ni engorda" y tampoco lo hacen las vitaminas. ¿Quién provee energía? En el hombre, los **carbohidratos**, las **grasas** y las **proteínas**. Pero, y para citar un ejemplo, las grasas que comemos no sólo aportan calorías sino que también se necesitan para la síntesis de algunas hormonas, de modo que son sustancias con la función a) y también la función c)

INDICE	Pág
5.1 EL EPITELIO DEL TUBO DIGESTIVO: UN AREA DE ABSORCION Y UN LIMITE DEL COMPARTIMIENTO CORPORAL	1
5.2 ¿QUÉ COME EL HOMBRE?	2
5.3 FUNCIONES DEL TUBO DIGESTIVO	
5.4 MODELOS PARA LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE EN EL INTESTINO DELGADO	3
5.4 MODELOS PARA LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE EN EL INTESTINO DELGADO	5
5.5 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE SODIO	7
5.6 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE AGUA	8
5.7 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE GLUCOSA	10
5.8 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE GALACTOSA	11
5.9 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE FRUCTOSA	12
5.10 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE AMINOACIDOS	12
5.11 MODELO PARA LA ABSEORCION DE ACIDOS GRASOS	14
5.12 REABSORCION DE AGUA Y SALES EN EL INTESTINO GRUESO Y LA FORMACION DE LAS HECES	17

Obviaremos este problema de definiciones diciendo que el hombre mantiene su existencia incorporando, a través de su tracto digestivo:

- Agua
- Sustancias minerales
- Carbohidratos
- Grasas
- Proteínas
- Vitaminas

5.2 ¿QUE COME UN HOMBRE?

Pero, esto lo sabemos todos, el hombre no come carbohidratos, proteínas o grasas. Come carne, arroz, pan, huevos, leche, lechuga, tomates, naranjas, etc., etc. Es sencillo decir que un trozo de carne de pollo es una FUENTE de proteínas, pero en realidad es sólo un trozo de músculo esquelético, con su colágeno, su grasa, sus venas, nervios y arterias y donde las proteínas contráctiles están más o menos desnaturalizadas por el proceso de cocción. Será función del APARATO DIGESTIVO transformar este tejido en compuestos que puedan ser incorporados.

- ¿Cuáles son los compuestos que pueden ser incorporados?

En la dieta habitual del hombre hay 4 tipos principales de CARBOHIDRATOS: la SACAROSA, un disacárido presente en el azúcar de caña, la LACTOSA, un disacárido de la leche, el ALMIDON, un polisacárido presente en todos los granos, tubérculos y raíces y la CELULOSA, el polisacárido que forma las paredes de las células vegetales.

Sólo se ABSORBEN los carbohidratos que llegan al intestino como MONOSACARIDOS, en especial GLUCOSA, GALACTOSA y FRUCTOSA. De su transformación a partir de los compuestos que están en las comidas deben encargarse las **enzimas digestivas** (Fig. 5.1). No hay, en el aparato digestivo del hombre, ninguna enzima que transforme la celulosa en algún monosacárido absorbible, por lo que aparecerá, sin modificación, en las materias fecales. Es la llamada FIBRA de los granos.

El 60 % de los monosacáridos que se absorben, siempre hablando de una dieta mixta, está formado por glucosa, por lo que es habitual

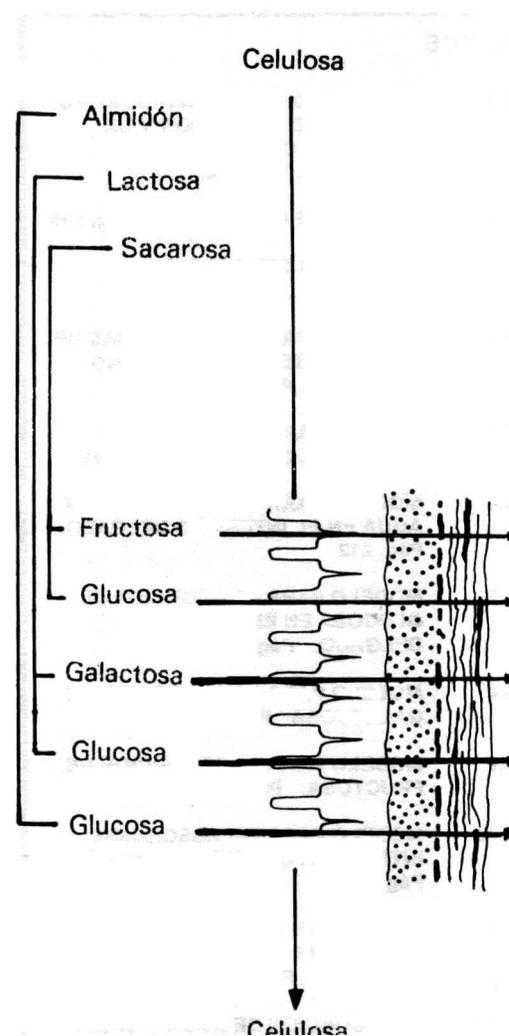


FIG. 5.1 LOS CARBOHIDRATOS (ALMIDON, LACTOSA, SACAROSA) DE LA DIETA SE ABSORBEN EN EL INTESTINO DELGADO COMO MONOSACARIDOS. LA CELULOSA (FIBRA) NO SE ABSORBE PORQUE EL HOMBRE NO TIENE NINGUN SISTEMA QUE LA DIGIERA

hablar de su absorción como sinónimo de la absorción de carbohidratos. Hay también absorción intestinal de otras sustancias relacionadas, como el ACIDO LACTICO y el ALCOHOL, pero su importancia nutricional es mínima, en comparación con la de los carbohidratos como tales.

Las GRASAS de la dieta están formados por TRIGLICERIDOS o **grasas neutras**, formados por 3 moléculas de ácidos grasos y 1 de glicerol y lo habitual es encontrarlas formando grandes glóbulos, También hay, en menor proporción, **colesterol** y **fosfolípidos**. Están presentes en todas las comidas, ya sean de origen animal o vegetal.

Las grasas se absorben como ACIDOS GRASOS, por lo que se requiere que el sistema digestivo primero las EMULSIONE (divida en gotas más pequeñas) para que sean luego hidrolizadas por las enzimas (Fig. 5.2)

Las PROTEINAS de los alimentos son largas cadenas de AMINOACIDOS y provienen de las carnes, la leche, los huevos y los vegetales. La absorción es de aminoácidos, por lo que es necesario un proceso previo de hidrólisis. Para las carnes, es también necesaria la ruptura de la cubierta colágena.

5.3 FUNCIONES DEL APARATO DIGESTIVO

El aparato digestivo, como se comprende, tiene una sola y única función: **absorber**, con la mayor eficiencia posible, las sustancias necesarias para la nutrición. Absorber quiere decir aquí ESTABLECER UN FLUJO NETO DESDE LA LUZ INTESTINAL A LA SANGRE. Para ello, a nivel del epitelio intestinal, se han desarrollado una serie de mecanismos específicos encargados de transportar, a través de los epitelios, el agua, el Na^+ , el Cl^- , el K^+ , el Ca^{2+} , las monosacáridos, los ácidos grasos, los aminoácidos, las vitaminas y todos los otros elementos necesarios para la vida.

Para poder cumplir con este "**fin último**", la absorción, el aparato digestivo debe tener:

- Secreción
- Motilidad
- Regulación de la motilidad y la secreción

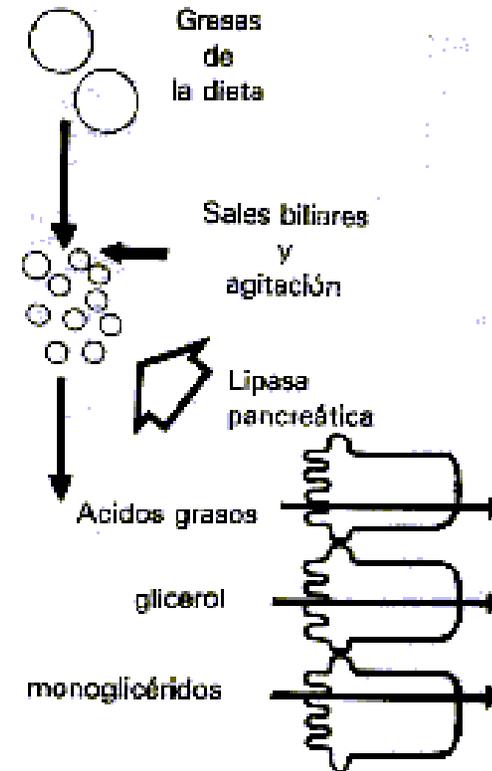


FIG. 5.2 LAS GRASAS DE LOS ALIMENTOS ESTAN FORMADAS, EN SU MAYORIA, POR TRIGLICERIDOS, QUE SON EMULSIONADOS CON LA AYUDA DE LAS SALES BILIARES E HIDROLIZADOS EN EL INTESTINO POR LAS LIPASAS

- **SECRECION**, que le permitirá poner en la luz intestinal las sustancias que se encargan de la transformación de los alimentos en sustancias absorbibles y crear el medio líquido donde esas transformaciones puedan llevarse a cabo.

Las características de estas secreciones fueron detalladas en la Tabla 3.1 y aparecen nuevamente resumidas en la Tabla 5.1. Nótese que, por la concentración de Na^+ , la única secreción hipotónica es la saliva, siendo todas las demás aproximadamente isotónicas con el plasma. Si sumamos el volumen de secreción salival con la del estómago, la pancreática, la biliar y la del propio intestino, nos encontraremos que un sujeto sano secreta, hacia la luz del tubo digestivo, más de 7 litros de líquido por día. Si a eso sumamos el agua que bebe por día y el agua de los alimentos, podemos fácilmente ver que al intestino delgado están **entrando** más de 9 litros de agua por día. Para que el sujeto mantenga su balance de agua y sales deberá, entonces, no sólo absorber el agua de bebida y de los alimentos, sino también lo producido por sus jugos digestivos. Un enfermo con DIARREA puede morir deshidratado por el agua que deja de absorber y de eso, el agua que ingiere es apenas una parte

TABLA 5.1 COMPOSICION DE DRENAJES GASTROINTESTINALES Y LAS SOLUCIONES DE REEMPLAZO

ORIGEN	mEq/L				mL/día		
	Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	pH	Vol	Sol
Saliva	25	20	30	15	7,0	1500	1
Estómago	40-90	5-10	60-130	0	1-4	2500	2
Bilis	120-140	5-15	90-100	15-30	7,4-7,6	500	3
Páncreas o yeyuno	120-140	5-15	60-90	15-30	7,4-7,6	1000	3
Ileon bajo	120-140	5-15	90-100	15-30	7,4-7,6	1250	3

Solución 1: polielectrolítica + glucosada al 5% Solución 2: NaCl 0,85%

Solución 2: NaCl 0,85%

Solución 3: Ringer Lactato (Hartmann)

Tomado de Berk, JL y col. Handbook of Critical Care, Little, Brown & Co., Boston, 1976

¿Dónde se produce la absorción de ese volumen? El flujo de volumen a través de la válvula íleo-cecal, lo que **sale** del intestino delgado, es de unos 1,5 a 2 litros por día, de donde se puede calcular que si al yeyuno entraron 9 litros y salieron 1,5 a 2, se ha producido una **reabsorción** en el intestino delgado de 7-7,5 litros por día, aproximadamente el 75% del volumen que entró. El volumen normal de las heces es de unos 200 mL, lo que indica una reabsorción de agua, en el intestino grueso, de un porcentaje un poco más elevado: cerca del 90% del líquido que se le ofrece. Pese a ser el intestino grueso porcentualmente más eficiente, el intestino delgado, en VOLUMEN, absorbe mucho más (Fig. 5.3).

- **MOTILIDAD**, que le permitir transportar, a lo largo de todos el tubo digestivo, a los alimentos y sus productos de transformación. Eso permitirá mezclarlos con los jugos digestivos y exponerlos a las uperficies absortivas. La motilidad también determinará la expulsión de las heces.

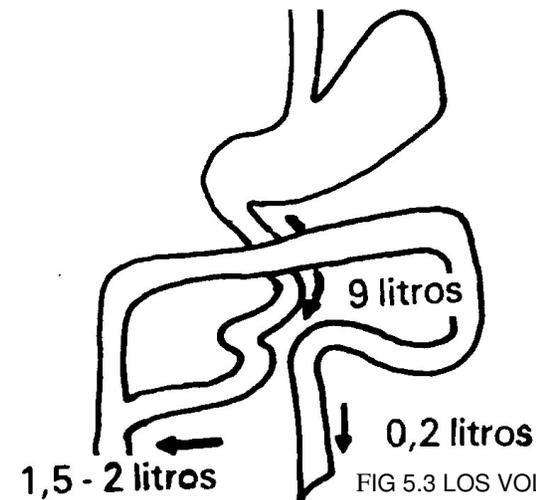


FIG 5.3 LOS VOLUMENES DE LA SALIVA, DE LAS SECRECIONES DEL ESTOMAGO, BILIAR, INYESTINAL, PANCREATICA E INTESTINAL SUMAN 9 L, DE LOS CUALES LLEGAN 1,5-2 AL CIEGO Y 0,2 DE AGUA SALEN POR EL RECTO

- **REGULACION DE LA MOTILIDAD Y DE LA SECRECION.** Estos procesos se encuentran bajo el control del sistema nervioso y de sustancias hormonales.

5.4 MODELOS PARA LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE EN EL INTESTINO DELGADO

Los mecanismos por los cuales las distintas sustancias son absorbidas no son otros que los ya descritos en el Cap. 2 como DIFUSION, OSMOSIS, TRANSPORTE ACTIVO, etc. y los analizados, en el Cap. 4 al hablar de transporte en epitelios. Ahora hay que ponerlos a funcionar en un epitelio: el intestinal.

- **Características anatómicas de la superficie absorbiva del intestino delgado.**

Si bien la mayor parte de la absorción de sustancias en el tubo digestivo ocurre a nivel del INTESTINO DELGADO, éste no tiene, ni funcional ni anatómicamente, una estructura uniforme y se lo suele dividir en 3 porciones, desde el píloro a la válvula ileocecal: DUODENO, YEYUNO e ILEON. Es fácil precisar los límites del duodeno, pero no hay ninguna indicación clara, viéndolo desde el exterior, de la separación entre yeyuno y el íleon. Ahora sí, desde el interior, por la presencia de PLIEGUES Y VELLÓSIDADES (Fig. 5.4), que alcanzan su máximo a nivel del yeyuno, la distinción es posible. Estas estructuras aumentan unas 30 veces la superficie de intercambio del intestino. Estos vellos intestinales están tapizados por las CELULAS ABSORTIVAS que presentan varias caras o superficies diferentes, las cuales se las designan como:

a) **MEMBRANA APICAL**, que mira hacia la luz intestinal, y que presenta MICROVELLOS. Estos determinan que la superficie de intercambio aumente aún más, hasta hacer una total de 20 a 40 m². Corresponde a la **cara mucosa** del epitelio.

b) **MEMBRANA BASAL**, que mira hacia el espacio intestinal y los capilares sanguíneos y linfáticos. Corresponde a la **cara serosa** del epitelio.

c) **MEMBRANA LATERAL**, que mira hacia el espacio intercelular. Las características funcionales de la membrana basal y la membrana lateral son muy similares, por lo que se puede hablar de una MEMBRANA BASOLATERAL.

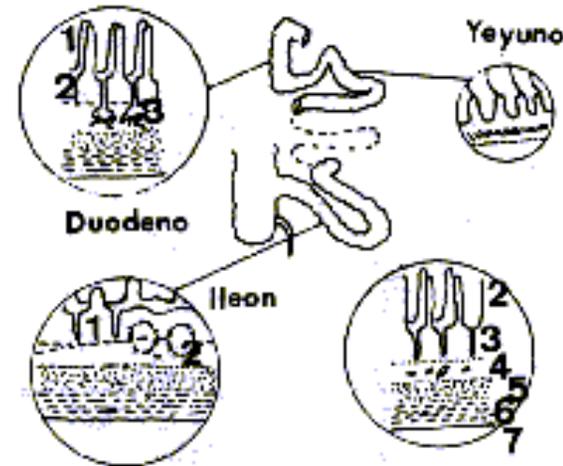


FIG 5.4 LAS DISTINTAS PORCIONES DEL INTESTINO DELGADO. **Duodeno:** 1) VELLÓSIDADES; 2) CRIPTAS; 3) GLÁNDULAS DUODENALES. **Yeyuno:** 1) PLIEGES CIRCULARES; 2) VELLÓSIDADES LARGAS; 3) GLÁNDULAS INTESTINALES; 4) SUBMUCOSA; 5) PLEXO SUBMUCOSO; 6) PLEXO MESENTERICO; 7) SEROSA. **Íleon:** 1) VELLÓS CORTOS; 2) NODULOS LINFÁTICOS. (Redibujado de Passmore R y Robson JS. "A Companion of Medical Studies", Blackwell Sc. Ed. 2da. Edición. Londres, 1976)

Las células absortivas intestinales están adheridas unas con otras a nivel de su borde apical por medio de COMPLEJOS DE UNION del tipo conocido como UNIONES ESTRECHAS (*tight junction*) o ZONULA OCCLUDES (ver Cap. 4). En base a esas características, se puede hacer un esquema del epitelio del intestino delgado como el que muestra la Fig. 5.5.

- Características biofísicas del epitelio del intestino delgado

Si bien las características de este epitelio varían con las zonas del intestino y con la sustancia que, en ese momento, se esté absorbiendo, se puede dar una descripción general diciendo:

- a) es un epitelio con **baja resistencia eléctrica**, del orden de los 100 ohm. cm²
- b) tiene **alta permeabilidad al agua**, no pudiendo mantener gradientes osmóticos de importancia
- c) hay una **baja diferencia de potencial eléctrico** entre su cara serosa y mucosa, no siendo mayor, por lo general, a los 5 mV.

Por lo tanto, puede ser definido, como ya vimos en el Cap. 4, como un **epitelio abierto**, preparado para la absorción ISOTONICA de grandes volúmenes.

Con ese epitelio, ¿qué pasa, por ejemplo, si bebemos un volumen grande de agua? El agua bebida se mezclará con los jugos digestivos y como estos, en su mayoría, son isotónicos, la solución contenida en la luz intestinal se hará hipotónica. Al ser el intestino muy permeable al agua, habrá un pasaje de agua desde la luz a la sangre, hasta que el líquido intestinal quede isotónico. Por el contrario, si lo que comemos es sal, el líquido intestinal se hará hipertónico y el flujo osmótico será de sangre a la luz (Fig. 5.6).

Establecida, como primer paso, la isotonía del contenido intestinal con el plasma y el líquido extracelular, vendrán ahora los mecanismos de transporte que llevarán al Na⁺, al agua, a la glucosa, los aminoácidos, a los ácidos grasos y todas las otras sustancias desde la luz a la sangre.

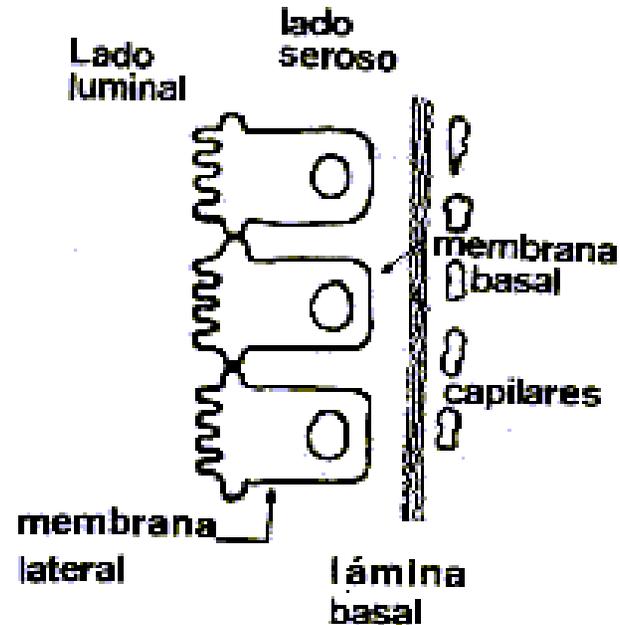


FIG. 5.5 REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL EPITELIO ABSORTIVO DEL INTESTINO FDELGADO

NOMBRES DE LOS MECANISMOS DE TRANSPORTE.

El significado de términos tales como COTRANSPORTE (Cotransport), SYMPORT, TRANSPORTE DE INTERCAMBIO o contratransporte (Exchange transport) ELECTROGENICO (electrogenic), etcetera, se pueden encontrar en la Pág. 19 de esta capítulo

5.5 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE SODIO

Diariamente el intestino absorbe una masa de Na^+ igual al Na^+ la dieta más el Na^+ contenido en las secreciones del tubo digestivo. En las heces, normalmente hay una concentración de Na^+ de unos 10 mEq/L. Como el volumen de AGUA de las heces es de unos 200 mL/día, por allí se eliminarán solamente unos 2 mEq de Na^+ al día. Esto, en promedio, significa un FLUJO de Na^+ , desde la luz a la sangre EN TODO EL INTESTINO, tanto delgado como grueso, de más de 1800 mEq por día, correspondiéndole al delgado la mayor parte de la absorción.

Para explicar COMO esta absorción ocurre, en 1964 Schultz y Zalusky (Journal of General Physiology, 47: 1043-1056) desarrollaron un modelo, que, actualizado en 1977 (American Journal of Physiology, 233: E249-E254) está basado en las siguientes evidencias experimentales:

- El transporte transepitelial de Na^+ es inhibido por ouabaína y esta sustancia determina un aumento de la concentración intracelular Na^+ .
- El interior de las células intestinales tiene una potencial NEGATIVO de alrededor de -40 mV con respecto a la luz intestinal.
- La concentración intracelular de Na^+ es del orden de los 15 mmol/L, aun cuando el medio tanto mucoso como seroso sea mantenido con una concentración de Na^+ de 140 mmol/L.
- La distribución de la ATPasa Na^+ / K^+ dependiente no es homogénea en todo el perímetro de la célula, predominando en la membrana basolateral y estando casi ausente en la cara apical, por lo que se supone que las bombas de Na^+ / K^+ se encuentran localizadas, en su mayor parte, en la membrana basolateral.
- La presencia de GLUCOSA en la cara apical aumenta el flujo transepitelial de Na^+ , de acuerdo a la relación que se muestra en la Fig 5.7. Esto daría pie a dos hipótesis: que la glucosa es necesaria como dador energético del transporte de Na^+ , o que el Na^+ y la glucosa comparten un transportador en la membrana. La primera suposición queda descartada porque la relación entre flujo de Na^+ y glucosa también puede ser obtenida usando 3-O-metil-d-glucosa, una sustancia que no se metaboliza y, claro, no da energía.

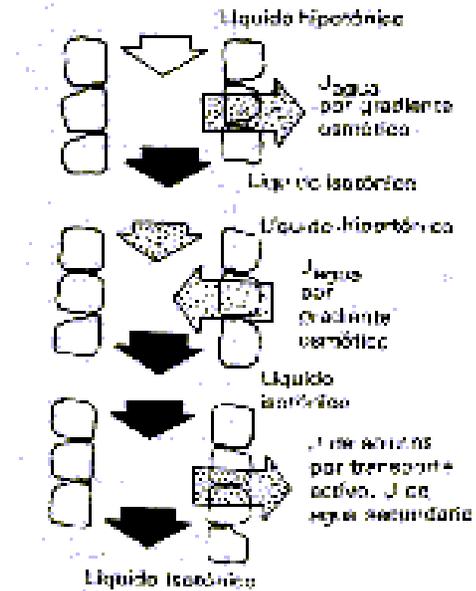


FIG. 5.6 LA PERMEABILIDAD AL AGUA DEL INTESTINO ES ALTA, PERMITIENDO QUE FORME SIEMPRE UN LIQUIDO ISOTONICO

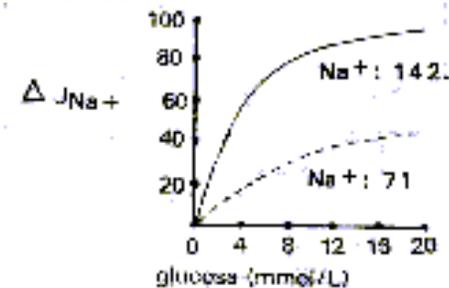


FIG. 5.7 REPRESENTACION DEL FLUJO NETO DE Na^+ (ABSORCION) EN FUNCION DE LA CONCENTRACION DE GLUCOSA EN LA LUZ INTESTINAL: CON 142 mmol/L DE Na^+ , LA ABSORCION ES MAXIMA POR ENCIMA DE 15-20 mmol/L DE GLUCOSA.. LA ABSORCION NO LLEGA AL 50% CON 71 mmol/L de Na^+ , PERO EN AMBOS CASOS LA PRESENCIA DE GLUCOSA FAVORECE LA ABSORCION DE GLUCOSA

Con estas evidencias, el MODELO sería el que se muestra en la Fig 5.8. El Na^+ entraría desde la luz intestinal, a través de la membrana apical, por un mecanismo de DIFUSION FACILITADA, usando un transportador común con la glucosa. La fuerza impulsora sería el GRADIENTE ELECTROQUIMICO para el Na^+ , determinado por el gradiente de concentración y el potencial eléctrico. La salida del Na^+ de la célula, por el contrario, sería un MECANISMO ACTIVO, que "bombearía" sodio hacia la sangre a través de la membrana basolateral.

5.6 MODELO PARA LA ABSORCION DE AGUA EN EL INTESTINO DELGADO.

Como ya vimos, en condiciones normales, el intestino delgado reabsorbe más de 7 litros de agua por día. La alta permeabilidad al agua del epitelio intestinal permitiría explicar, sin mayores problemas, la reabsorción de agua cuando el fluido de la luz intestinal es **hipotónico**. Esta es una condición posible, pero lo habitual es que el fluido sea **isotónico**. En esas condiciones, la idea de un flujo de agua por gradiente osmótico entre las superficies serosa y mucosa, no es, en la mayoría de los casos, aplicable.

Para explicar como se efectúa esta absorción isotónica de agua, 1962 Curran y MacIntosh (Nature, 193: 347-348) desarrollaron un modelo basado en las siguientes evidencias experimentales, obtenidas en su mayoría en preparaciones de intestino aislado:

- Durante la reabsorción isotónica de agua, en el intestino, no se pueden detectar, dentro de los errores de la medida, diferencias de osmolaridad entre las soluciones serosa y mucosa.
- En ausencia de gradiente de concentración, existe una correlación lineal entre el flujo neto transepitelial de Na^+ y el flujo de agua. Esto plantea dos hipótesis: el soluto es transportado activamente y el agua lo sigue o, alternativamente, el agua es transportada activamente y el soluto la sigue.
- Si se reemplaza, sin modificar la osmolaridad, el NaCl de la solución mucosa por manitol (un azúcar no reabsorbible), el flujo de agua cae cero, lo que prueba que el intestino no tiene un mecanismo de transporte de agua independiente del de NaCl .

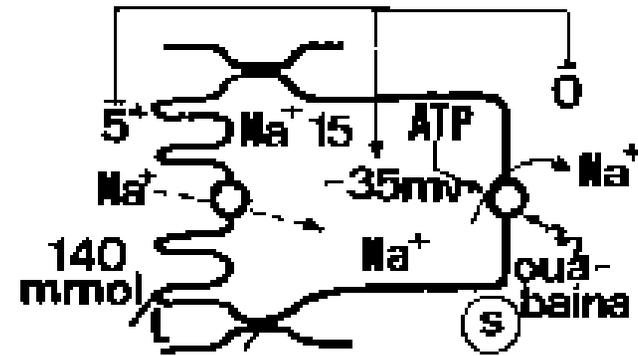


FIG. 5.8 MODELO PARA EXPLICAR LA ABSORCION DE SODIO EN UNA CELULA INTESTINAL. LA ENTRADA DESDE LA LUZ INTESTINAL ES PASIVA Y LA SALIDA HACIA EL LADO SEROSO (S) ES ACTIVA

d) En preparaciones de intestino *in vitro*, el flujo neto de agua de la mucosa a la serosa persiste, dentro de ciertos límites, aun cuando la osmolaridad de la solución mucosa sea mayor que la serosa.

Con estas evidencias, se desarrolló un muy ingenioso modelo construido con un tubo de plástico, con dos membranas en serie, cada una con distintos **coeficientes de reflexión σ** (Cap. 2) y distintos **coeficientes de permeabilidad L_p** , delimitando un compartimiento cerrado, como muestra la Fig. 5.9.

~

La primera membrana, entre los compartimientos A y B es de celofán y es relativamente impermeable al soluto ($\sigma \sim 1$), pero permeable al agua. La segunda, entre los compartimientos B y C, es de vidrio poroso y es MUY permeable al soluto y al agua ($\sigma = 0$). De ese modo:

$$\sigma_{AB} > \sigma_{BC}$$

$$L_p_{AB} < L_p_{BC}$$

Sí ahora se coloca una solución de igual osmolaridad en los tres compartimientos, por supuesto que no ocurrirá nada, no aparecerá ningún flujo NETO. Ahora bien, si en el compartimiento B se agrega una cierta cantidad de soluto, de modo que la solución B sea HIPERTONICA con respecto a A y C, aparecerá un flujo de agua de A hacia B, al mismo tiempo que el soluto de B comienza a difundir hacia C. Como el compartimiento B está cerrado, se puede ver que, al entrar agua desde A, la presión hidrostática P aumenta. Eso determina un FLUJO POR FILTRACION desde B hacia C, a través de la membrana con mayor L_p , por lo que el volumen que sale por el extremo abierto de C aumenta.

¿Qué tiene que ver esto con un epitelio intestinal? La idea es que bastaría que las bombas de Na^+ crearan, **en un ambiente cerrado** (compartimiento B), una zona hiperosmótica para que apareciese un flujo de agua, aun cuando A y B fueran isosmóticos.

La pregunta es: ¿dónde están, en el intestino, ese compartimiento cerrado y las dos membranas de características tan especiales? El candidato elegido fue el espacio lateral ENTRE dos células contiguas. En 1967, Diamond y Bossert (Journal of General Physiology, 50: 2061-2083) propusieron, basándose en el modelo de Curran, su modelo del GRADIENTE SOSTENIDO (**standing-gradient**), que está representado en la Fig. 5.10.

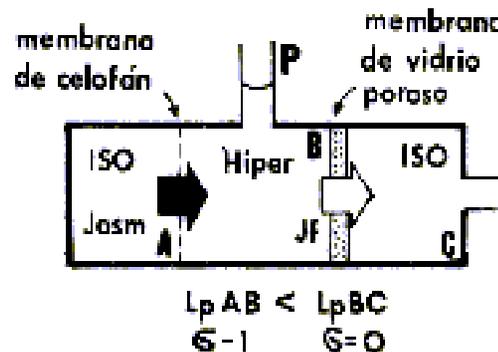


FIG. 5.9 MODELO DE CURRAN Y MACINTOSH PARA EXPLICAR EL FLUJO NETO DE AGUA ENTRE DOS COMPARTIMENTOS (A Y C) QUE TIENE IGUAL OSMOLARIDAD

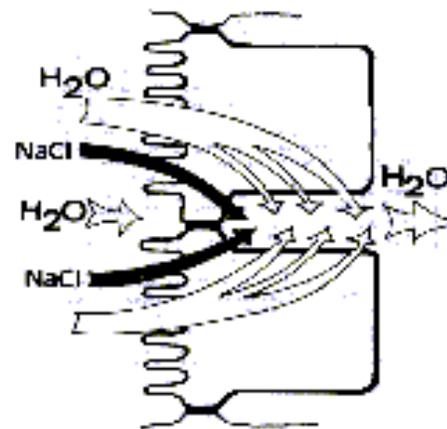


FIG. 5.10 MODELO DE DIAMOND Y BOSSER PARA EXPLICAR LA REABSORCION ISOTONICA DE AGUA. LAS BOMBAS DE Na^+ CREARIAN UNA ZONA HIPEROSMOTICA EN EL ESPACIO INTERCELULAR (EQUIVALDRIA AL COMPARTIMIENTO B DE LA FI. 5.9)

Las bombas de Na^+ llevarían NaCl hacia el interespacio, creando una zona hiperosmótica. La membrana apical y la lateral se comportarían como la membrana A del modelo de Curran, mientras que la "boca" del interespacio, sólo cerrada por la lámina basal del epitelio, se comportaría como la membrana B. El flujo de agua ocurriría a través de la membrana apical, la membrana lateral y también a través de las uniones estrechas, hacia la membrana basal y los capilares.

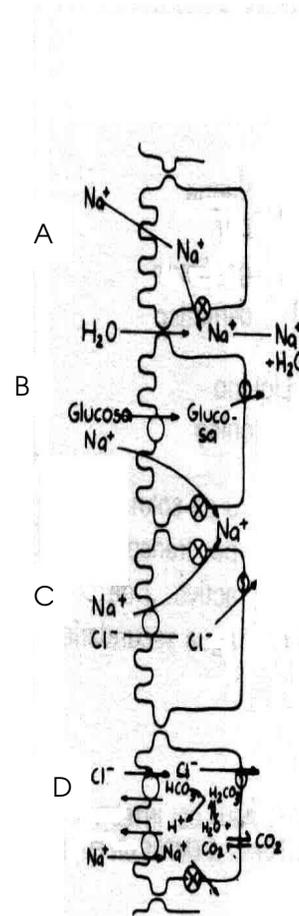
Para que este modelo funcione, conociéndose las dimensiones de interespacio y las permeabilidades de las membranas, fue necesario postular que las bombas de Na^+ no están uniformemente distribuidas lo largo de la membrana lateral, sino que hay más bombas cerca de cara apical. Eso daría un GRADIENTE de osmolaridad, mantenido por las bombas, desde el comienzo del canal hasta el final (standing gradient).

5.7 - MODELO PARA LA ABSORCION DE GLUCOSA EN EL INTESTINO DELGADO

La cantidad de carbohidratos que un individuo ingiere Y ABSORBE por el intestino por día varía con los hábitos alimenticios de la población en que vive y con su nivel económico. Si no incluimos a los esquimales, por ejemplo, que prácticamente no comen carbohidratos, el resto del mundo tiene una dieta en que el 50 al 80% de las **calorías** son aportadas por los glúcidos. Los alimentos ricos en proteínas, como la carne, le leche, los huevos, tienen un costo mayor que el maíz, el trigo, el arroz o las caraoatas, que son ricos en carbohidratos. De ese modo, los sectores más pudientes de una sociedad comen, proporcionalmente, más proteínas.

Si un hombre tiene una dieta que le aporta unos 2500 kcal/día y, suponiendo, el 50 % esta compuesto por carbohidratos, podemos saber que 1250 kcal serán aportados al día por la absorción de GLUCOSA, GALACTOSA Y FRUCTOSA. ¿Cuánto es eso en gramos? Si, aproximadamente, cada gramo de carbohidratos que se metaboliza entrega 4 kcal, $1250/4 = 312,5$ g serán los que se absorben por día, siendo en un 80% glucosa, un 10% de galactosa y otro 10% fructosa. Los jugos intestinales no contienen glucosa en cantidades apreciables, de modo que lo que el intestino "tiene" que absorber (y lo hace en el delgado) es sólo lo que viene con los alimentos.

OTROS MECANISMOS DE TRANSPORTE DE SODIO EN LAS CELULAS INTESTINALES



Redibujado de
Binder, HJ Hospital
Practice, 107: 118,
1984

La absorción de Na^+ por un cotransporte de Na^+ glucosa o de Na^+ y aminoácidos es, sin duda uno de los mecanismos más importantes para el pasaje de Na^+ a través de la pared intestinal. Sin embargo, existen otros mecanismos, como se señalan en los gráficos A, C y D de la figura. En A, la entrada es sólo de Na^+ , un sistema claramente electrogénico. En C, la entrada es de NaCl , un mecanismo neutro (silente). En D se muestra la existencia de mecanismos independientes: por un lado un intercambio de cloruro por bicarbonato y, por el otro, un intercambio de sodio por hidrogenión. Ambos son sistemas o bombas neutras. Por la existencia de este sistema doble de intercambio, si el intercambio de aniones fuere mayor que el de cationes, el contenido intestinal se alcalinizaría. Si, por el contrario, fuera la bomba de cationes la que funcionara a mayor velocidad, la luz intestinal se acidificaría. Un aumento de la concentración de glucosa en la luz intestinal determine una mayor absorción de Na^+ por el mecanismo B, pero también se ha señalado que podría deberse a la existencia de un "FLUJO POR ARRASTRE DE SOLVENTE" (Ver.Cap.2).

El modelo más aceptado para la **absorción intestinal de GLUCOSA** es prácticamente el mismo que se describió como de Schultz y Zalusky para la absorción de Na^+ . Los hechos experimentales son los siguientes:

- La concentración de glucosa en plasma se mantiene en un nivel de 1 g/L durante los periodos de ayuno y aumenta transitoriamente después de una comida con carbohidratos.
- La absorción de glucosa se realiza desde la luz intestinal a la sangre aun en contra de un gradiente de concentración, siguiendo una curva de saturación
- En experimentos *in vitro*, la supresión del Na^+ del medio que baña la cara apical o luminal de las células, evita la absorción de glucosa (en el organismo entero esto no se puede hacer porque TODOS los jugos intestinales contienen Na^+).
- Las sustancias como el dinitrofenol, el iodoacetato y el cianuro (ver Cap. 2) o la falta de oxígeno, que disminuyen el suministro de energía en la célula, inhiben el transporte de glucosa. La ouabaina, que bloquea la ATPasa Na^+/K^+ dependiente, también inhibe el flujo de glucosa.
- La sustancia **floricina** disminuye el flujo neto de glucosa.

En base a esos datos, el modelo desarrollado es el que se muestra en la Fig. 5.11. La glucosa y el Na^+ formarían un **complejo** con un transportador específico, ubicado en la membrana apical. El transportador se "mueve" a favor del gradiente electroquímico del Na^+ , ya que la concentración de Na^+ es menor en el interior celular que en el exterior y el potencial eléctrico es negativo. La glucosa es llevada hacia el interior celular, donde su concentración aumenta. Este mecanismo es llamado de **cotransporte Na^+ - glucosa**. La glucosa sale, por la membrana basolateral, por difusión simple o usando un transportador.

5.8 MODELO PARA LA ABSORCIÓN INTESTINAL DE GALACTOSA

La galactosa se absorbe usando el mismo transportador que la glucosa y, por lo tanto, la entrada de Na^+ a la célula es su fuerza

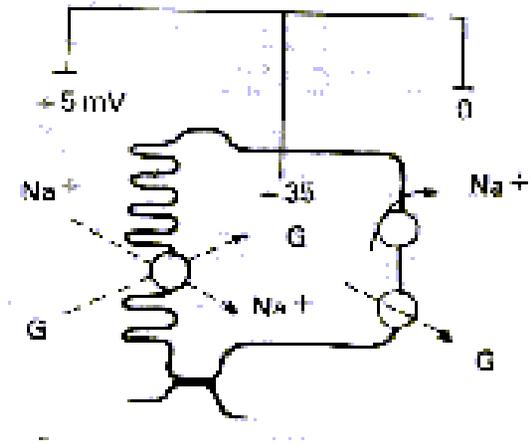
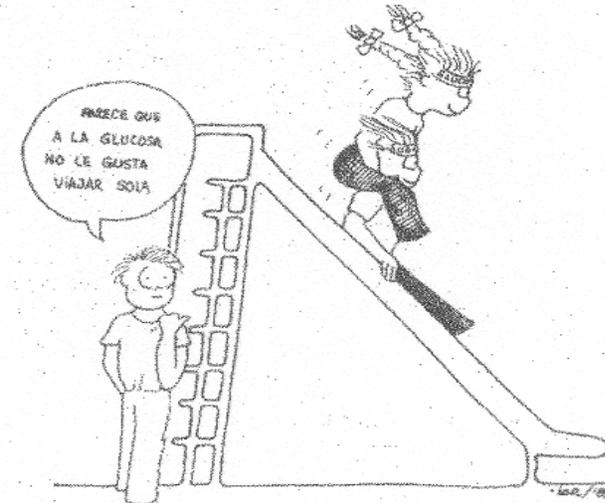


FIG. 5.11 MODELO DE SCHULTZ Y ZALUSKY PARA EXPLICAR LA ABSORCIÓN DE GLUCOSA EN EL INTESTINO. LA GLUCOSA ATRAVIESA LA MEMBRANA APICAL POR COTRANSPORTE CON Na^+ , A FAVOR DE UN GRADIENTE ELECTROQUÍMICO DE Na^+ . LA GLUCOSA SALE DE LA CELULA POR FUERZAS PASIVAS.



impulsora. Al compartir el transportador, la galactosa compite con la glucosa y puede aparecer el fenómeno de INHIBICION COMPETITIVA. Tal es así que, como hicimos en el Cap. 2, la glucosa y la galactosa suelen tomarse como ejemplo para explicar el funcionamiento de los transportadores.

En condiciones normales, la ingestión de galactosa es solo del 10% del total de carbohidratos y la glucosa el 80%, de modo que la interferencia de uno sobre otro es baja. De todos modos, la galactosa que se absorbe es transportada al hígado por la vena porta y allí es transformada en glucosa, así que no hay galactosa en sangre periférica.

5.9 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE FRUCTOSA

No parecen existir mecanismos de transporte activo ni de cotransporte para la fructosa a nivel intestinal, de modo que esta atraviesa el epitelio utilizando su **gradiente de concentración** como fuerza impulsora. Si utiliza o no un carrier es algo todavía discutido, pero lo cierto es que la eficiencia del sistema por el cual se absorbe fructuosa es mucho menor que el de glucosa.

La fructosa absorbida es parcialmente transformada a glucosa en el hígado y el resto circula como tal, pudiendo ser utilizada por las células.

5.10 MODELO PARA LA ABSORCION INTESTINAL DE AMINOACIDOS.

El hombre ingiere diariamente una cierta cantidad de proteínas, proveniente de los tejidos animales y vegetales que come. Sin embargo, es prácticamente nula la cantidad de proteína que, como tal, absorbe. La inmensa mayoría de la proteína ingerida es hidrolizada hasta AMINOACIDOS (AA) y son estos los que pasarán de la luz intestinal a la sangre. Después de una comida rica en proteínas, sin embargo, la concentración de aminoácidos en sangre sube muy ligeramente, ya que los aminoácidos son rápidamente captados por las células de los tejidos. Será allí donde se fabricarán, a partir de los aminoácidos, las proteínas específicas de cada organismo, de cada tejido, de cada célula y de cada estructura celular. La **absorción** de una proteína heteróloga **entera** determinaría la aparición de una reacción inmunológica destinada a destruirla. Sin embargo, durante la vida fetal y durante las primeras

LA FUENTE DE ENERGIA PARA EL TRANSPORTE DE GLUCOSA ACOPLADO AL TRANSPORTE DE Na+ EN CELULAS INTESTINALES

El movimiento de glucosa desde la luz intestinal al interior de las células es un COTRANSPORTE. Por las evidencias experimentales que hemos presentado, sólo podemos decir que ese movimiento es POSIBLE. Sin embargo, para que un modelo funcione, no basta que sea posible, sino que tiene que ser cuantitativamente cierto. Eso quiere decir, en nuestro caso, que la energía relacionada con el Na⁺, ya sea la vinculada a la concentración o la vinculada al potencial o la suma de las dos, debe ser MAYOR, o al menos igual, a la energía que significa crear un gradiente de glucosa. Atención: el que se mueve "barranca abajo" es el Na⁺ y en su "caída" arrastra la glucosa. La pregunta es, simplemente, si el Na⁺ tiene energía suficiente como llevarse a la glucosa y moverla aun en contra de un eventual gradiente de concentración de glucosa. Si, por el contrario, se demostrara que la energía del Na⁺ no es suficiente, no se podría hablar de cotransporte para la glucosa. Usando la ecuación de equilibrio electroquímico, se puede decir que debe cumplirse:

$$RT \ln \frac{G_i}{G_o} < RT \ln \frac{Na_{+o}}{Na_{+i}} - F \Delta V$$

donde G es la concentración de glucosa adentro (i) y afuera de la célula (o), Na⁺ la concentración de sodio, V es el potencial de membrana y el resto de los símbolos son los habituales. El primer término es el POTENCIAL QUIMICO de la glucosa y el segundo término el POTENCIAL ELECTROQUIMICO del Na⁺. Los cálculos indican que la energía del Na⁺ alcanza para crear este gradiente de glucosa, pero solamente si se toma en cuenta los DOS factores: el eléctrico y el químico. Entonces, si la concentración intracelular de Na⁺ aumenta o el potencial intracelular se hace menos negativo (se acerca a cero), el flujo de glucosa o - i disminuye y, obviamente también la absorción intestinal de glucosa.

36 horas después del parto, el intestino puede absorber proteínas, pero lo hace por **pinocitosis**, un mecanismo de absorción que luego desaparece para las proteínas. ¿Cómo es que el recién nacido no hace reacciones de antígeno-anticuerpo? Simplemente porque todavía no ha desarrollado los mecanismos inmunológicos.

En el adulto hay, aparte de la absorción de aminoácidos, pasaje a través de la emabrana luminal de DIPEPTIDOS y TRIPEPETIDOS y sera una **peptidasa** intracelular la que se encargue de llevarlos a AA.

- Cantidad de proteínas en la dieta

Como ya se señaló, la cantidad de proteínas de la dieta está en relación con el hábito alimenticio y con el nivel económico del sujeto. Se considera que un adulto, en una dieta **BALANCEADA** debe ingerir, por día, no menos de 1 g de proteínas por kilo de peso. Así, un hombre de 70 Kg deberá absorber 70 g de proteínas al día y esta cantidad **no puede ser sustituida** por un aporte equivalente, en calorías, de carbohidratos o grasas. Cada gramo de proteínas aporta, como los carbohidratos, 4 kcal, por lo que, en un sujeto que coma esa cantidad, las proteínas aportan 280 kcal por día.

El **MODELO** más aceptado para la absorción intestinal de aminoácidos está basado en los siguientes hechos experimentales:

- a) Los aminoácidos se absorben, en relación con su concentración en la luz intestinal, como la que muestra la Fig. 5.12.
- b) Se requiere de la presencia y la absorción de Na⁺ para que se absorban los aminoácidos.
- c) Cuando se está absorbiendo glucosa o galactosa, la absorción de aminoácidos disminuye.
- d) Hay competencia entre **ciertos** aminoácidos y no la hay entre otros.

En base a esos datos, se piensa que la absorción de aminoácidos se realiza, principalmente, por un proceso similar a la absorción de glucosa, donde el gradiente electroquímico del Na⁺ es la fuerza impulsora que determina la entrada de la molécula a través de la membrana apical. La competencia entre azúcares y aminoácidos hace pensar que existe un transportador que es **común** a ambos

DIARREAS POR DEFICIENCIA EN ALGUNOS DE LOS FACTORES DETERMINANTES DE LA ABSORCION DE CARBOHIDRATOS

En todo niño que, al poco tiempo de nacido, presente una diarrea persistente, con heces voluminosas, de reacción ácida, debe sospecharse la existencia de algún defecto congénito que lleve a la mala absorción de los azúcares. Un ejemplo típico es el de un niño que presenta ruidos hidroaéreos en el abdomen, distensión abdominal y diarrea poco después de tomar leche. Se puede, ante esto, hacer dos determinaciones de glucosa en sangre, una antes y otra un poco después de ingerir una cierta cantidad de lactosa. Si la glucemia no aumenta como es habitual, puede pensarse que el cuadro se debe a la **DEFICIENCIA DE LACTASA**, la enzima intestinal que hidroliza la lactosa, disacárido de la leche, en glucosa y galactosa. La lactosa, no absorbida en este caso, se fermenta en el intestino, produciendo gases y ácido láctico, la que explicaría los síntomas. De no tratarse este cuadro, el niño presentará un cuadro de desnutrición. Su tratamiento es simple: reemplazar la leche por otros productos sin lactosa. Comercialmente existen productos preparados en base a harina de soja que pueden ser dados en reemplazo de la leche. Si estos no están disponibles, bastará dar al niño una dieta **SIN LECHE**. La **DEFICIENCIA DE SACARASA**, la enzima que hidroliza la sacarosa (azúcar de caña) en glucosa y fructosa, da también un cuadro de diarrea y se iagnostica haciéndolo ingerir al niño unos 100 g de azúcar: la lucemia se elevará, en este caso, **MENOS** de 20 mg/dL sobre el nivel basal. Se corrige reduciendo la cantidad de sacarosa de la dieta y aumentando la de glucosa. Otra cuadro de mala absorción está dado por la deficiencia congénita del transportador de glucosa y galactosa en la membrana apical. Aquí la glucemia postprandial no aumenta aun si el niño ingiere glucosa pura. El tratamiento es dietético, indicándolo que coma papillas o purés de frutas, que contienen fructosa. Lo clásico es dar cambures (bananas). Aunque las madres suelen preocuparse por ver que su hijo no recibe leche, estos crecen normalmente con estas dietas, lo que demuestra que la leche es un buen alimento, relativamente económico y fácil de administrar, para no imprescindible

tipos de sustancias, pero, por el punto d), se puede decir que no hay un único transportador para TODOS los aminoácidos.

¿Cuántos sistemas de transporte de aminoácidos y peptidos de hasta 4 AA hay a nivel intestinal? Todo parece indicar que existe en la membrana apical existe un sistema impulsado por el transporte de Na^+ y también por el intercambiador Na^+/H^+ . con una amplia especificidad por los distintos productos de la digestión proteica. En membrana basal se han identificado 5 transportadores, de los cuales 2 son dependientes del movimiento de Na^+ . La demostración de la absorción de algunos aminoácidos aun en ausencia de Na^+ hablaría de difusión facilitada y también el pasaje, muy lento, por difusión simple.

5.11 MODELOS PARA LA ABSORCION DE ACIDOS GRASOS POR EL INTESTINO DELGADO

En la dieta de un hombre adulto hay una proporción de LIPIDOS que varía con los hábitos de cada región. Para los habitantes de Estados Unidos, en un tiempo considerados como los mejor alimentados del planeta, esta proporción podía llegar al 40% del total de calorías, una cantidad doble o triple a la presente en la dieta de muchos países latinoamericanos. Sabiendo que la oxidación de 1 gramo de grasas produce 9 kcal, podemos calcular que, en una dieta de 2500 kcal/día, se estaban ingiriendo 111 g de grasa al día. Actualmente, al encontrarse que existe una marcada relación entre la ingesta de lípidos y la aterosclerosis (Ver la Nota Aparte: GRASAS, COLESTEROL Y ATEROESCLEROSIS), los hábitos alimenticios han comenzado a cambiar y se piensa que un 30% de grasas en la dieta puede ser, si no ideal, al menos aceptable.

La mayor proporción de los lípidos de la dieta está en forma de TRIGLICERIDOS (más correctamente llamados triacilgliceridos), pero también hay FOSFOLIPIDOS, ESTERES DEL COLESTEROL y COLESTEROL. Todos ellos, menos el colesterol, contienen ACIDOS GRASOS, de modo que se puede hablar de la absorción de ácidos grasos como un sinónimo de la absorción de grasas. El colesterol, por su parte, es un lípido esteroide y su metabolismo está estrechamente ligado al de los ácidos grasos, de modo que, dietéticamente, se toman como un conjunto.

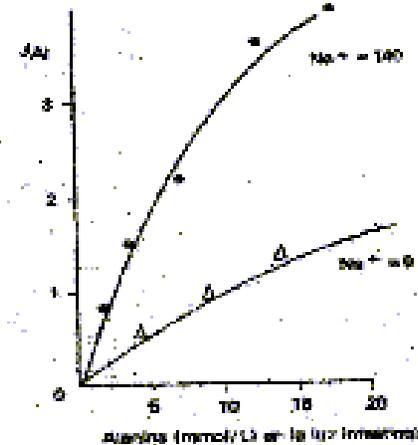


FIG. 5.12 AL AUMENTAR LA CONCENTRACION DE AMINOACIDOS EN LA LUZ INTESTINAL AUMENTA SU ABSORCION (Jal) PERO ES UNA CURVA DE SATURACION (TRANSPORTADORES) Modificado de Curran PF y col. J Gen Physiol 126:2-1286, 1967.

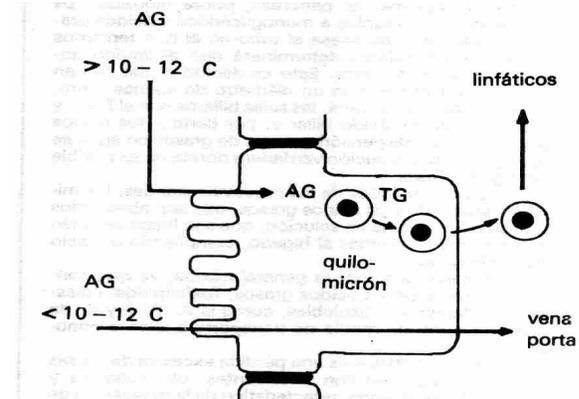


FIG. 5.13 ABSORCION DE ACIDOS GRASOS (AG) EN EL INTESTINO. LOS AG DE CADENA CORTA (MENOS DE 10-12 ATOMOS DE CARBONO) SE ABSORBEN POR DIFUSION SIMPLE Y A LA VENA PORTA. LOS AG DE CADENA MAS LARGA PASAN LA MEMBRANA APICAL POR DIFUSION, PERO SALEN DE LA BASOLATERAL POR EXOCITOSIS, PREVIA FORMACION DE QUILOMICRONES Y PASAN AL SISTEMA LINFATICO

La ABSORCION de ácidos grasos se realiza en las primeras porciones del intestino delgado y su pasaje a través de la membrana apical se realiza por **difusión simple** (Fig. 5. 13). Esto es posible por la naturaleza lipídica de la membrana celular: le resulta "fácil" a los ácidos grasos disolverse en ella y penetrar en la célula. El problema, en especial para los ácidos grasos de cadena larga, es que en el interior celular el medio es acuoso y deben procurarse un mecanismo para estar allí. Obtenido este mecanismo ¿cómo hacen para salir a través de la membrana basolateral, que es, otra vez, un medio lipídico?

Los mecanismos difieren de acuerdo al número de ácidos grasos: los ácidos grasos de cadena corta (menos de 10-12 carbonos) salen por la membrana basolateral por difusión simple, llegan a los capilares venosos del intestino y de allí al hígado por la vena porta.

Para los ácidos grasos de cadena larga hay, a nivel intracelular, un proceso de **reesterificación**, formándose nuevamente triglicéridos. En las células intestinales hay una proteína que es bastante específica para este tipo de ácidos grasos y que los transporta hasta el retículo sarcoplásmico. Allí, con la intervención de una enzima, la **Acetil-CoA ligasa**, se forman nuevamente triglicéridos, por unión de 2 moléculas de ácidos grasos con 1 de glicerol.

Estos triglicéridos, "rearmados" en las células intestinales, permanecen unidos a proteínas, formando un tipo de **lipoproteínas** que se conoce con el nombre de **quilimicrones**. Estas son partículas o gotas relativamente grandes, ya que tienen entre 75 y 1000 nm (0,075 a 1 μm de diámetro). Estos quilimicrones atraviesan la membrana basolateral por **exocitosis** y llegan a los **capilares linfáticos** del intestino. De allí, por el conducto torácico, a la vena cava superior y a la circulación general. Estas gotas de lípidos son los que dan el aspecto opacelento o lechoso al plasma cuando se le extrae sangre a una persona que ha ingerido, recientemente, una comida rica en grasas.

Aunque la proporción exacta depende de la dieta, se suele aceptar que el 80 a 90% de la absorción de grasas se hace por vía linfática y el 10 al 20% por vía portal.

¿QUIEN DIGIERE A LAS PROTEINAS?

La hidrólisis de las proteínas se produce por la acción de varias enzimas específicas, que rompen determinados enlaces pépticos. La más importante es, sin duda, la TRIPSINA presente en el jugo pancreático. Esta sustancia es segregada como un precursor inactivo, el TRIPSINOGENO y convertida en tripsina por acción de la ENTEROQUINASA, presente en el duodeno. Sin embargo, la digestión de las proteínas ha comenzado en el estómago mismo, donde son atacados por la PEPSINA, que también es segregada como un precursor, el PEPSINOGENO, que es activado por el medio ácido del estómago. En realidad, con el nombre genérico de pepsina y pepsinógeno se describen 3 moléculas diferentes, identificadas como pepsina y pepsinógeno I, II y III. El páncreas también segrega otras enzimas proteolíticas, como la QUIMIOTRIPSINA A y B y la CARBOXIPEPTIDASA A y B. Por último, en la membrana de las microvellosidades se ha encontrado DIPEPTIDASAS o incluso AMINOPEPTIDASAS. En las enfermedades graves del páncreas puede ocurrir una absorción defectuosa de aminoácidos, por una insuficiente hidrólisis de las proteínas.

- El colesterol en la dieta y su absorción

El colesterol de la dieta es una fracción muy pequeña del total de lípidos que se ingiere. En una dieta rica en colesterol, como las basadas en huevos, leche y carnes rojas, la cantidad total, por día, no suele ser superior a los 500 miligramos. Desde ese punto de vista, su contribución, **en calorías**, es muy baja. Sin embargo, es uno de los elementos claves en la etiopatogenia de la aterosclerosis. (Ver GRASAS, COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS de este capítulo)

La absorción del colesterol ocurre también en el intestino delgado y su pasaje es más fácil cuando está esterificado. Aparece, en el lado seroso del intestino, formando parte de los quilimicrones ya que participan en el proceso de reesterificación de los triglicéridos. Como se comprende, entran en la circulación general por vía linfática.

5. 12 LA REABSORCION DE AGUA Y SALES EN INTESTINO GRUESO Y FORMACION DE LAS MATERIAS FECALES (HECES).

En el **intestino delgado** ocurre, como acabamos de mostrar, la absorción de numerosas sustancias nutritivas, sales y agua. En el INTESTINO GRUESO, en cambio, sólo hay movimientos de sales y de agua que irán transformado el **quimo**, que entra al colon por la válvula ileocecal, en **heces o materias fecales**.

Lo que se puede hacer, para tener una primera idea del papel que tiene el intestino grueso, es comparar el volumen y composición de lo que "entra" y de lo que "sale". A través de la válvula ileocecal pasan, (ver Fig. 5.3) unos 1200 mL por día de una solución bastante diluida. El volumen de las heces es, en cambio, de unos 200 a 250 ml por día, pero no son una solución diluida sino que tiene un 25% de sólidos y 75% de agua. Por lo tanto, ha habido una reabsorción, a lo largo del intestino grueso, de un poco más de 1 litro de agua al día.

El líquido que pasa la válvula ileocecal es generalmente isotónico ya que, como sabemos, la reabsorción en el delgado es **isotónica**. Tiene, en consecuencia, una osmolaridad cercana a la del plasma y una concentración de Na^+ y K^+ también bastante parecida (140 y 5 mEq/L, respectivamente). En la heces de un día, en unos 150 - 180 ml de agua, hay disueltos solo 2 mEq de Na^+ , 4 mEq de K^+ , 0,6 mEq de Cl^- , por lo que, y como ya se señaló en el Capítulo 3, es válido decir que las materias fecales no determinan, en condiciones normales, ninguna pérdida significativa de electrolitos.

TRANSPORTE Y DIGESTION DE LOS TRIGLICERIDOS

Podemos aceptar que los ácidos grasos pasan la membrana apical del enterocito por su naturaleza NO POLAR o liposoluble, pero, antes, tenemos que entender cómo, en qué forma, los ácidos grasos están en el contenido del tracto gastrointestinal, que es una solución acuosa y cómo es que llegan a convertirse en ácidos grasos. Lo primero que hay que ver es la acción EMULSIFICANTE de las SALES BILIARES, presentes en la BILIS. Si se coloca, en un tubo de ensayo, una cierta cantidad de aceite vegetal, por ejemplo, y se lo agita, se verá que se forma una dispersión grosera, en la que hay gotas de aceite y agua formando dos fases, distinguibles a simple vista. Si ahora se agrega una cierta cantidad de sales biliares (sales de sodio del ácido tauracólico y glicocólico), el líquido del tubo tomará un aspecto lechoso mucho más homogéneo. ¿Qué ha ocurrido? Las sales biliares son moléculas ANFIPATICAS que, como tales, tienen una zona polar (soluble en agua) y una zona no-polar (soluble en lípidos). La soluble en lípidos se unirá a la superficie de las gotas de aceite y la soluble en agua con las moléculas de agua del medio, lo que permitirá la formación de gotas más pequeñas (unos 500 nm ó 0,5 μm) que las que produce la simple agitación. Esta división en gotas más pequeñas, al aumentar la superficie expuesta, facilita la acción de las enzimas. Así, la LIPASA, que está presente en el intestino humano y que proviene del páncreas, podrá hidrolizar los triglicéridos, llevándolos a monoglicéridos y ácidos grasos. El agregado de lipasa al tubo en el que teníamos aceite y sales biliares determinará que el líquido adquiera un aspecto claro. Esto es debido a que se han formado MICELAS, con un diámetro de apenas 5 nm. En ellas están, por afuera, las sales biliares con el Na^+ y la zona polar del ácido biliar y, por dentro, los ácidos grasos. De una dispersión grosera de grasas en agua se ha llegado a una solución verdadera donde no es posible distinguir 2 fases. En las proximidades de las rnicrovellosidades, las micelas "sueltan" a los ácidos grasos, que son absorbidos y dejan sales biliares en solución, que son luego también reabsorbidas y llevadas al hígado, cumpliendo un ciclo entero-hepático. Las micelas son, por la general mixtas, ya que contienen, aparte de los ácidos grasos, fosfolípidos, colesterol y vitaminas liposolubles, como la A, D, E y K, de modo que son un medio de transporte bastante popular. La ESTEATORREA es una pérdida excesiva de grasas por las heces (que son abundantes, blanquecinas y brillantes) y es el signo característico de la deficiencia de sales biliares o de lipasa. Se acompaña de malabsorción de ácidos grasos y de vitaminas liposolubles, que lleva a la desnutrición.

Las **concentraciones**, en mEq/L, de estos electrolitos en las heces fecales, son, para el K^+ y el HCO_3^- , **mayores** que en el plasma, mientras que son **menores** que en el plasma para el Na^+ y el Cl^- .

En base a estos cálculos y a experimentos con colon aislado, se puede construir un MODELO como el que muestra la Fig. 5. 14. Hay un intercambio, por un lado, de Na^+ , que se reabsorbe, por K^+ , que se secreta y, por el otro, un intercambio de Cl^- , que se reabsorbe, por un HCO_3^- que se secreta. (Atención: las palabras secreción y reabsorción solo están indicando aquí si la relación de concentraciones. Si es mayor en la luz que en el plasma será secreción, o si es mayor en el plasma que en la luz será reabsorción)

La tabla 5. II muestra la cantidad de diversas sustancias que aparecen, por día, en las materias fecales y su concentración. No necesariamente todas estas sustancias deben ser consideradas como sustancias no digeridas. Quizás la única que cumple con esta definición es lo que se considera "fibra", que está constituido por celulosa y que es, sabemos, indigerible. Las grasas, carbohidratos y proteínas que figuran en esta tabla provienen, en su gran mayoría, de las células descamadas de la mucosa intestinal o de las bacterias normalmente presentes en el intestino. Las de los alimentos fueron por todas absorbidas en el delgado.

- Las funciones del intestino grueso y las diarreas

Cabe preguntarse: ¿si la **cantidad** de Na^+ , K^+ , etc. que hay en las heces, es tan baja, por qué siempre se ha dado tanta importancia a su composición? ¿No bastaría decir que la cantidad de electrolitos que se pierde en las heces es mínima o nula? En condiciones normales, si, pero hay tres elementos que hay que agregar:

- el volumen de quimo que el colon puede reabsorber es limitada.
- el movimiento del Na^+ hacia afuera (mucoso-seroso) está acoplado con el movimiento de K^+ hacia adentro (seroso-mucoso).
- el movimiento de Cl^- hacia afuera está acoplado con el movimiento de HCO_3^- hacia adentro.

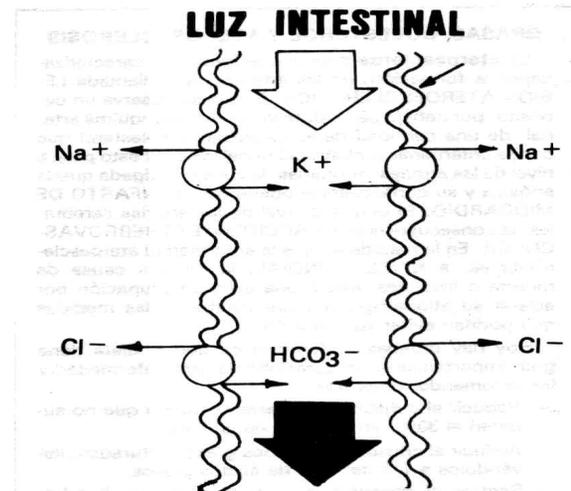


FIG. 5.14 MODELO PARA EXPLICAR LA REABSORCIÓN DE Na^+ Y LA SECRECIÓN DE K^+ EN EL INTESTINO GRUESO: UN INTERCAMBIO DE SODIO POR POTASIO Y OTRO DE CLORURO POR BICARBONATO

Si, por alguna razón, el volumen de líquido que llega al intestino grueso es **anormalmente** grande, el sistema funcionará al máximo, pero, por sus limitaciones, se perderá más agua que lo normal (DIARREA), la reabsorción de Na^+ y Cl^- será incompleta y se perderán en las heces, y habrá una secreción aumentada de K^+ y de HCO_3^- . Esto explica que en las diarreas agudas y graves, en especial las diarreas secretorias (ver la Nota Aparte: LA SECRECIÓN INTESTINAL, UN ELEMENTO CLAVE EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LAS DIARREAS), como las inducida por el *Vibrio cholerae* o el *Escherichia coli*, pueda aparecer **deshidratación** (generalmente isotónica), **hipokalemia** (hipopotasemia) y **acidosis** (por la pérdida de bicarbonato – ver Cap. 8)

- Características anatómicas y biofísicas del intestino grueso.

En el intestino grueso se distinguen, anatómicamente, 5 porciones: **colon ascendente, colon transverso, colon descendente, colon sigmoide y recto**. Funcionalmente bastará dividirlo en 2: la porción proximal, hasta la mitad del transverso, que tiene las funciones absorbivas y secretorias que describimos, y la porción distal, que funciona, **en términos muy generales**, como un reservorio.

¿Por qué, decimos, en "términos muy generales"? Porque estas porciones distales tienen, aunque en menor grado, también funciones absorbivas. Un ejemplo claro es la formación, en los ancianos y personas debilitadas, del "bolo fecal", una masa dura y seca en el recto, por deshidratación de las heces. Esto, claro, es solo evidente cuando el tiempo de tránsito intestinal esta anormalmente alargado.

En la porción absorbiva-secretoria, la superficie se presenta mucho más lisa que en el yeyuno o el íleon, sin pliegues y vellosidades. Tiene, si, **glandulas intestinales** (Fig. 5.15) revestidas de células con microvellosidades, pero menos desarrolladas que las del yeyuno.

TABLA 5.II CANTIDADES APROXIMADAS DE NUTRIENTES INGERIDOS Y EXCRETADOS EN UN DIA		
	EN LA DIETA	EN LAS HECES
Proteínas (g)	100	6
Grasas (g)	100	4
Carbohidratos digeribles (g)	400	4
Fibras (g)	4	4
Sodio (mmol)	170	8
Potasio (mmol)	65	12
Calcio (mmol)	25	20
Hierro (μmol)	260	240
Sólidos totales (g) alrededor de	280	20

Tomado de Passmore R y Robson JS "A Companion to Medical Studies" Vol. 1, 2nd Ed. Blackwell Sc. Pub, London, 1976

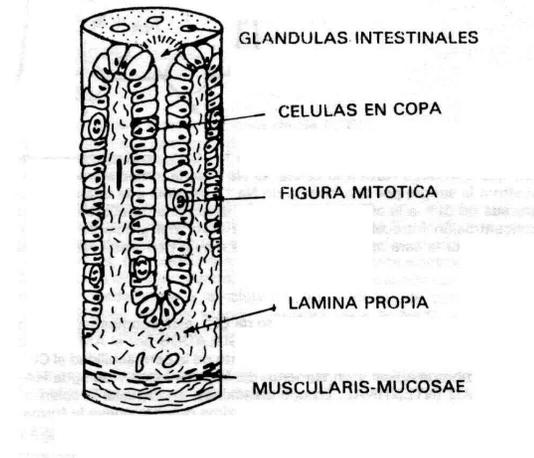


FIG 1.15 ESTRUCTURA DEL INTESTINO GRUESO. SU SUPERFICIE ES MAS LISA QUE LA DEL INTESTINO DELGADO Tomado de Passmore R y Robson JS "A Companion to Medical Studies" Vol. 1, 2nd Ed. Blackwell Sc. Pub, London, 1976

Si se mide el potencial eléctrico, la permeabilidad al agua, la resistencia eléctrica, etc. , del intestino grueso, se verá que hay un cambio con respecto al intestino delgado, acercándose más a lo que describimos como un "epitelio cerrado". Así el Posm (permeabilidad osmótica) del colon ascendente es 9 veces menor que del yeyuno, su potencial es de -17 mV (lumen negativo) y puede crear y mantener gradientes de concentración de Na^+ , por ejemplo. Algunas de estas características se acentúan en el colon sigmoide, donde el potencial eléctrico que se mide entre la luz y la sangre puede ser de - 35 mV.

**FIN DE LA PARTE 1 DEL CAP. 5.
CONTINÚA PARTE 2**

Capítulo 5 - PARTE 2/2

NOMBRES DE LOS MECANISMOS DE TRANSPORTE

En los últimos años han aparecido una serie de nombres para designar los mecanismos de transporte. En este libro se ha tratado de evitar su uso innecesario, ya que puede ocurrir lo que los psiquiatras llaman "la intoxicación por la palabra": decir palabras por tan sólo decir las, sin conocer ni preocuparse de su significado. Para los interesados en el tema de transporte, se dará una lista de algunas de ellas, con su significado. Se dará, primero el nombre en castellano y, entre paréntesis, en inglés. Si no hay una traducción universalmente aceptada, sólo se dará el nombre en inglés.

- **COTRANSPORTE** (Cotransport): transporte de 2 solutos, a través de un transportador común.
- **SYMPORT**: se traduciría literalmente como "igual compuerta" e indica la presencia de una segunda sustancia por transportar del mismo lado que la primera. Tendría un significado parecido a cotransporte.
- **TRANSPORTE DE INTERCAMBIO** o **contratransporte** (Exchange transport): transporte de un soluto en una dirección y de otro en dirección opuesta, a través de un transportador común. **ANTIPOINT**: literalmente **contracompuerta** o **anticompuerta** e indica la presencia de una segunda sustancia por transportar del otro lado al del primero. Tendría un significado parecido a transporte de intercambio.
- **ELECTROGENICO** (electrogenic): se refiere al movimiento de un ion que, el no estar acompañado por otro de carga contraria determine la transferencia neta de cargas. Quiere decir "que genera electricidad".
- **SILENTE** (Silent): se refiere a un transporte que ocurre en "silencio", que no hace ruido. Se usa para indicar que no se ha generado una transferencia de cargas.

INDICE – Parte 2

Pág

NOMBRES DE LOS MECANISMOS DE TRANSPORTE	1
TABLA 5.III COMPOSICION EN COLESTEROL Y GRASAS SATURADAS DE ALGUNOS ALIMENTOS	2
GRASAS, COLESTEROL Y ATEROESCLEROSIS	3
LAS DIARREAS SECRETORIAS, EL AMPc Y EL TRATAMIENTO DE REHIDRATAION ORAL	4
PROBLEMAS Y PRUEBA DE AUTOEVALUACION	6
PROBLEMA 1	6
PROBLEMA 2	8
PRUEBA DE AUTOEVALUACION	9
RESPUESTAS PROBLEMAS	13
RESPUESTAS AUTOEVALUACION	14
LECTURAS RECOMENDADAS	14

**TABLA 5.III COMPOSICION EN COLESTEROL
Y GRASAS SATURADAS DE ALGUNOS
ALIMENTOS**

	Colesterol (mg)	Acidos grasos saturados (g)
CARNES (cada 100g)		
Higado bovino	372	2,5
Ternera	86	4,0
Cerdo	80	3,2
Carne bovina	56	2,4
Pollo (pierna)	82	2,7
Pollo (pechuga)	76	1,3
HUEVOS		
Gallina	274	1,7
LACTEOS		
Leche entera (1 taza)	56	5,1
Queso cheddar (100 g)	90	18,0
ACEITES		
De coco	0	11,8
De palma	0	6,7
De oliva	0	1,8
De maíz	0	1,7
PESCADOS		
Aceitosos	59	1,2
Magros	59	0,3
Calamar	153	0,4

GRASAS, COLESTEROL Y ATEROESCLEROSIS

La aterosclerosis es una enfermedad caracterizada por la formación, en las arterias, de la llamada LESION O PLACA ATEROESCLEROTICA. En ella se observa un depósito, por debajo del endotelio, de lipoproteínas y colesterol que puede determinar la obstrucción del vaso. Si esto pasa a nivel de las arterias coronarias, la zona no irrigada queda anóxica y su consecuencia puede ser un INFARTO DE MIOCARDIO. Si ocurre a nivel de las arterias cerebrales, la consecuencia es un ACCIDENTE CEREBROVASCULAR. En la medida en que la enfermedad aterosclerótica es, a nivel mundial, la primera causa de muerte o invalidez, existe una gran preocupación por aclarar su etiopatogenia y por establecer las medidas que podrían evitar su aparición. Hoy hay pruebas irrefutables de que la dieta tiene gran importancia en el desarrollo de esta enfermedad y las recomendaciones son:

- Reducir el consumo de grasas de modo que no superen el 30%, en calorías, de la dieta.
 - Reducir el consumo de ácidos grasos saturados, llevándolos a 1/3 del total de ácidos grasos.
- Reducir el consumo de colesterol, en un hombre adulto, a no más de 300 mg/día

¿Cómo hacer para seguir esta dieta? Simplemente hay que saber cuál es la composición de los alimentos y elegirlos adecuadamente. La tabla que está continuación, puede ayudar, pero, como hay un alto consumo de alimentos preparados y envasados, debería ser obligatorio que los fabricantes indicaran, en la etiqueta, la composición de sus productos.



LAS DIARREAS SECRETORIAS, EL AMPc Y EL TRATAMIENTO DE REHIDRATACION ORAL

No es muy aventurado decir que TODOS los habitantes de este planeta, en el transcurso de su vida, han tenido una o varias DIARREAS que han sido atribuidas, sin más trámite, a la ingestión de agua o alimentos contaminados. ¿Contaminados con qué?. Con gérmenes patógenos del tipo del *Escherichia coli*, rotavirus, *Salmonella*, *Shigella*, etc. Algunos cuadros serán leves, causando, en un adulto, sólo la molestia de ir muchas veces al baño, pero en otros, como el producido por *el Vibrio cholerae*, el agente del COLERA, la situación puede ser muy grave. El cólera es una enfermedad hoy todavía endémica en la India, pero que causó miles de muertos en la Europa "subdesarrollada" del siglo XIX. ¿De qué muere un paciente con cólera? De DESHIDRATACION: hay una pérdida intestinal de varios LITROS por hora de. una solución aproximadamente isotónica con el plasma, hipotensión, shock y coma.

Sin la espectacularidad del cólera, las diarreas Infecciosas, con el nombre de gastroenteritis, diarrea estival, diarrea infantil, etcetera., son la primera causa de muerte entre los niños pequeños en los países que hoy son subdesarrollados o simplemente pobres. ¿Cómo se previene una gastroenteritis? Obviamente evitando la ingestión de agua y alimentos contaminados, que se contaminaron por el contacto, directo o indirecto (las manos de un enfermo o portador), con heces con gérmenes. Fácil es decirlo, pero... ¿se puede cumplir esto en un barrio marginal, una favela o villa miseria? La diarrea infecciosa es, entonces, una enfermedad social, cuyo responsable es la pobreza, la marginalidad y el atraso, pero lo cierto es que a los hospitales llegan, todos los días, niños con diarrea y deshidratación y hay que conocer la fisiopatología de la enfermedad... y tratarlos.

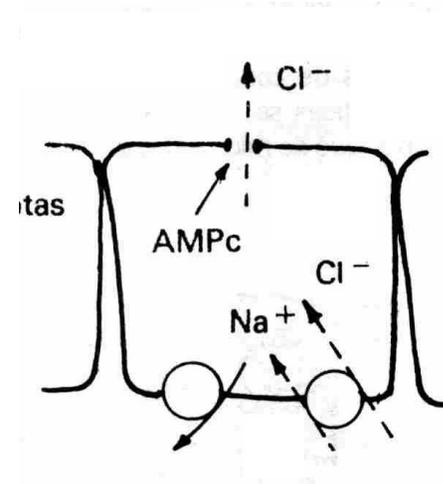
La secreción Intestinal: un elemento clave en la fisiopatología de las diereas Infecciosas. Desde hace ya muchos años se conoce que el intestino delgado secreta unos 2 litros diarios de líquido bastante similar al extracelular y que contiene enzimas y otras sustancias fundamentales para la digestión. Lo que **ahora** se sabe es que el volumen de esta secreción puede aumentar enormemente por la acción de las ENTEROTOXINAS segregadas por el *V. cholerae* o el *E. coli*. La idea es que estas toxinas (polipéptidos) no determinan, como se pensó en un tiempo, una destrucción de la mucosa intestinal y una falla en la absorción, sino que estimulan la SECRECION del jugo intestinal y que la mucosa, simplemente, no alcanza a reabsorberlo.

¿Por qué mecanismo se produce el jugo intestinal? Lo más aceptado es que, en el intestino, hay CELULAS SECRETORIAS, ubicadas las criptas intestinales y cuya función sería diferente a las células de las vellosidades, las absortivas que hemos descripto en los párrafos anteriores. Las células secretoras tendrían un mecanismo de **transporte de cloruro** desde la sangre a la luz intestinal.

Hay un mecanismo de cotransporte $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$, en la membrana basal que introduce NaCl a la célula. El Na^+ sería inmediatamente devuelto a la sangre por una bomba de Na^+ , sensible a la ouabaina.

La entrada de Cl^- a la célula, por su parte, determina un aumento de su concentración intracelular y su salida, a favor del gradiente electroquímico, por la cara apical, que tiene una mayor permeabilidad para el Cl^- . Lo importante es que este flujo neto de Cl^- está acompañado de un flujo de agua y que

¿Qué volumen de jugo intestinal, en estas condiciones, puede ser segregado? No hay mediciones hora (en un hombre de 70 kg,... ¡ 2,1 litros!) Su mucosa intestinal no está, aparentemente, dañada, pero no puede reabsorber todo el volumen que aparece en la luz intestinal. Conclusión: las diarreas infecciosas, con participación de este tipo de toxinas, son DIARREAS SECRETORIAS.



- Tratamiento de las diarreas secretorias

De acuerdo a lo que acabamos de decir, para tratar una diarrea secretoria habría que dar una droga "antisecretoria" ¿Existe esa sustancia? Teóricamente, sí. Un inhibidor de la permeabilidad al cloruro, que sólo actuara sobre la superficie de la mucosa intestinal, podría, quizás, funcionar. En la práctica, no hay tal tratamiento y lo que hay que hacer es restablecer y mantener la hidratación del paciente. El tratamiento tradicional es la rehidratación endovenosa, conociendo el volumen y composición de los compartimientos corporales, como hicimos en el Cap. 3. Lo NUEVO es la rehidratación ORAL. Esta consiste en dar al paciente una solución con la composición que figura en la tabla adjunta

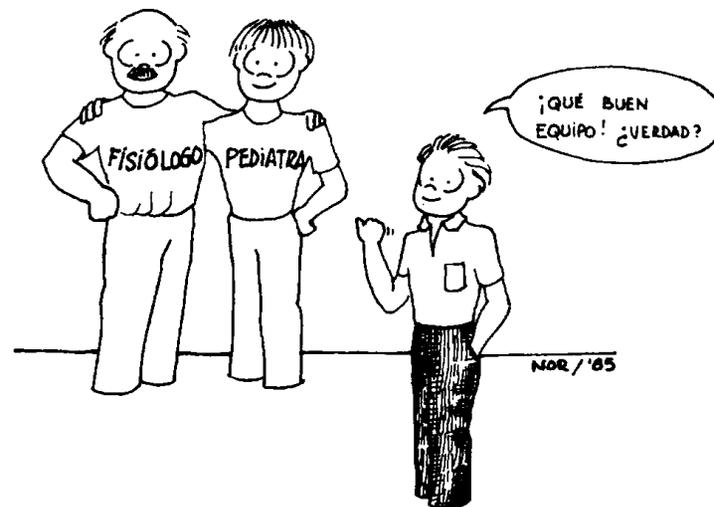
NaCl	3,5 g
KCl	1,5 g
NaHCO₃	2,5 g
Glucosa	20,0 g
Agua	1 litro

¿Por qué esas concentraciones de Na^+ , Cl^- , K^+ y HCO_3^- ? Porque eso es lo que se encontró que perdieron, por sus heces líquidas, enfermos con diarrea secretoria. ¿Por qué esa concentración tan elevada de glucosa. si sabemos que en el jugo intestinal no hay glucosa? Porque el Na^+ y la glucosa usan, para pasar de la luz al intracelular, un transportador común. la fuerza impulsora es, en

condiciones normales, el gradiente electroquímico del Na⁺. En un diarreico, dando, POR BOCA, una solución con alta glucosa, ésta puede entrar a la célula por su gradiente de concentración, convirtiéndose en una fuerza impulsora para el Na⁺, con lo que aumenta su reabsorción y la de agua.

La dosis recomendada es de un vaso (200 mL), dado en pequeños sorbos o cucharadas, por cada deposición. la idea es que esta solución, hay aprobada y recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), sea preparada y suministrada por los mismos familiares del enfermo. Para ello, se entregan sobres con las sustancias ya pesadas y lo único que hay que hacer es disolver su contenido en agua hervida.

De este modo se reducen los costos, disminuye la hospitalización y es una terapéutica que puede ser usada aún en lugares sin medios ni recursos hospitalarios. los resultados son espectaculares y, bueno es decirlo, es la consecuencia de aplicar un conocimiento ganado en el laboratorio usando cámaras de Ussing, pensando en carriers y transportadores otros recursos de la muchas veces vilipendiada "ciencia básica". Por supuesto que si la deshidratación es grave o el estado del paciente es malo, habrá que iniciar, lo más rápido posible, la hidratación endovenosa, para pasarlo luego a la hidratación oral.



PROBLEMAS Y PRUEBA DE AUTOEVALUACION

PROBLEMA 1

En la sección de **diarreas secretoras** se puso en duda si el líquido que se da para el tratamiento oral de las diarreas tiene una concentración, de cada uno de los iones, igual al líquido de diarrea. Para resolver esta cuestión, USTED hará una comparación entre los datos, publicados por un grupo de investigadores, sobre la composición de las deposiciones de enfermos de cólera y la composición de la solución recomendada por la OMS. Recuerdese que ésta es una solución que se da por boca, de modo que, a menos que se conozca el grado de absorción intestinal de cada uno de los compuestos, estos cálculos no pueden ser usados para estudios de balance. Un caso diferente es el tratamiento por vía endovenosa, en el que si se puede saber exactamente cuanto entra y cuanto sale.

- Composición del líquido fecal en 38 enfermos con diarrea secretoria típica (Cólera)

	mEq/L
SODIO	26 ± 9
POTASIO	19 ± 9
BICARBONATO	47 ± 10
CLORURO	94 ± 9

Los datos son Media ± Desvio Standard (Fuente:Carpenter, C.C.J.: "Clinical and Pathophysiologic features of diarrhea caused by Vibrio cholerae and Escherichia coli". En: "Secretory Diarrhea", Editores: M. Field, J.S. Fordtran y S. G. Schultz, American Physiological Society, Bethesda, 1980.

- Composición de la solución usada para tratamiento oral de las diarreas recomendada por la OMS

La composición, en gramos por litros, corresponde ahora llevarla mmol/L y mEq/L. Para ello, llene todos y cada uno de los casilleros de la tabla adjunta (Es un buen ejercicio para combinar lo que aprendió en este capítulo con lo que vio en el Cap. 1 - RECURRA A LA TABLA 1.V)

Sus-tancia	g/L de la sust.	mmol/L de la sust.	mmol/L del catión	mmol/L del anión	mEq/L del catión	mEq/L del anión	mOsm/L
NaCl	3,5						
KCl	1,5						
NaHCO ₃ ⁻	2,5						
Glucosa	20						

Na⁺ total: mEq/L HCO₃⁻ mEq/L

K⁺ mEq/L Cl⁻ total: mEq/L Osmolaridad: mOsm/L

A hacer los cálculos, sae vera que la solución de la OMS no tiene exactamente la misma composición del líquido de diarrea encontrado en **estos** pacientes de cólera, pero es una medida terapéutica extra-ordinariamete útil (Los resultados correctos de los cálculos están al final)

PROBLEMA 2

El método usado en el Problema 1, de completar primero una tabla y luego ir sumando miliequivalentes es un procedimiento muy útil. Repítalo para estas sustancias:

Sus-tancia	g/L de la sustancia	mmol/L de la sust.	mmol/L del catión	mmol/L del anión	mEq/L del catión	mEq/L del anión	mOsm/L
NaSO ₄ ⁼	7,1						
CaCl ₂	5,55						

Na⁺ mEq/L

Cl⁻ mEq/L

Ca²⁺ mEq/L

SO₄⁼ mEq/L

PRUEBA DE AUTOEVALUACION

1) En los alimentos hay 4 tipos principales de carbohidratos: celulosa, almidón, lactosa y sacarosa. La digestión de cada uno de ellos da origen a los siguientes productos absorbibles por el epitelio intestinal (señale la línea con todas las opciones correctas). (Abreviaturas = glu: glucosa; gal: galactosa; fruc: fructosa)

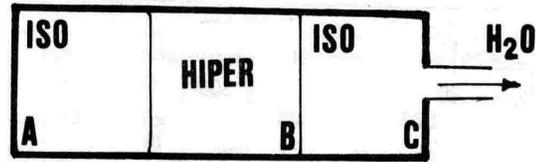
	celulosa	almidón	lactosa	sacarosa
a)	glu	ninguna	glu + gal	fruc + gal
b)	ninguna	gal	glu + fruc	glu + gal
8)	glu	ninguna	glu + fru	glu + gal
d)	ninguna	glu	glu + gal	fruc + glu
e)	ninguna	glu	fruc + gal	glu + gal

2) En la tabla siguiente se han señalado algunos factores capaces de modificar la absorción intestinal de sodio. El signo (+) significa aumento de la absorción, el signo (-) disminución y el signo (=) que no hubo cambio. Señale la línea correcta.

	Conc. de Na ⁺ IC baja	Diferencia de potencial (Vic – Vec)	Glucosa en la luz intestinal	Inhibición de las bombas de Na ⁺ / K ⁺
a)	+	+	+	-
b)	+	--	-	=
c)	=	+	-	+
d)	-	+	+	-
e)	+	-	+	-

3) En la figura siguiente se ha representado el modelo de Curran y MacIntosh. Las características de las membranas, en cuanto a permeabilidad al agua (L_p) y coeficiente de reflexión (σ), para que el agua se mueva en el sentido de la flecha, deben ser (señale la línea con todas las opciones correctas)

- a) $L_p AB < L_p BC$ $\sigma AB = \sigma BC$
- b) $L_p AB > L_p BC$ $\sigma AB < \sigma BC$
- c) $L_p AB = L_p BC$ $\sigma AB > \sigma BC$
- d) $L_p AB < L_p BC$ $\sigma AB > \sigma BC$
- e) $L_p AB > L_p BC$ $\sigma AB > \sigma BC$



4) La presencia de glucosa o galactosa en el intestino disminuye la absorción de aminoácidos. Eso sería prueba de: (señale la correcta)

- a) existencia de una fuente común de energía
- b) inhibición no competitiva
- c) existencia de un transportador común
- d) disminución por la glucosa del gradiente de Na^+
- e) disminución por la glucosa de la diferencia de potencial intracelular

5) Para reducir la incidencia de aterosclerosis en la población se recomienda un cambio en los hábitos alimenticios que reduzca el consumo de grasas, ácidos grasos saturados y colesterol a (señale la línea correcta)

	grasas (% de las calorías de la dieta)	ácidos grasos saturados (% del total de grasas)	colesterol (mg /día)
a)	10	10	100
b)	50	30	300
c)	30	30	300
d)	30	50	100
e)	20	50	300

6) Las heces tienen una concentración de iones diferente a la del líquido que pasa la válvula ileocecal. Eso se debe a la existencia, en el colon, de un mecanismo que absorbe agua y sales y, que, además, actúa selectivamente sobre el Na^+ , el K^+ , el Cl^- y el HCO_3^- . Eso hace que la concentración de cada uno de estos iones, en las heces, sea diferente de la concentración en el líquido que entra al ciego. En el cuadro siguiente indique el mecanismo correcto (R es reabsorción y S es secreción) y si la concentración en heces es mayor (+) o menor (-) a la que hay en el quilo.

	Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-
a)	R y (-)	R y (-)	R y (-)	R y (-)
b)	R y (-)	S y (+)	R y (-)	S y (+)
c)	R y (-)	S y (-)	R y (+)	S y (-)
d)	S y (+)	S y (+)	R y (-)	R y (-)
e)	S y (+)	R y (-)	R y (-)	S y (+)

7) En las diarreas por *E. coli* o *V. cholerae*, hay cambios en el volumen de la secreción intestinal, la capacidad absorbente intestinal, la concentración de AMPc intracelular y la permeabilidad al cloruro. Estos cambios son:

	Volumen secreción	Concentración AMPc	Capacidad absorbente	Permeabilidad al Cl^-
a)	+	+	= ó -	+
b)	+	=	-	-
c)	= ó +	=	=	+
d)	+	+	nula	=
e)	-	-	+	+

8) Suponga que un paciente de 70 kg, con diarrea por cólera de los estudiados en el Problema 1 tiene, en una hora, una pérdida de 900 ml de ese líquido fecal. Su Na^+ plasmático pasará de 140 mEq/L a (señale la correcta)

- a) 126 mEq/L
- b) 136 mEq/L
- c) 140 mEq/L
- d) 141 mEq/L
- e) 149 mEq/L

9) Con el nombre de quilomicrones se conoce a las gotas de lípidos que atraviesan la membrana basolateral de las células intestinales. Sus características más notables son (señale la línea en que todas las opciones son correctas)

salida de de la célula por	transporte hasta la sangre por vía	formación en	formados por
a) Difusión	sanguinea	núcleo	Ac. grasos
b) exocitosis	linfática	membrana	Trigliceridos
c) Dif. facil.	sanguínea	retículo	Trig + Pr
d) exocitosis	linfática	citoplasma	Trigliceridos
e) exocitosis	linfática	retículo	Trigl + Pr

10) Utilizando los valores de la Fig. 5.7, se puede calcular que el potencial electroquímico del Na^+ , a través de la membrana apical, es de:

- a) 374 joule/mol
- b) 1887 juole/mol
- c) 5747 juole/mol
- d) 3860 joule/mol
- e) 9607 joule/mol

RESPUESTAS PROBLEMAS

PROBLEMA 1

Sus-tancia	g/L de la sust.	mmol/L de la sust.	mmol/L del catión	mmol/L del anión	mEq/L del catión	mEq/L del anión	mOsm/L
NaCl	3,5	60	60	60	60	60	120
KCl	1,5	20	20	20	20	20	40
NaHCO ₃ ⁻	2,5	30	30	30	30	30	60
Glucosa	20	111	--	--	--	--	111

Na⁺ total: 90 mEq/L K⁺: 20 mEq/L HCO₃⁻ 30 mEq/L

Cl⁻ Total: 80 mEq/L Osmolaridad: 331 mOsm/L

PROBLEMA 2

Sus-tancia	g/L de la sust.	mmol/L de la sust.	mmol/L del catión	mmol/L del anión	mEq/L del catión	mEq/L del anión	mOsm/L
NaSO ₄ ⁼	7,1	50	100	50	100	100	150
CaCl ₂	5,55	50	50	100	100	100	150

Na⁺: 100 mEq/L Cl⁻: 100 mEq/L Ca²⁺ 100 mEq/L

SO₄⁼ 100 mEq/L Osmolaridad: 300 mOsm/L

RESPUESTAS AUTOEVALUACION

- 1) d 6) b
 2) a 7) a
 3) d 8) 141 mEq/L
 4) c 9) e
 5) c 10) 9607 Joule/mol*

* Como el cálculo de la pregunta 10 puede ser complicado, se hará, a continuación, el procedimiento completo. El potencial electroquímico del Na⁺ es la suma de la energía eléctrica (E_e) y la energía química (E_c), ya que las DOS tienden a introducir Na⁺ a la célula, a través de la membrana luminal.

Respuesta desarrollada de la Pregunta 10

$$E = E_q + E_e = RT \frac{Na^+_o}{Na^+_i} + F \cdot \Delta V$$

reemplazando a 37 °C:

$$E = 8,3 \frac{\text{Joule}}{\text{mol} \cdot ^\circ\text{K}} \cdot 310^\circ \text{K} \frac{140}{15} + 96500 \frac{\text{Coulomb}}{\text{mol}} \cdot 0,04 \frac{\text{Joule}}{\text{Coulomb}}$$

$$E = 5747 \text{ Joule/ mol} + 3860 \text{ Joule/mol} = 9607 \text{ Joule/mol}$$

LECTURAS RECOMENDADAS

- **Secretory Diarrhea**

Ed. M. Field. JS Forftran y SG Schultz
 American Physiological Society, Bethesda, 1980

- **The Physiology of Diarrhea**

Hospital Practice. p. 107 Oct. 1984

FIN DEL CAPITULO 5

Capítulo 6 PARTE 1/3

6.1 EL RIÑÓN: UN SISTEMA DE EPITELIOS QUE SIRVE PARA EXCRETAR AGUA, ELECTROLITOS y ALGUNOS OTROS SOLUTOS

En el Cap. 3 hemos hablado de la ORINA y cómo es que ésta, por su volumen y composición, puede mantener el balance hidrosalino de una persona, aun cuando beba un gran volumen de agua o sude profusamente. No será necesario, entonces, explicar por qué orina un hombre. Lo que haremos ahora es señalar cómo, de qué manera, por qué mecanismos, **se forma la orina**. Recomendamos, sin embargo, que el estudiante relea los siguientes puntos del **Capítulo 3** de este libro:

- Orinas hipertónicas e hipotónicas
- Filtración y reabsorción
- Osmolaridad máxima y volumen mínimo de la orina en el hombre
- Respuesta renal a la:
 - Pérdida por sudor
 - Deshidratación extrema
 - Ingesta de sal
 - Inyección de un diurético
 - Inyección de glucosa al 5%

6.2 EL NEFRON COMO UNIDAD FUNCIONAL RENAL

Un hombre tiene, en sus dos riñones, alrededor de 2 millones de NEFRONES y la orina que aparece en la vejiga es la suma de la orina que produce cada uno de estos nefrones. Pero, ¿qué es un nefrón? Básicamente está constituido (Fig. 6.1) por un GLOMERULO y un sistema de tubos epitelios, que suele dividirse en TUBULO PROXIMAL, ASA DE HENLE, TUBULO DISTAL y TUBULO COLECTOR. En el asa de Henle se pueden distinguir, a su vez, tres partes: el SEGMENTO DESCENDENTE, el SEGMENTO ASCENDENTE DELGADO y el SEGMENTO ASCENDENTE GRUESO.

Haciendo un corte de un riñón humano es posible distinguir, por su color, dos zonas: la externa o CORTEZA, de color rojo intenso, y la

INDICE - Parte 1	Pág.
6.1 EL RIÑÓN: UN SISTEMA DE EPITELIOS QUE SIRVE PARA EXCRETAR AGUA, ELECTROLITOS y ALGUNOS OTROS SOLUTOS	1
6.2 EL NEFRON COMO UNIDAD FUNCIONAL RENAL	1
6.3 LA FILTRACION GLOMERULAR O DONDE LAS COSAS COMIENZAN	4
6.4 FLUJO SANGUINEO RENAL, FLUJO PLASMATICO RENAL y FRACCION FILTRADA	8
6.5 FILTRACION GLOMERULAR, OFERTA TUBULAR y REABSORCION	10
6.6. REABSORCION, SECRECION Y LA MEDIDA DE LA FILTRACION GLOMERULAR	11

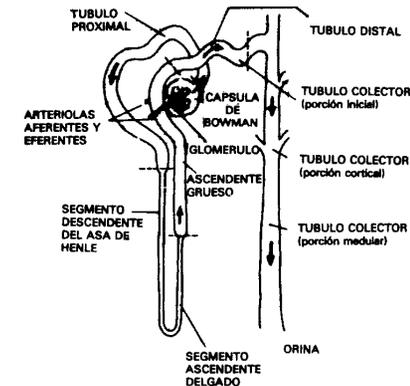


FIG. 6.1 ESQUEMA DEL NEFRON Y SUS DISTINTAS PARTES. LAS LINEAS PUNTEADAS MARCAN LOS LIMITES DE LAS DISTINTAS PARTES.

MEDULA, mucho más clara. Los glomérulos se localizan sólo en la corteza pero, debe destacarse, no son accesibles ni visibles si se mira el riñón por la superficie ya que los primeros micrometros están ocupados sólo por túbulos proximales y distales. En la médula, por su parte, están la mayor parte de los distintos segmentos del asa del Henle y de los colectores.

- El gradiente córtico-medular.

La diferencia entre corteza y médula, lo superficial y lo profundo, no está dado únicamente por las estructuras de cada porción, sino también por la OSMOLALIDAD del tejido. Supongamos, como muestra a Fig. 6.2, que hacemos, con una navaja, cortes paralelos del riñón, obteniendo rebanadas y que a cada rebanada se le mide la osmolalidad. Se verá que mientras el tejido cortical tiene una osmolalidad igual a la del plasma (290 mOsm/kg de agua), a medida que avanzamos hacia la PAPILA la osmolalidad va aumentando, hasta llegar, en el hombre, a los 1200-1400 mOsm/kg. Esto se conoce con el nombre de GRADIENTE CORTICO-MEDULAR y es, como veremos, una característica del riñón y la base del mecanismo de concentración y dilución de la orina.

La osmolalidad de la corteza está dada, como la del plasma, casi totalmente por el Na⁺ y sus aniones acompañantes. Allí la UREA tiene una concentración de 5 mmol/L (0,30 g/L), de modo que participa poco en la osmolalidad total. En cambio, en la punta de la médula, la osmolalidad está dada, en partes iguales por el sodio y la urea. Eso significa, hablando en términos muy generales, que si en el tejido hay 1200 mOsm/kg, 600 mOsm/kg son debidos a la urea (36 g/L) y 600 mOsm/kg al Na⁺ y sus aniones acompañantes (unos 300 mmol/L de NaCl).

- Nefrones corticales y yuxtamedulares

Si una persona produce, por ejemplo, 1500 mL de orina al día, se podría considerar que cada nefrón produce $1500 / 2.10^6 = 0,00075$ mL/día (0,75 µL/día o, aproximadamente, 0,36 nL/min (nanolitros por minuto) de orina. Anatómicamente es posible distinguir 2 tipos extremos diferentes de nefrones (Fig. 6.3):

a) los NEFRONES CORTICALES, con un glomérulo ubicado cerca de superficie y con una asa de Henle corta que sólo llega a la zona externa de la médula renal y

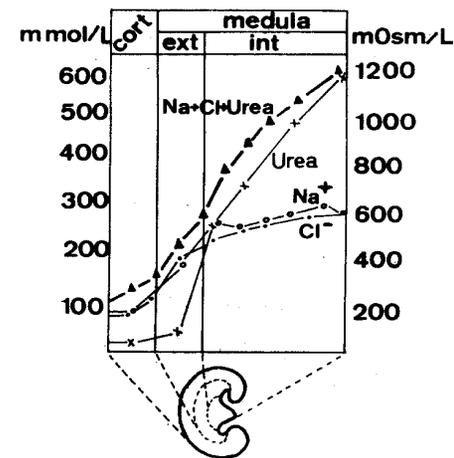


FIG. 6.2 REPRESENTACION DEL GRADIENTE CORTICO-MEDULAR RENAL. EL RIÑÓN NO TIENE UNA ESTRUCTURA HOMOGENEA SINO QUE AUMENTA DE LA CORTEZA A LA PAPILA. (modificado de Ullrich, KJ; Kramer K y Boylan JW. Prog Cardiovas Dis 3: 395, 1961)

b) los NEFRONES YUXTAMEDULARES, que tienen un glomérulo ubicado un poco más profundamente y cuya asa de Henle llega hasta la zona interna de la médula renal. La hipótesis es que los nefrones yuxtamedulares, por su disposición, deberían poder producir orinas más concentradas que los corticales. Sin embargo, las evidencias experimentales no son concluyentes y es preferible hablar simplemente de orina, sin hacer distingos sobre si esta viene de nefrones corticales o yuxtamedulares.

- El sistema vascular renal

El nefrón, tal como lo acabamos de describir, es la unidad funcional renal. Sin embargo, éste no podría operar de no existir un sistema esencial, muy particular, de provisión de sangre, Este no es de ningún modo, y como veremos, un simple mecanismo "para llevar oxígeno a células".

El sistema vascular renal está formado por una ARTERIA RENAL, rama directa de la aorta, que se divide, dentro del riñón (Fig. 6.4), en ARTERIAS INTERLOBULARES. Estas, al llegar al límite entre la corteza y la médula, se dividen y cambian bruscamente de dirección, dando las ARTERIAS ARCIFORMES. De estas arterias nacen, en ángulo recto, las ARTERIAS INTERLOBULILLARES, de donde nacerán las ARTERIOLAS AFERENTES y los CAPILARES GLOMERULARES. De los glomérulos salen las ARTERIOLAS EFERENTES, que se dividen en dos ramas: una dará los CAPILARES PERITUBULARES que serán los que rodean los túbulos proximales y distales, y otra que estará en contacto con el asa de Henle y los colectores.

Por lo general, en los nefrones corticales los capilares rodean sin orden claro los túbulos proximales, el asa de Henle y los túbulos distales de **su** nefrón. En los nefrones yuxtamedulares, el desorden de los capilares peritubulares no existe a nivel del asa de Henle, ya que están dispuestos formando los llamados VASOS RECTOS. Estos corren paralelos a las ramas ascendentes y descendente del asa. Ya sea corticales o yuxtamedulares, lo habitual es decir que la sangre que irriga, por ejemplo, un túbulo distal de un determinado nefrón, es sangre que pasó por el ovillo glomerular que está en contacto, a través de la CAPSULA DE BOWMAN, con el túbulo proximal de ese mismo nefrón. Sin embargo, hay numerosas excepciones a esta regla y en muchos casos la sangre proveniente de nefrones corticales se mezcla con sangre de los nefrones yuxtamedulares.

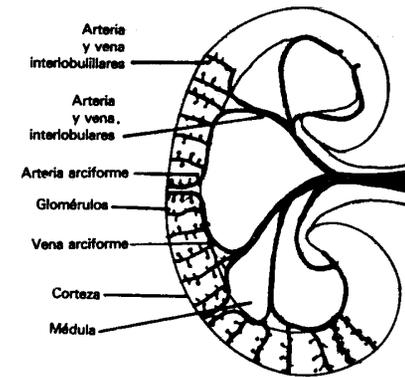


FIG. 6.3 DISPOSICION DE LOS NEFRONES CORTICALES Y YUXTAMEDULARES. NOTESE NO SOLO SU UBICACION ANATOMICA SINO TAMBIEN LA DISPOSICION DE LOS CAPILARES PERITUBULARES. (Reproducido de Pitts RF "Fisiología del riñón y los Líquidos corporales. Ed. Interamericana, México, 3a. ed, 1976)

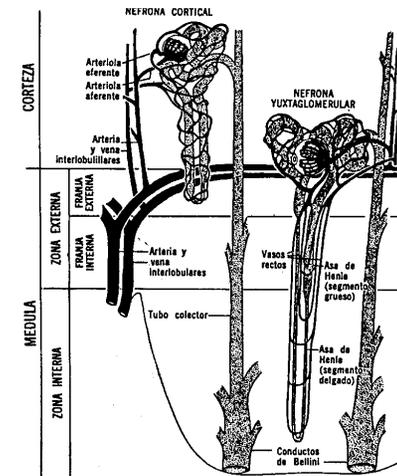


FIG. 6.4 ANATOMIA MACROSCOPICA DE LA CIRCULACION RENAL. (Redibujado de Pitts RF .ob.cit.)

Por esta disposición de túbulos y vasos, es que, en realidad, lo que debería ser tomado como unidad funcional renal, serían el glomérulo y los túbulos, pero también los capilares.

6.3 LA FILTRACION GLOMERULAR O DONDE LAS COSAS COMIENZAN

Para alcanzar nuestro objetivo de explicar cómo se forma la orina podemos comenzar diciendo que, a nivel del glomérulo renal, ocurre un proceso de FILTRACION que produce un cierto volumen de líquido que sale de los capilares glomerulares y entra en el sistema tubular. Como ya sabemos, la filtración es un proceso en el que la fuerza impulsora es la presión y donde el factor de restricción al flujo está dado por las propiedades de la membrana.

En la Cap. 2 establecimos la siguiente ecuación:

$$J_v = L_p \cdot A \cdot \Delta P$$

donde J_v es el flujo de volumen, en mL/min o cm^3/s

A es el área de filtración

ΔP es la diferencia de presión hidrostática

L_p es el coeficiente de conductividad hidráulica.

En el caso del glomérulo renal, J_v recibe el nombre de FILTRACION GLOMERULAR y es el flujo de volumen que desde la luz de los capilares del ovillo glomerular atraviesa la cápsula de Bowman y entra en el espacio capsular y en la primera porción del túbulo proximal (Fig. 6.5). De la misma manera que se habla de **orina** para hacer mención al volumen producido por TODOS los nefrones, la filtración glomerular, salvo que se aclare lo contrario, se refiere al volumen que, en un cierto tiempo, producen **todos** los glomérulos. En un hombre adulto, la filtración glomerular, que de ahora en adelante señalaremos como **FG**, es de alrededor de 120 mL por minuto o $2 \text{ cm}^3/\text{s}$. Si hacemos el cálculo de la filtración glomerular por cada glomérulo, podremos ver que es de 60 nL/min ó 1 nL/s.

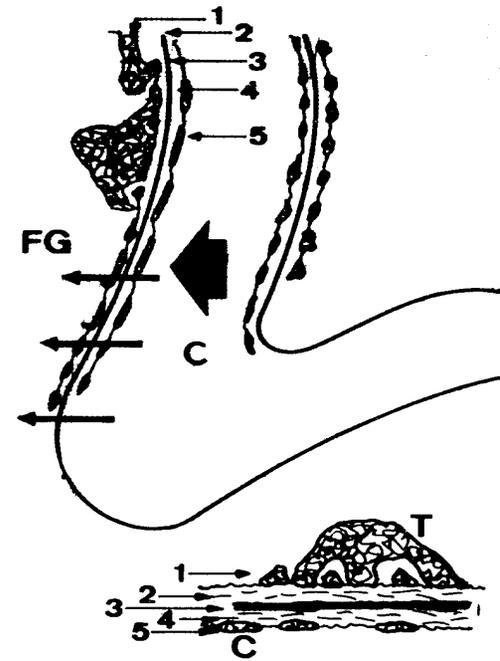


FIG. 6.5 ESQUEMA DEL GLOMERULO CON EL CAPILAR Y EL EPITELIO DE LA CAPSULA DE BOWMAN. ABAJO: REPRESENTACION DE UN CORTE TRANSVERSAL: T: LADO TUBULAR; C: LADO CAPILAR. 1) CELULAS EPITELIALES CON SUS PODOCITOS; 2) CAPA DE CEMENTO; 3) LAMINA BASAL 4) CAPA DE CEMENTO; 5: CELULAS DEL EPITELIO VASCULAR. FG: FILTRACION GLOMERULAR (Modificado de De Paese J. Histochem, 3: 259, 1955)

- Fuerzas que favorecen y fuerzas que se oponen a la FG

La FG aparece gracias a la existencia de una presión hidrostática ΔP . Ella es el resultado de la suma algebraica de todas las presiones que, a nivel del glomérulo, favorecen o se oponen a la FG (Fig. 6.6)

a) La sangre que circula por los capilares glomerulares tiene una cierta presión, la PRESION GLOMERULAR (P_g) que, por supuesto, favorece la formación del FG.

b) En el plasma hay sustancias, como el agua, la glucosa, el Na^+ , etc., que pasan fácilmente del intravascular al túbulo proximal y, consecuencia, no pueden ejercer una presión osmótica. Otras, en cambio, como las proteínas plasmáticas, no pueden atravesar la pared glomerular, quedan confinadas en el intravascular y crean una diferencia de presión osmótica entre el glomérulo y el túbulo. El resultado es la existencia de una fuerza impulsora, la PRESION OSMOTICA EFECTIVA, (Π_{ef}) que actúa oponiéndose a la FG.

c) En la cápsula de Bowman y en el túbulo proximal, la presión hidrostática no es cero y por lo tanto hay una presión (P_t) que se opone a la FG.

Con todas estas presiones se puede escribir una ecuación que defina la PRESION EFECTIVA DE FILTRACION (P_{ef}), la presión que realmente ha de actuar como fuerza impulsora:

$$P_{ef} = P_g - \Pi_{ef} - P_t$$

Los valores generalmente aceptados para estas presiones son: a

$$P_g = 47 \text{ mm Hg}$$

$$\Pi_{ef} = 25 \text{ mm Hg}$$

$$P_t = 10 \text{ mm Hg}$$

En consecuencia, la P_{ef} será de:

$$P_{ef} = 47 - 25 - 10 = 12 \text{ mm Hg}$$

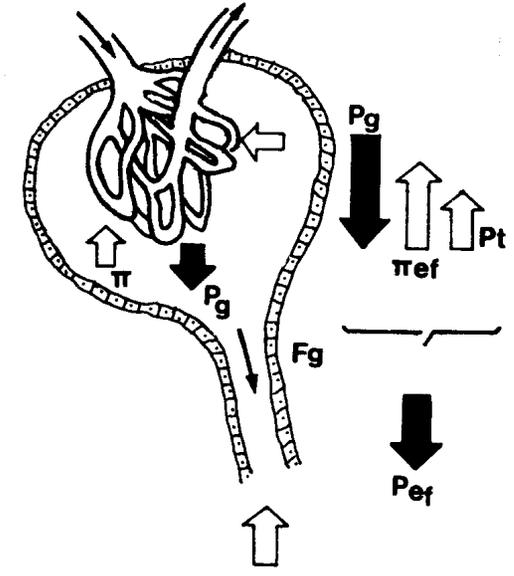


FIG. 6.6 EL VOLUMEN QUE SE FILTRA EN EL GLOMERULO POR MINUTO (FG) DEPENDE DE LA SUMA ALGEBRAICA DE LAS PRESIONES QUE FAVORECEN Y SE OPONEN A LA FG. P_g : PRESION GLOMERULAR (FAVORECE) π_{ef} : PRESION OSMOTICA EFECTIVA; P_t : PRESION TUBULAR (SE OPONEN) P_{ef} : PRESION EFECTIVA DE FILTRACION.

760 mm Hg 1 atm
 12 mm Hg x = 0,0158 atm

Si queremos calcular, **aunque sea sólo válido como un ejercicio**, el L_p de esta ecuación, debemos conocer el AREA, en cm^2 , por donde ocurre la filtración. Esta ha sido estimada en 30000 cm^2 por lo que:

$$L_p = \frac{J_v}{A \cdot \Delta P} = \frac{2 \text{ cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}}{30000 \text{ cm}^2 \cdot 0,0158 \text{ atm}}$$

$$L_p = 4,2 \cdot 10^{-3} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{atm}^{-1}$$

Este es un valor perfectamente comparable con los coeficientes de conductividad hidráulica obtenidos en capilares de otros órganos.

- **Origen de las presiones que determinan la presión efectiva glomerular**

a) Presión glomerular.

La presión glomerular está vinculada con la presión de la aorta y varía con el momento del ciclo cardiaco. La PRESION MAXIMA o SISTOLICA en la aorta es de unos 120-140 mm Hg. mientras que la PRESION MINIMA o DIASTOLICA es de 80-90 mm Hg y de allí se calcula lo que se conoce como PRESION ARTERIAL MEDIA, que colocaremos, para usar una cifra cómoda, en 100 mm Hg. La presión arterial media indica la presión que, EN PROMEDIO, tiene la sangre durante todo el ciclo cardiaco.

La presión en la VENA RENAL, por su parte, es muy baja y muy parecida a la de la vena cava inferior, que es de unos 5 cm de agua o $5/13,3 = 0,376 \text{ cm Hg} = 3,76 \text{ mm Hg}$.

De la arteria renal a la vena renal ha habido, entonces una **caída de presión**, desde 100 mm Hg a 4 mm Hg, y esto es debido a que la sangre es un fluido viscoso y, por lo tanto, el árbol arterial renal le ofrece una RESISTENCIA al flujo (Ver Cap. 9 del Tomo 2). De la misma manera que en un circuito eléctrico (Fig. 6.7) las distintas resistencias hacen caer el potencial, cada uno de los segmentos vasculares renales hace caer la PRESION de acuerdo a la resistencia que ofrezca. Esto se puede ver en la Fig. 6.8, donde está

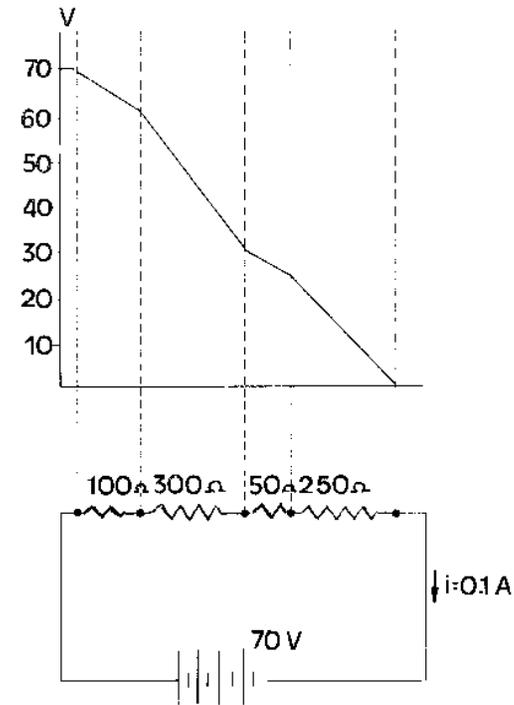


FIG. 6.7 CAIDA DE POTENCIAL A LO LARGO DE LAS RESISTENCIAS DE UN CIRCUITO ELECTRICO.

representada la P_g de unos 47 mm Hg y donde también se puede ver que ANTES del glómulo hay una zona de alta resistencia: la arteriola aferente.

Es fácil concluir, entonces, que la PRESION GLOMERULAR está en relación con la presión aórtica, pero también con la resistencia que ofrezca la arteriola aferente. Como la resistencia de una arteria está en relación inversa a su radio, se puede afirmar que, a presión aórtica constante, la P_g depende del radio de la arteria aferente: una dilatación (aumento del radio) acercará la P_g a la presión aórtica, elevándola por encima de 47 mm Hg y una vasoconstricción (disminución del radio) la hará caer por debajo de ese valor.

b) Presión osmótica efectiva. La "efectividad" de una molécula para ejercer una presión osmótica puede ser más correctamente descrita utilizando, como lo hicimos en el Cap. 2, el COEFICIENTE DE REFLEXION σ . Entonces:

$$\Pi_{ef} = R \cdot T \cdot \sigma \cdot \text{osmolaridad}$$

El coeficiente de reflexión depende de la relación entre el radio y la forma de la partícula. y el tipo de poro que deba atravesar. Si revisamos nuevamente la Fig. 2.22 podremos concluir que las moléculas de alto peso molecular que están presentes en el plasma humano, como la albúmina, pasan poco o nada a través de la pared del filtro glomerular hacia el túbulo proximal y, por lo tanto, su σ debe ser cercano a 1. Por el contrario, el agua, la urea, la glucosa pasan libremente a través del filtro glomerular y su σ será cercano a 0.

Si usamos la cifra de 7 g/dl (70 g/L) (Cap. 1) como valor habitual de las PROTEINAS PLASMATICAS y les asignamos un peso molecular promedio de 54000 daltons, podemos calcular que hay una concentración de 1,3 mmol/L. Suponiendo que, para estas partículas la osmolaridad equivale a la molaridad, y que el σ es 1, tendremos:

$$\Pi_{ef} = R \cdot T \cdot \text{Osm}$$

$$\Pi_{ef} = 0,082 \text{ L} \cdot \text{atm} \cdot \text{Osm}^{-1} \cdot \text{°K}^{-1} \cdot 310 \text{ °K} \cdot 1,30 \cdot 10^{-3} \text{ Osm/L}$$

$$\Pi_{ef} = 0,033 \text{ atm} = 25 \text{ mm Hg}$$

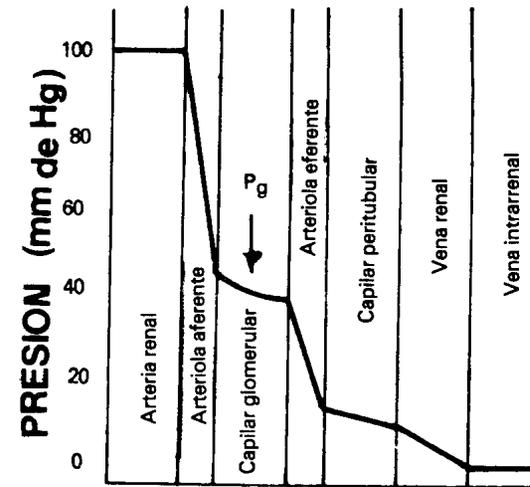


FIG. 6.8 CAIDA DE LA PRESION A LO LARGO DE CADA UNO DE LOS SEGMENTOS DEL ARBOL ARTERIAL RENAL. NOTESE LA ALTA RESISTENCIA DE LA ARTERIOLA AFERENTE (P_g ; PRESION GLOMERULAR)

c) **Presión hidrostática en la cápsula de Bowman y en el túbulo proximal (P_t).** Esta PRESION TUBULAR P_t resulta de la resistencia que ofrece el túbulo proximal al flujo de volumen que se logra por el proceso de filtración glomerular. Su determinación es experimental y el valor de 10 mm Hg que se dio en los párrafos anteriores es un valor usable, pero hay autores que la encuentran cercana a 0 mientras otros dan valores más altos.

- Constancia de la FG

La FG depende, como se vio, de la P_{ef} que haya en un momento dado en los glomérulos renales. Si la P_{ef} depende, a su vez, de la presión aórtica, podría pensarse que cualquiera de las elevaciones que a diario experimentamos en la presión arterial sistémica (ejercicio, emoción, etc.), podrían determinar un aumento de la FG. Inversamente, una disminución de presión arterial (calor, sueño, etc.), podría disminuir la FG. Sin embargo, ésta se mantiene bastante constante pese a los cambios en la presión de la arteria renal. Como se puede ver en Fig. 6.9, la FG se mantiene relativamente constante a pesar de que la presión arterial haya pasado de 60 a 180 mm Hg. Este fenómeno es conocido como **AUTORREGULACION DE LA FILTRACION GLOMERULAR**, ya que ocurre también en riñones aislados. Para que esto sea así, los cambios que determinan que la FG sea constante tienen que haber ocurrido en el riñón mismo, sin la intervención de hormonas llegadas de una glándula ubicada fuera del riñón o del sistema nervioso. ¿Qué es lo que **debe** ocurrir para que la FG se mantenga constante, a pesar de que la presión arterial, por ejemplo, suba? Debe aumentar, al mismo tiempo, la RESISTENCIA intrarrenal y, en especial, la de la arteriola aferente. Eso está también mostrado en la Fig. 6.10: en el rango de autorregulación, **la resistencia intrarrenal es una función lineal de la presión en la arteria renal.**

6.4 FLUJO SANGUINEO RENAL, FLUJO PLASMATICO RENAL y FRACCION FILTRADA

Si arrancamos de la FG y vamos "para atrás", podremos decir que para que haya una FG tiene que haber presión de filtración o P_g y que para que haya esta P_g tiene que, lógicamente, estar pasando sangre por los glomérulos. El FLUJO SANGUINEO RENAL (**FSR**) es el volumen de sangre que, en 1 minuto, pasa por la arteria renal y a

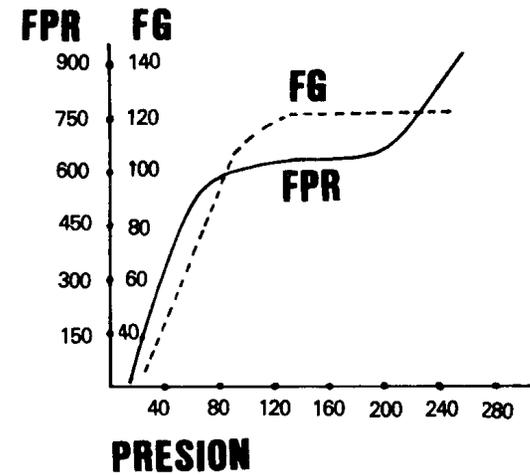


FIG. 6.9 AUTORREGULACION DE LA FILTRACION GLOMERULAR (FG) Y EL FLUJO PLASMATICO RENAL (FPR) . ENTRE 80 Y 180 mm Hg DE PRESION EN LA ARTERIA RENAL, NI LA FG NI EL FPR SE MODIFICAN SIGNIFICATIVAMENTE

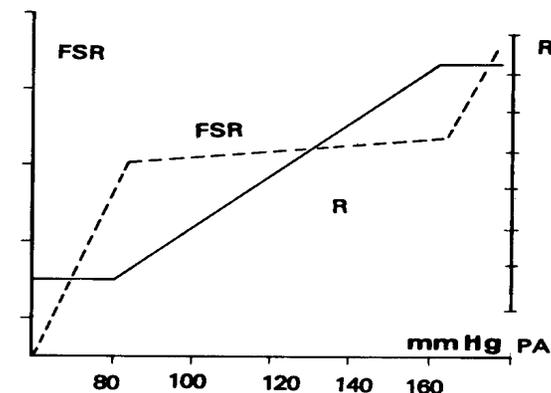


FIG. 6.10 POR DEBAJO DE 80 mm Hg Y POR ENCIMA DE 180 mmHg, LA RESISTENCIA LA RESISTENCIA INTRARRENAL (R) PERMANECE CONSTANTE, POR LO QUE AL AUMENTAR LA PA AUMENTA R, POR LO QUE EL FSR SE MANTIENE CONSTANTE. menos que se piense que hay una parte de la sangre que no pasa por los glomérulos, ese es el volumen que tiene que estar pasando por los

glomérulos. En un hombre adulto, el FSR es de unos 1200 mL/ min. Si se sabe que el volumen que expulsa el corazón, en un minuto, es de 5 a 6 litros, es fácil calcular que el riñón se "lleva" casi la cuarta parte del volumen circulatorio.

Sin embargo, no todos estos 1200 mL / min están disponibles para filtración: lo que se filtra es, en realidad, el plasma y, de él, el agua y todas las sustancias, salvo las proteínas, que están disueltas allí. Lo que importa para la filtración es, entonces, el FLUJO PLASMÁTICO RENAL (**FPR**), que se puede calcular conociendo el HEMATOCRITO (Ht) (ver Cap. 1). Entonces:

$$\text{FPR} = \text{FSR} \cdot (1 - \text{Ht} / 100)$$

Si, en una determinada persona, se MIDE un FSR de, por ejemplo, 1150 mL/min y el Ht es de 47%, tendremos:

$$\text{FPR} = 1150 \cdot (1 - 0,47) = 609,5 \approx 610 \text{ mL / min}$$

De esos 610 mL/min, un cierto volumen, que en los párrafos anteriores fijamos en 120 mL/min, se irá a los túbulos proximales como FG. Por lo tanto, podemos ahora calcular la FRACCIÓN FILTRADA (**FF**): la relación entre el volumen de plasma que pasa por los glomérulos y el volumen que se filtra. Así,

$$\text{FF} = \frac{\text{FG}}{\text{FPR}}$$

En nuestro ejemplo:

$$\text{FF} = \frac{120 \text{ mL / min}}{610 \text{ mL / min}} = 0,196 \approx 0,20$$

Esto equivale a decir que, aproximadamente, el 20% del plasma que pasa por los glomérulos se filtra (Fig. 6.11) y el 80% sigue, por la arteriola eferente, hacia la vena renal. ¿Quiere decir eso que la vena renal tiene un flujo plasmático que es un 20% menor al de la arteria

renal? No, claro que no. Si se observa con detenimiento la Fig. 6.3, se puede ver que las arteriolas peritubulares y los vasos rectos se unen para desembocar en las venas interlobulillares y de allí a la vena renal. Por lo tanto, al volumen de sangre que viene del glomérulo por las arteriolas aferentes hay que agregarle lo que vienen por estas vías. Estas recogen el volumen que pasa de la luz de los túbulos, ya sean proximales, distales, asa de Henle y colectores, a la sangre. ¿Cuál es, entonces, el volumen que NO hay que sumar? Simplemente aquel que no se haya reabsorbido a nivel tubular y eso es... el VOLUMEN MINUTO DE ORINA (V).

En conclusión, en la vena renal habrá un flujo plasmático igual a:

$$FPR_{\text{vena}} = FPR_{\text{arteria}} - V$$

¿Cuánto vale V? Si la persona está orinando unos 1500 mL/día, eso es, para usar una cifra fácil de recordar, alrededor de 1 mL/min, aunque, claro, esta cifra varía dentro de límites muy, pero muy amplios. Con ese valor, el flujo plasmático en la vena sería de 609 mL/min cuando en la arteria es de 610 mL/min. Con los métodos habituales de medición de los flujos sanguíneos, estas cifras no son distinguibles y, por lo tanto, es válido hablar de FSR y FPR tanto para el medido en la arteria, en la vena o indirectamente (depuración de paramino-hipurato, por ejemplo).

En el bebedor de cerveza de 15 litros al día. que mencionamos en el Cap. 3, la cosa puede ser diferente. Con 15 L/día, su V es de 10,4 mL / min y el flujo en la vena renal es claramente menor que en la arteria renal. Aun así, la diferencia es de menos del 2%, lo que refuerza la idea de que el riñón, en cualquier circunstancia, recibe un gran volumen, lo filtra y luego lo reabsorbe en buena parte.

6.5 FILTRACION GLOMERULAR, OFERTA TUBULAR y REABSORCION

No hay duda, por todo lo que acabamos de decir, de que el volumen de líquido que entra en la primera porción del túbulo proximal (TP) es lo que se filtró, la FG, que estimamos en 120 mL/min. En la medida en que este líquido es una solución, producto de un filtrado de plasma, sin proteínas, su porcentaje de agua es muy elevado y cometiendo un error mínimo, podemos decir que a los TP se le **ofrecen** 120 mL de **agua** por minuto.

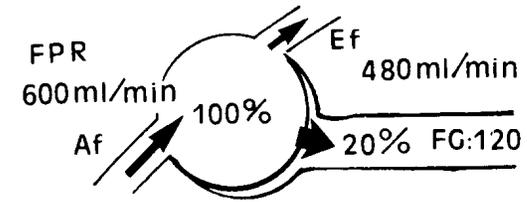


FIG. 6.11 POR LA ARTERIOLA AFERENTE ENTRA, EN UN MINUTO, UN VOLUMEN DE LIQUIDO IGUAL AL FPR. HACIA LOS TUBULOS VE VA UN 20% (FG) DE ESTE VOLUMEN Y EL 80% SIGUE POR LA ARTERIOLA EFDERENTE

LOS MECANISMOS DE LA AUTORREGULACION DE LA FG Y EL FSR

Decir que la autorregulación de la FG y el FSR se logran porque la resistencia intrarrenal aumenta cuando aumenta la presión en la arteria renal es una descripción pero no una explicación. ¿Qué ha ocurrido dentro del riñón para que la resistencia "siga" a la presión? Una idea es la del **reflejo miogénico**. A nivel de la musculatura lisa de la arteriola aferente: un aumento de la presión la dilata, las fibras se estiran y responden al estiramiento disminuyendo el radio. La inyección de papaverina, un relajante muscular, hace cesar la autorregulación. Otra idea es que el diámetro de las arteriolas aferentes y eferentes cambian de radio en función de una información que les llega desde la rama ascendente de asa de Henle. En la Fig. 6.1 se puede ver que hay una porción del asa que se pone en contacto con su propio glomérulo. Esa zona recibe el nombre de **MACULA Densa**. Entre la mácula densa y el túbulo hay una células especializadas ricas en **RENINA**, una sustancia que al actuar sobre el **ANGIOTENSINOGENO** (una proteína plasmática) determina la formación de **ANGIOTENSINÁ**, un potente vasoconstrictor. Al conjunto mácula densa y células ricas en renina se lo llama **APARATO YUXTAGLOMERULAR (AYG)** La propuesta es que la mácula densa recoge una información sobre el contenido del fluido tubular, la pasa a las células ricas en renina, la producción de renina y angiotensina aumenta o disminuye y las arteriolas se contraen o dilatan. Sobre cuál es la información que recoge el AYG, si se puede formar angiotensina *in situ* y si ese es el único mecanismo, no hay todavía acuerdo, pero la teoría es apasionante ya se estaría hablando de un mecanismo de regulación independiente para cada nefrón.

¿Cuánto es, en cambio, la oferta tubular de Na^+ , por ejemplo? Es la masa de Na^+ que, en la unidad de tiempo, se filtra y entra a los túbulos. Es un **flujo** y para conocerlo bastará multiplicar la FG por la concentración de Na^+ que haya en plasma (P_{Na^+}). Como el glomérulo no impone ninguna restricción al paso de Na^+ , su concentración debe ser la misma en el fluido tubular (FT) que en el plasma (Fig. 6.12)

OFERTA TUBULAR Na^+ = FG . P_{Na^+}

Si

FG = 120 mL/min = 0,12 L/min

y

P_{Na^+} = 140 mEq/L

OFERTA TUBULAR Na^+ = 0,12 L/min . 140 mEq/L = 16,8 mEq/min

6.6. REABSORCION, SECRECION Y LA MEDIDA DE LA FILTRACION GLOMERULAR

Usando el razonamiento del párrafo anterior, podemos ahora, para cualquier sustancia, calcular lo que ENTRA a los túbulos. ¿Cómo sabemos lo que SALE? Simplemente. midiendo la cantidad de la sustancia que aparece, en un periodo determinado, en la orina.

La MASA de Na^+ , para seguir con el ejemplo de esta sustancia, que aparece, por minuto, en la orina, se la obtiene, en la práctica, recogiendo, durante un tiempo determinado, TODA la orina que el sujeto produzca. Luego, en una muestra de esa orina, medimos la concentración de Na^+ . Supongamos que la recolección fue de 24 horas (ver Cap. 3) y que obtuvimos los siguientes datos:

VOLUMEN DE ORINA EN 24 HORAS: 1750 mL

CONCENTRACION DE Na^+ EN ORINA: 103 mEq/L

Con estos datos, calculamos, "**el V**" o volumen de orina en 1 minuto:

$V = \text{Vol. orina de 24 horas} / 1440 = 1750 \text{ mL} / 1440 = 1,22 \text{ mL} / \text{min}$

Ahora, para igualar las unidades, llevamos la concentración de Na^+ de mEq/L a mEq/mL y lo llamamos "**U**", la concentración por mililitro.

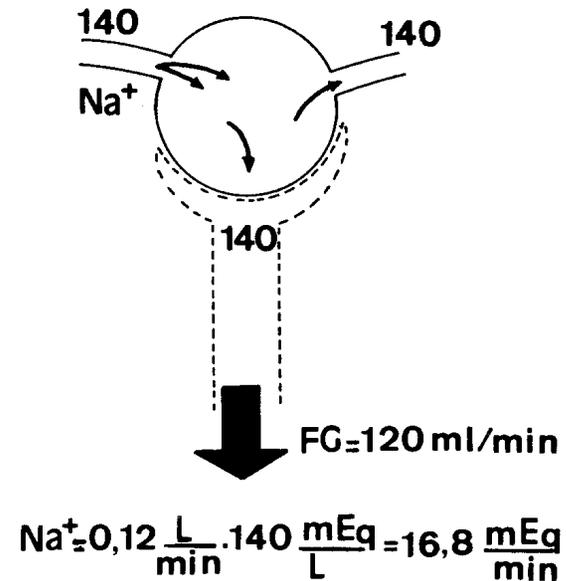


FIG. 6.12 LA OFERTA TUBULAR DE SODIO SE CALCULA CONOCIENDO LA CONCENTRACION DE Na^+ EN LA SANGRE PERIFERICA Y LA FILTRACION GLOMERULAR. EL PRODUCTO DARA LA MASA DE Na^+ QUE, EN UN MINUTO, ENTRA AL TUBULO PROXIMAL.

Entonces: (Fig. 6.13)

$$U_{Na^+} = 0,103 \text{ mEq/mL}$$

y como

$$\text{MASA} = \text{CONCENTRACION} \cdot \text{VOLUMEN}$$

$$\text{MASA DE Na}^+ \text{ en orina en 1 minuto} = U_{Na^+} \cdot V =$$

$$= 0,103 \text{ mEq/mL} \cdot 1,22 \text{ mL / min} = 0,125 \text{ mEq/ min}$$

Conociendo el **"U . V de sodio"** podemos imaginar un nefrón representativo de los que pasa en TODOS los nefrones. Lo que entra es la oferta y es, en nuestro ejemplo:

$$\text{Oferta} = \text{FG} \cdot P_{Na^+} = 16,8 \text{ mEq/ min}$$

Lo que sale es:

$$\text{Excreción} = U_{Na^+} \cdot V = 0,125 \text{ mEq/ min}$$

y por lo tanto, ha estado ocurriendo una REABSORCION de:

$$\text{Reabsorción} = \text{Oferta} - \text{Excreción}$$

$$\text{Reabsorción} = 16,8 \text{ mEq/ min} - 0,125 \text{ mEq/min}$$

$$= 16,675 \text{ mEq/min}$$

En términos porcentuales sería:

- Porcentaje de lo filtrado que se excreta: 0,74 %

- Porcentaje de los filtrado que se reabsorbe: 99,26%

POR LO TANTO, PARA DEFINIR UNA REABSORCION TUBULAR DE CUALQUIER SUSTANCIA X, BASTARA QUE SE CUMPLA QUE (Fig. 6.14a):

$$\text{FG} \cdot P_X > U_X \cdot V$$

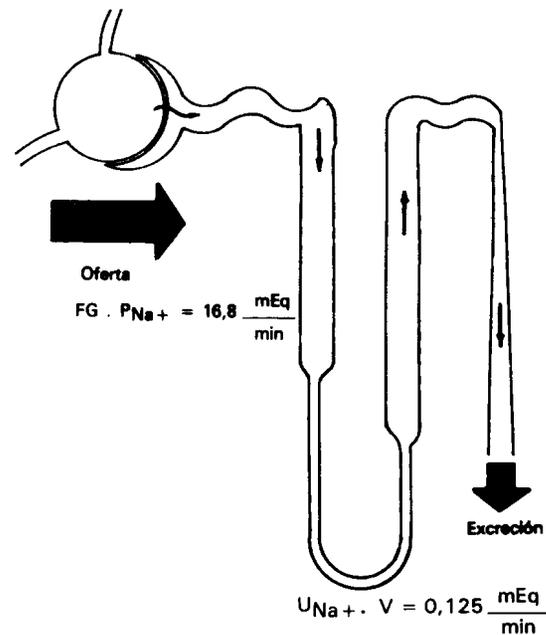


FIG. 6.13 EN BASE A LA MASA FILTRADA POR MINUTO Y A LA MASA EXCRETADA SE PUEDE CALCULAR LA REABSORCION DE UN SOLUTO (SODIO EN ESTE CASO)

Si, para una sustancia en particular, encontramos

$$FG \cdot P_x < U_x \cdot V$$

querrá decir que en la orina aparece MAS sustancia que la que se filtró y, por lo tanto, se **agregó** al fluido tubular cuando éste pasaba por los túbulos y eso es una **SECRECION** (Fig. 6.14b).

Queda, por último, una condición muy especial: que la sustancia ni se esté reabsorbiendo ni se esté secretando: lo que entra... sale (Fig. 6.14c). En ese caso:

$$FG \cdot P_x = U_x \cdot V$$

Hay pocas sustancias que cumplen con esta condición. Las más conocidas son la **INULINA** y la **CREATININA**.

La **inulina** es un azúcar de alto peso molecular (5000 daltons) y no se encuentra presente espontáneamente en sangre. Inyectada por una vena, se distribuye por todo el EC y se excreta, por vía renal, exclusivamente por filtración.

La **creatinina** tiene un peso molecular relativamente bajo, pero el epitelio de los túbulos renales del hombre no tienen sistemas que la transporte. Es un producto natural del metabolismo de las proteínas, en especial musculares, y en el plasma de las personas sanas se la encuentra con una concentración de 0,8 a 1,2 mg/ 100 mL y, claro, se excreta sólo por filtración.

Con estas sustancias podemos **MEDIR** la FG de un determinado individuo. ¿Cómo? Si, para la creatinina (**Cr**), por ejemplo, se cumple que:

$$FG \cdot P_{Cr} = U_{Cr} \cdot V$$

entonces

$$FG = \frac{U_{Cr} \cdot V}{P_{Cr}}$$

La cifra FG de 120 mL/min que hemos usado hasta ahora, proviene simplemente de estos cálculos, que se conocen con el nombre de **DEPURACION** o **CLEARANCE**

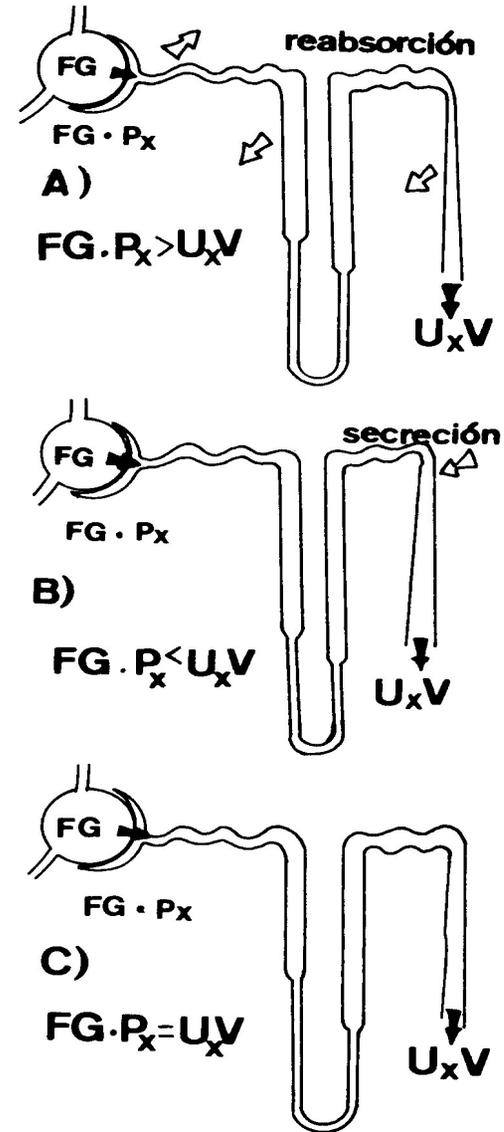


FIG. 6.14 LA RELACION ENTRE LO QUE ENTRA AL TUBULO PROXIMAL Y LO QUE SALE POR LA ORINA PERMITE SABER SI LA SUSTANCIA SE REABSORBIDO (a) , SI SE ESTA SECRETANDO (b) O SI SALE SIN MODIFICACION (c)

**FIN DE LA PARTE 1 DEL CAP. 6
CONTINUA PARTE 2**

**Manual de Fisiología y Biofísica
para Estudiantes de Medicina**

**R. Montoreano – edición
electrónica 2002**

Capítulo 6 PARTE 2/3

6.7 CAMBIOS EN EL VOLUMEN Y LA OSMOLARIDAD DEL FLUIDO TUBULAR A LO LARGO DEL NEFRON

La pregunta que debemos hacernos ahora es: ¿Si la FG es constante, fija en un hombre adulto en 120 mL/min, cómo se logra una DIURESIS o volumen minuto urinario, de 10,4 mL/min en el bebedor de cerveza, y cómo es que un hombre, en su máxima capacidad de concentración urinaria, tiene un V de, por ejemplo, 0,2 mL/min?

La Fig. 6.15 muestra, de una manera muy simplificada, el volumen y la osmolaridad del fluido tubular (FT) a lo largo del nefrón. Se puede ver que, al comienzo del túbulo proximal, el volumen que pasa es de 120 mL/min, la FG, y que la osmolaridad es de 290 mOsm/L, la plasmática. Al final del túbulo proximal, el flujo se ha reducido a 42 mL/min, pero la osmolaridad se ha mantenido en 290 mOsm/l. Eso indica que EN EL TUBULO PROXIMAL HA HABIDO UNA REABSORCION ISOTONICA. ¿Cuál es el porcentaje de lo filtrado que se ha reabsorbido allí? Pues, como se $(120 - 42/120) \cdot 100 = 65\%$, El 65% del volumen filtrado se ha reabsorbido en el proximal

INDICE – Parte 2	Pág
6.7 CAMBIOS EN EL VOLUMEN Y LA OSMOLARIDAD DEL FLUIDO TUBULAR A LO LARGO DEL NEFRON	1
6.8 LAS CARACTERISTICAS DEL TUBULO PROXIMAL Y COMO OCURRE LA ABSORCION DE AGUA Y DE SOLUTOS	2
6.9 LAS SALIDA DE AGUA EN LA RAMA DESCENDENTE DEL ASA DE HENLE Y COMO EL FLUIDO TUBULAR LLEGA A TENER 1200 mOsm/L.	4
6.10 LA RAMA ASCENDENTE DEL ASA DE HENLE Y COMO, DESPUES DE TANTO TRABAJO, EL FLUIDO TUBULAR SE HACE HIPOTONICO CON RESPECTO AL PLASMA.	8
6.11 EL TUBULO DISTAL Y COMO LAS COSAS EMPIEZAN A CAMBIAR DE ACUERDO AL BALANCE DEL INDIVIDUO.	10

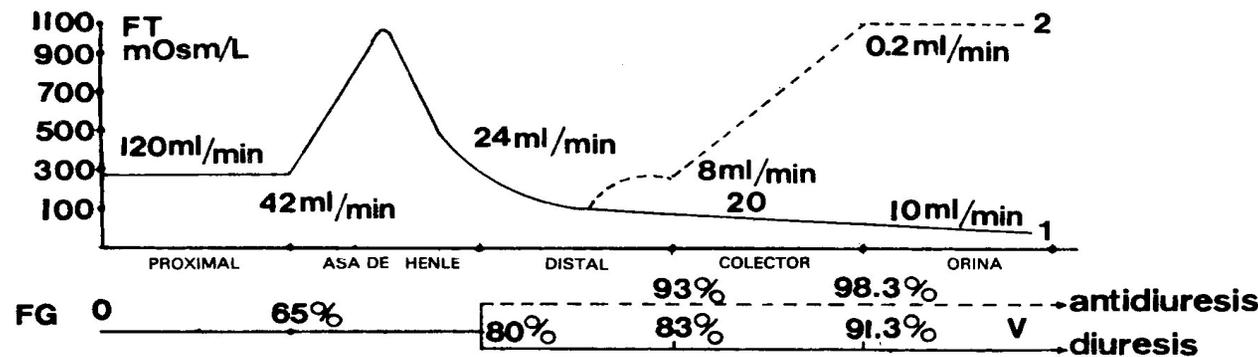


FIG 6.15 DIAGRAMA DE LOS CAMBIOS DE OSMOLARIDAD Y VOLUMEN DEL FLUIDO TUBULAR (FT) A LO LARGO DEL NEFRON. SE SEÑALAN 2 SITUACIONES EXTREMAS: ANTIDIURESIS CON UN VOLUMEN URINARIO DE DE 0,2 mL/min = 280 ml/día (CURVA 2 Y UNA DIURESIS ACUOSA DE 10 ML/min = 14,4 L/ día (CURVA 1) Redibujado de Vaner, AJ. Renal Physiology, 2nd. Edition, McGraw-Hill Book Cp. NY, 1990

Ahora, en el asa de Henle ocurre que hay una fase inicial en la que la osmolaridad del fluido tubular aumenta, hasta un máximo de 1200 mOsm/l, y una segunda fase en que la osmolaridad vuelve a disminuir hasta un valor inferior al plasmático.

El flujo del fluido tubular, al salir del asa y entrar al distal, es de unos 25 mL/min. ¿Qué quiere decir todo eso? Que si la FG era de 120 mL/min y aquí llegan sólo 25, se han reabsorbido 95 mL/min, que es un 80% de lo filtrado. Como en el túbulo proximal la reabsorción fue del 65%, aquí ocurrió una reabsorción del 15% de la FG. ¿Es, como en el proximal, una reabsorción isotónica?. No. Al comienzo del asa, como la osmolaridad de lo que va quedando dentro del tubo es mayor de 290 mOsm/L, se tiene que estar reabsorbiendo, **proporcionalmente**, más agua que solutos: el líquido que sale a través del epitelio de la pared del asa es hipo-osmótico y el líquido que va quedando en el asa se va haciendo cada vez más hiperosmótico (ver Fig. 3.4). Más adelante, la osmolaridad del FT cae, de modo que el líquido que sale en esta porción del asa tiene que tener una osmolaridad mayor que la del plasma y el líquido que queda, en consecuencia, tiene una osmolaridad menor. Siguiendo con la Fig. 6.15 en el distal y en los colectores, situados en la corteza, la osmolaridad del fluido tubular disminuye un poco más. A la altura de los colectores medulares hay 2 posibilidades:

1) si el sujeto está tomando agua en cantidad, la osmolaridad del líquido en el túbulo distal, en el colector y en la misma orina seguirá siendo bajo y el volumen minuto será alto (para seguir con el ejemplo del bebedor de cerveza, de 10,4 mL/min - curva inferior). Hubo reabsorción de agua y solutos, pero determinando que la osmolaridad de la orina sea sólo un poco inferior a la que ya tenía el FT al entrar en el distal.

2) Si, por el contrario, el sujeto no toma agua, en el túbulo distal la osmolaridad del FT sube hasta hacerse aproximadamente iso-osmótica con el plasma, mientras el flujo baja a 8 mL/min. Como por la luz tubular venía un fluido hipo-osmótico, tiene que haber salido, en esta porción, proporcionalmente, más solutos que agua. A lo largo del colector, el cambio es más brusco: sale un gran volumen de agua, la diuresis es de solo 0,2 mL/min y la osmolaridad de la orina trepa hasta 1200 mOsm/L, la misma que se alcanzaba en el asa de Henle. Claramente, salió más agua que solutos.

CLEARANCE, DEPURACION Y LA MEDIDA DE LA FILTRACION GLOMERULAR

La fórmula $U \cdot V / P$ es de uso diario en nefrología desde 1917, cuando T. Addis la enunció. Puede haber un clearance de Na^+ , de urea, de creatinina, y de cualquier otra sustancia, siempre que se la pueda medir, simultáneamente, en sangre y orina. ¿Por qué ese nombre: depuración, aclaramiento? Hay que pensar que, en ese entonces, se tenía al riñón como un órgano depurador, que eliminaba toxinas producidas por el metabolismo y, en ese sentido, se lo podía comparar con un filtro que, por ejemplo, limpia el agua de impurezas. En un filtro de ese tipo lo habitual es preguntar cuántos litros purifica por hora y no cuántos gramos de impurezas retiene. Pues bien, la fórmula $U \cdot V / P$ mide los mililitros de plasma que son depurados de una sustancia determinada en 1 minuto. En el caso de la UREA, por ejemplo, si el sujeto tiene una buena diuresis, su "depuración" es de unos 75 mL/min. Eso quiero decir que 75 mL de plasma quedan LIBRES, limpios, depurados, de urea en 1 minuto. Si una sustancia es excretada sólo por filtración glomerular, es fácil aceptar que el volumen depurado es el volumen filtrado y ese es el caso de la inulina y la creatinina. Si, además de la filtración, la sustancia es sacada del plasma por secreción tubular, el volumen depurado será mayor al que se puede obtener por simple filtración y, entonces el clearance de esa sustancia será mayor que el clearance de creatinina. Si, por el contrario, los túbulos actúan reabsorbiendo parte de lo filtrado, el volumen depurado será menor que la depuración de creatinina. Si, en un hombre adulto, se mide un $U \cdot V / P$ de creatinina de 120 mL/min y su $U \cdot V / P$ de urea es de 75 mL/min la conclusión es que la urea se está reabsorbiendo a nivel tubular. Hoy en día es mejor pensar en el riñón como un órgano regulador del volumen y composición de los fluidos corporales y no como un filtro de basuras, pero el nombre y la medida de la depuración sigue siendo muy útil para evaluar la función renal.

EN ESTE MOMENTO USTED DEBE RESOLVER
LOS PROBLEMAS 1 Y 2 DEL FINAL DEL
CAPITULO

Como se ve, a lo largo de todo el nefrón hay, en la primera porción, una reabsorción de agua y solutos que cambia poco con la ingesta de agua. Luego, en la segunda parte, hay una opción o camino que lleva a la formación de orinas **CONCENTRADAS** y, otra opción, a la formación de orinas **DILUIDAS**, de acuerdo a lo que se necesite para mantener el balance de agua del individuo.

6.8 LAS CARACTERISTICAS DEL TUBULO PROXIMAL Y COMO OCURRE LA ABSORCION DE AGUA Y DE SOLUTOS

El epitelio del túbulo proximal está formado por células cúbicas organizadas en una capa única. En la cara luminal o apical, la membrana forma microvellosidades (Fig 6.16), que aumentan unas 40 veces su superficie. Por el lado basal, las células descansan sobre una lámina basal. En el espacio intercelular hay 4 estructuras diferentes que, de un modo u otro, "unen" a las células contiguas: uniones estrechas (zónula occludens o tight junctions), en directo contacto con la luz tubular, uniones intermedias (zónula adherens), desmosomas y "gap" junctions. El significado funcional de cada una de ellas no está aún claramente delimitado y, como señalamos más adelante, es posible que las "uniones estrechas" no lo sean tanto.

El túbulo proximal tiene una baja resistencia eléctrica (menos de 10 ohm. cm^2), una alta permeabilidad al agua y la diferencia de potencial que se mide entre la luz y el intersticio está entre 0 y - 5 mV (lumen negativo). Si a estas características le agregamos que el túbulo proximal absorbe, por minuto, un gran cantidad de líquido y que el FT permanece isotónico, podemos decir que:

El túbulo proximal es un epitelio abierto (leaky), con una alta tasa de reabsorción de agua y solutos, pero baja capacidad de crear gradientes.

- Características de la reabsorción isotónica en el túbulo proximal

Decir que la reabsorción proximal es isotónica solamente indica que la osmolaridad del fluido que se recoge por micropunción (ver la Nota Aparte: **METODOS EN FISIOLOGIA RENAL**), al final del túbulo proximal, tiene un volumen menor al de la FG y que su osmolaridad es aproximadamente igual a la osmolaridad del FG y, por extensión, a la del plasma.

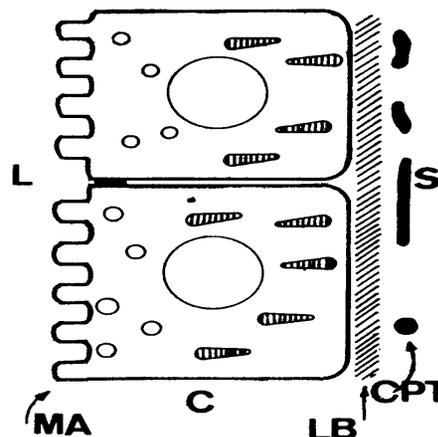


FIG. 6.16 REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL EPITELIO DEL TUBULO PROXIMAL. L: LUZ TUBULAR; MA: MEMBRANA APICAL; LB: LAMINA BASAL; CPT: CAPILARES PERITUBULARES; S: LADO SANGUINEO; C: CELULAS

EL VALOR DE LA FILTRACION GLOMERULAR

El volumen de plasma que, en 1 minuto, es depurado de creatinina o de inulina es, aproximadamente, igual al volumen que se filtra por todos los glomérulos. En realidad se filtra agua y las sustancias en solución, pero no las proteínas, de modo que el volumen realmente **FILTRADO** es un poco menor (ver Cap.1). La cifra de 120 mL/min que es está usando en este libro es, a su vez, una generalización, ya que la FG (o tasa de filtración glomerular o volumen de filtración glomerular) varía, dentro de ciertos límites, de individuo a individuo. La manera de obtener valores comparables es expresar la FG de acuerdo a la **SUPERFICIE CORPORAL**. Esta se obtiene, por tablas o nomogramas o por la fórmula de DuBois y DuBois, en base a la altura y el peso, El valor de la FG que se toma como normal es de 125 mL/min en el hombre y de 110 mL/min en la mujer, **AMBOS CORREGIDOS PARA 1,73 m² DE SUPERFICIE CORPORAL**. Así, si una persona tiene 1,45 m² de superficie corporal y su clearance de creatinina es de 104 mL/min, su FG es el de una persona sana, ya que equivale a 125 mL/min de una persona de 1,73 m² de superficie corporal.

Sin embargo, la reabsorción de CADA UNA de las sustancias no es exactamente igual. Así, como se ve en la Fig 6.17, la glucosa prácticamente ha desaparecido del FT en la mitad del túbulo proximal, la concentración de bicarbonato ha caído a la mitad y la concentración de aminoácidos aún más. ¿Qué significa esto? Que ha habido una reabsorción, desde la luz tubular a la sangre, de agua y de todas las sustancias que se muestran en el gráfico, pero que ha habido una reabsorción PROPORCIONALMENTE mayor de algunas de ellas. Por el contrario, el cloruro y, en menor grado, el potasio, han tendido a permanecer en la luz tubular, por lo que su concentración allí es más alta que en el plasma. El sodio que, como sabemos, constituye el porcentaje mayor de los osmoles plasmáticos, mantiene una concentración en el FT aproximadamente igual a la del plasma. Esto indica que este ion es reabsorbido en la misma proporción en que es reabsorbida el agua.

Es importante ver, en ese mismo gráfico, lo que pasa con la urea, una sustancia que juega un papel importante en los mecanismos de concentración renal. La concentración de urea en el FT es ligeramente superior, al final del proximal, a la que tiene en plasma. Como el volumen, allí, es menor al de la FG, la urea se está reabsorbiendo, entonces, con el agua, pero ligeramente "atrasada".

- Modelos para el transporte de Na⁺ y otros solutos en el túbulo proximal

Como en el caso del epitelio intestinal (Cap.5), la absorción del Na⁺ y de otros solutos, en el túbulo proximal, está basada en un mecanismo de transporte activo que utiliza bombas de Na⁺/K⁺, ligadas a una ATPasa, localizada en la membrana basolateral, y a mecanismos, en la membrana apical, que permiten la incorporación del ion a la célula. Las bombas determinarían que la concentración intracelular de Na⁺ se mantuviera baja y la de K⁺ alta, lo que, a su vez, determinaría que el interior celular sea más negativo que la luz tubular (Cap. 2). Existiría, así, un gradiente electroquímico para el Na⁺ hacia el interior celular y el Na⁺ entraría pasivamente.

Sobre este esquema general, los modelos para el pasaje de Na⁺ a través de la membrana apical son:

a) Difusión simple y por gradiente eléctrico (electrodifusión), a través de la membrana y, posiblemente, también a través de las uniones estrechas (Fig. 6.18a)

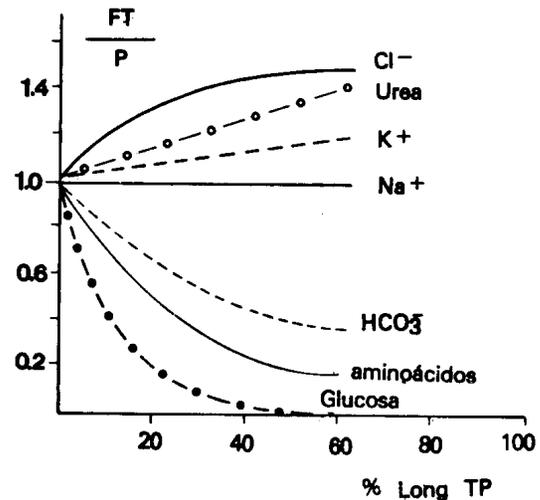


FIG. 6.17 REPRESENTACION APROXIMADA DE LOS CAMBIOS DE CONCENTRACION EN EL TUBULO PROXIMAL EN FUNCION DE SU LONGITUD

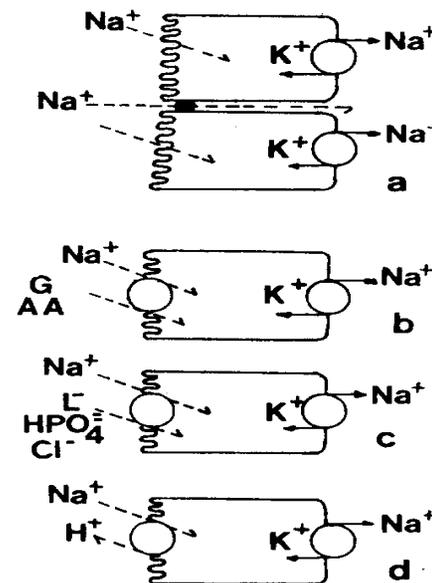


FIG. 6.18 DIATINTAS MANERAS POR LA QUE SE ABSORBE Na⁺ EN EL PROXIMAL (Explicación en el texto)

b) Cotransporte, utilizando un transportador común, con solutos orgánicos como la glucosa y los aminoácidos. (Fig 6.18b)

c) Cotransporte con aniones como lactato, fosfato y cloruro (Fig. 6.18c).

d) Intercambio Na^+ / H^+ , con reabsorción secundaria de HCO_3^- (Fig. 6.18 d). Este mecanismo tiene una importancia capital en el mantenimiento del balance ácido-base del organismo y será tratado mucho más extensamente en el Cap. 8.

Cualquiera sea el modo en que el Na^+ atraviesa el borde apical, por el principio de la electroneutralidad, debe ir acompañado por un número equivalente de aniones, en especial Cl^- y HCO_3^- que son los que están en mayor concentración. Para el bicarbonato está el mecanismo ya señalado y para el Cl^- se han propuesto los siguientes (Fig. 6.19):

a) Difusión y electrodifusión

b) Cotransporte $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$

c) Intercambio $\text{Cl}^- / \text{OH}^-$

La salida del cloruro por la membrana basolateral se haría por difusión simple o a través de un mecanismo de cotransporte con Na^+ .

- Modelo para el transporte de agua en el túbulo proximal

La cantidad de agua que los túbulos proximales absorben en un día es realmente enorme. Si allí se reabsorbe el 65% del volumen filtrado, eso representa $120 \text{ mL/min} \cdot 0,65 = 78 \text{ mL/min}$ o ¡112 litros en un día! Como los túbulos proximales transcurren por la corteza renal, que tiene una osmolaridad igual a la del plasma, y en el interior del túbulo hay un líquido con una osmolaridad también igual a la del plasma, es obvio que la reabsorción de agua ocurre sin que haya un gradiente evidente de osmolaridad.

Para explicar esta reabsorción hay varias hipótesis, aunque la más popular es la que plantea la existencia de un gradiente osmótico, creado por las bombas de Na^+ , en el espacio intercelular, un mecanismo similar al que fue descrito para el intestino (Cap. 5)

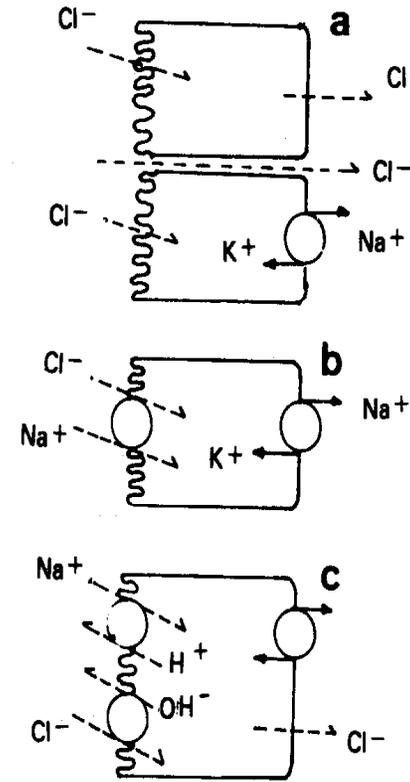


FIG. 6.19 MECANISMOS DE PASAJE DEL CLORURO EN EL EPITELIO DEL TUBULO PROXIMAL

a) Modelo del gradiente sostenido (standing- gradient)

Teniendo el túbulo proximal un epitelio abierto, preparado, como el intestino, para la absorción de grandes volúmenes de agua, resulta sencillo aplicar aquí el modelo de Diamond y Bossert (Cap. 5 – Fig. 6.20) Sin embargo, por las objeciones al modelo y el descubrimiento de las aquaporinas (ver EL MODELO DE DIAMOND – DOSSERT Y LAS AQUAPORINAS), hay que tener en cuenta otras teorías que, si bien no reemplazan la idea de un flujo de agua acoplado a un transporte de NaCl, permiten suponer la existencia de otros factores.

b) Modelo de reabsorción por presión coloido-osmótica peritubular.

Esta es una teoría originalmente descrita por C. Ludwig en 1844 y basada en lo siguiente: cuando el plasma pasa por el glomérulo, un cierto volumen, sin proteínas, pasa a los túbulos. Si la FF (fracción filtrada) es de 0,2, el plasma que sigue por la arteriola aferente tiene una concentración de proteínas que es un 20 % mayor que la de la sangre periférica. Como es este mismo plasma, rico en proteínas, el que circula por los capilares que rodean al túbulo proximal y como en la luz tubular no hay proteínas, esta diferencia de concentración de proteínas se convierte en una fuerza impulsora para el agua, llevándola desde la luz a los capilares.

Más allá de la maravillosa intuición de Herr Ludwig, los datos experimentales hacen más bien pensar que esta presión coloido-osmótica contribuiría a que el volumen de agua, ya arrastrado al espacio intercelular por un mecanismo asociado al transporte de Na⁺, sea llevado hacia los capilares. (Fig 6.21). El cálculo, muy similar al usado para describir la FG, sería:

$$J_v = L_p A (P_{cap} - P_{int}) - (P_{cap} - P_{int})$$

donde **P_{cap}** y **P_{int}** son las presiones coloido-osmóticas del capilar y el intersticio, mientras

P_{cap} y **P_{int}** son las presiones hidrostáticas del capilar y el intersticio. Este juego de presiones permitiría, también, REGULAR la reabsorción tubular. Cuando la FG aumenta, manteniéndose el FPR constante, aumenta la FF y aumenta P_{cap}, por lo que aumenta la reabsorción. Lo contrario también sería válido, por lo que se mantiene el llamado BALANCE GLOMERULO-TUBULAR.

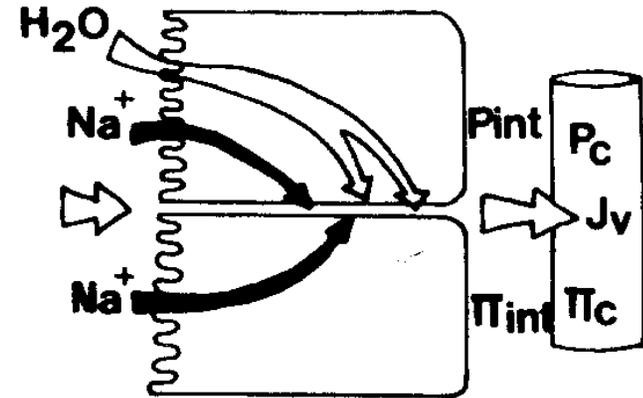


FIG. 6.20 LAS BOMBAS DE SODIO CREARIAN UNA ZONA HIPEROSMOTICA EN EL INTERSTICIO, QUE ARRASTRARIA AGUA, QUE SERIA REMOVIDA POR LOS CAPILARES POR EL JUEGO DE PRESIONES

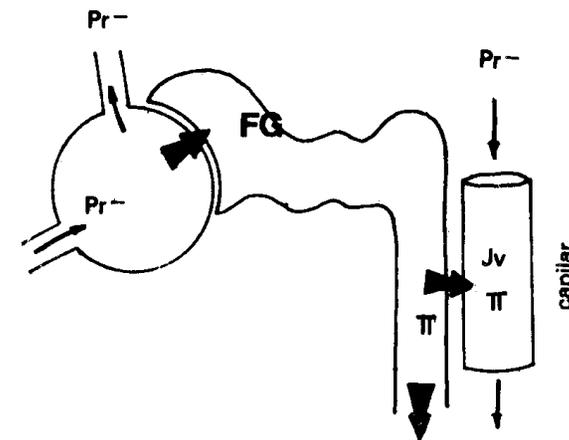


FIG. 6.21 COMO EL LA LUZ TUBULAR NO HAY PROTEINAS, APARECE UNA DIFERENCIA DE PRESION OSMOTICA (Pi) ENTRE EL TUBULO Y EL CAPILAR QUE DETERMINA UN FLUJO DE VOLUMEN (Jv) . UN CAMBIO EN LA FF MODIFICA EL Jv.

c) Modelo para la reabsorción proximal de agua por la existencia de una osmolaridad efectiva más baja en el fluido tubular que en el intersticio.

Esta teoría, esbozada por Andreoli y Schaffer (Am. J. Physiol. 236: F89-F96, 1979), parte de la idea que las uniones estrechas serían bastante permeables al agua y a los solutos, por lo que sería difícil que pudiera existir, en el interespacio, una zona aislada e hiperosmótica. En este modelo, la permeabilidad al agua de toda la cara apical (membrana apical y uniones estrechas) sería MUY ALTA y un pequeño gradiente osmótico sería suficiente para mover el agua. La modelo coloca al fluido tubular con una OSMOLARIDAD EFECTIVA de apenas 0,65 mOsm/kg de agua más baja que la del intersticio. ¿Que quiere decir "osmolaridad efectiva"? Es la que resulta de multiplicar la osmolaridad por el coeficiente de reflexión. Como se mostró en la Fig. 6.16, el Cl^- queda, en el fluido tubular, con una concentración ligeramente mayor que en el plasma. Midiendo el descenso crioscópico del fluido tubular y del plasma, se ve que son isotónicos, pero si el cloruro tiene un coeficiente de reflexión MENOR que el otros iones, su contribución a la osmolaridad efectiva será menor y el fluido tubular se COMPORTARIA como si fuera hipotónico.

Si bien las aquoporinas han abierto un nuevo camino, habrá que esperar que los fisiólogos renales se pongan de acuerdo sobre el modelo más apropiado y, por el momento, para los estudiantes, es mejor seguir el consejo que Esculapio nos da al final del capítulo.

6.9 LAS SALIDA DE AGUA EN LA RAMA DESCENDENTE DEL ASA DE HENLE Y COMO EL FLUIDO TUBULAR LLEGA A TENER 1200 mOsm/L.

Como ya señaláramos en la Fig. 6.15, experimentalmente, por micropunción, se ha encontrado que, al final del túbulo proximal o, lo que es lo mismo, al comenzar la rama descendente del asa de Henle, el fluido tubular tiene una osmolaridad de alrededor de 290 mOsm/L. Midiendo la osmolaridad del fluido tubular en la punta de la papila, cuando el asa de Henle "da la vuelta" se encuentra, en el hombre, que ésta es de 1200 a 1400 mOsm/l. Si aceptamos que el volumen que pasa, por minuto, al final del descendente es menor que en el proximal, lo más sencillo es suponer que, en esta parte del nefrón, ha salido, desde la luz al intersticio, proporcionalmente más agua que solutos y que por eso el fluido tubular se concentró. Como esta porción del túbulo transcurre en un medio progresivamente hipertónico (**gradiente cortico-medular**), es bastante fácil explicar esta

reabsorción preferencial de agua: bastará que el asa descendente sea muy permeable al agua y poco permeable a los solutos

- Características de la rama descendente del asa de Henle

Las células de la rama descendente se caracterizan, al compararlas con las del túbulo proximal, por tener muchas menos microvellosidades y, para muchos, uniones estrechas más cortas y menos definidas. La diferencia de potencial eléctrico entre la luz y el intersticio es prácticamente cero y la permeabilidad al Na⁺ y a la urea es baja, con coeficientes de reflexión cercanos a 1 para ambos. Por el contrario, la permeabilidad al agua es MUY alta y no se han encontrado evidencias de un transporte activo de iones. (Fig. 6.22).

En consecuencia, las condiciones están dadas para que se cumpla lo que señalamos: el agua sale de la rama descendente a medida que penetra en un intersticio hipertónico y la osmolaridad del fluido tubular aumenta hasta hacerse isosmótico con el intersticio (1200 - 1400 mOsm/L).

- En la punta de la papila, el fluido del asa descendente tiene la misma osmolaridad que el intersticio, pero no la misma concentración de Na⁺ y de urea.

En la Fig. 6.23 podemos ver que, al comenzar la rama descendente, la concentración de Na⁺ es de 140 mmol/L ~ 280 mOsm/L y la de urea es de 7 mmol/L = 7 mOsm/L. Con sólo estas dos sustancias, el fluido tubular, en ese punto, tendría 287 mOsm/L. Al llegar a la punta de la papila, el líquido del asa descendente se ha hecho iso-osmótico con el intersticio de 1400 mOsm/L. Si, como dijimos, solo ha salido AGUA por gradiente osmótico, el fluido tubular se ha concentrado, razonando solo para Na⁺ y urea, $1400/287 = 4,88$ veces. ¿Cuál sería la concentración de Na⁺ y de urea en el fluido tubular por esta salida de agua?

$$\text{Na}^+ = 280 \text{ mOsm/L} \cdot 4,88 = 1366 \text{ mOsm/L} = 683 \text{ mmol/L}$$

$$\text{Urea} = 7 \text{ mOsm/L} \cdot 4,88 = 34.2 \text{ mOsm/L} = 34,2 \text{ mmol/L}$$

Si los 1400 mOsm/L que hay en la punta de la papila están formados en un 50% por Na⁺ y sus aniones y en un 50% por urea, es fácil calcular que para formar 700 mOsm/L, la parte que aproximadamente le corresponde al Na⁺, hace falta que haya, en el intersticio, sólo 350 mmol/L de Na⁺. Como en el fluido tubular hay 683 mmol/L, hay **mayor** concentración de Na⁺ en el FT que en intersticio, el Na⁺ **tendería a**

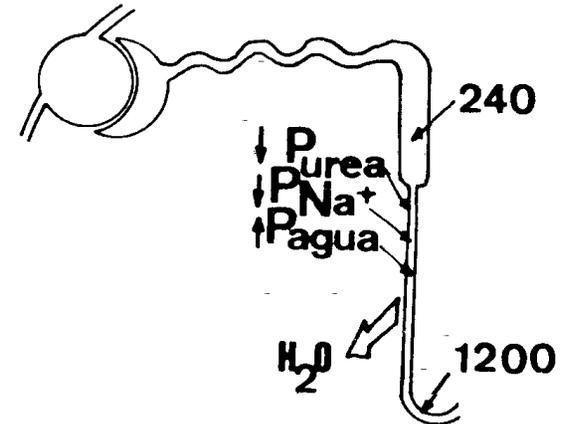


FIG. 6.22 EN LA RAMA DESCENDENTE DEL ASA DE HENLE LA OSMOLARIDAD PASA DE DE 300 A 1200 mOsm/L. ESTO SE LOGRA PORQUE LA PERMEABILIDAD ES BAJA PARA LOS SOLUTOS Y ALTA PARA EL AGUA . SIENDO LA MEDULA HIPERTONICA, EL AGUA SALE POR GRADIENTE OSMOTICO

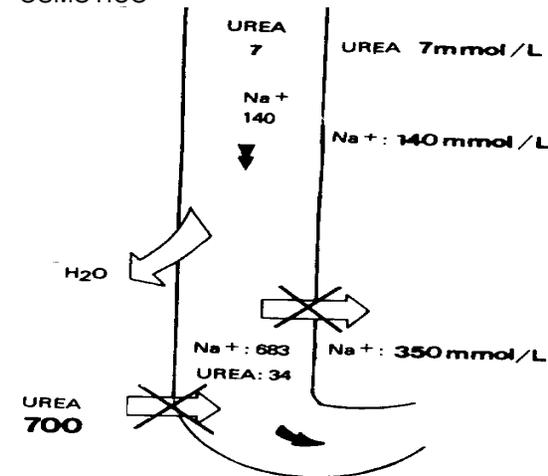


FIG. 6.23 LA OSMOLARIDAD DE LA MEDULA, EN SU EXTREMO ES DE 1400 mOsm/L (700 DE UREA + 700 DE NaCl) COMO EN EL TUBULO HAY 683 mmol/L DE SODIO, EL SODIO TIENDE A SALIR, PERO NO SALE YA QUE SU PERMEABILIDAD ES BAJA. EL GRADIENTE DE UREA ES DEL INTERSTICIO AL TUBULO, PERO NO ENTRA POR LA BAJA PERMEABILIDAD A LA UREA

salir a favor de su gradiente, hacia el intersticio, pero la baja permeabilidad al Na^+ de esta porción se lo impide. Lo mismo ocurriría, pero en sentido inverso, con la urea.

6.10 LA RAMA ASCENDENTE DEL ASA DE HENLE Y COMO, DESPUES DE TANTO TRABAJO, EL FLUIDO TUBULAR SE HACE HIPOTONICO CON RESPECTO AL PLASMA.

Si volvemos por un momento a la Fig. 6.15 y miramos el flujo y la osmolaridad del FT en el comienzo del túbulo distal o, lo que es lo mismo, a la salida de la rama ascendente, veremos que solo quedan 24 mL/min y que el fluido es hipotónico. Si en el túbulo proximal se reabsorben 78 mL/min (65% de la FG) y pasan al asa (120-78) = 42 mL/min y al distal llegan 24 mL/min, está muy claro que en el asa se reabsorben 18 mL/min más o el 15% del volumen filtrado. Esta reducción del fluido tubular podría explicarse por la salida de agua en el descendente, pero el líquido que sale del descendente es hipertónico, y el que sale del ascendente es hipotónico, de modo que en esa porción tiene que haber ocurrido algo más.

- Características de la rama ascendente del asa de Henle.

En esta porción hay que distinguir, anatómica y funcionalmente, 2 partes: la PORCION DELGADA y la PORCION GRUESA (Fig. 6.1).

La **porción delgada** es muy poco permeable al agua, pero permeable al Na^+ , al Cl^- y la urea. No se han encontrado evidencias de la existencia de una diferencia de potencial eléctrico o de transporte activo. Es una porción, entonces, apta para el equilibrio PASIVO DE SOLUTOS, por difusión. El fluido que sale de la rama descendente vimos que tiene una concentración de Na^+ y de Cl^- mayor que el intersticio, de modo que SALEN, ahora sí, a favor de sus gradientes químicos (Fig. 6.24) Se ha señalado que esta salida no es una función lineal de la diferencia de concentración, por lo que se piensa que puede existir un transportador en la membrana (difusión facilitada). La urea, por su parte, está más concentrada en el intersticio que en la luz, de modo que ENTRA.

La **porción gruesa** sigue siendo poco permeable al agua, pero el potencial eléctrico es positivo en la luz, con claras evidencias de un transporte activo a este nivel. La primera hipótesis que se manejó fue la existencia de un transporte activo de Cl^- desde la luz a sangre. Eso, como toda bomba electrogénica, arrastraría secundariamente Na^+ en el mismo sentido. Lo más aceptado actualmente es el funcionamiento

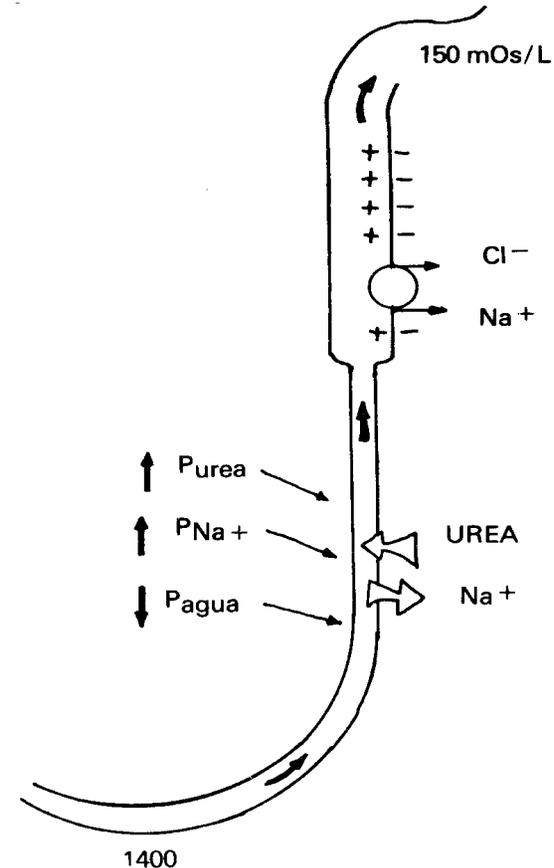


FIG. 6.24 CON LAS MISMAS CONCENTRACIONES INTRA Y EXTRATUBULARES DE LA FIG. 6.23 EL SEGMENTO ASCENDENTE DELGADO TIENE PERMEABILIDADES QUE SON ALTAS PARA LOS SOLUTOS Y BAJAS PARA EL AGUA: EL Na^+ SALE Y LA UREA ENTRA AL TUBULO. EN EL SEGMENTO GRUESO HAY UN TRANSPORTE ACTIVO QUE REABORBE NaCl . EL FLUIDO TUBULAR QUE LLEGA AL TUBULO DISTAL ES HIPOTONICO

de un sistema como el que muestra la Fig. 6.25. El Na^+ , el Cl^- y el K^+ atravesarían la membrana luminal utilizando un transportador. La fuerza impulsora sería el gradiente electroquímico del Na^+ , ya que la concentración de Na^+ en el interior celular es bajo y el potencial eléctrico es negativo. Es, entonces, un cotransporte. Nótese que por este mecanismo entran 2Cl^- , 1Na^+ y 1K^+ , de modo que es NEUTRO. En la membrana basolateral, la bomba de Na^+ / K^+ , "movida" por la hidrólisis del ATP, saca el Na^+ de la célula e introduce K^+ . El K^+ y el Cl^- saldrían hacia el intersticio, por gradiente de concentración, en la misma proporción que entraron: 2Cl^- por 1K^+ . Como, por la bomba, sale 1Na^+ , la salida es neutra también. El potencial positivo en la luz tubular, negativo en el intersticio, se explicaría por las diferencias de permeabilidad, como en los potenciales de difusión.

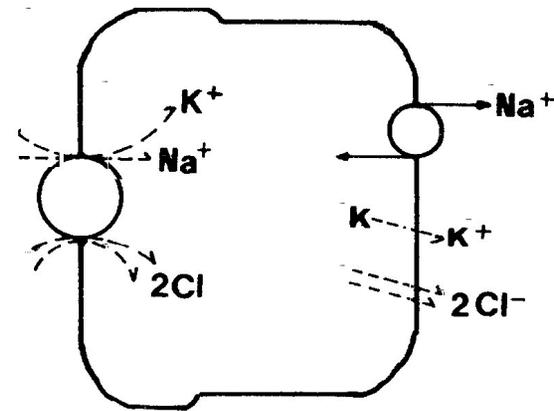


FIG. 6.25 MECANISMO PARA LA REABSORCION DE IONES EN EL SEGMENTO GRUESO DE LA RAMA ASCENDENTE DEL ASA DE HENLE

En resumen, en la porción delgada del asa ascendente de Henle ocurre una salida PASIVA de solutos y en la porción gruesa una salida ACTIVA de solutos. Si las dos acciones se suman, queda explicado porque la osmolaridad del fluido tubular, al entrar al túbulo distal, es de unos 150 mOsm/L, cuando había salido de la rama descendente con 1400 mOsm/L.

- La concentración de urea al final de la rama ascendente del asa de Henle

Como puede verse en la Fig. 6.26, al final de la rama ascendente del asa de Henle, la concentración de todos los iones está por debajo de su valor en el plasma y en el filtrado glomerular. La urea, en cambio, tiene una concentración que es varias veces superior a la plasmática. Esto es debido a dos factores: la salida de agua desde la luz tubular al intersticio y la entrada de urea desde el intersticio a la luz tubular.

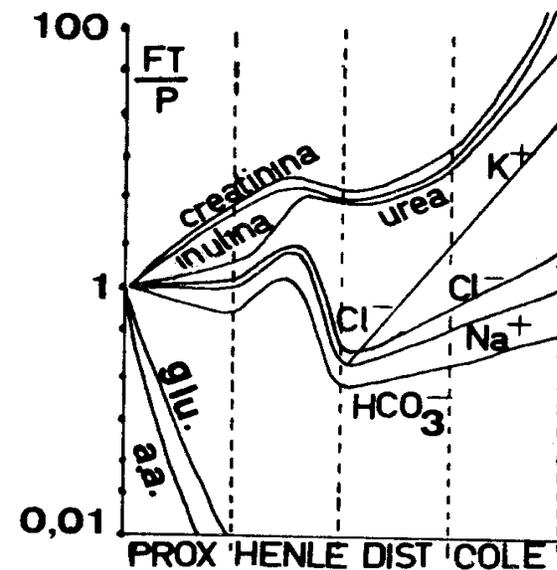


FIG. 6.26 CAMBIOS EN LA CONCENTRACION DE SOLUTOS EN LOS SEGMENTOS DEL NEFRON. NOTESE LA REABSORCION CASI TOTAL DE GLUCOSA Y AMINOACIDOS AL FINAL DEL PROXIMAL LAS CONCENTRACIONES DE INULINA Y CREATININA AUMENTAN POR REABSORCION DE AGUA. LA UREA AUMENTA POR ENTRADA DE UREA (Redibujado de Guyton AC, "Tratado de Fisiología Médica, 6ta. Ed. Interamericana, 1984)

6.11 EL TUBULO DISTAL Y COMO LAS COSAS EMPIEZAN A CAMBIAR DE ACUERDO AL BALANCE DE SODIO Y DE AGUA DEL INDIVIDUO.

Volvamos ahora a la Fig. 6.14. Allí podemos ver que, como lo señalamos en un párrafo anterior, al entrar al túbulo distal, el volumen minuto del fluido tubular se ha reducido hasta ser sólo un 20% del volumen filtrado y su osmolaridad es inferior a la plasmática. En la primera parte del túbulo distal el volumen se sigue reduciendo y la osmolaridad sigue bajando y esto es más o menos independiente del estado de hidratación del individuo. En la segunda porción del distal, ya cerca del colector, si la persona está en balance negativo de agua, la osmolaridad del fluido del túbulo distal sube, acercándose a la

isotonicidad. ¿Qué es lo que puede haber pasado allí, que explique estos cambios? Lo más simple, como ya hemos razonado otras veces, es que se esté reabsorbiendo PROPORCIONALMENTE más agua que solutos. ¿Quién, cómo se decide si se sigue el camino de la dilución (curva 1) o el de la concentración (curva 2)? Lo decide la acción, sobre el epitelio, de la HORMONA ANTIDIURETICA (ADH), cuyas características generales ya vimos en el Cap. 4.

La concentración de Na^+ y K^+ en el fluido del tubulo distal, en su última porción, es también diferente al de la rama ascendente: la concentración de Na^+ ha disminuido y la de K^+ ha aumentado (Fig 6.26). Estos cambios están regulados por la acción de otra hormona que también conocemos: la ALDOSTERONA que estimula la reabsorción de Na^+ y, por lo tanto, hace que su concentración en el fluido tubular disminuya. Simultáneamente, estimula la secreción de K^+ , por lo que su concentración intratubular aumenta.

- Características del tubulo distal

En su primera porción el tubulo distal mantiene algunas características similares a la rama ascendente del asa de Henle: hay una diferencia de potencial eléctrico que es positiva en la luz y la permeabilidad al agua es baja.

En la segunda porción, cercana al colector, las cosas son diferentes y hay que considerar, por separado, la permeabilidad al agua y la reabsorción de iones .

- Permeabilidad al agua de la segunda porción del distal y la influencia de la ADH

Si el sujeto esta tomado bastante agua y mantiene su osmolaridad extracelular por debajo de 290 mOsm/L, la permeabilidad al agua de este segmento del nefrón es baja. Si esta deshidratado o, simplemente, tiene la osmolaridad plasmática por encima de 290 mOsm/L, la permeabilidad al agua es mayor. ¿Debido a qué? A que se está liberando, a nivel de hipófisis, ADH, que abrirá nuevos canales o poros para el agua en la membrana apical de las células del túbulo distal. Si el FT del distal tiene, en su primera parte, una osmolaridad más baja que la del plasma, debemos entender que estos túbulos transcurren, en especial su parte final, por la corteza. Allí la osmolaridad es de 290 mOsm/L, y el agua tenderá a salir del túbulo por gradiente osmótico y el fluido tubular se concentrará.

METODOS EN FISIOLOGIA RENAL

Para saber cómo funciona el riñón hay que tener, antes que nada, información sobre QUE ES LO QUE HACE. Eso es relativamente sencillo ya que sólo hay que medir, en distintas condiciones, el volumen y la composición de la orina. Se dirá, comparándola con el plasma, que el riñón está concentrando, diluyendo, etc. Mucho más difícil es decir COMO LO HACE. Para ello hay que saber qué pasa en cada uno de los segmentos renales. Una primera información se obtiene por la técnica de DEPURACION o CLEARANCE, sobre la que se insistió en este capítulo ya que es la única que se puede usar en clínica, y que nos informa si la sustancia se está excretando solo por filtración, por filtración y posterior reabsorción o por filtración y secreción tubular. En animales de experimentación se puede conocer el comportamiento de algunos segmentos tubulares por MICROPUNCION. Esta técnica consiste en exponer, con el animal anestesiado, su riñón y, con una micropipeta, tomar muestras del fluido tubular o de la sangre de aquellos túbulos o vasos sanguíneos que están en la superficie del riñón. Se los ve con una lupa o microscopio, las micropipetas tienen menos de 10 μm de punta y son llevadas a su posición por medio de micromanipuladores. Una variante es la MICROPERFUSION de segmentos tubulares, en la que se conoce exactamente la composición del líquido inyectado. Las muestras se obtienen en un punto del túbulo más allá del punto de inyección y los cambios de volumen y composición nos permitirán saber que pasó en ese segmento. Gran parte de la información sobre las permeabilidades del segmento descendente y ascendente ha venido de la técnica del TUBULO AISLADO Y PREFUNDIDO ya que estos segmentos no son accesible desde la superficie renal. El segmento tubular es disecado y suspendido en un medio apropiado y con dos micropipetas, una en cada extremo, se perfunde el segmento. Se puede saber así la que entra y lo que sale y calcular flujos, permeabilidades, etc. El aislamiento de proteínas de membrana, ya sea canales de agua o transportadores de iones o glucosa es otra técnica usada en el estudio de la fisiología renal.

- Bomba de Na^+ / K^+ en la segunda porción del distal y la influencia de la aldosterona

En esta parte del nefrón hay un cambio muy importante en las características eléctricas y de transporte: la diferencia de potencial es ahora de - 50 mV, con la luz tubular negativa y el intersticio positivo, su resistencia eléctrica es mas alta que en el proximal (5 ohm.cm² en el proximal y 300 ohm.cm² en el distal) y todas la evidencias indican que hay bombas de Na^+ / K^+ que mueven, activamente, iones desde la luz a la sangre (absorción) y desde la sangre a la luz (secreción).

a) La absorción de Na^+ del distal. Experimentalmente se demuestra que hay un flujo neto de Na^+ desde la luz a la sangre en la segunda porción del distal y que éste se hace mediante el mecanismo que ya conocemos (Fig. 6.27)

ENTRA, a la célula, a través de la membrana apical, pasivamente:

- 1) A favor de un gradiente eléctrico, ya que el interior celular es más negativo que la luz tubular.
- 2) A favor de un gradiente de concentración, porque la concentración intracelular de Na^+ es más baja que el FT.

SALE de la célula, a través de la membrana basolateral, activamente, por las bombas de Na^+ - K^+ .

La aldosterona, a través de la síntesis de una proteína específica, aumenta el flujo de Na^+ desde el interior celular a la sangre, lo que haría que la concentración intracelular de Na^+ fuera aún más baja. Esto, a su vez, determina un aumento de la entrada apical de Na^+ y, consecuentemente, un aumento del flujo transepitelial de Na^+ . Esto no quiere decir que en ausencia de aldosterona el Na^+ no es reabsorbido en el distal: simplemente que cuando la concentración de aldosterona circulante aumenta, la reabsorción distal de Na^+ también aumenta.

¿Cuáles son los factores que hacen que la concentración plasmática de aldosterona, en un momento dado, aumente? Son varios, (ver la Nota Aparte: LAS SEÑALES PARA LA SECRECIÓN DE ADH Y DE ALDOSTERONA), pero para lo que estamos explicando aquí, la relación más importante es con la INGESTA y el BALANCE DE Na^+ : si comemos menos sal o, por alguna razón, entramos en balance negativo de Na^+ , la secreción de aldosterona y, consecuentemente, la reabsorción de Na^+ también aumenta. Inversamente, un balance positivo de Na^+ hace que disminuya la secreción de esta hormona.

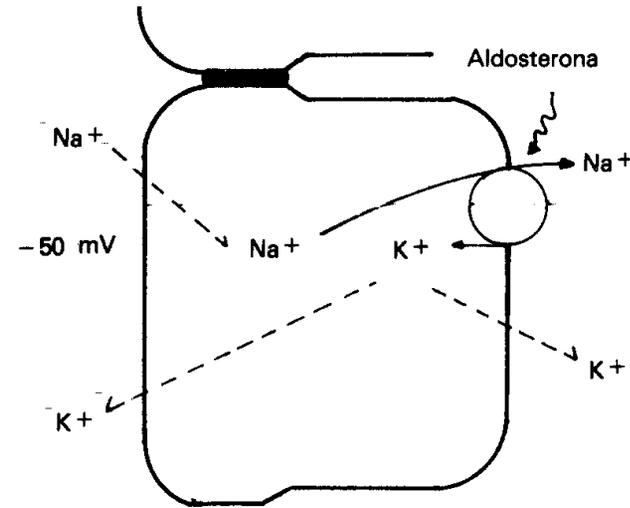


FIG. 6.27 MECANISMO PARA LA REABSORCIÓN DE Na^+ EN EL TUBULO DISTAL. LA LUZ TUBULAR TIENE UN POTENCIAL NEGATIVO CON RESPECTO AL INTERSTICIO DE - 50 mV. EL Na^+ ENTRA POR GRADIENTE ELECTROQUIMICO Y SALE POR TRANSPORTE ACTIVO. LA ALDOSTERONA ESTIMULA LA SALIDA.

b) La secreción de K^+ en el distal. Cualquiera sea la ingesta o el balance de Na^+ , siempre hay un flujo neto de Na^+ de la luz a la sangre: SIEMPRE hay reabsorción distal de Na^+ . Puede haber más o menos reabsorción por la acción de la Aldosterona, pero siempre hay. En el caso del K^+ las cosas ocurren de este modo: si el balance de K^+ es, en un momento dado, positivo, las células del túbulo distal SECRETAN K^+ , por lo que hay un flujo neto de K^+ de la sangre a la luz tubular. Como en el colector hay sólo una pequeña reabsorción de K^+ , esta secreción en el distal determina que la excreción de K^+ por la orina aumente y el balance de K^+ tiende a hacerse cero. Cuando la ingesta de K^+ es baja o el balance de K^+ es negativo, no hay secreción en el distal y la reabsorción de K^+ , en los otros segmentos renales, hace que la excreción renal de K^+ y el balance se mantenga.

¿Cuál es el mecanismo de secreción de K^+ en el distal? Está representado en la Fig. 6.28. La tendencia del K^+ a "escapar" de la célula a favor de su gradiente químico siempre existe, pero miremos con cuidado las diferencias de potencial eléctrico: hay -50 mV entre la luz tubular y la sangre, pero la diferencia de potencial entre el interior celular y la sangre, a través de membrana basal, es de -70 mV. Por lo tanto, la diferencia de potencial a través de la membrana apical es de -20 mV. Se puede decir, entonces, que el gradiente eléctrico se opone a la salida de K^+ hacia ambos lados, pero que se opone MENOS a la salida por la cara luminal, hacia la luz, por lo que la secreción sería un hecho natural. ¿Qué es lo que cambia con la ingesta de K^+ y hace que deje de secretarse K^+ ? No se sabe con certeza, pero una hipótesis es que la diferencia de potencial a través de la cara luminal aumenta. El potasio estaría, entonces, más cerca de su potencial electroquímico de equilibrio y tendería a permanecer, con más facilidad, dentro de la célula.

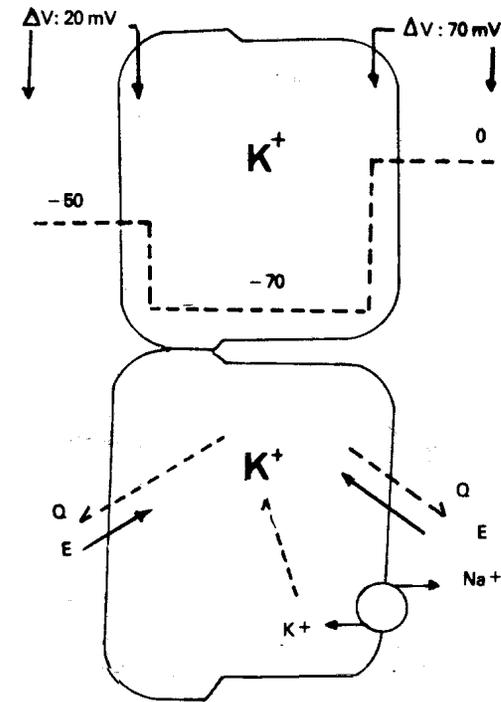


FIG. 6.28 MECANISMO DE SECRECIÓN DE K^+ EN EL TUBULO DISTAL. EN LA MEMBRANA LATERAL LA TENDENCIA DEL ION K^+ ES SALIR DE LA CELULA POR POTENCIAL QUIMICO (Q) SERIA MAS FACILMENTE COMPENSADA POR EL POTENCIAL ELECTRICO (E) QUE EN LA CARA LATERAL

FIN DE LA PARTE 2 DEL CAPITULO 6, CONTINUA PARTE 3

Capítulo 6 PARTE 3/3

6.12 EL TUBULO COLECTOR , EL LUGAR DONDE LA ORINA, POR FIN SE HACE HIPERTONICA ... A VECES

El túbulo colector, como su nombre lo indica, colecta, junta, el fluido tubular proveniente de diferentes nefrones. Aproximadamente hay un colector cada 5 ó 6 nefrones, que van desembocando en él desde la corteza hasta la punta de la papila. Histológicamente no se distinguen zonas o porciones, pero hay dos poblaciones de células: las claras o principales y las oscuras o intercalares. La altura de las principales aumenta a medida que el túbulo colector penetra en la médula. Lo más importante es, sin duda, que el túbulo colector atraviesa todas las zonas del riñón, desde la corteza con 290 mOsm/ L a la médula interna, con 1200-1400 mOsm/l y de allí que se hable, muchas veces, de una porción cortical y otra medular.

El VOLUMEN del fluido tubular que SALE del distal y ENTRA en los colectores varía entre unos 8 mL/min, si el sujeto está tomando poca agua, y unos 20 mL/min, cuando está tomando agua en cantidad. La OSMOLARIDAD de este líquido estará algo por encima de la plasmática en el primer caso y será hipotónica en el segundo.

- Magnitud de la reabsorción de agua y de osmoles en el túbulo colector.

Supongamos, por un momento, que el colector es un **tubo de plástico** y que **todo** lo que entra por un extremo, sale, sin modificar, por el otro.

a) ¿Cuál **sería** el VOLUMEN excretado?

SIN TOMAR AGUA: 8 mL/min . 1440 = 11520 mL/día

INDICE - Parte 3	Pág.
6.12 EL TUBULO COLECTOR , EL LUGAR DONDE LA ORINA, POR FIN SE HACE HIPERTONICA ... A VECES	1
- Mecanismo de reabsorción de agua en el colector	3
6.13 EL MECANISMO DE CONTRACORRIENTE O CUANDO APARECE EL CULPABLE DEL GRADIENTE CORTICO-MEDULAR	4
- El sistema de contracorriente en el riñón.	6
- El túbulo colector: el que aprovecha el sistema de contracorriente	7
- El sistema de vasos rectos asegura que el gradiente se quede donde debe estar	8
6.14 EL CICLO DE LA UREA EN EL RIÑÓN, LA FILTRACION GLOMERULAR y LA UREMIA.	9
EL MODELO DE DIAMOND – DOSSERT Y LAS AQUAPORINAS	12
SITIO Y MODO DE ACCION DE LOS DIURETICOS	13
PROBLEMAS	14
DISCUSION	15
PRUEBA DE AUTOEVALUACION	18
RESPUESTAS	22

TOMANDO MUCHA AGUA: $20 \text{ mL/min} \cdot 1440 = 28800 \text{ mL/día}$

Ninguna de las dos cifras corresponde a lo que ya sabemos: sin tomar agua, LO MINIMO que se puede excretar (p. 135) son 300-350 mL/día y tomado mucha, pero mucha agua es posible que se llegue a excretar casi 30 litros por día, pero ... no es nada habitual. ¿Qué es, sí, lo habitual y cotidiano? Que orinemos 1 a 2 litros por día. Entonces, ¿qué conclusión sacamos? Que en el túbulo colector se está, SIEMPRE, reabsorbiendo agua: lo que cambiará será la magnitud de esa reabsorción.

b) ¿Cuál **sería** la MASA osmolar excretada?

SIN TOMAR AGUA:

$$\begin{aligned} \text{Entrada al colector} &= U_{\text{osm}} \cdot V = 320 \text{ mOsm/L} \cdot 0.008 \text{ L/min} \\ &= 2,56 \text{ mOsm/min} = 3686 \text{ mOsm/día} \end{aligned}$$

TOMANDO MUCHA AGUA

$$\begin{aligned} \text{Entrada al colector} &= 150 \text{ mOsm/L} \cdot 0,020 \text{ L/min} \\ &= 3 \text{ mOsm/min} = 4320 \text{ mOsm/día} \end{aligned}$$

Esta cifra tampoco coincide con lo que conocemos. Un sujeto, comiendo una dieta mixta, "DEBE" excretar, por la orina, cerca de 900 mOsm por día .

¿Conclusión? Que en el túbulo colector, cualquiera sea la condición del sujeto, SIEMPRE se estará reabsorbiendo agua y solutos, que pasarán de la luz tubular al intersticio, a los capilares y a los vasos rectos.

- Mecanismo de reabsorción de agua en el colector

El túbulo colector transcurre, desde la corteza renal hasta la punta de la papila, por un ambiente que es progresivamente hipertónico, de

LAS SEÑALES PARA LA -SECRECIÓN 13E ALDOSTERONA Y DE ADH

A lo largo de este libro, cada vez que nos hemos referido a la aldosterona lo hemos hecho diciendo que su secreción aumenta frente a situaciones de balance negativo de sodio, mientras que para la ADH hemos dicho que su aumento está vinculado a balances negativos de agua. Esto es absolutamente cierto, pero... ¿cómo se enteran las células secretoras de aldosterona o de ADH que "deben" hacerlo?. En todas estas situaciones debe identificarse a) la señal; b) el sensor; e) el mensajero; d) el órgano blanco; c) las células secretoras y e) el sistema efector.

Para la **ALDOSTERONA** hay 4 señales básicas que pueden determinar un aumento de su secreción: una disminución de; volumen intravascular, una aumento en la concentración de K^+ extracelular, una disminución en la concentración de Na^+ extracelular o una reducción en la masa de Na^+ extracelular. Hay lugares que sensan, se "dan cuenta" de estos cambios: la mácula densa para la concentración y la masa de Na^+ , los corpúsculos carotídeos para el volumen y la presión sanguínea y la propia corteza suprarrenal para el K^+ . La información viaja, desde los sensores a la corteza suprarrenal, principalmente vía el sistema renina- angiotensina, en la secuencia: baja oferta tubular de $NaCl$ --> aumento de renina -> aumento de angiotensina --> aumento de aldosterona. De los corpúsculos carotídeos la información viaja por vía nerviosa. Las células secretoras son las de la corteza suprarrenal y el sistema efector está ubicado en el túbulo distal, donde la aldosterona promueve la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+

Para la **ADH** hay 2 señales básicas que puede determinar un aumento de su secreción: el aumento de la osmolaridad plasmática y la disminución de; volumen extracelular. Los osmoreceptores están ubicados en el hipotálamo, próximos a las células secretoras de ADH. El cambio de volumen extracelular sería detectado por baroreceptores (sensores de presión) también hipotalámicos. La hormona se almacena en el lóbulo posterior de la hipófisis y las células efectoras son las del colector, que aumentan su permeabilidad al agua frente a la ADH, determinando un ahorro de agua y la formación de orinas hipertónicas.

modo que el agua puede salir del colector por gradiente osmótico siempre que la permeabilidad al agua del epitelio sea alta (Fig. 6.29).

Ya sabemos quien puede regular la permeabilidad al agua: la **ADH**. Cuando, por cualquier razón, se está en balance negativo de agua, la osmolaridad en TODO el líquido extracelular tiende a aumentar, se libera ADH, su concentración en plasma aumenta y actúa sobre las células del colector, que son sus células BLANCO principales. La ADH, ya lo sabemos, actúa sobre el lado seroso o sanguíneo y, a través del sistema adenil-ciclase-AMPC, determina la aparición de canales para el agua en la membrana apical, aumentando la permeabilidad al agua.

Por el contrario, en un sujeto que toma agua como para, en un momento dado, estar en balance positivo de agua, la concentración de ADH en plasma es muy baja o indetectable, por lo que la permeabilidad del túbulo colector al agua es sólo la propia del tejido. Hay, por supuesto, un gradiente osmótico entre el fluido tubular del colector y los capilares, pero el flujo de agua entre esos puntos es bajo, el agua se reabsorbe poco y se excreta mucho por la orina.

- Mecanismo de reabsorción de osmoles en el túbulo colector

Las dos sustancias que, en mayor proporción, contribuyen a dar la osmolaridad del FT del colector son la urea y el Na⁺ (con sus aniones acompañantes, por supuesto) (Fig. 6.31)

La UREA sale del colector por difusión, gracias al gradiente de concentración y a que esta porción tubular es muy permeable a este soluto. No está muy claro si la ADH modifica o no la permeabilidad de las células a la urea, pero lo que sí se sabe es que cuando el volumen urinario es alto, la reabsorción de urea, en esta parte, es menor.

El SODIO sale del colector por transporte activo, creando una diferencia de potencial en el que la luz es negativa y el intersticio es

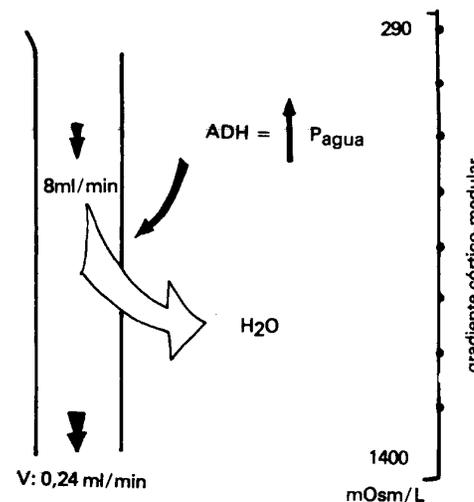


FIG. 6.30 EN PRESENCIA DE ADH, EN EL COLECTOR, EL AGUA SALE POR GRADIENTE OSMOTICO, DISMINUYENDO EL VOLUMEN DE ORINA

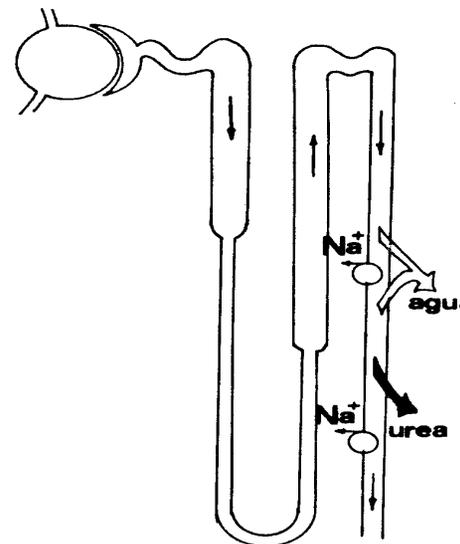


FIG. 6.31 LA UREA SALE DEL COLECTOR POR DIFUSION POR SU GRADIENTE DE CONCENTRACION. EL Na⁺ SALE POR TRANSPORTE ACTIVO Y AMBOS CONTRIBUYEN A AUMENTAR LA OSMOLARIDAD DE LA MEDULA

positivo. La cloruro acompañaría al Na^+ , saliendo por electrodifusión. La reabsorción de Na^+ en el colector está, como en el distal, bajo el control de la aldosterona, de modo que el flujo neto de Na^+ del lado mucoso al seroso aumenta cuando el sujeto está en balance negativo de Na^+ .

- Características del epitelio del túbulo colector

El epitelio de los túbulos colectores es, claramente, un **epitelio cerrado**: mantiene gradientes de concentración, tiene una diferencia de potencial eléctrico entre sus caras serosas y mucosas y su resistencia es del orden de 800 ohm. cm^2 .

Es bueno señalar nuevamente que sobre este epitelio actúan las dos hormonas más importantes desde el punto de vista renal: la antidiurética y la aldosterona. No se puede, por supuesto, montar un túbulo colector en una cámara de Ussing, pero hay, en el sapo otra vez, un epitelio que se la parece funcionalmente mucho: la vejiga urinaria. Es un buen modelo: se le miden flujos de agua, de Na^+ , etc., se prueban hormonas, drogas y es donde se hallaron, por primera vez, los agregados de partículas intramembrana.

6.13 EL MECANISMO DE CONTRACORRIENTE O CUANDO APARECE EL CULPABLE DEL GRADIENTE CORTICO-MEDULAR

Casi todos los tejidos y estructuras del organismo humano tienen osmolaridades cercanas a los 300 mOsm/L , SALVO el intersticio de la médula renal que puede tener 1200 a 1400 mOsm/L . ¿Cómo aparece esta alta concentración? Lo más sencillo sería imaginar, en algún sitio del nefrón, la existencia de una BOMBA que levantara la osmolaridad desde 300 mOsm/L a 1400 . El "pequeño" problema que se plantea es que la **energía** necesaria para la operación de una bomba de ese tipo sería superior a la energía que, se sabe, todo el riñón utiliza. Deberá pensarse, entonces, en un mecanismo más eficiente que una simple bomba. La explicación fue hallada en los mecanismos de CONTRACORRIENTE, que fueron originalmente descritos para las tuberías de calderas y otros intercambiadores de calor.

- ¿Cómo funciona un sistema de contracorriente?

En la Fig. 6.32 se ve un tubo por donde pasa agua con una temperatura de 20°C y con un flujo de 1 L/min . En un punto de su camino se encuentra con una fuente de calor que le entrega 10 kcal/min . En el punto B, cuando sale de la fuente, el agua habrá ganado calor y su temperatura habrá aumentado. ¿A cuánto?

En el Cap. 2 hicimos un problema (2A) sobre la permeabilidad al agua en la vejiga de sapo y la acción de la ADH. Es una buena oportunidad para hacerlo nuevamente junto con el 2B

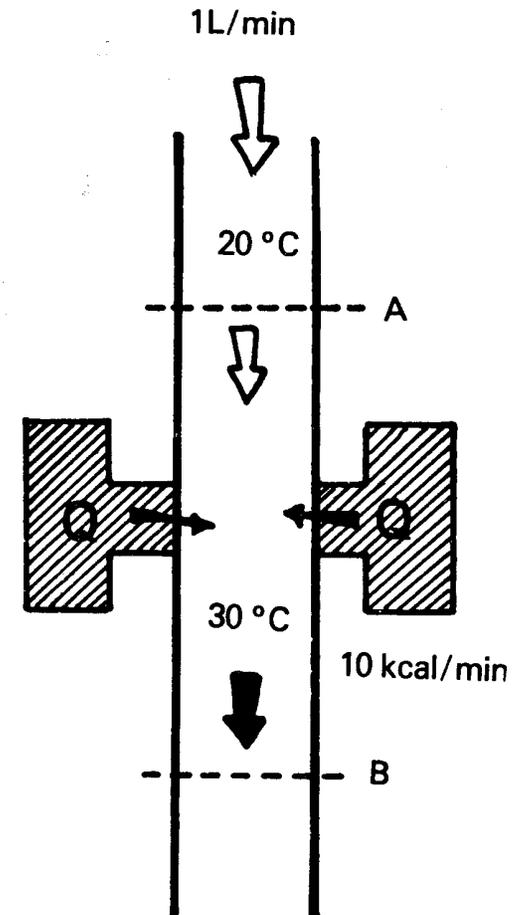


FIG 6.32 POR EL EXTREMO DEL TUBO ENTRA AGUA A 20°C Y SE CALIENTA A 30°C CUANDO PASA POR UNA FUENTE

El CALOR del agua que pasa, en un minuto, por el punto A es igual a

$$J_{Q \text{ entrada}} = \frac{V_{\text{agua}}}{t} \cdot c \cdot T$$

donde

$J_{Q \text{ entrada}}$ es el flujo de calor a la entrada de la fuente

V_{agua}/t es el flujo de agua (1 L/min)

c es el calor específico del agua (1 kcal . L⁻¹ . grado⁻¹)

T es la temperatura (20 °C)

de donde:

$$J_{Q \text{ entrada}} = 1 \text{ L/min} \cdot 1 \text{ kcal} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{grado}^{-1} \cdot 20 \text{ }^\circ\text{C} = 20 \text{ kcal} \cdot \text{min}^{-1}$$

El CALOR que sale por B, en un minuto, será:

$$J_{Q \text{ salida}} = J_{Q \text{ entrada}} + J_{Q \text{ fuente}}$$

Como la fuente entrega 10 kcal/min, el flujo de calor, a la salida de fuente es de 30 kcal/min.

Despejando el término T, obtenemos la temperatura a la que sale el agua de la fuente y por el extremo B:

$$T_{\text{salida}} = \frac{J_{Q \text{ salida}}}{V/t \cdot c} = \frac{30 \text{ kcal/min}}{1 \text{ L/min} \cdot 1 \text{ kcal/L} \cdot \text{grado}} = 30 \text{ }^\circ\text{C}$$

$$T_{\text{salida}} = 30 \text{ }^\circ\text{C}$$

Ahora, doblemos el tubo y adosemos las paredes, como muestra la Fig. 6.33, e imaginemos que la pared entre los tubos deja pasar libremente el calor. La fuente sigue entregando 10 kcal/min, pero la temperatura a la que sale el agua que pasó por la fuente es ahora de 90 °C. En el extremo B, como en el caso del tubo recto, la temperatura es nuevamente de 30 °C. ¿Cómo ocurrió esto? Nótese que en ningún momento la diferencia de temperatura es mayor a los 10 grados, pero, en la punta, cuando el tubo da la vuelta, estos 10 grados son la diferencia entre 80 y 90 °C y no entre 20 y 30 °C. Simplemente, a través de la pared se fue intercambiando calor, haciendo que el nuevo líquido que entra reciba calor del líquido que sale, aumentando su temperatura. ¿Y qué importa que haya 90 °C en la punta si, para las

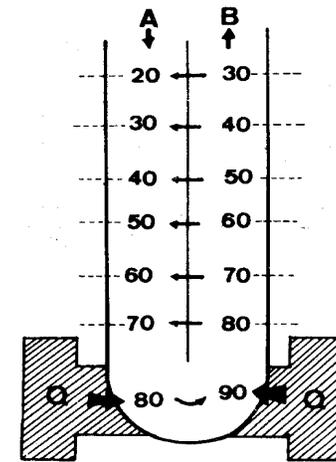


FIG. 6.33 SISTEMA DE CONTRACORRIENTE. POR EL EXTREMO DE UN TUBO ENTRA AGUA A 20 ° Y PASA POR UNA FUENTE DE CALOR. LA PARED ENTRE LAS DOS RAMAS DEJA PASAR CALOR Y EL AGUA QUE BAJA RECIBE CALOR DE LA RAMA QUE SUBE. DE ESTE MODO SE LOGRA QUE LA TEMPERATURA LLEGUE A 90°, PERO LA DIFERENCIA DE TEMPERATURA ENTRE LAS RAMAS ES DE 10 °

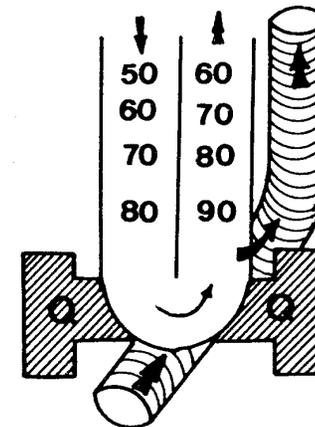


FIG. 6.34 LA ALTA TEMPERATURA CREADA POR EL SISTEMA DE CONTRACORRIENTE PORMITE OBTENER UNA GRAN DIFERENCIA DE TEMPERATURA ENTRE EL EXTREMO DEL SISTEMA DE CONTRACORRIENTE Y OYRO TUBO ADJUNTO

dos ramas la diferencia sigue siendo de 10 grados?. Para las dos ramas no importa, pero ¿qué tal si hacemos pasar un tercer tubo, con agua a 20 °C, cerca de la punta? (Fig. 6.34). El gradiente será de $90 - 20 = 70$ °C, algo que no se hubiera podido lograr nunca con la operación de la fuente sola.

Este sistema de contracorriente es más eficiente que el tubo recto para aumentar la temperatura del tercer tubo, pero, atención, el calor, la energía, es la misma en los dos casos y es sólo lo de la fuente entrega. Pero, ¿qué es una fuente de calor? Pues simplemente, un mechero, una resistencia eléctrica o, simplemente, una masa que rodea al tubo que está a una temperatura más alta que el tubo y que el agua que pasa por adentro.

- El sistema de contracorriente en el riñón.

En el riñón hay también dos tubos paralelos: la rama descendente y rama ascendente del asa de Henaje. Imaginemos que, en un principio, el FT de las dos ramas tiene la misma osmolaridad (300 mOsm/L).

¿Que necesitamos para que empiece a actuar como mecanismo de contracorriente de concentración? Pues que haya una fuente de osmoles, que el líquido circule por las ramas y que haya intercambio entre ellas. La osmolaridad es, como la temperatura, una propiedad intensiva y lo que necesitamos es una o varias "fuentes" de osmoles, capaces de crear un gradiente. En el asa de Henle hay varias fuentes e este tipo:

- el sistema que transporta NaCl en la porción gruesa de la rama ascendente
- la salida pasiva de Na^+ de la porción delgada de la rama ascendente
- la salida de Na^+ y de urea del colector

Pongamos, por ahora y para hacer las cosas lo más sencillas posible, a funcionar sólo el transporte de NaCl de la rama ascendente. Sale NaCl hacia el intersticio, la osmolaridad del fluido tubular baja y la del intersticio aumenta (Fig. 6.34). Como es una simple bomba, supongamos que el único gradiente que es capaz de crear es de 100 mOsm/L: llevará la osmolaridad del ascendente de 300 mOsm/L a 200 mOsm/L y la osmolaridad del intersticio de 300 a 400 mOsm/L. Eso será suficiente para que, de la rama descendente, salga agua por gradiente osmótico. Entonces, la osmolaridad del FT de la rama descendente aumentará hasta equilibrarse con el intersticio de 400 mOsm/L. La bomba del ascendente vuelve a crear, con el intersticio,

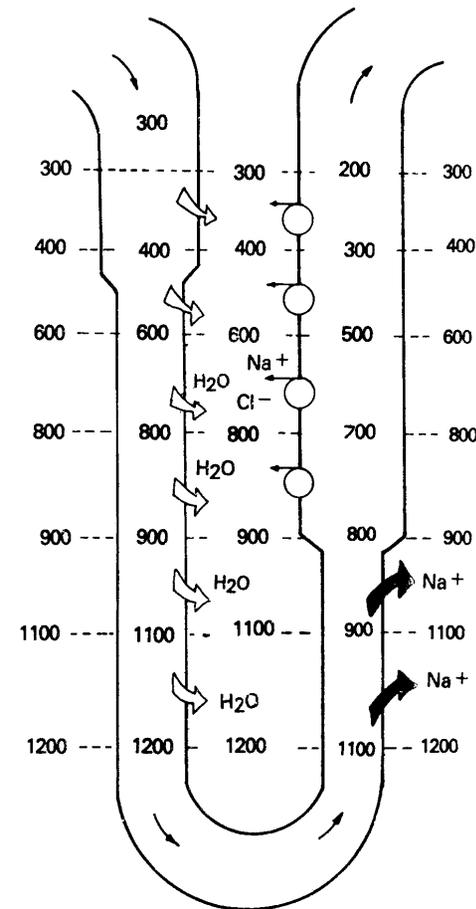


FIG. 6.35 SISTEMA DE CONTRACORRIENTE EN EL RIÑÓN HUMANO. LAS BOMBAS DE DEL ASA ASCENDENTE GRUESA HACEN QUE LA OSMOLARIDAD DEL TUBULO DESCENDENTE AUMENTE. EL AGUA SALE DEL DESCENDENTE GRACIAS A LA ALTA PERMEABILIDAD AL AGUA DEL DESCENDENTE, LLEGANDO, A CADA NIVEL, A UNA CONCENTRACION DE EQUILIBRIO)Valores em mOsm/L)

un gradiente de 100 mOsm/L, llevándolo a 500 mOsm/L. De la rama descendente, por su alta permeabilidad, saldrá agua, la osmolaridad de su FT aumentará, pero ahora hasta equilibrarse con un intersticio de 500 mOsm/L. El líquido "nuevo" que sale de túbulo proximal y entra en la rama descendente tendrá siempre 300 mOsm/L, pero el FT que sale de rama descendente tendrá progresivamente, una osmolaridad mayor. Luego de un tiempo bastante largo, el sistema llega a un estado estacionario y encontraremos, en la punta del asa y dependiendo de su longitud, una osmolaridad varias veces superior a la plasmática y que, en el hombre, llega a 1200-1400 mOsm/L.

Nótese que si se trazan líneas horizontales, nunca se encuentran diferencias de osmolaridad mayores a los 100 mOsm/L, que es lo que dijimos que la bomba podía crear.

La analogía entre la fuente de calor y una bomba que mueve osmoles es bastante fácil de aceptar, pero lo mismo se podría hacer con la llegada de urea al intersticio. Es un mecanismo pasivo, pero aporta osmoles. La masa de osmoles que llega aumenta la concentración osmolar, del mismo modo que el calor aumenta la temperatura. Lo importantes, para el riñón, será que, en algún punto del sistema, haya una fuente de osmoles que permita la formación del gradiente cortico-medular.

- El túbulo colector: el que aprovecha el sistema de contracorriente

El túbulo colector participa en el mecanismo de contracorriente en la medida que ayuda a crear, con la urea y el Na⁺ que salen de él, el ambiente hiperosmótico medular. Sin embargo, debe entenderse que el sistema de contracorriente está para "servir" al túbulo colector y no al revés.

El agua, en presencia de ADH y por la existencia de la médula hipertónica sale del colector y se producen orinas concentradas. Estas son propias, características de los animales terrestre y es lo que les ha permitido una vida más independiente con respecto a las fuentes de agua. El tercer tubo que colocamos en la Fig. 6.33 es precisamente el túbulo colector. El sistema de contracorriente sólo ha servido para crear un ambiente osmolar mayor al que podría crear una bomba y eso hace que la salida de agua del colector sea también mayor, lo que determina, a su vez, que se puedan crear orinas más concentradas. Y, no lo olvidemos, orinas concentradas significa ahorro de agua.

En cualquier persona se puede hacer el sencillo experimento de tomar un pequeño volumen de solución hipertónica (estéril) e inyectarla al celular subcutáneo. Se verá que al principio el líquido queda allí e incluso aumenta de volumen, pero poco tiempo después empieza a desaparecer y finalmente se borra todo rastro de la inyección. ¿Qué ha pasado? Simplemente la circulación capilar se ha ido llevando los osmoles inyectados y los ha diluido en la circulación.

- El sistema de vasos rectos asegura que el gradiente se quede donde debe estar

En el riñón hay una zona hipertónica, pero que se mantiene indefinidamente en ese sitio. Se podría argumentar, y es cierto, que la bomba del ascendente y la salida de Na^+ y urea del colector, así como la salida de Na^+ del ascendente, entregan continuamente nuevos osmoles que reemplazarán a los que se van. El problema es, otra vez, de energía. Sería un sistema de contracorriente que, para usar el ejemplo de Penélope, construiría gradientes "de día" para que para que la circulación lo destruya de noche y eso, claro, es un derroche de energía. Lo que hay en el riñón, en especial en su zona medular, es un sistema especial de vasos: los VASOS RECTOS o *vasa recta* (Fig. 6.3).

Los vasos rectos corren paralelos a las ramas del asa de Henle y son, ellos también, un sistema de contracorriente (Fig. 6.36). El plasma de la sangre que está, en momento dado, en la punta de la papila, tiene 1200 mOsm/L, pero el plasma que SALE por el punto B de la figura sólo tiene 300 mOsm/L. ¿Qué pasó? Pues que la rama de los vasos rectos que sube intercambió osmoles con la rama que baja. De ese modo, el gradiente SE QUEDA en la médula, cosa que no ocurriría si los capilares no tuvieran esta disposición paralela a las ramas del asa de Henle.

Los vasos rectos, como todos los capilares peritubulares tienen, además, la misión de llevarse el agua y los solutos pasan de la luz tubular al intersticio. De ese modo, el VOLUMEN de líquido que sale en un minuto por B es mayor que el volumen que entró por A. Como el flujo de cualquier soluto es el producto del flujo de agua por la concentración del soluto, por el punto B de los vasos rectos pasarán,

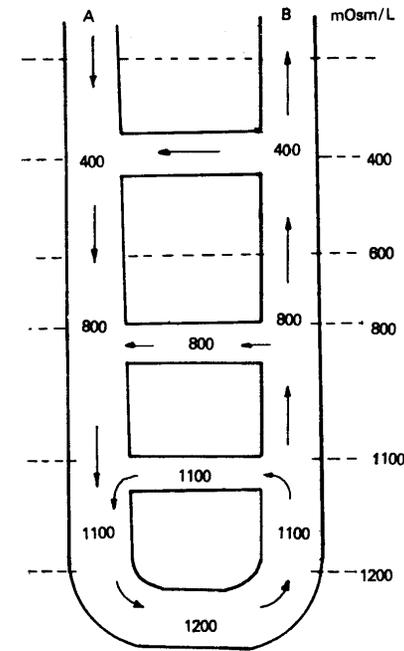


FIG. 6.36 SISTEMA DE CONTRACORRIENTE EN LOS VASOS RECTOS. LA ALTA OSMOLARIDAD DE LA MEDULA NO ES LAVADA POR LA CIRCULACION POR LA EXISTENCIA DE LOS VASOS RECTOS QUE MANTIENEN EL GRADIENTE CORTICOMEDULAR.

por minuto, más osmoles que por A y la diferencia será la masa reabsorbida por ese segmento tubular.

6.14 EL CICLO DE LA UREA EN EL RIÑÓN, LA FILTRACION GLOMERULAR y LA UREMIA.

La UREA es el producto final del metabolismo proteico en el hombre y, se elimina, en gran parte, por vía renal. Un porcentaje menor lo hace por vía intestinal. En términos de masa es, sin duda, el soluto más importante de la orina. Para comprobarlo, usemos el dato que dimos en la p. 245. La depuración de urea usada allí fue de 75 mL/min. Entonces:

$$C_{urea} = \frac{U_{urea} \cdot V}{P_{urea}}$$

$$y \quad C_{urea} \cdot P_{urea} = U_{urea} \cdot V$$

$$0,075 \text{ L/min} \cdot 0,3 \text{ g/L} = 0,0225 \text{ g/min} = 32,4 \text{ g/día}$$

Como el peso molecular de la urea es 60, se estarán eliminando 540 mmol/día o 540 mOsm/día.

El soluto, siempre en términos de masa, que le sigue en importancia es el Na⁺ y sus aniones y si en la dieta entran 150 mEq de Na⁺ al día, se eliminarán, por orina y vinculados a este ion, unos 300 mOsm/día.

La CONCENTRACION de urea en plasma, por su parte, y que hemos colocado en el párrafo anterior en 0,3 g/L (5 mmol/L), ha sido siempre objeto de mucho interés médico y su determinación forma parte de todos los exámenes de "*rutina*". Una urea elevada hace sospechar la existencia de un daño renal y determina que el paciente sea catalogado como UREMICO. En realidad, el término "uremia" quiere decir algo así como "orina en la sangre" y debe tomarse como sinónimo de insuficiencia renal, la que se traduce, **entre muchas otras cosas** en un aumento de la urea en plasma. ¿Y que es una insuficiencia renal? Pues la disminución severa, patológica, de la filtración glomerular.

En la medida en que la urea se elimina sin intervención de procesos activos, su excreción y su concentración en plasma depende de la FG, como lo muestra la Fig. 6.37. Nótese que cuando de la FG pasa de

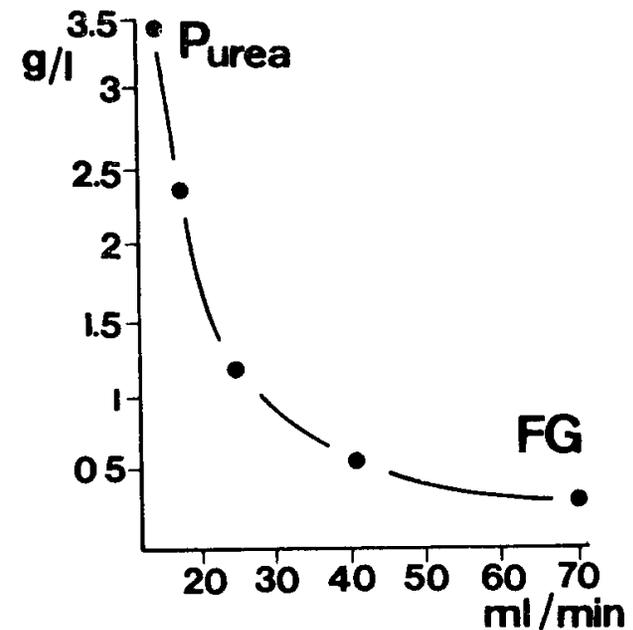


FIG. 6.37 ESQUEMA IDEALIZADO DE LA RELACION ENTRE LA FG Y LA CONCENTRACION DE UREA EN PLASMA. AUNQUE LA EXACTA RELACION VARIA DE ACUERDO A LA INGESTA PROTEICA Y LA DIURESIS, ESTE GRAFICO MUESTRA QUE CUANDO LA FG CAE A LA MITAD, LA UREA AUMENTA AL DOBLE.

120 mL/min a 60 mL/min la concentración de urea pasa de 0,30 a 0,60 g/L, cuando la FG es de 30 mL/min, la concentración de urea es 1,2 g/L. Es imposible, a través de la urea en plasma, detectar un cambio en la FG de 120 a 100 mL/min (hay que hacer una depuración de creatinina), por ejemplo, pero en los pacientes con FG de 5 mL/min, por ejemplo (insuficiencia renal severa), un pequeño cambio, para arriba o para abajo, en la FG, se traducirá en una modificación importante de la concentración de urea en plasma. Eso permitirá **seguir** la evolución de una insuficiencia renal.

- Reabsorción tubular de urea

Usando los valores de depuración de urea y de creatinina se llega a la conclusión que buena parte de la urea filtrada se reabsorbe en los túbulos. ¿Cuánto?

Oferta de urea:

$$FG \cdot P_{urea} = 0,12 \text{ L/min} \cdot 0,3 \text{ g/L} = 0,036 \text{ g/min} = 51,84 \text{ g/día}$$

Excreción de urea:

$$U_{urea} \cdot V = 32,4 \text{ g/día}$$

$$\text{Reabsorción tubular de urea} = 51,84 - 32,4 = 19,44 \text{ g/día}$$

(37,5 % de lo filtrado)

¿No resulta contradictorio que un supuesto "desecho", que logramos que salga de la circulación por filtración, lo estemos recuperando, al menos en parte, por reabsorción tubular? Lo cierto es que excretamos urea para mantener el balance nitrogenado pero, al mismo tiempo, usamos a la urea como un soluto fundamental para lograr una médula hipertónica y orinas concentradas.

- El ciclo de la urea dentro del riñón

El comportamiento de la urea en cada uno de los segmentos renales podemos ahora reconstruirlo utilizando algunas figuras de este capítulo. Así:

a) la urea sale del túbulo proximal un poco retrasada con respecto a la salida de agua, por lo que su concentración al final del proximal es mayor que en plasma (Fig. 6.16)

EL ASA DE MENLE: ¿UNA BROMA DE LA NATURALEZA

Para aquellos que creen que la naturaleza, por encima de todas las cosas "es sabia", el asa de Henle y sus "locuras", se mostró, por mucho tiempo, como un fenómeno raro. ¿Cómo era que algunos animales, en especial los mamíferos terrestres, tenían tan desarrollado ese tubo tan loco que bajaba hacia la médula y después volvía a subir? ¿No sería más lógico y sencillo un túbulo recto, de donde fuera saliendo progresivamente agua y solutos? Si, claro y en los libros de hace algunos años el nefrón de los mamíferos aparecía dibujado así:



No se establecían, entonces, diferencias entre el nefrón de los anfibios (que no tienen asa de Henle) y el de un hombre. Es en 1951 cuando Henrich Wirz aporta evidencias claras que demuestran que una orina concentrada, como la de los mamíferos a los que se priva de agua, se debía a que el agua del túbulo colector era reabsorbida porque la médula era hipertónica y que esa hipertonicidad modular se debía al funcionamiento del asa de Henle. Se construye, entonces, basándose en el modelo de Hargitay y Kuhn, lo que se llamó el modelo de contracorriente de multiplicación. De una aparente "broma de la naturaleza", el asa de Henle pasó a ser el elemento decisivo para la concentración urinaria: los animales que más concentran (como nuestra amiga la rata del desierto, cuya osmolaridad urinaria puede llegar a los 5000 mOsm/L), tienen asas más largas que los que concentran poco. Los animales sin asa, como el sapo, no pueden fabricar orinas con una osmolaridad superior a la del plasma. El hombre está a mitad de camino y fabrica, con su asa más o menos larga, orinas de hasta 1400 mOsm/l. **Atencion: el asa de henle no fabrica orinas hipertonicas: solo prepara una medula hipertonica para que el tubulo colector lo haga, ¿Es importante poder producir orinas hipotonicas? Decididamente si. El agua no nos rodea sino que hay que buscarla y si no hay mucha, hay que ahorrarla. En un litro de orina concentrada de 1200 mOsm/L se pueden eliminar del cuerpo los mismos solutos que en 4 litros de una orina de 300 mOsm/L.**

b) la urea se concentra en el asa descendente por la salida de agua (Fig. 6.24).

c) la urea entra en el asa ascendente a favor de su gradiente de concentración (Fig. 6.24).

d) la concentración de urea en el distal aumenta de la misma manera que aumenta la concentración de inulina, por lo que se puede presumir que sólo salió agua del distal (Fig. 6.26)

e) la urea sale del colector por gradiente de concentración (Fig. 6.30)

Con estos datos se puede hacer el diagrama de la Fig. 6.38, donde se ve que la urea cumple un ciclo, recircula, racicla, por los túbulos renales y de ese modo contribuye a la elevación de la osmolaridad medular.

LOS PROBLEMAS, LA DISCUSION Y LA PRUEBA DE AUTOEVALUACION SE ENCUENTRAN EN LA PAGINA 14

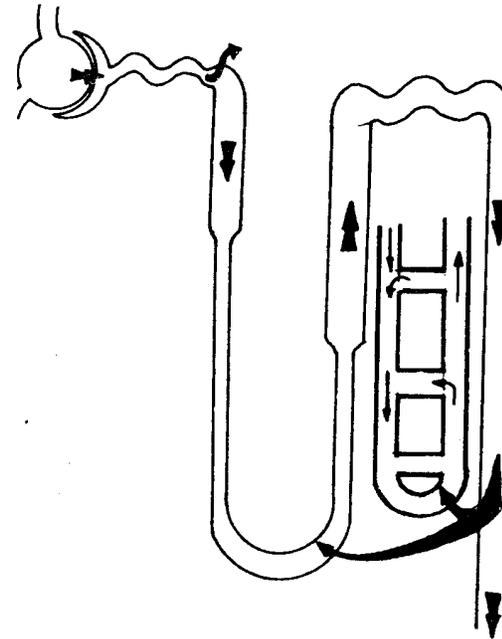


FIG. 6.38 CICLO DE UREA EN EL RIÑON. (Explicación en el texto)

EL MODELO DE DIAMOND – DOSSERT Y LAS AQUAPORINAS

La reabsorción del fluido contenido en el túbulo proximal se hace en forma isotónica y, para todos los modelos, incluido el de Diamond y Bossert, es fundamental la actividad de las bombas de Na⁺/K⁺. Una diferencia de osmolaridad entre la luz tubular y el lado contraluminal, aún siendo muy pequeña, determinaría el flujo de agua y la reabsorción. Los modelos, claro está, sirven para que entendamos mejor un sistema determinado, pero, para ser aceptado tiene que ser no sólo cualitativamente posible, sino también cuantitativamente cierto. Eso quiere decir, en el caso del modelo del gradiente sostenido, que las bombas de Na⁺ /K⁺ deben tener una mayor densidad en las proximidades de las uniones estrechas, la permeabilidad al agua de la membrana apical debe ser muy alta, el largo del espacio intercelular debe ser el adecuado, etcetera, de modo que todos estos elementos, puestos en una ecuación, nos den el flujo transepitelial de agua que realmente ocurre en el túbulo de un animal entero. Si recordamos la sencilla ecuación

$$J_v = L_p \cdot A \cdot \Delta\Pi$$

para que exista un flujo de volumen (J_v) bastaría un pequeño gradiente osmótico (menos de 1 mOsm/L), siempre que la conductividad hidráulica, sea lo suficientemente alta. Un punto importante para esta discusión ha sido el descubrimiento, aislamiento y clonación de la familia de proteínas-canales o poros de agua transmembrana, las **aquaporinas (AQP)**. La AQP1 se expresa en la cara apical del túbulo proximal y la rama descendente del asa de Henle, AQP2 es sensible a la ADH y está presente en presente en el colector. Al presente son 8 las AQPs aisladas del riñón y su distribución y función coincide con lo que se sabía de la actividad de los distintos segmentos renales.

Para más detalles, ver la revisión: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicina. Nielsen S, Frokier J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper MA. Physiol Rev 2002; 82: 205-244



SITIO Y MODO DE ACCION DE LOS DIURETICOS

DIURETICOS son todas aquellas sustancias que, dadas por boca o inyectadas, pasan a la sangre y, por algún mecanismo renal, aumentan el volumen urinario. Se utilizan en clínica para inducir un balance negativo de agua y solutos y reducir el volumen del espacio extracelular. En fisiología se los usa como herramientas para modificar la absorción tubular y estudiar el comportamiento de los distintos segmentos renales. A continuación se dará una clasificación de los diuréticos por su modo y sitio de acción y con algunos ejemplos de cada uno de ellos

a) Diuréticos osmóticos: manitol, urea, glucosa.

b) Inhibidores de la anhidrasa carbónica: acetazolamida.

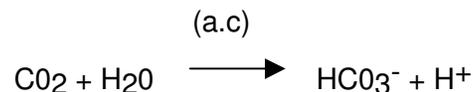
c) Inhibidores de la bomba de la rama ascendente: furosemida, ácido etacrínico, bumetanida.

d) Inhibidores de la reabsorción de Na⁺ en el distal: tiazidas.

e) Diuréticos que ahorran K⁺: amiloride, espirolactona, triamtirene.

a) Los **diuréticos osmóticos** son sustancias que se filtran a nivel glomerular, pero que no son totalmente reabsorbidos en el proximal. Como la reabsorción en este segmento es isotónica, al haber en el túbulo una cantidad de osmoles "extra" debidos a la presencia de esta sustancia, queda retenida allí una mayor cantidad de agua y, en consecuencia, el volumen que pasa al asa descendente será mayor. El manitol es un polisacárido poco absorbible. La urea, pese a que se absorbe en el proximal, lo hace más lentamente que el agua, por lo que la osmolaridad proximal aumenta, reteniéndose agua en este segmento. Es muy interesante ver que enfermos con insuficiencia renal, con urea plasmática elevada, mantienen una cierta diuresis pese a la enfermedad y que se vuelve anúrlcos (sin orina) cuando se les baja la urea en plasma por medio del riñón artificial. La glucosa, por una parte, que habitualmente se reabsorbe totalmente en el proximal, lo hace utilizando transportadores, por lo que, si la concentración de glucosa en el fluido tubular es suficientemente alta, no puede ser totalmente reabsorbida, parte queda en el túbulo proximal, reteniéndose también agua para mantener el fluido isotónico. Los enfermos diabéticos, tienen, como uno de los síntomas más evidentes, poliuria (aumento del volumen urinario).

b) Los **inhibidores de la anhidrasa carbónica** actúan sobre los mecanismos de reabsorción del bicarbonato. La anhidrasa carbónica (a.c.) cataliza la hidratación del dióxido de carbono, de acuerdo a la reacción:



La acetazolamida es un inhibidor de la a.c., por lo que retrasa la formación de bicarbonato que, como anión, no puede acompañar al Na⁺, por lo que su reabsorción disminuye. Actúa principalmente en el túbulo proximal.

c) Los **inhibidores de la bomba del ascendente** son en este momento los diuréticos más potentes que se conocen. Son llamados, también, "diuréticos de asa". Su acción principal es la de inhibir la reabsorción de NaCl en la rama ascendente, por lo que la osmolaridad y el volumen del FT que llega al distal aumenta y se excretan, por orina, más solutos y agua.

d) Los **inhibidores de la reabsorción de sodio en el distal** producen una diuresis más suave y prolongada que los anteriores. Se supone que las tiazidas, los diuréticos más importantes de este grupo, actúan sobre un transportador ubicado en la membrana apical, disminuyendo la entrada de Na⁺.

e) Los **diuréticos que ahorran K⁺** actúan inhibiendo la reabsorción de Na⁺, pero, al mismo tiempo, bloqueando la secreción de K⁺. El amiloride es un muy específico y efectivo bloqueador de la permeabilidad al Na⁺ a nivel de la membrana apical. Se usa, por lo general, combinado con otros diuréticos, como las tiazidas, que aumentan la excreción de K⁺. La espirolactona, por su parte, actúa como inhibidor competitivo de la aldosterona a nivel del receptor citoplasmático.

PROBLEMAS, DISCUSION Y PRUEBA DE AUTOEVALUACION

PROBLEMA 1

A) A un paciente se le quiere determinar un clearance de creatinina, para lo cual se le pide que, durante 24 horas, recoja, en un frasco que se le provee, la orina emitida. Al día siguiente, se le mide el volumen urinario y se toma una muestra de esa orina, se extrae una muestra de sangre y se mide, allí, y en la muestra de orina, la concentración de creatinina. Los resultados son los siguientes:

- a) Concentración de creatinina en plasma: 0,8 mg/dL
- b) Concentración de creatinina en orina: 71 mg/dL
- c) Volumen de orina emitido en 24 horas: 1,560 L = 1,08 ml/min

Preguntas:

- a) ¿Cuál es la FG de este paciente?
- b) ¿Es una cifra normal o patológica?

Respuestas:

- a) La depuración de creatinina (**C_{cr}**) se calcula por la fórmula:

$$C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \cdot V}{P_{Cr}} = \frac{71 \text{ mg/dL} \cdot 1,08 \text{ ml/min}}{0,8 \text{ mg/dL}}$$

$$C_{Cr} = 95,85 \approx 96 \text{ ml/min}$$

b) La cifra es más baja que la habitual de 110-120 ml/min, pero no sabemos el peso y la talla del paciente. En todo caso debe corregirse para 1,73 m² de superficie corporal. No parece probable que exista insuficiencia renal porque la cifra de creatinina en plasma es normal.

B) Aprovechando la sangre y la orina del paciente, un fisiólogo quiere saber el comportamiento del ion K⁺. Mide, con un fotómetro de llama, la concentración de K⁺ en sangre y orina y obtiene lo siguiente:

K⁺ en plasma = 4,5 mEq/L

K⁺ en orina = 58 mEq/L

Preguntas:

- a) ¿El K⁺ se está reabsorbiendo o secretando?
- b) ¿Que porcentaje de lo filtrado se ha excretado?

Respuestas:

a) La oferta tubular de K⁺ es:

$$\text{Oferta} = 0,096 \text{ L/min} \cdot 4,5 \text{ mEq/L} = 0,432 \text{ mEq/min}$$

La excreción es de:

$$\text{Excreción} = 1,08 \text{ ml/min} \cdot 0,058 \text{ mEq/ml} = 0,063 \text{ mEq/min}$$

Por lo tanto, como la oferta supera lo excretado: hay REABSORCION de K⁺

b) El porcentaje de lo filtrado que se excreta se calcula como:

$$0,432 \text{ mEq/min} \dots\dots 100 \%$$

$$0,063 \text{ mEq/min} \dots\dots x = 14,58 \%$$

Lo que, a su vez indica que se ha reabsorbido el 100 - 14,58 = 85,4 % de lo filtrado.

PROBLEMA 2

En un paciente se quiere conocer su FG y al mismo tiempo, saber su "clearance osmolar" (C_{osm}) y otros elementos relacionados.

Los datos son:

Creatinina en plasma: 1,1 mg/dL

Creatinina en orina: 198 mg/dL

Volumen urinario: 920 ml/ día

Osmolaridad plasmática: 292 mOsm/L

Osmolaridad urinaria: 728 mOsm/L

Respuesta

La FG de este paciente es de ml/min, su C_{osm} es de ml/min, con una excreción de mOsm/día. La orina se ha concentrado veces con respecto a su plasma y la reabsorción tubular de agua ha sido del% de lo filtrado

DISCUSION

En el cap. 3 se estudiaron diversos casos de desequilibrio del balance hidroelectrolítico y cuál sería la respuesta renal. Ahora, sabiendo cómo funciona el riñón, podemos analizarlos nuevamente, pero indicando qué pasa en cada segmento del nefrón. El estudiante, solo o en grupo, deberá llenar los espacios en blanco. Al final se encuentran las respuestas correctas.

Desbalances de agua

CASO 1 (Cap. 3) Un hombre bebe, rápidamente, 1,5 litros de agua, su osmolaridad EC baja, sus volúmenes EC e IC aumentan y su respuesta renal es la formación de orinas hipotónicas. Esto es debido a que la concentración en plasma de la hormona (a) ha (b) la permeabilidad al agua del túbulo (c) ha (d)....., el flujo de agua de (e) a (f)..... ha (g) y el volumen minuto de orina ha (h)..... La osmolaridad de la orina ha disminuido, pero el producto $U_{osm} \cdot V$ ha (i)

CASO 2 (Cap.3) Un atleta corre una carrera. Al finalizar tiene una osmolaridad EC e IC aumentada y un volumen de agua corporal disminuido. Ha perdido agua y Na^+ , de modo que tanto la hormona (a) como la (b) estarán aumentadas. La hormona (c), siendo una hormona polipéptica, actúa rápidamente aumentando la concentración intracelular de (d) y determinando un aumento de la permeabilidad al (e) en la membrana (f) de las células del túbulo (g) Eso determina que la reabsorción tubular de (h) aumente y las orinas que se produzcan sean (i)..... La hormona (j), siendo esteroide, actúa más lentamente, determinando, a nivel celular (k) Las células blanco de esta hormona son las del (l) en las que determina un aumento de (m) La acción combinada de estas dos hormonas determina que el $\text{UNa}^+ \cdot \text{V}$ (n) y el V (o) Poco después de finalizada la carrera, el atleta bebe agua, pero no repone Na^+ , por lo que la hormona (p) estará inhibida y la hormona (q) estará estimulada.

CASO 3 (Cap. 3) Una persona está en el desierto y no tiene agua para beber. La osmolaridad EC e IC está aumentada y el volumen de agua corporal está disminuido. El mecanismo de concentración renal está funcionando al máximo y pronto las orinas del sujeto llegarán a tener una osmolaridad de (a) mOsm/L. Esto se debe a que la permeabilidad al agua del túbulo (b) y (c) están (d), la reabsorción de agua es (e) De todos modos, la persona seguirá eliminando un volumen de orina que, como mínimo es de (f) ml/día, ya que

Desbalances de Na^+

CASO 1 (Cap. 3) Una persona que come queso muy salado. La osmolaridad EC e IC está aumentada y hay un pasaje de agua del IC al EC. El sujeto siente sed, su concentración plasmática de ADH está (a) y se forma orinas (b) La eliminación de la sal en exceso se realiza por (c) de la actividad de la bomba de Na^+ del (d) y haciendo que el $\text{UNa}^+ \cdot \text{V}$ sea (e) que antes.

CASO 2 (Cap. 3) Una persona tomó *fursemida*, un potente diurético. La fursemida actúa inhibiendo la permeabilidad al Cl^- en la parte gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, por lo que el potencial de la luz, que a ese nivel es (a) se hará (b) La reabsorción de NaCl , a este nivel, entonces (c) por lo que la osmolaridad del FT que entra en el distal será (d)....., la cantidad de Na^+ que se oferta al colector será (e) y la excreción de Na^+ por orina será mayor. El uso prolongado de diuréticos hace que la concentración plasmática de la hormona (f) aumente, de modo que cuando la persona deja de tomar el diurético, hay un (g) de la reabsorción tubular de Na^+ , lo que determina, a su vez, un (h)del peso corporal, por retención de (i)

CASO 3 (Cap. 3) Una persona recibe 1,5 litros de dextrosa al 5% por vía endovenosa. Hay una hiponatremia que se corregirá por (a) de la reabsorción de Na^+ en el túbulo (b) produciendo una diuresis (c)

PRUEBA DE AUTOEVALUACION

1) 48 horas después de comenzar una dieta hiposódica, las condiciones renales y hormonales son las siguientes . Los signos (+) significan aumento, los signos (-) disminución y los (=) que no hubo cambios (señale la línea correcta)

	Aldosterona en plasma	ADH en plasma	Reabsorción de Na^+	Reabsorción de agua
a)	+	+	+	+
b)	-	-	-	-
c)	+	-	+	=
d)	+	=	=	=
e)	+	-	+	-

2) Un niño de pocos meses recibe, para el tratamiento de su diarrea, una solución que le aporta mas Na⁺ que lo que perdió en el líquido fecal. Su respuesta renal **inmediata** sera (señale la correcta)

- a) perder agua y sal con orinas de escaso volumen pero hipertónicas
- b) retener agua formando orinas hipertónicas
- c) perder sal formando orinas hipertónicas
- d) retener agua formando orinas hipotónicas
- e) perder agua y sal con orinas de gran volumen pero hipertónicas

3) Las características de la reabsorción en el túbulo proximal hacen que las concentraciones de agua, sodio, glucosa, aminoácidos y urea se modifiquen, de modo que la final del proximal se observa que: (señale la correcta)

	Agua	Na ⁺	Concentración de glucosa	Aminoácidos	Urea
a)	-	-	-	-	-
b)	=	+	-	-	+
c)	=	=	=	=	=
d)	=	=	-	-	+
e)	-	-	-	-	+

4) Un sujeto que bebe un gran volumen de agua, la formación de orinas hipotónicas se debe fundamentalmente a (señale la correcta)

- a) la reabsorción de Na⁺ en el proximal
- b) la salida de Na⁺ del ascendente y la salida de Na⁺ y urea del colector
- c) la salida de Na⁺ del distal
- d) la entrada de urea al colector
- e) la salida de urea del ascendente y la salida de Na⁺ y urea del colector

5) Para el funcionamiento del sistema de contracorriente se necesita que existan algunas características muy especiales del asa de Henle, que se pueden resumir en (señale la correcta)

	Asa descendente PNa+ Pagua	Asa ascendente delgada Pagua Ppurea	Asa ascendente gruesa PNa+
a)	baja baja	alta baja	alta
b)	baja alta	baja alta	baja
c)	alta alta	baja alta	baja
d)	baja baja	alta baja	alta
e)	alta baja	baja alta	alta

6) Si, en un momento determinado, sin modificarse el flujo plasmático renal, la presión glomerular aumentara, ocurrirían los siguientes cambios en el funcionamiento renal (señale la correcta)

	FG	Fracción Filtrada	Reabsorción proximal
a)	aumenta	disminuye	aumenta
b)	igual	igual	igual
c)	aumenta	igual	igual
d)	disminuye	aumenta	disminuye
e)	aumenta	aumenta	aumenta

7) Una de las hipótesis para explicar la secreción de K^+ en el distal es que (señale la correcta)

- a) La diferencia de potencial es mayor en la membrana apical que en la basal y aumenta cuando se inhibe la secreción.
- b) La diferencia de potencial es menor en la membrana apical que en la basal y aumenta cuando se inhibe la secreción.
- b) La diferencia de potencial es mayor en la membrana apical que en la basal y disminuye cuando se inhibe la secreción.
- c) La diferencia de potencial es menor en la membrana apical que en la basal y disminuye cuando se inhibe la secreción.
- e) La diferencia de potencial es menor en la membrana apical que en la basal y aumenta cuando se estimula la secreción.

8) En un sujeto que está sin beber agua un cierto tiempo, la formación de orinas hipertónicas se debe fundamentalmente a (señale la correcta)

- a) la inhibición de la reabsorción de Na^+ en el distal
- b) aumento de la salida de agua en el descendente
- c) aumento del flujo neto de Na^+ en el colector
- d) aumento del gradiente córtico-medular
- e) aumento del flujo de agua en el colector

9) Los diuréticos se pueden clasificar de acuerdo al sitio principal donde actúen. En el cuadro siguiente señale la línea donde todas las opciones son correctas (TP: túbulo proximal; AH: asa de Henle; TD: túbulo distal)

**manitol acetozo- furse mide amiloride tiazidas
lamida**

a)	TP	TD	AH	TD	TP
b)	AH	TP	TD	TD	TD
c)	TP	TP	AH	TD	TD
d)	TD	TD	TP	AH	TD
e)	TP	AH	AH	TP	TP

10) La determinación de la concentración urea en plasma es útil para (señale la correcta)

- a) calcular la FG
- b) estimar las variaciones de la FG cerca del rango normal
- c) evaluar la ingesta proteica del sujeto
- d) evaluar la evolución de una insuficiencia renal
- e) estimar el funcionamiento del sistema de contracorriente

RESPUESTAS PROBLEMAS Y DISCUSION

PROBLEMA 2: FG: 115 ml/min; Cosm; 1,59 ml/min
Excreción osmolar: 669 mOsm/día; Se ha concentrado 2,49 veces; Reabsorción de agua: 99,4 % de lo filtrado.

DISCUSION Desbalances de agua

CASO 1: a) antidiurética; b) disminuido; c) colector; d) disminuido; e) luz tubular; f) intersticio; g) disminuido; h) aumentado; i) constante.

CASO 2: a) antidiurética; b) aldosterona; c) antidiurética; d) AMPc; e) agua; f) apical; g) colector; h) agua; i) hipertónicas; j) aldosterona; k) aumento de síntesis proteica; l) túbulo distal; m) aumento de actividad de la bomba Na^+ / K^+ ; n) disminuya; o) disminuya; p) antidiurética; q) aldosterona.

CASO 3: a) 1200 mOsm/L; b) colector; c) segunda porción del distal; d) aumentadas; e) máxima; f) 900 mOsm/ día para dieta mixta y unos 300 mOsm/ día si no come; g) 750 ml/día para dieta mixta y 400 ml/ día en ayunas.

Desbalances de sodio

CASO 1: a) aumentada; b) hipertónicas; c) inhibiendo; d) distal; e) mayor

CASO 2: a) positivo; b) cero; c) disminuye; d) mayor; e) mayor; f) aldosterona; g) aumento; h) aumento; i) agua.

CASO 3: a) un aumento; b) distal; c) mayor.

RESPUESTAS PRUEBA DE AUTOEVALUACION

- 1) e 6) e
- 2) b 7) b
- 3) e 8) e
- 4) b 9) c
- 5) b 10) d

FIN DEL CAP. 6

**Manual de Fisiología y
Biofísica para
Estudiantes de Medicina**

**R. Montoreano – edición
electrónica 2002**

Capítulo 7 PARTE 1/3

7.1 ¿POR QUE RESPIRA UN HOMBRE?

Aunque esta pregunta parezca trivial, la respuesta sólo se tendrá si se revisa cómo, de qué manera, las CELULAS que componen el cuerpo de un hombre utilizan la ENERGIA que les llega con los alimentos. Ya sea que ingiera carbohidratos, proteínas, grasas o, como es habitual, una dieta mixta, estos entrarán en una ruta metabólica común, como muestra la Fig. 7.1. ¿Dónde, de toda esta cadena, se utiliza oxígeno? Al final, en la unión de 2 átomos de hidrógeno con 1/2 molécula de oxígeno para formar agua. ¿De dónde han venido esos hidrógenos? Pues de "arriba", de los aminoácidos, los monosacáridos y los ácidos grasos. Mientras tanto, se han ido formado moléculas de ATP, que serán las encargadas de ceder la energía necesaria para realizar TRABAJO, como es el trabajo químico de la biosíntesis de nuevos compuestos, el trabajo de crear y mantener gradientes y el trabajo muscular, como ya se señaló en el Cap. 2

Es ya clásico decir que el ATP es la MONEDA del metabolismo: al ATP se lo GANA mediante la OXIDACION de los alimentos y se lo PIERDE cuando se utiliza energía. En el caso de la glucosa, por ejemplo, la reacción AEROBICA es:



y el balance energético final es:



De la hidrólisis del ATP se obtendrá la energía, pero, como en cualquier proceso termodinámico, parte se podrá utilizar como trabajo y parte se perderá como CALOR. Lo cierto es que por cada mol de glucosa consumida se obtienen 2872 Joule o, lo que es lo mismo, 686 calorías. Si, como sabemos, el peso molecular de la glucosa es 180, el cociente 686/180 nos da la cantidad de calorías por gramo de glucosa y que es igual a 3,81 cal/g. Por comodidad, se usa la cifra de 4 cal/g de glucosa, que es una aproximación.

INDICE - Parte 1	Pág.
7.1 ¿POR QUE RESPIRA UN HOMBRE?	1
7.2 RESPIRACION EN UNA CÉLULA AISLADA Y EN EL HOMBRE	2
7.3 INTERCAMBIO DE GASES EN LOS ALVEOLOS	6
- DIFUSION DE OXIGENO A NIVEL ALVEOLAR	12

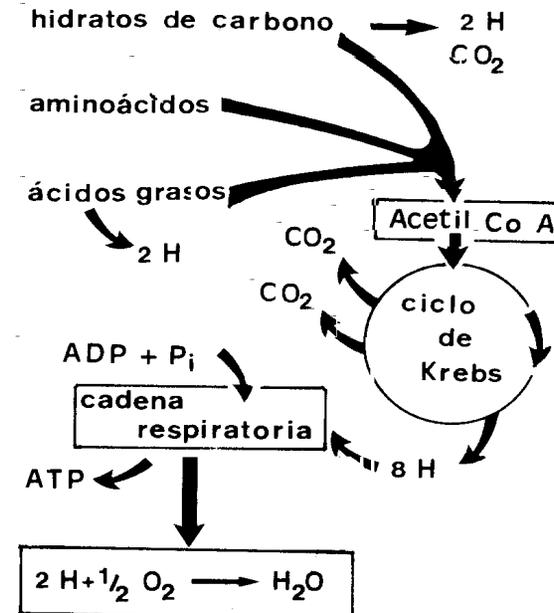
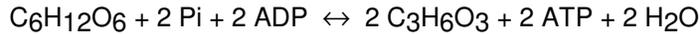


FIG. 7.1 ESQUEMA GENERAL DE LA RESPIRACION AEROBIA. QUE MUESTRA EL CICLO DE KREBS, LA CADENA RESPIRATORIA Y SU ACOPLAMIENTO CON LA FOSFORILACION OXIDATIVA. NOTESE LA UTILIZACION DE 1/2 O₂ PARA COMBINARSE CON 2 H+ Y FORMAR AGUA

¿Para que ha sido necesario, entonces, el OXIGENO? En última instancia, para unirse con los hidrógenos provenientes de la glucosa, por ejemplo, y formar agua: sacar HIDROGENO de la glucosa es, claro, una OXIDACION.

¿No hay forma de quitarle HIDROGENO a la glucosa en ausencia de oxígeno? Si, en condiciones ANAEROBIAS se produce:



Como se ve, la reacción produce sólo 2 moléculas de ATP, mientras la reacción aeróbica produce 36. La anoxia y la muerte de una célula en ausencia de oxígeno se producirá porque el sistema de producción de energía es insuficiente para las necesidades energéticas de ESA célula. El hombre RESPIRA, entonces, para llevar oxígeno a las células y lograr una producción de energía más eficiente.

7.2 RESPIRACION EN UNA CÉLULA AISLADA Y EN EL HOMBRE

Si volvemos a la célula aislada y "navegando" en un inmenso mar, tal como la describimos en Cap. 1, será fácil aceptar que esa célula puede obtener su oxígeno de aquel que se encuentra DISUELTO en el agua y que penetra al interior celular por simple DIFUSION. Cuando se forma el "MAR INTERIOR" de los animales más evolucionados, ya es necesario disponer de algún sistema de conduzca el oxigeno desde el medio exterior al medio interno. Así, la cucaracha, un insecto que ha resistido los embates de la amas de casa por siglos, tiene más de 20 traqueas que comunican el aire con la cavidad celomática, un sistema muy eficiente que le permite incorporar el O₂ con poco trabajo.

Para el hombre la situación es mucho más compleja. Su CONSUMO DE OXIGENO es bastante alto, del orden de los 250 mL de O₂ por minuto en reposo y de hasta 4000 mL de O₂ por minuto durante el ejercicio. El medio en que vive el hombre, y de donde toma el O₂, es suficiente para proveérselo, ya que el AIRE tiene 20,98% de O₂. Por lo tanto, si su sistema respiratorio funcionara con un 100% de eficiencia, bastaría incorporar 1250 mL de AIRE por minuto y, de allí, sacar los 250 mL de O₂ que se necesitan. Esto no es así (Fig. 7.2) y el hombre tiene unas 16 INSPIRACIONES Y ESPIRACIONES por minuto y en cada una se mueven unos 500 mL de aire, por lo que es fácil calcular que un hombre, en reposo, moviliza unos 8000 mL/min de aire para obtener sus 250 mL/min de O₂.

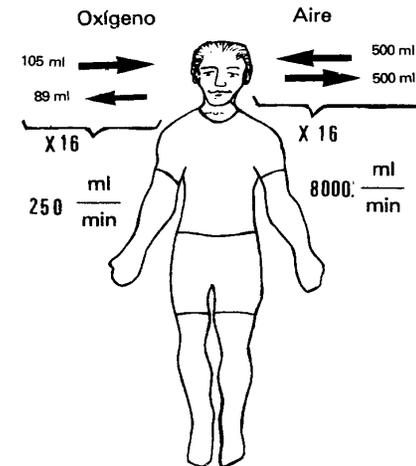


FIG. 7.2 UN HOMBRE ADULTO CONS UME ALREDEDOR DE 200 mL/min DE O₂. A LA DERECHA: EL MOVIMIENTO DE AIRE, A LA IZQUIERDA, EL DE OXIGENO

Tan importante como llevar oxígeno a todas las células del cuerpo es disponer de un sistema que se encargue de eliminar al exterior el DIOXIDO DE CARBONO (CO₂) que se produce en las células. Si se examina la reacción de la glucosa en presencia de oxígeno, que mostramos más arriba, se puede ver que, por cada molécula de glucosa, se producen 6 moléculas de CO₂ y se consumen 6 moléculas de O₂.

La relación:

$$CR = \frac{\text{CO}_2 \text{ producido}}{\text{O}_2 \text{ consumido}}$$

se llama COCIENTE RESPIRATORIO y, en el ejemplo de la glucosa, es igual a 1. Si en un hombre se mide el CO₂ producido y el O₂ consumido y se encuentra un CR de 1, es una clara indicación de que está logrando TODA su energía de los carbohidratos. Esto no es, por lo general, así y un hombre, CON ALIMENTACION MIXTA, tiene un cociente respiratorio de 0,825, ya que las aminoácidos de las proteínas tienen una relación CO₂ / O₂ de 0,83 y los ácidos grasos una relación de 0,71. Lo cierto es, entonces, que un hombre adulto debe eliminar (0,825 · 250 mL) = 206 mL de CO₂ por minuto.

- **Viaje, en el hombre, de una molécula de oxígeno desde la atmósfera al interior de una célula.**

Como se ve en la Fig. 7.3, lo primero que ocurre es el pasaje de una masa de aire, a través de la boca, nariz, tráquea y bronquios hasta llegar a los ALVEOLOS, verdadero órgano respiratorio en el hombre. Esa masa de aire se moviliza como un FLUJO VISCOSO, en que cada molécula no se mueve individualmente y a la azar, sino en conjunto como en la filtración, por ejemplo (Fig. 2.21) La FUERZA IMPULSORA para este flujo es la diferencia de presión entre el exterior y el alvéolo y ésta se produce por la expansión del tórax y el descenso del diafragma de cada inspiración.

En su pasaje por las vías respiratorias este aire fresco se ha ido mezclando con el aire que ya estaba en los pulmones y que constituye el ESPACIO MUERTO. De ese modo, la concentración de O₂ alveolar es menor a la del aire atmosférico. Los alvéolos están formados por un epitelio de tipo CERRADO, que no permite que pase con facilidad ni Na⁺ ni K⁺, pero sí agua y también gases como el O₂, el CO₂ y el N₂. Es el LIMITE entre el exterior y el compartimento corporal. El O₂

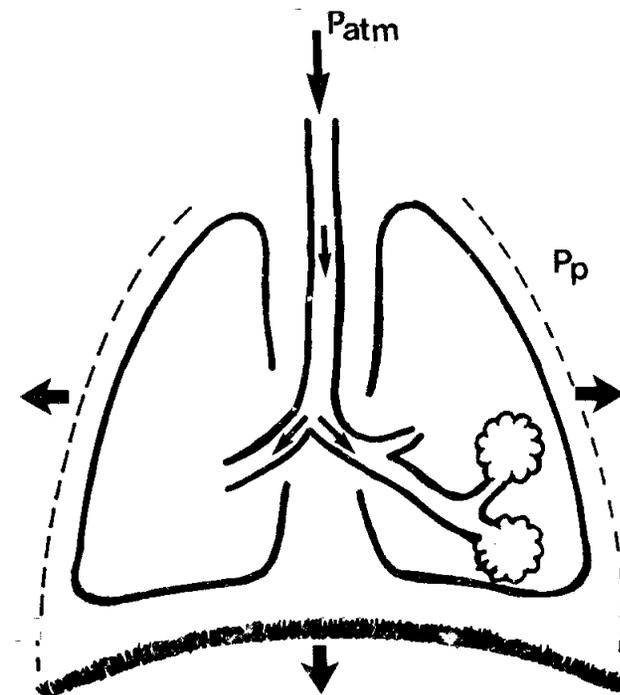


FIG. 7.3 EL AIRE EN LA TRAQUEA Y LOS BRONQUIOS TIENE UN FLUJO VISCOSO Y LLEGA A LOS ALVEOLOS (ALV) POR LA DIFERENCIA DE PRESION (Patm – Palv) CREADA POR LA EXPANSION DE LA CAJA TORACICA Y EL DESCENSO DEL DIAFRAGMA

atraviesa la membrana alveolar por DIFUSION SIMPLE, siendo la fuerza impulsora la diferencia de PRESIONES PARCIALES de O_2 que existe entre la luz del alvéolo y el plasma que se encuentra en el CAPILAR PULMONAR. De este modo, el O_2 llega a la sangre que proviene de la ARTERIA PULMONAR (Fig. 7.5), en donde se DISUELVE en el agua plasmática, del mismo modo que, como vimos en el Cap. 1, el O_2 de un cilindro se disolvía en el agua de un recipiente.

El O_2 es muy poco soluble en el agua ya que, como ya vimos, la concentración máxima que puede alcanzar está dada por la PRESION PARCIAL del O_2 y por el coeficiente de solubilidad. En las condiciones habituales, el agua plasmática sólo puede albergar, en disolución física, unos 3 mL de O_2 por cada litro. Para cubrir los requerimientos mínimos de 250 mL de O_2 por minuto, habría que "vaciar" de O_2 a ¡83 litros de plasma en 1 minuto! No hay, obviamente, ni la más mínima posibilidad de que eso ocurra. Lo que hay es, si, un reservorio intravascular de O_2 formado por la HEMOGLOBINA (Hb), que está en el interior de los glóbulos rojos y que tiene la capacidad de tomar 1,34 mL de O_2 por cada gramo de Hb. Como la concentración habitual de Hb en el hombre es de unos 15 g/dL (150 g de Hb por cada litro de sangre), se puede calcular que la Hb puede contener 201 mL de O_2 por cada litro de sangre, que es unas 67 veces más de lo que puede albergar el plasma. Habría que "vaciar", siguiendo con la idea, 1,24 litros de sangre en un minuto, cosa que es más lógica.

De todas maneras, a este sistema respiratorio, con su Hb, hay que agregarle, para que funcione, un SISTEMA DE DISTRIBUCION Y MEZCLA encargado de llevar el oxígeno desde el capilar pulmonar hasta el capilar periférico, allí descargarlo y regresar a tomar más O_2 . Esto lo cumple eficientemente el SISTEMA CIRCULATORIO del hombre, que lo transporta a través de las VENAS PULMONARES a la AURICULA IZQUIERDA, de allí al VENTRICULO IZQUIERDO, a la AORTA y a los CAPILARES PERIFERICOS. Allí la Hb libera al O_2 , éste sale del glóbulo rojo, vuelve a disolverse en el agua plasmática, atraviesa, por difusión, la pared capilar, llega al intersticio y de allí, otra vez por difusión, pasa al interior celular.

La cantidad de sangre que se mueve, a través de la aorta, es de unos 5 litros por minuto. Como la VOLEMIA (volumen sanguíneo) es también de unos 5 litros, es fácil decir que UN glóbulo rojo da la vuelta completa al sistema circulatorio en 60 segundos. ¿Podría existir un sistema de transporte de O_2 SIN Hb? Si, pero las presiones parciales de O_2 en el aire tendrían que ser enormemente más

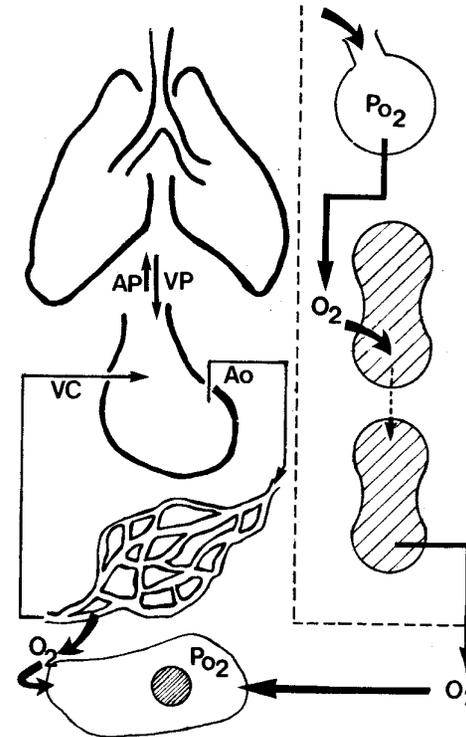


FIG. 7.5 ESQUEMA DEL CAMINO SEGUIDO POR EL OXIGENO. A LA IZQUIERDA EL SISTEMA CIRCULATORIO LO LLEVA POR LAS VENAS PULMONARES (VP) A LA AURICULA IZQUIERDA, DE ALLI AL VENTRICULO IZQUIERDO Y, POR LA AORTA (Ao) A LOS CAPILARES PERIFERICOS Y A LOS TEJIDOS. LA SANGRE VENOSA, CON PARTE DEL O_2 VUELVE POR LAS VENAS CAVAS (VC) A LA AURICULA DERECHA Y DE ALLI AL VENTRICULO DERECHO Y POR LA ARTERIA PULMONAR A LOS PULMONES. A LA DERECHA, EL O_2 PASA DE LA FASE GASEOSA EN QUE SE ENCUENTRA EN EL ALVEOLO AL AGUA PLASMÁTICA, DONDE SE DISUELVE. DE ALLI ES TOMADO POR LA Hb DE LOS ERITROCITOS Y TRANSPORTADO A LOS CAPILARES, DONDE VUELVE A DISOLVERSE EN EL AGUA PLASMÁTICA E INTERSTICIAL

elevadas. A la presión atmosférica de 760 mm Hg y con una proporción de O₂ en el aire de alrededor del 21%, solo se podría vivir sin Hb si la sangre circulara mucho más rápido. ¿Cuánto más rápido? Alrededor de 67 veces más, ya que esa es la capacidad de transporte de la sangre con respecto a la del plasma solo. Es bastante difícil imaginar un volumen minuto de 5 litros . 67 = 335 litros/min y, suponiendo que el corazón pudiera trabajar a esa frecuencia, verlo latir (80 . 67) = ¡ 5360 veces por minuto !

- Pasos o etapas de la respiración

Lo que se ha hecho en los párrafos anteriores no es más que una DESCRIPCION GENERAL de lo que ocurre con el O₂ en el hombre y algo similar se podría hacer con el CO₂ en su viaje desde las células hasta el exterior, pero no nos dice nada POR QUE esto ocurre, cuáles son los mecanismos y fuerzas involucradas, etc., etc. Más grave aún, todos esos cálculos de la capacidad de transporte... ¿cómo se hicieron? Es necesario, ahora, entrar en las bases físicas de la RESPIRACION. Se suele considerar que en la respiración hay 4 pasos o etapas que constituyen temas diferentes:

- 1) MECANICA RESPIRATORIA, en la que se describen los procesos relacionados con la entrada y salida de aire de los pulmones.
- 2) INTERCAMBIO DE GASES EN LOS ALVEOLOS, en la que se estudia la difusión de O₂ y CO₂ en la membrana respiratoria.
- 3) TRANSPORTE DE GASES POR LA SANGRE, que incluye todas las maneras en que los gases son transportado y entregados a las células.
- 4) CONTROL Y REGULACION DE LA RESPIRACION, donde se explica cómo se ajusta la respiración a las distintas necesidades.

Esta división es también aplicable a las situaciones clínicas que pueden llevar, en un momento dado, a una INSUFICIENCIA RESPIRATORIA, entendiéndose por tal cualquier condición que limite la capacidad de proveer oxígeno a las células o expulsar el dióxido de carbono. En este capítulo nos ocuparemos de los puntos 2) y 3), pensando que si se comprende estos puntos primero, se podrá entender mucho más fácilmente los restantes, tratados, con detalle, en los libros de Fisiología de Sistemas.

7.3 INTERCAMBIO DE GASES EN LOS ALVEOLOS

El intercambio de gases a nivel alveolar se realiza por DIFUSION SIMPLE, sin intervención de transportadores ni mecanismos activos. En esas condiciones, el flujo de O₂ y de CO₂ se realiza de acuerdo a la **Ley de Fick** (Cap.1), representada en la ecuación general

$$J_{\text{neto}} = D \cdot A \cdot \frac{C_1 - C_2}{\Delta x}$$

Como se trata de gases, las concentraciones son reemplazadas por PRESIONES PARCIALES, que tienen un manejo algo especial. Por lo tanto, en este momento el lector DEBE volver a leer los párrafos:

1) 1.11 CONCENTRACION DE GASES EN SOLUCIONES Y LIQUIDOS BIOLÓGICOS

- Composición del aire atmosférico (Cap. 1)
- Presión atmosférica (Cap. 1)
- Gases en solución (Cap. 1).

2) - Pérdida de agua por respiración (Cap. 3)

3) - Notas aparte: ¿QUE ES PRESION DE VAPOR? (Cap. 3) HUMEDAD RELATIVA (Cap. 3)

Con estos elementos hay que responder algunas preguntas:

Pregunta a) La Tabla 1.X del Cap. 3 muestra la composición del aire atmosférico SECO. ¿Cuál sería su composición si estuviera, a 37 °C, SATURADO de vapor de agua?

Respuesta: Con el agregado de AGUA, en forma de vapor, el total de constituyentes, como en cualquier mezcla, sigue dando un total de 100% y la PRESION TOTAL sigue siendo de 760 mm Hg, pero lo que el agregado de agua lo que ha hecho es disminuir la participación del O₂, el CO₂ y los otros gases en el total (Fig. 7.6). Como la PRESION DE VAPOR a 37 °C es de 47 mm Hg, se calcula:

$$P \text{ de O}_2 + P \text{ de CO}_2 + P \text{ de N}_2 = P \text{ total} - P \text{ vapor de agua}$$

$$P \text{ de O}_2 + \text{CO}_2 + \text{N}_2 = 760 \text{ mm Hg} - 47 \text{ mm Hg} = 713 \text{ mm Hg}$$

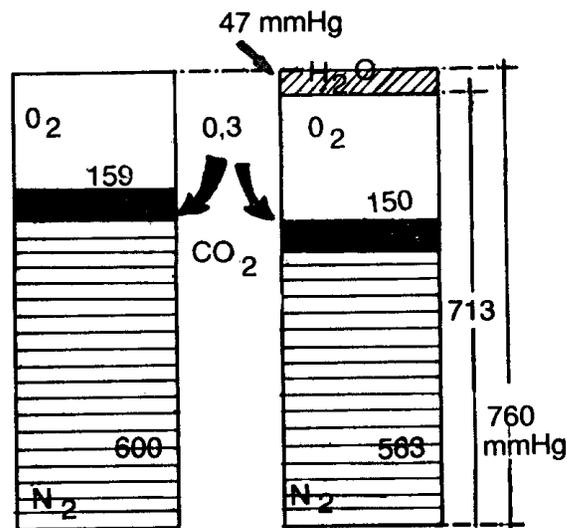


FIG. 7.6 PRESIONES PARCIALES DE CADA UNO DE LOS GASES EN EL AIRE SECO (A) Y EN EL AIRE HUMEDO (B) TODOS LOS VALORES SON EN mm Hg

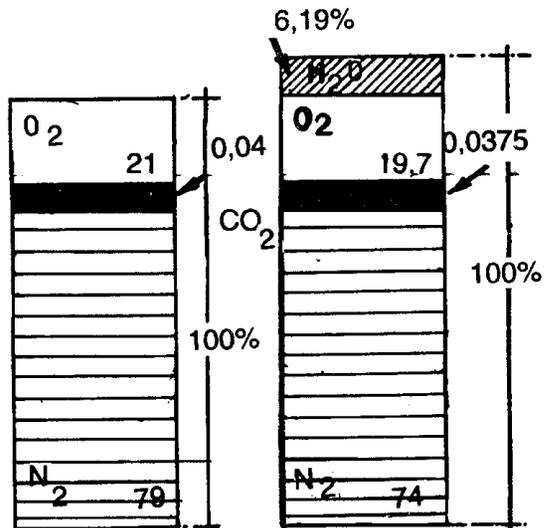


FIG. 7.7 COMPOSICION DEL AIRE ATMOSFERICO SECO (A) Y HUMEDO (B) TODOS LOS VALORES SON EN % DEL TOTAL

(en N₂ se han incluido, por comodidad, los "OTROS GASES" - argón, xenón, etc. que, como el nitrógeno, son inertes).

Estos 713 mm Hg es la presión de los gases O₂, CO₂ y N₂ en ESTA mezcla, en la que no está incluido el vapor de agua. El O₂, el CO₂ y el N₂, siguen, cada uno, manteniendo la misma PROPORCION que tenían en el aire seco. Por lo tanto, la presión parcial de O₂ será el producto de la presión total por la proporción ocupada por el oxígeno en la mezcla:

$$PO_2 = 713 \text{ mm Hg} \cdot 0,2098 = 149,58 \text{ mm Hg} \approx 150 \text{ mm Hg}$$

y, en general:

$$PO_2 = (P_{\text{atmosférica}} - P_{\text{vapor}}) \cdot \text{Vol. O}_2\% / 100$$

Si el aire está **saturado de vapor de agua**:

$$PO_2 = (760 \text{ mm Hg} - 47 \text{ mm Hg}) \cdot 21\% / 100$$

$$PO_2 \approx 150 \text{ mm Hg}$$

Con el mismo razonamiento se puede calcular la presión parcial de los otros gases y construir la Tabla 7.I. Nótese que para el CO₂ la diferencia, en valores absolutos, entre seco y húmedo es muy pequeña y, en fisiología, se usa el valor de PCO₂ del aire, seco o húmedo, como igual a 0,3 mm Hg.

Si ahora se quiere calcular los **VOLUMENES %** (Fig. 7.7) de cada uno de los gases cuando el aire está **saturado de vapor**, se puede razonar que el agregado del vapor de agua ha aumentado el volumen total, que esta ahora formado por O₂ + CO₂ + N₂ + AGUA y, en consecuencia, el VOLUMEN PORCENTUAL de cada uno de los gases tiene que haber disminuido.

Así, para el O₂

$$760 \text{ mm Hg} \dots\dots 20,98 \%$$

$$713 \text{ mm Hg} \dots\dots x = 19,68 \%$$

Del mismo modo se obtiene el Volumen % de los otros gases y se completa la Tabla 7.I

TABLA 7.1 COMPOSICION DEL AIRE ATMOSFERICO

	SECO		HUMEDO *	
	Volumen (%)	Presión parcial (mm Hg)	Volumen (%)	Presión parcial (mm Hg)
O ₂	20,98	159,44	19,68	149,59
CO ₂	0,04	0,30	0,0375	0,285
N ₂	78,98	600,25	74,09	583,13
VAPOR DE AGUA*	-	-	6,19	47

* Se refiera al aire en equilibrio con el agua a 37 °C

Pregunta b) En Fisiología es frecuente expresar el VOLUMEN de un gas en dos condiciones diferentes:

- **BTPS:** Es un gas o mezcla de gases a la temperatura del cuerpo humano (37 - 38 °C) y saturado de vapor a esa temperatura (47 mm Hg) y se la llama BTPS por las siglas en ingles: B (Body: cuerpo), T (temperatura), P (presión: 1 Atm), S (saturado de vapor de agua).

- **STPD:** Es volumen de esa misma masa de gas a la misma presión, pero a 0 °C y seco. Su sigla es STPD por de S (standard), T (temperatura), P (presión) y D (dry: seco)

Si se tiene, por ejemplo, 250 mL de aire en condiciones BTPS, ¿qué volumen ocupará en condiciones STPD?

Respuesta: hay que razonar que, al pasar de una condición a otra se podrá cambiar el volumen, pero no se cambiará, por supuesto, el número de moléculas. Entonces, si llamamos:

BTPS = condición 1 ; STPD = condición 2

podemos decir:

$$P_1 \cdot V_1 = R \cdot T_1 \cdot n$$

$$P_2 \cdot V_2 = R \cdot T_2 \cdot n$$

de donde

$$\frac{P_1 \cdot V_1}{T_1} = \frac{P_2 \cdot V_2}{T_2} \dots \dots \dots$$

y como la **condición 1 (BTPS)** tiene:

$$P_1 = 760 \text{ mm Hg}$$

$$V_1 = 250 \text{ mL}$$

$$T_1 = 273 + 37 = 310 \text{ °K}$$

y la **condición 2 (STPD)** tiene:

$$P_2 = 760 - 47 = 713 \text{ mm Hg}$$

$$V_2 = ?$$

$$T_2 = 273 \text{ }^\circ\text{K}$$

podemos calcular el volumen como:

$$V_2 = \frac{P_1 \cdot V_1 \cdot T_2}{T_1 \cdot P_2}$$

$$V_2 = \frac{760 \text{ mm Hg} \cdot 250 \text{ mL} \cdot 273 \text{ }^\circ\text{K}}{310 \text{ }^\circ\text{K} \cdot 713 \text{ mm Hg}} = 234,67 \text{ mL} \bullet\bullet\bullet\bullet$$

¿Qué fue lo que se hizo? Simplemente, a ese volumen de aire, quitarle el agua (pasarlo de S a D), cambiarle la temperatura (de 37 °C a 0 °C) y ahora calcular el nuevo volumen.

Pregunta c) El AIRE SECO y el AIRE SATURADO de vapor de agua no son las únicas condiciones en que puede estar el aire. Así, por ejemplo, el aire que respiramos tiene, generalmente, un 20 a un 40 % de HUMEDAD RELATIVA, dependiendo de la región y la época del año. Hay veces que respiramos con 0% de humedad y también las hay en que respiramos con 100% de humedad, pero no son situaciones frecuentes. ¿Cuál será la PO₂ del aire, a nivel del mar, pero con 30% de humedad relativa?

Respuesta: Como se vio en Cap 3, la humedad relativa es una forma de expresar la presión de vapor y éste depende de la temperatura. A 37 °C, si hay 100% de humedad, es que hay 47 mm de Hg de presión de vapor. Si a 37 °C hay 50% de humedad, la presión de vapor será de 23,5 mm Hg. Entonces, para responder a la pregunta anterior hay que saber a qué temperatura está el aire y cuál es la PRESION DE VAPOR PARA ESA TEMPERATURA. En la Tabla 4.II se muestran las presiones y supongamos que el aire de la pregunta, con 30% de humedad, tiene una temperatura de 25 °C. Le corresponde una presión de vapor de 23,73 mm Hg y por lo tanto:

100 % de humedad (a 25 °C) 23,73 mm Hg

30 % de humedad (a 25 C) x = 7,12 mm Hg

TABLA 7.II PRESION DE VAPOR DEL AGUA A DIFERENTES TEMPERATURAS (Indica a que presión se el vapor de agua cuando una mezcla gaseosa está saturada de vapor de agua)

TEMPERATURA (grados C)	PRESION (mm Hg)
0	4,58
5	6,53
10	9,20
15	12,77
20	17,52
25	23,73
30	31,80
37	47,04
40	55,29
100	760

INTENTE RESOLVER LOS PROBLEMAS
1, 2 Y 3 DEL FINAL DEL CAPITULO

Con este dato de la presión de vapor podemos hacer el mismo razonamiento que en la pregunta a)

$$PO_2 = (P_{\text{atmosférica}} - P_{\text{vapor}}) \cdot \text{Vol } O_2\% / 100$$

El " **Vol O₂** " que figura aquí es el del del aire seco (20,98 ≈ 21 %) y

$$PO_2 (30\% \text{ hum. y } 25^\circ C) = (760 - 7,12) \cdot 0,21 \approx 158 \text{ mm Hg}$$

Pregunta d) Una persona subió en el teleférico de Mérida (Venezuela) y en la última estación, cercana a los 5000 metros de altura, sintió todos los síntomas del mal de altura: cefalea, disnea (falta de aire), taquicardia, obnubilación, etc. ¿A qué se debe esto? Los que lo acompañaban dicen que en la altura "hay menos oxígeno": ¿es eso cierto?

Respuesta: La explicación es falsa. Lo que hay, si se quiere hablar de ese modo, es MENOS AIRE y la PRESION ATMOSFERICA es inferior a los 760 mm Hg. Sin embargo, la proporción de O₂ sigue siendo de unos 21 volúmenes %. Como a 5000 metros la presión atmosférica es de 405 mm Hg, la PO₂, suponiendo, para hacer fácil el cálculo, que es aire seco, será:

$$PO_2 = P_{\text{atm}} \cdot \text{Vol } O_2\% / 100 = 405 \text{ mm Hg} \cdot 0,21 \%$$

$$PO_2 = 85 \text{ mm Hg}$$

Comparada con la PO₂ del aire seco a nivel del mar, que, como vimos, es de 150 mm Hg, el FLUJO OXIGENO a nivel alveolar estará disminuido y la DISOLUCION DE OXIGENO en plasma también, lo que lo lleva a una HIPOXIA, con sus síntomas característicos. La persona mejora si, aún a esa altura, se le hace respirar oxígeno puro.

- DIFUSION DE OXIGENO A NIVEL ALVEOLAR

Conociendo ahora lo que significa una presión parcial, se puede escribir la Ley de Fick como:

$$J_{\text{neto } O_2} = D \cdot A \cdot \frac{PO_2(\text{alv}) - PO_2(\text{cap})}{\Delta x}$$

donde

TABLA 7.III COMPOSICION DEL AIRE ALVREOLAR EN COMPARACION CON EL AIRE ATMOSFERICO SECO Y HUMEDO

	AIRE ATMOSFERICO SECO	AIRE ATMOSFERICO HUMEDO*	AIRE ALVEOLAR
	Presión parcial (mm Hg)	Presión parcial (mm Hg)	Presión parcial (mm Hg)
	y Volumen (5)	y Volumen (5)	y Volumen (5)
O₂	159,44 20,98	149,59 19,68	104 13,06
CO₂	0,30 0,04	0,285 0,0375	40 5,3
N₂	600,25 78,98	563,13 74,06	569 74,9
Vapor de agua	-	47 6,19	47 6,19
Total	760 100	760 100	760 100

* Se refiere al aire en equilibrio con el agua a 37 °C

$PO_2(\text{alv})$ es la presión parcial de O_2 en el alvéolo pulmonar

$PO_2(\text{cap})$ es la presión parcial de O_2 en capilar pulmonar

Δx es la distancia que hay entre la luz del alvéolo y la luz del capilar

A es el área total de intercambio

D es el coeficiente de difusión del O_2 a través de todas las estructuras que éste atraviesa

- Presión parcial de O_2 en el alvéolo.

En la Tabla 4.III se puede ver la composición del AIRE ALVEOLAR. Es evidente que difiere del aire atmosférico SECO en:

a) Tiene VAPOR DE AGUA a saturación, lo que lo aproxima a la composición del aire húmedo. Esto es debido a que el aire alveolar está en equilibrio con el agua del capilar pulmonar

b) La proporción y presión parcial del O_2 es menor que la del aire, aun la del aire húmedo. Eso es debido a que el aire atmosférico se ha mezclado con el aire que quedó en el espacio muerto y a que el oxígeno que llegó con el aire fresco es continuamente removido hacia la sangre, disminuyendo su concentración en el alvéolo.

c) La proporción y la presión parcial del CO_2 es mayor que la del aire. Esto es debido a la difusión de CO_2 desde la sangre hacia el alvéolo y a que éste no es instantáneamente expulsado hacia el exterior.

- Presión parcial de O_2 en el capilar pulmonar

Si se observa la Fig. 7.8 será fácil deducir que la PO_2 en el capilar no puede ser la misma cuando la sangre recién entra en contacto con el alvéolo que cuando se aleja de él: entrará sangre con bajo PO_2 y saldrá sangre con alto PO_2 : la PO_2 cambia de 40 mm Hg hasta 104 mm Hg, punto en que se llega al EQUILIBRIO con la PO_2 del aire alveolar. ¿Cuál sería el valor de PO_2 capilar que habría que poner en la ley de Fick? Es un valor promedio, pero de ninguna manera $104-40/2$. Eso se podría hacer sólo si la PO_2 cambiara, de un extremo a otro, en forma lineal. Como no es sí, el valor de la PO_2 capilar está más cerca de 104 mm Hg y, en reposo, se lo suele tomar como próxima a 90 mm Hg.

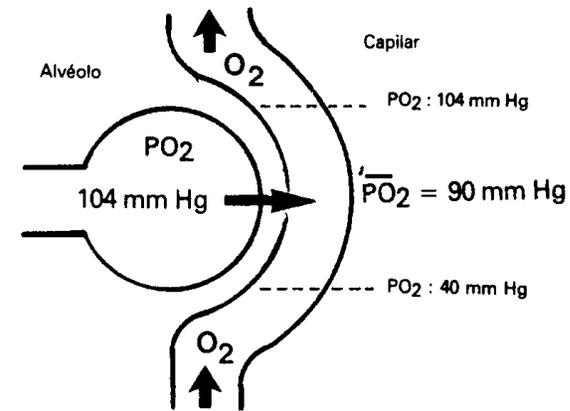


FIG. 7.8 DIFUSION DEL O_2 DE LOS ALVEOLOS A LOS CAPILARES. LA SANGRE QUE PASO POR LOS ALVEOLOS TIENE UNA PO_2 QUE ESTA EN EQUILIBRIO CON LA PO_2 ALVEOLAR. LA PO_2 MEDIA INDICA LA PRESION EN EL CAPILAR QUE SE USA PARA EL CALCULO DE LA DIFERENCIA DE PRESION

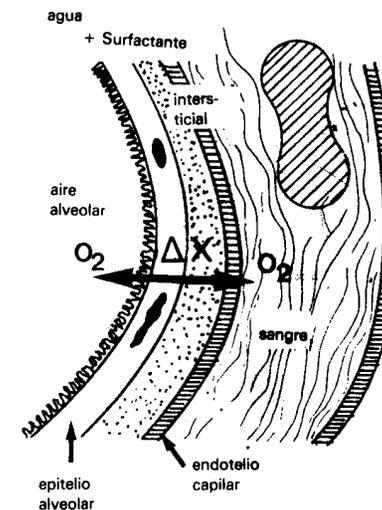


FIG. 7.9 ESQUEMA DE LAS ESTRUCTURAS QUE DEBE ATRAVESAR EL O_2 DESDE LA LUZ ALVEOLAR A LA SANGRE

- Distancia que hay entre la luz del alvéolo y la luz del capilar

La distancia que debe recorrer el O₂ está dada por el espesor de las capas epiteliales y por las capas de líquido que hay a ambos lados (Fig 7.9). En el alvéolo hay una capa de agua que normalmente lo recubre por su cara interior y en esa capa de agua hay moléculas de una sustancia tensioactiva (que modifica la tensión superficial del agua) llamada SURFACTANTE. (Ver nota aparte: PAPEL DEL SURFACTANTE PULMONAR). De todos modos, en un sujeto sano, la distancia Δx no suele ser mayor a los 0,2 μm .

- Area total de intercambio

La superficie de TODOS los alvéolos es de unos 70 metros cuadrados. Sin embargo no toda esta superficie puede, en un momento dado, ser considerada como funcionante. En primer lugar, no todos los segmentos del pulmón están sometidos a la misma diferencia de presión. Un ejemplo típico lo constituyen las bases pulmonares, donde el descenso del diafragma produce una mayor expansión que en los vértices. En segundo lugar, pueden existir alvéolos que estén recibiendo aire, pero que tengan una perfusión sanguínea insuficiente. En los dos casos, el AREA DE INTERCAMBIO no será la superficie anatómica de los alvéolos. Hay cálculos que indicarían que, EN REPOSO, el área de intercambio FUNCIONALMENTE ACTIVA no es mayor a los 14 m².

- Coeficiente de difusión del O₂

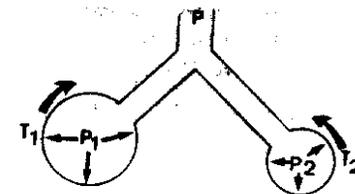
El O₂, como todos los gases, atraviesa sin dificultad, por ser liposoluble, las membranas celulares. En esas condiciones, para la difusión de O₂ desde el alvéolo a la sangre, se da una situación inversa a la que se describió para el Na⁺, por ejemplo (Cap. 1): el FACTOR LIMITANTE para la difusión del O₂ no está ahora en la pared celular sino en el AGUA misma. A qué VELOCIDAD "viaja" el O₂ por el agua es lo que hay que saber. Pero, el O₂ que está EN EL ALVEOLO en una fase GASEOSA y, en cambio, en el agua plasmática esta en una fase ACUOSA. ¿Que ha tenido que ocurrir, entonces, antes que el O₂ viaje por el agua? Ha tenido que DISOLVERSE en ella. Se acepta, para lo que estamos discutiendo, que LA DIFUSIBILIDAD DE UN GAS ES DIRECTAMENTE PROPORCIONAL A SU SOLUBILIDAD EN AGUA. En la Tabla 4.IV. se muestran los coeficientes de solubilidad de los diferentes gases. En base a lo anterior podemos decir, por ejemplo, que el CO₂ es 20 veces más DIFUSIBLE que el O₂.

PAPEL DEL SURFACTANTE PULMONAR

Los alvéolos pueden ser considerados como esferas huecas recubiertas, por su interior, de una capa de AGUA y con un diámetro promedio de 280 μm . Como esferas tienen una superficie dada por $4\pi r^2$ y un volumen dado por $4/3\pi r^3$, lo que hace una relación superficie-volumen $S/V = 1/3 r$, indicando que cuando más pequeño sea el radio mayor será la relación superficie volumen, lo que facilita el intercambio gaseoso. Por supuesto que habrá alvéolos más pequeños y alvéolos más grandes, pero lo cierto es que cada uno guarda su volumen constante a través de tiempo. Lo interesante es, como en cualquier esfera no rígida (pompa de jabón, gota de agua, etc.), que en los alvéolos debe existir, para que se pueda hablar de un diámetro constante, un equilibrio entre la presión P que tiende a distenderlos y la tensión t que tiende a colapsarlos. La LEY DE LAPLACE establece que $t = P \cdot r$, donde r es, en este caso, el radio de los alvéolos. Para

$$P_1 = \frac{t_1}{r_1}$$

$$P_2 = \frac{t_1}{r_1}$$



todos los alvéolos pulmonares deberá cumplirse:

Y como la presión es la misma para todos los alvéolos ($P_1 = P_2$),

$$t/r = \text{constante}$$

El problema es que el agua que recubre los alvéolos tiene una tensión superficial constante de alrededor de 70 dinas/cm, y de no existir algún otro factor, los alvéolos de pequeño diámetro tenderían a cerrarse ya que su tensión, para su radio, sería mayor de lo que necesitan para soportar la presión P. El SURFACTANTE es un fosfolípido que está presente en el líquido que recubre el alvéolo y que actúa, como los detergentes, disminuyendo la tensión superficial. La característica notable es que, cuando el radio del alvéolo tiende a disminuir, su efecto es más intenso, por lo que la tensión superficial del agua disminuye. De ese modo, hace que la tensión sea menor en los alvéolos pequeños y estos mantengan su diámetro. La ausencia congénita de surfactante pulmonar da origen a un grave problema pulmonar conocido como SINDROME DE LA MEMBRANA HIALINA.

Capacidad de difusión del pulmón

Por lo que se ha visto en los párrafos anteriores, tratar de aplicar, con todas sus variables, la Ley de Fick en un pulmón es mucho más complicado que en los recipientes que usábamos en el Cap. 2. Calcular así un Coeficiente de Difusión o una Permeabilidad es, si no imposible, por lo menos poco real y práctico. Por ello, se calcula lo que se llama la CAPACIDAD DE DIFUSION PULMONAR (DO₂). Así:

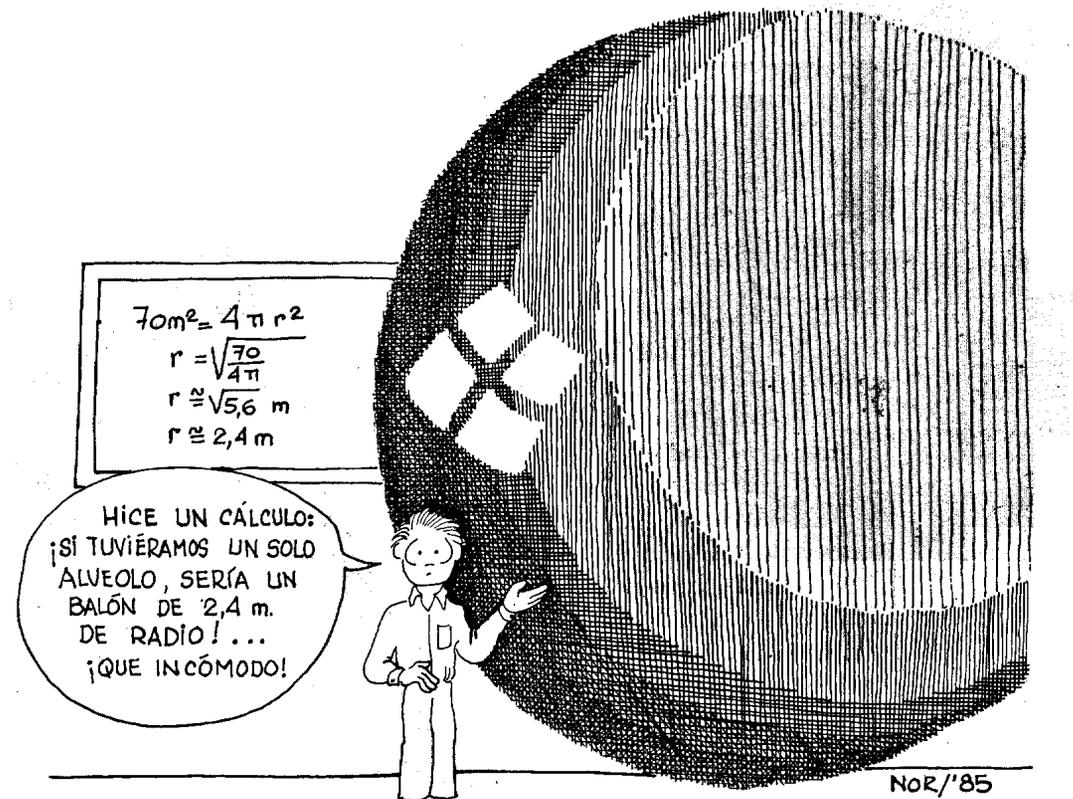
$$DO_2 = \frac{\text{mL/min consumidos}}{PO_{2\text{alv}} - PO_{2\text{cap}}}$$

Si un hombre adulto, en reposo, "gasta" 250 mL de O₂ por minuto y si los valores de PO₂ en el alvéolo y en el capilar son los que ya señaláramos, su DO₂ será:

$$DO_2 = \frac{250 \text{ mL/min de O}_2}{104 \text{ mm Hg} - 90 \text{ mm Hg}} = 17,8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$$

Los límites normales del DO₂ están entre 17 y 20 mL de O₂ por minuto y por milímetro de mercurio y cambia en numerosas condiciones fisiológicas y patológicas.

**FIN DE LA PARTE 1
DEL CAP. 7
CONTINUA PARTE 2**



Capítulo 7 PARTE 2/3

7.4 TRANSPORTE DE OXIGENO POR LA SANGRE

Para tratar de entender cómo el oxígeno es transportado, vamos ahora a MEDIR, en una persona, algunos elementos de la fisiología respiratoria. Para ello, por punción de la arteria femoral, obtengamos una muestra de sangre arterial y, por punción de una vena del pliegue del codo, una muestra de sangre venosa. En ambos casos, con un electrodo de O_2 , determinemos la PO_2 . Ahora hacemos que la persona respire en un espirómetro y medimos el consumo de O_2 (Ver las Notas Aparte "COMO SE MIDE EL CONSUMO DE OXIGENO EN UN HOMBRE" y "COMO SE MIDE LA PO_2 EN UNA MUESTRA DE SANGRE O DE AIRE") En un adulto sano, los valores habituales son:

- 1) CONSUMO de O_2 : 250 mL/min.
- 2) PO_2 ARTERIAL (PaO_2): 100 mm Hg
- 3) PO_2 VENOSA (PvO_2): 40 mm Hg

Lo primero que nos llama la atención es la PaO_2 de 100 mm Hg, cuando, en la Fig. 7.8 se mostraba un valor de 104 mm Hg como la PO_2 en el **extremo distal** del capilar pulmonar. ¿Cómo es que salió del pulmón con 104 y llega a una arteria, como la femoral, con 100?. Esto es debido a la existencia de zonas del pulmón donde la sangre venosa (que viene por la arteria pulmonar) pasa directamente a las venas pulmonares, sin pasar por un alvéolo, que es la zona de intercambio gaseoso. Entonces, a la sangre que SI paso por los alveolos, con 104 mm Hg de PO_2 , se le mezcla una cierta proporción de sangre con 40 mm Hg, dando un valor, medido en una arteria periférica, un poco más bajo. Aceptando, entonces, la cifra de 100 mm Hg de PaO_2 y sabiendo que el hombre tiene un VOLUMEN MINUTO cardíaco de alrededor de 5000 mL/min, podemos, muy sencillamente, que la RESPIRACION, en este hombre, le proveyó, en 1 minuto, 250 mL de O_2 que determinaron que la sangre arterial alcanzara una PaO_2 de 100 mm Hg. Al llegar a los capilares periféricos, estos 250 mL de O_2 fueron entregados a los tejidos, por lo que la presión parcial de

INDICE - Parte 2	Pág.
7.4 TRANSPORTE DE OXIGENO POR LA SANGRE	1
7.5 LA HEMOGLOBINA COMO TRANSPORTADOR DEL O_2 EN LOS GLOBULOS ROJOS.	4
- La relación entre el oxígeno y la hemoglobina es de 4 a 1	5
- Significado de la PO_2 en presencia y en ausencia de Hb	8

oxígeno cayó hasta una P_{vO_2} de 40 mm Hg.- Como el volumen minuto cardiaco es de 5 litros, es forzoso decir que 5 litros de sangre entregan a los tejidos 250 mL de O_2 . Por lo tanto, CADA LITRO de sangre aporta $250/5 = 50$ mL de O_2 por minuto.

- Contenido de O_2 del plasma y de la sangre

Si ya sabemos que la SANGRE debe aportar, a los tejidos y estando el sujeto en reposo, 50 mL de O_2 / L , veamos ahora si podemos averiguar dónde estaban esos 50 mL. ¿en el plasma, en los glóbulos, en ambos? Para ello, tomamos la muestra de sangre arterial y, sin exponerla al aire, separamos el plasma de los glóbulos. Luego, del **PLASMA** extraemos todo el O_2 que pueda contener. ¿Cómo se puede EXTRAER todo el O_2 ? Simplemente colocándolo en una cámara al vacío: todos los gases DISUELTOS en el plasma se irán al compartimiento donde se hizo el vacío (Ver METODO DE VAN SLAYKE) Midiendo el VOLUMEN de O_2 extraído sabremos cuanto O_2 contenía el plasma. El resultado es sorprendente: sólo obtenemos **unos 3 mL de O_2 por cada litro de plasma**. Este bajo contenido de O_2 en plasma se debe, como ya lo sabemos, a la baja solubilidad de los gases, en general, en agua.

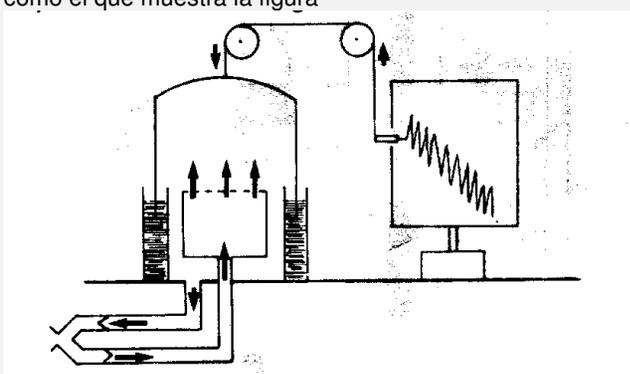
El coeficiente α de solubilidad del O_2 en agua o en plasma debe entenderse como la cantidad máxima de moléculas de O_2 que pueden entrar en solución, por cada litro de agua, cuando la presión es de 1 atmósfera. Esta cantidad cambia con la temperatura, siendo MENOR la solubilidad cuanto MAYOR sea la temperatura. La cosa se complica porque, en vez de usar moles de O_2 , es tradicional usar mililitros de O_2 y eso es un volumen que cambia con la presión y la temperatura. Veamos el caso concreto del O_2 : a 37 °C, la temperatura corporal, y a 1 atmósfera, la presión en el alvéolo, se disuelven (Fig. 7.10) 0,0272 mL de O_2 por cada mL de plasma. ¿Este mismo volumen, a 1 atm, pero a 0 °C, cuántos mililitros son? Si:

$$\frac{V_1}{V_2} = \frac{T_1}{T_2}$$

$$V_2 = \frac{V_1 \cdot T_2}{T_1} = \frac{0,0272 \text{ mL} \cdot 273 \text{ }^\circ\text{K}}{310 \text{ }^\circ\text{K}} = 0,024 \text{ mL}$$

COMO SE MIDE EL CONSUMO DE OXIGENO EN UN HOMBRE

El volumen de O_2 que una persona consume en un tiempo dado es bastante sencillo de medir usando un aparato como el que muestra la figura



Se trata de una campana de metal que se encuentra suspendida por medio de poleas y un contrapeso, de modo que puede subir o bajar con poca resistencia. Esta campana está colocada en un cilindro de doble pared, donde hay agua para que actúe como sello. En el interior del cilindro se coloca un recipiente con cal sodada, KOH o cualquier otra sustancia capaz de absorber CO_2 y se lo llena con AIRE. A este recipiente están conectadas dos mangueras provistas de válvulas y que se unen en una boquilla. Se instruye al sujeto que respire normalmente, se lo cierra la nariz con una pinza y se le coloca la boquilla en la boca. En cada inspiración tomará aire de la campana y el aire espirado, por el otro tubo, irá también a la campana. Como el contenido de CO_2 en el aire atmosférico es muy bajo, el CO_2 espirado queda en la sustancia absorbente y siendo que no hay consumo de N_2 (es inerte), la campana irá descendiendo a medida que se vaya consumiendo el O_2 . Con un sistema de registro apropiado se puede conocer el O_2 consumido en cada respiración y el total en un cierto período. Con dispositivos tan simples como éste es que se obtuvo el dato de que un hombre consume, si no está haciendo ejercicio, unos 250 mL de O_2 por minuto.

La Tabla 7.IV están los mililitros de O₂, CO₂ y N₂ que se disuelven a 37 °C, pero ya reducidos a 0 °C y que se los conoce con el nombre de **coeficientes de solubilidad**.

En el alvéolo hay una PO₂ de 100 mm Hg, qué expresado en atmósferas

$$\begin{aligned} 760 \text{ mm Hg} &\dots\dots\dots 1 \text{ atm} \\ 100 \text{ mm Hg} &\dots\dots\dots x = 0,132 \text{ atm} \end{aligned}$$

por lo que concentración de O₂ disuelto en plasma se puede calcular como:

$$\text{O}_2 \text{ disuelto} = \text{coef.solub.} \times \text{PO}_2 \text{ (en atm)}$$

$$\text{O}_2 \text{ disuelto} = 0,024 \text{ mL O}_2 / \text{mL plasma} \cdot \frac{\text{PO}_2 \text{ Alv}}{\text{Patm}}$$

$$= 0,024 \cdot 0,132 = 0,003 \text{ mL O}_2 / \text{mL plasma}$$

$$= 0,003 \text{ L O}_2 / \text{L de plasma} = 3 \text{ mL O}_2 / \text{L de plasma}$$

Como en 5 litros de sangre hay 5 (1-Hematocrito) = 5 · 0,55 = 2,75 litros de plasma y como cada litro sólo se puede entregar 3 mL de O₂, el MAXIMO que el plasma podría entregar a los tejidos sería 3 · 2,75 = 8,25 mL de O₂ por minuto. Obviamente, no hay posibilidades que el O₂ sea transportado desde los pulmones a los tejidos sólo en base a su disolución física en el agua plasmática. Piénsese que, si así fuera, para entregar 250 mL de O₂ por minuto, habría que, como lo dijimos al comienzo del capítulo, "vaciar" de O₂, en 1 minuto, 89 litros de plasma. Como esto es imposible, hay que mirar qué pasa con la **SANGRE** arterial entera. Si se la coloca, como al plasma, en un cámara al vacío, se obtiene un volumen de O₂ que, reducido a 0 °C Y 760 mm Hg, es de alrededor de 20 mL por cada 100 mL de SANGRE (20 Volúmenes %) o, lo que es lo mismo, 200 mL de O₂ por cada litro de sangre.

Ahora si es posible: hay que "vaciar", para entregárselo a los tejidos, el O₂ de 1,25 litros de sangre en 1 minuto. ¿Dónde ocurre este "vaciamiento"? En los capilares, claro, cuando el O₂ se va a los tejidos

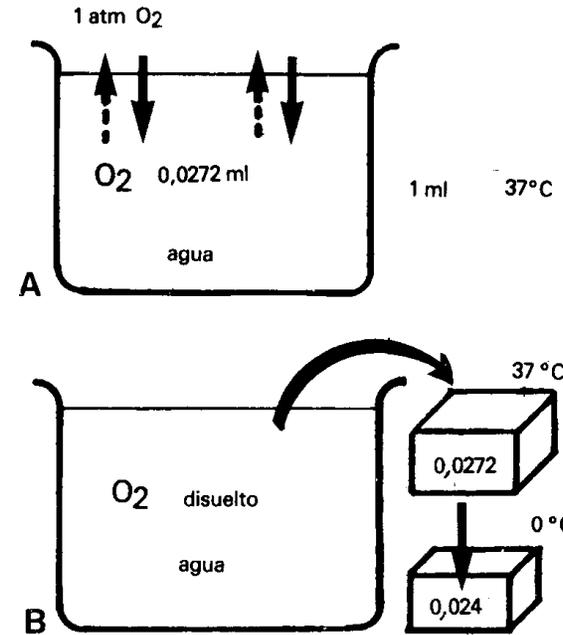


FIG. 7.10 a) EL VOLUMEN DE O₂ DISUELTOS A 37 °C Y 1 atm ES DE 0,0272 mL/mL DE PLASMA.; B) EL VOLUMEN DISUELTOS ES DE 0,024 mL DE OXÍGENO POR mL DE PLASMA CUANDO SE LO EXPRESA A 0 °C.

TABLA 7.11 SOLUBILIDAD DE LOS DIFERENTES GASES EN AGUA

Gas	mL O ₂ / mL plasma
OXIGENO	0,024
DIOXIDO DE CARBONO	0,57
MONOXIDO DE CARBONO	0,078
NITROGENO	0,012

Datos tomados de Guyton A., Tratado de Fisiología Médica. 8a. Ed. 1992, 1992, Madrid

y la sangre arterial se convierte en sangre venosa. Un aporte de 50 mL de O_2 por cada litro de sangre es, ahora, razonable, ya que hay 200 mL de O_2 por litro de sangre. ¿Cuánto O_2 queda en la sangre venosa? Simplemente $200 - 50 = 150$ mL de O_2 /L de sangre venosa (15 volúmenes %).

Todo esto que dijimos se comprueba extrayendo todo el O_2 de una muestra venosa: su CONTENIDO de O_2 es de 15 Volúmenes %. En otras palabras, si la sangre arterial tiene 20 Vol % de O_2 y la sangre venosa tiene 15 Vol %, quiere decir que por cada litro de sangre arterial que pasa por los capilares, se "pierden" 50 mL de O_2 . Como pasan 5 L/min, se pierden 250 mL de O_2 por minuto, que es el consumo medido en el espirómetro. **En conclusión**, podemos decir que 1 litro de sangre arterial TRANSPORTA menos del 1 % del O_2 en forma disuelta en el plasma, mientras que el 99 % lo hace a través de algún factor que está en los glóbulos.

7.5 LA HEMOGLOBINA COMO TRANSPORTADOR DEL O_2 EN LOS GLÓBULOS ROJOS.

El "factor" que está en los glóbulos y que transporta O_2 es la HEMOGLOBINA (**Hb**), una proteína que está en el interior de las eritrocitos.

Para estudiar el comportamiento de la Hb, lo primero que se puede hacer es tomar varias muestras de sangre de UNA PERSONA SANA, con una CONCENTRACIÓN DE Hb en sangre que sea NORMAL (15 g de Hb por 100 mL de sangre) y exponerlas a mezclas de gases con DIFERENTES PO_2 . Luego, medir, en cada una, el CONTENIDO de O_2 (Fig. 7.11). Se puede ver que el contenido de O_2 tiene un máximo alrededor de los 120 mm Hg de PO_2 , con un contenido de O_2 de 20,6 Vol %. Por lo tanto, prácticamente no hay diferencia si se expone la sangre a un ambiente de O_2 puro ($PO_2 = 760$ mm Hg) o a un ambiente con aire ($PO_2 = 150$ mm Hg). Para valores de PO_2 inferiores a los 100 mm Hg el contenido de O_2 comienza a descender casi linealmente. Eso sugiere que hay un equilibrio entre el O_2 ligado a la Hb y la PO_2 ambiente: si la PO_2 aumenta, se fija más O_2 ; si la PO_2 disminuye, el O_2 es liberado. Por eso esta curva se llama de **DISOCIACION DE LA Hb**.

Lo habitual, para construir este tipo de curvas, es tomar el contenido de O_2 cuando la sangre es expuesta al aire o, mejor aún, cuando la muestra está en una atmósfera de O_2 puro y llamar a ese punto "**100% de saturación**". A partir de allí se puede construir la curva de la Fig.

MEDICION DEL CONTENIDO DE O_2 POR ESPECTROFOTOMETRIA

Para medir el contenido de O_2 de una muestra de sangre hay que extraer, por vacío, todos los gases, absorber, con sustancias apropiadas, cada uno de ellos y determinar los volúmenes (Ver MÉTODO DE VAN SLYKE) . Este es un proceso engorroso de realizar en la práctica, por lo que se buscó utilizar algo más sencillo. Todos sabemos que la SANGRE ARTERIAL, con ALTO CONTENIDO de O_2 y ALTO PO_2 , tiene un color ROJO ESCARLATA, mientras que la SANGRE VENOSA, con BAJO CONTENIDO y BAJO PO_2 , tiene un color ROJO VINOSO, más azulado. Eso que nos dice el ojo, lo podemos cuantificar con un espectrofotómetro. La idea es medir la absorbancia de DOS muestras de sangre: una con 0 de oxígeno (0% de saturación) y la otra expuesta al aire durante un tiempo (100% de saturación). Como se- mostró en la Fig. 7.13 hay un cambio notable entre uno y otro estado. Si ahora colocamos en el espectrofotómetro una muestra cuyo porcentaje de saturación desconocemos, podemos medir la absorbancia y saber la saturación.

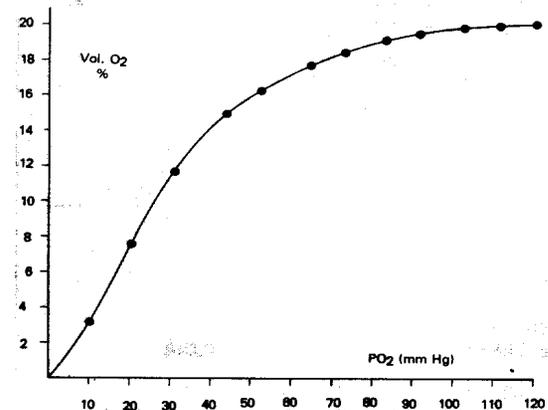


FIG. 7.11 CURVA DEL CONTENIDO DE O_2 DE MUESTRAS DE SANGRE SOMETIDAS A DIFERENTES PRESIONES PARCIALES DE O_2 . SATURACION = 20,6 mL DE O_2 POR CADA 100 mL DE SANGRE

7.13. En ella se ve que cuando la PO₂ es de 100 mm Hg, la presión parcial en sangre arterial, la SATURACION es del 97% - **Cantidad de O₂ transportado por la Hb**

Cuando la curva de Vol % vs. PO₂ se expresa en % de saturación hay que tener en cuenta si el sujeto tiene o no la concentración habitual de Hb. Una persona sana tiene unos 14-15 g de Hb por cada 100 mL de sangre pero, en un ANEMICO, la concentración de Hb puede ser más baja, digamos, 8 g % de Hb. Sin embargo, la **CURVA DE SATURACION** es exactamente la misma, ya que es un porcentaje del total. Ahora bien, con 97% de saturación, si el sujeto tiene sus 15 g % de Hb, su sangre contendrá los 20 Vol % que le corresponden, lo que permite afirmar que:

EN CONDICIONES NORMALES SE TRANSPORTAN 20 VOL% POR CADA 15 g Hb. ES DECIR QUE CADA GRAMO DE HEMOGLOBINA TRANSPORTA 1,33 mL O₂.

En un anémico, la Hb sigue transportando 1,33 mL O₂ /g Hb, pero, si tiene 8 g%, tendrá sólo 10,72 Vol% de O₂.

- La relación entre el oxígeno y la hemoglobina es de 4 a 1

Es bastante fácil asegurar, en base a los datos aportados, que cada gramo de Hb "acepta" 1,33 mL de O₂. Algo más complicado es cuando se quiere dar la relación estequiométrica entre ambos, es decir, qué relación hay entre los moles de Hb y los moles de O₂.

Esto se resuelve sabiendo que el peso molecular de la Hb es de 64450 daltons (g/mol) y que su concentración normal es de 15 g% (150 g/L). Por lo tanto:

$$64450 \text{ g Hb} \dots 1 \text{ mol}$$

$$150 \text{ g Hb} \dots x = 2,327 \cdot 10^{-3} \text{ mol de Hb}$$

y como cuando la PO₂ es de 100 mm Hg esa cantidad de Hb está asociada con 20 Vol % de O₂

$$2,327 \cdot 10^{-3} \text{ mol Hb} \dots 200 \text{ mL O}_2$$

$$1 \text{ mol Hb} \dots x = 85947,5 \text{ mL O}_2$$

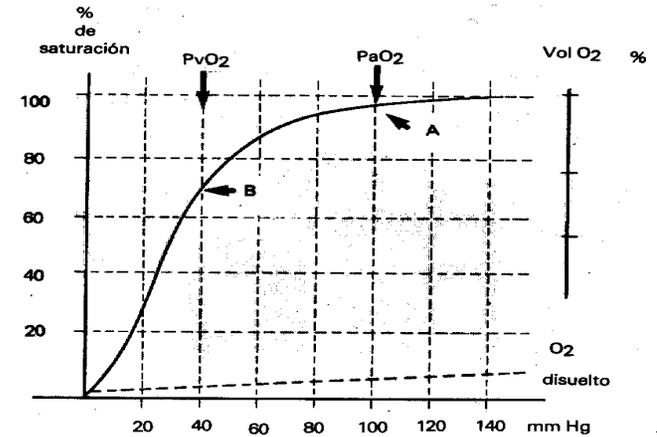


FIG. 7.12 CURVA DEL CONTENIDO DE O₂ EXPRESADA COMO PORCENTAJE DE SATURACION. A) SANGRE ARTERIAL, B) SANGRE VENOSA

IMPORTANCIA DE LA FORMA SIGMOIDEA DE LA CURVA DE DISOCIACION DE LA HEMOGLOBINA

La forma de S de la curva de asociación y disociación de la Hb con el oxígeno tiene mucha importancia, ya que establece dos zonas de seguridad y una zona de "buena descarga". La primera la podemos ubicar desde el punto A de la Fig. 7.12 hacia la derecha, hacia donde la P_{O2} es más elevada. Allí, grandes cambios en la P_{O2} significarán sólo pequeños cambios en la cantidad de O₂ unida a la Hb. De ese modo, un individuo que, por cualquier causa, HIPERVENTILE, por ejemplo, puede tener una P_{O2} alveolar más elevada, ya que su espacio muerto disminuye, pero la cantidad de HbO₂ seguirá siendo aproximadamente la misma. De la misma manera, y este es quizás más importante, si por problemas respiratorios su P_{O2} alveolar disminuye, mientras ese cambio no sea importante, la HbO₂, la saturación y los volúmenes de O₂ se mantendrán constantes. En el otro extremo, por debajo de 40 mm Hg (punto B), la Hb tiene todavía buenas condiciones para seguir liberando O₂. Eso quiere decir que la sangre venosa no vuelve totalmente desprovista de O₂ Y si los requerimientos de O₂ de un órgano, o de todo el cuerpo, aumentan, la Hb sigue en condiciones de entregar oxígeno. La zona de "buena descarga" será toda aquella porción de la curva en la que pequeños cambios en la P_{O2} determinan grandes cambios en la saturación de Hb y comprende toda la zona entre la PaO₂ Y la PvO₂ Y también hasta 20 mm Hg de P_{O2}.

Si ahora calculamos los MOLES que debe haber para que, a 0 °C y 760 mm Hg, el O₂ ocupe ese VOLUMEN

$$P \cdot V = R \cdot T \cdot n$$

$$n = \frac{P \cdot V}{R \cdot T}$$

$$n = \frac{1 \text{ atm} \cdot 85,9475 \text{ L}}{0,082 \text{ L} \cdot \text{atm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{°K}^1 \cdot 273 \text{ °K}} = 3,84 \text{ mol}$$

Como a la PO₂ de 100 mm Hg la saturación es del 97%, para una saturación del 100 % la relación será, aproximadamente, de:



- La estructura de la Hb explica porqué puede asociarse con 4 O₂

La HEMOGLOBINA es una molécula proteína de un peso molecular de 64450. Una idea de su estructura y cómo ella se liga al O₂ la podemos tener si seguimos, de una manera MUY simplificada, su síntesis:

- 1) A partir de 2 moléculas de acetato (C₂H₃O₂⁻) se forma 1 molécula de ácido α-cetoglutarico
- 2) 2 moléculas de α-cetoglutarico se unen con 1 de glicina para dar un grupo PIRROL (Fig.7.13)
- 3) 4 grupos pirrólicos se unen para dar 1 molécula de PROTOPORFIRINA III.
- 4) La Protoporfirina se une con un átomo de Hierro que tiene 6 valencias, de las cuales los grupos pirrólicos ocupan 4, por lo que queda como Fe⁺⁺ (ferroso). El grupo formado por la Protoporfirina III y el hierro se llama grupo HEM (que significa sangre), que queda con 2 valencias libres (Fig. 7.14)
- 5) 4 grupos hem se unen, a través de 1 de estas valencias, con una GLOBINA, un tipo de proteína, para dar HEMOGLOBINA. La otra valencia de cada uno de los grupos hem PUEDE, si existe oxígeno en el medio, unirse en forma reversible con una molécula de O₂

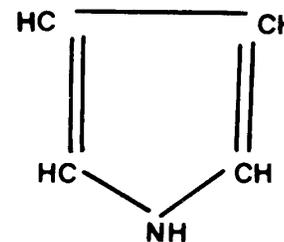


FIG. 7.13 ESTRUCTURA DE UN GRUPO PIRROL

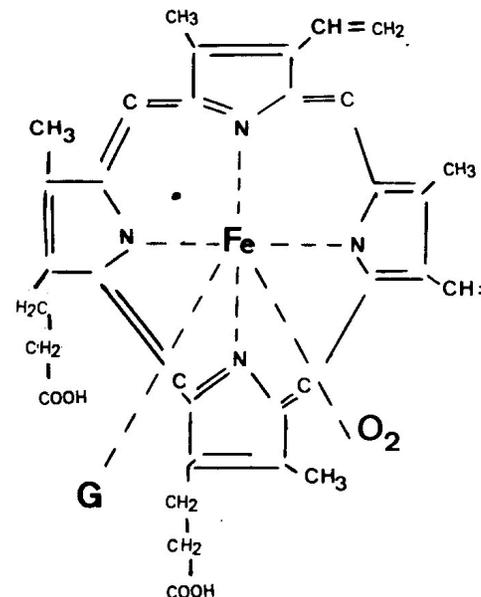
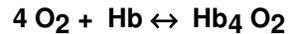


FIG. 7.14 ESTRUCTURA DEL GRUPO HEM, CON 4 GRUPOS PIRROIL UNIDOS A UN ATOMO DE HIERRO QUE SE UNE A SU VEZ CON O₂ Y A UNA PROTEINA (GLOBINA)

(oxigenación), dando lo que se conoce como OXIHEMO - GLOBINA (HbO₂). Una representación de todas estas combinaciones de grupos químicos se puede ver en la Fig. 7.14 y 7.15

EN RESUMEN, QUE CADA MOLECULA DE HEMOGLOBINA SE PUEDE UNIR EN FORMA REVERSIBLE CON 4 MOLECULAS DE O₂ DE ACUERDO A:



- Análisis de la curva de disociación de la Hb.

La relación entre PO₂ y contenido de O₂ o entre PO₂ y % saturación, que se ha mostrado en la Fig 7.13, tiene algunas características muy importantes que deben ser analizadas "leyendo" cuidadosamente la curva:

1) Si se levanta una vertical en 100 mm Hg de PO₂, la PaO₂, se ve, como ya se dijo, que el contenido de O₂ es de 20 Vol % y la saturación del 97%.

2) Si se levanta una vertical en 40 mm Hg de PO₂, la PvO₂ o presión parcial de O₂ en la sangre venosa, se ve que el contenido de O₂ es de 15 Vol % y la saturación es de un 75%.

3) El O₂ físicamente disuelto en plasma tiene una pendiente muy baja y, en todo el rango fisiológico, no hay prácticamente diferencia entre el O₂ total (plasma + glóbulos) y el O₂ unido a la Hb de los glóbulos. Por eso se puede hablar, directamente, de SATURACIÓN de la Hb (en vez de saturación de la sangre) cuando se construye esta curva con sangre entera.

4) La curva es SIGMOIDEA (en forma de S), por lo que, a bajas PO₂, la Hb toma proporcionalmente MENOS O₂ que en el rango fisiológico, entre la PvO₂ y la PaO₂. Por supuesto, también toma proporcionalmente menos por encima de 100 mm Hg.

Ahora podemos usar esta curva para seguir el "viaje" del O₂ desde los pulmones a los tejidos y vuelta. Podemos comenzar en el punto A de la curva de la Fig.7.16. Allí la PO₂ es de 100 mm Hg, la de la sangre arterial y la Hb tiene una cantidad de O₂ que esta en EQUILIBRIO con esa presión. ¿Qué significa, en este caso, que está en equilibrio? Que si la PO₂ disminuye, la Hb "soltara" oxígeno hacia el

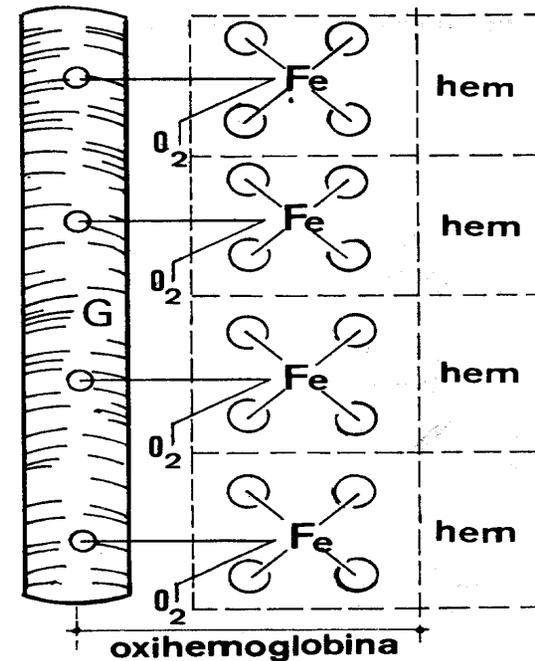


FIG. 7.15 ESTRUCTURA DE LA HEMOGLOBINA: 4 GRUPOS PIRROL SE ENCUENTRAN UNIDOS A LA GLOBINA Y CADA UNO, A SU VEZ, SE UNE A UN O₂

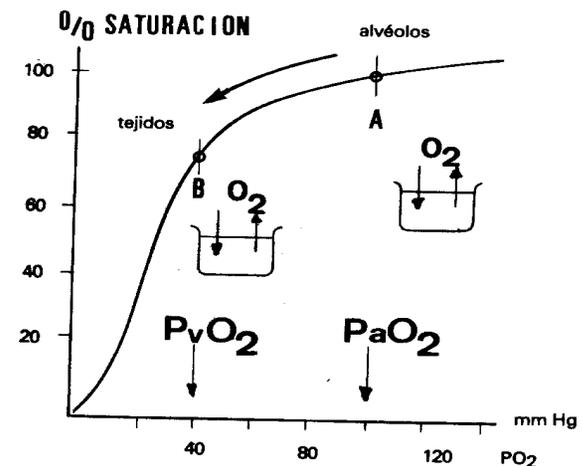


FIG. 7.16 ASOCIACION Y DISOCIACION DE LA Hb A DIFERENTES PO₂

plasma y su saturación disminuirá. Eso es lo que ocurre cuando la sangre arterial llega a los capilares: allí hay una PO_2 más cercana a los 40 mm Hg que a 100 mm Hg y, si caminamos sobre la curva hasta el punto B, nos encontramos con una saturación del 75 % y, claro, la Hb ha liberado 5 vol % de O_2 . Con esa PO_2 y esa saturación, la Hb vuelve a los pulmones, donde el ciclo recomienza.

- Significado de la PO_2 en presencia y en ausencia de Hb

A veces no queda claro qué es lo que mide la PO_2 cuando hay Hb en el medio y cuando no la hay. EN AMBOS CASOS MIDE LA CONCENTRACIÓN DE O_2 DISUELTO EN EL AGUA PLASMÁTICA. La diferencia está en que la Hb actúa como un reservorio de O_2 y lo va soltando a medida que la PO_2 baja. El siguiente es un experimento clásico, muy ilustrativo (Fig. 7.17) En A hay un recipiente con agua y, sobre ella, una atmósfera de aire a 760 mm Hg, por lo que la PO_2 en el aire y en el agua es de 150 mm Hg. La concentración de O_2 en el agua es baja, sólo unos 3 mL por litro. Ahora se agrega (recipiente B) Hb al agua. Rápidamente la Hb tomará O_2 del que está disuelto en el agua y la PO_2 del agua TENDRÁ a bajar. Sin embargo, rápidamente entra más O_2 desde el aire y la PO_2 se sigue manteniendo en 150 mm Hg. La **cantidad total de O_2** en esta mezcla es ahora mucho **mayor**, y, si se pusieron 150 g de Hb por litro de agua, habrá 200 mL de O_2 . Sin embargo, con Hb o sin Hb, la **PO_2 sigue siendo de 150 mm Hg**.

- La afinidad de la Hb por el O_2 y el desplazamiento de la curva de disociación

La AFINIDAD de la Hb por el O_2 se determina, del mismo modo que entre un agonista y un receptor, midiendo la concentración necesaria para obtener el 50% del efecto máximo. En este caso, la concentración es la P_{O_2} y el efecto es la saturación de la Hb. De la Fig. 7.13 se deduce que esa P_{O_2} (llamada también **P_{50}**) es de 27 mm Hg. Mientras la curva mantenga su forma sigmoidea, podremos hablar de DESPLAZAMIENTO A LA DERECHA (curva 3 en la Fig. 7.18) o de DESPLAZAMIENTO A LA IZQUIERDA (curva 1). En la curva 3 la afinidad ha disminuido con respecto a la curva 2, ya que se necesita más P_{O_2} para lograr el mismo porcentaje de saturación. En la curva 1, por el contrario, la afinidad ha aumentado, ya que se necesita menos P_{O_2} para obtener la misma saturación. ¿Cuáles serían, al menos teóricamente, las propiedades IDEALES de un transportador de O_2 , como lo es la Hb. Pues que su afinidad aumentara cuando tiene que tomar oxígeno, como cuando pasa por los pulmones, y que su afinidad disminuyera cuando tiene que soltarlo, como cuando pasa por los

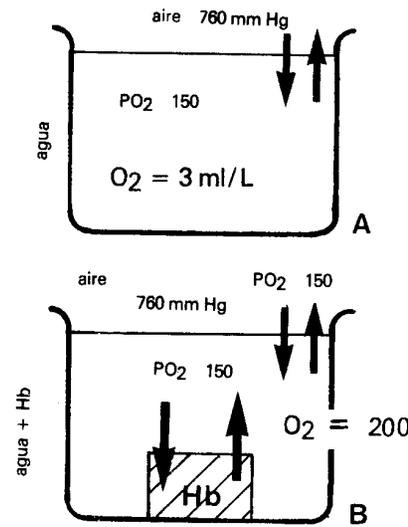


FIG. 7.17 EN a) EL O_2 DEL AGUA Y EL AIRE ESTAN EN EQUILIBRIO (IGUALES PO_2) Y EL CONTENIDO DE O_2 ES BAJO. EN b) EL CONTENIDO AUMENTA DE 3 A 200 mL DE O_2 POR EL AGREGADO DE Hb, PERO LA PO_2 NO CAMBIA

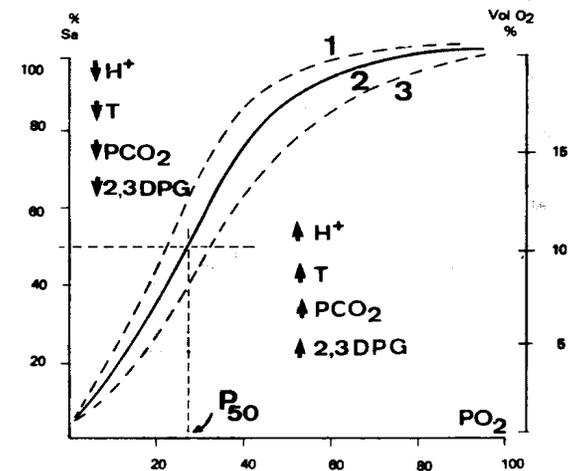


FIG. 7.18 INFLUENCIA DE DIVERSOS FACTORES SOBRE LA AFINIDAD DE LA Hb POR EL OXÍGENO (Explicación en el texto)

tejidos. Para la Hb, la AFINIDAD DISMINUYE, la curva se corre a la derecha y la P50 aumenta cuando:

- a) aumenta la concentración de H⁺ en el medio: se lo conoce con el nombre de **EFECTO BOHR**.
- b) aumenta la PCO₂.
- c) aumenta la temperatura
- d) aumenta la concentración, dentro del glóbulo rojo, del 2,3 - difosfoglicerato

La AFINIDAD AUMENTA, la curva se corre a la izquierda y la P50 disminuye cuando los factores anteriores disminuyen.

a) **Efecto Bohr**: sería debido a que, *de alguna manera*, el H⁺ compite con el O₂ por la molécula de Hb (no es una competición directa sino un **efecto alostérico** - Ver Cap. 8). Un aumento de su concentración, al disminuir la afinidad de la Hb por el O₂, aumenta la liberación de O₂. En los tejidos, el pH es ligeramente más ácido que a nivel pulmonar, debido a la mayor PCO₂.

b) **PCO₂**: El CO₂ que se produce en los tejidos pasa al agua intersticial y al agua plasmática. Allí se hidrata, dando ácido carbónico, acuerdo a:



El efecto del CO₂ sobre la afinidad de la Hb se debe al aumento de la concentración de H⁺.

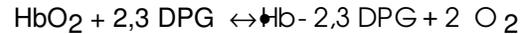
c) **Temperatura**: A una determinada PO₂, un aumento de la temperatura aumenta la disociación. Sin embargo, es un efecto de poca significación fisiológica ya que para observarlo los cambios de temperatura deben ser grandes, más allá de los que se encuentran en condiciones habituales.

d) **2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG)**: ésta es una sustancia que se encuentra en alta concentración en los eritrocitos, mientras que, en otras células, es prácticamente indetectable. Lo primero que llamó la atención acerca de ella fue el hecho de que la hemoglobina desnuda, es decir la que se coloca en solución fuera de los glóbulos, tiene una

LA ACCION DEL 2,3-DPG ES A TRAVES DE UN EFECTO ALOSTERICO

Si dos moléculas se unen, como en los casos de un transportador con su molécula transportada, el de una enzima con su sustrato o, como vimos, el de la Hb con el O₂, siempre hay posibilidades de que exista una sustancia que compita POR EL MISMO SITIO. Ese sería el caso de las inhibiciones competitivas y no competitivas. Una situación distinta es cuando hay un EFECTO ALOSTERICO NEGATIVO: la afinidad, por ejemplo, de la Hb por el O₂, está disminuida en presencia de 2,3- DPG, pero sin éste ocupe sitios que debía ocupar el O₂. Ocupa OTRO SITIO dentro de la molécula de Hb y de allí el nombre de ALOSTERICO para este efecto (alo = diferente, otra). En un efecto alostérico positivo, la afinidad aumenta. ¿Cómo se sabe que un efecto es alostérico? ¿A qué se debe este efecto? Se podría señalar "cambios conformacionales" en la molécula de Hb, pero eso no explica nada. En realidad no es posible hablar de alosterismo sin describir todo lo que se conoce de cinética enzimática, Kemes, Vemes, etc., cosa que escapa a los objetivos de este libro. Por suerte para el estudiante, todo está en los buenos libros de Bioquímica.

afinidad por el O₂ mayor que la Hb que se encuentre dentro de los eritrocitos. La reacción sería:

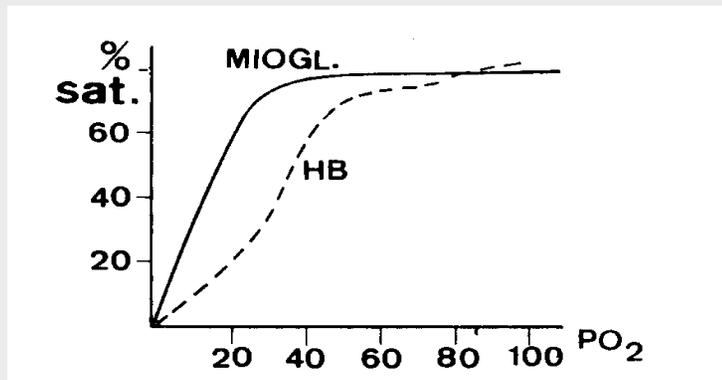


Hay una acción competitiva del 2,3 DPG, que desplaza al O₂, por lo que la afinidad disminuye en presencia de 2,3 DPG.

El 2,3 DPG aumenta en el ejercicio, cuando el sujeto sube a alturas y en las anemias. Su concentración disminuye en las acidosis.

EL FENOMENO DE COOPERATIVIDAD EXPLICA LA FORMA SIGMOIDEA DE LA CURVA DE DISOCIACION DE LA Hb

Lo más llamativo de la curva de disociación de la Hb es que tiene una forma sigmoidea aun cuando los dos ejes (% de saturación Y P_{O2}) sean escalas uniformes (gráfico cartesiano). Recuerdese que cuando hablamos de sitios y de afinidades indicamos que esta forma de curva aparecía cuando se graficaba en escala logarítmica en el eje x. Para la Hb, en base a su curva de saturación, debe aceptarse que la AFINIDAD de la Hb por el O₂ no es la misma en todo el rango de P_{O2}. En la Fig. 7.12 se puede ver que para P_{O2} bajas la afinidad es baja, ya que se necesita una ΔP_{O2} relativamente gran de para obtener un cambio en la saturación. Luego la afinidad aumenta y, en el rango fisiológico, la pendiente es bastante empinada, indicando un afinidad aún mayor. Por último, como es lógico, se satura cuando todos los sitios están ocupados. Sabiendo que la Hb tiene 4 sitios donde se puede unir con el O₂, se puede pensar que todos los sitios NO tienen la misma afinidad: la idea sería que cuando el O₂ ocupa el primer sitio en la molécula de Hb, aumenta la afinidad del segundo sitio, que la ocupación de éste aumenta la del tercero, etc.



Este fenómeno es conocido con el nombre de COOPERATIVIDAD, a indica que cada unidad o grupo hem, encargado de tornar el O₂, no actúa, en la molécula de Hb, en forma independiente. Por eso se puede afirmar que UNA MOLECULA DE HEMOGLOBINA CON 4 GRUPOS HEM NO ES LO MISMO QUE CUATRO MOLECULAS CON UN GRUPO HEM CADA UNA. Este sería el caso de la MIOBLOBINA, una molécula muy parecida a la Hb que se encuentra en las células musculares y tiene 1 solo grupo hem por molécula. Su curva es, como se muestra en la figura, una hipérbola y no una sigmoidea. La alta afinidad de la mioglobina por el oxígeno a bajos valores de P_{O2} es muy útil, cuando, a causa de un ejercicio intenso, el suministro de O₂ al músculo (y su P_{O2}) es bajo. En esas condiciones la mioglobina aún puede tomar O₂, mientras que la Hb ya lo ha liberado totalmente

FIN DE LA PARTE 2 DEL CAP. 7 CONTINUA PARTE 3

Capítulo 7 PARTE 3/3

7.6 VIAJE DEL DIOXIDO DE CARBONO DE LAS CELULAS AL AIRE

Después de haber seguido el O_2 desde los pulmones a las células, le toca el turno al CO_2 en su viaje en sentido inverso. Es frecuente ver que se presta poca importancia a este aspecto de la respiración, posiblemente porque profesores y alumnos hemos quedado agotados con los problemas del oxígeno. Sin embargo, debe recordarse la definición que se da en clínica a INSUFICIENCIA RESPIRATORIA: es lo que ocurre cuando la presión parcial de O_2 arterial cae de 50 mm Hg o la presión parcial de CO_2 sube por encima de los 50 mm Hg. Como la PaO_2 de un sujeto normal es de 100 mm Hg y su $PaCO_2$, la presión parcial de CO_2 en sangre arterial, es de 40 mm Hg, se podría pensar que, quizás, el hombre está más cerca de la insuficiencia respiratoria por acumulación de CO_2 que por déficit de O_2 . Veremos, al final de todo este punto, si eso es realmente cierto.

Los datos que se pueden obtener sobre el CO son los siguientes:

- 1) ELIMINACION DE CO: 206 mL/min.
- 2) PCO_2 ARTERIAL ($PaCO_2$): 40 mm Hg
- 3) PCO_2 VENOSA ($PvCO_2$): 45 mm Hg

Conociendo sólo estos datos, el "viaje" del CO_2 puede ser estudiado en varias etapas:

- 1) La difusión del CO_2 de la célula al EC y su disolución en el agua EC.
- 2) Su transporte en la sangre.
- 3) Su difusión a través de la membrana alvéolo-capilar, en el pulmón.

1) Difusión de CO_2 desde las células. En la Fig. 7. 19 se ha representado un capilar de la circulación periférica y una célula. Por el extremo proximal del capilar llega sangre arterial con una PCO_2 de 40 mm Hg y por, el extremo distal, sale sangre venosa con una PCO_2 de 45 mm Hg. Para que

INDICE - Parte 3	Pág.
7.6 VIAJE DEL DIOXIDO DE CARBONO DE LAS CELULAS AL AIRE	1
7.6 VIAJE DEL DIOXIDO DE CARBONO DE LAS CELULAS AL AIRE	8
- PROBLEMAS Y PREGUNTAS	5
- VALORES USADOS EN ESTE CAPITULO	11
- PRUEBA DE AUTOEVALUACION	16

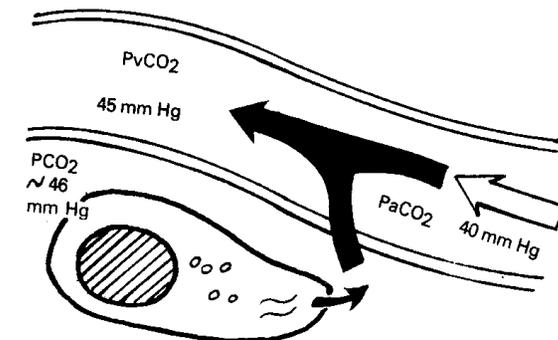


FIG. 7.19 EL CO_2 DIFUNDE DE LAS CELULAS AL AGUA INTERSTICIAL Y DE ALLI A LA SANGRE, A FAVOR DE SU GRADIENTE DE PRESION

esto ocurra, debe haber habido un FLUJO de CO₂ desde la célula a la sangre. Igual que en el capilar pulmonar, aquí no hay mecanismos activos ni difusión facilitada y el CO₂ sale de las células por difusión simple. Ya en el agua intersticial, el CO₂ se disuelve de acuerdo a su presión y a su coeficiente de solubilidad (Ley de Henry). Del intersticial, el CO₂ pasa rápidamente a la sangre, que será el sistema de distribución que lo llevará a los pulmones.

2) Transporte de CO₂ por la sangre. El CO₂, ya en la sangre, puede:

- a) Permanecer disuelto en el agua plasmática.
- b) Formar bicarbonato en el plasma.
- c) Formar compuestos carbamídicos en el plasma.
- d) Formar bicarbonato en el interior de los eritrocitos.
- e) Formar grupos carbamino en el interior de los eritrocitos.

Veamos con detalle cada uno de los puntos

a) Permanecer disuelto en el AGUA PLASMÁTICA.

Como un adulto ELIMINA por pulmón 206 mL de CO₂ por minuto, tratemos de ver, como lo hicimos para el O₂, qué cantidad puede haber viajado DISUELTA en el agua plasmática.

- **Disolución del CO₂ en agua.** El coeficiente de solubilidad del CO₂ en agua es (Tabla 7.IV) de 0,57 mL de CO₂ por cada mL de agua, lo que hace que sea unas veces 20 más soluble y unas 20 veces más difusible que el O₂. Por lo tanto, a una PvCO₂ de 45 mm Hg, la cantidad que se puede disolver es de:

En sangre venosa, a 37 °C:

$$\text{CO}_2 \text{ disuelto} = 0,57 \cdot 45 / 760 = 0,0337 \text{ mL CO}_2 / \text{mL agua}$$

$$= 33,7 \text{ mL/ litro de agua}$$

Recuérdese que, si bien este volumen de CO₂ es el que se disuelve a 37 °C, está expresado como un volumen corregido para 0 °C

INTOXICACION POR MONOXIDO DE CARBONO

La fuente más común de monóxido de carbono (CO) es, sin duda, los motores de automóviles y camiones y sus gases de combustión. Las intoxicaciones ocurren generalmente por tubos de escape defectuosos, condiciones en las que puede ocurrir una acumulación de gases en el compartimiento de los pasajeros. También están expuestos al CO los bomberos, los que queman carbón para cocinar o para calefacción y los que quedan atrapados en un túnel en una "tranca" de automóviles. Es un cuadro de intoxicación aguda con cefalea, náuseas, vómitos, taquicardia y taquipnea (aumento de la frecuencia respiratoria), oscurecimiento de la visión y, si el porcentaje de CO en aire es más elevado, coma y muerte. La intoxicación se produce porque el CO se une a la Hb de una manera similar a la del O₂, pero con una afinidad que es 210 veces mayor. Por lo tanto, si se requiere una P_{O2} a nivel alveolar de 100 mm Hg para lograr una saturación de la Hb de casi el 100%, bastará que haya, AL MISMO TIEMPO, una P_{CO} de 100/210 = 0,47 mm Hg para que el porcentaje de O₂ captado por la Hb caiga al 50%, ya que el CO estará compitiendo por el sitio en igualdad de condiciones que el O₂. Se podría, EQUIVOCADAMENTE, pensar que esta situación es similar a la de un anémico con 7,5 g% de Hb en vez de 15 g%. No es así, ya que aquí, además de no poderse transportar una cierta cantidad de O₂, hay una pérdida de la COOPERATIVIDAD, por lo que la curva de disociación de Hb para el O₂, de sigmoide, se transforma en hipérbola (ver en Parte 2 de este capítulo). Hay aumento de afinidad para el O₂: ¡el POCO O₂ que hay y la Hb no lo suelta!. El tratamiento es hacerle respirar al intoxicado, si se puede, O₂ al 100%, evitar todo movimiento y esperar. No debe confundirse esta intoxicación con la ASFIXIA por gas de cocina. Actualmente el gas que se usa en las casas es GAS NATURAL y es una mezcla de propano y butano y está libre de CO. Para que una persona muera por gas de cocina, su concentración en el aire tiene que ser tal que haga que la P_{O2} bajo a valores mínimos ya que la afinidad de estos gases por la Hb es baja. Cuando, hace ya muchos años, el gas se obtenía del carbón, sí contenía CO y sus escapes producían intoxicaciones graves,

Pero la sangre no llega al capilar LIBRE de CO₂, ya que la sangre arterial ya viene con una cierta cantidad de CO₂ disuelta. Como la PaCO₂ es de 40 mm Hg, el CO₂ disuelto allí es de:

En sangre arterial, a 37 °C:

$$\text{CO}_2 \text{ disuelto} = 0,57 \cdot 40 / 760 = 0,03 \text{ mL CO}_2 / \text{mL agua}$$

$$= 30 \text{ mL CO}_2 / \text{litro de agua}$$

Enonces, la agua que está en la sangre arterial puede "acomodar" unos 3,7 mL de CO₂ por litro de agua plasmática.

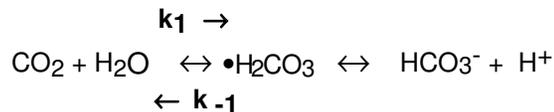
Como en 5 litros de sangre hay 2,75 litros de plasma en 1 minuto la sangre venosa se puede llevarse de los tejidos, por simple disolución, 2,75 · 3,7 = 10,2 mL de CO₂. Esto significa que, disuelto en el agua plasmática, sólo puede ser transportado, de los tejidos a los pulmones, el 5% de todo el CO₂ producido. (Fig. 7. 20)

Entonces, los 206 mL/min de CO₂ salen de las células por DIFUSION, se disuelven en el agua extracelular, PERO DEBEN SER TOMADOS por alguna sustancia de la sangre o formar algún compuesto allí, para ser transportados y luego, a nivel pulmonar, ser expulsados al exterior.

Más aún, el CO₂ no sólo debe ser tomado para ser transportado, sino que también debe ser "NEUTRALIZADO" ya que, al hidratarse, da ácido carbónico, que al disociarse da HCO₃⁻ y H⁺. Los sistemas "BUFFER", TAMPON o AMORTIGUADORES de la sangre deben impedir que el pH sanguíneo baje de 7,4, pese a la CARGA ACIDA que representa el CO₂ (Ver Cap. 8)

b) Formar bicarbonato EN EL PLASMA.

Ocurre por la reacción:



De ella hay que entender que es una reacción de equilibrio y que procederá hacia la derecha, dando H⁺, cuando la PCO₂ aumenta y que

no voy a perder la oportunidad de decirles algo que el profe olvidó escribir :
LOS INTOXICADOS CON MONÓXIDO DE CARBONO NO LUCEN PÁLIDOS NI AZULES SINO RUBOROSOS, LA CO-Hb NO TIENE COLOR AZULADO COMO LA DEOXIHEMOGLOBINA SINO UN COLOR ROJO AÚN MÁS BRILLANTE QUE LA OXIHEMOGLOBINA

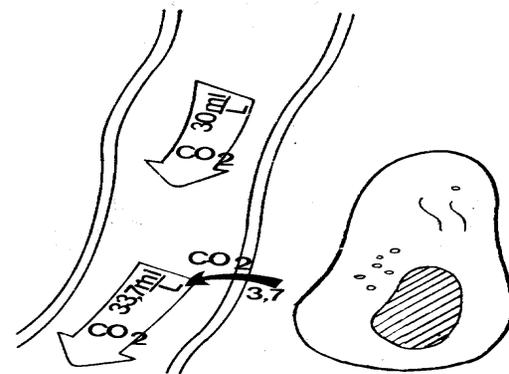
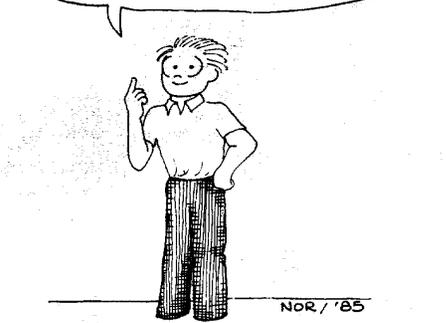


FIG. 7.20 EL AGUA PLASMÁTICA, EN EL EXTREMO ARTERIAL, LLEGA A LOS TEJIDOS CON 30 mL DE CO₂ POR LITRO, SE LE AGREGAN 3,37 mL MAS Y LA SANFRE SALE POR EL EXTREMO VENOSO CON 33,7 mL/L LO QUE ES INSUFICIENTE PARA LLEVARSE EL TODO CO₂ PRODUCIDO METABOLICAMENTE

procederá hacia la izquierda, liberando CO₂, cuando el CO₂ disminuye o la concentración de H⁺ aumenta.

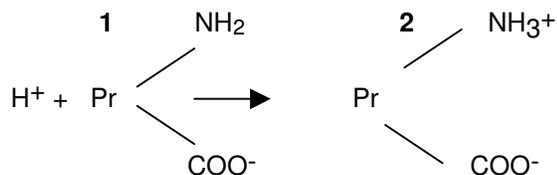
La VELOCIDAD con que ocurre el primer paso, la hidratación del CO₂ con formación del ácido carbónico, está dada por el coeficiente **k₁** mientras que la deshidratación, con liberación de CO₂, esta dado por **k₋₁** (ver la Nota Aparte: SIGNIFICADO DE LOS COEFICIENTES k₁ y k₋₁). En un sistema en el que sólo haya CO₂ y agua, los valores de estos coeficientes son:

$k_1 = 0,15 \text{ s}^{-1}$ (hidratación CO ₂) $k_{-1} = 49 \text{ s}^{-1}$ (deshidratación H ₂ CO ₃)

Por lo tanto, la hidratación del CO₂ es 49/0,15 = 327 veces más LENTA que la deshidratación. (No se confunda: los coeficientes se expresan como "la inversa de un tiempo" y **cuanto mas pequeño el NUMERO, más lenta es la reacción**).

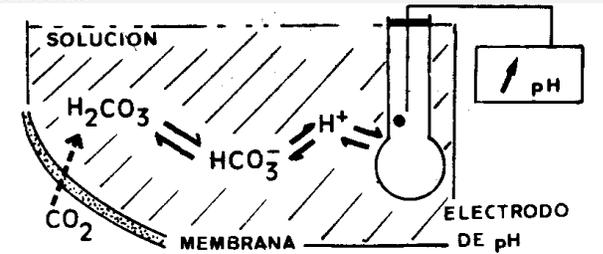
Hay una enzima, la ANHIDRASA CARBONICA, que es capaz de acelerar la reacción y podría lograr una mayor conversión de CO₂ en HCO₃⁻, pero ésta no existe en plasma. Por lo tanto, este mecanismo de formación de bicarbonato es muy lento y, por la velocidad con que la sangre pasa por los capilares, el plasma no podría LLEVARSE, por si solo, todo el CO₂ de los tejidos: Sólo contribuye a transportar otro 5% del CO₂ producido metabólicamente. Si le sumamos el CO₂ disuelto en el agua plasmática, tendremos, ya ubicado, al 10% (20,6 mL) del CO₂ producido.

Aún lentamente, algo de CO₂ se hidrata, formándose HCO₃⁻ y H⁺. Del H⁺ se encargan los sistemas buffer, incluido el de las PROTEINAS PLASMATICAS. Si releemos ahora la Nota: "Las valencias de las proteínas plasmáticas" veremos que las proteínas, al pH sanguíneo de 7,4, se comportan como aniones, en la forma 1 de la reacción siguiente. El llegar más H⁺, la proporción de proteínas en la forma 2 aumentará



MEDICION DE LA PCO₂ Y EL C0₂ TOTAL EN SANGRE

La presión parcial de C0₂ se mide, en la práctica, usando un ELECTRODO DE C0₂. Este no es más que un electrodo de pH recubierto por una membrana que deja pasar los gases, pero no el agua o las sales. Entre el electrodo de pH y la membrana se forma una cámara que se rellena con una solución de NaHCO₃ de concentración conocida.

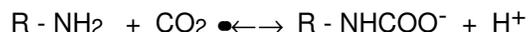


Por fuera se coloca la muestra a medir y el CO₂ difundirá hacia la solución de bicarbonato en función de las diferencias de PCO₂ entre ambos lados, hasta llegar al equilibrio. En ese momento los flujos unidireccionales son iguales, indicando que la PCO₂ en la solución es la misma que en la muestra. La entrada de C0₂ en la solución de NaHCO₃ determina un aumento de la concentración de H⁺ y el pH baja. La ecuación de Henderson-Hasselbalch (ver Cap.8) establece qué relación existe entre la PCO₂ y el cambio de pH. De todos modos habrá que calibrar el instrumento, haciendo pasar soluciones de PCO₂ conocidas. Una pregunta puede ser: ¿para qué medir la PCO₂ si ésta sólo mide el C0₂ DISUELTO y éste es una pequeña fracción del C0₂ total? Ciertamente, es así, pero la concentración de TODAS las formas de C0₂ presentes en la sangre dependen de la PCO₂ y a través de ella podemos SUPONER que la C0₂ total está normal, baja o alta. ¿Qué habría que hacer para medir directamente la C0₂ TOTAL?. Habría que extraer todo el C0₂ de la muestra, pero aquí no es cuestión de ponerla, como el oxígeno, al vacío. Hay que hacer que la reacción C0₂ + H₂O ↔ H₂CO₃ ↔ HCO₃⁻ proceda totalmente hacia la izquierda, liberando todo el CO₂. Como en plasma la casi totalidad del CO₂ está como bicarbonato, lo habitual es expresarlo en mmol/L (normal ≈ 25 mmol/L. En condiciones STPD eso corresponde a 52 vol% de CO₂

lo que significa que las proteínas han tomado H^+ y que quedan menos H^+ libres en el medio

c) Formar compuestos carbamídicos EN EL PLASMA.

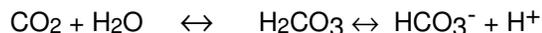
En una mínima proporción, el CO_2 en el plasma puede formar, directamente con las proteínas, un compuesto, producto de la reacción del CO_2 con el grupo amino:



d) Formar bicarbonato en el INTERIOR DE LOS ERITROCITOS.

La reacción de hidratación del CO_2 es exactamente la misma que mostramos en a), pero aquí hay una concentración elevada de anhidrasa carbónica y la formación de HCO_3^- es muy rápida y la reacción puede proceder hacia la derecha. En estas condiciones, la formación de HCO_3^- se constituye un eficiente método de "tomar" y transportar CO_2 . Al formarse bicarbonato en el INTERIOR DE LOS GLOBULOS, su concentración intracelular aumenta y, de la situación de equilibrio en que estaba, aparece un FLUJO NETO de HCO_3^- hacia AFUERA del eritrocito (Fig. 7.21). Sin embargo, no todo el HCO_3^- que se forma es expulsado. Aproximadamente un 70% sale del glóbulo y un 30 % queda en el interior. El HCO_3^- que sale ingresa a la masa de bicarbonato extracelular, aumentando la capacidad del sistema HCO_3^- / H_2CO_2 para amortiguar los cambios de pH (ver Cap. 8) y el mismo papel cumple el HCO_3^- remanente en el interior. Si bien, gracias a la anhidrasa, el CO_2 puede ahora ser llevado por la sangre como bicarbonato, quedan dos problemas por resolver: Primero, ¿qué se pasa con el H^+ que se formó en la reacción?

a.c.



y segundo, ¿cómo se arregla el desequilibrio que creó la salida del HCO_3^- .

- **Amortiguación del H^+ producido en el interior del glóbulo.** El H^+ , que se produce por la disociación del ácido carbónico, no acompaña al HCO_3^- en su salida al plasma: queda en el eritrocito y el cambio de pH

SIGNIFICADO DE LAS CONSTANTES k_1 Y k^{-1}

Aunque volveremos sobre esta cuestión de las "velocidades de reacción" en el Cap. 8, ahora podemos razonar diciendo que, en la reacción:

$$O_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \text{ ó } A + B \leftrightarrow C$$

se puede considerar a la masa (o la concentración) de agua como constante, de modo que todo queda reducido a una reacción $A \rightarrow$ productos y en la que hay un tiempo, llamado VIDA MEDIA ($t_{1/2}$) en el que A se reduce a la mitad. Si luego de transcurrido ese tiempo, dejamos pasar otro igual, A se reducirá a la mitad de lo que había quedado y así sucesivamente. Puesto en una ecuación:

$$A = A_0 \cdot e^{-kt}$$

donde A_0 es la concentración inicial de dióxido de carbono, A es la concentración a un cierto tiempo y k es una constante que depende de la reacción e indica la fracción de A_0 que desaparece en la unidad de tiempo. Si hacemos que $t = t_{1/2}$, el cociente A_0 / A será igual a 2 y :

$$2 = A_0/A = e^{k t_{1/2}} \text{ y } \ln 2 = 0,693 = t_{1/2} \cdot k$$

de donde: $t_{1/2} = \frac{0,693}{k}$ y $k = \frac{0,693}{t_{1/2}}$

Así, si k_1 en nuestra reacción vale 0,15 s, quiere decir que $t_{1/2}$ es de 4,62 s, y si $k^{-1} = 49$ s, su $t_{1/2}$ será de 0,014 s, por lo que teníamos razón al decir que el CO_2 tarda mucho más en hidratarse que en deshidratarse.

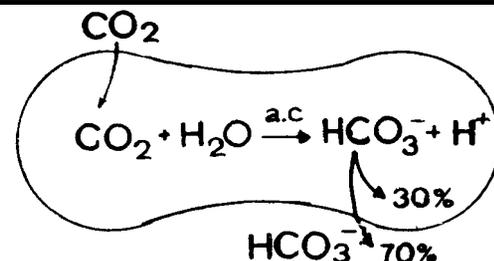


FIG. 7.21 EN EL ERITROCITO EL CO_2 SE HIDRATA RAPIDAMENTE POR LA INTEVENCIÓN DE LA ANHIDRASA CARBONICA, DANDO BICARBONATO Y H^+ . EL 70% DEL HCO_3^- SALE POR DIFUSION

que produciría es amortiguado, principalmente, por su combinación con la Hb (Fig.7.22)

Esta asociación Hb-H⁺ se hace en sitios totalmente diferentes a donde se hace la unión O₂ - Hb. Para el H⁺, la Hb se comporta como una proteína y, como en ellas, cambia la proporción de las distintas formas.

- **Ajuste del desequilibrio por la salida de HCO₃⁻.** La salida del HCO₃⁻ se hizo sin un catión acompañante, ya que el H⁺ queda en el interior celular. Eso determinaría una ruptura de la electroneutralidad de la solución en el interior del glóbulo, que sólo podría ser compensada por la salida de otro catión o la entrada de un anión. El catión más abundante en el interior de los eritrocitos es el K⁺, pero su concentración esta firmemente mantenida por la bomba de Na⁺ / K⁺. Lo que penetra desde el exterior es el CLORURO y este movimiento fue descrito, en ingles, con el nombre del SHIFT DE LOS CLORUROS (traducido como desplazamiento, desviación, etc.) (Fig. 7.23)

Todo este proceso de toma de CO₂ por los glóbulos ocurre a nivel de los capilares periféricos, por lo que es de esperar, y así se ha comprobado, que los glóbulos rojos de la sangre venosa tengan una concentración de Cl⁻ mayor que los de la sangre arterial.

Otra cosa que se ha visto es que el HEMATOCRITO de la sangre venosa es un 3% mayor que el de la sangre arterial. Esto es debido a que, durante este movimiento de iones, en que entra CO₂, sale HCO₃⁻ y entra Cl⁻, ha entrado AGUA, aumentando el volumen de los eritrocitos.

La entrada de agua se debe a que la entrada de Cl⁻ sólo compensa las partículas de HCO₃⁻ que salen, que es un 70% del total de HCO₃⁻ formado, pero queda un 30% en el interior celular. Estas son partículas osmóticamente activas que hay, ahora, en exceso. Por gradiente osmótico, entonces, entra agua, hasta llegar al equilibrio (Fig. 7. 24)

Todos estos procesos, como se comprenderá, son absolutamente reversibles y los glóbulos perderán CO₂, perderán Cl⁻, perderán agua y ganarán O₂ a nivel pulmonar.

e) Formación de grupos carbamino en el INTERIOR DEL ERITROCITO.

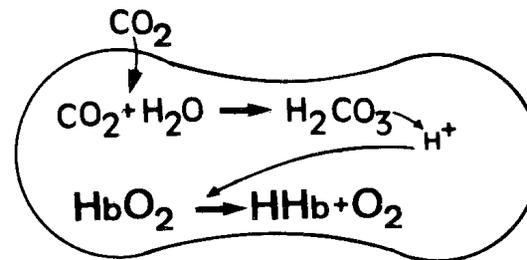


FIG. 7.22 UNA PARTE DE LOS H⁺ FORMADOS POR LA HIDRATACION DEL CO₂ ES CAPTADO POR LA Hb

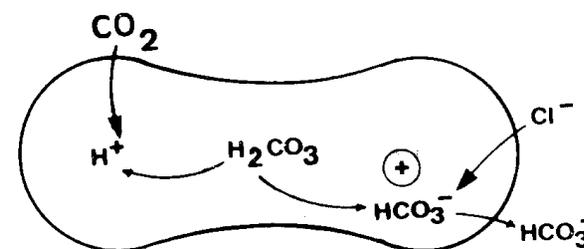


FIG. 7.23 EL 70% DEL HCO₃⁻ PRODUCIDO SALE DEL ERITROCITO Y LA ELECTRONUTRALIDAD SAE MANTIENE POR LA ENTRADA DE Cl⁻

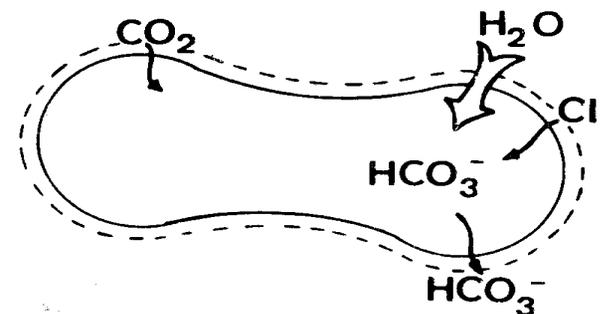


FIG. 7.24 EL AUMENTO DEL NUMERO DE PARTICULAS OSMOTICAMENTE ACTIVAS DETERMINA UNA ENTRDA DE AGUA Y UN AUMENTO DEL VOLUMEN GLOBULAR

El H^+ forma, también con la Hb, grupos carbamino. La Hb, con una saturación de O_2 relativamente baja, como la que existe en sangre venosa (**DEOXIHEMOGLOBINA**) forma compuestos carbamínicos con MAS facilidad que la **OXIHEMOGLOBINA**, la que se encuentra en sangre arterial.

La Fig. 7.25 resume todas estas formas en que el CO_2 es transportado por la sangre venosa y los porcentajes de cada uno con respecto al total de CO_2 producido.

- Curva del CO_2 TOTAL en función de la PCO_2

Del mismo modo que se hizo con el O_2 , se puede poner muestras de sangre en contacto con mezclas gaseosas de diferentes PCO_2 , medir el contenido total de CO_2 en cada una de ellas y realizar una curva de saturación de la sangre con CO_2 . Lo que NO se puede hacer, claro, es decir que esa curva representa la asociación del CO_2 con la Hb o cualquier otro compuesto, ya que representa lo que pasa con TODOS los compuestos al mismo tiempo (bicarbonato, carbamínicos, hemoglobina, etc.)

Antes de hacer este ensayo, debemos resolver una cuestión: **¿qué proporción de O_2 se pone al mismo tiempo?** Hay que pensar que si la presencia de CO_2 tenía efecto sobre la asociación de O_2 con la Hb, bien puede el O_2 , a su vez, tener efecto sobre la asociación de CO_2 con la Hb. Podemos empezar la prueba con sangre LIBRE de O_2 , en donde la oxihemoglobina (HbO_2) sea cero. La relación entre el CO_2 total y la PCO_2 en esta sangre está representado en la curva a) de la Fig. 7.26. Luego podemos tomar sangre que ha sido expuesta a O_2 al 100%, donde la Hb tiene una saturación del 100 %, y repetir la curva. El resultado es la curva b) de la misma figura.

Ninguna de estas condiciones extremas representan, en realidad, las condiciones fisiológicas ya que, en la sangre arterial, la Hb tiene 97% de saturación, y la sangre venosa tiene una saturación del 70 %, pero nos da una primera información: cuando hay poco O_2 , la "afinidad" de la sangre por el CO_2 es mayor que cuando hay mayor cantidad de O_2 . El término "afinidad" se puso aquí entre comillas para indicar que se le ha dado un uso general, sin que signifique la interacción entre el CO_2 y una molécula determinada. Lo cierto es que en la curva a), de mayor afinidad, es necesario poca PCO_2 para que el CO_2 se "suba" a la sangre y en la curva b) ocurre lo contrario: como la afinidad es menor, es más fácil que el CO_2 se "baje".

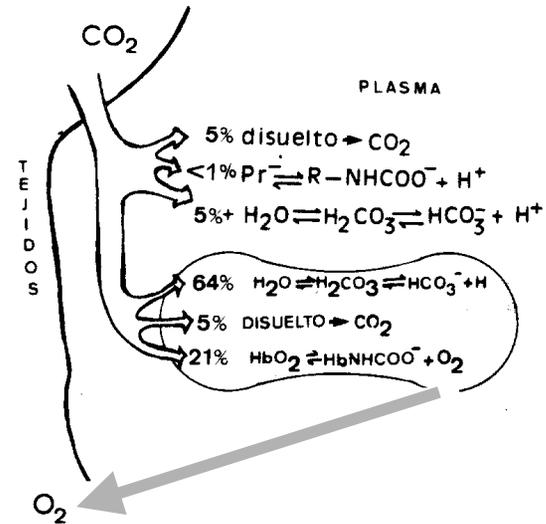


FIG. 7.25 ESQUEMA QUE MUESTRA, CON SUS PORCENTAJES, LAS DISTINTAS FORMAS EN QUE EL CO_2 ES TRANSPORTADO POR EL PLASMA Y LOS ERITROCITOS.

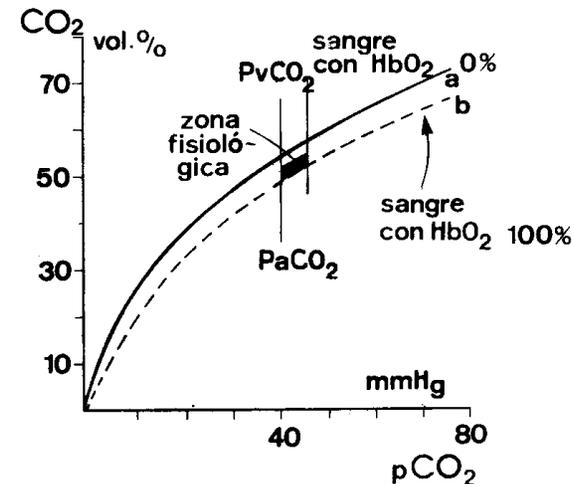


FIG. 7.26 CONTENIDO DE CO_2 COMO VOLUMENES % EN MUESTRAS DE SANGRE EXPUESTAS A ATMOSFERAS SIN O_2 , CON $PO_2 = 0$ ($HbO_2 = 0$) Y $PO_2 = 100$ mm Hg ($HbO_2 = 100$ %)

Nuevamente la pregunta que hicimos para el O₂: ¿cuáles son las condiciones de un transportador IDEAL de CO₂? Pues que tome, con facilidad, CO₂ en los tejidos, y lo suelte, también con facilidad, en los pulmones.

- **Efecto Haldane:** podemos ahora, sabiendo lo que ocurre con el CO₂ total, la PCO₂ y la saturación de la HbO₂, mirar con cuidado sólo la zona de curva que nos interesa y ver si estas condiciones del transportador se cumplen. En la Fig. 7.27 hay dos porciones de curva: la de la derecha es la curva de saturación de la sangre con CO₂, con una Hb saturada de oxígeno en un 97%, mientras que la de izquierda es la saturación de la sangre con oxígeno cuando la Hb esta saturada con O₂ en un 70%. Empecemos en el punto a): con una PCO₂ de 40 mm Hg y una saturación de la Hb del 97%, las condiciones de la sangre arterial: hay un CO₂ total de 48 Vol %. De allí podemos ir, por la misma curva, hasta el punto b) en el que PCO₂ es de 45 mm Hg, la presión parcial del CO₂ en la sangre venosa. Allí vemos que el contenido de CO₂ es de 50 volúmenes por ciento. ¿Qué quiere decir esto? Pues que, si la Hb hubiera permanecido con una saturación de O₂ **constante** de 97%, la sangre arterial hubiera TOMADO, al llegar a los tejidos, 2 volúmenes de CO₂ por cada 100 mL de sangre (20 mL de CO₂ / litro de sangre). Sin embargo, este no es lo que ocurre en la realidad, ya que, al mismo tiempo que cambia la PCO₂, está cambiando la PO₂ y la saturación de la Hb. Entonces, el camino que HAY que recorrer es, desde el punto a), ir al punto c), donde están las reales condiciones de la sangre venosa: una PCO₂ de 45 mm Hg y una saturación de Hb del 70%. Allí el CO₂ total es de 52 Vol %. Eso quiere decir que la sangre arterial (punto a) puede tomar, al perder O₂ y convertirse en venosa (punto c), 4 volúmenes de CO₂ por cada 100 mL de sangre (40 mL/litro de sangre).

En conclusión, si no hubiera habido este cambio de "afinidad", una sangre con su HbO₂ saturada en un 70 %, sólo habría podido "embarcar" 2 Vol % de CO₂. Lo mismo, con una sangre con su HbO₂ saturada al 97%, sólo se habría podido liberar 2 Vol % de CO₂. Con el cambio de afinidad, se liberan 40 mL de CO₂ /litro de sangre, que, multiplicados por un gasto cardíaco de 5 L/min, da 200 mL de CO₂ /min, que es, aproximadamente, la producción metabólica basal o en reposo

- Causas del efecto Haldane. Por lo tanto, y de acuerdo a esto, en la medida que la Hb se disocia del O₂, se combina con más facilidad con el CO₂. La explicación de este efecto, que favorece tanto la toma

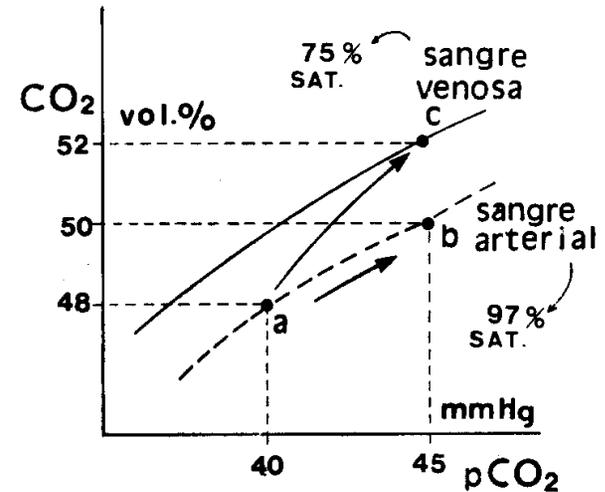


FIG. 7.27 ANALISIS DEL EFECTO DEL O₂ SOBRE EL CONTENIDO DE CO₂ DENTRO DEL RANGO FISIOLÓGICO (explicación en el texto)

de CO₂ en los capilares periféricos como la liberación de CO₂ en los pulmones, debe buscarse en la HEMOGLOBINA

a) La deoxihemoglobina forma más fácilmente grupos carbamino que la oxihemoglobina, por la abundancia, en la primera, de R – NH₂. Por eso la hemoglobina transporta más CO₂ en las condiciones de la sangre venosa que la sangre arterial.

b) La deoxihemoglobina toma más H⁺ que la oxihemoglobina, por lo que la reacción de hidratación de O₂ se desplaza hacia la derecha y puede “entrar” más CO₂. De ese modo, al disminuir la saturación de oxígeno, aumenta la captación de dióxido de carbono por la sangre

3) Difusión de CO₂ a través de la membrana alvéolo - capilar

A llegar el CO₂, transportado por la sangre, a los pulmones, el gradiente de presiones parciales de CO₂, como se muestra en la figura 7.28 favorece el pasaje de CO₂ desde la sangre a la luz alveolar. Entonces, la cantidad de CO₂ disuelto disminuye, la reacción del bicarbonato procede hacia la izquierda, los grupos carbamino se disocian, el Cl⁻ sale de los glóbulos, el volumen globular disminuye y el ciclo vuelve a comenzar.

De una PCO₂ de 45 mm Hg con que llega por la arteria pulmonar, rápidamente se equilibra hasta salir, por las venas pulmonares, con una PCO₂ de 40 mm Hg.

Usando el mismo razonamiento que para el O₂, se puede calcular la CAPACIDAD DE DIFUSION PULMONAR para el CO₂

$$DCO_2 = \frac{\text{mL/min CO}_2 \text{ eliminados}}{PCO_2 \text{ alv} - PCO_2 \text{ cap}}$$

La PCO₂ alveolar es de 40 mm Hg y la PCO₂ capilar es un valor "promedio" entre la PvCO₂ de 45 mm Hg y la PaCO₂ de 40 mm Hg, pero más cerca de esta última, que es la que más tiempo está en contacto con el alvéolo. No hay medidas directas y precisas de su valor, pero, sabiendo que la solubilidad y, por ende, la difusibilidad del CO₂ es 20 veces mayor a la del O₂ (Tabla 7.IV) se puede tomar un valor de PCO₂ capilar de 40,57 mm Hg. Entonces:

LA 'BANDA 3' o E1 DE LOS ERITROCITOS

En las páginas anteriores se señaló que al llegar a los tejidos, la entrada de bióxido de carbono a los eritrocitos va seguida de una salida de bicarbonato y una entrada de cloruro y agua. Un proceso inverso ocurre a nivel alveolar, con la característica de que todo debe pasar ¡en menos de 1 segundo!, el tiempo que tarda la sangre en circular por los capilares alveolares. La membrana del eritrocito debe ser, y por cierto lo es, muy permeable a estas sustancias. Se ha estimado que la bicapa lipídica, de por sí, tiene una permeabilidad difusional 1000 veces menor que la membrana completa, con sus proteínas. En la electroforesis de gel de poliacrilamida se ve que las proteínas de la membrana del eritrocito se encuentran distribuidas en 6 bandas mayores, correspondiendo a la banda 3 a una proteína que tiene propiedades que le permitirían funcionar como un canal común para aniones. No se trata de un simple poro sino un verdadero intercambiador de HCO₃⁻ por Cl⁻. Originalmente se pensó que por allí también pasaba agua, pero hoy se sabe que el agua pasa por la **aquaporina 1** (antes llamada CHIP-28 - ver Cap. 6) y los aniones por esta banda 3 o AE1 (anion exchanger). ¿Cómo se sabe? lo que hoy es habitual: mRNA de membrana de eritrocitos que se expresa en oocitos de *Xenopus* haciéndole adquirir propiedades distintas a las originales

$$DCO_2 = \frac{206 \text{ mL/min}}{40 \text{ mm Hg} - 40,57 \text{ mm Hg}} = 361 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$$

¿ESTAMOS MAS CERCA DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA POR ACUMULACION DE CO₂ QUE POR DEFICIT DE O₂? Podemos, ahora, intentar responder a esta pregunta, que formuláramos páginas anteriores. La respuesta es SI y es NO, al mismo tiempo. Es sí porque bastaría que PCO₂ alveolar pasara, por ejemplo, de 40 mm Hg a 41 mm Hg, para que el CO₂ se acumulará y la PCO₂ comenzará a subir. Lo que ocurre, y es lo que nos hace decir no, es que, en una persona SANA, es muy difícil un aumento en la PCO₂ alveolar. El aire atmosférico tiene una concentración muy baja de CO₂, de modo que bastarán unas pocas inspiraciones profundas para que el aire alveolar se parezca más al aire atmosférico, bajando la PCO₂ alveolar. Este cambio en la frecuencia y profundidad de la respiración es totalmente automático y ocurre porque una PCO₂ aumentada estimula, en el bulbo raquídeo, el centro respiratorio.

Ahora, si hay una falla en la ventilación alveolar (Ver Nota Aparte: VENTILACION PULMONAR Y VENTILACION ALVEOLAR), el CO₂ puede acumularse y determinar una acidosis respiratoria, que veremos en detalle en el Cap. 8.

7.6 VIAJE DEL DIOXIDO DE CARBONO DE LAS CELULAS AL AIRE

En la Tabla 7.V se puede ver la composición del aire espirado: está saturado con vapor de agua, tiene una PCO₂ que es menor que PCO₂ del aire alveolar, pero que está lejos de la del aire atmosférico, y tiene una presión parcial y un porcentaje O₂ relativamente alto.

Hay dos cosas del aire espirado que merecen destacarse:

a) el volumen de vapor de agua es 6,2 % (62 mL de vapor de agua/L de aire espirado), que convertidos en AGUA, son 0,05 mL de agua/L de aire espirado. Como en cada espiración tiene un volumen de 0,5 litros, se pierden 0,025 mL de agua en cada una, 0,4 mL por minuto y 576 mL por día. Si el sujeto, en la inspiración, le llega AIRE SECO, tendrá una pérdida, por respiración de 576 mL/día. Si el aire está, como habitualmente, con una humedad relativa del 30 al 50%, el balance seguirá siendo negativo, pero la pérdida será menor (en el Cap. 3 usamos la cifra de 300 mL/día). Este razonamiento es muy importante de recordar frente a un paciente con taquipnea (aumento de la

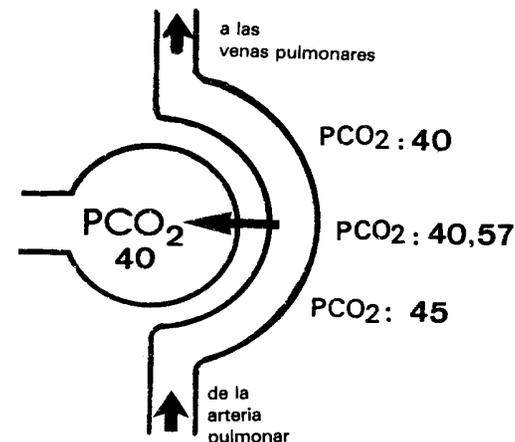


FIG. 7.28 EQUILIBRIO ENTRE LA PCO₂ QUE LLEGA POR LA ARTERIA PULMONAR Y EL ALVEOLO.

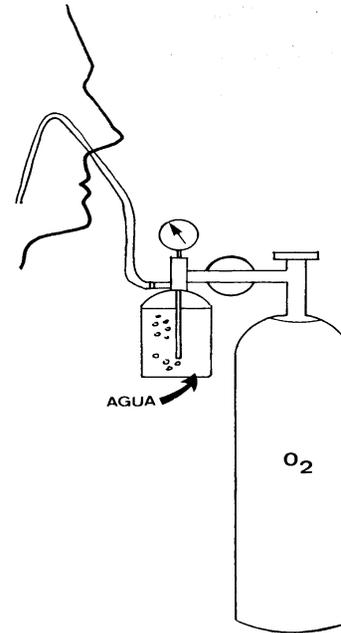
TABLA 7.V COMPOSICION DEL AIRE ESPIRADO EN COMPARACION CON EL AIRE ATMOSFÉRICO HUMEDO* Y EL AIRE ESPIRADO

	AIRE ATMOSFÉRICO	AIRE ALVEOLAR	AIRE ESPIRADO
	Presión Parcial (mm Hg) y Volumen (%)	Presión Parcial (mm Hg) y Volumen (%)	Presión Parcial (mm Hg) y Volumen (%)
Oxígeno	149,56 (19,68)	104 (13,6)	120 (15,7)
Dióxido de carbono	0,285 (0,0375)	40 (5,3)	27 (115,7)
Nitrógeno	563,13 (74,09)	569 (74,9)	566 (74,5)
Vapor de agua	47 (6,19)	47 (6,19)	47 (6,19)
Total	760 (100)	760 (100)	760 (100)

* Se refiere al aire en equilibrio con el agua a 37 °C

frecuencia respiratoria), ya que puede perder, por vía respiratoria, volúmenes importantes de agua, que habrá que compensar por vía oral o endovenosa. Un recurso sencillo para disminuir la pérdida de agua en estos pacientes es hacerles respirar aire u oxígeno, pero SATURADO DE VAPOR DE AGUA y eso se logra (Fig. 7.30) haciendo pasar el gas por un recipiente con agua.

b) El aire espirado puede ser perfectamente usado para dar RESPIRACION BOCA A BOCA: el contenido de O_2 es bueno y el CO_2 , un poco elevado, ayudará a estimular el centro respiratorio y que la persona empiece a respirar por sus propios medios.



VALORES DE LOS PRINCIPALES ELEMENTOS DE INTERCAMBIO DE GASES EN EL SISTEMA RESPIRATORIO USADOS EN ESTE CAPITULO

COMPOSICION DEL AIRE ATMOSFERICO SECO

	Volúmenes %
O_2	21
CO_2	0,04
N_2	79

SOLUBILIDAD DE LOS GASES (a 37 °C y 1 atm expresados como volúmenes a 0 °C)

	mL de gas/mL de agua
O_2	0,024
CO_2	0,057
N_2	0,012
CO	0,018

PRESIONES PARCIALES (mmHg) Las cifras entre paréntesis indican el rango fisiológico)

	AIRE ATMOSFERICO	AIRE ALVEOLAR	SANGRE ARTERIAL	SANGRE VENOSA
PO ₂	150	104	100 (80-105)	40 (30 – 50)
PCO ₂	3,3	40	40 (35 – 45)	45 (38 – 50)
P _{vapor}	47	47	47	47

CONTENIDO DE O₂

Sangre arterial: saturación de Hb ----- 97% ----- 200 mL O₂/L de sangre

Sangre venosa: saturación Hb ----- 75% ----- 150 mL O₂/L de sangre

PROBLEMAS Y PREGUNTAS

PROBLEMA 1

Una persona desea saber, con exactitud, las presiones parciales de todos los gases que está respirando en ese momento. Para eso mide, en el barómetro, la presión atmosférica, en el higrómetro, la humedad relativa y, en el termómetro, la temperatura, Los valores encontrados son:

Patm: 744 mm Hg

Humedad relativa: 27%

Temperatura: 30 °C

Con esos datos, encuentra que:

a) P_{vapor}.....mm Hg

b) PO₂:mm Hg

c) PCO₂mm Hg

PROBLEMA 2

En un laboratorio se está estudiando el efecto de la hipoxia sobre el comportamiento animal. Para ello se toman ratas y se las encierra en una campana de vidrio, llena de aire SECO a 760 mm Hg y a 20 °C. Luego se introduce N₂ hasta que la P_{N₂} sea de 685 mm Hg, manteniéndose la P_{total} en 760 mm Hg. Se calcula que, en ese momento, en la campana hay:

a) PO₂:..... mm Hg

b) Vol.% de O₂..... mL/100 mL

El volumen de O₂ que se acaba de calcular es el correspondiente a 20 °C. Este volumen, llevado a 0 °C, será de:

c) Vol. % de O₂ mL/100 mL

PROBLEMA 3

En persona sana se encuentra una CAPACIDAD VITAL de 4800 mL. Esta es la cantidad de aire que pudo espirar luego de realizar una inspiración bien profunda y, para medirla, se utiliza un aparato llamado **espirómetro**, donde se recoge todo el aire espirado. El técnico que hizo la espirometría, luego de recoger los datos, razona de esta manera:

- El lugar donde hice la espirometría estaba a 20 °C y la presión atmosférica era de 752 mm Hg. Si la hubiera hecho a esa misma presión pero a 30 °C, la capacidad vital de esta persona hubiera sido de a) mL. Si lo hubiera hecho, manteniendo los 20 °C pero a 760 mm Hg, la capacidad vital hubiera sido de b) mL.

- Ah, es por eso que debo expresar siempre el resultado a 0 °C y a 760 mm Hg. Bueno, en esas condiciones, la capacidad vital de esta persona es de c) mL.

Contento con sus hallazgos, sigue razonando:

- El aire que esta persona espira, cuando pasa por la tráquea está a 37 °C y saturado de vapor de agua, con una presión de 47 mm Hg. Cuando llega al espirómetro, que está a 20 °C, ¿sigue teniendo esa presión? Veámoslo en la tabla: P_{vapor} a 20 °C = 17,52 mm Hg. Entonces, ¿se perdió vapor! Veámoslo mejor en volúmenes. A 37 °C, con 47 mm Hg de presión parcial y 760 de presión total, el vapor de agua ocupa un volumen de d) ... mL/L de aire. A 20 °C, ocupa un volumen de e) mL/L de aire. Por lo tanto, cuando yo hice la espirometría, entre el aire que pasó por la tráquea

y lo que yo medí en el espirómetro, "desaparecieron" f) mL de vapor de agua por cada litro de aire.

- Ya camino a su casa, sigue pensando: ¿Y dónde está ese vapor que falta? El aire estaba SATURADO de vapor de agua a 37 °C y estaba, también saturado de vapor de agua 20 °C. Lo que pasa es que la cantidad de vapor que se necesita para saturar el aire a 37 °C es de g) mL/L y la que se necesita para saturar a 20 °C es de h)..... mL/L. La diferencia es agua que se condensó en el espirómetro. Pero, si es AGUA, yo tengo que verla. ¿Qué volumen de agua, ya no de vapor, es la que se condensó? Bueno, ahora sí, por la ley general de los gases, la puedo sacar. Por cada litro de aire espirado, al pasar de 37 °C a 20 °C, se han condensado i) milimoles de agua. Como 1 mol de agua tiene un volumen de 55,5 litros, se condensaron j) mL de agua por cada litro de aire. Al hacer la espirometría yo recogí 4800 mL de aire, que corregidos para 0 °C y 1 atmósfera es de j) mL. Por lo tanto, en el espirómetro debe haber quedado k) mL de agua. ¡Con razón no los vi!

RESPUESTAS

Problema 1: a) 8,58 mm Hg; b) 154,4 mm Hg; c) 0,3 mm Hg.

Problema 2: a) 75 mm Hg; b) 9,9 %; c) 9,22%

Problema 3: a) 4653 mL; b) 4452 mL; c) 4149 mL d) 61,8 mL/L; e) 23,0 mL; f) 38,8 mL/L;

61,8 mL/L h) 23,0 mL/L; i) 1,58 mmol; j) 0,028 mL; k) 0,118 mL

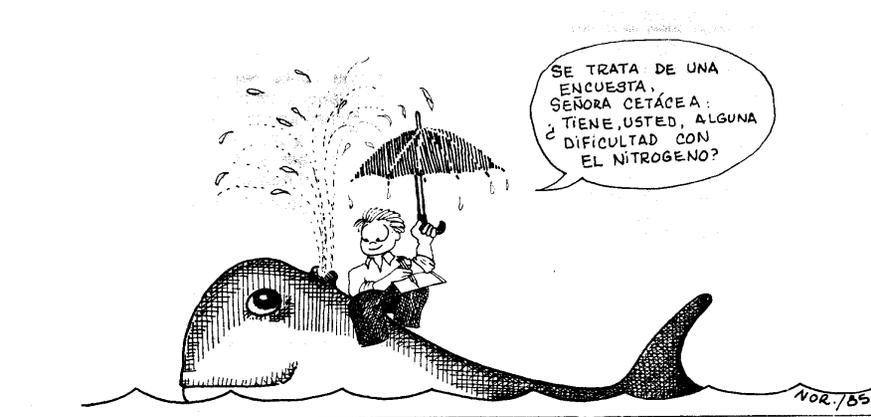
PAPEL DEL NITROGENO EN LA ENFERMEDAD DE LOS BUZOS

El NITROGENO (N₂) es, desde el punto de vista fisiológico, INERTE, ya que no es producido ni consumido por las células del hombre. Sin embargo, por su muy alta proporción en el AIRE, se puede convertir en causa de problemas cuando se respira aire a presiones superiores a las atmosféricas. Tal es el caso de los BUZOS, ya sea los que van con tanques o SCUBA (Self Contained Underwater Breathing Apparatus) o los que reciben aire desde la superficie con una manguera. La presión a que está sometido un cuerpo sumergido en el agua es directamente proporcional a la profundidad y aumenta en 1 atmósfera por cada 10 metros. Así, a 40 metros de profundidad hay 4 atmósferas MAS que en la superficie y el aire, en el regulador o en la escafandra, para que entre en los alvéolos, tiene que tener $760 \cdot 4 = 3040$ mm Hg de presión. Las presiones parciales del O₂, el CO₂ y el N₂ aumentarán proporcionalmente y todo lo que se ha dicho sobre O₂, Hb, etc. seguirá ocurriendo. El aumento de las presiones parciales de TODOS los gases determina que el volumen de cada uno de ellos que se disuelve físicamente en el agua plasmática aumente. Como el coeficiente de solubilidad no cambia, el volumen disuelto de O₂, por ejemplo, a 40 metros es de 12 mL/L. Si al buzo vuelve a la superficie, ese volumen ya no puede estar en solución y 9 mL total del O₂ disuelto saldrá del plasma hacia el alvéolo y hacia el aire, y el plasma volverá a tener los 3 mL de O₂ de siempre. El N₂, por su parte, tiene un coeficiente de solubilidad de 12 mL N₂/L de agua, que es la mitad del coeficiente del O₂, pero la PN₂ alveolar, a nivel del mar, es de 569 mm Hg (Tabla 7.III). Allí, la cantidad de N₂

disuelto será igual:

$$\text{N}_2 \text{ disuelto} = \frac{0,012 \cdot 569}{760} = 9 \text{ mL N}_2 / \text{L de agua}$$

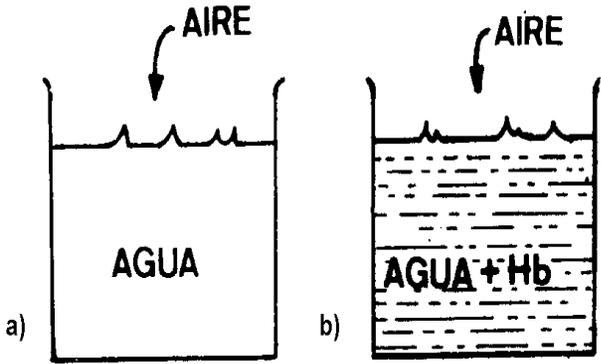
y a 40 metros el volumen disuelto será de 36 mL. Al volver a la superficie, para equilibrarse deben salir $36 - 9 = 27$ mL de N₂. Si la subida es muy rápida, no hay tiempo para una DIFUSION del N₂ de la sangre a los alvéolos y pueden formarse BURBUJAS de N₂ en el interior del sistema circulatorio. Eso puede determinar la aparición de EMBOLIAS GASEOSAS, con interrupción de la circulación en algunas zonas y lesiones, en especial del SNC. El buzo debe ser puesto rápidamente en una CAMARA HIPERBARICA, de modo que el N₂ vuelva a solubilizarse, para, luego y muy lentamente, volverlo a la presión de 1 atmósfera. ¿Por qué el problema aparece con el N₂ y no con el O₂? Lo primero es el volumen a eliminar, que en nuestro ejemplo es 3 veces mayor para el N₂ que para el O₂ y, en segundo lugar, la DIFUSIBILIDAD del N₂ es la mitad que la del O₂. Total, que en términos muy generales, es 6 veces más difícil desembarazarse de N₂ que del O₂. ¿Grave problema el de los buzos, ¿verdad? La ballena, sin embargo, lo ha solucionado. Baja velozmente a grandes profundidades, se queda allí un buen tiempo, sale muy rápidamente y no hace embolias gaseosas. ¿Sabe usted por qué? Si no lo soluciona, vaya al final del capítulo. Para su ayuda, la situación de las ballenas es la misma que la de los antiguos pescadores de perlas.



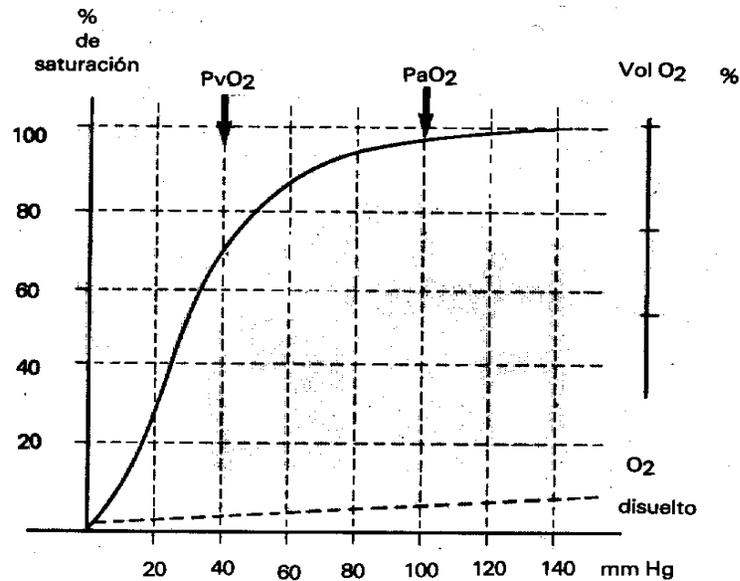
PRUEBA DE AUTOEVALUACION

1) El recipiente la figura a) está lleno de agua y expuesto al aire. El de la figura b) contiene el mismo volumen de agua, pero se ha agregado **hemoglobina** (Hb). La PO_2 , la cantidad de O_2 disuelto en el agua y el contenido total de O_2 será, en un recipiente con respecto al otro (señale la correcta):

	PO_2	Vol. O_2 disueltos en agua	Contenido total de O_2
a)	$a = b$	$a = b$	$a < b$
b)	$a < b$	$a = b$	$a < b$
c)	$a = b$	$a > b$	$a > b$
d)	$a = b$	$a < b$	$a < b$
e)	$a < b$	$a < b$	$a < b$



2) La siguiente es una curva de saturación de Hb, donde el 100 % corresponde, aproximadamente, a una PO₂ de 100 mm Hg. A 50 mm Hg, el volumen de O₂ contenido en la sangre será de:



Vol % O₂ = mL / L

3) El aumento de la PO₂ ocurre en determinados lugares, donde cambia la concentración de H⁺, la afinidad de la Hb por el O₂

	Lugar	Concentración H ⁺	Afinidad de la Hb por el O ₂	Facilidad para tomar O ₂
a	alvéolos	aumentada	aumentada	aumentada
b	tejidos	disminuida	disminuida	disminuida
c	tejidos	aumentada	aumentada	disminuida
d	tejidos	aumentada	disminuida	disminuida
e	alvéolos	disminuida	disminuida	disminuida

4) El surfactante pulmonar es una sustancia cuyo papel principal es el de (señale la correcta):

- a) Evitar que los alvéolos de mayor radio se vacíen en los de radio menor.
- b) Hacer que la presión sea la misma en todos los alvéolos.
- c) Lograr que la tensión sea la misma en todos los alvéolos.
- d) Lograr que la relación tensión/radio sea la misma en todos los alvéolos.
- e) Hacer que el radio de todos los alvéolos sea aproximadamente el mismo.

5) Un paciente anémico tiene una concentración de Hb en sangre de 7,5 g/100 mL (normal: 15 g/100mL). Para mantener el aporte normal de O₂ a los tejidos la saturación de HbO₂, en sangre venosa, debe disminuir, el gasto cardíaco (volumen minuto debe aumentar, o ambas cosas debe ocurrir a la vez. En el cuadro siguiente indique la línea que contiene los valores que sería necesario alcanzar.

	Saturación HbO (a gasto cardíaco constante)	Gasto cardíaco (a saturación HbO constante)
a)	70%	5 L/min
b)	50 %	10 L/min
c)	90 %	25 L/min
d)	75 %	10 L/min
e)	40 %	12 L/min

6) El **efecto Bohr** se puede describir diciendo que el aumento de la concentración de H⁺ determina (señale la correcta)

- a) un aumento de la afinidad de la Hb por el O₂, que determina una mayor captación de O₂.
- b) una disminución de la afinidad de la Hb por el O₂, que determina una mayor captación de O₂.
- c) un disminución de la afinidad de la Hb por el O₂, que determina que el O₂ se libere con mayor facilidad.
- d) un aumento de la afinidad de la Hb por el O₂ que determina que el O₂ se libere con mayor dificultad.
- e) un aumento de la afinidad de la Hb por el O₂ que determina que el O₂ se libere con mayor facilidad.

7) Al llegar la sangre a los capilares de un tejido hay sustancias que entran y otras que salen de los eritrocitos (señale la línea correcta)

	CO ₂	HCO ₃ ⁻	Cl ⁻	Agua
a)	entra	entra	entra	entra
b)	entra	sale	entra	sale
c)	sale	entra	sale	entra
d)	entra	sale	sale	entra
e)	entra	sale	entra	entra

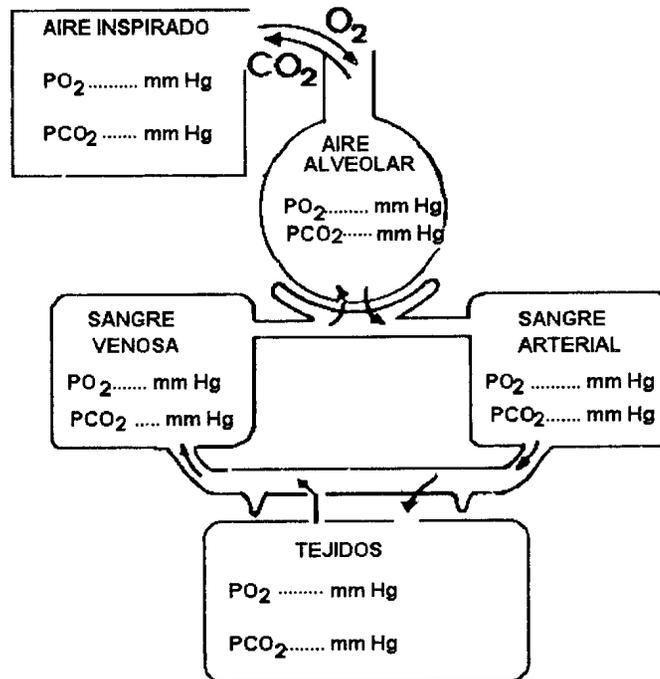
8) El **efecto Haldane** puede ser correctamente descrito diciendo que (señale la correcta)

- a) Al llegar a los tejidos, la Hb pierde O₂ , la afinidad de la Hb por el CO₂ disminuye, la afinidad de la Hb por el H⁺ disminuye y la reacción de hidratación del CO₂ se desplaza a la izquierda, permitiendo que entre más CO₂ a la sangre.
- b) Al llegar a los tejidos, la Hb pierde O₂ , la afinidad de la Hb por el CO₂ aumenta, la afinidad de la Hb por el H⁺ disminuye y la reacción de hidratación del CO₂ se desplaza a la derecha, permitiendo que entre más CO₂ a la sangre.
- c) Al llegar a los tejidos, la Hb pierde O₂ , la afinidad de la Hb por el CO₂ disminuye, la afinidad de la Hb por el H⁺ disminuye y la reacción de hidratación del CO₂ se desplaza a la derecha, permitiendo que entre menos CO₂ a la sangre.
- d) Al llegar a los tejidos, la Hb pierde O₂ , la afinidad de la Hb por el CO₂ aumenta, la afinidad de la Hb por el H⁺ aumenta y la reacción de hidratación del CO₂ se desplaza a la derecha, permitiendo que entre más CO₂ a la sangre.
- e) Al llegar a los tejidos, la Hb pierde O₂ , la afinidad de la Hb por el CO₂ aumenta, la afinidad de la Hb por el H⁺ aumenta y la reacción de hidratación del CO₂ se desplaza a la izquierda, permitiendo que entre más CO₂ a la sangre.

9) La mayor parte del CO₂ transportado por la sangre lo hace como (señale la correcta):

- a) Como HCO₃⁻ en el interior de los eritrocitos
- b) Como HCO₃⁻ en el plasma.
- c) Como carbaminohemoglobina.
- d) Formando grupos carbamino en el plasma
- e) disuelto en el agua del plasma y de los eritrocitos.

10) El siguiente es un esquema que representa los cambios de la PO_2 y la PCO_2 desde que pasa por los alvéolos hasta que vuelve a ellos. Usted, en las líneas punteadas debe ir anotando los distintos valores y, luego, en el cuadro siguiente, señalar la línea en que todos los valores sean correctos.



Respuesta a la pregunta sobre la ballena:
Ni la ballena ni los pescadores de perlas respiran bajo el agua. Por lo tanto, no disuelven N_2 a hiperpresión.

FIN DEL CAPITULO 6

Manual de Fisiología y Biofísica para Estudiantes de Medicina

R. Montoreano – edición electrónica 2002

LECTURAS RECOMENDADAS

- Medical Physiology

Ed.: V. B. Mouncastle
C. V. Mosby, Co. St Louis. 1980.

- Tratado de Fisiología Médica

A. C. Guyton
Interamericana-McGraw-Hill, 1992

Capítulo 8

PARTE 1/4

8.1 EL BALANCE DE HIDROGENIONES Y EL EQUILIBRIO ACIDO - BASE

Una persona sana mantiene, del mismo modo que lo hace para el Na^+ , la urea, las calorías o el agua, un BALANCE entre los ingresos y los egresos, a su compartimiento corporal, de iones hidrógeno. De ese modo mantiene constante la concentración de H^+ en su líquido extracelular en alrededor de 40 nanomoles por litro ($40 \text{ nmol/L} = 40 \cdot 10^{-9} \text{ mol/L}$). Como se puede ver, es una concentración baja si se la compara con, por ejemplo, la concentración extracelular de Na^+ , que es de 140 mmol/L . Si se usa la notación de pH, ésta concentración de H^+ de 40 nmol/L corresponde a:

$$\text{pH} = \log \frac{1}{[\text{H}^+]} = \frac{1}{40 \cdot 10^{-9} \text{ mol/L}}$$

$$\text{pH} = 7,3979 \approx 7,40$$

Se suele aceptar que, en condiciones fisiológicas, el pH sanguíneo, que representa el pH extracelular, puede variar entre 7,35 y 7,45. Estas son concentraciones de H^+ que se pueden convertir en nmol/L , usando una calculadora de bolsillo, ya que:

$$[\text{H}^+] = 10^{-\text{pH}}$$

$$[\text{H}^+] = 10^{-7,35} = 4,47 \cdot 10^{-8} \text{ mol/L} = 44,7 \text{ nmol/L}$$

y

$$[\text{H}^+] = 10^{-7,45} = 3,55 \cdot 10^{-8} \text{ mol/L} = 35,5 \text{ nmol/L}$$

Los corchetes [] se usan aquí para indicar que se habla de concentraciones.

INDICE – Parte 1	Pág
8.1 EL BALANCE DE HIDROGENIONES Y EL EQUILIBRIO ACIDO - BASE	1
8.2 ACIDOS Y BASES	3
8.3 AMORTIGUADORES, BUFFERS O TAMPONES	6
- El pH de una solución buffer	7
- La ley de acción de masas	
- La ley de acción de masas y la ecuación de Henderson – Hasselbach	8
- La ecuación de Henderson – Hasselbach y las cosas que se miden y las cosas que se calculan	11

Como se ve, la concentración de H⁺ en el líquido extracelular de un hombre tiene un valor bajo y su rango de variación es de (44,7 - 40/40) . 100 = 11,7 % para arriba y (35,5 - 40/40) . 100 = 11,2 % hacia abajo. Una variación de este tipo en la concentración de Na⁺ correspondería a una oscilación desde 156 a 124 mEq/L, algo bastante amplio, por cierto. Sin embargo, el uso de la notación en escala de pH ha hecho pensar que la concentración de H⁺ es algo MUY estrechamente ajustado y mantenido por los mecanismos homeostáticos, lo cual es cierto, pero quizás no más que la de otras sustancias.

En la **Fig. 8.1** se puede ver la relación que hay entre la concentración de H⁺ expresado en nanomol/L y en unidades de pH: no es una relación lineal por el logaritmo que introduce la notación de Sørensen. Como se trata de SANGRE humana, el término ACIDOSIS se usa para designar valores de pH por debajo 7,40 y el de ALCALOSIS los superiores a esa cifra.

- Entrada y salida de los H⁺ al comportamiento corporal

Como en todo cálculo de un balance, debemos analizar lo que ENTRA y lo que SALE. Los H⁺ que entran lo hacen en 2 formas diferentes:

- **Acidos volátiles:** se refiere al ACIDO CARBONICO que se forma por la hidratación de CO₂, de acuerdo a:



El CO₂ proviene, como sabemos (Cap. 7), del metabolismo celular y su producción es de 206 mL por minuto o (206 ml/min . 1440 min) = 296640 mL/día. Como el peso molecular del CO₂ es de 44 g/mol, la cantidad de CO₂ producida será de:

$$P \cdot V = R \cdot T \cdot n$$

$$n = \frac{P \cdot V}{R \cdot T} = \frac{1 \text{ Atm} \cdot 296,640 \text{ L}}{0,082 \text{ L} \cdot \text{Atm} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{T}^{-1} \cdot 273 \text{ }^\circ\text{K}}$$

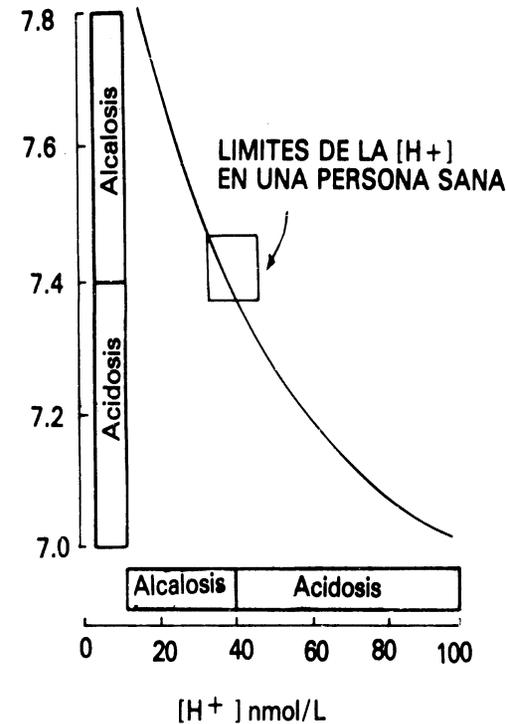


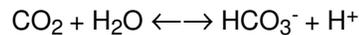
FIG. 8.1 RELACION ENTRE LA CONCENTRACION DE HIDROGENIONES EXPRESADA EN NANO-MOLES/LITRO Y EN UNIDADES DE pH. PARA LA SANGRE HUMANA LOS VALORES 7,8 Y 7,0 SE CONSIDERAN LOS LIMITES COMPATIBLES CON LA VIDA. EL RECUADRO INDICA LA VARIACION FISIOLÓGICA. Redibujado de "A Companion of Medical Studies". Eds: Passmore, R y Robson JS (vol II) Blackwell Sc. Pub. Oxford, 1976

$n = 13,2 \text{ mol CO}_2/\text{día} = 13200 \text{ mmol CO}_2/\text{día}$

y dado que **una** molécula de CO_2 produce **un** ión hidrógeno, es fácil deducir que el CO_2 , producido metabólicamente, es una CARGA ACIDA tremenda, la que el organismo deberá, rápidamente:

a) amortiguar, utilizando los amortiguadores "buffers" o tampones que hay en la sangre y en todo el líquido extracelular y a los cuales dedicaremos gran parte de este capítulo.

b) eliminar, por vía respiratoria. Si la reacción



procede hacia la izquierda, el CO_2 , ya como gas, puede salir en el aire espirado.

- **Acidos no-volátiles, no-carbónicos o fijos.** Se refiere a los H^+ que, como tales, son producidos durante la oxidación de la glucosa, los triglicéridos, algunos aminoácidos, nucleoproteínas, etc. aportados por la dieta (Tabla 8.1).

Ingiriendo, como es habitual, una DIETA NEUTRA (que aporta igual cantidad de ácidos que de bases), se generan entre 0,8 y 1 mmol de H^+ por kilogramo de peso corporal. Eso es, para un hombre de 70 kg, unos 70 mmol de H^+ por día.

Esta carga de ácidos fijos también deberá ser amortiguada y eliminada. De la amortiguación se encargan, igual que para el CO_2 , los sistemas buffer, y de la eliminación se encarga el RIÑÓN (Fig. 8.2)

8.2 ACIDOS Y BASES

Un ACIDO es una sustancia capaz de liberar protones (H^+) y una BASE es una sustancia capaz de aceptar protones (H^+). Dentro de esta sencilla definición, se puede clasificar a los ácidos por su afinidad por el H^+ :

TABLA 8.1 REACCIONES METABOLICAS QUE CEDEN O TOMAN H^+	
1) METIONINA	$\text{CISTEINA} \xrightarrow{\text{O}_2} \text{UREA} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{SO}_4^{2-} + 2\text{H}^+$
2) GLUCOSA	$\text{GLUCOSA} \xrightarrow{\text{O}_2} 2 \text{LACTATO}^- + 2\text{H}^+$
3) TRIGLICERIDOS	$\text{TRIGLICERIDOS} \xrightarrow{\text{O}_2} \text{ACETATO}^- + \text{H}^+$
4) NUCLEOPROTEINAS	$\text{NUCLEOPROTEINAS} \rightarrow \text{URATO}^- + \text{H}^+$
5) FOSFOESTERES ACIDOS	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R} - \text{O} - \text{P} - \text{O} - \text{ROH} + \frac{0,8 \text{ HPO}_4^{2-}}{0,2 \text{ H}_2\text{PO}_4^-} + 1,8 \text{ H}^+ \\ \\ \text{O} - \text{H}^+ \end{array}$
6) ANIONES Y CATIONES ORGANICOS	$\text{R} - \text{NH}_3 + \text{Cl}^- \xrightarrow{\text{O}_2} \text{UREA} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{K}^+$
	$\text{R} - \text{COO}^- + \text{K}^+ + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{O}_2} \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{K}^+$

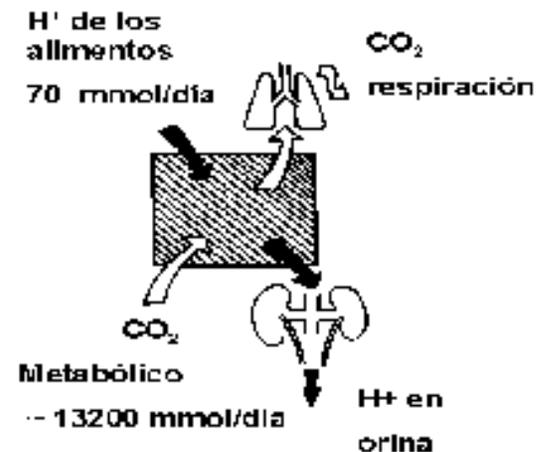


FIG. 8.2 INGRESOS Y EGRESOS DE ACIDOS AL COMPARTIMIENTO CORPORAL

- **Acidos fuertes:** su afinidad por el H^+ es baja, por lo que, en solución, liberan fácilmente H^+ . El ejemplo típico es el ACIDO CLORHIDRICO, que se **disocia** totalmente, de acuerdo a:



- **Acidos débiles:** su afinidad por el H^+ es alta ya que liberan con dificultad al H^+ . El ACIDO CARBONICO, FOSFORICO, ACETICO, etc. son ácidos débiles porque no se disocian totalmente y, por lo tanto, producen MENOS HIDROGENIONES LIBRES que los ácidos fuertes.

A su vez, las bases se clasifican en:

- **Bases fuertes:** aceptan con facilidad (tienen alta afinidad) a los iones hidrógeno.

- **Bases débiles:** aceptan con dificultad (tienen baja afinidad) a los iones hidrógeno.

Para que a esta clasificación se le pueda dar la verdadera importancia que tiene hay que comprender que el pH, la concentración de H^+ de una solución, la que se mide con el "pHmetro", es la concentración de H^+ LIBRES, los que están **realmente** en solución. Supongamos (Fig. 8.3) que tenemos 2 recipientes, en los que hay 1 litro de agua en cada uno. Al recipiente A le agregamos 1 mL de una solución de HCl 0,1 mol/L y al recipiente B le agregamos 1 mL de una solución de CH_3COOH (ácido acético) también de 0,1 mol/L y en ambos medimos el pH antes y después del agregado del ácido. Se podrá ver que en el recipiente en que se agregó HCl el pH baja de 7,00 a 4,00 y en el que se agrega CH_3COOH , pasa de 7,00 a 6,00. ¿A qué se debe esta diferencia: Veamos; en el volumen de HCl agregado hay:

$$1 \text{ mL de } 0,1 \text{ mol/L HCl} = 0,1 \text{ mmol de HCl}$$

y se liberan, entrando en solución, 0,1 mmol de H^+ , ya que el HCl es un ácido fuerte que se disocia totalmente.

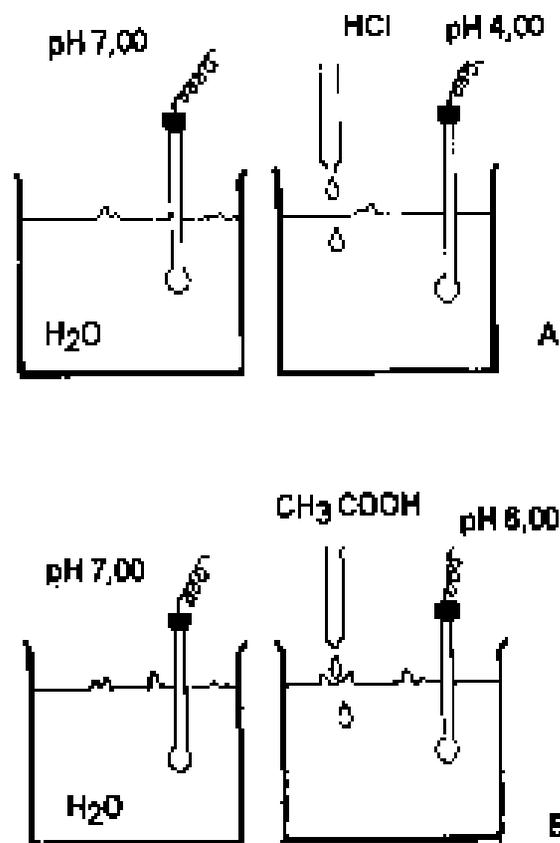


Fig. 8.3 A) EL AGREGADO DE HCl, UN ACIDO FUERTE, AL AGUA, DETERMINA UN CAMBIO DE pH de 7,00 a 4,00. B) EL AGREGADO DE UN VOLUMEN IGUAL, PERO DE ACIDO ACETICO DETERMINA QUE EL pH PASE DE 7,00 A 6,00

En el volumen de CH₃COOH hay:

1 mL de 0,1 mol/L de CH₃COOH = 0,1 mmol de CH₃COOH =

= 10⁻⁴ mol de CH₃COOH

pero NO SE LIBERAN 0,1 mmol de H⁺. Como la disociación del ácido acético es de, aproximadamente, 5 por mil, la cantidad de H⁺ liberados es de 0,1 · 0,005 = 0,0005 mmol = 5 · 10⁻⁷ mol. Calculando la concentración final de H⁺ del recipiente A y el B, tenemos

Recipiente A:

Volumen: 1 litro

pH inicial = 7,00

H⁺ inicial = 10⁻⁷ mol

H⁺ agregados = 10⁻⁴ mol

Por lo tanto, la CONCENTRACION DE H⁺ será de:

$$[\text{H}^+] = \frac{10^{-4} \text{ mol} + 10^{-7} \text{ mol}}{1 \text{ L}} = 1,001 \cdot 10^{-4} \text{ mol/L}$$

y el pH final será de:

$$\text{pH} = \log \frac{1}{1,001 \cdot 10^{-4} \text{ mol}} = 3,9995 \cong 4$$

Recipiente B: Volumen = 1 litro; pH inicial = 7,00

H⁺ inicial = 10⁻⁷ mol

H⁺ agregados = 5 · 10⁻⁷ mol

Por lo tanto, la CONCENTRACION DE H⁺ será de:

LAS HECES Y EL BALANCE DE H⁺

En un sujeto sano las heces contribuyen muy poco en el balance de H⁺ del organismo y, de ningún modo, debe tomarse al intestino como un regulador, ya que la excreción de H⁺, por esta vía, no cambia con las necesidades. En los casos de diarrea, la situación cambia y en las causadas por rotavirus y *E. coli* toxicogénico pueden eliminarse de 15 a 30 mmol de HCO₃⁻ por litro de líquido diarreico. Por eso, la solución para el tratamiento oral incluye, en su composición, 2,5 g/L de bicarbonato de sodio (30 mmol/L de ion bicarbonato) Una diarrea severa, en consecuencia, llevar al paciente a una ACIDOSIS METABOLICA

$$[\text{H}^+] = \frac{10^{-7} \text{ mol} + 5 \cdot 10^{-7} \text{ mol}}{1 \text{ L}} = 6 \cdot 10^{-7} \text{ mol/L}$$

$$\text{y el pH será final de : } \text{pH} = \log \frac{1}{6 \cdot 10^{-7} \text{ mol/L}} = 6,22$$

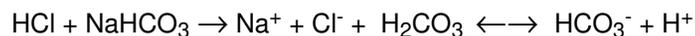
Conclusión: los dos ácidos tenían la misma cantidad de H^+ , pero el HCl liberó una cantidad MAYOR de hidrogeniones y produjo un cambio en pH mucho mayor que el CH_3COOH .

8.3 AMORTIGUADORES

Un AMORTIGUADOR químico, también conocido con el nombre de BUFFER o TAMPON, es una sustancia o conjunto de ellas capaces de resistir, MEJOR QUE EL AGUA, un cambio de pH debido al agregado de un ácido o una base. Un amortiguador deberá actuar, entonces, impidiendo que los H^+ queden libres, subtrayéndolos de la solución. ¿Cómo se puede lograr esto? Lo veremos a continuación, pero piénsese en esto: ¿que pasaría si, por alguna razón, un ácido fuerte se convierte en un ácido débil? Se liberarían menos H^+ y el cambio de pH sería menor. Bueno, ese ES el papel de los buffers. Por lo general, en la sangre y los líquidos corporales hay amortiguadores formados por un PAR de moléculas: UN ACIDO DEBIL Y SU BASE CONJUGADA. ¿Qué es una base conjugada? Una molécula que difiere del ácido en un protón. Así, el ácido carbónico y el bicarbonato, y todos los de la lista de la Tabla 8.II, son pares de ácido-base conjugados, ya que difieren en un protón.

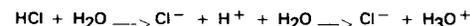
La base conjugada tiene un protón menos (de allí su carga negativa) y el ácido débil tiene un protón más.

¿Cómo trabaja este par? Tomemos el caso del $\text{CO}_3 / \text{HCO}_3^-$, el amortiguador sanguíneo más importante. Si en 1 litro de agua hay, por ejemplo, 25 mmol de NaHCO_3 y a esa solución le agregamos, como hicimos antes, 1 mL de HCl 0,1 mol/L, ocurrirá la reacción:

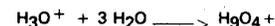


EL ION HIDRONIO (H_3O^+). LA FORMA EN QUE EL H^+ SE ENCUENTRA EN EL AGUA

Hablar de " H^+ libres", "concentración de H^+ (H^+), es una manera cómoda de hablar, pero debe entenderse que es una simplificación, ya que no existen, en ninguna solución acuosa, protones (H^+) libres sino que TODOS están hidratados. La reacción real es:



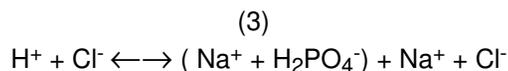
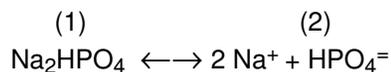
El término H_3O^+ se conoce con el nombre de ION HIDRONIO. Esta hidratación es lógica, ya que el protón es altamente polar y forma uniones con el agua. El hidronio, a su vez, forma puentes de hidrógeno con las moléculas de agua vecinas, produciéndose una hidratación secundaria



Hay, también, una hidratación terciaria, entre el complejo H_9O_4^+ y las moléculas del agua. Sin embargo, el H^+ hidratado (hidronio) conserva una alta movilidad en todos estos complejos y la imagen es que "salta" de un complejo a otro. ¿Por qué se habla, entonces de H^+ ? Por costumbre y, además, porque no habría diferencia, para lo que estamos estudiando, entre tratar un protón "desnudo" y un hidronio. Lo señalamos aquí porque, simplemente, hay que saber como son las cosas.



El par ácido-base conjugada será el HCO_3^- , que actuará como base conjugada, y el H_2CO_3 , que será el ácido débil. Mientras que en el agua pura la liberación de H^+ está en relación con la disociación del HCl, un ácido fuerte, aquí, en una mezcla de agua y bicarbonato de sodio, la liberación de H^+ está en relación con la disociación del H_2CO_3 , un ácido débil. Hemos "convertido" un ácido fuerte en un ácido débil, que es, como dijimos, la forma en que trabaja un amortiguador. Veamos ahora, para que no queden dudas sobre el funcionamiento de estas sustancias, como trabaja una solución formada por agua y Na_2HPO_4 (fosfato dibásico de sodio) y a la que se agrega el HCl:



Al disolverse en agua, la sal, el fosfato dibásico de sodio (1), se ha disociado dando dos iones sodio y un radical fosfato (2), en una cantidad proporcional a su concentración y a su coeficiente de disociación. El agregado de HCl determina que se forme H_2PO_4^- (fosfato monobásico de sodio (3) que se comporta como un ácido débil, que, por su ALTA AFINIDAD, capta H^+ y hace la concentración de H^+ libres sea menor que la que encontraríamos en agua. El par queda formado por HPO_4^{2-} (base conjugada) y H_2PO_4^- (ácido débil), ya que el fosfato monobásico tiene un protón menos que el fosfato dibásico.

- El pH de una solución buffer

Algo muy sencillo de hacer en el laboratorio es determinar la CAPACIDAD BUFFER de una solución. Tomemos nuestra solución con bicarbonato, midámosle el pH y comencemos a agregarle cantidades conocidas de HCl. La variación del pH en función de los moles de H^+ agregados nos dará una curva como la que muestra la **Fig. 8.4a**). Se puede ver que hay una zona en la que grandes variaciones en la cantidad de ácido agregado dan un cambio muy pequeño en el pH de la solución. Por supuesto que esta será la **zona I** de nuestro buffer y donde la capacidad buffers mayor. ¿Cómo definimos esta capacidad buffer?

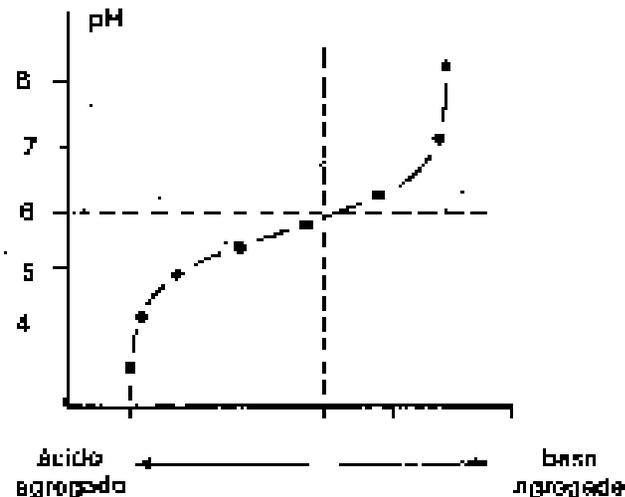


FIG. 8.4a) TITULACION DE UNA SOLUCION DE BICARBONATO DE SODIO. EN (X) ACIDO BASE AGREGADO. EN (Y) EL CAMBIO DE pH

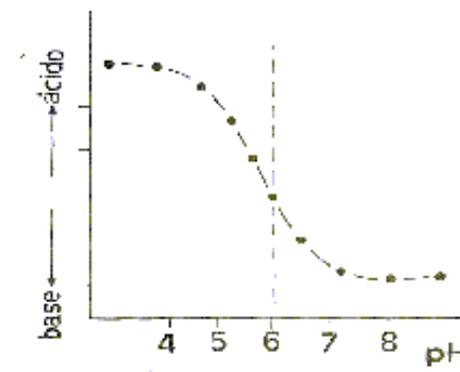


FIG. 8.4 b) LA MISMA ANTERIOR PERO ROTADA. LA PENDIENTE INDICA LA CAPACIDAD BUFFER

$$\text{Capacidad buffer} = \frac{\Delta \text{ moles H}^+}{\Delta \text{ pH}}$$

Para que en el gráfico que relaciona pH con la cantidad de HCl o OHNa sea más fácil ver la capacidad buffer del sistema amortiguador, es una costumbre, sobre todo en fisiología, hacer el gráfico como se muestra en la Fig. 8.4b) con la variable independiente en la ordenada. Allí, directamente, la pendiente es la capacidad buffer.

De todo modos, y cualquiera sea la manera en que se lo represente, todo esto es, hasta este momento, totalmente experimental. Sin embargo, hay todo un razonamiento fisicoquímico que permite explicar los resultados de este sencillo experimento y que nos ayudarán a entender por qué pasan las cosas en las soluciones y en un ser vivo. Sigamos, paso a paso, el siguiente razonamiento:

1) La ley de acción de masas

Imaginemos (Fig. 8.5) un recipiente con agua en donde se burbujee CO₂ a partir de un cilindro que contiene AIRE (CO₂ = 0,04%). Se producirá la reacción:



Al comienzo habrá un cambio rápido del pH, indicando que se está formado HCO₃⁻ e H⁺, luego el cambio será más lento para, al final, estabilizarse en un valor de pH dado (**Fig.8.5 punto 2**). ¿Qué está ocurriendo en ese punto? Simplemente que se ha llegado al EQUILIBRIO y la cantidad, en la unidad de tiempo, de H₂CO₃ que se **disocia** es igual a la cantidad que se asocia y la concentración de H⁺ permanece constante. Cambiemos ahora el aire por una mezcla de gases con CO₂ = 5%. El pH volverá a bajar, llegando otro valor estable. La pregunta es: ¿en el equilibrio, la cantidad de H₂CO₃ que asocia y se disocia en 1 segundo, es la misma para el agua burbujeada con aire que para el agua burbujeada con CO₂ 5%? No, claro que no. En el punto 3, la cantidad de CO₂ disuelta es mayor y

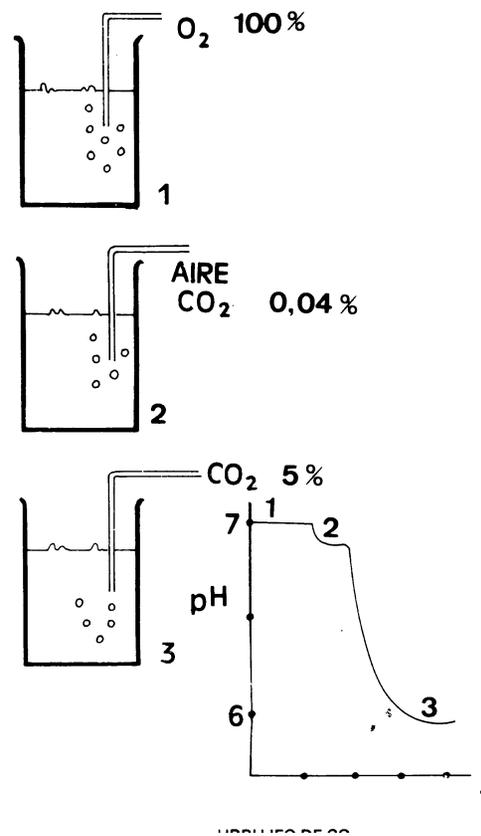


Fig. 8.5 EFECTOS DEL BURBUJEO DE CO₂ SOBRE EL pH DE UNA SOLUCION (ver explicación en el texto)

la cantidad que se asocia y disocia en 1 segundo es mayor que el punto 2. Para hacer una ley general, obviemos el paso del ácido carbónico y llamemos A al CO₂, B al agua, C al bicarbonato y D al hidrogenión. Entonces:



Es una reacción en la que los términos de la izquierda se llaman **reactantes** y los de la derecha, **productos**.

Si llamamos v_1 a la cantidad de reactantes que desaparecen, en la unidad de tiempo, de la izquierda, ésta será proporcional a:

$$v_1 = k_1 [A] \cdot [B]$$

¿Cómo se interpreta esto? Pues que, hablando siempre en términos de concentraciones:

a) si se aumenta A, la cantidad consumida, en la unidad de tiempo, es mayor.

b) si se aumenta B, la cantidad consumida también es mayor.

c) si se disminuye A, la cantidad consumida puede mantenerse constante siempre que se aumente, al mismo tiempo, B, de modo que el producto de $[A] \cdot [B]$ se mantenga constante.

d) si se disminuye B, la cantidad consumida será constante siempre que se aumente, al mismo tiempo, A, de modo que el producto $[A] \cdot [B]$ se mantenga constante.

Lo mismo se puede razonar para la reacción inversa.

$$v_{-1} = k_{-1} [C] \cdot [D]$$

y lo único que hay que hacer es cambiar la palabra "CONSUMIDA" por "PRODUCIDA"

En el equilibrio lo que se produce es igual a lo que se consume y:

$$v_1 = v_{-1} \quad \text{y} \quad k_1 \cdot [A] \cdot [B] = k_{-1} \cdot [C] \cdot [D]$$

LA LEY DE ACCION DE MASAS (QUE NO SON MASAS SINO CONCENTRACIONES) Y EL ORDEN DE UNA REACCION

La llamada "**Ley de acción de masas**", tal como fue enunciada por Guldberg y Waage en 1864, dice que la velocidad de una reacción química es proporcional a las masas de las sustancias reaccionantes. En realidad, la reacción no es proporcional a las masas sino a las concentraciones molares y así fue que se escribió:

$$[A] \cdot [B] = [C] \cdot [D]$$

No es que se haya cambiado el concepto de la ley, sino que, simplemente, hoy, 120 años después, tenemos una nomenclatura más apropiada. La idea más sencilla para explicar porqué existe esta proporcionalidad es diciendo que para que dos moléculas reaccionen, deben primero encontrarse y que el número de encuentros es proporcional a la concentración de ambos. Aclarado este punto nos queda el término **velocidad**, que debe interpretarse como el ritmo, la tasa (en inglés: rate), con el que la concentración de los reactantes va disminuyendo con el tiempo. El problema que surge es que la **constante de velocidad** (k) no tiene la misma dimensión, las mismas unidades, para todas las reacciones, sino que depende del ORDEN DE LA REACCION y será:

REACCION DE 1er. ORDEN: la velocidad de reacción es proporcional a la concentración de UN reactante

$$v = k \cdot [A]$$

donde [A] es una concentración (mol/cm³) y k es la inversa de un tiempo (s⁻¹), de modo que

$$v = \frac{\text{mol}}{\text{cm}^3 \cdot \text{s}}$$

REACCION DE 2º ORDEN: la velocidad de la reacción es proporcional a la concentración de DOS reactantes

$$v = k \cdot [A] \cdot [B]$$

donde [A] y [B] son concentraciones y k es concentración⁻¹ · segundo⁻¹, de modo que

$$v = \frac{1}{\text{mol/cm}^3 \cdot \text{s}} \cdot (\text{mol/cm}^3)^2 = \frac{\text{mol}}{\text{cm}^3 \cdot \text{s}}$$

Como se ve, en ambos casos, la VELOCIDAD indica cómo va disminuyendo la CONCENTRACION de los reactantes con el tiempo y, al mismo tiempo, cómo va aumentando la concentración de los productos, pero k es diferente en cada uno de los casos.

de donde
$$\frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{[C] \cdot [D]}{[A] \cdot [B]}$$

Las unidades de las constantes k_1 y k_{-1} son

$$k = (\text{mol/cm}^3)^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$$

y las de A, B, C y D son las de una concentración, mol/cm^3 , de modo que:

$$v_1 = k_1 \cdot [A] \cdot [B] = \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1} \cdot (\text{mol/cm}^3)^2 = \text{mol/cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$$

lo que indica que v es la variación de la concentración en la unidad de tiempo. Esto es, al producirse C y D disminuye la concentración de A y B a un ritmo dado por v . Esto se conoce como la VELOCIDAD DE LA REACCION, un término que, sin todas la aclaraciones que hemos hecho, podría resultar confuso.

2) De la ley de acción de masas a la ecuación de Henderson-Hasselbalch

En el equilibrio, la ley de acción de masas se puede escribir:

$$\frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{[C] \cdot [D]}{[A] \cdot [B]} = K$$

K es la CONSTANTE DE EQUILIBRIO de la reacción. Si volvemos a

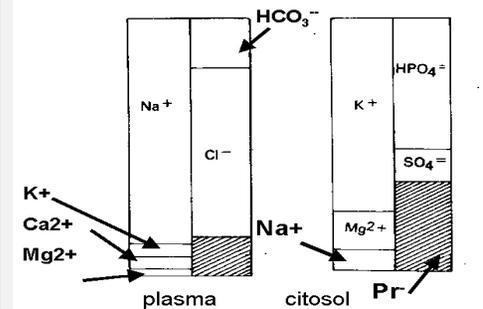


podemos escribir para la hidratación del dióxido de carbono y la formación de ácido carbónico:

$$K = \frac{[\text{H}_2\text{CO}_3]}{[\text{CO}_2] \cdot [\text{H}_2\text{O}]}$$

EL pH INTRACELULAR

El hecho de habernos dedicado por muchas páginas al pH extracelular y a los amortiguadores del plasma y los eritrocitos no debe hacernos olvidar que la concentración de H^+ se mantiene relativamente constante como una manera de asegurar que la concentración de H^+ intracelular se mantenga constante. La VIDA ocurre dentro de las células y el EC es un medio para asegurar la vida. Ahora ¿qué pH hay dentro de las células? Se sabe poco sobre él ya que es difícil medirlo: hay que entrar con microelectrodos, no alterar el funcionamiento intracelular, etc. Lo que se conoce es que el pH intracelular es más bajo que el arterial, incluso más bajo que el venoso y que allí hay dos sistemas buffer sumamente poderosos: los FOSFATOS ORGÁNICOS y las PROTEINAS. El esquema siguiente se conoce como diagrama de Gamble, en que se ha puesto, uno al lado de otro, los aniones y cationes.



En el plasma el principal catión es el Na^+ mientras que el K^+ lo es en el IC. De los aniones, que irán a actuar como bases conjugadas, es llamativa la alta concentración IC de fosfatos y proteínas. El H^+ no está mostrado ya que H^+ libre tiene una baja concentración pero se sabe que tiende a salir de la célula por gradiente de concentración y entrar por eléctrico, pero no está en equilibrio electroquímico y la tendencia neta será a SALIR. Obviamente, existe otro mecanismo que, consumiendo energía, mantenga la concentración IC constante

y para la disociación del ácido carbónico

$$K = \frac{[H^+] \cdot [HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

de donde:

$$[H^+] = K \frac{[H_2CO_3]}{[HCO_3^-]}$$

y, usando la notación de pH

$$pH = \frac{1}{\log [H^+]} = \frac{1}{\log K} + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

y si a $1/\log K$ se la llama **pK**, tendremos:

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

y, en general, para todos los AMORTIGUADORES formados por un par ácido-base conjugado:

$$pH = pK + \log \frac{[BASE CONJUGADA]}{[ACIDO]}$$

Esta ecuación se la conoce como **ECUACION DE HENDERSON-HASSELBACH**

3) La ecuación de Henderson-Hasselbalch y las cosas que se miden y las que se calculan.

TABLA 8.III. pK DE LOS PRINCIPALES AMORTIGUADORES FISIOLÓGICOS

SISTEMA	pK
HCO_3^- / H_2CO_3	6,1
$HPO_4^{2-} / H_2PO_4^-$	6,8
Pr ⁻ / HPr	
- Cadena lateral histidina	5,6 – 7,0
- Grupos amino N-terminal	7,6 – 8,4
Hb/HHb	7,2

La ecuación de Henderson-Hasselbalch tiene 4 elementos:

- a) el pK
- b) la concentración del ácido débil
- c) la concentración de la base conjugada
- d) el pH

Veamos cuáles se **miden** por algún procedimiento sencillo de laboratorio y en cuáles se **calculan** a partir de los primeros.

a) pK. Es una expresión de la constante de equilibrio y, por lo tanto, depende de cada par ácido-base conjugada. Se determina experimentalmente encontrando el valor de pH en que el amortiguador tiene la máxima capacidad buffer. Así, en la curva de la **Fig. 8.6**, el sistema $[H_2CO_3] / [HCO_3^-]$ presenta la máxima capacidad buffer cuando la mezcla tiene un pH cercano a 6. Allí, el agregado de ácido determina muy poca variación del pH. En la tabla 8.III están los pK de los principales sistemas amortiguadores presentes en los líquidos biológicos.

De acuerdo a la ecuación de Henderson-Hasselbalch, ésta condición de máxima estabilidad se encuentra cuando el cociente entre la concentración de base conjugada y la concentración del ácido débil es igual a 1, ya que, en esas condiciones:

$$pH = pK + \log \frac{[Base\ conjugada]}{[Acido\ débil]}$$

$$pH = pK + \log 1 = pK + 0 ; pH = pK$$

¿Qué pasa si a una solución buffer con un pH cercano a su pK se le agrega una pequeña cantidad de ácido? La concentración de base conjugada disminuirá y, AL MISMO TIEMPO, la concentración de ácido débil aumentará. ¿Cuál es el cambio de pH que podemos esperar? Vayamos otra vez al laboratorio y disolvamos (Fig. 8.7), en un recipiente con 1 litro de agua, 20 mmol de Na_2HPO_4 (fosfato dibásico de sodio). Ahora colocamos un electrodo para medir pH y

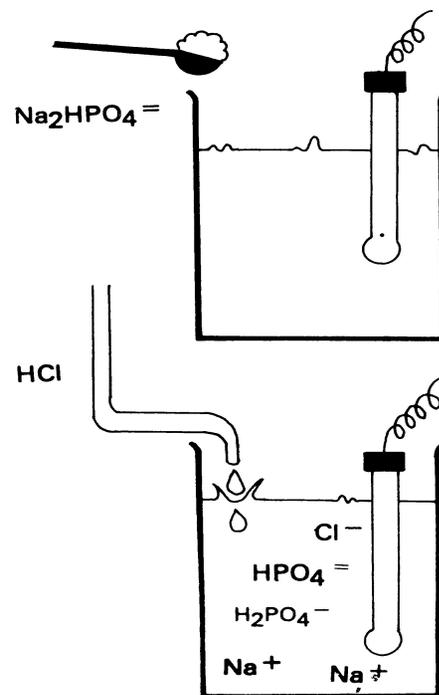
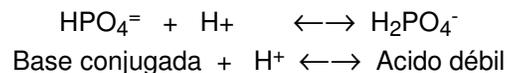


Fig. 8.6 EL FOSFATO DIBÁSICO DE SODIO AGREGADO AL AGUA SE DISOCIA Y EL COCIENTE ENTRE $HPO_4^{=}$ Y $H_2PO_4^{-}$ DEPENDERÁ DEL pH DE LA SOLUCIÓN

lentamente agregamos HCl hasta llevar el pH a 6,8, el pK del fosfato. Se produce la reacción:



El término de la izquierda tiene un protón MENOS, es la base conjugada y el término de la derecha tiene un protón MAS, es el ácido débil. Por la definición que hemos dado de pK, cuando la solución tiene un pH de 6,8, los 20 mmol/L de fosfato que hemos puesto estarán distribuidos en:



de modo que el cociente entre las dos formas es igual a 1.

Agregamos ahora más ácido. Por ejemplo, 2 mmol de HCl, que liberan 2 mmol de H⁺. Entonces, las concentraciones serán:



El pH que alcanzará la mezcla lo podemos calcular por la ecuación:

$$\text{pH} = 6,8 + \log \frac{8}{12} = 6,62$$

Ahora, agregamos otros 2 mmol de HCl. La concentración de la base conjugada pasará ser 6 y la del ácido, 14. El pH que calculamos será:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{6}{14} = 5,73$$

Siguiendo con ese procedimiento, se puede construir la parte superior de la curva de la **Fig. 8.7**. La parte inferior se construye de la misma manera, pero pensando se ha agregado NaOH en vez de HCl.

Esta es una curva teórica que hemos obtenido al aplicar la fórmula de Henderson-Hasselbalch, pero que es fácilmente verificable con el pHmetro. Lo fundamental de esta curva es que la máxima capacidad buffer de una solución está cerca de su pK..

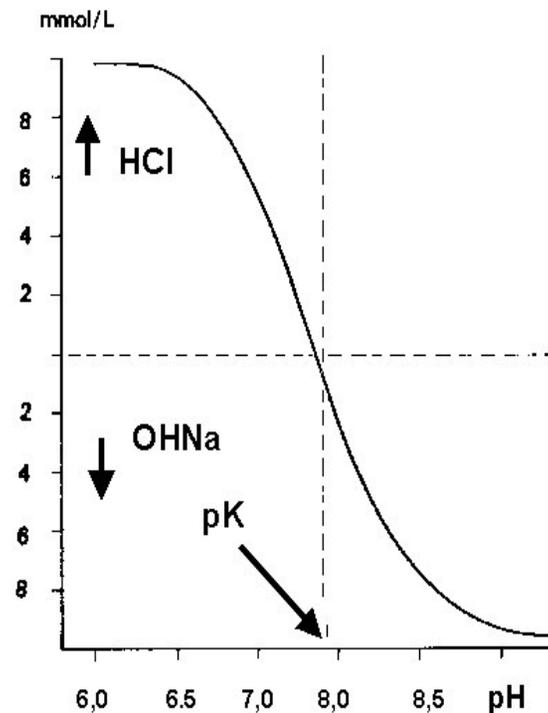


Fig. 8.7 CURVA DE TITULACION DEL SISTEMA AMORTIGUADOR HP_4^- Y H_2PO_4^- . EL pK SE ENCUENTRA A UN pH 6.8

Se suele colocar, como límites prácticos, 1 unidad de pH por encima y por debajo del pK. Eso quiere decir, si miramos nuevamente la Tabla 8.III, que, al pH sanguíneo de 7,40, la Hb es un sistema más eficiente que el bicarbonato. Cabe una pregunta sobre estas curvas de titulación y la eficiencia de los buffers cuando están cerca del pK. ¿Es que, realmente, la CONCENTRACION DE H⁺ cambia poco o todo se debe a la escala logarítmica que usamos? Es fácil de contestar: solo hay que transformar los pH en [H⁺] y hacer el gráfico nuevamente. Así, por ejemplo:

$$[H^+] = 10^{-pH} = 10^{-6,62} = 2,398 \cdot 10^{-7} \text{ mol/L de H}^+ \approx 240 \text{ nmol/L de H}^+$$

La Fig. 8.9 muestra la misma titulación de la solución de fosfato, pero utilizando [H⁺] en vez de pH. Como la pendiente es mayor lejos del pK que cerca de él, podemos concluir que, sin duda, es cierto que la capacidad para amortiguar cambios en la concentración de H⁺ está aumentada en la zona cercana al pK. Lo que sí hay que reconocer es que usando la escala de pH, en la zona cercana al pK, se obtiene un relación que se ajusta más a una recta, lo que es muy cómodo para trabajar. También que el cambio, la transición entre una zona "buena" y una zona "mala" es más evidente.

b) La concentración del ácido débil

Este es un elemento de la ecuación de Henderson-Hasselbalch no se puede medir separado de la base conjugada. Así, químicamente se puede medir fosfato, pero no se puede discriminar cuánto hay de H₂PO₄⁻ y cuánto de HPO₄⁼. Lo que sí se puede hacer es medir la concentración de fosfato total, medir el pH y CALCULAR la proporción de uno y otro. Supongamos que, en el ejemplo anterior, ponemos 20 mmol/L de Na₂PO₄ y el pH es de, digamos, 7,40. ¿Que concentración hay de cada forma?

$$pH = 6,8 + \log \frac{[HPO_4^{=}] }{[H_2PO_4^{-}]}$$

Si llamamos B a la base conjugada y A al ácido débil, podemos escribir:

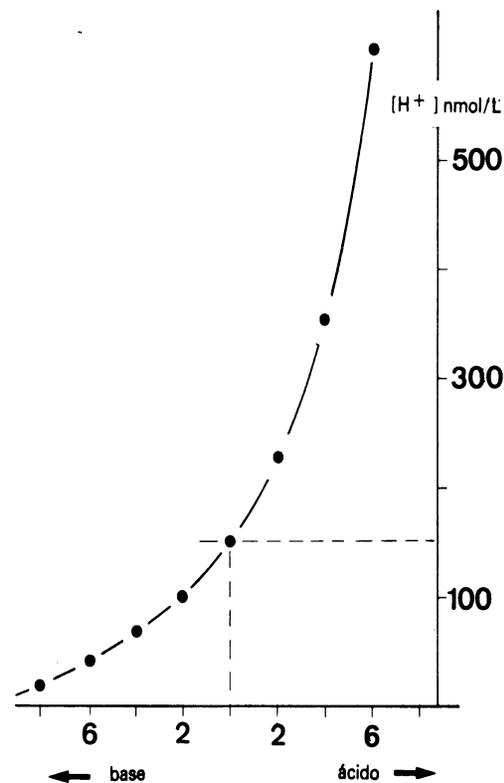


Fig. 8.8 CURVA DE TITULACION DEL SISTEMA AMORTIGUADOR HPO₄⁼ / H₂PO₄⁻ PERO CON LA CONCENTRACIÓN DE H⁺ EN NANOMOLES/LITRO EN VEZ DE UNIDADES DE pH.

$$\text{pH} = 6,8 + \log A/B \quad \text{y} \quad B/A = 10^{\text{pH} - \text{pK}}$$

y en, nuestro caso:

$$B/A = 107,4 - 6,8 = 3,98$$

Esto quiere decir que hay 3,98 veces más concentración de la forma B que forma A. La concentración de B se la puede calcular, ya que:

$$A + B = 20 \text{ mmol/L} \quad \text{y}$$

$$B = \frac{B/A \cdot (A + B)}{B/A + 1} = \frac{3,98 \cdot 20}{3,98 + 1} = 15,98 \text{ mmol/L}$$

Aún a riesgo de ser tediosos, vamos a comprobar si esto es cierto:

Si $B = 15,98 \text{ mmol/L}$ y $A + B = 20 \text{ mmol/L}$, entonces $A = 4,02 \text{ mmol/L}$ y, aplicando la ecuación

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{B}{A} = 6,8 + \log \frac{15,98}{4,02} = 7,4$$

Como 7,4 es el pH que dijimos que tenía la solución, nuestro razonamiento es válido.

c) La concentración de base conjugada

Para la base conjugada se puede aplicar el mismo razonamiento que para el ácido débil: no se puede MEDIR químicamente por separado y se puede calcular por la ecuación de Henderson-Hasselbalch. Volveremos sobre este punto al tratar los AMORTIGUADORES FISIOLÓGICOS.

d) El pH

Esta es una variable fácilmente medible. Cuando se trata de sangre, hay que tener evitar su contacto con el aire. La diferencia de PCO_2 entre la sangre y el aire es muy grande y rápidamente la sangre perdería el CO_2 que tenía, lo que llevaría el pH hacia al lado alcalino, dando un valor falso. La otra precaución es la temperatura, que hay que controlarla, ya tiene influencia sobre la medida del pH.

FIN CAPITULO 8 PARTE 1. CONTINUA PARTE 2

Manual de Fisiología y Biofísica para Estudiantes de Medicina

R. Montoreano – Edición
electrónica 2002

Capítulo 8

Parte 2/4

8.4 LOS AMORTIGUADORES FISIOLÓGICOS

Los sistemas buffers que hay en la sangre y en el extracelular ya fueron señalados en la Tabla 8.III. Los analizaremos uno por uno:

- a) Bicarbonato
- b) Hemoglobina
- c) Proteínas
- d) Fosfato

a) Bicarbonato El sistema $\text{HCO}_3^- / \text{H}_2\text{CO}_3$ tiene un pK de 6,1, por lo que, al pH sanguíneo de 7,40, estaría lejos de la zona de máxima capacidad buffer y sería poco útil como amortiguador químico. Sin embargo, opera con gran eficiencia para lograr que el CO_2 sea transportado y liberado en los pulmones. Veamos como esto contribuye a mantener constante la $[\text{H}^+]$ en sangre. La ecuación de Henderson-Hasselbalch para este sistema es:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

Nuevamente, como en el caso del fosfato, se puede medir la SUMA de B + A, el bicarbonato más el ácido carbónico. ¿Cómo se hace esto? Se toma una muestra de, por ejemplo, plasma y se le agrega un **exceso de ácido**, de modo que la reacción



proceda TOTALMENTE hacia la izquierda, convirtiendo TODO el bicarbonato y el ácido carbónico en CO_2 . El CO_2 total (TCO_2) se puede medir, de modo que:

$$\text{TCO}_2 = [\text{CO}_2 \text{ disuelto}] + [\text{H}_2\text{CO}_3] + [\text{HCO}_3^-]$$

INDICE – Parte 2	Pág
8.4 LOS AMORTIGUADORES FISIOLÓGICOS	1
a) Bicarbonato	1
b) Hemoglobina	6
c) Proteínas plasmáticas	9
d) Fosfatos	9
8.5 TODOS LOS SISTEMAS AMORTIGUADORES ACTUAN SIMULTANEAMENTE: PRINCIPIO ISOHIDRICO.	10

EN ESTE MOMENTO USTED DEBE RESOLVER EL PROBLEMA 1 QUE SE ENCUENTRA AL FINAL DEL CAPITULO

Al pH sanguíneo de 7,40, la proporción de B/A es de 20, de modo que hay una concentración de bicarbonato que es 20 veces superior a la de ácido carbónico. Por eso, no hay inconveniente es despreciar, para estos cálculos, la concentración de H₂CO₃, de modo que:

$$\text{TCO}_2 = [\text{CO}_2 \text{ disuelto}] + [\text{HCO}_3^-]$$

El DIOXIDO DE CARBONO DISUELTO se puede calcular (Cap. 7) conociendo la PCO₂ y el coeficiente de solubilidad del CO₂. Este, recordemos, la cantidad de CO₂ que entra en solución, a una temperatura dada, por cada unidad de presión. Supongamos que se trata de sangre arterial:

- Temperatura: 37 °C
- PCO₂ = 40 mm Hg
-] Coeficiente de solubilidad:

- a) corregido para 0 °C: 0,57 mL/mL de agua = 570 mL/ L de agua
- b) para 37 °C: 570 . 310/273 = 647 mL/L de agua

Para poder calcular el CO₂ disuelto en mmol/L y no, como se hizo en el Cap. 7, en volúmenes por ciento, hay que expresar el coeficiente de solubilidad (α) en mmol de CO₂/ L de agua. Entonces:

$$P \cdot V = R \cdot T \cdot n$$

$$n = \frac{P \cdot V}{R \cdot T} = \frac{1 \text{ Atm} \cdot 0,647 \text{ L}}{0,082 \text{ L} \cdot \text{Atm} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1} \cdot 310 \text{ } ^\circ\text{K}} = 0,0254 \text{ mol de CO}_2$$

Eso quiere decir que, cuando hay 1 Atm de presión de CO₂ y 37 °C de temperatura, se disuelven 25,4 mmol de CO₂ por litro de AGUA. Por lo tanto, para una PCO₂ determinada:

$$[\text{CO}_2] \text{ disuelto} = \frac{[\text{PCO}_2]}{\text{PAtm}}$$

Como generalmente se trabaja en mm Hg de presión parcial del gas,

es más cómodo usar el coeficiente ya dividido por 760, de modo que el coeficiente de solubilidad del CO₂ queda como:

$$\alpha = \frac{25,4}{760} = 0,03 \text{ mmol CO}_2/\text{L por cada mm Hg de PCO}_2$$

de este modo, el cálculo del CO₂ disuelto queda reducido a:

$$[\text{CO}_2 \text{ disuelto}] = \alpha \cdot \text{PCO}_2 = 0,03 \cdot \text{PCO}_2$$

y para una PCO₂ de 40 mm Hg, la presión parcial del CO₂ en la sangre arterial:

$$[\text{CO}_2 \text{ disuelto}] = 0,03 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1} \cdot 40 \text{ mm Hg} = 1,2 \text{ mmol/L}$$

El BICARBONATO se puede calcular ahora, conociendo el CO₂ disuelto y TCO₂, como:

$$[\text{HCO}_3^-] = [\text{TCO}_2] - [\text{CO}_2 \text{ disuelto}]$$

Supongamos que una muestra de sangre arterial de un paciente se **mide**:

TCO₂ = 26 mmol/L ; PCO₂ = 42 mm Hg y se calcula:

[CO₂ disuelto] = 0,03 · 42 = 1,26 mmol/L y se calcula:

$$[\text{HCO}_3^-] = \frac{26 \text{ mmol} - 1,26 \text{ mmol}}{1 \text{ L}} = 24,74 \text{ mmol/L}$$

Alternativamente, y esto es lo que se hace en la mayoría de los laboratorios, se puede calcular la concentración de bicarbonato en una muestra de plasma usando una ecuación de Henderson-Hasselbalch MODIFICADA. Si recordamos



eliminamos, por comodidad, al ácido carbónico, el equilibrio entre reactante y productos queda como:

$$K = \frac{[\text{HCO}_3^-] + [\text{H}^+]}{[\text{CO}_2] + [\text{H}_2\text{O}]}$$

y como la concentración de agua en soluciones diluidas puede tomarse como constante, la ecuación de Henderson-Hasselbalch queda como:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \cdot \text{PCO}_2}$$

el cambio introducido en la ecuación es que se usa, en reemplazo del ácido carbónico, el dióxido de carbono disuelto.

Entonces, a partir de esta ecuación, se obtiene:

$$[\text{HCO}_3^-] = 0,03 \cdot \text{PCO}_2 \cdot 10^{\text{pH}-\text{pK}}$$

$$[\text{HCO}_3^-] = 0,03 \cdot 40 \cdot 10^{7,4-6,1} = 23,9 = 24 \text{ mmol/L}$$

En la **Fig. 8.9** están representados los valores de $[\text{HCO}_3^-]$ calculados de este modo. En la abscisa están los valores de pH y en ordenadas la concentración de bicarbonato. La curva fue trazada colocando, en la ecuación anterior, un valor fijo de PCO_2 de 40 mm Hg y dando valores crecientes al pH. Es una ISOBARA (igual presión) que nos permite calcular, si no queremos usar la calculadora, la concentración de HCO_3^- para cada valor de pH, a una PCO_2 constante de 40 mm Hg. Supongamos que tenemos una muestra de **sangre arterial** con los siguientes valores:

$$\text{PaCO}_2 = 40 \text{ mm Hg} ; \text{pH} = 7,34$$

¿Cuál es la $[\text{HCO}_3^-]$? La respuesta es 21 mmol/L, calculada por la ecuación:

$$[\text{HCO}_3^-] = 0,03 \cdot \text{PCO}_2 \cdot 10^{\text{pH}-\text{pK}}$$

$$[\text{HCO}_3^-] = 0,03 \cdot 40 \cdot 10^{7,34-6,1} = 20,85 \text{ mmol/L}$$

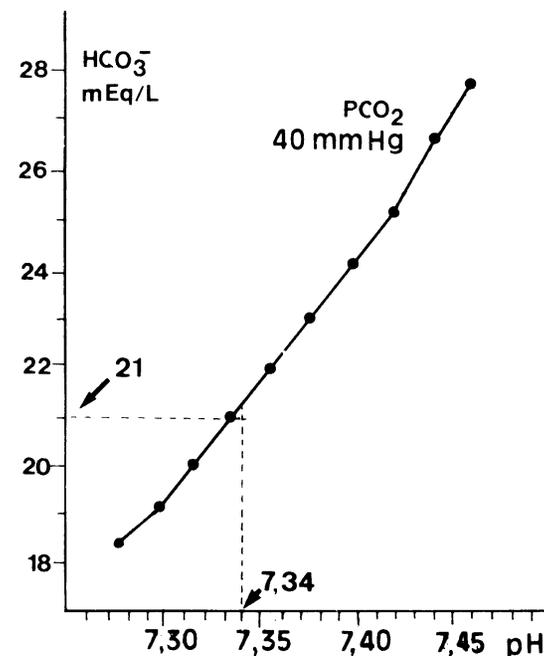


Fig. 8.9 CURVA DE LA RELACION pH -- HCO_3^- OBTENIDA A PARTIR DE LA ECUACIÓN DE HENDERSON – HASSBALCH. PARA UNA pCO_2 CONSTANTE, CONOCIDO EL pH SE PUEDE CONOCER LA CONCENTRACIÓN DE HCO_3^-

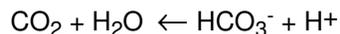
En la **Fig. 8.10** se ha representado los valores obtenidos de la ecuación, pero a diferentes PCO_2 . Es una **familia de curvas** cuya utilidad ha disminuido mucho desde la popularización de las calculadoras, pero todavía se usan en los laboratorios de análisis clínicos.

EN ESTE MOMENTO USTED DEBE RESOLVER EL PROBLEMA 2

Volvamos ahora a la pregunta: ¿SI EL HCO_3^- / H_2CO_3 ES UN MAL BUFFER PORQUE SU pK ESTA LEJOS DEL pH SANGUINEO, COMO ES QUE ACTUA? Si el HCO_3^- / H_2CO_3 estuviera, en solución, pero en un ambiente **cerrado**, como el que muestra la **Fig. 8.11**, la observación sobre su relativa ineficacia sería cierta. Al agregar H^+ , la base conjugada disminuye, el ácido débil aumenta y el pH baja. también se puede razonar, usando la ecuación:

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{0,03 \cdot PCO_2}$$

qué, en este caso, como ocurría con el fosfato, disminuyó B (representado aquí por el HCO_3^- , el ácido débil) aumentó A (representada aquí por la PCO_2 , equivalente al bicarbonato, la base conjugada) y el pH disminuye. Como estamos lejos del pK , el pH cambia mucho. Pero, como se ve en la misma figura, la sangre, y aquí está la diferencia, es un sistema **abierto** y cualquier aumento de la pCO_2 determina un aumento del flujo de CO_2 a través de la membrana alvéolo-capilar y el exceso de CO_2 sale del sistema con el aire espirado. Al agregar H^+ al sistema, ocurre que la reacción se desplaza a la izquierda



disminuyendo la $[HCO_3^-]$ y aumentando el CO_2 . pero esto no se refleja en un aumento de la PCO_2 y el cociente $HCO_3^- / \alpha PCO_2$ no cambia tanto, manteniéndose el pH . ¿Nos llegaremos a quedar sin HCO_3^- ? No, al menos en condiciones fisiológicas. Piénsese que metabólicamente se producen 13000 mmol de CO_2 al día, y que, además, y como veremos, hay una producción renal de HCO_3^- , de modo que hay como reemplazarlo.

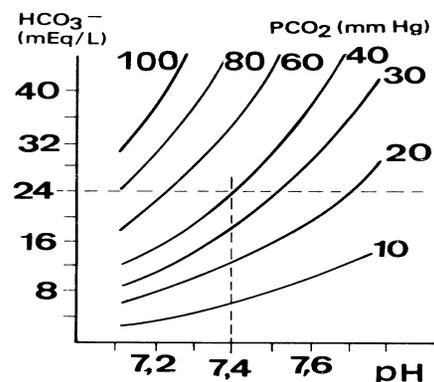


Fig. 8.10 IGUAL QUE LA Fig. 8.9 PERO PARA MUESTRAS DE DISTINTO PCO_2

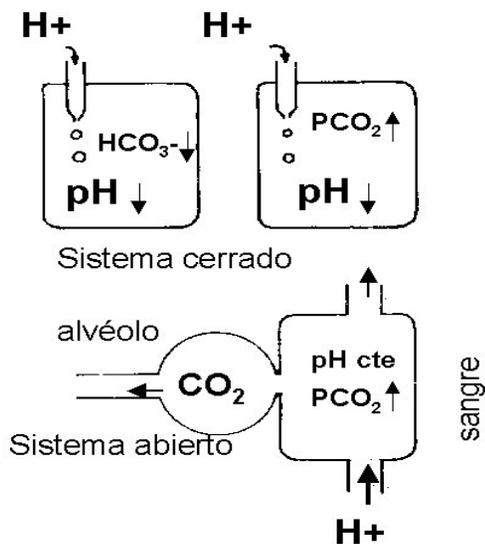


Fig. 8.11 COMPORTAMIENTO DEL BUFFER $HCO_3^-/0,03 PCO_2$ CUANDO ACTUA COMO UN SISTEMA CERRADO Y COMO UN SISTEMA ABIERTO

¿Qué ocurre si en vez de llegar una carga ácida, se recibe una carga básica? Ahora B, la $[\text{HCO}_3^-]$, tiende a aumentar y A, el producto de α , por la PCO_2 , a disminuir. Sin embargo, la PCO_2 tenderá a mantenerse constante al disminuir levemente el flujo de CO_2 de la sangre al aire alveolar. Otra vez, el cociente B/A cambia menos de lo esperado y el pH se mantiene.

La pregunta es: ¿Y si hay una insuficiencia respiratoria? Pues allí sí, el sistema bicarbonato/ácido carbónico se convierte en lo que químicamente es a ese pH: un buffer relativamente ineficaz.

b) La hemoglobina (Hb)

La hemoglobina actúa, a través de su parte proteica, como un buen sistema amortiguador de los cambios de pH de la sangre y eso se puede verificar haciendo una CURVA DE TITULACION. Eso significa tomar una solución de Hb, irle agregando cantidades conocidas de HCl o de NaOH y medir, la mismo tiempo, el pH. Esto está representado en la Fig. 8.12, que es nada más que la parte central, recta, de una curva de ácido o base agregada vs cambio de pH, como la ya vista en la Fig. 8.4b). Aquí hay dos curvas: la inferior (1) es la titulación de HbO_2 y la superior (2) a la titulación de Hb. ¿Cómo se hace esto? Primero se toma una solución de Hb y se la somete a una PO_2 de 100 mm Hg o más: toda la Hb está como HbO_2 . Hecha la titulación, se repite la experiencia pero con una solución de hemoglobina que ha sido puesta en contacto con O_2 a una PO_2 de cero, donde la totalidad de la hemoglobina está como Hb. Obtendremos la línea 2. ¿Qué podemos deducir de estas dos curvas?

a) Que la capacidad buffer es la misma para la Hb y para la HbO_2 ya que la pendiente es la misma.

b) Que hay un el cambio en el "pH espontaneo" de la sangre, en el pH que tenía la sangre **antes** del agregado del ácido o la base. Vayamos al punto 0 de las abscisas y caminemos horizontalmente hasta encontrar la curva inferior (HbO_2). El pH es de 7,40. (punto B en la Fig. 8.13) La misma condición, (ningún agregado de ácido o base), pero en la curva 2 (Hb), corresponde a un pH es de 7,68 (punto A). ¿Que quiere decir esto? Que la oxihemoglobina, al perder el O_2 y quedar como Hb, ha tomado parte de los H^+ que estaban libres en el agua de la solución, por lo que la concentración de H^+ en la solución ha bajado

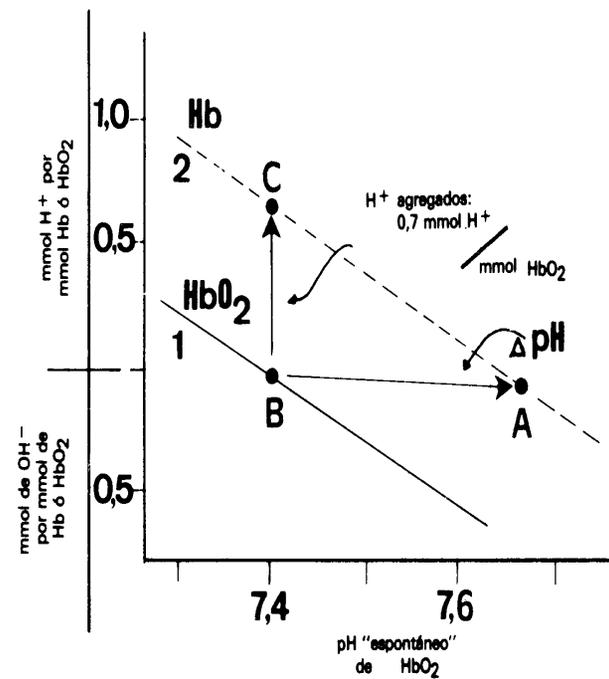


FIG. 8.12 CURVA DE TITULACION DE LA HEMOGLOBINA. LA CURVA 1 CORRESPONDE A LA OXIHEMOGLOBINA (HbO_2) Y LA CURVA 2 A LA DEOXIHEMOGLOBINA (Hb) EL PASAJE DE UNA A OTRA PERMITE QUE SE INCORPOREN 0,7 MILIMOLES DE O_2 POR MILIMOL DE Hb SIN QUE EL pH CAMBIE (FLECHA DE A HASTA C) LA FLECHA DE A HASTA B INDICA EL CAMBIO DE pH POR LA PERDIDA DE O_2

hidrogeniones que la HbO₂, y el pH ha aumentado. Es **como si** el lugar que estaba ocupado por el O₂ pudiera ser ahora ocupado por el H⁺.

c) A la HbO₂ se le puede agregar una cierta cantidad de ácido sin que el pH cambie, siempre que, al mismo tiempo, la HbO₂ se convierta en Hb. Vayamos, en la misma figura 8.13, nuevamente al punto B. Agreguemos ácido y, al mismo tiempo, quitámosle a la Hb su oxígeno. A través de la línea vertical llegamos al punto C. ¿Qué ocurrió? Que se pudieron agregar 0,7 mmol de H⁺ a un milimol de HbO₂ sin que el pH de la solución cambie.

Podemos pasar ahora, de los recipientes, a la sangre circulando (**Fig.8.13**). La hemoglobina de la **sangre arterial** está, en un 97%, como HbO₂ y tiene un pH de 7,40. Es el punto A de la curva de titulación. Al llegar a los capilares y a los tejidos, la hemoglobina pierde O₂, la saturación de la Hb por el O₂ baja al 70%, la concentración de HbO₂ disminuye, la concentración de Hb aumenta. Al mismo tiempo, los tejidos aportan H⁺ y el pH baja a 7,36. Si la hemoglobina hubiera permanecido como HbO₂, hubiéramos "caminado", por la curva 1, desde A hasta B y sólo hubiera sido necesario, para lograr ese cambio de pH, que entraran, a la sangre, un poco más de 0,1 mmol de H⁺ por cada milimol de HbO₂. Como la saturación de la hemoglobina con el O₂ es, en la sangre venosa, del 70%, ya no caminamos sólo por 1 hacia A, sino que también lo, hacemos en dirección a la curva 2, hasta el punto C. El resultado es que, para el mismo cambio de pH de 7,4 a 7,36, ahora ha sido necesario que entraran a la sangre más de 0,5 mmol de H⁺ por cada milimol de hemoglobina, lo que es un aumento de más de 5 veces en la cantidad de H⁺ captada.

Hagamos el camino inverso: al llegar a los pulmones, aumenta la HbO₂ y, a la vez, aumenta el pH y vamos de C a A. Los H⁺ son liberados de la Hb, quedan libres en agua plasmática, la reacción



procede hacia la izquierda y se produce CO₂ que sale al exterior con el aire espirado. Se puede explicar este fenómeno, como lo hemos

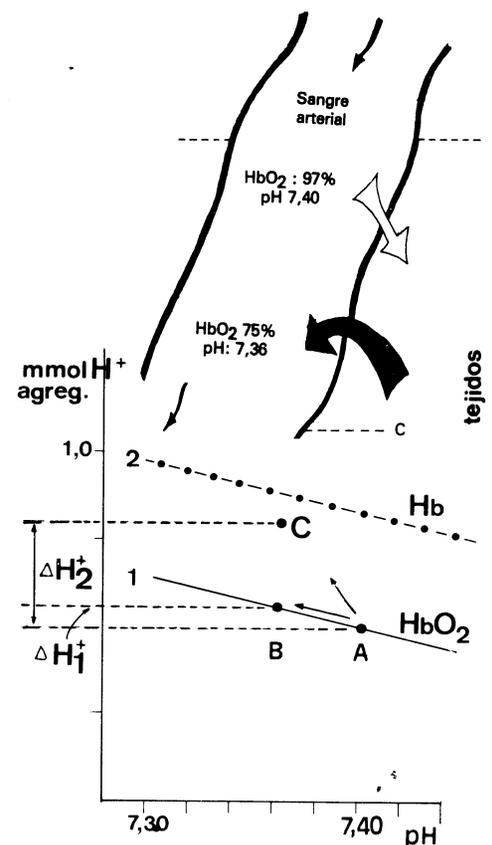
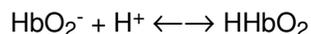


FIG. 8.13 LA SANGRE ARTERIAL, AL LLEGAR A LOS TEJIDOS, SE ACIDIFICA Y PIERDE O₂ CONVIRTIÉNDOSE EN VENOSA (PUNTO C) SI LA Hb HUBIERA PERMANECIDO CON LA MISMA SATURACIÓN DE O₂ (PUNTO B) LA CANTIDAD DE O₂ QUE SE HUBIERA PODIDO INCORPORAR SERIA MENOR. ΔH₊₁: CANTIDAD DE H⁺ QUE HAY QUE AGREGAR PARA CAMBIAR EL pH SIN MODIFICAR LA SATURACIÓN DE Hb; ΔH₊₂ CANTIDAD DE O₂ QUE HAY QUE AGREGAR PARA EL MISMO CAMBIO DE pH, PERO LIBERÁNDOSE, AL MISMO TIEMPO, PARTE DEL O₂

hecho otras veces en términos de AFINIDAD, ahora de la hemoglobina por el H⁺? Si, claro: como la Hb toma MAS su afinidad es mayor. El problema es que para ver con claridad este cambio de afinidad es mejor redibujar la Fig. 8.13, y hacerla como se muestra en la Fig. 8. 14. Puesto de esta manera, nos daremos cuenta que este fenómeno ya los hemos descrito, pero con el nombre de EFECTO BOHR.

- El par ácido-base conjugado en la hemoglobina

¿Se puede hablar, como en otros amortiguadores, de un par ácido-base conjugado en la hemoglobina? Analicemos, por ejemplo, la reacción, a **PO₂ constante**:



en la que se agregó ácido, pero no se modificó la PO₂. La HbO₂⁻ tiene un protón menos que la HHbO₂ y es, en consecuencia, la base conjugada, mientras que la HHbO₂ es el ácido débil.

La ecuación de Henderson-Hasselbalch puede, entonces, ser escrita de este modo:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{base conjugada}]}{[\text{ácido débil}]} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HbO}_2^-]}{[\text{HHbO}_2]}$$

Dado que hay cambios **simultáneos** de pH y de PO₂, la reacción completa sería:



y la ecuación sería:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HbO}_2^-]}{[\text{HHb}]}$$

Por todas las variables en juego, ésta es una ecuación de poco valor práctico, si se la compara, por ejemplo, con la ecuación de Henderson-Hasselbalch del bicarbonato.

- La hemoglobina es un buffer por su parte proteica

La capacidad de la hemoglobina para actuar como amortiguador se lo debe a los grupos IMIDAZOL de la HISTIDINA, un aminoácido de la Hb.

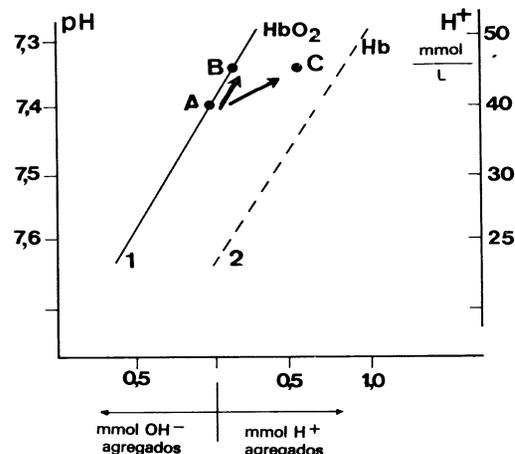


FIG. 8.14 LA MISMA CURVA DE LA FIG. 8.13, PERO ROTADA 90°, MOSTRANDO QUE EL FENÓMENO SE DEBE A UN CAMBIO DE AFINIDAD DE LA Hb POR EL H⁺

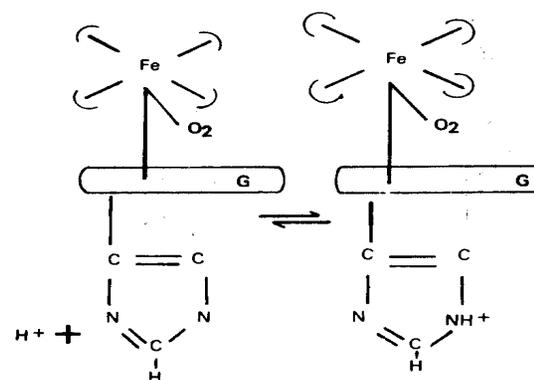
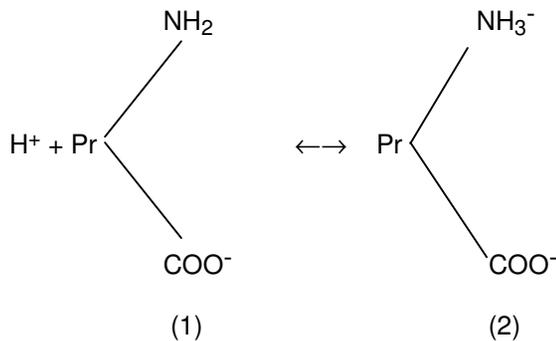


FIG 8.15 LA Hb ACTUA COMO BUFFER A TRAVES DE SUS GRUPOS IMIDAZOL DE LA HISTIDINA

La unión de los H⁺ con la Hb se hace en sitios totalmente diferentes a donde se une la Hb con el O₂ y eso está representado en la . El cambio de la afinidad de la Hb por el oxígeno por acción de los H⁺ no es, entonces, una competición directa, sino un cambio alosterico.

c) Proteínas plasmáticas

Las proteínas plasmáticas actúan, frente a una carga ácida, como un sistema amortiguador, principalmente por la reacción:



Si queremos ubicarlo como par amortiguador, la forma (1) sería la base conjugada (Pr⁻) y la forma (2) el ácido débil (HPr). La ecuación de Henderson-Hasselbalch quedaría:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{Pr}^-]}{[\text{HPr}]}$$

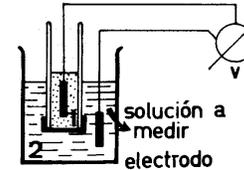
Por los distintos tipos de proteínas que hay en plasma es muy difícil dar un valor único de pK (ver Tabla 8.III). Como sistema amortiguador, las proteínas ocupan un lugar intermedio, en importancia, entre el bicarbonato y la hemoglobina.

d) Fosfatos

Los fosfatos tienen un muy escaso papel como amortiguadores EN LA SANGRE. Son importantes, sin embargo, como amortiguadores intracelulares, por la abundancia de fosfatos orgánicos en este compartimiento. Como veremos más adelante, cumplen una función muy importante como buffers de la orina.

COMO DE MIDE EL pH

Medir el pH de una solución es, quizás, el procedimiento instrumental más común y fácil de llevar a cabo en un laboratorio. Se utiliza un ELECTRODO DE pH y un voltímetro, y al conjunto se lo llama PEACHIMETRO, que se lo puede ver, muchas veces, escrito como "pHmetro". El electrodo de pH se basa en algo que ya conocemos: 2 soluciones de diferente concentración, una membrana selectiva y la ecuación de Nernst. En la figura siguiente aparece un esquema simplificado de este electrodo.



Si entre 1 y 2 hay una diferencia de concentración de H⁺ y si la membrana deja pasar sólo a los H⁺, aparecerá un flujo de H⁺ y una diferencia de potencial, llegándose a un equilibrio electroquímico en el que

$$\Delta V = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \ln \frac{[\text{H}^+]_1}{[\text{H}^+]_2} = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} 2,3 (\log [\text{H}^+]_1 - \log [\text{H}^+]_2)$$

El principal problema es conseguir una membrana que sea sólo permeable al H⁺, de modo que el Na⁺, el K⁺, y los otros iones de la solución a medir no interfieran y eso se logra con una membrana de VIDRIO, de características especiales. Nótese que la ΔV es función de la diferencia entre los logaritmos de las concentraciones de H⁺, y como:

$$\text{pH} = \frac{1}{[\text{H}^+]} = - \log [\text{H}^+] \text{ se puede escribir:}$$

$$V = \frac{R \cdot T}{z \cdot T} 2,3 (\text{pH}_2 - \text{pH}_1)$$

de donde resulta que el ΔV es una función lineal de la diferencia de pH entre las dos soluciones. Si la solución 1 mantiene su concentración de H⁺ constante, ΔV es función lineal del pH de la solución a medir. Estos electrodos de vidrio tienen una resistencia muy alta, de modo que los voltímetros a usar deben tener "alta impedancia de entrada", una característica especial que hace que no se pueda usar cualquier voltímetro. El peachímetro se puede calibrar con una o dos soluciones standard de pH conocido, de modo que se lea, en el instrumento, directamente pH y no volts. Técnicamente es posible reducir todo lo que es el electrodo de la figura a un solo tubo, formándose un **electrodo combinado**.

8.5 TODOS LOS SISTEMAS AMORTIGUADORES ACTUAN SIMULTANEAMENTE: PRINCIPIO ISOHIDRICO.

En los párrafos anteriores se ha hecho una descripción, **por separado**, de los principales sistemas amortiguadores fisiológicos. Esto, sin embargo, no debe llevarnos a pensar que cada uno actúa independientemente del otro. Supongamos que la sangre tiene, en un determinado momento, un pH de 7,2. El cociente base conjugada/ácido débil de TODOS los sistemas buffer será el correspondiente a ese pH (20/1 para el bicarbonato, 2/1 para el fosfato, etc).

De ese modo se puede escribir:

$$\begin{aligned} \text{pH} &= \text{pK}_1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \text{ PCO}_2} = \text{pK}_2 + \log \frac{[\text{Pr}^-]}{[\text{HPr}]} = \\ &= \text{pK}_3 + \log \frac{[\text{HbO}_2^-]}{[\text{HHb}]} = \text{pK}_4 + \log \frac{[\text{HPO}_4^-]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]} = \text{pK}_5 + \log \dots \end{aligned}$$

Este ajuste automático entre los cocientes B/A de cada uno de los amortiguadores de distinto pK se conoce como principio isohídrico y es lo que permite que la sangre actúe como MEZCLA amortiguadora, haciendo que el margen de trabajo o zona útil sea mayor si actuara un sólo amortiguador.

Adviértase que, en principio, bastará medir los parámetros de UN par amortiguador para conocer los elementos del otro. De todos los amortiguadores fisiológicos, el sistema $\text{HCO}_3^- / \text{H}_2\text{CO}_3$ es el más fácil de medir y es por ello que en la mayoría de los exámenes de laboratorio que exploran el equilibrio ácido-base, las conclusiones se sacan de medir la PCO_2 , el pH y, a veces, la TCO_2 .



FIN CAPITULO 8 PARTE 2. CONTINUA PARTE 3

**Manual de Fisiología y
Biofísica para Estudiantes de
Medicina R. Montoreano
Edición electrónica 2002**

Capítulo 8 PARTE 3/4

8.6 MANTENIMIENTO DEL BALANCE DE H⁺ A TRAVES DEL APARATO RESPIRATORIO Y RENAL

Los sistemas amortiguadores EVITAN que la producción de 13000 mmol/día de CO₂, como ácido volátil, y los 70 mmol/día, como ácidos fijos, determinen cambios importantes en la concentración de H⁺ en los líquidos corporales. De ese modo se asegurara el normal funcionamiento de los sistemas enzimáticos, la estabilidad de la estructura de las proteínas, la constancia de la velocidad de muchas reacciones, etc. Pero, AMORTIGUAR los cambios no significa asegurar un BALANCE: todo H⁺ que ingresa, en un día, debe salir. Veamos por dónde y cómo.

- **Papel del riñón:** Sería fácil decir que los ácidos volátiles salen por el pulmón y que los no-volátiles lo hacen por la orina. Si bien lo primero es cierto, para el riñón existe el problema de que el pH de la orina de un hombre, aun en las situaciones de mayor sobrecarga ácida, difícilmente baja de 4,5. En el otro extremo, frente a una sobrecarga alcalina, sólo llegará a 8. Analicemos, en un ejemplo, la excreción urinaria de H⁺:

- Ácidos no volátiles: 70 mmol/día
- pH urinario: 5,2
- Diuresis: 1,6 litros/día

La excreción de H⁺, como H⁺ libres, se calcula como:

$$\text{Excreción H}^+ : U_{\text{H}^+} \cdot V$$

La concentración urinaria de H⁺ (U_{H⁺}) es de:

$$[\text{H}^+] : 10^{-\text{pH}} = 10^{-5,2} = 6,31 \cdot 10^{-6} \text{ mol/L y}$$

$$U_{\text{H}^+} \cdot V = 6,31 \cdot 10^{-6} \text{ mol/L} \cdot 1,6 \text{ L/día} = 0,01 \text{ mmol/día}$$

Como un hombre que ingiere una dieta neutra elimina, por vía renal, 70 mmol de H⁺ al día, la conclusión de este cálculo debe ser que la

INDICE – Parte 3	Pág
8.6 MANTENIMIENTO DEL BALANCE DE H ⁺ A TRAVES DEL APARATO RESPIRATORIO Y RENAL	1
a) La recuperación del HCO ₃ ⁻ en el proximal	2
b) Los fosfatos en el fluido tubular y la orina	3
c) La secreción tubular de amoníaco	
8.7 LA CURVA BUFFER DE LA SANGRE Y LOS DESEQUILIBRIOS DEL SISTEMA ACIDO-BASE	6
- La curva buffer del sistema HCO ₃ ⁻ / 0,03 PCO ₂	7
La "BASE BUFFER", el "EXCESO DE BASE BUFFER" y el "DEFICIT DE BASE BUFFER"	10
- Clasificación de los desequilibrios acido-base	12
8.8 APLICACION PRACTICA DEL ESQUEMA DE DAVENPORT	14

eliminación de H^+ no se hace en forma libre sino **combinado** con algún sistema amortiguador. Ya que en la orina no hay, al menos en cantidades importantes, ni proteínas ni hemoglobina, nuestros candidatos lógicos, dentro de los amortiguadores fisiológicos, son el BICARBONATO y el FOSFATO. Ambas son moléculas que se filtran a nivel glomerular pero del 90 al 95% del bicarbonato filtrado se reabsorbe a nivel del túbulo proximal y su concentración en orina es casi nula. Esto hace que NO pueda ser considerado un buffer de la orina. Lo que tenemos que hacer, más bien, es entender cómo se recupera, a nivel tubular, el HCO_3^- que se filtró. Fosfatos sí hay en la orina y en buena cantidad. Sin embargo, sólo neutralizan 28 de los 70 mmol de H^+ que se excretan, por día, por esta vía. ¿Y el resto? Es amortiguado por una sustancia que es SECRETADA por los túbulos renales: el AMONIACO. Veamos todo esto con detalle:

a) La recuperación del HCO_3^- en el proximal

La oferta tubular o carga filtrada de HCO_3^- se calcula como:

FG: 120 mL/min; $P_{HCO_3^-}$: 24 mEq/L y, entonces

FG. $P_{HCO_3^-}$ = 0,12 L/ min . 24 mEq/L = 2,88 mEq/min= 4147 mEq/día

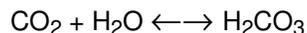
Esta es la cantidad que, en un día, debe pasar de la luz tubular a la sangre para que no aparezca HCO_3^- en la orina. En la **Fig. 8.16** están representados los mecanismos que se han propuesto para la reabsorción, a nivel del túbulo proximal, del bicarbonato filtrado. En A, y a través de la membrana apical, hay una secreción de H^+ que, al actuar sobre el HCO_3^- presente en el fluido tubular, determina un desplazamiento de la reacción, con aumento de la concentración de CO_2 . Este difunde hacia la célula, donde formará nuevamente HCO_3^- , que pasará a la sangre. Como la secreción de H^+ se hace al mismo tiempo que la reabsorción de Na^+ , se trataría de un INTERCAMBIO NEUTRO Na^+ / H^+ . En la Fig. 8.16b), la reabsorción de HCO_3^- se hace por el mismo mecanismo de generación de CO_2 , pero la salida de H^+ de la célula hacia la luz no se acompaña de una entrada de Na^+ a la célula, por lo que es un mecanismo de SECRECIÓN ELECTROGENICA DE H^+ .

En la luz tubular y en las células del epitelio tubular existe una apreciable concentración de ANHIDRASA CARBONICA (a.c.), la

LA REACCION ACIDA DE LA ORINA

En todos los exámenes de ORINA que se practican en los laboratorios de análisis clínicos se incluye lo que se conoce como “reacción” de la orina, que se obtiene viendo el color de un papel embebido en rojo de metilo y azul de bromotimol. Si el color vira al naranja la orina es ácida y si vira al azul es alcalina. Tener una orina ácida es lo habitual, pero también es ácida en muchas otras situaciones como las acidosis metabólica y respiratoria, El pH de la orina puede ser alcalino en las alcalosis y algunas infecciones urinarias, pero es normalmente alcalina en los vegetarianos. Por lo general el pH sigue el pH sanguíneo, salvo en la acidosis tubular donde una severa acidosis se acompaña de orinas alcalinas

enzima que aumenta considerablemente la velocidad de la reacción:



lo que determina que la hidratación y deshidratación del CO_2 se haga muy rápidamente. La ACETAZOLAMINA es un inhibidor de la anhidrasa carbónica, por lo que, al no catalizarse la reacción anterior, se acumula H_2CO_3 , el intercambio neutro Na^+ / H^+ se enlentece, lo que determina una disminución de la reabsorción de Na^+ . De esta manera, la acetozalamida actúa como **diurético**.

Como se ve, la reabsorción de bicarbonato no sólo es parte de un mecanismo destinado a mantener el balance de H^+ sino también el balance de Na^+ . Una vez que el HCO_3^- se encuentra en el interior celular hay, nuevamente, dos hipótesis para explicar su salida a través de la membrana basolateral (Fig. 8.17): sale por difusión, acompañado de K^+ (panel a) o sale usando un transportador, intercambiándose con Cl^- (panel b).

Si, como calculamos, se reabsorben por día más de 4000 mEq de HCO_3^- , eso significa, de acuerdo a los esquemas presentados, una secreción de una cantidad equivalente de H^+ , pero formando parte de la molécula de agua. El agua tubular es, a su vez, reabsorbida en su mayor parte y la que no, claro, formará la orina. ¿Quiere decir esto que los túbulos tienen que reabsorber, aparte de un porcentaje del agua filtrada en los glomérulos, el agua producida por la deshidratación del H_2CO_3 ? Si, pero su volumen es, en comparación, ínfimo.

Si:

$$1000 \text{ mmol H}_2\text{O} \text{ ————— } 18 \text{ cm}^3 \text{ H}_2\text{O}$$

$$4000 \text{ mmol H}_2\text{O} \text{ ————— } x = 72 \text{ cm}^3 \text{ de H}_2\text{O}$$

Como la reabsorción de agua en el túbulo proximal es de unos 112 litros al día, estos 72 mL prácticamente no cuentan.

b) Los fosfatos en el fluido tubular y la orina

La reabsorción de los H^+ secretados no es total, ya que una parte no se incorpora al agua sino que es tomado por el FOSFATO y el AMONIACO presente en el fluido tubular.

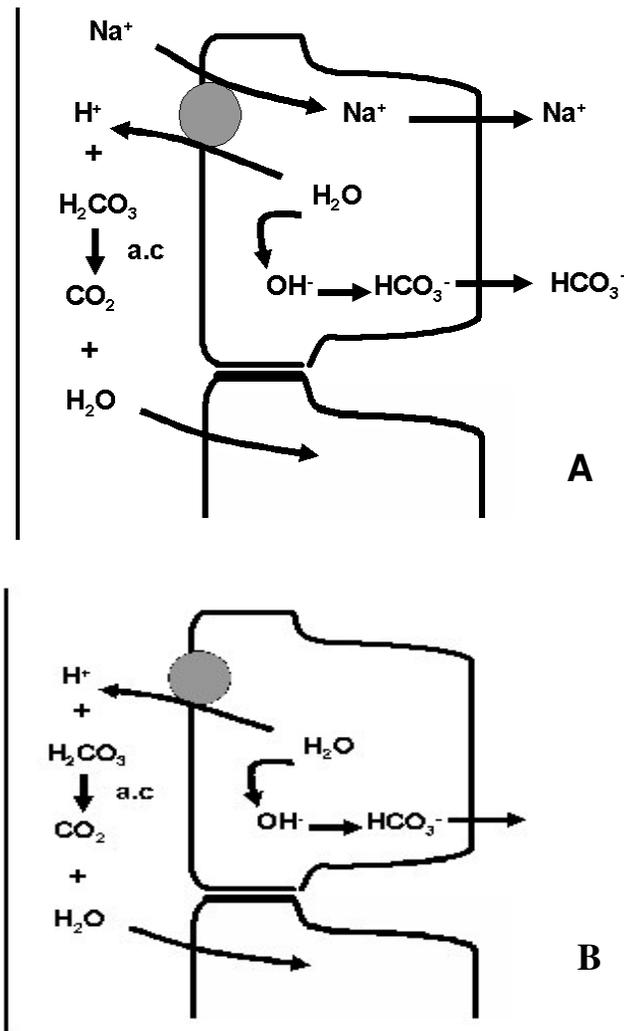


Fig. 8.16 MECANISMOS PROPUESTOS PARA EXPLICAR LA ABSORCIÓN DE BICARBONATO A) INTERCAMBIO NEUTRO Na^+ / H^+ ; B) SECRECIÓN ELECTROGENÉTICA DE H^+

En el plasma hay una concentración de **fosfato inorgánico**, no ligado a proteínas y por lo tanto filtrable a nivel glomerular, de alrededor de 1 mmol/L. La cantidad de fosfato que se excreta en la orina es de unos 30-40 mmol/día y depende, en un sujeto sano, de la reabsorción tubular. Al pH sanguíneo de 7,4 la relación entre las dos formas de fosfato es:

$$\frac{[\text{HPO}_4^=]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]} \approx 4$$

Al final del proximal, el pH del fluido tubular es un poco más bajo que el de la sangre (**Fig. 8.18**) por lo que la concentración de fosfato monobásico habrá aumentado y la de fosfato dibásico habrá disminuido. Por último, en la orina, con un pH de 4,5, el máximo de acidez alcanzable, el cociente será:

$$\frac{[\text{HPO}_4^=]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]} = 10^{\text{pH}-\text{pK}} = 10^{4,5-6,8} = 0,005$$

lo que indica que, a ese pH ácido, **todo** el fosfato de la orina se encuentra como H_2PO_4^-

La pregunta es: ¿cuál es la cantidad de H^+ que el fosfato de la orina es capaz de amortiguar? Se la puede medir a través de lo que se conoce como ACIDEZ TITULABLE (AT). Se toma una muestra de orina, se la mide el pH y se la va agregando OHNa hasta llevarla al pH sanguíneo. La cantidad de milimoles de OH^- que haya que agregar será igual a la cantidad de H^+ añadidos por los túbulos a la orina y que fueron amortiguados por el fosfato. La cifra que habitualmente se obtiene como acidez titulable es de uno 28 mmol/día.

Se pueden ver las cosas de esta manera: al pH sanguíneo (7,4) la relación de los fosfatos es 4 y al pH urinario (4,5) es de 0,005. La acidez titulable es, en última instancia, la cantidad de H^+ necesaria para llevar la relación $\text{HPO}_4^= / \text{H}_2\text{PO}_4^-$ de 4 a 0,005.

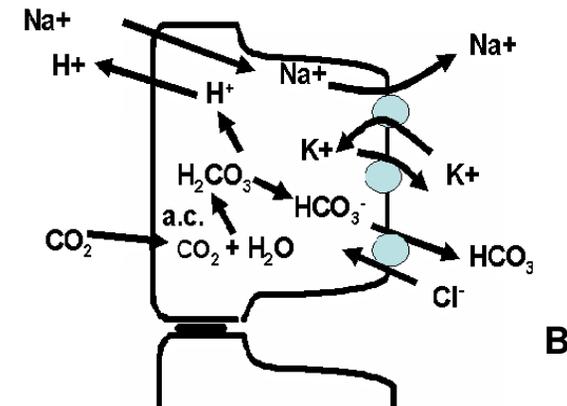
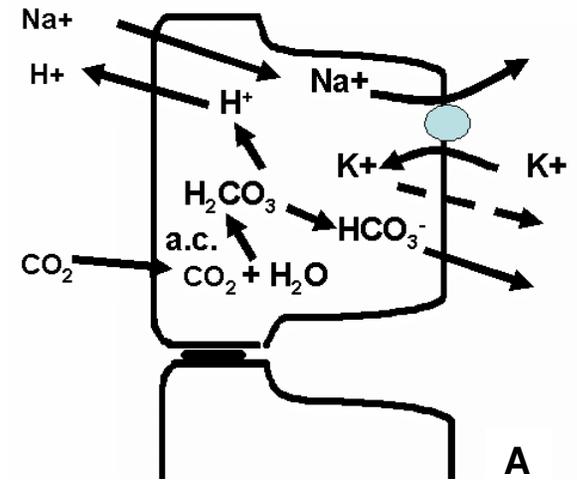


Fig. 8.17 MECANISMOS PROPUESTOS PARA EXPLICAR EL PASAJE DE HCO_3^- A TRAVES DE LA MEMBRANA LATERAL. A) POR DIFUSION; B) POR INTERCAMBIO CON Cl^-

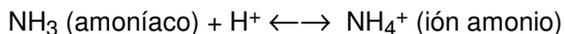
- Limitaciones del fosfato como amortiguador urinario

Al pH urinario de 4,5, todo el fosfato está como $H_2PO_4^-$ y el sistema $HPO_4^{2-} / H_2PO_4^-$ ya no puede actuar como amortiguador. ¿Que habría que hacer para que, pese a esta circunstancia, siguiera actuando? Pues disminuir la reabsorción tubular de fosfato, aumentando su concentración en la luz tubular, lo que provocaría un aumento de la excreción. Este es un recurso que aparece en situaciones de ACIDOSIS, pero tiene el inconveniente de expoliar al organismo de sus reservas de fosfatos, ubicadas preferentemente en el hueso.

c) La secreción tubular de amoniaco

Un hombre comiendo una dieta neutra, elimina, dijimos, por orina, unos 70 mmol/día de H^+ . Si el fosfato neutraliza 28 mmol/día, quedan por explicar por quién y cómo son neutralizados los restantes 42 mmoles de H^+ . De ellos se encarga en AMONIACO, una sustancia que está en muy baja concentración en plasma (Concentración habitual: de 0 a 60 $\mu g/100 mL$ - 0 a 35 $\mu mol/L$), pero que aparece en la orina en cantidades importantes. Por lo tanto, el amoniaco TIENE que haber sido no sólo secretado a nivel tubular, sino que también producido por las mismas células tubulares.

La síntesis de amoniaco se produce a nivel de prácticamente todas las células tubulares, pero su eficacia como un sistema que atrapa H^+ libres, los amortigua y los excreta en la orina es mayor en los segmentos tubulares donde el pH es más bajo. Esto sucede en los segmentos distales, en especial el túbulo distal y colector. La síntesis de amoniaco se realiza a partir de la glutamina y otros aminoácidos (Fig. 8. 19). Su reacción con el H^+ es:



El AMONIO tiene un protón más que el amoniaco, por lo que debe considerarse que actúa como ácido débil, y la ecuación de Henderson-Hasselbalch puede escribirse:

$$pH = pK + \frac{[NH_3]}{[NH_4^+]}$$

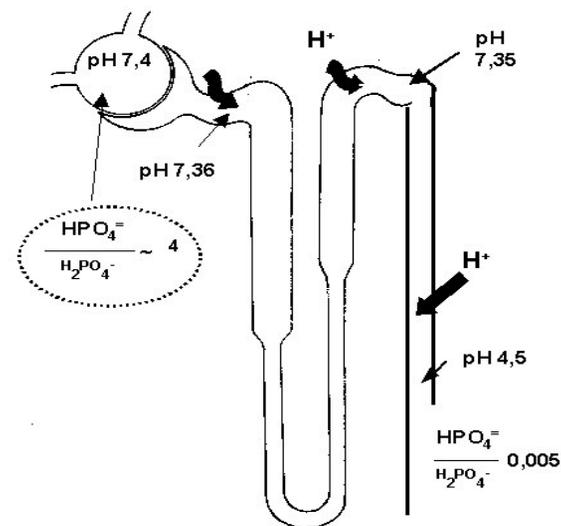


Fig. 8.18 CAMBIOS DEL pH Y LA RELACION $HPO_4^{2-} / H_2PO_4^-$ A LO LARGI DEL NEFRON

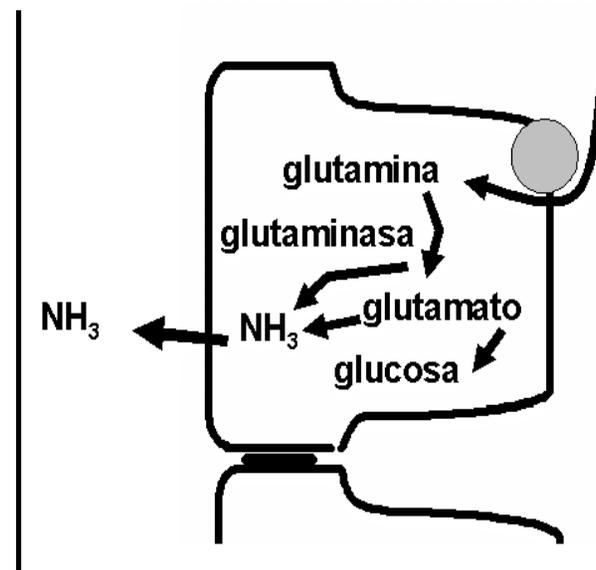


Fig. 8.19 PRODUCCION DE AMONIACO EN LAS CELULAS DEL TUBULO RENAL

El amoníaco es secretado (**Fig. 8.20**) y pasa a la luz tubular donde se encuentra con un medio más ácido, lo que determina que se forme ion amonio. La permeabilidad de la membrana apical para el NH_4^+ es mucho menor que para el NH_3 , por lo que el ion amonio formado queda **"atrapado"** en la luz tubular y se excretará en la orina, llevándose H^+ . La formación de NH_4^+ hace que la concentración de H^+ libres en la luz tubular disminuya, el gradiente de H^+ entre el interior celular y la luz tubular aumenta, lo que determina que se secrete más H^+ y, consecuentemente, más NH_3 .

- Eficacia del sistema $\text{NH}_3 / \text{NH}_4^+$

El pK de la reacción es 9,2, lo que lo haría, en orinas de pH bajos, un sistema amortiguador totalmente ineficaz. Sin embargo, el amoníaco tiene la enorme ventaja, frente a otros buffers, de ser SINTETIZADO en las propias células renales y que esta síntesis aumenta con los requerimientos. Así, si en las condiciones habituales se secretan 40 mmol/día de NH_3 , frente a sobrecargas ácidas pueden llegar a formarse hasta 500 mmol/día, lo que le permitirá amortiguar una cantidad mayor de ácido. La Fig. 8.21 resume las distintas formas en que los 70 mmol de H^+ que se excretan, por día, aparecen en la orina.

- Papel del aparato respiratorio. Su función ya ha sido explicada: actúa a través de la difusión de CO_2 desde la sangre a los alvéolos y de allí al aire espirado. En la Fig. 8.22 está representada la relación entre la PCO_2 arterial y la ventilación alveolar. Un ligero aumento de la PCO_2 determina un aumento importante de la ventilación, lo que hace que el pH sanguíneo cambie muy poco.

8.7 LA CURVA BUFFER DE LA SANGRE Y LOS DESEQUILIBRIOS DEL SISTEMA ACIDO-BASE

En los párrafos anteriores se ha mostrado el funcionamiento, como sistemas amortiguadores, del bicarbonato, la hemoglobina, las proteínas y los fosfatos y se ha señalado cómo el riñón y el pulmón participan en la regulación del balance de H^+ . Ahora, cualquier estudiante de medicina puede hacerse la siguiente pregunta: "Bueno, si yo veo un paciente y quiero conocer el estado de su balance de H^+ , ¿me basta medir el pH sanguíneo? La respuesta que el mismo se dará es que NO, ya que, por ejemplo, ante una sobrecarga ácida

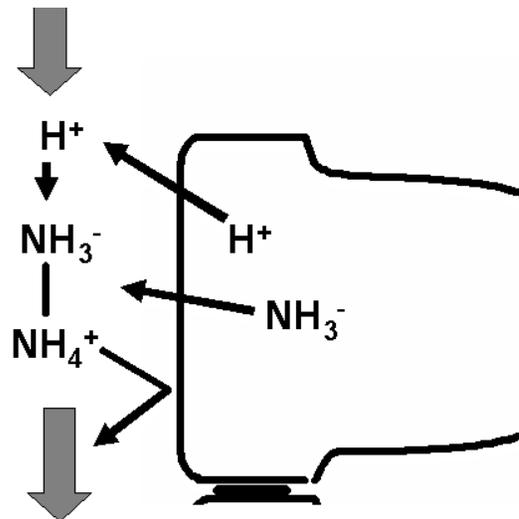
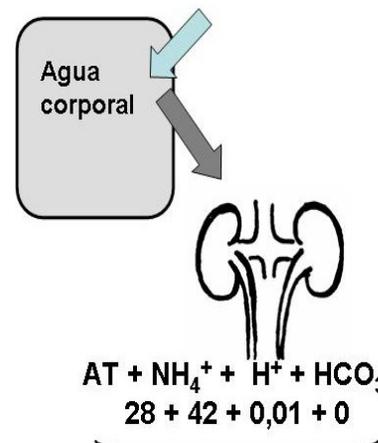


Fig. 8.20 "ATRAPAMIENTO DEL ION AMONIO EN LA LUZ TUBULAR"

H^+ de la dieta : 70 mmol/día



mmol/ día de H^+ excretados por la orina

Fig. 8.21 LOS H^+ DE LA DIETA SON EXCRETADOS POR VIA RENAL

moderada hay una hiperventilación, se "lava" el CO₂ y el pH sanguíneo puede no bajar o bajar muy poco. "Entonces - se dirá - ¿qué debo hacer... comenzar a medir la acidez titulable, la excreción de NH₄⁺, el pH sanguíneo, el HCO₃⁻, la Hb, la carbaminohemoglobina, la PCO₂, las proteínas y todos los elementos que pueden modificarse?" La respuesta es: POR SUERTE, NO.

De acuerdo al **principio isohídrico**, todos los sistemas buffer funcionan al mismo tiempo, de modo que será cuestión de elegir uno, el más importante y, si es posible, el más fácil de medir, y tratar de sacar conclusiones en base a él. Ambas condiciones las reúne el BICARBONATO y es por eso que en todos los laboratorios de análisis clínico lo único que se mide es, EN SANGRE ARTERIAL, el pH, la PCO₂ y, casi constantemente, la Hb. Veamos ahora qué se puede sacar de esos datos.

- La curva buffer del sistema HCO₃⁻ / 0,03 PCO₂

Volvamos a las curvas que vimos en la Fig. 8.10 y que repetimos aquí en la **Fig. 8.23** Allí están, EN UNA SOLUCIÓN QUE SOLO TIENE BICARBONATO Y AGUA, la concentración de HCO₃⁻ que corresponde a cada pH y a cada PCO₂, calculados a partir de la ecuación de Henderson-Hasselbalch. Tomemos, por ejemplo, el punto 1). Los valores son:

PCO₂: 40 mm Hg; pH: 7,4; [HCO₃⁻]: 24 mmol/L = 24 mEq/L

Veamos como estos datos son realmente fruto de la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{24}{0,03 \cdot 40} = 6,1 + \log \frac{24}{1,2} = 7,40$$

Si, lo son. Ahora, imaginemos que (Fig. 8. 23 b) hacemos entrar, a la solución, CO₂ hasta que la PCO₂ aumente hasta 80 mm Hg. La reacción

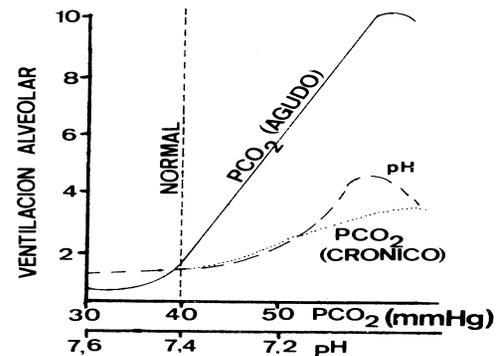


Fig. 8.22 EFECTOS DE UN AUMENTO DE LA PCO₂ ARTERIAL Y DISMINUCIÓN DEL pH SOBRE LA INTENSIDAD DE LA VENTILACIÓN ALVEOLAR (Redibujado de Guyton, AC::Tratado de Fisiología Médica, Interamericana, 6^a. Ed. 1984

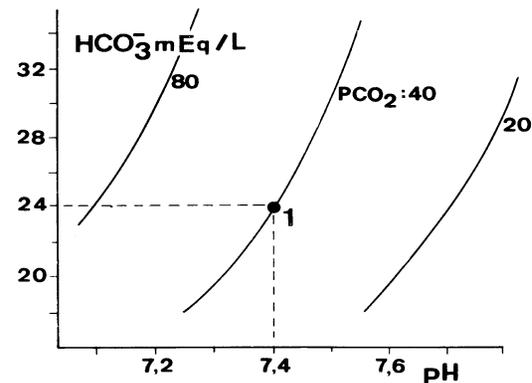


Fig .8.23 RELACION ENTRE EL pH Y LA CONCENTRACIÓN DE HCO₃⁻ EN UNA SOLUCIÓN DE NaHCO₃ 24 mmol/L , EQUILIBRADA CON PCO₂ DE 20, 40 y 80 mm Hg

procederá hacia la derecha y el CO_2 disuelto, representativo del H_2CO_3 , será de:

$$\text{CO}_2 \text{ disuelto} = 0,03 \cdot \text{PCO}_2 = 0,03 \cdot 80 = 2,4 \text{ mmol/L}$$

Eso quiere decir que el denominador de la ecuación anterior ha pasado de 1,2 a 2,4 mmol/L: ha AUMENTADO en 1,2 mmol/L. Como por cada molécula de H_2CO_3 se produce una de HCO_3^- , la ecuación puede ser reescrita:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{24 + 1,2}{2,4} = 7,12$$

Es el punto 2) de la Fig. 8. 23 b), ya que:

$$\text{PCO}_2 = 80 \text{ mm Hg}$$

$$\text{pH} = 7,12$$

$$[\text{HCO}_3^-] = 25,2 \text{ mEq/L}$$

Para el otro extremo, supongamos que REDUCIMOS la PCO_2 a 20 mm Hg. El CO_2 disuelto es de 0,6 mmol/L, el HCO_3^- habrá disminuido en 0,6 mmol/L y el pH se calculará como:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{24 - 0,6}{0,6} = 7,69$$

Es el punto 3) de la Fig 8. 23 b), ya que:

$$\text{PCO}_2 = 20 \text{ mm Hg}$$

$$\text{pH} = 7,69$$

$$[\text{HCO}_3^-] = 23,4 \text{ mmol/L}$$

Con esos datos se puede construir la línea 2-1-3 de la Fig. 8. 24 conocida como **línea buffer del bicarbonato**, que es totalmente similar a una curva de titulación.

¿POR QUE LA ACIDEZ TITULABLE MIDE EL FOSFATO DE LA ORINA, PERO NO EL ION AMONIO?

La **acidez titulable (AT)** es una manera sencilla de medir los H^+ que se excretan en la orina asociados a FOSFATO. Sin embargo, el fosfato no se mide directamente sino a través de la cantidad de OHNa que es necesario agregar para llevar el pH urinario, desde su valor, hasta 7,4. La pregunta es: ¿por qué este procedimiento no titula también el NH_4^+ , que es la forma ácida del NH_3 , del mismo modo que el H_2PO_4^- es la forma ácida del HPO_4^- ? PIENSE. La respuesta está al final del capítulo.

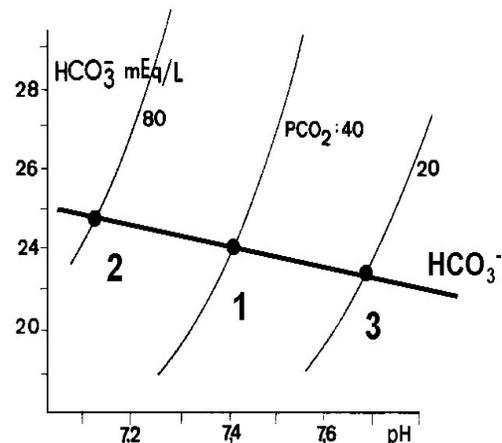


Fig. 8.24 CURVA DE TITULACIÓN DE UNA SOLUCION DE BICARBONATO. LA LINEA 2-1-3 ES LA LINEA BUFFER

¿Se puede hacer esta misma línea buffer pero, en vez de en una solución de bicarbonato, con SANGRE ENTERA? Si, pero ya no con la ecuación sino experimentalmente: MEDIMOS la PCO_2 , MEDIMOS el pH, CALCULAMOS el HCO_3^- y graficamos. Veamos, por ejemplo, una muestra de SANGRE con:

$PCO_2 = 40$ mm Hg; pH = 7,4

$[HCO_3^-]$ calculado: $0,03 \cdot PCO_2 \cdot 10^{pH-pK}$

$[HCO_3^-]$ calculado: $0,03 \cdot 40 \cdot 10^{7,4-6,1} = 24$ mmol/L

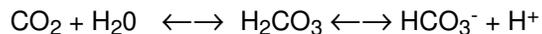
Hasta aquí, no hay diferencia con la solución de bicarbonato y es el punto 1 de la Fig. 8.24. Agreguemos, ahora, CO_2 a la SANGRE hasta llevar la PCO_2 a 80 mm Hg y hagamos de nuevo las medidas:

$PCO_2 : 80$ mm Hg ; pH : 7,2

$[HCO_3^-] = 0,03 \cdot PCO_2 \cdot 10^{pH-pK}$

$[HCO_3^-] = 0,03 \cdot 80 \cdot 10^{7,2-6,1} = 30,2$ mmol/L

Es el punto 2 de la Fig. 8.24: ¿Qué es lo primero que nos llama la atención? Que en una solución de HCO_3^- solo, la concentración de HCO_3^- sería de 25,2 mmol/L y no de 30,2 mmol/L. ¿Qué fue lo que ocurrió? Al producirse la reacción:



parte de los H^+ que se produjeron fueron tomados, amortiguados, por los OTROS sistemas buffer de la sangre, aquellos que NO SON BICARBONATO (Hb, proteínas, etc). Entonces, el pH cambia MENOS que lo que se podría esperar o, lo que es lo mismo, hay una $[HCO_3^-]$ que es MAYOR que lo se podría calcular para ese pH.

Repetiendo este procedimiento para otros valores de pH y PCO_2 , se puede trazar la **línea buffer de la sangre**, representada en la misma Fig. 8. 24.

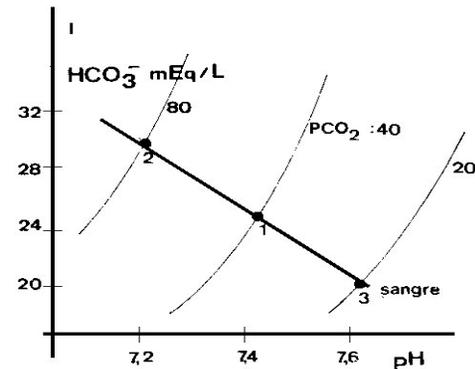


Fig. 8.25 CURVA DE TITULACION DE SANGRE ENTERA . LA PENDIENTE ES MAYOR QUE LA DEL HCO_3^- , INDICANDO UNA MAYOR CAPACIDAD BUFFER

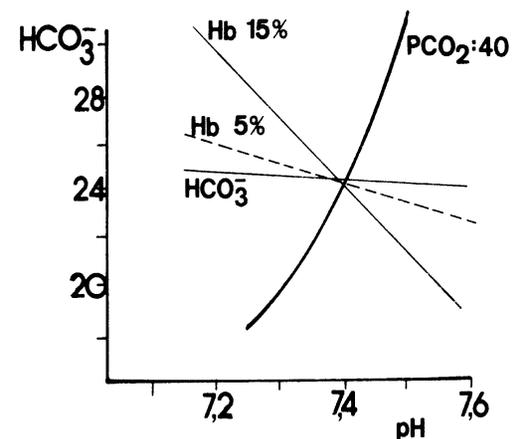


Fig. 8.26 CURVAS DE TITULACION DE MUESTRAS DE SANGRE ENTERA CON Hb NORMAL (15 %) Y MUY BAJA. NOTESE LA DIFERENCIA CON LA CURVA DE HCO_3^- QUE PODRIA REPRESENTAR LA DEL PLASMA SOLO

Como la hemoglobina es el buffer que sigue, en orden de importancia, en la sangre, al bicarbonato, su concentración ha de tener mucha importancia en la capacidad buffer de la sangre y por eso es conveniente medirla cuando se hacen determinaciones como las que hemos señalado. En la Fig. 8. 26 se muestran varias líneas buffer obtenidas con sangres de distinta concentración de Hb. Nótese que la curva en que la Hb es de 5 g/100 mL se aproxima mucho a la línea buffer del HCO_3^- solo.

- La "BASE BUFFER", el "EXCESO DE BASE BUFFER" y el "DEFICIT DE BASE BUFFER"

En la medida que el bicarbonato, la hemoglobina y las proteínas plasmáticas no actúan, como amortiguadores, cada uno por su cuenta, sino en conjunto, se puede definir un nuevo término, el de BASE BUFFER. Esta es:

$$[\text{BASE BUFFER}] = [\text{HCO}_3^-] + [\text{Pr}^-] + [\text{Hb}^-]$$

¿Cuál es el valor de la Base Buffer? Surge de la suma de las concentraciones de bicarbonato, proteínas plasmáticas y hemoglobina, expresadas en mEq/L.

La concentración habitual de proteínas plasmáticas es de 7 g %, que, de acuerdo a las consideraciones que hicimos en la Pag. 34 corresponde a una concentración de 17 mEq/L

La concentración habitual de hemoglobina en sangre es de 14-15 g %. Su peso molecular es de 64450 y, como vimos en la Pag. 338, en la molécula de Hb hay 4 grupos histidina capaces de unirse con los H^+ . De ese modo, se puede calcular:

$$64450 \text{ g/L} \dots\dots\dots 4000 \text{ mEq/L}$$

$$150 \text{ g/L} \dots\dots\dots x = 9,3 \text{ mEq/L}$$

Entonces, usando cifras redondas:

CAMBIOS EN LOS ELECTROLITOS PLASMATICOS ASOCIADOS A DESEQUILIBRIOS HIDROELECTROLITICOS

Por lo general, y como lo hicimos también en este libro, se suele considerar que los cambios en la concentración de Na^+ , K^+ y Cl^- en plasma se deben a alteraciones en el balance hidroelectrolítico, mientras que los cambios de pH y de HCO_3^- se debe a alteraciones en el balance ácido-base. Si bien esto, en general, es cierto, hay 2 situaciones que merecen discutirse: la brecha de los aniones y la salida y entrada del K^+ a las células en las acidosis.

La brecha de los aniones (anion gap) es, como ya indicamos en la Pág. 35, la diferencia entre el total de aniones medidos, con los métodos de rutina en los laboratorios, y el total de cationes. Se puede escribir:

$$A = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

El valor habitual o "normal" de A está entre 12 y 16 mEq/L, lo que indica que se MIDEN 12 a 16 MENOS miliequivalentes de aniones que de cationes. No es que se rompa el principio de electroneutralidad: simplemente hay aniones, como $\text{HPO}_4^{=}$, $\text{SO}_4^{=}$, etc. que no se incluyeron en la determinación. Un aumento de A se suele deber a la entrada a la sangre de una cierta cantidad de H^+ acompañado de un anión que NO sea cloruro ni HCO_3^- y eso se ve, por ejemplo, en la acidosis diabética, una acidosis metabólica típica.

La acidosis es un aumento de la concentración de H^+ , pero no sólo en sangre sino también en el medio INTRACELULAR. Al aumentar la $[\text{H}^+]$ allí y para mantener la electroneutralidad, el K^+ tiende a salir. El K^+ sale al extracelular y es excretado por la orina, de modo que su concentración extracelular permanece constante. Pero, atención, hubo una pérdida en la MASA corporal de K^+ . Ahora, imaginemos que el paciente se recupera de su acidosis, el pH sanguíneo vuelve a 7,40: los H^+ intracelulares saldrán y serán reemplazados por K^+ . Como hay una masa de K^+ disminuida, el paciente puede desarrollar una HIPOKALEMIA severa. Como la concentración de K^+ extracelular es fundamental para la contracción muscular puede haber un déficit motor serio, que, si involucra a los músculos respiratorios, puede poner en peligro la vida del paciente.

Conclusión: HAY QUE MEDIR LOS ELECTROLITOS EN UN PACIENTE EN ACIDOSIS.

$$[\text{BASE BUFFER}] = 24 \text{ mEq} + 17 \text{ mEq} + 9 \text{ mEq} / 1 \text{ L} = 50 \text{ mEq} / \text{L}$$

Como señalamos, parte de los H^+ liberados por la disociación del H_2CO_3 es tomado por los OTROS sistemas buffer, la Hb^- y Pr^- . Al hacerlo, la concentración de HCO_3^- será mayor, pero, hay que entenderlo, la concentración de la base conjugada de los otros disminuirá en la misma cantidad. Si llamamos **[Buff]** a la concentración de la **base conjugada** de los sistemas amortiguadores que NO SON HCO_3^- , podemos escribir:

$$[\text{BASE BUFFER}] = [\text{HCO}_3^-] + [\text{Buff}^-]$$

En condiciones fisiológicas, la concentración de base buffer se puede considerar constante, por lo que hay que pensar que cuando aumenta la $[\text{HCO}_3^-]$, la $[\text{Buff}^-]$ debe disminuir y viceversa. Eso se ve en la **Fig. 8. 27**. Allí se ha representado, con barras, la **base buffer** y, sobre ella está dibujada la **línea buffer de la sangre**. La parte inferior de las barras representa la $[\text{HCO}_3^-]$ y la parte superior la $[\text{Buff}^-]$. Se puede observar que, por ejemplo, a pH 7,3, hay 30 mEq/L de HCO_3^- y 20 mEq/L de Buff^- , mientras que a pH 7,7 hay 15 mEq/L de HCO_3^- y 35 mEq/L de Buff^- . El aumento de uno con la disminución simultánea del otro se podrá observar siempre que "caminemos" sobre la línea buffer de la sangre.

Supongamos ahora que, por alguna razón y por cualquier mecanismo PATOLÓGICO, se ha agregado HCO_3^- a la sangre. La Base Buffer ya no es de 50 mEq/L y, si vamos al gráfico, veremos que nos hemos salido de la línea buffer de la sangre y diremos que hay un **EXCESO DE BASE BUFFER (EBB)**. Supongamos ahora que, también por cualquier razón, se ha perdido HCO_3^- . Estamos, por ejemplo, en el punto b). Estamos fuera de la línea buffer de la sangre y diremos que hay un **DEFICIT DE BASE BUFFER (DBB)** (también se puede decir que hay un "exceso de base buffer negativo". Este concepto de exceso y déficit de base buffer será particularmente útil para tratar las alteraciones del equilibrio ácido-base. Un DBB de 15 mEq/L, por ejemplo, quiere decir que faltan 15 mEq de HCO_3^- por cada litro de líquido extracelular y eso será lo, que, por lo menos, habrá que inyectar como solución de NaHCO_3 .

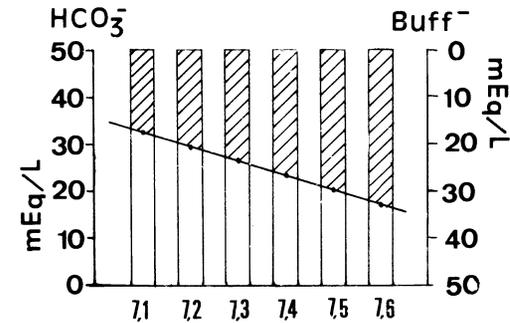


Fig 8.27 LA CONCENTRACIÓN DE BASE BUFFER SE PUEDE CONSIDERA CONSTANTE E IGUAL A 50 mEq/L. SI EL CAMBIO DE pH SE HACE SOBRE LA LINEA BUFFER, AL AUMENTAR EL BICARBONATO DISMINUYE LA CONCENTRACIÓN DE LOS OTROS SISTEMAS AMORTIGUADORES

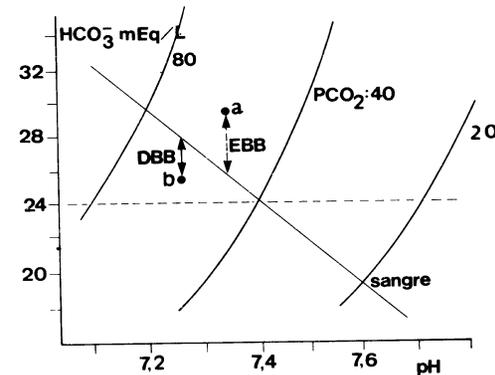


Fig. 8.28 LA CURVA DE TITULACION DE LA SANGRE ENTERA PARA MOSTRAR EL CONCEPTO DE BASE BUFFER. EN EL PUNTO a HAY UN EXCESO DE BASE BUFFER (EBB) DE APROXIMADAMENTE 3 MILIMOLES/LITRO Y EN EL PUNTO b) HAY UN DÉFICIT DE BASE BUFFER (DBB) DE APROXIMADAMENTE 2 MILI MOLES POR LITRO
- Clasificación de los desequilibrios ácido-base

Para CLASIFICAR los desordenes ácido-base a que puede estar expuesto un hombre, se suele simplificar las cosas, diciendo que, en la ecuación de Henderson-Hasselbalch, el término $[\text{HCO}_3^-]$ depende de factores metabólicos o renales, mientras que el término $[\text{H}_2\text{CO}_3]$, o su equivalente, $0,03 \cdot \text{PCO}_2$, depende del factor respiratorio. Entonces:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-] \text{ (riñón o metabolismo)}}{0,03 \cdot \text{PCO}_2 \text{ (pulmón)}}$$

Dentro de esta simplificación, se acepta que si la alteración primaria es pulmonar, será el riñón el encargado de intentar compensar la alteración del pH y, inversamente, si la alteración primaria es renal o metabólica, la compensación será pulmonar. Estos efectos compensatorios pueden hacer que haya, por ejemplo, un aumento de la PCO_2 que **tienda** a disminuir el pH, pero que al perdese HCO_3^- por el riñón, el pH quede en 7,4 o próximo a él. Será lo que se llama una ACIDOSIS COMPENSADA. ¿Cómo, se puede preguntar, una acidosis con pH 7,4? Se ha intentado hacer una diferenciación, llamando ACIDEMIA y ALCALEMIA a las situaciones que cursan con pH por debajo de 7,35 o por encima de 7,45, reservando el nombre de acidosis y alcalosis a las situaciones que **pueden** llevar a la acidemia y alcalemia. Sin embargo, esta nomenclatura no es habitualmente usada y se sigue diciendo:

1) **ACIDOSIS**: es toda condición en la que el pH sanguíneo **tiende** a ser menor de 7,35.

a) **Acidosis respiratoria**: hay acidosis por aumento de la PCO_2 . Está asociada una hipoventilación alveolar de cualquier causa: depresión del centro respiratorio, obstrucción de la vía aérea, falla en la expansión torácica, etc. Como mecanismo compensatorio, el riñón reabsorberá más HCO_3^- , por lo que hay exceso de base buffer.

b) Acidosis metabólica: hay acidosis por disminución de la concentración de HCO_3^- . Puede estar asociada a una pérdida directa de bicarbonato por vía renal, como en las insuficiencias renales y las tubulopatías, o por vía intestinal, como en las diarreas. También puede ocurrir por ganancia de ácidos, como en la acidosis diabética.

LA LINEA BUFFER DE LA SANGRE REPRESENTA LA CAPACIDAD BUFFER DE LOS "OTROS" AMORTIGUADORES, LOS QUE NO SON BICARBONATO.

Para entender y aceptar esta frase, hay que comprender que la llamada LINEA BUFFER de cualquier sistema amortiguador es la parte central, la parte recta, de la curva de titulación que vimos en la Fig. 8.4 b) Allí, dijimos, la pendiente nos indica la capacidad buffer: cuántos moles de H^+ hay que agregar para lograr un cierto cambio en el pH. ¿Cómo se hizo, entonces, esa curva? Agregando HCl o OHNa a una solución. ¿Qué se hizo aquí, con la sangre? Se agregó o se quitó CO_2 , que es lo mismo, y tal es así que esta línea también podría haberse hecho con HCl diluido. Ahora si se compara (Fig. 7.26) la pendiente de la línea buffer del $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ con la de la sangre, se ve que la capacidad buffer del bicarbonato es muy baja. Conclusión: la sangre debe su capacidad buffer a los "otros" amortiguadores. ¿Y el $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$? Ya lo dijimos ————: sirve llevarse el CO_2 a los pulmones y expulsarlo, lo que es vital para el equilibrio ácido-base.



En ese caso, se pierde HCO_3^- por riñón al no poderse recuperar, a nivel tubular, todo el HCO_3^- que se usa para amortiguar los H^+ en exceso. El mecanismo compensatorio inicial es de hiperventilar, con lo que la PCO_2 tendería a disminuir. La pérdida de HCO_3^- lleva a un déficit de base buffer.

2) ALCALOSIS: es toda condición en la que el pH sanguíneo **tiende** a ser mayor de 7,45.

a) Alcalosis respiratoria hay alcalosis por disminución de la PCO_2 .

Está asociada a una hiperventilación alveolar. Es frecuente encontrarlo en los cuadros de ansiedad (hiperventilación histérica) y es un fenómeno acompañante de la intoxicación por aspirina, donde hay una estimulación del centro respiratorio. Como mecanismo compensatorio hay un aumento de la excreción renal de HCO_3^- , por disminución de su reabsorción tubular y de la recuperación de HCO_3^- por disminución de la acidez titulable y de la secreción de NH_4^+ . Suele haber déficit de base buffer.

b) Alcalosis metabólica: hay alcalosis por aumento de la concentración de HCO_3^- . Está asociada a una ganancia directa de HCO_3^- , como en los personas que toman bicarbonato de sodio para la acidez gástrica, o a una pérdida de H^+ , como en el caso de una obstrucción pilórica, en la que se pierde contenido gástrico. Como en el proceso de secreción de HCl por las células del estómago hay un pasaje de HCO_3^- de las células a la luz, al perderse el líquido segregado, hay una ganancia neta de HCO_3^- . Como mecanismo compensatorio hay una hipoventilación, que tendería a aumentar la PCO_2 . Hay exceso de base buffer.

EN ESTE MOMENTO USTED DEBE
PODER RESOLVER EL PROBLEMA 4
QUE SE ENCUENTRA AL FINAL DEL
CAPITULO

En resumen

	pH	PCO ₂	[HCO ₃ ⁻]	BASE BUFFER
ACIDOSIS RESPIRATORIA		↓	↑	↑ Exceso
ACIDOSIS METABOLICA		↓	↓	↓ Déficit
ALCALOSIS RESPIRATORIA		↑	↓	↓ Déficit
ALCALOSIS METABOLICA		↑	↑	↑ Exceso

En este cuadro están incluidos los eventos primarios y los mecanismos compensatorios, de modo que encontrar en cada caso, exactamente lo que se señala, dependerá de la intensidad del problema inicial, de la capacidad de respuesta del mecanismo compensatorio, de la duración del cuadro patológico., etc. Del mismo modo, las flechas hacia arriba y hacia abajo en la columna de pH pueden indicar un cambio real (acidosis o alcalosis no-compensada) o la tendencia del cambio. Esta es, como toda clasificación, una guía, pero no una regla estricta e invariable

APLICACION PRACTICA DEL ESQUEMA DE DAVENPORT

Una manera didáctica de analizar los desequilibrios ácido-base de un paciente es utilizar el esquema de Davenport de la siguiente manera:

1) Ubicar en el esquema (Fig.8.29) el punto que corresponde a las variables PCO₂, pH y Bicarbonato. Para un sujeto sano será pH: 7,4 pCO₂ ; 40 mm Hg HCO₃⁻ : 24 mmol/L y lo ubicaremos en el punto 1 de la figura

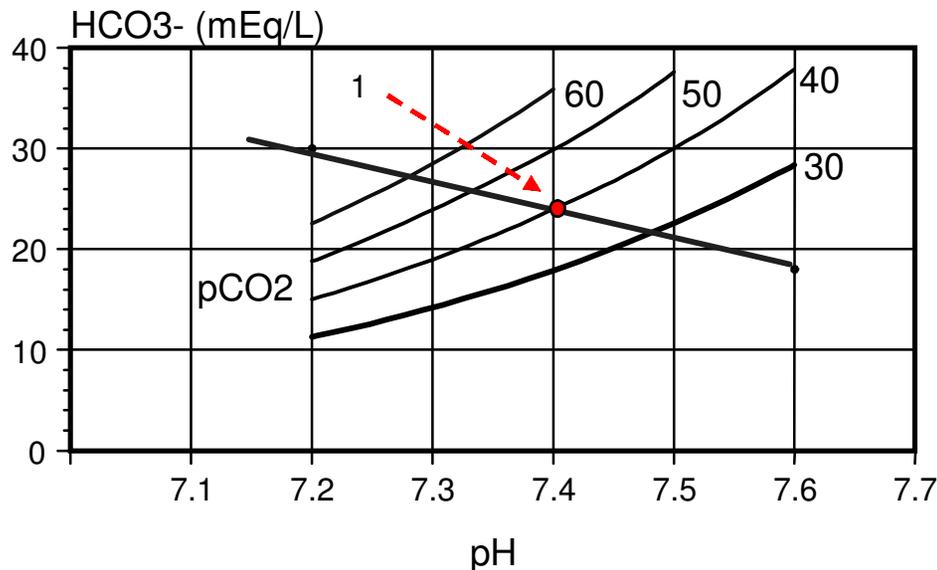


Fig. 8.29

2) Supongamos ahora que ha tenido una insuficiencia respiratoria y su pCO_2 ha aumentado. Nos moveremos, por ejemplo hasta la isóbara 50: hemos “caminado” sobre la línea buffer hasta llegar al nuevo punto 2. ¿Que vemos allí? Que el pH bajo a 7,32 y el HCO_3^- subió a 26 mEq/L. Estamos en punto “7,32 – 50 – 26” (punto 2 en la Fig. 8.30) . Es una **acidosis respiratoria**

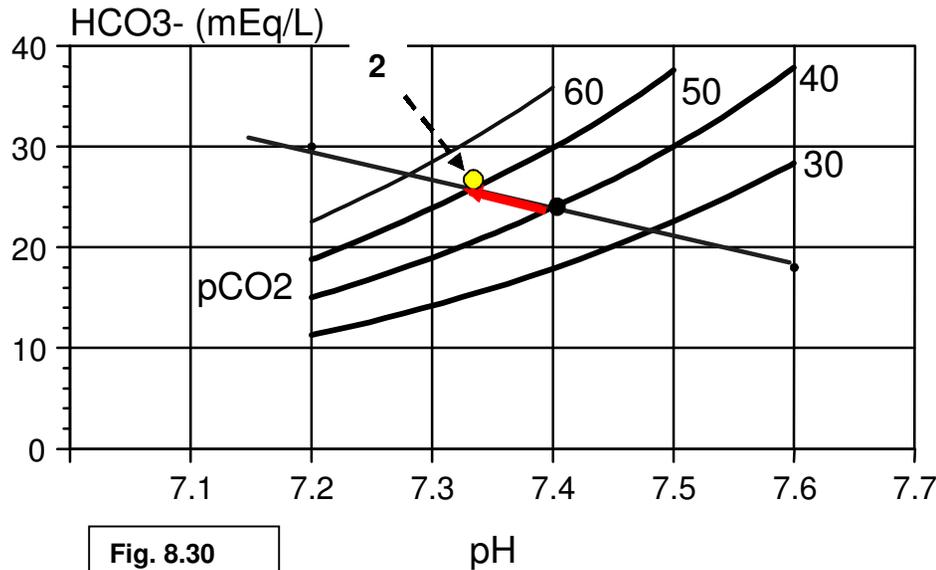


Fig. 8.30

3) Para compensar un desbalance del equilibrio ácido - base se podrían poner en juego, como hemos visto, mecanismos respiratorios o renales. Si la causa de la insuficiencia respiratoria cesa, la PCO_2 vuelve a su isobara 40, el pH a 7,4 y el HCO_3^- a 24. Si la causa respiratoria persiste, será el mecanismo renal el que **tratará** de volver el pH de la sangre a su pH normal de 7,4. El único camino posible será subir por la isobara 50 hasta cerca de 7,4, como se ve en la Fig. 8.31. Tenemos un nuevo punto 7,38 – 50 – 28. El mecanismo renal de compensación será ganar bases, en especial bicarbonato y se considerará una **acidosis respiratoria parcialmente compensada** ¿Por qué parcialmente compensada? Por que el pH no llegó 7,4.

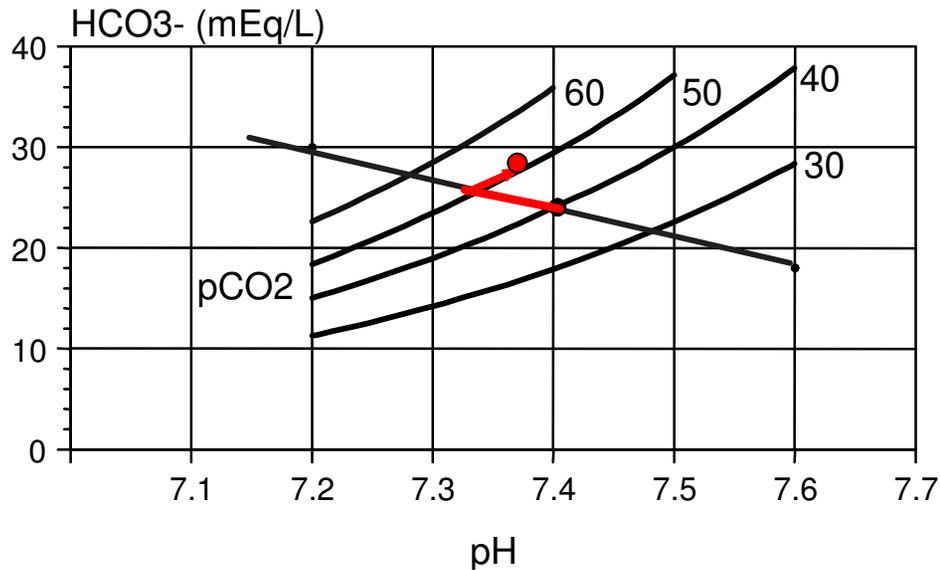


Fig. 8.30

Podemos hacer ahora el razonamiento inverso: al hospital llega un paciente en plena crisis asmática. Sus gases en sangre muestran

pH: 7,38 -- PCO₂ 50 – HCO₃⁻ 28

¿Cómo llegó allí? 1: acumuló CO₂, 2) acidificó su sangre pasando de la isobara 40 a la 50; 3) comenzó a ganar bases por orina ;4) su bicarbonato en sangre aumentó; 5) su pH subió.

¿Que más podemos decir?. Que por la compensación renal tiene ahora un exceso de DBB

Veamos otro ejemplo: **UN PACIENTE DIABÉTICO** llega al hospital y sus gases en sangre muestran

pH	HCO ₃ ⁻	pCO ₂
7,30	15	30

Nuevamente usamos el esquema y marcamos **el punto 1** con los valores de arriba

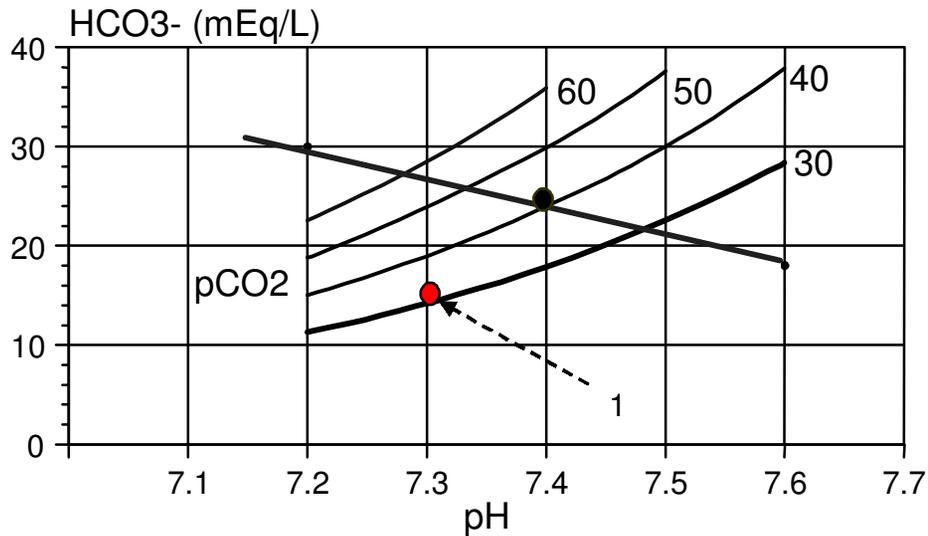


Fig. 8.31

Ahora nos preguntamos cómo, por qué camino llegó allí. Imaginemos que arrancó del punto de normalidad 7,4 – 40 – 24. Como sabemos un diabético no tratado (o mal tratado) tiene una producción excesiva de ácido β -hidroxibutírico y ácido acetoacético, por lo que puede hacer una acidosis metabólica. ¿Qué pasó con este paciente? Imaginemos que “camino” por la isobara 40 (no tiene por qué, inicialmente, cambiar la PCO₂) hacia el lado ácido. En un momento dado comienza la compensación respiratoria que trata de llevar el pH de nuevo a 7,4, pero solo llega a 7,30.. Para ello “camina” sobre una línea buffer (punteada en la figura 8.32) hasta 7,3. Es una **acidosis metabólica parcialmente compensada**. El mecanismo respiratorio de compensación es la hiperventilación, con lo que baja la PCO₂. ¿Qué más podemos decir? Que hay un **déficit de base buffer**. Compare este resultado con el “Resumen” que se vio en páginas anteriores.

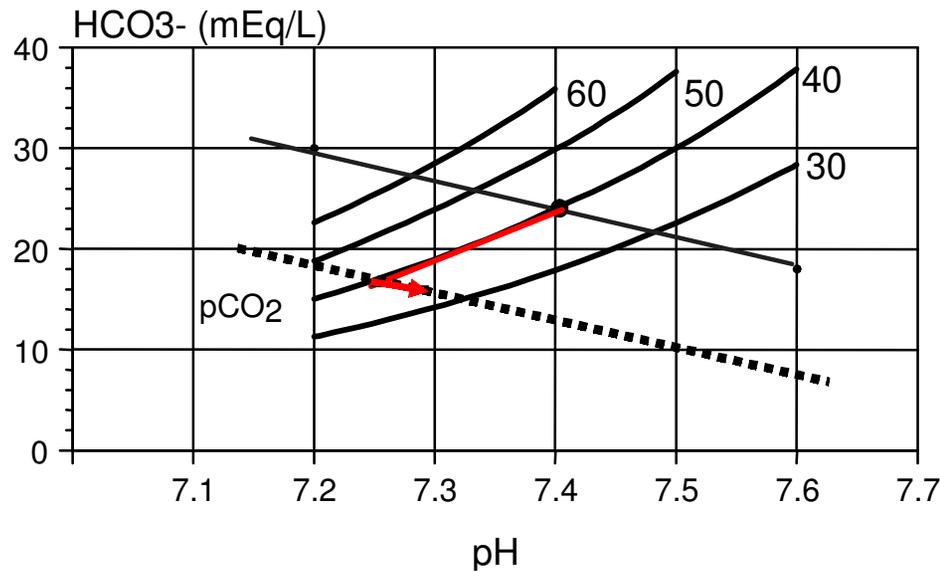


Fig. 8.32

Hay que entender que esta evolución por pasos es sólo una manera didáctica de mostrar la evolución de los elementos del equilibrio ácido-base ya que en realidad la compensación empieza en el mismo momento que ocurre el desbalance. Se llegará al mismo punto final, pero por un camino curvilíneo

FIN CAPITULO 8 PARTE 3. CONTINUA PARTE 4

Manual de Fisiología y Biofísica
para Estudiantes de Medicina

R. Montoreano – Edición electrónica 2002

Capítulo 6

PARTE 4/4

PROBLEMAS Y PREGUNTAS

♣ *Para resolver estos problemas usted necesitará las fórmulas que se encuentran la última página*

PROBLEMA 1

En un laboratorio se prepara una solución que contiene:

NaHCO₃⁻.....0,21 g

agua destc.s.p. 100 mL

Como el peso molecular del bicarbonato de sodio es de 84 g/mol, la solución tendrá una concentración de:

a) mmol/L de NaHCO₃⁻

una vez preparada, se le mide el pH y se agrega HCl hasta que éste sea de 7,4. En ese momento, la relación entre base conjugada (B) y el ácido débil (A) será:

b) B/A

la concentración de B (HCO₃⁻) será:

c) [HCO₃⁻] mEq/L

INDICE – Parte 4	Pág
PROBLEMAS Y PREGUNTAS	1
- PROBLEMA 1	1
- PROBLEMA 2	2
- PROBLEMA 3	2
- PROBLEMA 4	3
PRUEBA DE AUTOEVALUACION	4
RESPUESTAS	10
FORMULAS USADAS	12

PROBLEMA 2

Un estudiante desea saber la $[HCO_3^-]$ de dos muestras de sangre que tienen los siguientes valores:

	Muestra 1	Muestra 2
pH	7,35	7,52
pCO₂	60 mm Hg	37 mm Hg

Para ello recurre a las curvas de la Fig. 8.10, donde encuentra que:

- a) Muestra 1: $[HCO_3^-]$ mmol/L
- b) Muestra 2 : $[HCO_3^-]$ mmol/L

Como encuentra que leer las curvas es muy impreciso, decide calcular la $[HCO_3^-]$ y encuentra:

- a) Muestra 1: $[HCO_3^-]$ mmol/L
- b) Muestra 2 : $[HCO_3^-]$ mmol/L

PROBLEMA 3

A continuación se señalan los pH y PCO₂ de 4 muestras de sangre. Utilizando la Fig. 8.28 indique si hay un exceso de base buffer (EBB) o un déficit de base buffer (DBB)

- 1) pH: 7,30; PCO₂ : 70 mm Hg; Base buffer
- 2) pH: 7,20; PCO₂: 50 mm Hg; Base buffer:.....
- 3) pH: 7,60; PCO₂: 25 mm Hg; Base buffer:.....
- 4) pH: 7,40; PCO₂: 30 mm Hg; Base buffer:

PROBLEMA 4

Al hospital ingresa un niño con el diagnóstico de **acidosis tubular renal**, una enfermedad renal congénita en la que, por un defecto tubular, se excreta bicarbonato por la orina. Al mismo tiempo ingresa otro niño con una **diabetes grave**. A los dos se le extrae sangre arterial que se envía al laboratorio para el estudio de electrolitos y equilibrio ácido-base. Los resultados son:

	Muestra NL	Muestra RJ
pH	7,32	7,34
PCO₂	36 mm Hg	38 mm Hg
Na⁺	137 mEq/L	142 mEq/L
K⁺	2,5 mEq/L	4,7 mEq/L
Cl⁻	107 mEq/L	92 mEq/L

Con estos datos se calcula (complete los cuadros en blanco y subraye lo que corresponde)

	Muestra NL	Muestra RJ
[HCO₃⁻]		
Base Buffer	exceso-defecto	exceso-defecto
Brecha de los aniones	mEq/L	mEq/L

Por estos resultados se puede concluir que:

a) Ambos pacientes tienen acidosis respiratoria - acidosis metabólica (subraye lo que corresponde) ya que

b) La muestra NL corresponde al paciente con acidosis tubular renal - acidosis diabética (subraye lo que corresponde) ya que

c) La muestra RJ corresponde al paciente con acidosis tubular renal - acidosis diabética (subraye lo que corresponde) ya que

PRUEBA DE AUTOEVALUACION

1) Se prepara una solución de Na₂HP₄ de 3 mmol/L y se la lleva a pH 7,8. Luego se burbujea la solución con una mezcla gaseosa de O₂ 95% y CO₂ 5% (carbógeno). Como consecuencia de esto ocurrirá (señale la línea con todas las opciones correctas)

	pH	[H ₂ PO ₄ ⁻]	[HPO ₄ ⁼]
a)	↓	↓	↑
b)	=	↑	↓
c)	↑	↓	↑
d)	↓	↑	↓
e)	↓	=	=

2) Hay varias maneras de calcular la $[\text{HCO}_3^-]$ Señale la línea en que todas las opciones son correctas.

a)	$[\text{HCO}_3^-] = 0,03 \cdot \text{PCO}_2$ $[\text{HCO}_3^-] = 10^{\text{pH} - \text{pK}}$
b)	$[\text{HCO}_3^-] = \text{CO}_2 \text{ disuelto} - \text{TCO}_2$ $[\text{HCO}_3^-] = \text{CO}_2 \text{ disuelto} - (\text{pH} - \text{pK})$
c)	$[\text{HCO}_3^-] = \text{PCO}_2 \cdot 10^{\text{pH} - \text{pK}}$ $[\text{HCO}_3^-] = \text{TCO}_2 - 0,03 \text{ PCO}_2$
d)	$[\text{HCO}_3^-] = \text{TCO}_2 - 0,03 \cdot \text{PCO}_2$ $[\text{HCO}_3^-] = 0,03 \cdot \text{PCO}_2 \cdot 10^{\text{pH} - \text{pK}}$
e)	$[\text{HCO}_3^-] = \text{TCO}_2 \cdot 10^{\text{pH} - \text{pK}}$ $[\text{HCO}_3^-] = 10^{\text{PCO}_2 - \text{pH}}$

3) Para demostrar el cambio de afinidad de la hemoglobina por el H^+ al perder su O_2 se puede decir (señale LAS opciones correctas - **son más de una!**)

- a) Al pasar de HbO_2 a Hb se pueden agregar 0,7 mmol de H^+ por cada mmol de Hb sin que el pH cambie.
- b) Al pasar de HbO_2 a Hb el pH de la sangre pasa de 7,40 a 7,68.
- c) Al pasar de Hb a HbO_2 se debe agregar 0,7 mmol de H^+ por cada mmol de Hb para que el pH se mantenga en 7,40.
- d) Al pasar de HbO_2 a Hb debe agregarse 0,7 mmol de H^+ por cada mmol de Hb para que el pH se mantenga en 7,40.
- e) Al pasar de Hb a HbO_2 el pH espontáneo de la sangre pasa de 7,40 a 7,68.

4) Una persona sana tiene una FG de 120 mL/min y una concentración de HCO_3^- en plasma de 24 mmol/L. En orina no se encuentra bicarbonato, por lo que se calcula que se ha secretado, a nivel tubular, una cantidad de H^+ igual a (señale la correcta)

- a) 2,48 mmol/día
- b) 24 mmol/día
- c) 42 mmol/día
- d) 4050 mmol/día
- e) 4147 mmol/día

5) La acetazolamida actúa como diurético al (señale **las** correctas - hay más de una)

- a) Aumentar la secreción de H^+
- b) Disminuir la formación de HCO_3^- intracelular
- c) Inhibir la formación de CO_2 en la luz tubular.
- d) Inhibir el antitransporte $H^+ - Na^+$
- e) Inhibir el antitransporte $Cl^- - HCO_3^-$

6) En un asmático, con hipoventilación alveolar moderada, es posible encontrar (N; normal) (en las siguientes preguntas, utilice el diagrama de Davenport para averiguar cual fue el desequilibrio inicial y su posible compensación)

	pH sanguíneo	PCO ₂	Reabsorción renal HCO ₃ ⁻	Base buffer
a)	↓	↑	↓	EBB
b)	↑	↑	↓	N
c)	↑	↓	↑	DBB
d)	N ó ↓	↑	↑	EBB
e)	N • • ↓	↑	↑	N

7) En una diarrea severa por rotavirus, lo más probable que ocurra es (señala la correcta)

	pH sanguíneo	PCO ₂	Reabsorción renal HCO ₃ ⁻	Base buffer
a)	↑	↓	↑	EBB
b)	↓	↓	↑	N
c)	↓	↓	↑	DBB
d)	N ó ↓	↑	↓	EBB
e)	N ó ↑	↓	↑	N

8) En una estenosis pilórica hay una gran dificultad para el vaciado estomacal y vómitos repetidos. Se produce, en consecuencia una (señale la correcta)

- a) Alcalosis metabólica por pérdida de Cl^-
- b) Alcalosis metabólica por aumento de la secreción de H^+ .
- c) Alcalosis metabólica por ganancia neta de HCO_3^-
- d) Acidosis metabólica por aumento de la secreción de H^+ .
- e) Acidosis metabólica por pérdida de HCO_3^-

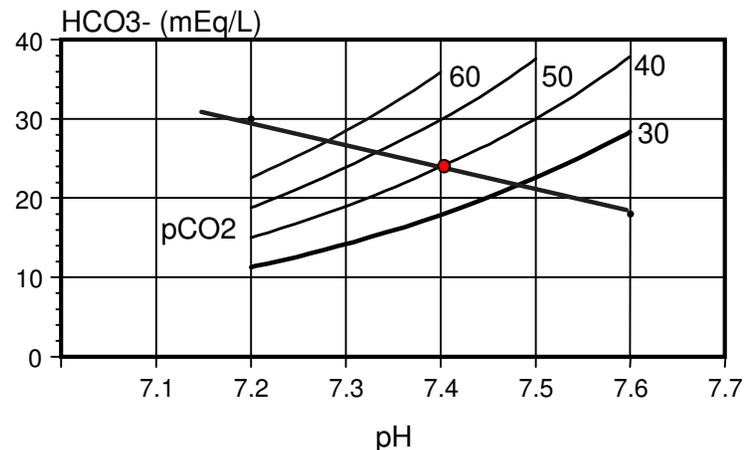
9) Un aumento de los aniones no medidos (brecha de los aniones) se puede deber (señale la correcta)

- a) Entrada excesiva de HCO_3^- a la sangre
- b) Aumento de la frecuencia respiratoria
- c) Entrada de H^+ no acompañados por Cl^-
- d) Una acidosis respiratoria
- e) Una hiponatremia de cualquier causa.

10) En una muestra de sangre arterial se encuentran los siguientes valores:

pH: 7,38 --- PCO_2 : 64 mm Hg -- $[\text{HCO}_3^-]$: 38 mmol/L

Marque en el diagrama siguiente. Ese punto y busque, en las opciones que siguen, el camino posible



- a) Un aumento de la $[\text{HCO}_3^-]$ por ingesta de HCO_3^- compensada con una hipoventilación.
- b) Una acidosis respiratoria.
- c) Un problema respiratorio, en el que la acidosis está compensada con una retención de HCO_3^-

- d) Una alcalosis metabólica
 e) Una pérdida de H^+ por vómitos, compensada con una hipoventilación.

11) La siguiente es una lista de algunas de las situaciones que pueden cursar con un desequilibrio ácido-base. En cada uno de los casos, haga el "camino" en un diagrama de Davenport e indique que clase de alteración encuentra.

	pH	HCO ₃ ⁻	PCO ₂	Causa
1	7,40	24,1	40	--
2	7,28	18,1	40	ingesta. cloruro de amonio
3	7,20	12	30	acidosis diabética
4	7,50	30,1	40	ingesta. de bicarbonato
5	7,56	49,8	58	vómito prolongado
6	7,34	25	48	respiración. CO ₂ al 7%
7	7,34	33,5	64	enfisema
8	7,53	22,0	27	hiperventilación
9	7,48	18,7	26	residencia a 3000 m

Recuerde los pasos que se siguieron: 1) la ubicación de la situación original en el esquema de Davenport 2) el camino para llegar desde el punto 7,4, 24, 40 al punto indicado por el análisis de gases en sangre 3) el camino de la posible compensación.

RESPUESTAS

PROBLEMAS

- 1) a) 25 mmol/L
b) 19,95...20 mmol/L
c) 23,8 mmol/L
- 2) a) 32 mmol/L
b) 28 mmol/L
c) 32 mmol/L
d) 29 mmol/L
- 3) 1) EBB
2) DBB
3) EBB
4) DBB

4) **NL** **RJ**

[HCO₃⁻] 17,9 mEq/L 19,8 mEq/L

**Base
buffer** DBB DBB

**Brecha
de los
aniones** 14,6 mEq/L 36,9 mEq/L

4a) Ambos (NL y RJ) tienen acidosis metabólica, uno por ganancia de H⁺ y el otro por pérdida de bicarbonato
4b) NL tiene una acidosis tubular renal, ya que por el defecto tubular se perdió bicarbonato, pero la brecha de los aniones se mantuvo normal.
4c) RJ tiene una acidosis diabética ya que por la entrada de ácidos se perdió bicarbonato, pero como el H⁺ no entró acompañado de Cl⁻, la brecha de los aniones aumentó.

PRUEBA DE AUTOEVALUACION

- | | |
|------------|-------------|
| 1) d | 6) d |
| 2) d | 7) c |
| 3) a; b; c | 8) c |
| 4) e | 9) c |
| 5) b; c; d | 10) a; c; e |

11) No se dan las respuestas a los 9 casos de esta pregunta.. . ¡debe hacer el esfuerzo!

LECTURAS RECOMENDADAS

Un clásico: Davenport, HW. El ABC de la química ácido- base, Editorial Universitaria de Buenos Aires, 1966 (hay otras ediciones en castellano)

Barne RM y Levy NM. Physiology. Mosby Inc. 4th Ed. San Luis, Missouri, 1998

Best y Taylor. Bases Fisiologicas de la Práctica Médica. West JB. Director. Editorial Médica Pamericana, Mexico, 1998

Devlin TM *Bioquímica. Libro de Texto con Aplicaciones Clínicas*. 3^a edición. Barcelona, ed. Reverté, 1999

FORMULAS USADAS EN ESTE CAPITULO**CONCENTRACION DE H⁺**

$$\text{pH} = \log \frac{1}{\text{mol/L de H}^+}$$

$$1 \text{ nmol} = 10^{-9} \text{ mol}$$

$$[\text{H}^+] = 10^{-\text{pH}}$$

CO₂ DISUELTO

$$\text{CO}_2 \text{ disuelto: } 0,03 \cdot \text{PCO}_2$$

HENDERSON-HASSELBALCH**a) general**

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{BASE CONJUGADA}^-]}{[\text{ACIDO DEBIL}]}$$

b) modificada para CO₂ disuelto

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \cdot \text{PCO}_2}$$

RELACION BASE CONJUGADA / ACIDO DEBIL

$$\text{B/A} = 10^{\text{pH} - \text{pK}}$$

CO₂ TOTAL

$$\text{TCO}_2 = [\text{CO}_2 \text{ disuelto}] + [\text{HCO}_3^-]$$

CONCENTRACION DE HCO₃⁻

$$[\text{HCO}_3^-] = 0,03 \cdot \text{PCO}_2 \cdot 10^{\text{pH} - \text{pK}}$$

VALORES DE LOS PRINCIPALES ELEMENTOS DEL EQUILIBRIO ACIDO-BASE (Las cifras entre paréntesis son las aceptadas como normales)

Sangre arterial

pH: 7,40 (7,35 – 7,45)

PCO₂: 40 mm Hg (35 – 45)

[HCO₃⁻]: 24 mmol/L (22 – 25)

CO₂ disuelto: 1,2 mmol/L

CO₂ total: 25,2 mmol/L (23 – 27)

Exceso de Base: + 2 a – 2 mmol/L

Brecha de los Aniones

(sangre venosa): 12 a 16 mmol/L

FIN DEL TOMO 1
del
Manual de Fisiología y Biofísica para Estudiantes de
Medicina

Ricardo Montoreano. Edición electrónica 2002



La despedida de Esculapio fue también la de Norberto Rey, que falleció el 30 de octubre de 1987, cuando la primera edición de este Manual estaba en preparación