

15 B

WIKIPEDIA

4



Anales

DE LA

ASOCIACION DE QUIMICA Y
FARMACIA DEL URUGUAY

(REVISTA)



DIRECCION Y ADMINISTRACION
Avda AGRACIADA 1464 (Piso 14)
MONTEVIDEO (Uruguay)

El factor «Fosfatasas» en el equilibrio ácido - básico sanguíneo

Por el Prof. Agreg.

Dr. EDUARDO J. MIGUEL

El equilibrio ácido-básico sanguíneo presenta desviaciones anormales muy frecuentes, y la mayor parte de los procesos patológicos de alguna intensidad lo alteran, a veces profundamente. Es por ese motivo, que actualmente es un problema de gran importancia el estudio de la naturaleza de dicho equilibrio y de los mecanismos de orden químico y fisiológico encargados de su regulación.

Se conocía desde largo tiempo atrás, que la adición de cantidades relativamente considerables de ácidos o álcalis a la sangre o al plasma sanguíneo, no produce cambio esencial en la reacción, contrariamente a lo que ocurre cuando se adicionan dichas sustancias al agua, por ejemplo. Pronto se estableció la relación de este fenómeno con la presencia de carbonatos, fosfatos y prótidos en la sangre, pero el mecanismo permaneció ignorado hasta que se aplicaron a la sangre las leyes de la disociación electrolítica.

Un hecho de trascendencia y gran interés en fisiología y fisiopatología, es la notable constancia del pH sanguíneo normal. Michaelis, Cullen y otros investigadores, observaron que las variaciones fisiológicas se hallan entre límites muy estrechos: pH 7.30 a 7.40. Bigwood cree aún más estrecho este margen y de acuerdo a los resultados de sus investigaciones, los sitúa entre 7.32 y 7.40.

Esta constancia del pH sanguíneo tiene considerable interés, teniendo en cuenta que la sangre recibe constantemente residuos ácidos y alcalinos del metabolismo, que se producen en cantidades variables según el momento que se considere: alimentación, digestión, secreciones glandulares, contracciones musculares, etc.

Estos procesos tratan de perturbar el equilibrio ácido-básico del organismo, pero no lo consiguen, dado que existe un sistema encargado de compensar estas variaciones manteniendo la sangre en su pH óptimo. La importancia de estos mecanismos reguladores se halla, fuera del interés científico que despiertan, en que la vida sólo es posible con valores de pH sanguíneo muy próximos a los normales, siendo un pH superior a 7.8 o inferior a 7.0 incompatible con la vida.

Actualmente se puede decir que la constancia del pH sanguíneo en estado normal depende de 2 mecanismos esenciales: uno químico-físico o hemático (tampón o tope) y el otro extrahemático o

fisiológico (pulmón y riñón). Entre los sistemas topes, se encuentra el formado por fosfatos mono y bimetálicos: $\text{PO}_4\text{H}_2\text{B}$



Este hecho, y el que la excreción ácida urinaria aumente grandemente durante la acidosis debido principalmente al incremento de fosfatos ácidos, y que en la alcalosis la cantidad de fosfatos ácidos eliminados se encuentre muy disminuída, nos revelan la importante intervención de los fosfatos en la normalización del equilibrio ácido-básico. El organismo utiliza sus reservas de fósforo que fundamentalmente son ésteres fosfóricos, en los órganos y tejidos en general, y son sales alcalino-térreas, especialmente de Ca, en el tejido óseo.

La movilización del fósforo en los desequilibrios ácido-básicos, fué interpretado como un mecanismo compensador, sin embargo ha faltado hasta el presente una explicación adecuada basada en la experimentación, capaz de explicar estos hechos.

En un trabajo reciente, Guest y Rapoport, establecen que en la sangre se encuentran los siguientes compuestos del fósforo: fosfatos inorgánicos, hexosas mono y difosfatos, triosafosfatos, ácido adenílico, ácido fosfopirúvico, ácido difosfoglicérico, ácido difosfoceto-trihidroxiadípico, cozimasa (difosfopiridin nucleótidos), cocarboxilasa, etc. Además Rapoport agrega el ácido fítico que se encuentra en los glóbulos rojos de las aves.

Se ha realizado determinaciones sobre estas fracciones del fósforo en diversos estados, pero en nuestro caso nos interesa solamente las variaciones que experimentan durante la acidosis y la alcalosis.

En 1924, Haldane, Wigglesworth y Kay encontraron que la acidosis producida por ingestión de cloruro de amonio, estaba acompañada por una gran reducción de la concentración del fósforo orgánico ácido soluble de los glóbulos rojos.

En 1924 también, Byrom encontró una reducción similar del fósforo ácido soluble orgánico de los glóbulos rojos, en la acidosis diabética, y que estos ésteres fosfóricos de la sangre vuelven a su concentración normal por tratamiento insulínico.

En 1937, Rapoport identificó como difosfogliceratos, a la fracción de fósforo orgánico ácido-soluble de los glóbulos rojos que decrece durante la acidosis por el cloruro de amonio.

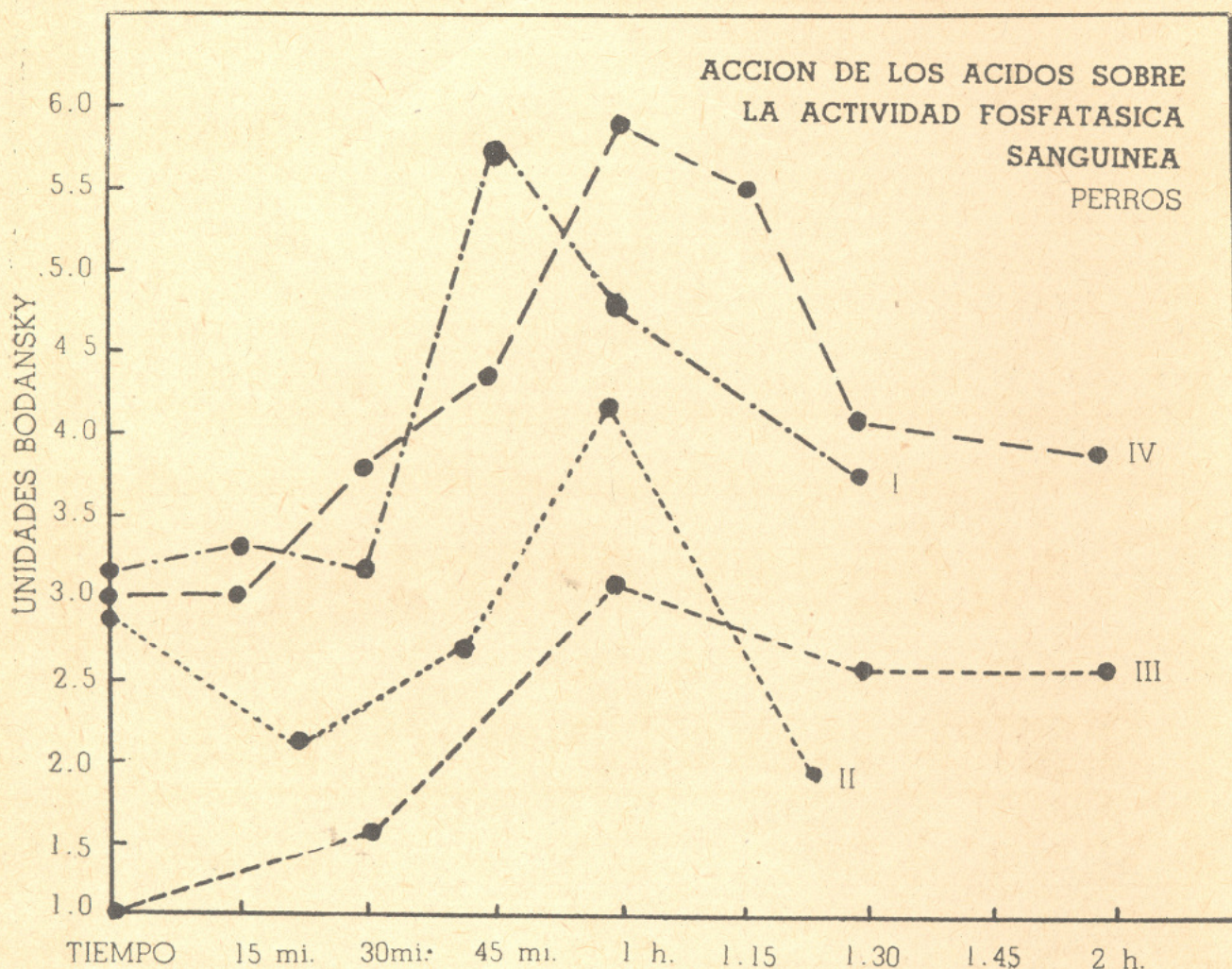
Más tarde Guest y Rapoport observaron que el contenido en difosfogliceratos de los glóbulos rojos, no es suficiente para explicar el aumento de la excreción de fosfatos por la orina, que se registra en la acidosis. Completa estas observaciones de Guest y Rapoport, un trabajo de Farquharson, Salter, Tibbets y colaboradores, donde demuestran que durante la acidosis, los compuestos de fósforo orgánico soluble de los tejidos, decrecen rápidamente liberando su fosfato inorgánico.

En esta forma se ha puesto en evidencia que son las reservas de ésteres fosfóricos, especialmente los difosfogliceratos, los que dismi-

nuyen en los tejidos y glóbulos rojos durante la acidosis espontánea o experimental, y constituyen un importante factor regulador del equilibrio ácido - básico.

Dejamos expresa constancia de que todos los autores se han limitado a buscar cual es la fracción de ésteres fosfóricos que varía durante la acidosis y alcalosis, y su localización, dejando aparte el estudio del mecanismo de esta acción, que nosotros creemos es llevada a cabo por las fosfatasas de acuerdo a los resultados obtenidos en nuestras experiencias.

Los autores han encontrado también que en la alcalosis hay una completa inversión del cuadro bioquímico descrito en la acidosis y

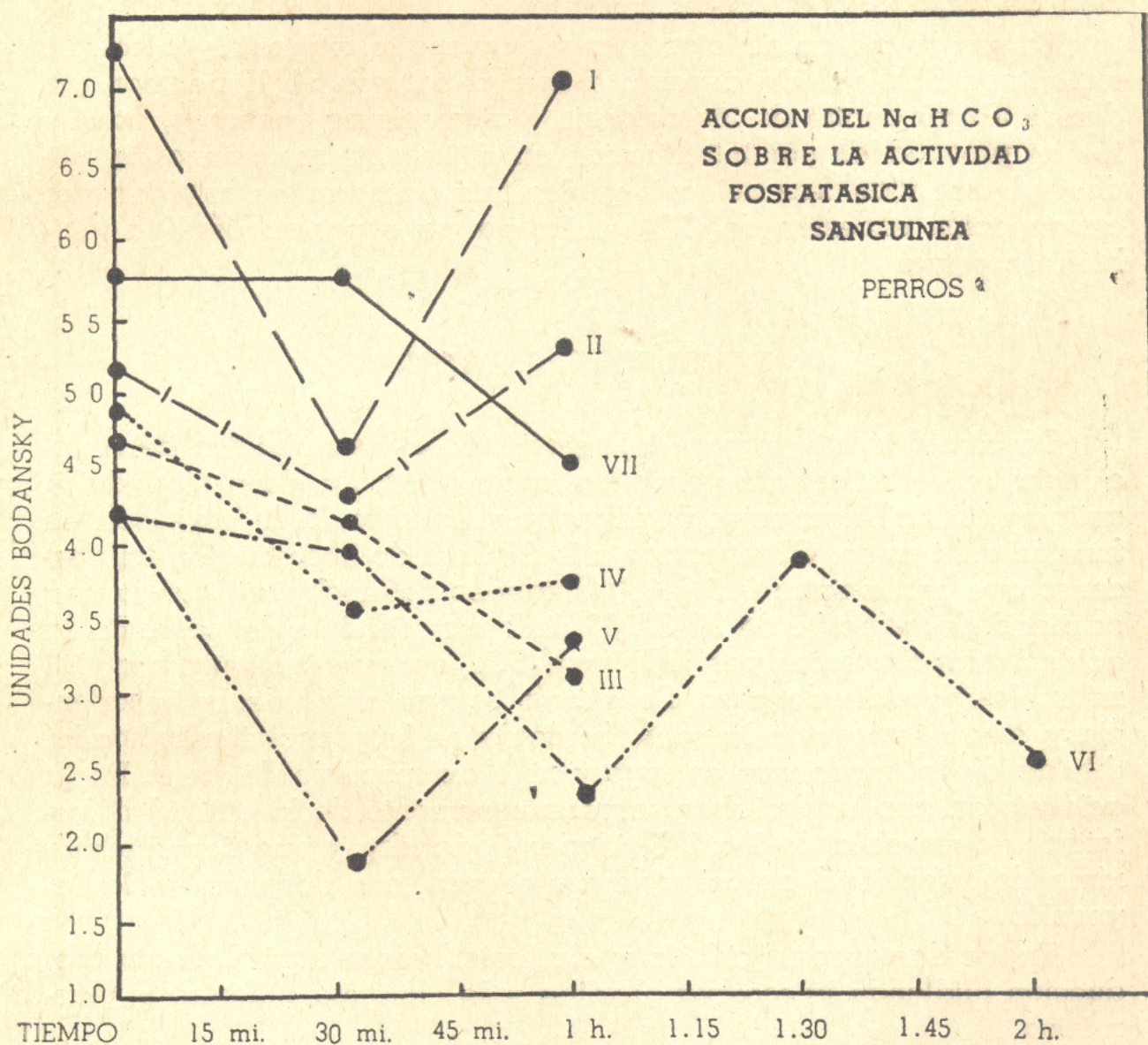


especialmente un incremento en la fracción de difosfogliceratos en tejidos y glóbulos rojos.

Nosotros hemos encontrado experimentalmente un conjunto de resultados, cuya interpretación nos lleva a atribuir a las fosfatasas esta función de regulación ácido-básica por intermedio de los fosfatos, intervención que no hemos hallado descrita hasta el presente en la bibliografía consultada. Hemos orientado esta investigación pensando que al existir en el organismo reservas de diversos ésteres fosfóricos fijos y circulantes, y además los fermentos capaces de hidrolizarlos liberando fosfatos alcalinos, podía esperarse teóricamente

que las fosfatasas sanguíneas y tisulares fueran un factor en el proceso de la regulación ácido-básica.

Hemos provocado la acidosis experimental inyectando a perros, ácidos minerales, clorhídrico y sulfúrico, y hemos encontrado constantemente una elevación marcada en la actividad fosfatásica sanguínea, que interpretamos como un mecanismo protector con liberación de anión fosfato en forma de sales alcalinas. Estos fosfatos, frente al hidrogenión de los ácidos dan fosfatos monometálico y la sal alcalina del ácido inyectado, con lo cual la variación del pH



sanguíneo se reduce en forma apreciable. Este fosfato ácido es eliminado selectivamente por el riñón; pero al nivel del riñón se produce el mecanismo destinado a evitar la pérdida excesiva de cationes alcalinos, y es la amoniogénesis renal, descubierta por Benedict y Nash, que puede transformar la sal ácida de catión alcalino, en sal de catión amonio.

En la alcalosis experimental, provocada por la inyección intravenosa de bicarbonato de sodio en solución isotónica, hemos encon-

trado también constantemente, un marcado descenso en la actividad fosfatásica sanguínea, es decir, la imagen opuesta a la observada en la acidosis.

Recordemos que la eliminación de fosfato ácido es prácticamente nula en la alcalosis experimental y podemos llegar a la conclusión deducida de estos hechos, que al ser innecesaria la presencia de mayor cantidad de fosfato en la alcalosis, la actividad fosfatásica disminuye.

De todo lo expuesto, deducimos que las fosfatasas constituyen un factor, no descrito hasta el presente, que interviene en la regulación del equilibrio ácido-básico.

En nuestras experiencias hemos provocado acidosis y alcalosis experimentales, que de acuerdo a la clasificación de Henderson podemos ubicar dentro de las acidosis y alcalosis no gaseosas, porque fueron provocadas por introducción en el torrente sanguíneo de ácidos y bases fijas. Las acidosis y alcalosis gaseosas se originan por acumulación excesiva de CO_2 en la sangre o por su pérdida también excesiva.

PARTE EXPERIMENTAL

La alcalosis fué provocada inyectando a los animales de experiencia, solución isotónica de bicarbonato de sodio, determinando la actividad fosfatásica antes de inyectar y estudiando su variación en función del tiempo. Observamos a la $\frac{1}{2}$ hora de la inyección un descenso que oscila entre 0.5 y 3.0 Unidades Bodansky, utilizando una cantidad de solución de NaCO_3H de 1 c.c. por kilo de peso. En la acidosis experimental por HCl y H_2SO_4 endovenosos usamos 0.3 milimoles por kilo de peso. Se extrajo sangre antes de la experiencia y luego se inyectó la solución ácida en la proporción indicada, diluída de tal modo que se inyectara 1 c.c. por kilo de peso. En la acidosis así producida, observamos un aumento de la actividad fosfatásica que oscila de 1 a 3 Unidades Bodansky y que tiene su máximo de intensidad aproximadamente una hora después de la inyección.

En los dos casos, acidosis y alcalosis, hemos controlado su producción midiendo la reserva alcalina y la cloremia globular y plasmática.

Las técnicas utilizadas para determinar fosfatemia, actividad fosfatásica, cloremia y reserva alcalina, fueron las siguientes:

Fosfatemia y actividad fosfatásica — método colorimétrico de Küttner, Lichtenstein y Bodansky.

Cloremia — método hidrovolumétrico de Van Slyke y Sendroy, con la modificación de Laudat.

Reserva alcalina — método gasométrico de Van Slyke.

En los cuadros que siguen resumimos algunos de nuestros ensayos.

CUADRO I

ACCION DE LOS ACIDOS SOBRE LA ACTIVIDAD FOSFATASICA SANGUINEA

Perros	Tiempos	Fosfatemia	Un. Fosfatasa	Observaciones
1	antes	4.84	3.16	Se inyectó HCl endovenoso
	15 m.	4.12	3.32	
	30 "	4.54	3.22	
	45 "	3.22	5.88	
	1 h.	4.54	4.82	
	1½ h.	4.20	3.80	
2	antes	3.50	2.90	Se inyectó HCl endovenoso
	20 m.	4.25	2.15	
	40 "	3.20	2.66	
	1 h.	2.90	4.02	
	1 h. 20 m.	3.92	1.88	
3	antes	5.60	1.04	Se inyectó HCl endovenoso
	30 m.	5.16	1.60	
	1 h.	5.16	3.08	
	1½ h.	4.68	2.60	
	2 h.	4.48	2.56	
4	antes	4.10	3.04	Se inyectó H ₂ SO ₄ endovenoso
	15 m.	3.92	3.00	
	30 "	3.92	3.80	
	45 "	4.08	4.32	
	1 h.	4.00	5.98	
	1½ h.	3.52	5.52	
	1½ h.	3.80	4.10	
	2 h.	4.20	3.96	

CUADRO II

ACCION DEL BICARBONATO DE SODIO SOBRE LA ACTIVIDAD FOSFATASICA SANGUINEA

Perros	Tiempo	Fosfatemia	Un. Fosfatasa	Observaciones
1	antes	6.08	7.60	Solución isotónica por vía endovenosa
	½ h.	6.44	4.72	
	1 h.	6.44	7.16	
2	antes	6.40	5.24	idem
	½ h.	5.41	4.39	
	1 h.	6.62	5.34	
3	antes	5.32	4.84	idem
	½ h.	6.20	4.20	
	1 h.	7.78	3.10	
4	antes	4.76	4.92	idem
	½ h.	5.62	3.66	
	1 h.	5.44	3.72	
5	antes	7.62	4.30	idem
	½ h.	8.30	1.98	
	1 h.	6.52	3.44	
6	antes	6.88	4.32	idem
	½ h.	6.70	4.02	
	1 h.	6.94	2.30	
	1½ h.	6.82	3.82	
	2 h.	6.94	2.50	
7	antes	8.44	5.84	idem
	½ h.	6.70	5.83	
	1 h.	5.78	4.54	

CONCLUSIONES

1º Describimos las variaciones de la actividad fosfatásica sanguínea en la acidosis y alcalosis experimentales, lo que unido a los datos existentes en la bibliografía sobre metabolismo del fósforo en dichos estados, nos lleva a admitir como nueva función de las fosfatasas, su intervención en la regulación del equilibrio ácido-básico sanguíneo.

2º El sentido de estas variaciones es antagónico: ascendente en la acidosis, y descendente en la alcalosis.

BIBLIOGRAFIA

- 1) **Guest y Rapoport.** — *Physiological Reviews.* **21.** 410 (1941).
- 2) **Rapoport.** — *J. Biol. Chem.* **135.** 403 (1940).
- 3) **Haldane, Wigglesworth y Kay.** — *Proc. Roy. Soc. London. S. B.* **96.** 1 (1924).
- 4) **Byron.** — *Brit. J. Exper. Path.* **10.** 10 (1929).
- 5) **Farquarson, Salter, Tibbets y Aub.** — *J. Clin. Investigation.* **10.** 221 (1940).