

BALANCE ÁCIDO-BASE Y REGULACIÓN DEL pH

INTRODUCCION

Importancia del mantenimiento del pH

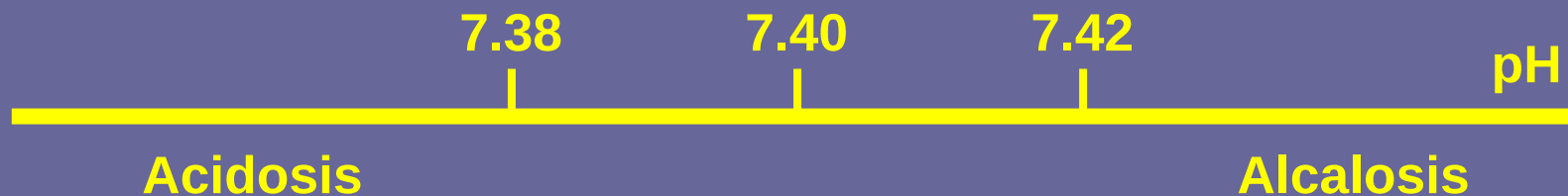
$[H^+]$ afecta:

Conformación de proteínas

Reacciones donde el H^+ es producto o reactivo

Liberación de O_2 de la Hb

$$[H^+] = 40 \text{ nM} \pm 2 \text{ nM}$$



Definición de ácido y base de Brönsted y Lowry



$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$$

$$-\log K_a = \text{p}K_a$$

Ionización del agua



$$K_d = \frac{[\text{H}^+][\text{OH}^-]}{[\text{H}_2\text{O}]}$$

$$[\text{H}_2\text{O}] = \text{cte} = \frac{1000 \text{ g / lL}}{18 \text{ g / mol}} = 55.5 \text{ M}$$

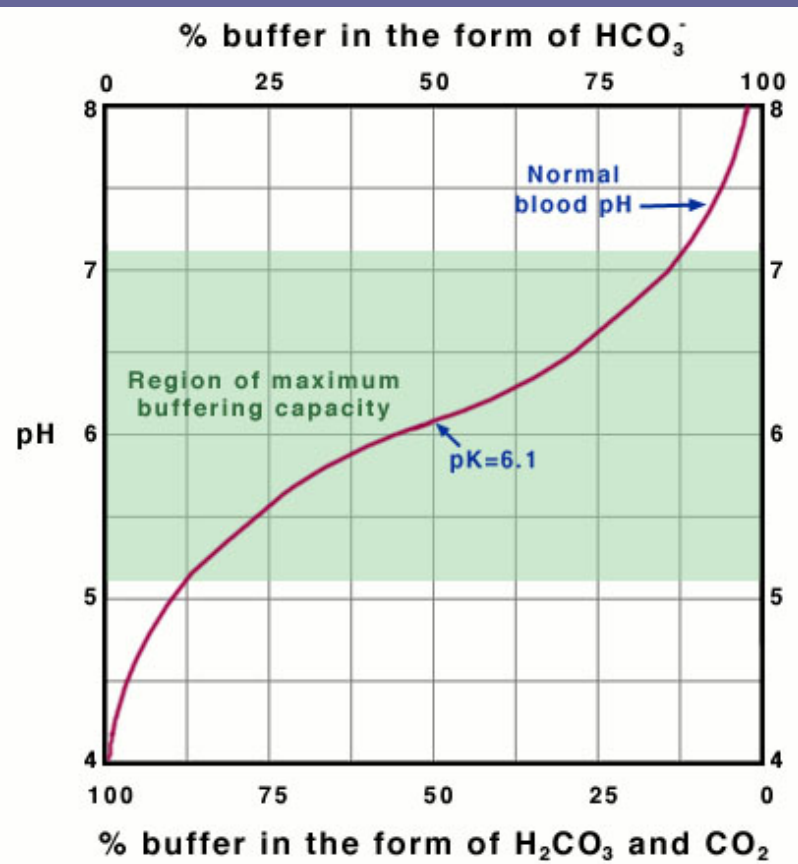
$$K_w = [\text{OH}^-] [\text{H}^+] = 10^{-14} \text{ a } 25^\circ\text{C}$$

SISTEMAS AMORTIGUADORES



$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$$

Ecuación de Henderson - Hasselbalch



Propiedades de un buen buffer:

- $[\text{AH}] + [\text{A}^-] \gg [\text{H}^+]$ a amortiguar
- $\text{pKa} - 1 < \text{pH} < \text{pKa} + 1$

REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO ÁCIDO - BASE

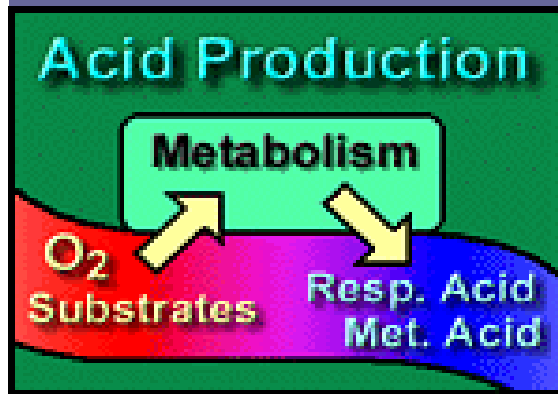


¿QUÉ PUEDE ALTERAR EL pH FISIOLÓGICO?

- Ingesta de ácidos y bases
- Producción metabólica de ácidos
 - Ácidos de origen respiratorio
 - Ácidos de origen proteico

PRODUCCIÓN DE ÁCIDO - origen respiratorio

Se genera como producto del metabolismo oxidativo y se excreta por vía pulmonar



10 moles de CO_2 /día ~ 10 moles de H^+ / día

Un individuo de 60 Kg tiene aprox. 36 L de agua.

$[\text{H}^+] = 0.3 \text{ M}$

$\Delta \text{pH} = 0.5$



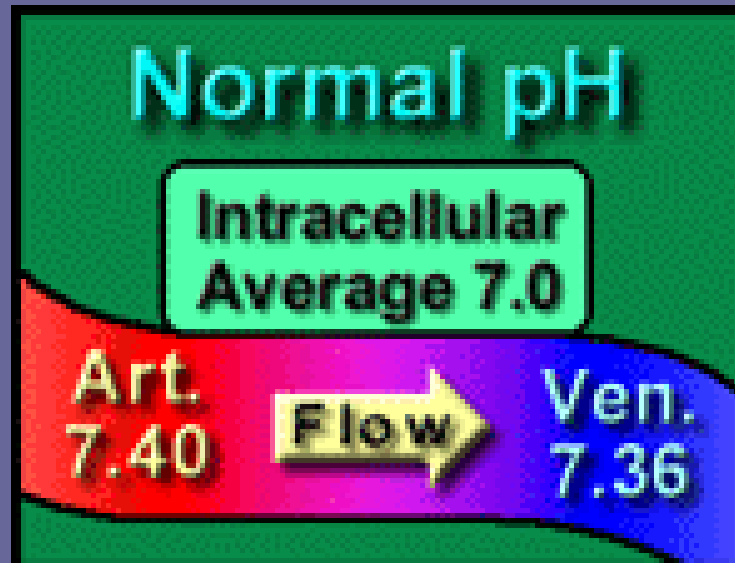
Sangre Arterial tiene $[\text{HCO}_3^-] = 19.56 \text{ mM}$

Sangre Venosa tiene $[\text{HCO}_3^-] = 21.25 \text{ mM}$

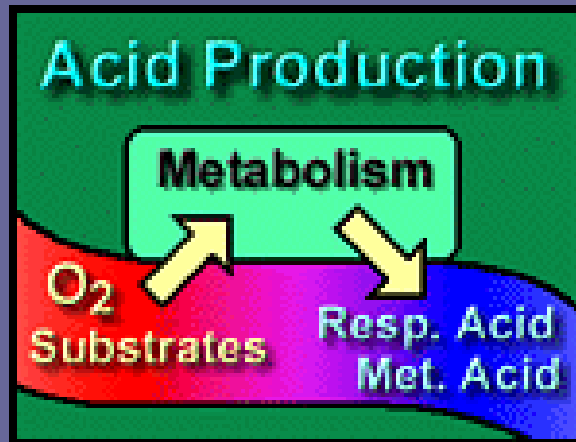
$$\Delta [\text{HCO}_3^-] = 1.69 \text{ mM}$$



pH Sangre Venosa debería ser 3



PRODUCCIÓN DE ÁCIDOS origen metabólico proteico



El metabolismo proteico genera gran cantidad de ácidos orgánicos:

- ácido láctico
- ácido acetoacético
- β - hidroxibutírico

Se generan por día 70 mmoles / día.

También se encuentran en circulación ácidos inorgánicos:

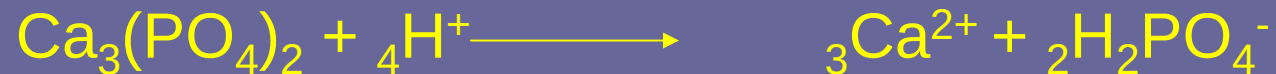
- H_3PO_4
- H_2SO_4

Existen 3 niveles principales para contrarrestar cambios de pH

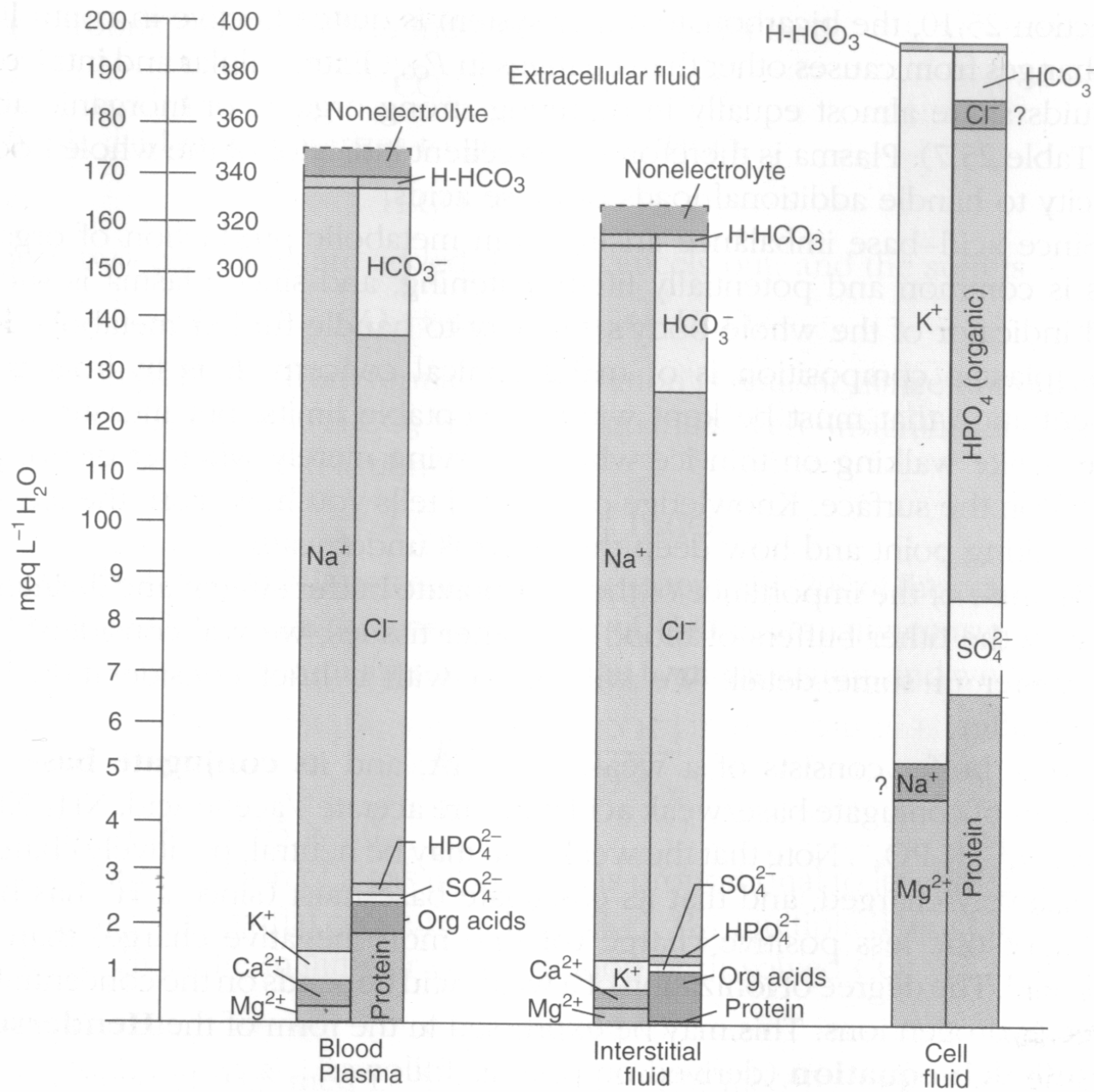
- Nivel 1 - Amortiguadores a nivel intracelular y extracelular
- Nivel 2 - Regulación pulmonar
- Nivel 3 - Regulación renal

MECANISMOS DE REGULACION DEL EQUILIBRIO ÁCIDO - BASE

- Dilución
- Transformación metabólica ($\text{NH}_3 + \text{H}^+ \longrightarrow \text{NH}_4^+$)
- Intercambio celular ($\text{Na}^+ - \text{H}^+$)
- Intercambio mineral con el esqueleto



- **Sistemas amortiguadores**



SISTEMAS AMORTIGUADORES

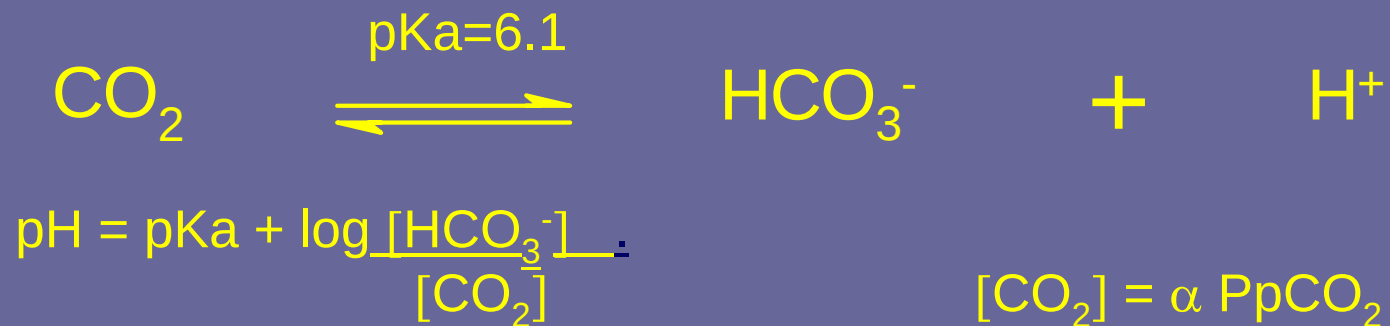
Buffers in the human body

Buffer	Acid	Conjugate base	Main buffering action
hemoglobin	HHb	Hb ⁻	erythrocytes
proteins	HProt	Prot ⁻	intracellular
phosphate buffer	H ₂ PO ₄ ⁻	HPO ₄ ²⁻	intracellular
bicarbonate	CO ₂ →H ₂ CO ₃	HCO ₃ ⁻	extracellular

AMORTIGUADOR BICARBONATO

Características:

- Mayor amortiguador en plasma y fluidos intersticiales
(en FEC = 24 mM HCO_3^- , 40 mmHg CO_2)
- Componentes regulados fisiológicamente por pulmón y riñones



$$\text{pH} = 6.1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0.03 \cdot \text{pCO}_2}$$

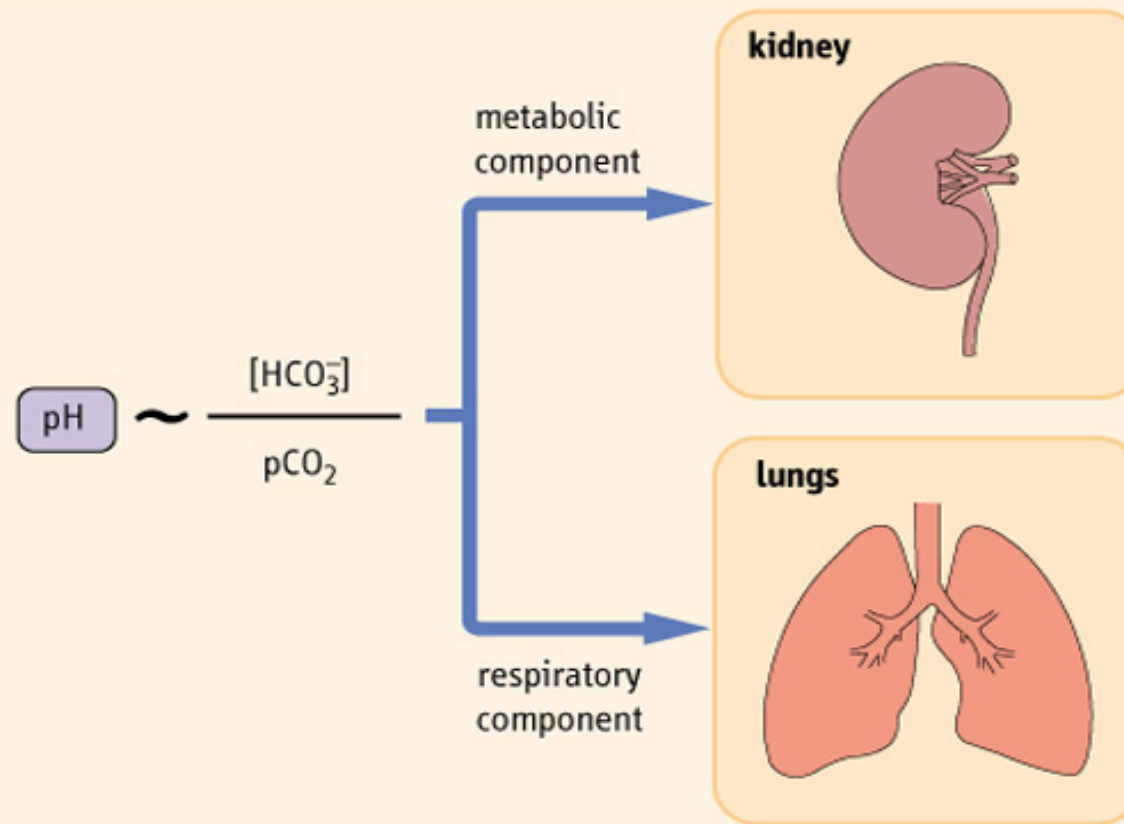
AMORTIGUADOR BICARBONATO

- Agregado de ácido es neutralizado por HCO_3^-
- Agregado de base es neutralizado por el H_2CO_3
- Si fuera un sistema cerrado sería un mal amortiguador (relación 20/1 entre las especies)

La relación $(\text{HCO}_3^-) / \alpha \text{PpCO}_2$ no se altera porque :

ES UN SISTEMA ABIERTO

Components of the bicarbonate buffer



AMORTIGUADOR FOSFATO



Actúa principalmente a nivel del riñón

Sus componentes están dentro de un sistema cerrado

Su concentración es cuantificada como “acidez titulable”

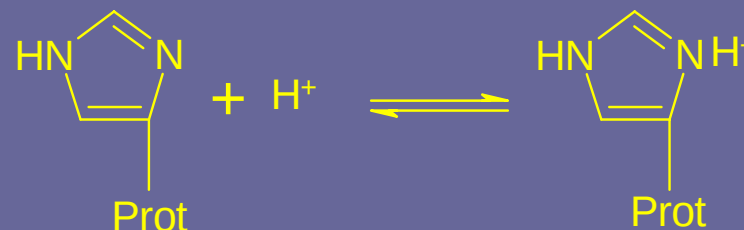
HEMOGLOBINA

- Regula la producción de H^+ de 2 formas:
- Efecto amortiguador
- Mecanismo isohídrico (efecto Bohr)

HEMOGLOBINA

Efecto amortiguador

- Su capacidad procede de los grupos ionizables con un pKa cercano al pH dentro del eritrocito.
- Tiene 38 residuos de His que a pH fisiológico se encuentran cargados negativamente y actúan como base.
- No puede amortiguar el total de H^+ generado por el transporte de CO_2 y eso explica la pequeña diferencia de pH entre sangre arterial y venosa (pH menor)

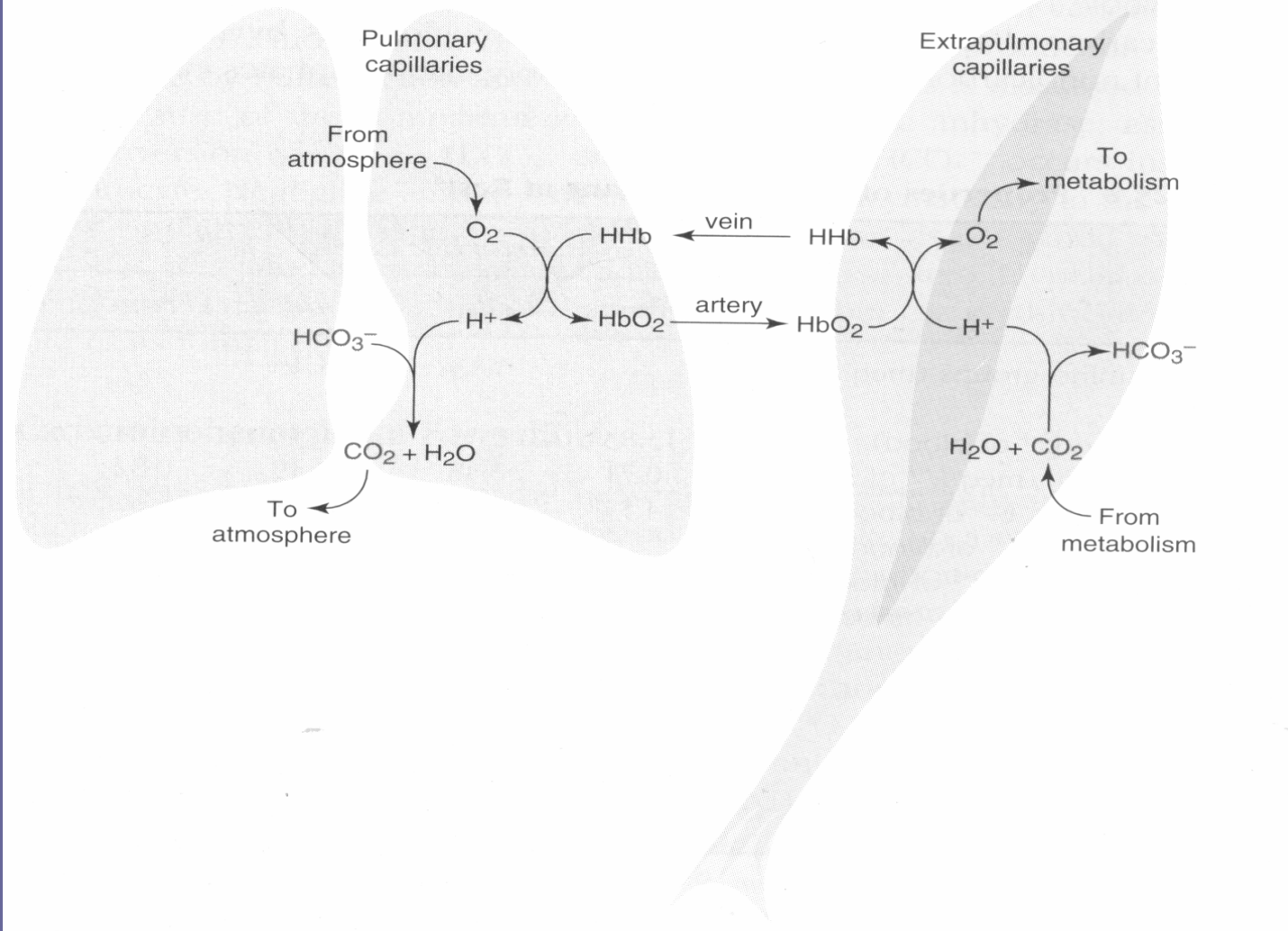


HEMOGLOBINA

Efecto Bohr

- El mecanismo isohídrico permite captar los H^+ generados por el CO_2 sin que exista un cambio real en el pH
- No puede amortiguar el total de H^+ generado por el transporte de CO_2 y eso explica la pequeña diferencia de pH entre sangre arterial y venosa (pH menor)

EFFECTO BOHR



- El pH es uno solo por lo que todos los buffers cumplen la siguiente igualdad para la ecuación HH:

- $$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0.03 \cdot \text{pCO}_2} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{HPO}_4^-]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}]} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{Hb}]}{[\text{Hb}^+]}$$

- **Amortiguador bicarbonato: 53 % de la capacidad total**
- **Hemoglobina: 35 % de la capacidad total**



REGULACION DEL EQUILIBRIO ACIDO - BASE

- AMORTIGUADORES
- REGULACIÓN PULMONAR
- REGULACIÓN RENAL

REGULACION DEL EQUILIBRIO ACIDO - BASE

REGULACIÓN PULMONAR

Quimiorreceptores:

- Bulbo Raquídeo
- Cuerpos Aórticos
- Cuerpos Carotídeos

Regulan la $p\text{CO}_2$ (normal 40 mmHg)

Regulación Rápida

REGULACION DEL EQUILIBRIO ACIDO - BASE

REGULACIÓN RENAL

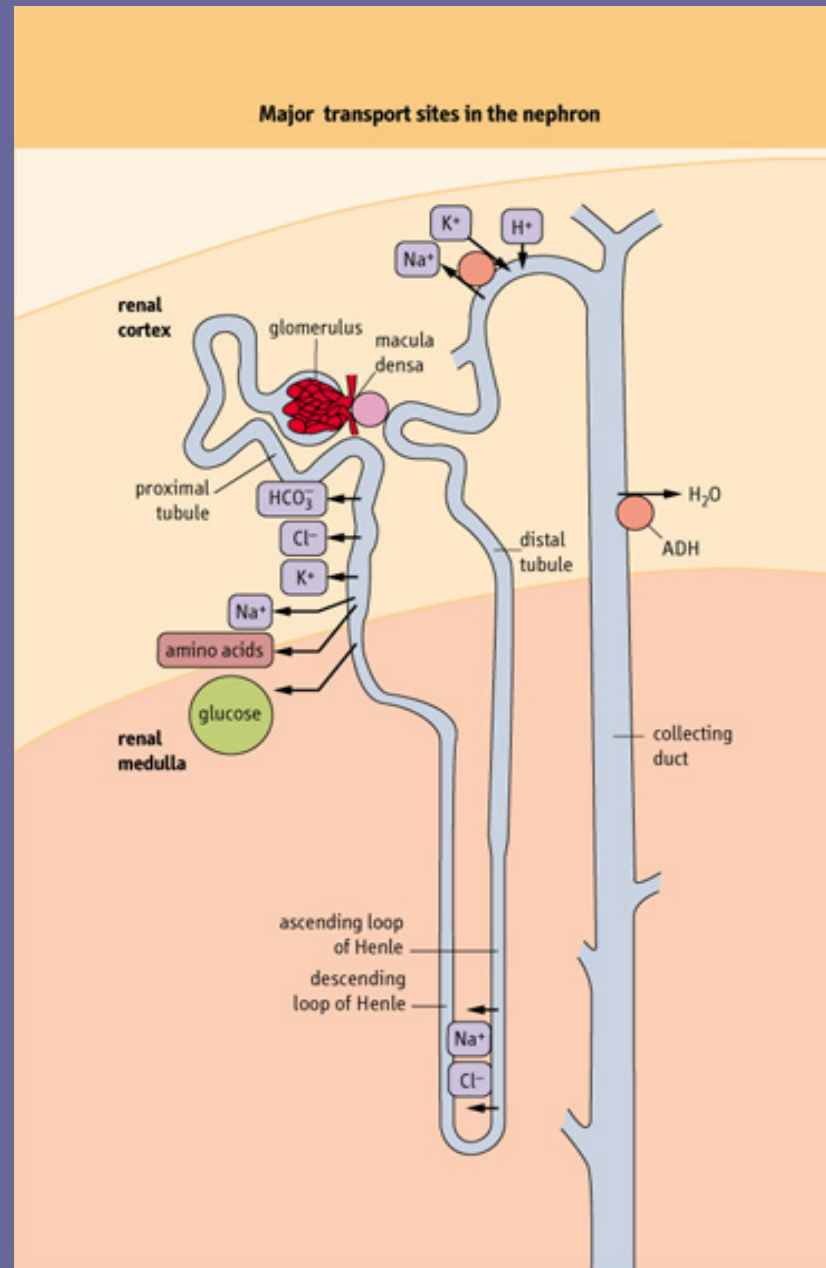
RIÑÓN: Mantiene osmolaridad, volumen, K⁺ y pH constantes en el líquido extra celular (ECF)

pH urinario varía 4.5 y 8
diuresis normal 1200 mL/ día

Excreta el exceso de ácidos fijos

Regula la $[\text{HCO}_3^-]$

Regulación Lenta

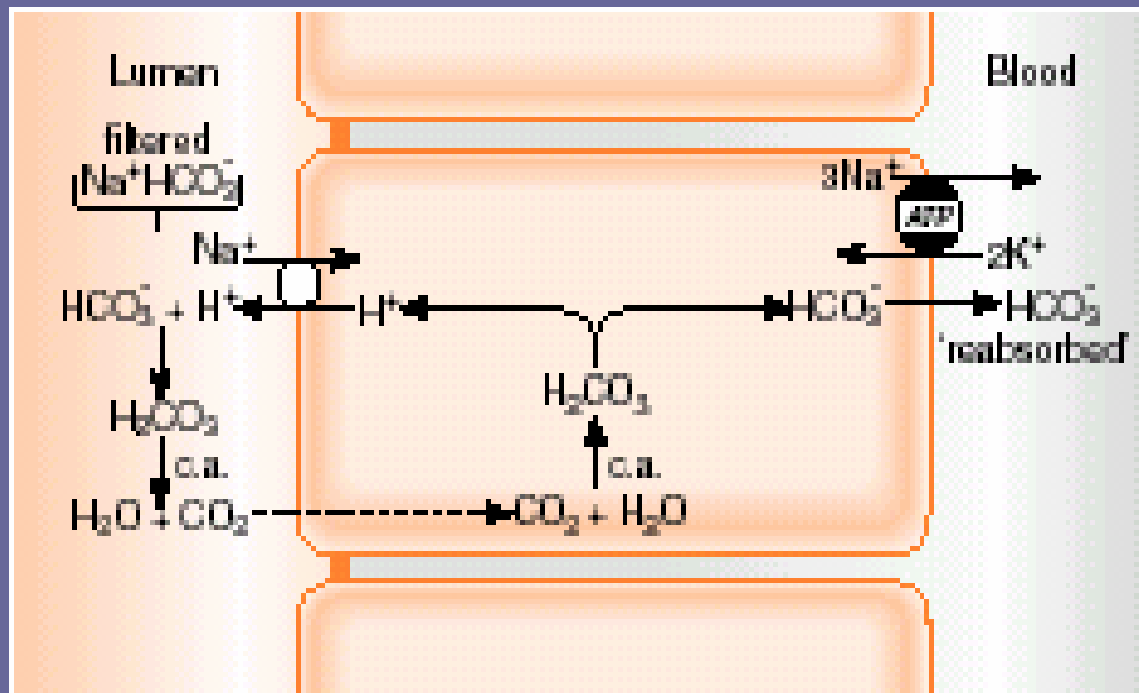


DESTINOS DE LOS H^+

- El H^+ secretado hacia los túbulos puede tener tres destinos posibles:
- Participar en la reabsorción de HCO_3^-
- Ser eliminado como H_2PO_4^-
- Ser eliminado como NH_4^+

REABSORCIÓN DE HCO_3^-

Un 85 % del bicarbonato filtrado se reabsorbe a nivel del túbulo proximal

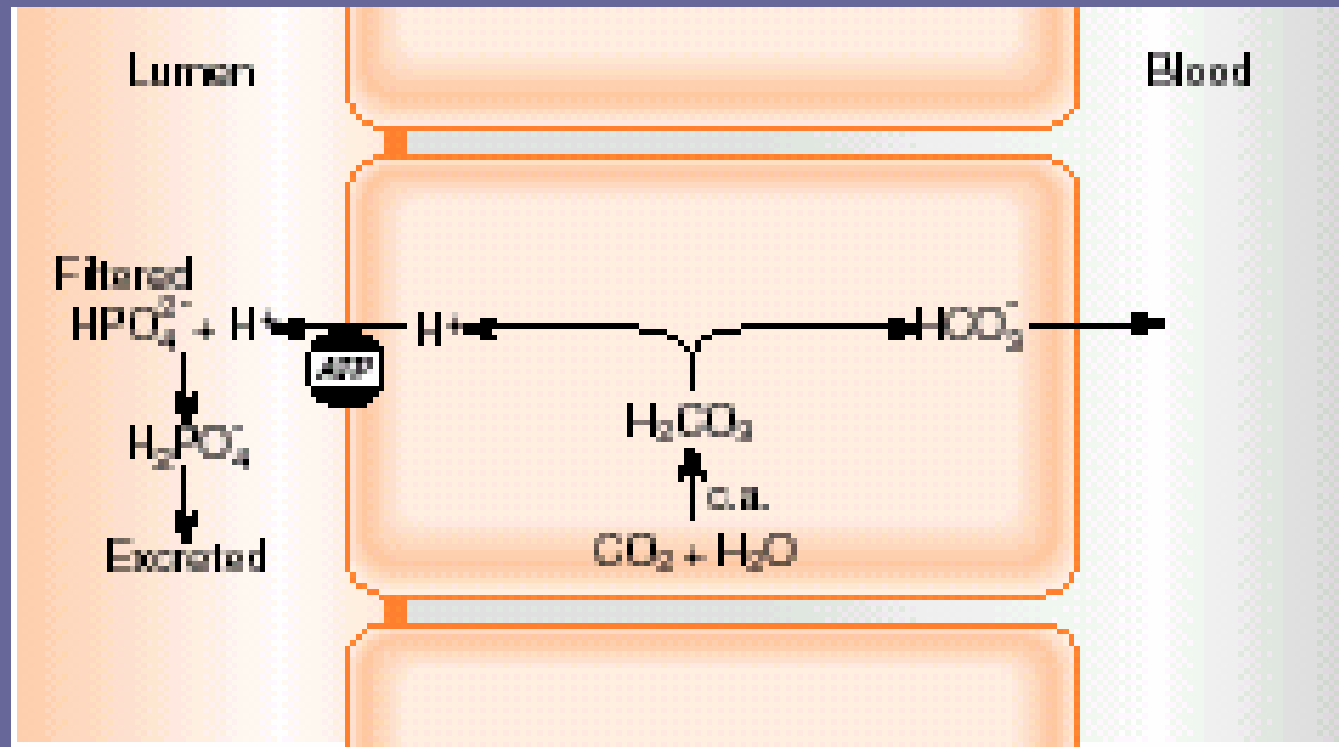


Se genera un pequeño gradiente ya que al final del túbulo proximal el pH cae a 7.0

ELIMINACIÓN COMO H_2PO_4^-

- El amortiguador $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ es eficiente en la zona del túbulo distal.
- Pasa a formar parte de la orina siendo eliminado como NaH_2PO_4
- Acidez titulable
- La eliminación por este método es limitada

ELIMINACIÓN COMO H_2PO_4^-



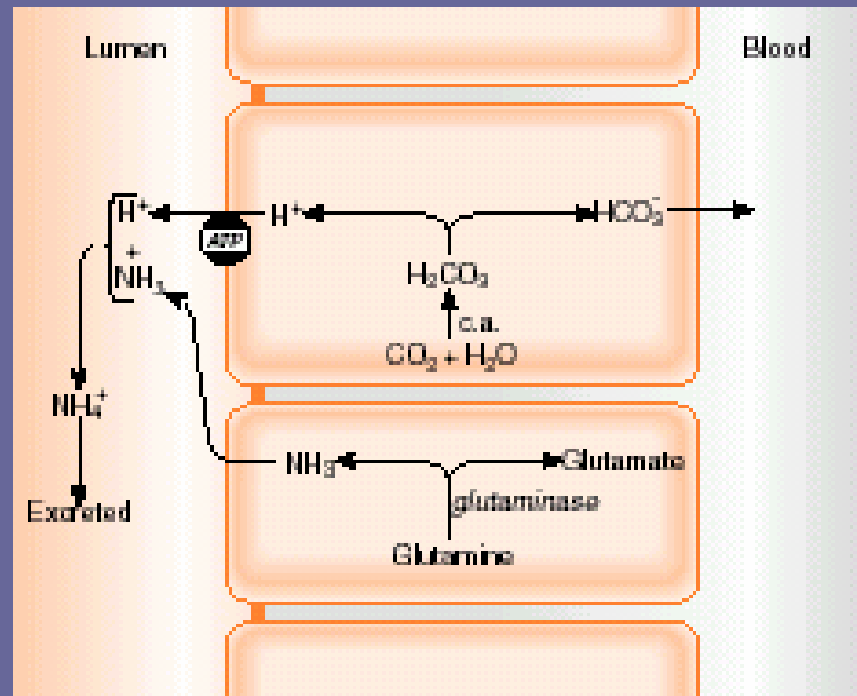
En la nefrona distal y los ductos colectores se produce excreción neta de ácido

Se establece el gradiente de protones responsable del bajo pH de la orina gracias a que el túbulo distal es impermeable a los protones

ELIMINACIÓN COMO NH_4^+

- La glutaminasa en el túbulo proximal produce NH_3 a partir de glutamina
- En el lumen se protona y es excretado asociado a Cl^-
- Su producción es ilimitada
- Es estimulada en condiciones de acidosis crónica

ELIMINACIÓN COMO NH_4^+



Una dieta normal genera una orina ácida

Acidez total = acidez titulable + NH_4^+

VENTAJAS DE ELIMINAR H^+ COMO NH_4^+

- **pKa = 9.3**
- **Activación total durante acidosis en 3 días**
- **Capacidad de generación ilimitada**
- **Economiza reservas de Na^+ y K^+**
- **Gran capacidad de eliminación (500 meq / día)**
- **Elimina la mitad del ácido total generado**

DESBALANCES EN EL EQUILIBRIO ÁCIDO - BASE

ACIDOSIS

Exceso de ácido o deficiencia de bases

- respiratoria
- metabólica

ALCALOSIS

Exceso de base o deficiencia de ácido

- respiratoria
- metabólica

DESBALANCES EN EL EQUILIBRIO ÁCIDO - BASE

ACIDOSIS RESPIRATORIA

- Acumulación de CO_2 en plasma debido a fallas en la ventilación.
- Orígenes : SNC - SNP - factores externos
- Síndrome crónico en pacientes con enfisema pulmonar
- Actúa la Hb a corto plazo
- El riñón establece el nuevo estado estacionario (principalmente por eliminación de NH_4^+)

DESBALANCES EN EL EQUILIBRIO ÁCIDO - BASE

ACIDOSIS METABÓLICA

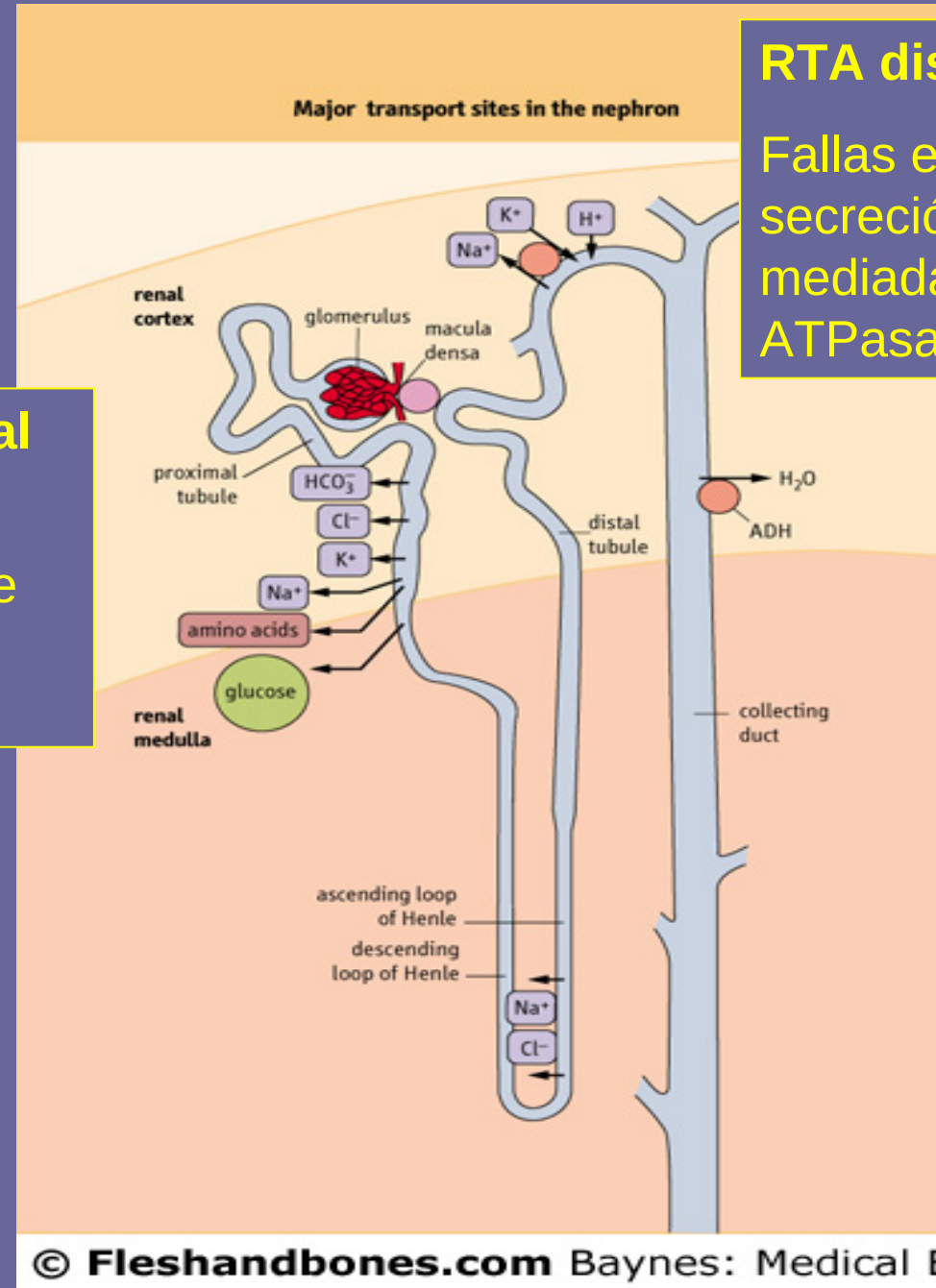
- Fallas en la absorción a nivel de túbulo renal
- Origen congénito o adquirido
- RTA: acidosis tubular renal
 - RTA proximal
 - RTA distal

RTA proximal

Reabsorción incompleta de HCO_3^- , aa y glucosa

RTA distal

Fallas en secreción de H^+ mediada por ATPasas



DESBALANCES EN EL EQUILIBRIO ÁCIDO - BASE

ALCALOSIS RESPIRATORIA

- Generada por una hiperventilación sostenida
- Causas: estados de ansiedad, drogas estimulantes de centros respiratorios, trabajo de parto, etc.
- Si la causa inicial no se remueve, se establece un nuevo estado estacionario a una nueva $P_p\text{CO}_2$

DESBALANCES EN EL EQUILIBRIO ÁCIDO - BASE

ALCALOSIS METABÓLICA

- Aumento de (HCO_3^-) en plasma
- Asociada a pérdida de volumen de ECF
 - hipovolémica (vómitos, diuréticos)
- No asociada a pérdida de ECF
 - normovolémica (exceso de corticosteroides con retención de HCO_3^-)

COMPENSACIÓN

- Principio general: La alteración en la relación $(\text{HCO}_3^-) / \text{Pp}(\text{CO}_2)$ genera un cambio en el pH que se debe reestablecer.
- La compensación no restablece el valor normal de cada especie sino que contrarresta con una alteración secundaria, una alteración primaria.

COMPENSACIÓN

Compensación respiratoria rápida

La capacidad pulmonar para excretar grandes cantidades de CO_2 permite una compensación rápida frente a una acidosis o alcalosis metabólica induce una rápida compensación respiratoria

COMPENSACION

Compensación renal lenta

Los riñones tienen menor capacidad y entonces menor velocidad de compensación que puede demorar días en alcanzar su máxima capacidad.

Una compensación renal se evidencia en una patología respiratoria crónica.

COMPENSACIÓN RESPIRATORIA

- Tanto en la acidosis como la alcalosis se establece una nueva isóbara para el CO_2 hasta que se remueve la causa o comienza a actuar la compensación renal
- Diagrama (HCO_3^-) vs pH para diferentes isóbaras de CO_2

COMPENSACIÓN ACIDOSIS METABÓLICA

3 MECANISMOS

- amortiguador plasmático (en minutos)
- respuesta respiratoria (en horas):
estímulo de quimiorreceptores, aumento de respiración
- respuesta renal (en días)
capacidad máxima de los 3 mecanismos renales

DEFECTO APARENTE DE ANIONES

ANIÓN GAP

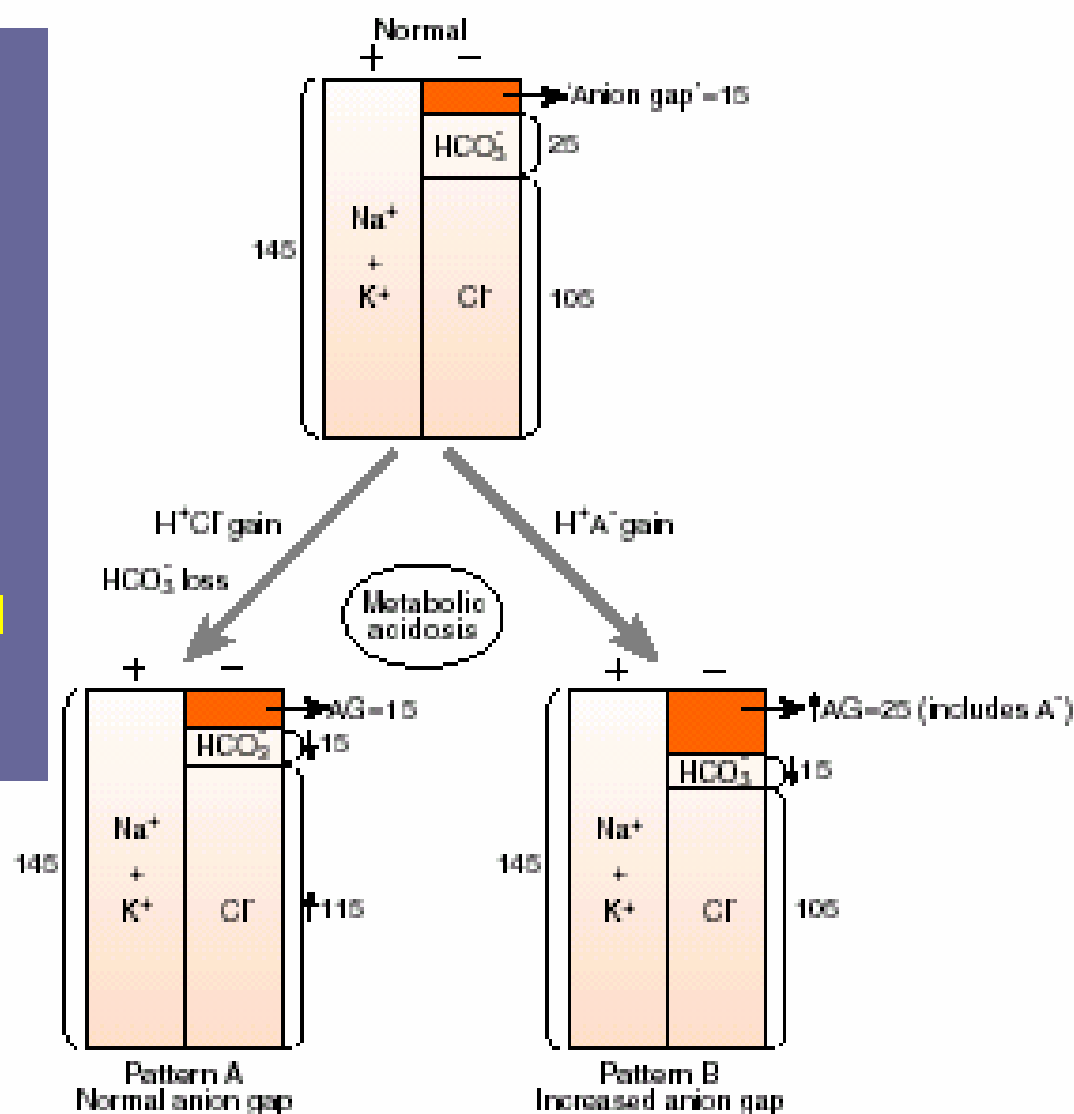
- El plasma sano presenta mayor concentración de cationes
- $DAA = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-) = 15$
- Rango normal 12 - 16 meq / L
- Los patrones de valores de anión GAP permiten diagnóstico preliminar del tipo de acidosis metabólica

DEFECTO APARENTE DE ANIONES

ANIÓN GAP

- La variación de HCO_3^- se acompaña de igual variación de Na^+

- (HCO_3^-) disminuido pero Cl^- aumentado por HCl o NH_4Cl



- Disminución de HCO_3^- por generación de ácido orgánico cuyo anión no se mide

DIAGNÓSTICOS POSIBLES

- Patrón A :

Acidosis de origen gastrointestinal o síndromes de RTA

- Patrón B :

Generación de ácido exógena o endógena (ácido láctico, cetoácidos). En pacientes con diabetes o alcoholismo

COMPENSACIÓN ALCALOSIS METABÓLICA

3 MECANISMOS

- amortiguador plasmático (en minutos)
- respuesta respiratoria (en horas):
estímulo de quimiorreceptores, disminución de respiración, aumento de $P_p\text{CO}_2$
- respuesta renal (en días)
Disminución en la excreción de H^+ e inhibición en la reabsorción de bicarbonato, que también se pierde en vómito

Respiratory and metabolic compensation of acid–base disorders

Acid/base disorder	Primary change	Compensatory change	Timescale of compensatory change
metabolic acidosis	decrease in plasma bicarbonate concentration	decrease in $p\text{CO}_2$ (hyperventilation)	minutes/hours
metabolic alkalosis	increase in plasma bicarbonate concentration	increase in $p\text{CO}_2$ (hypoventilation)	minutes/hours
respiratory acidosis	increase in $p\text{CO}_2$	increase in renal bicarbonate reabsorption: increase in plasma bicarbonate concentration	days
respiratory alkalosis	decrease in $p\text{CO}_2$	decrease in renal bicarbonate reabsorption: decrease in plasma bicarbonate concentration	days

The clinical causes of acid–base disorders

Metabolic acidosis	Respiratory acidosis	Metabolic alkalosis	Respiratory alkalosis
diabetes mellitus (ketoacidosis)	chronic obstructive airways disease	vomiting (loss of hydrogen ion)	hyperventilation (anxiety, fever)
lactic acidosis (lactic acid)	severe asthma	nasogastric suction (loss of hydrogen ion)	lung diseases associated with hyperventilation
renal failure (inorganic acids)	cardiac arrest	hypokalemia	anemia
severe diarrhea (loss of bicarbonate)	depression of respiratory center (drugs, e.g. opiates)	intravenous administration of bicarbonate (e.g. after cardiac arrest)	salicylate poisoning
surgical drainage of intestine (loss of bicarbonate)	weakness of respiratory muscles (e.g. poliomyelitis, multiple sclerosis)		
renal loss of bicarbonate (renal tubular acidosis type 2 – rare)	chest deformities		
impairment of renal H ⁺ excretion (renal tubular acidosis type 1 – rare)	airway obstruction		

REFERENCIAS

<http://www.acid-base.com>

<http://bio.bio.rpi.edu/Parsons/Universal%20Files/Lectures/L15AcidBaseReg/L15AcidBaseReg.pdf>

<http://wunmr.wustl.edu/EduDev/LabTutorials/Buffer/Buffer.html>

<http://www.manaink.com/nurse/acidbase.html>

<http://www.fleshandbones.com/readingroom/pdf/112.pdf>

<http://www.uninet.edu/tratado/c050101.html>

Bioquímica - Thomas M. Devlin