



**DETERMINACION SIMULTANEA DEL PH Y DE LAS
PRESIONES PARCIALES DEL BIOXIDO DE CARBONO
Y DEL OXIGENO EN LA SANGRE.**

TESIS PROFESIONAL.

LUCIA LOPEZ RAMIREZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**UNIVERSIDAD MOTOLINIA
INCORPORADA A LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**DETERMINACION SIMULTANEA DEL PH Y DE LAS
PRESIONES PARCIALES DEL BIOXIDO DE CARBONO
Y DEL OXIGENO EN LA SANGRE.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
PRESENTA**

LUCIA LOPEZ RAMIREZ

JURADO ASIGNADO
ORIGINALMENTE
SEGUN EL TEMA

PRESIDENTE Quím. José Suarez Ielas
VOCAL Quím. Rafael Illescas Frisbie
SECRETARIO Quím. Ignacio Díez de Urdanivia
1er SUPLENTE Quím. Rosa Martha González
2do SUPLENTE Quím. Graciela Zárate Durán

SITIO DONDE SE DESA-
ROLLO EL TEMA

Hospital de la Raza del I.M.S.S.

BUSTENTANTE: Lucía López Ramírez

ASESOR DEL TEMA: Quím. Rafael Illescas Frisbie

SUPERVISOR TECNICO: Dr. Rodolfo Limón Lasón

Lucía López Ramírez
.....
Rafael Illescas Frisbie
.....
Rodolfo Limón Lasón
.....

A MIS PADRES
SR. ING. GERARDO LOPEZ SOLIS
SRA. LUCIA RAMIREZ LAGUNA DE LOPEZ SOLIS

A MIS HERMANOS



A MI TIO
DR. RAFAEL LOPEZ SOLIS

AL DR. RODOLFO LIMON LASON

**AL PERSONAL DEL
DEPARTAMENTO DE HEMODINAMIA**

A MIS MAESTROS

CONTENIDO.

	Página.
I.- INTRODUCCION	1.
II.- PRINCIPIOS FUNDAMENTALES DE EQUILIBRIO ACIDO BASICO	25
III.- VARIACION FISIOLOGICA DEL PH	37
IV.- PAPEL DEL CO ₂	44
V.- EL O ₂ COMO BUFFER Y SU PAPEL EN LA REGULACION DEL EQUILIBRIO ACIDO BASICO	50
VI.- MATERIAL Y METODOS	58
VII.- DATOS OBTENIDOS	68
VIII.- ANALISIS ESTADISTICO	73
IX.- RESUMEN Y CONCLUSIONES	76
X.- BIBLIOGRAFIA	79

INTRODUCCION.

(1a)

Como lo señaló Claudio Bernard con genial intuición, la constancia de diversas características del medio interno y su medición adecuada es de gran importancia para la fisiología y la patología de los organismos. El objeto del presente estudio es determinar los valores del pH, la presión parcial del bióxido de carbono (PCO_2) y la presión parcial del oxígeno en la sangre arterial (PO_2) en la sangre arterial (a) y venosa (v) de sujetos normales.

La sangre es una compleja solución de diversas sustancias, en la que además hay suspendidos elementos organizados. Para la inteligencia del significado de las constantes cuya medición nos proponemos, es preciso una revisión, aún que sea rápida, de la termodinámica y la electroquímica de las soluciones.

Desde el punto de vista fisicoquímico, los conductores más importantes son los de tipo electrolítico, esto es, los electrólitos, que se distinguen de los conductores electrónicos, tales como los metales, por el hecho de que en estos el paso de una corriente es acompañado por el transporte de materia. Como fué observado por primera vez por Nicholson (2) y Charliote en 1800, si los alambres conectados a los polos de una batería se sumergen en una solución diluida acuosa de un ácido, se desprenden burbujas de hidrógeno y oxígeno en la superficie de cada uno de los alambres. Si la solución electrolítica contiene una sal de cobre o de plata, el metal correspondiente se libera en lugar del hidrógeno. Los fenó-

menos asociados con la electrólisis fueron estudiados por Faraday en los años 1832-33 y la nomenclatura que él creó, y aún se usa, fué ideada para él por Whewell. Los electrodos, esto es, los alambres o las placas que conducen la corriente dentro y fuera de la solución reciben los nombres de ánodo, el conectado al polo positivo de la batería y cátodo, el fijo al polo negativo. En el curso de la electrólisis el hidrógeno o el ion metálico se liberan en el cátodo, mientras que el oxígeno y los halógenos en el ánodo. Para explicar observaciones realizadas durante el paso de corriente a través de un electrólito, Faraday supuso que el flujo de electricidad estaba asociado con el movimiento de partículas cargadas, a las que llamó iones (del griego: viajero). Las partículas que llevan carga positiva y se mueven en la dirección de la corriente, es decir, hacia el cátodo, se llaman cationes, y las que tienen carga negativa y se mueven hacia el ánodo, se llaman aniones. Supuso que al alcanzar los electrodos sus cargas se neutralizaban, depositándose así bajo la forma de átomos o moléculas.

Faraday resumió su trabajo experimental en dos leyes:

1a. La cantidad de substancia depositada o liberada en los electrodos es proporcional a la cantidad de electricidad que pasa por la solución.

2a. Las cantidades de las diferentes substancias depositadas o liberadas en los electrodos por una misma cantidad de electricidad son proporcionales a su equivalente químico. (3a, 4)

El primer intento de explicar la electrólisis eficazmente fué realizada por Arrhenius (3b) en 1887 que propuso la teoría de la disociación electrolítica. Esta teoría asume que cuando un ácido o una base en solu-

3

ción se disuelve en agua una porción se disocia espontáneamente en iones positivos y negativos:



Estos iones están en libertad para moverse independientemente y así lo son guiados por los electrodos de signo opuesto en el campo eléctrico aplicado. La proporción de moléculas que se disocian en iones varía con el "grado de disociación" esto es con la fracción del electrólito que se separa o fracciona en iones. Supóngase que cada molécula de electrólito se escinde en V iones; en una solución determinada contiene g moléculas en un volumen dado y α es el grado de disociación, la mencionada solución contendrá $g\alpha V$ iones, y quedarán $g(1-\alpha)$ moléculas sin disociar, esto es, un total de $g(1-\alpha + V\alpha)$ partículas. Puesto que la presión osmótica de la solución, al igual que la presión de un gas, es independiente de su naturaleza y sólo es proporcional al número de partículas en un volumen dado, si no hubiera disociación, la presión osmótica de la misma solución sería proporcional a g ; pero ya que en realidad hay $g(1-\alpha + V\alpha)$ partículas en el volumen dado la relación que existe entre la presión osmótica observada y la calculada será dada por:

$$i = \frac{g(1-\alpha + V\alpha)}{g} = 1 - \alpha + V\alpha \quad (2)$$

donde, i es el llamado factor de Van't Hoff. De esta ecuación se puede despejar:

$$\alpha = (i - 1) / (V - 1) \quad (3)$$

El valor de i de una solución se puede calcular por medio de la ley de Raoult, mientras que la ecuación de Van't Hoff se puede obtener a partir de mediciones de la presión osmótica de la solución.

El valor de α puede también calcularse por medio de mediciones de la conductancia eléctrica de las soluciones, la que es definida como la recíproca de la resistencia que ofrece un conductor eléctrico (en este caso la solución) al paso de la corriente cuando se aplica la ley de Ohm. Esta conductancia λ de las soluciones es proporcional a la velocidad de los cationes U_+ y los aniones U_- que se hallan presentes en la solución:

$$\lambda = K (U_+ + U_-), \quad (4)$$

donde K es una constante que es la misma para todos los electrolitos.

A la conductancia de una solución o dilución infinita se le llama λ_0 . Cuando la dilución es infinita se considera que la disociación electrolítica es completa, por lo que el grado de disociación de una solución concentrada puede deducirse de la conductancia λ de la solución y λ_0 a dilución infinita conforme a la ecuación:

$$\alpha = \frac{\lambda}{\lambda_0} = \frac{K (U_+ + U_-)}{K (U_+ + U_-)} \quad (5)$$

Experimentalmente la conductancia de una solución se mide con el método familiar del puente de Wheatstone, usado en Física para medir la resistencia de un conductor. El puente está balanceado cuando la relación de la resistencia del brazo A al B es igual a la relación de las distancias del alambre corredizo sobre el tercer brazo;

$$A/B = l_0/cn.$$

El fenómeno inverso a la electrólisis es la producción de corriente eléctrica por la diferencia de potencial entre electrodos sumergidos en una solución de electrolito. Considerese una celda compuesta de un electrodo de cinc y uno de plata y cloruro de plata sumergidos ambos en solución de cloruro de cinc. Cuando los dos electrodos se conectan a través

de un conductor, fluye una corriente de electrones por el circuito externo desde el cinc hasta la plata. Durante este paso de corriente el cinc se disuelve en un electrodo para formar iones mientras que en el otro electrodo tiene lugar la reacción: $\text{AgCl (s)} = \text{Ag (s)} + \text{Cl}^-$. La reacción neta para la celda es pues:



Si se conecta una celda en serie con un galvanómetro y se cierra el circuito, la aguja del galvanómetro se desvía lo que indica que una corriente fluye a través del circuito. Este paso de corriente de un electrodo a otro, pone de manifiesto que existe una diferencia de potencial entre ellas. Esta diferencia de potencial produce un flujo de corriente desde el electrodo con potencial mayor hacia el que lo tiene menor; se llama la fuerza electro motriz (f e m) de la celda y se expresa en volts

El método más común para determinar la diferencia de potencial entre dos puntos de un circuito eléctrico consiste en conectar un voltímetro a través de los dos puntos. La diferencia de potencial o voltaje se lee directamente en el instrumento. Una seria objeción al uso del voltímetro para la medición exacta de potenciales de las celdas es la de que se extrae una parte de la potencia de cada una, lo que trae consigo, al mismo tiempo un cambio en la f e m debido a la formación de productos de reacción sobre los electrodos, la producción de cambios en la concentración del electrolito que rodea los electrodos. Además, con el flujo de corriente una parte de la f e m se utiliza para vencer la resistencia interna de la celda por lo que el potencial medido por el voltímetro no representa la f e m total de la celda. Por estas razones la determinación exacta de la f e m de una celda se hace por medio de potenciómetros y

nunca con voltímetros.

Los potenciómetros para medir la f e m se basan en el principio de compensación de Poggendorff. En este método se hace que a la f e m desconocida se le oponga otra f e m conocida hasta que las dos se igualan, cosa que se comprueba por medio de un galvanómetro colocado en el circuito. El dispositivo se muestra en el diagrama de la Fig. I

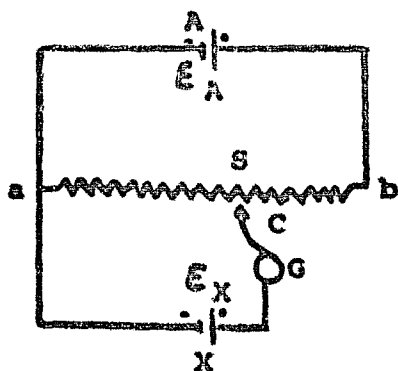


Figura 1

donde A es una celda con f e m conocida, ϵ_A , cuyo potencial se imprime a través de una resistencia uniforme ab . Existe otra fuente, X, con potencial desconocido ϵ_X que se conecta con ϵ_A de tal manera que se oponga una a otra. Para hallar ϵ_X el contacto deslizante C se mueve a lo largo de ab hasta que se encuentra una posición S tal que el galvanómetro G no demuestre corriente. A partir de ϵ_A , las distancias ab y as , la f e m desconocida, ϵ_X , se encuentra en la siguiente forma: ya que ϵ_A se imprime a través de toda la longitud de ab , por una corriente dada que pase a través de la resistencia ϵ_A debe ser proporcional a ab ; como ϵ_X se imprime únicamente a través de la distancia as , debe ser proporcional a esta longitud; consecuente dividiendo ϵ_X por ϵ_A obtenemos: $\frac{\epsilon_X}{\epsilon_A} = \frac{as}{ab}$ por lo tanto

$$\epsilon_X = \left(\frac{as}{ab} \right) \epsilon_A \quad (7)$$

La exactitud de las determinaciones de f e m depende en gran parte de la precisión con que se conocen los potenciales de las celdas usadas como referencia. Es esencial tener a la mano celdas standard cuyos potenciales sean reproducibles, invariables con el paso del tiempo y bien conocidos. Las que más estrechamente se aproximan a estas características son las celdas standard de Weston.

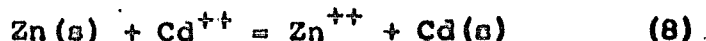
Al estudiar una celda es necesario determinar no únicamente la f e m de la celda, sino también la reacción química que la produce. El proceso responsable de la emisión de electrones es, en el electrodo negativo una oxidación y, paralelamente en el positivo una reducción que pone en movimiento una corriente de electrones que pasan a la solución. Añadiendo la reacción de oxidación en el electrodo negativo a la reducción en el electrodo positivo se obtiene la reacción en la celda.

Considerense por ejem. una celda compuesta de un electrodo de cinc sumergido en una solución de iones de cinc y un electrodo de cadmio sumergido en solución de iones de cadmio.



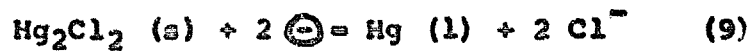
En el electrodo de cinc se produce una oxidación al paso que se efectúa una reducción en el cadmio. El único proceso posible en el electrodo de cinc es obviamente el de oxidación. $Zn(s) = Zn^{++} + 2 \ominus$ y la reacción de reducción en el electrodo de cadmio es: $Cd^{++} + 2 \ominus = Cd(s)$.

La reacción total en la celda debe ser, entonces:

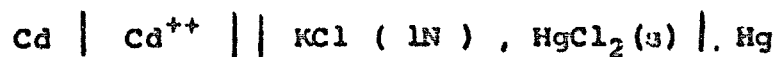


Toda celda consta pues de dos electrodos aislados con diferente potencial cuya suma algebraica es igual a la f e m total de la celda.

Para determinar directamente potenciales de electrodos aislados ----- es necesario acoplar un electrodo con otro cuyo potencial sea cero. No -- obstante, como no existen en realidad electrodos de potencial cero, debe- mos escoger un electrodo standard arbitrario con el que se puedan compa - rar los potenciales de otros electrodos. Por esta razón se define como -- electrodo de referencia "aquel electrodo de hidrógeno cuyo potencial a -- todas las temperaturas se toma como cero". Pero, por razón de las dificul - tades experimentales implicadas en la aplicación y uso del electrodo de -- hidrógeno se utilizan electrodos de referencia que han sido comparados -- con aquel. Entre los de referencia el electrodo más usado es el de calo - mel: cuya f e m se origina en la siguiente reacción:



Si se parte de la f e m de las celdas formadas con varios elec - trodos en combinación con electrodos de referencia se puede ca - ular fá - cilmente el potencial aislado de un electrodo. Para ilustrar el procedi - miento considerese primero la celda:



que consiste en un electrodo de cadmio y iones de cadmio y un electrodo - de calomel. Para esta celda la fem a 25°C tiene un valor de $\mathcal{E} = 0.6830$ volts y el electrodo de cadmio es negativo. Consecuentemente este último sufre la reacción de oxidación:



mientras que el electrodo de calomel se reduce según:



Para este último proceso se ha determinado que

$$E_c = + 0.2800 \text{ volts}$$

Entonces:

$$E = E_{ca} + E_c$$

$$0.6830 = E_{cd} + 0.2800$$

y

$$E_{cd} = 0.4030 \text{ volts.}$$

Entonces la reacción con la f o m correspondiente para el electrodo de cadmio e iones a 25°C es:



$$E_{25^\circ\text{C}} = 0.4030 \text{ volts.}$$

La termodinámica se ocupa de las relaciones de la energía que existen en un proceso químico. De acuerdo con la ecuación de Gibbs Helmholtz:

$$\Delta F = \Delta H - T \left[\frac{\partial(\Delta F)}{\partial T} \right]_P \quad (10)$$

Donde:

F es la energía libre de Gibbs.

H es la entalpia o cantidad de calor.

T la temperatura absoluta.

P la presión.

Como el cambio de energía libre en un proceso químico es igual al trabajo realizado por el sistema, se tiene la relación fundamental entre la fuerza electromotriz de una celda y el cambio de energía libre producida por la reacción que ocurre en ella:

$$\Delta F = -n\mathcal{E} + \left(\frac{\partial \mathcal{E}}{\partial T} \right)_P \quad (11)$$

Donde:

F es la energía libre de Gibbs.

n es el número de moléculas.

\mathcal{F} es el Faraday 96,486 coulombs/meg.

\mathcal{E} es la f e m

T la temperatura absoluta.

P la presión

Si esta ecuación se diferencia con respecto a la temperatura se --

obtiene:

$$\left[\frac{\partial(\Delta F)}{\partial T} \right]_P = -n\mathcal{F} \left(\frac{\partial \mathcal{E}}{\partial T} \right)_P \quad (12)$$

Combinando estas ecuaciones se tiene para H

$$-n\mathcal{F}\mathcal{E} - \Delta H = n\mathcal{F}T \left(\frac{\partial \mathcal{E}}{\partial T} \right)_P \quad (13)$$

$$\Delta H = -n\mathcal{F}\mathcal{E} + n\mathcal{F}T \left(\frac{\partial \mathcal{E}}{\partial T} \right)_P \quad (14)$$

$$\Delta H = n\mathcal{F} \left[T \left(\frac{\partial \mathcal{E}}{\partial T} \right)_P - \mathcal{E} \right] \quad (15)$$

además ya que $\Delta F - \Delta H = -T\Delta S$

Se tiene:

$$\Delta S = n\mathcal{F} \left(\frac{\partial \mathcal{E}}{\partial T} \right)_P \quad (16)$$

Para una reacción: $aA + bB + \dots = cC + dD + \dots$

El cambio de energía libre, ΔF , como función de las actividades --
iniciales de los reactivos y las actividades finales de los productos, --
es dada por la reacción isotérmica:

$$\Delta F = \Delta F^\circ + RT \ln \frac{a_C^c a_D^d \dots}{a_A^a a_B^b \dots} \quad (17)$$

Aquí los símbolos a que aparecen en el numerador se refieren a ----- las actividades de los productos, y en el denominador a las actividades de los reactantes; ΔF° , es el cambio standard de la energía libre, es decir, el cambio de la energía libre cuando las actividades de productos y reactantes de la reacción tienen actividad iguales a la unidad. Si en la ecuación anterior (17) sustituimos a ΔF por su valor igual $-nFE$, y definimos a E° por: $\Delta F^\circ = -nFE^\circ$ donde E° es el valor correspondiente a ΔF° , la ecuación (17) se transforma en:

$$-nFE = nFE^\circ + RT \ln \frac{a_c^c a_d^d \dots}{a_A^a a_B^b \dots} \quad (18)$$

y por lo tanto E es igual a:

$$E = E^\circ - \frac{RT}{nF} \ln \frac{a_c^c a_d^d \dots}{a_A^a a_B^b \dots} \quad (19)$$

$$E = E^\circ - \frac{2.3026 RT}{n} \log_{10} \frac{a_c^c a_d^d \dots}{a_A^a a_B^b \dots} \quad (20)$$

La ecuación (20) da el potencial de cualquier electrodo o celda en función de las actividades inicial y final. La ecuación demuestra que la $f e m$ está determinada por las actividades respectivas de los reactantes y la temperatura, así como la cantidad E° . Puesto que ΔF° es una constante para cualquiera reacción a temperatura constante, E° , también tiene que ser una constante a temperatura constante que le es característica tanto al electrodo como a la celda en cuestión. De hecho es la $f e m$ del electrodo o celda cuando todas las actividades son iguales a la unidad. Se le llama E° al potencial standard del electrodo o celda de que se trate. (4, 5)

La concentración de iones hidrógeno de una solución puede obtenerse midiendo el potencial de la celda constituida por un electrodo en la solución. Esta concentración o actividad de iones hidrógeno (C_{H^+}) en una solución habitualmente se expresa por medio de un término que implica una medida a la que se está usando el cologarítmico de la concentración de hidrógeno y se le aplica el nombre de pH:

$$pH = -\log C_{H^+}$$

6

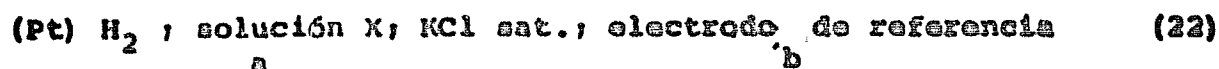
(21)

$$pH = -\log C_a^+$$

donde C_{H^+} es la concentración de los iones hidrógeno y C_a^+ es la concentración de la actividad.

El pH puede pues definirse en relación al potencial que desarrolla la solución junto con un electrodo y que es mensurable cuando se le compara con el potencial que desarrolla un electrodo de referencia.

Puede por ejemplo formarse una celda galvánica de la forma:



En esta celda la solución X es el problema al que se le quiere determinar el pH y el electrodo de referencia generalmente es de calomel. A partir del potencial E' de esta celda sujeta a una atm de presión de hidrógeno, se puede computar el pH por medio de la fórmula en la cual R' = 2.3026.

$$pH = \frac{E' - E_0}{R'T/\mathcal{F}}$$

donde E_0 es una constante de evaluación y no se le puede considerar en sentido estricto como un potencial standard. T y \mathcal{F} tienen su significado acostumbrado. La unión líquida variable de subíndice b en (22), es lo que

dificulta la interpretación del pH. Para la mayoría de las aplicaciones - no es necesario expresar los valores de pH en término de concentración o actividad de iones hidrógeno, bastan con los números de pH. Para tales casos sería suficiente estar de acuerdo con el valor de E_0 dado a cada electrodo de referencia. El valor de E_0 correspondiente a cada temperatura se puede escoger de tal manera que las mediciones de pH se ajusten razonablemente a la ecuación:

$$\text{pH} = - \log C_{\text{H}^+} f_{\text{H}^+} \quad (23)$$

en la que C_{H^+} es la concentración de hidrógeno, y f_{H^+} es el coeficiente de actividad media de los iones. (2c)

MEDICION DEL pH.

La concentración del ión hidrógeno en el plasma tiene una variación entre 35 y 45 mil millonésimos molar. Se puede expresar más adecuadamente como 35mM a 45mM. En realidad estamos acostumbrados a usar la notación pH pero en la práctica su cálculo se convierte en un problema. Más importante aún, algunas de las propiedades del ion hidrógeno no son proporcionales al logaritmo del H^+ y, ciertos fenómenos quedan oscurecidos por el uso del pH. El voltaje que se desarrolla en un instrumento de medición electroquímica es proporcional al logaritmo de la H^+ , lo que puede haber sido una de las razones para la introducción del término y su supervivencia.

Si un material ionizable, como un metal, se sumerge en agua, una porción del metal se ioniza en el agua con una presión (P) específica de ese metal, y así dejan una carga negativa en el propio metal. A esta fuerza se le designa como "tensión electrolítica de la solución" (Fig.2).

Si el metal se sumerge en una solución acuosa de iones metálicos estos tienden a depositarse sobre aquel que se vuelve entonces no ionizable. Esta tendencia tiene también una presión (p) específica, que se designa como "presión osmótica de los iones" (Fig. 3)

Por lo tanto metales diferentes alcanza equilibrio con una carga-neta positiva o negativa, dependiendo de la magnitud relativa de esas dos presiones y de la concentración de iones de la solución (Fig. 3). Si se toma una solución molar de los iones respectivos, se encuentra un voltaje específico desarrollado para cada sistema metálico en las series de voltaje electroquímico de oxidación-reducción. Se estandariza la media celda de Pt-H 1 M asignándole arbitrariamente un voltaje de cero para tener así una escala fija para las otras medias celdas.

El voltaje que se desarrolla por un sistema sencillo de media celda se describe con la fórmula;

$$E = \frac{RT}{n} \ln \frac{P}{p} \quad (24)$$

Donde:

R es la constante de los gases que es igual a 8.31467 Joule/mol°K

T es la temperatura absoluta.

n es el número de electrones activos en la ecuación equilibrada.

F es el Faraday (96496 coulombs/meq.)

P es la tensión de la solución electrolítica.

p es la presión osmótica de los iones.

Ya que p es proporcional a la concentración de los iones (C), -- substituyendo los valores por la constante para convertir a logaritmo de base 10 y, T = 298°K (25°C), la ecuación entonces es:

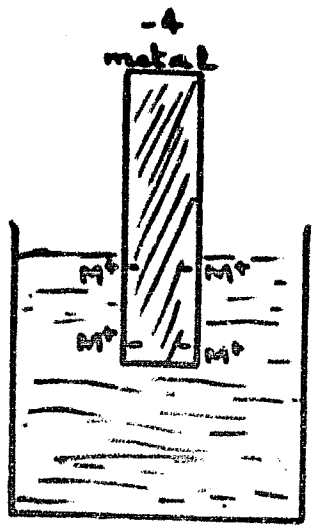


FIGURA 2

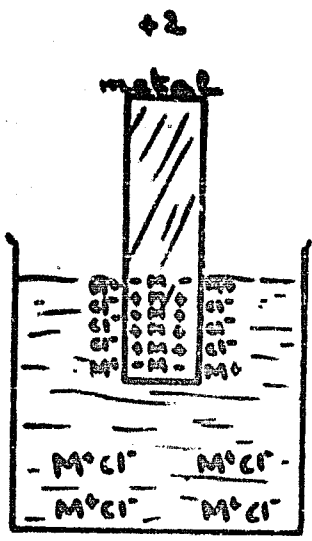


FIGURA 4

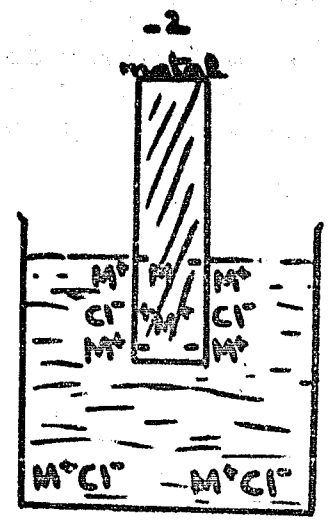


FIGURA 3

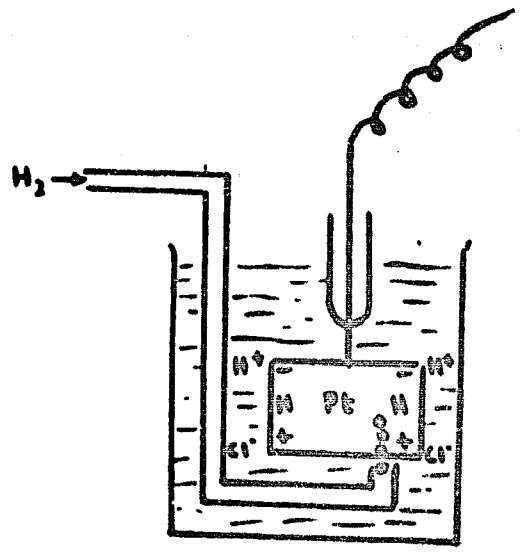


FIGURA 5

$$E = \frac{-0.059}{n} \log_{10} \frac{P}{C} \quad (25)$$

o bien

$$E = E_0 + \frac{0.059}{n} - \log C$$

Donde:

$E_0 = -0.059 \log_{10} P$, que es específico para cada sistema metal-ion.

Por lo tanto con una media celda calibrada adecuadamente, se puede medir el voltaje desarrollado en una solución problema y calcular la concentración de los iones de esta por medio del electrodo en esa solución.

El hidrógeno es un elemento en las series metálicas y los mismos principios de medición se pueden emplear (Fig.5).

En este sistema como en el de la ecuación (25) tenemos:

$$E = E_0 + 0.0591 \log_{10} (H^+) \quad (26)$$

Si la solución tiene iones hidrógeno se desarrolla un voltaje -- entre la placa de platino y la solución que es directamente proporcional al logaritmo de la concentración del ion hidrógeno, o inversamente proporcional al pH. Pero ya que, E_0 se define como cero en este electrodo y -- $n = 1$, entonces:

$$E = 0.0591 (H^+) \quad (27)$$

6

$$E = 0.0591 \text{ pH} \quad (28)$$

En este punto es conveniente introducir la anotación logarítmica de pH.

La escala lineal voltimétrica se reemplaza por una escala lineal (negativa) de pH, sin tener necesidad de construir una escala loga-

rítica de hidrógeno para el medidor.

Desgraciadamente, el electrodo de hidrógeno no es adecuado para muchos usos biológicos debido a la corriente de gas hidrógeno y el efecto que se produce sobre el delicado electrodo de hidrógeno con el uso de varios materiales biológicos.

Ahora bien, para completar el circuito del electrodo y el voltímetro se colocan dos celdas con electrodos idénticos en paralelo divididos por una porción porosa entre ambas soluciones. Esta división permite el paso rápido de electrones o iones sin permitir la mezcla física de esas dos soluciones excepto por difusión lenta. A este sistema se le ha llamado "celda concentrada".

El E_0 de los dos electrodos se cancela por medio de manipulaciones eléctricas y el potencial desarrollado entre los dos electrodos es proporcional a la razón logarítmica de las dos concentraciones de iones.

Esto es:

$$E = 0.0591 \log_{10} \frac{C_1}{C_2} \quad (29)$$

Si C_1 es conocido, el C_2 puede ser calculado a partir del voltaje observado.

Este sistema de concentración de celda se presenta en forma modificada en el electrodo de vidrio. Haber y Klemensiewicz reportaron en 1909 la sensibilidad del electrodo de vidrio. Si un bulbo de vidrio delgado que contienen HCl se sumerge en una solución que contenga iones hidrógeno, se desarrolla un voltaje entre el HCl contenido en el bulbo y la solución afuera de éste, y de nuevo, este voltaje es directamente propor-

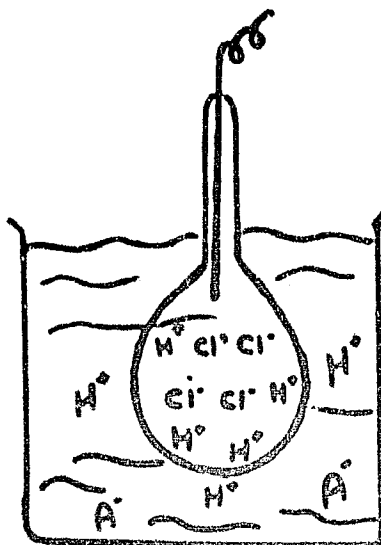


Figura 6.

cional al logaritmo de la razón de la concentración de iones hidrógeno -- de ambas (Fig. 6).

La teoría más aceptada es la de Nicolowsky publicada en: 1937 el vidrio permite el paso de los iones hidrógeno, probablemente a través del agua de la malla del silicato hidratado, ya que el vidrio se conoce que absorbe algo de agua y que los electrodos de vidrio no funcionan bien si no se impregnan con agua por algún tiempo. Por esto es probable que el -- vidrio actúe como "porción porosa" de una celda concentrada con el ion hidrógeno fijado dentro del bulbo y la concentración variable afuera del bulbo. Se establece así un potencial a través de la unión entre el vidrio y la solución.



Es imposible medir esta fuerza electromotriz a través de la unión sencilla vidrio-solución y es necesario determinarla en las superficies -- interior y exterior de la delgada membrana de vidrio del electrodo. Para lograr esto, un lado de la membrana se mantiene en contacto con una solución de pH constante efectiva dada por HCl 0.1 M y una conexión eléctrica.

para poder medirla f e m por medio de un alambre de AgCl-Ag sumergido dentro del HCl de la media celda. Este alambre se utiliza porque, aunque produce un potencial cuando se sumerge dentro del HCl , el conductor permanece extremadamente constante con el tiempo y puede utilizarse para medir la f e m . Otros cambios se evitan aislando el alambre y el HCl dentro del electrodo.

Para poder medir la f e m producida por la solución en contacto con el electrodo de vidrio se necesita completar el circuito. Generalmente se utiliza la media celda de mercurio calomel que produce un potencial constante. El circuito entre esta media celda y la solución problema se completan por medio de un electrolito o puente salino de sal, generalmente KCl saturado. La unión del puente salino no puede ser libre, ya que si fuera así se diluiría la solución problema. (Fig. 7)

La celda completa por lo tanto es:

$\text{Ag:AgCl} \mid 0.1 \text{ M HCl} \mid \text{vidrio} \mid \text{problema} \mid \text{unión líquida} \mid \text{electrodo de referencia}$ (6, 7, 8, 9)

DETERMINACION DE LA PRESION PARCIAL DEL BIOXIDO DE CARBONO (PCO_2)

La medición del PCO_2 se puede hacer de dos modos: ya sea por la técnica de interpolación o por el uso directo de un electrodo adecuado. La técnica de interpolación esta basada en la relación lineal que existe entre el pH y el PCO_2 cuando los valores se grafican en papel logaritmico. Dos métodos de equilibrio micro cuantitativo se han descrito: el método de Astrup reportado por Andersen y colaboradores en 1960 y el de Robinson y Utting publicado en 1961. Estos dos métodos dan una precisión de ± 1.5 mm Hg y tienen la ventaja de dar una visión completa del equilibrio áci =

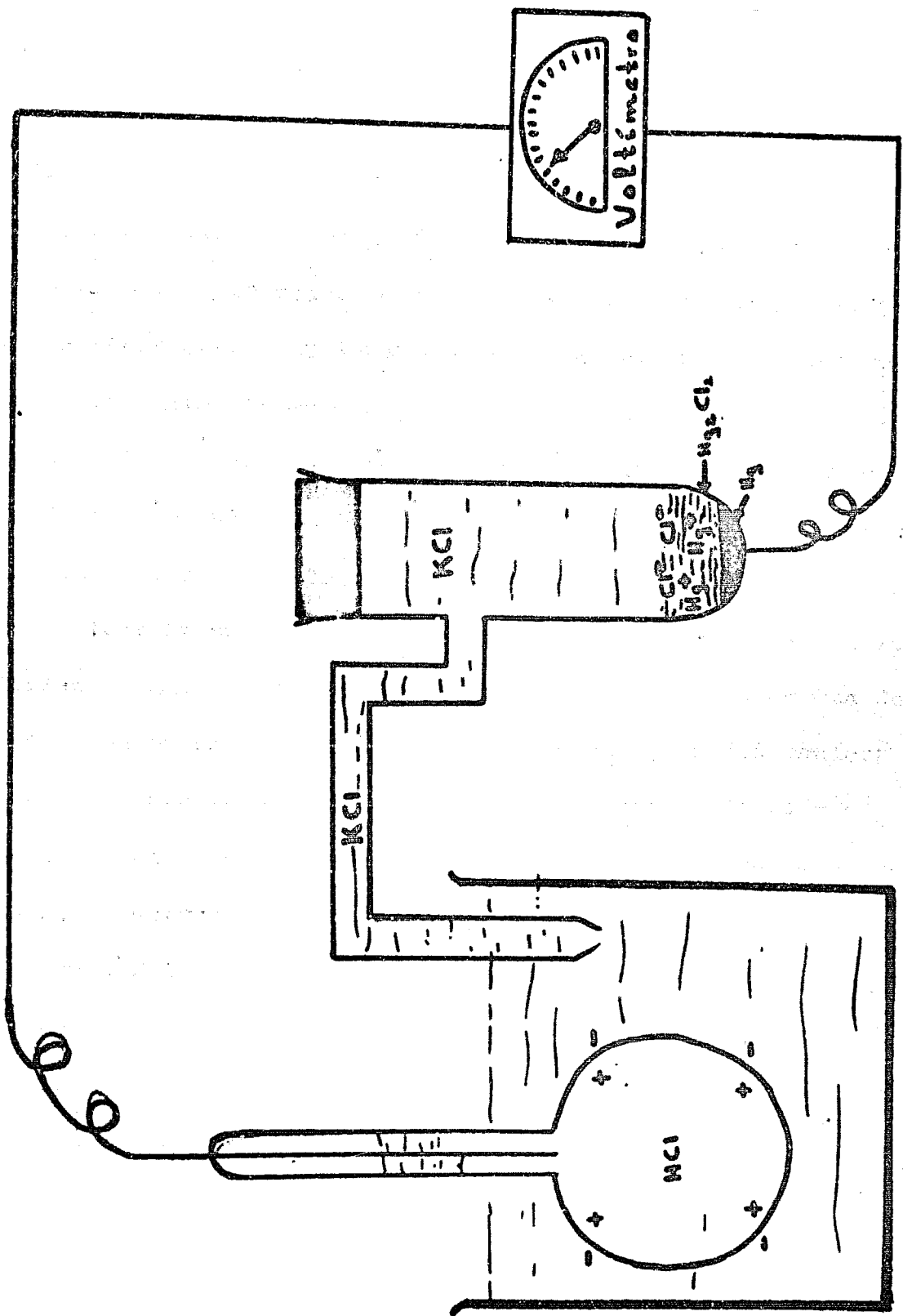


FIGURA 7

do-básico. La desventaja de estos métodos es que son tediosos y necesita una considerable cantidad de aparatos y requiere una técnica meticulosa si se quieren obtener datos fidedignos.

La lectura directa por medio de un electrodo especial para PCO_2 se basa en el principio descrito por primera vez por Stow, Baer y Randal en 1957 y perfeccionado por Severinhaus y Bradley en 1958 para convertirlo en un instrumento más exacto y sensible. Este electrodo consiste esencialmente de un electrodo de pH arreglado para medir el pH de una película delgada de bicarbonato de sodio que está separada de la muestra de gas o sangre por medio de una lámina delgada de teflón. Este tiene la propiedad de ser permeable a las moléculas de CO_2 pero no a los iones que pudieran alterar la respuesta del electrodo. La capa acuosa de bicarbonato se forma entre las fibras de una malla de nylon (15 denier) que, está ajustada sobre la superficie plana del electrodo de vidrio y sostenido por una liga en el cilindro de plástico transparente para que la superficie del electrodo esté en contacto con el film de teflón restirado sobre la punta del cilindro. El espacio entre el electrodo y el cilindro plástico está lleno con una solución de NaHCO_3 y KCl , para mantener la conductividad eléctrica del electrodo de referencia que se encuentra en el otro lado del cilindro transparente completando de esta manera la celda de un electrodo de pH (Fig. 8)

La teoría básica de este electrodo es que cuando las moléculas de CO_2 se disuelve en la capa acuosa del bicarbonato, el CO_2 reacciona con el agua produciendo ácido carbónico disminuyendo por lo tanto la lectura del pH, la cual es detectada por este electrodo. El pH baja una unidad de pH por cada décimo de mm Hg de aumento en PCO_2 por lo que la

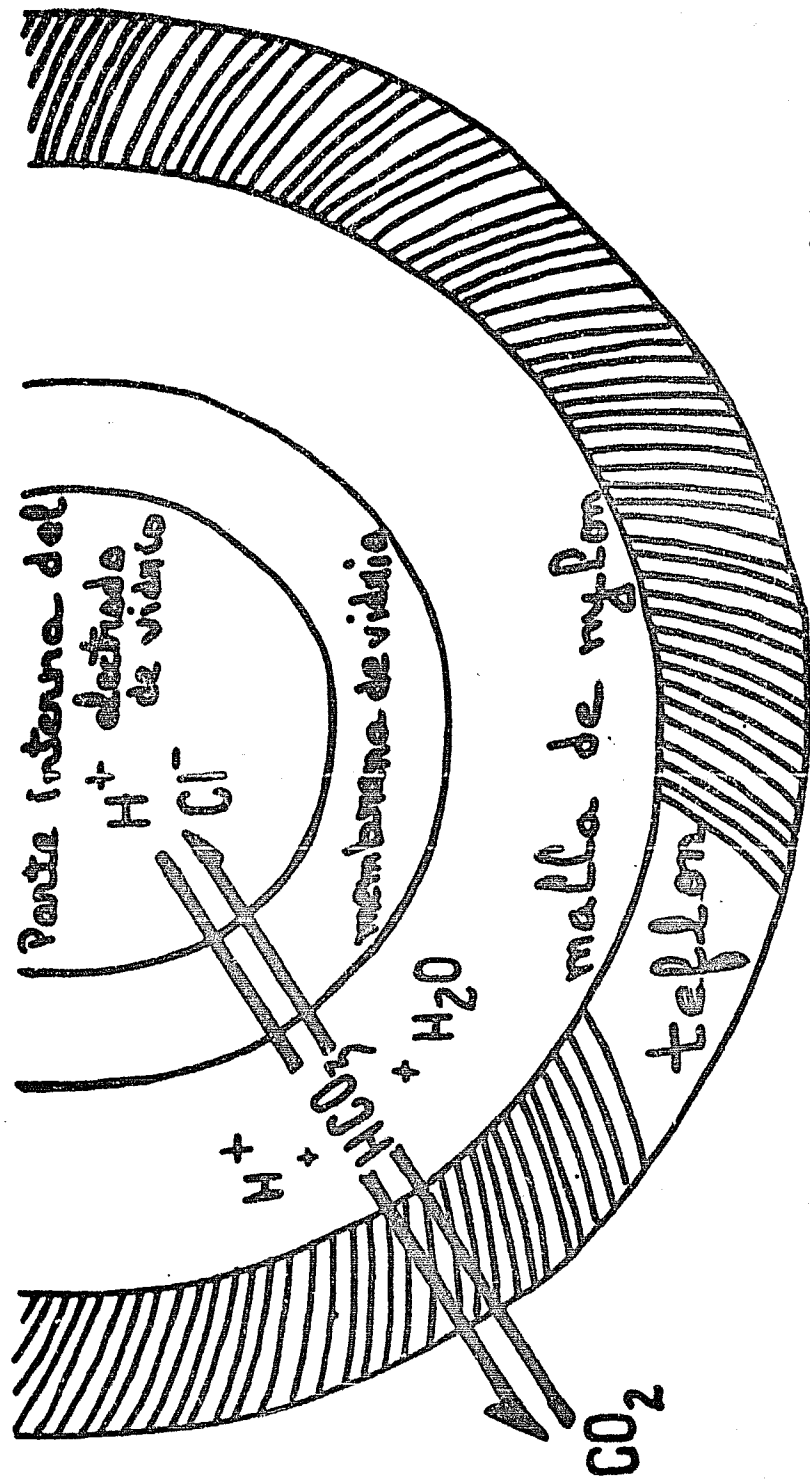


FIGURA 8

reacción es logarítmica.

Esto significa que si la respuesta del electrodo se hace coincidir sobre la escala de lectura con las desviaciones producidas por la introducción de dos mezclas de gases que tengan presiones parciales relativas de CO_2 iguales a los extremos que se van a determinar. Este electrodo es muy seguro y fácil de usar y tiene una precisión de 0.1 mm Hg. Es muy estable ya que con una curva de calibración el instrumento se puede normalizar ajustando la lectura del pH con un sólo gas por varias semanas. La desventaja es que no da el cuadro completo ácido básico de la sangre como se obtiene por el método de interpolación del monograma de Andersen y Engel publicado en 1960. Pero si el contenido de la hemoglobina en la sangre es normal, se puede calcular con el monograma dibujando una línea paralela a través del punto determinado por la medición del pH y PCO_2 a la línea buffer más cercana obtenida previamente esta línea buffer para la sangre por medio de un método de interpolación.

Otra desventaja posible de este método es que aunque es un electrodo de vidrio de pH capilar nada más 0.03 ml de sangre se necesitan para el pH, el electrodo de PCO_2 requiere por lo menos 0.3 ml. Esto significa que no puede utilizarse sangre capilar pero, no por esto es una desventaja como lo parece. Ya que la sangre capilar da resultados válidos en sujetos normales pero, es bastante inexacta en pacientes con shock hiperventilados o hipotérmicos. Es un procedimiento fácil obtener un ml de sangre por medio de punción arterial y esto es recomendable para obtener datos exactos. (8,10)

MEDICION DE LA PRESION PARCIAL DEL OXIGENO (PO₂)

El método polarográfico de análisis, desarrollado por Heyrovsky, está basado en la determinación del flujo de la corriente a través de una solución que contienen sustancias oxidables o reducibles. La polarografía con gota de Hg ya no se usa en determinaciones biológicas.

El electrodo de PO₂ que utilizamos para este trabajo se basa en la producción de una corriente a voltaje constante de polarización (0.6V) que es directamente proporcional a la PO₂ difundida a la superficie reactiva del electrodo. Esta corriente es el resultado de la reducción de oxígeno en el cátodo que es el polo sensible a cambios del PO₂:



Cada molécula de oxígeno reacciona con 4 electrones y este paso de electrones es lo que se mide. Para que el electrodo de PO₂ sea específico para el oxígeno es necesario cubrirlo con una membrana de plástico que sea impermeable a todos los gases pero no al oxígeno.

Para proveer electrones para esta reacción del cátodo, se incorpora en el electrodo un anodo de Ag-AgCl; la plata se oxida en este ánodo y cede electrones conforme se van necesitando según:



(8,11,12).

II

PRINCIPIOS FUNDAMENTALES DEL EQUILIBRIO
ACIDO _ BASICO.

El organismo requiere para poder sobrevivir de la ingestión con --
tínua de alimentos, oxígeno y otros nutrientes. Así como de la elimina --
ción continua de los productos de desgaste, bióxido de carbono y agua; --
la ingestión y eliminación de estas sustancias está estrechamente regu --
lada por sus necesidades.

Los pulmones, los riñones, el tracto digestivo y la piel son los --
órganos de ingestión y excreción; la actividad de estos sistemas orgánicos --
está correlacionada, efectuando estos órganos la regulación del conteni --
do corporal de las varias sustancias disueltas en los fluidos orgánicos --
vgr. sodio, potasio, cloruros, hidrogeniones, bicarbonator, calcio, fos --
fatos, etc. (13)

Las funciones del organismo dependen de la concentración de iones --
hidrógeno (H^+) en las células y en los fluidos extracelulares. La con --
centración de iones de hidrógeno (H^+) es un millón de veces más pequeña --
que la de iones de sodio y debe estar regulada dentro de límites precisos --
por la extrema reactividad de los iones de hidrógeno, especialmente con --
las proteínas. No obstante la baja concentración de iones de hidrógeno --
que se encuentra en el organismo, cambios ligeros de dicha concentración, --
afectan dramáticamente la actividad enzimática porque la asociación o di --
sociación de un ion hidrógeno cambia la distribución de la carga de la --
molécula enzimática y afecta su velocidad de combinación con las molécu --
las del sustrato. Los iones de hidrógeno tienen mayor reactividad que los

de sodio o potasio porque el ion de hidrógeno hidratado $(H_3O)^+$ es mucho más pequeño que el Na^+ o el K^+ hidratados y en consecuencia es más fuertemente atraído a las regiones negativamente cargadas de otras moléculas.--

(14)

La concentración de iones de hidrógeno es, en el plasma, muy cercana a 40 nanomoles por litro (40×10^{-9} moles por litro, lo que corresponde a un pH \pm 7.38 a 7.41) y en las células de aproximadamente 100 -- nanomoles por litro (pH promedio de 7.0). La ingestión o producción aumentada de ácido por el organismo, incrementa estas concentraciones, pero en cantidad mucho menor de lo que podría esperarse en relación con -- el aumento de ácido; la mayoría de estos H^+ se combinan con las proteínas y otras sustancias en el cuerpo. (15,16a)

En el organismo hay dos tipos de ácido según su importancia fisiológica; el ácido carbónico y los ácidos que son distintos del carbónico. Esta distinción se hace sobre la base de su modo de excreción. El ácido carbónico se elimina por vía pulmonar en su forma deshidratada, CO_2 . --- Los ácidos que no son el carbónico o sea los que no son capaces de su -- frir deshidratación que los transforme en un producto volátil son los -- que tienen que excretarse por vía renal. El CO_2 y el agua son los productos más abundantes del metabolismo, y el CO_2 se excreta casi tan rápidamente como se forma. El metabolismo de las proteínas exógenas produce -- ácidos sulfúrico y fosfórico que deben ser excretados por los riñones. - Otros ácidos de éste tipo son productos del metabolismo intermedio, por -- ejemplo, los ácidos láctico y acetoacético; estos normalmente son meta-- bolizados tan rápidamente como se producen, pero en algunos estados patológicos, como la hipoxia tisular y la diabetes, se acumular produciendo

do alteraciones del balance ácido-básico. (17,18)

Cuando hay aumento o disminución en la concentración de H^+ , el organismo pone en marcha una serie de mecanismos que regulan los límites de variación del pH a que sean compatibles con la vida de las células.

Los tres sistemas amortiguadores o buffer principales se encuentran localizados en el plasma y son: el bicarbonato-ácido carbónico, el fosfato disódico-fosfato monosódico y las proteínas del mismo. Los eritrocitos también contienen fosfato dipotásico y fosfato monopotásico y otro sistema compuesto por una base débil que es la hemoglobina reducida (Hb^-), y su ácido débil, la oxihemoglobina (HbO_2^-). En el plasma el sistema $HCO_3^- - H_2CO_3$ es el más importante, mientras que en las células lo son las proteínas entre las que destaca la hemoglobina. (19a, 20 - 21).

El concepto de acción buffer se origina en las propiedades de los ácidos y las bases débiles, es decir, de los que están incompletamente disociados a una determinada $[H^+]$. Un ácido débil semidisociado no sólo produce H^+ , sino que, además, su base conjugada absorbe H^+ . Si se le añade un ácido fuerte, completamente disociado, los H^+ que éste ha producido son absorbidos por la base conjugada del ácido débil, lo que trae aparejado un cambio menor en la $[H^+]$ que si el ácido débil, no estuviera presente. La cantidad de potencial de H^+ de todas las moléculas del ácido fuerte y las del ácido débil no cambia, pero el número de H^+ en forma ionizada sí disminuye por la combinación con la base conjugada. Este enmascaramiento de los H^+ es lo que se llama "acción buffer". Casi todos los H^+ añadidos por el ácido fuerte se combinan con el anión buffer, lo que produce un ácido débil, esto es, poco ionizado, así se reduce el exceso de H^+ y se opone al cambio en la concentración inicial

de H^+ . (16b, 22, 23).

En los trabajos biológicos se acostumbra dar a la ecuación de la ley de masas una forma más adaptable para ácidos y bases:

$$[H^+] = K_a \frac{[HA]}{A^-} \quad (32)$$

Si tomamos logaritmos y cambiamos de signo queda:

$$-\log [H^+] = -\log K_a - \log [HA] + \log [A^-] \quad (33)$$

El término $-\log [H^+]$ ha sido definido por Sørensen como pH y $-\log K_a$ como pKa.

De este modo se ha obtenido la importante relación:

$$pH = pKa + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (34)$$

Bates, discrepa de Sørensen y sostiene que la actividad de los iones hidrógeno, es lo que determina la f e m del compuesto usado para medir el pH y no la $[H^+]$, por lo que define al pH de la siguiente manera:

$$pH(s) = -\log a_H \quad (35)$$

donde a_H es la actividad convencional de los iones hidrógeno.

Asimismo a_H se define de la siguiente manera.

$$a_H = f_H m_H \quad (36)$$

donde los coeficientes de actividad y de molaridad del ion hidrógeno están representados por f_H y m_H respectivamente. (24, 25).

Las propiedades buffer de los ácidos y las bases débiles se pueden ilustrar por medio de gráficas que muestran la relación que existe entre la cantidad de ácido fuerte añadido a la solución y el cambio en la

$[H^+]$ de la misma. La variable independiente (la cantidad de ácido añadido) se traza como ordenada y el pH se grafica sobre la abscisa. El valor buffer de una solución se define como la pendiente de la curva de titulación tomada con signo negativo. Las unidades de valor buffer son engorrosas, por lo que en cierta manera es cómodo usar la unidad slyke que se define como el número de milimoles por litro que hay que añadir a una solución para hacer que el pH disminuya en una unidad. Vamos a trazar, como ejemplo, la curva de titulación de una solución con 20 millones por litro del sistema Na^+ , $H_2PO_4^-$ ————— Na^+ , HPO_4^- (fig. 9):

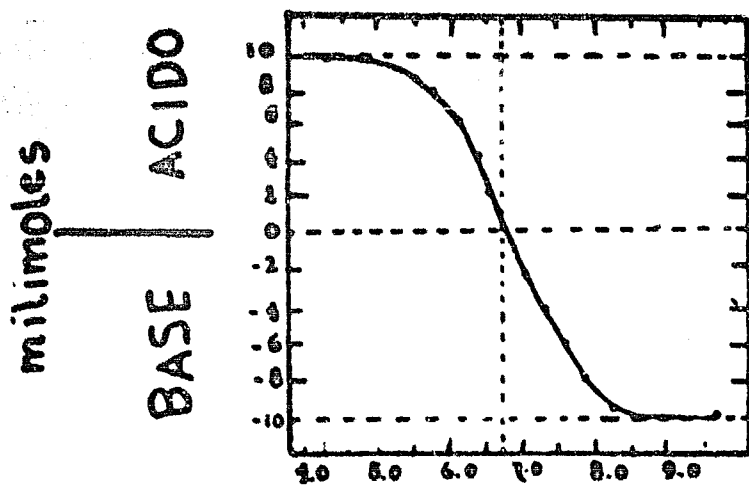


Fig. 9.

El organismo está capacitado para aumentar sus reservas de buffers, gracias a lo cual es posible añadir a la sangre cantidades considerables de un ácido o una base sin que se produzcan cambios letales en el pH. La mayor parte de los buffers del organismo son intracelulares, siendo las excepciones más importantes las proteínas plasmáticas y la pequeña cantidad de fosfatos que hay en el líquido extracelular. La hemoglobina -

de los eritrocitos, aunque en rigor es intracelular, se considera más convenientemente como extracelular debido a que está confinada en la sangre y es fácilmente utilizable para amortiguar los ácidos en el espacio extracelular. (26, 27, 28).

La hemoglobina es una heteroproteína (fig. 10). La proteína es la globina que es una histona incolora formada por 5 cadenas de péptidos en planos paralelos. Los ácidos aminados terminales de esta cadena de péptidos son de dos tipos: valilo-leucilo (cadena alfa) y valilo histidilo-leucilo (cadena beta). Estas cadenas de péptidos forman un helicoide que da una estructura esférica a la molécula. A las cadenas de péptidos se les unen 4 grupos ferroporfirinas hemo.

El hemo libre es una porfirina de hierro, es un compuesto cíclico con 4 anillos pirrólicos enlazados por puentes $\text{C}=\text{CH}$ y unidos al hierro por sus átomos de nitrógeno. La teoría más aceptada de la unión del grupo hemo y la globina es que por medio de valencias de coordinación, el hierro se une al nitrógeno del núcleo imidazólico del amino ácido histidina, que forma parte de la globina y otra valencia parece ser que se une con una molécula de agua. Existe la posibilidad que un segundo grupo imidazol se una al hemo pero dicha unión sea mucho más débil que la del primero.

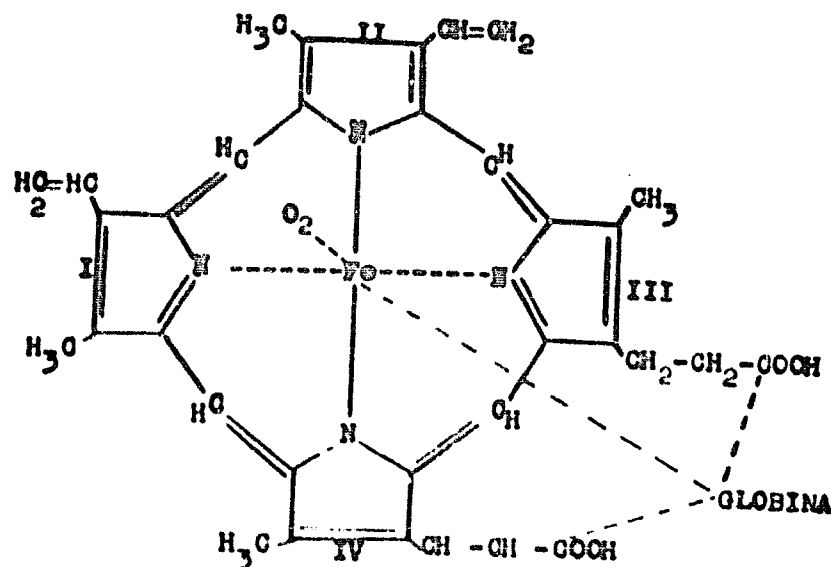


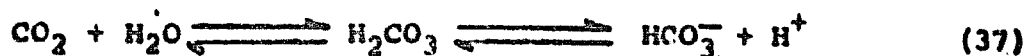
figura 10

El grupo hemo al unirse con el radical imidasólico da lugar a una situación electrónica consistente en la captación o liberación del oxígeno. La introducción de una molécula de oxígeno desaloja un protón H^+ ; por lo tanto cada átomo de fierro se combina con una molécula de oxígeno.

Aproximadamente el 30 % del bióxido de carbono se combina con la hemoglobina para formar el compuesto "carbaminohemoglobina". Esta reacción no es efectada en el mismo punto de la estructura donde se combina con el oxígeno, por lo tanto la hemoglobina se pueda combinar tanto con uno como con el otro. (29, 30, 31, 32).

Una de las funciones del riñón es la de mantener la constancia del medio interno contra la hidratación o la deshidratación excesiva y mantiene la presión osmótica de la sangre en un valor de 309 miliosmoles por litro. Al regular la excreción de los distintos iones mantiene el nivel normal de electrolitos en el plasma y fluido extracelular. Mediante la regulación de la acidez de la orina y el contenido de electrolitos ayuda a mantener el pH del plasma dentro de límites normales. (12).

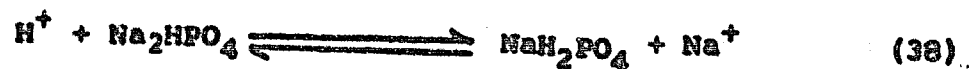
Las reacciones por medio de las que se realiza la secreción de ácido no se conocen bien, si bien últimamente se ha propuesto una teoría que relaciona este proceso con la bomba de sodio de la membrana celular del túbulo. Por cada H^+ secretado, un OH^- queda dentro de las células tubulares que eleva el pH de las mismas; las reacciones



se llevan a cabo hacia la derecha dentro de las células. Los iones de hidrógeno formados del bióxido de carbono y agua se combinan con los iones hidroxilo. Este proceso de neutralización extracelular por medio del CO_2

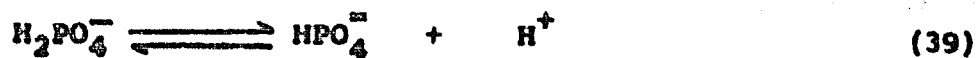
mantiene el pH de las células tubulares dentro de los límites necesarios para que el proceso secretorio continúe. Los iones bicarbonato, que son el subproducto de esta neutralización intracelular, son transportados al fluido peritubular y al plasma venoso renal, con el resultado que por cada ion ácido secretado en los túbulos un nuevo ion bicarbonato aparece en la sangre.

A un pH de 7.4 (pH del filtrado glomerular y del plasma) los aniones de mayor importancia en la orina son los fosfatos. Más o menos un 80 % del fosfato urinario está bajo la forma de fosfato disódico y un 20 % en la de fosfatos monosódico. Con la adición de H^+ a nivel tubular, la reacción (38) se desvía hacia la derecha con la formación de fosfato monosódico según:



Esta es una reacción reversible: bajo condiciones de acidosis todos los fosfatos se excretan como NaH_2PO_4 ; en alcalosis el 90 % puede ser excretado en una forma más básica como lo es el fosfato disódico.

El segundo hidrógeno del ácido fosfórico se disocia según la ecuación:



disociación que puede expresarse, conforme a la ley de acción de la masa, en la siguiente forma:

$$pH = pK + \log \frac{[HPO_4^{2-}]}{[H_2PO_4^-]} \quad (40)$$

Si el pK es 6.8 y al pH normal de 7.4 se tiene la siguiente ecuación

ción:

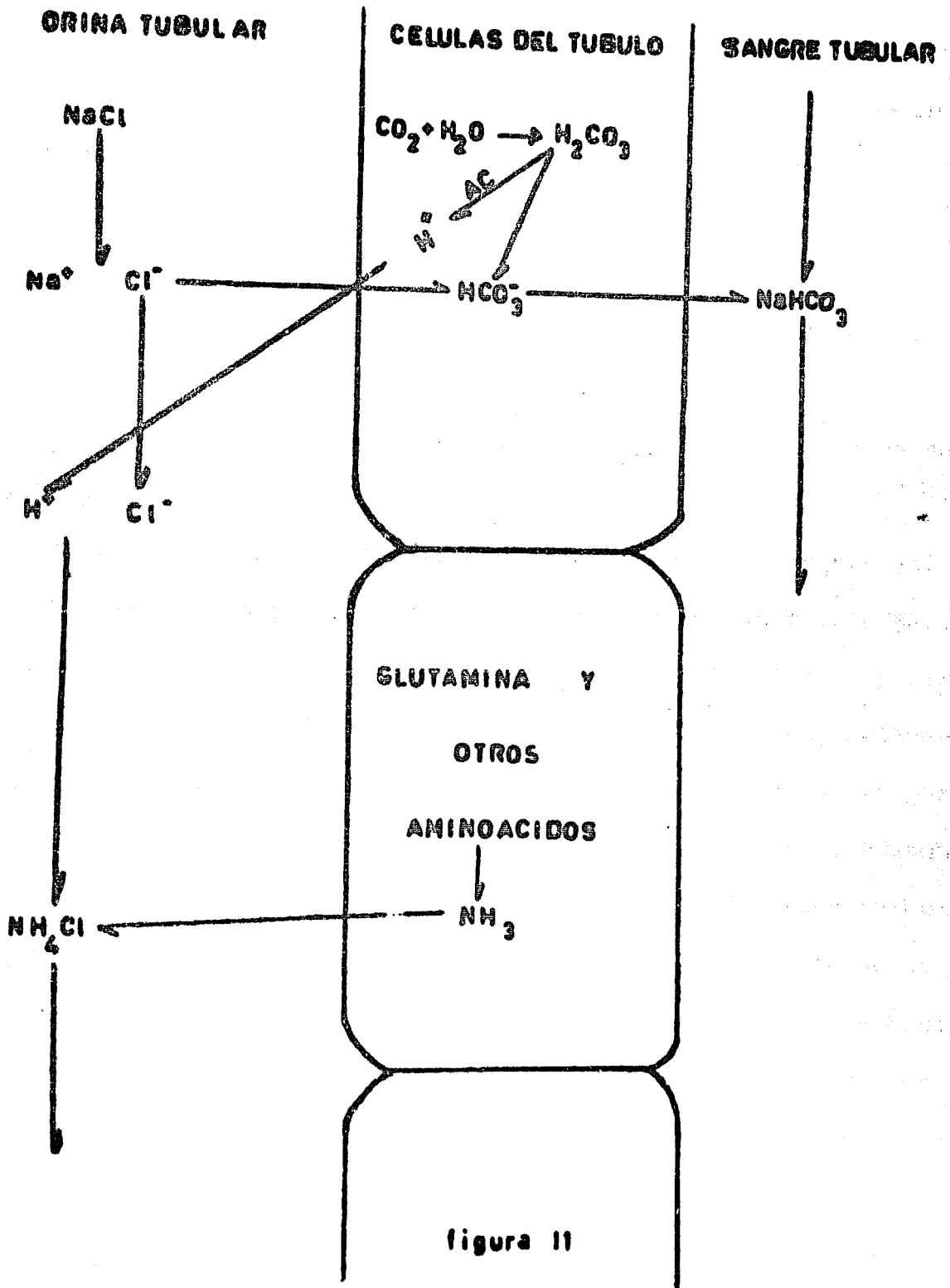
$$7.4 = 6.8 + \log \frac{[\text{HPO}_4^-]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]} \quad (41)$$

La ecuación puede resolverse por la razón que existe entre el fosfato dibásico y monobásico, para obtener, al despejar el valor numérico de pK.

$$\text{Antilog } 0.6 = \frac{[\text{HPO}_4^-]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]} \quad (42)$$

El antilogaritmo de 0.6 es 4 y la razón es de 4:1. Esto significa que hay 4 veces más fosfato dibásico que monobásico en el filtrado glomerular. De cada 5 moléculas de fosfato que se encuentran en el filtrado glomerular, 4 son dibásico con 2 cargas negativas y la restante es monobásica con una carga negativa. Por lo tanto 5 moléculas de fosfato suman 9 cargas negativas que deben ir balanceadas con 9 cargas positivas de sodio. (12, 30, 33).

Hay otro mecanismo por medio del cual la orina tubular ácida puede conservar iones sodio. Este otro mecanismo consiste en la formación de amoniaco producido por las células tubulares renales. Conway fue el primero en considerar que la sangre arterial está libre de amoniaco. Nash y Benedict mostraron que la sangre obtenida de la vena renal contenía más amoniaco que la sangre arterial y sugirieron que el amoniaco presente en la orina debía ser sintetizada en el riñón pero consideraron a la urea como la fuente mas probable. Van Slyke y colaboradores (34) mostraron que el amoniaco no se derivaba de la urea sino que el 60 % o más era producido a partir del grupo amídico de la glutamina y el resto del nitrógeno α -amínico de varios amino ácidos del plasma. Este mecanismo de control del H^+ permite un intercambio de éste ion por el sodio de una sal neutra-



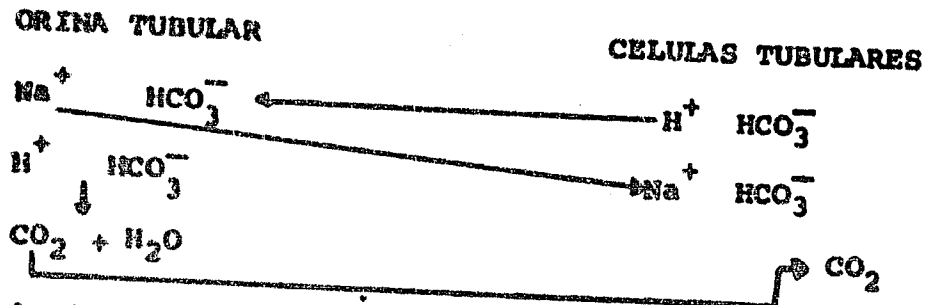
de ácido fuerte, mediante difusión simple de amoníaco a través de la membrana de la célula tubular, para combinarse con el ion hidrógeno y el anión remanente, en este caso cloruro, para formar cloruro de amonio que es excretado. El ion sodio recuperado por este proceso se combina luego con bicarbonato y regresa al líquido extracelular. El mecanismo se muestra en la figura 11.

Si no fuera por la difusión del amoníaco, se formaría ácido clorhídrico sumamente fuerte y altamente disociado; la concentración del ion hidrógeno subiría rápidamente, descendiendo el pH hasta un nivel que bloquearía cualquier transporte de ion hidrógeno a través de la membrana celular. (35, 36).

La concentración de bicarbonato del filtrado glomerular, es casi igual a la del plasma, con cada anión HCO_3^- está asociado un catión Na^+ . Hasta hace poco se pensaba que la reabsorción consistía en el transporte de $\text{Na}^+\text{HCO}_3^-$ como tal, del filtrado al líquido extracelular. Esta explicación ya no es sostenible, y se piensa que el bicarbonato se conserva por el proceso de intercambio del ion hidrógeno por sodio. Berliner y Schwartz al observar que cuando se administra un inhibidor de la anhidrasa carbónica a animales de experimentación, el ácido titulable desaparece de la orina; y el 50 % del NaHCO_3 del filtrado glomerular escapa de la reabsorción y es excretado a la orina. La inhibición de la anhidrasa carbónica bloquea la hidratación del bióxido de carbono hasta ácido carbónico y, por tanto, suprime el suministro de ion hidrógeno para el intercambio; por consiguiente, en $\text{Na}^+\text{HCO}_3^-$ continúa por los túbulos y es excretado.

Cuando el $\text{Na}^+\text{HCO}_3^-$ está en el túbulo proximal, los siguientes fenómenos tienen lugar como consecuencia del intercambio del ion hidrógeno-

por sodio.



El dióxido de carbono formado en los túbulos se difunde rápidamente hacia las células y los líquidos corporales. (33, 36, 37).

Con estos complejos mecanismos, en los que interviene el pulmón y el riñón principalmente, los que regulan el equilibrio ácido-básico del organismo. Como interesa especialmente a nuestro tema, dedicamos dos capítulos especiales al papel del CO_2 y del O_2 en la regulación del pH sanguíneo.

III

VARIACION FISIOLOGICA DEL PH

El pH normal de la sangre arterial es de 7.4 y corresponde a una relación de 20:1 de la razón $\text{HCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$; si hay un aumento del H_2CO_3 ó una disminución del HCO_3 la concentración de H^+ es mayor y el valor del pH es menor de 7.4; a esta alteración le llamamos "Acidosis Respiratoria." Ahora bien, si hay una disminución del H_2CO_3 ó un aumento de HCO_3 la concentración de H^+ será menor y por lo tanto el valor del pH será mayor, produciéndose lo que llamamos "Alcalosis Respiratoria"; si el aumento o disminución de hidrogeniones es por alteraciones no respiratorias hablaremos de "Acidosis o Alcalosis Metabólica". (29)

La acidosis metabólica, es debida a la formación de un exceso de ácidos orgánicos como lo son los cuerpos cetónicos y ácido láctico. Este exceso eleva la concentración de iones hidrógeno, lo que disminuye el pH sanguíneo. También puede producir acidosis metabólica la administración de un exceso de cloruro de amonio o de calcio, de ácidos clorhídrico, así como el ejercicio intenso, las convulsiones o la anoxia entre otras. (38, 39, 40).

La alcalosis metabólica se caracteriza por la disminución de iones hidrógeno (sube el pH) y aumenta la concentración extracelular de bicarbonato, que puede ser debido a mayor excreción de iones hidrógeno junto con las secreciones del organismo, o bien por la administración de un exceso de bicarbonato, o bien un déficit de las reservas de potasio. (41, 42).

La alteración de la regulación del ion hidrógeno por trastornos respiratorios, (acidosis o alcalosis respiratoria) involucra fundamental-

mente la concentración extracelular de ácido carbónico y se acompaña siempre de un aumento del PCO_2 (ver más adelante). En los desequilibrios del balance ácido-básico de origen respiratorio no existe una relación directa entre el pH y el contenido del dióxido de carbono como la que se encuentra en la acidosis y alcalosis metabólica.

En la acidosis respiratoria, la concentración extracelular del ácido carbónico aumenta, con lo cual aumenta la concentración de iones hidrógeno (menor pH). Al aumentar la concentración de ácido carbónico la relación se altera; se libera bicarbonato en el líquido extracelular, y por cada anión bicarbonato producido por el ácido carbónico (H_2CO_3), se libera un ion hidrógeno, que tiende a producir acidosis. Tanto en el caso de alcalosis metabólica como de acidosis respiratoria se eleva la concentración extracelular de bicarbonato, pero por razones distintas. La medición del pH o de la PCO_2 de la sangre establece el diagnóstico.

Cualquier causa que interfiera con la ventilación alveolar provoca aumento de la PCO_2 con disminución de la PO_2 alveolar y arterial, como veremos en otro capítulo. Al aumentar la PCO_2 el pH tiende a caer, con lo que se produce acidosis respiratoria. (43, 44)

A diferencia de la acidosis respiratoria, la alcalosis respiratoria tiene como característica primaria la disminución de la concentración extracelular del ácido carbónico por hiperventilación. El aumento de la frecuencia y profundidad de la respiración lava los pulmones, elimina CO_2 , reduce la PCO_2 y disminuye la concentración extracelular del ácido carbónico, la concentración del ion H^+ desciende (el pH es mayor), se instala la alcalosis.

En todos estos casos el organismo trata de compensar el pH, aun--

DINAMICA DE LA REGULACION DEL H⁺

CONTENIDO DE CO₂ PLASMA ARTERIAL meq/l

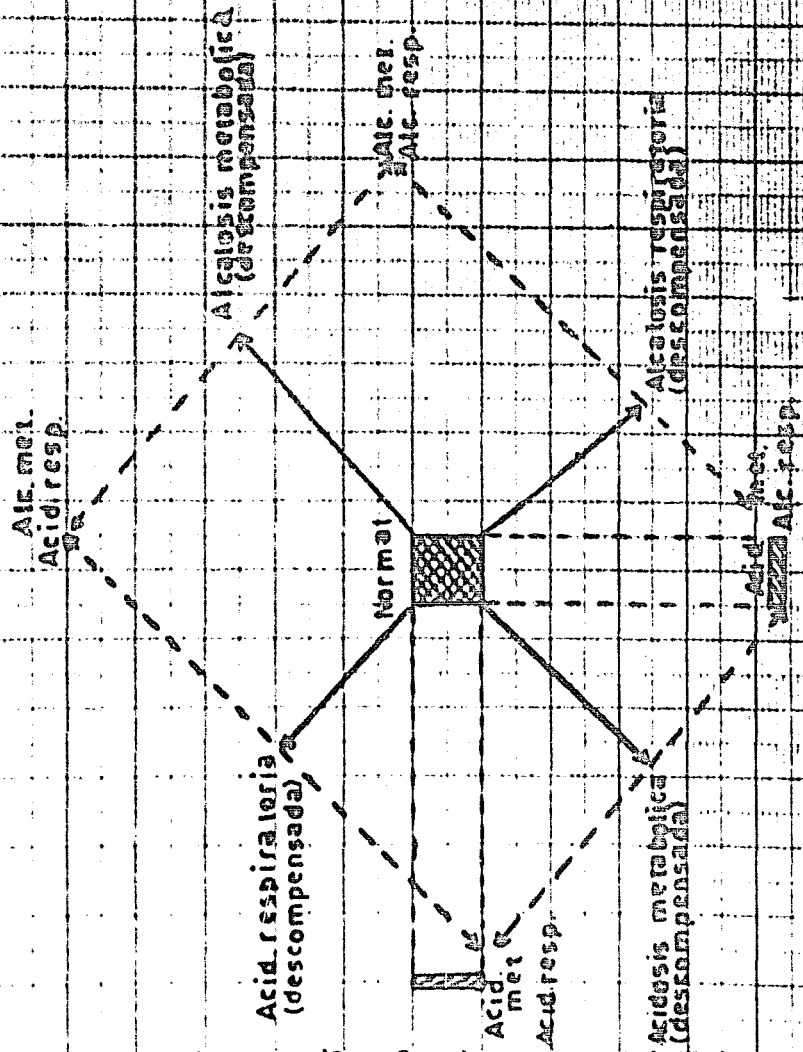


FIGURA 12

que la concentración de bicarbonato y ácido carbónico no vuelvan necesariamente a sus cifras normales; lo que se recupera es la relación normal de 20:1 y por consiguiente el pH a 7.41. (45, 30)

El diagrama de la figura 12 ilustra la dinámica del equilibrio de los iones hidrógeno y el contenido del CO_2 . El cuadro central con emparrillado representa sobre las abscisas la variación fisiológica normal del pH y sobre las ordenadas la variación fisiológica normal del contenido del bióxido de carbono. Los rectángulos situados en los ángulos inferior e izquierdo muestran los límites dentro de los cuales los iones hidrógeno pueden ser neutralizados para mantener un pH normal y viceversa.

La acidosis metabólica supone caída de pH con disminución de la concentración del ion bicarbonato. La figura muestra que los mecanismos compensadores tienden a producir alcalosis respiratoria para elevar el pH para que, posteriormente, los mecanismos renales más lentos produzcan alcalosis metabólica, con lo que aumenta la concentración del ion bicarbonato.

En la figura se aprecia que en la alcalosis metabólica la alteración se produce en el sentido de la flecha, es decir, que aumenta a la vez la concentración del ion bicarbonato y el pH. En este caso los mecanismos compensadores tienden a producir acidosis respiratoria para hacer descender el pH. Ahora los cambios renales tienden a producir acidosis metabólica disminuyendo la concentración del ion bicarbonato.

La acidosis respiratoria produce un descenso del pH y aumento del contenido de CO_2 . Como se ve en la figura la compensación respiratoria, a su vez, tiende a producir alcalosis respiratoria y aumento del pH; el riñón busca la alcalosis metabólica, que tal vez aumenta la concentra-

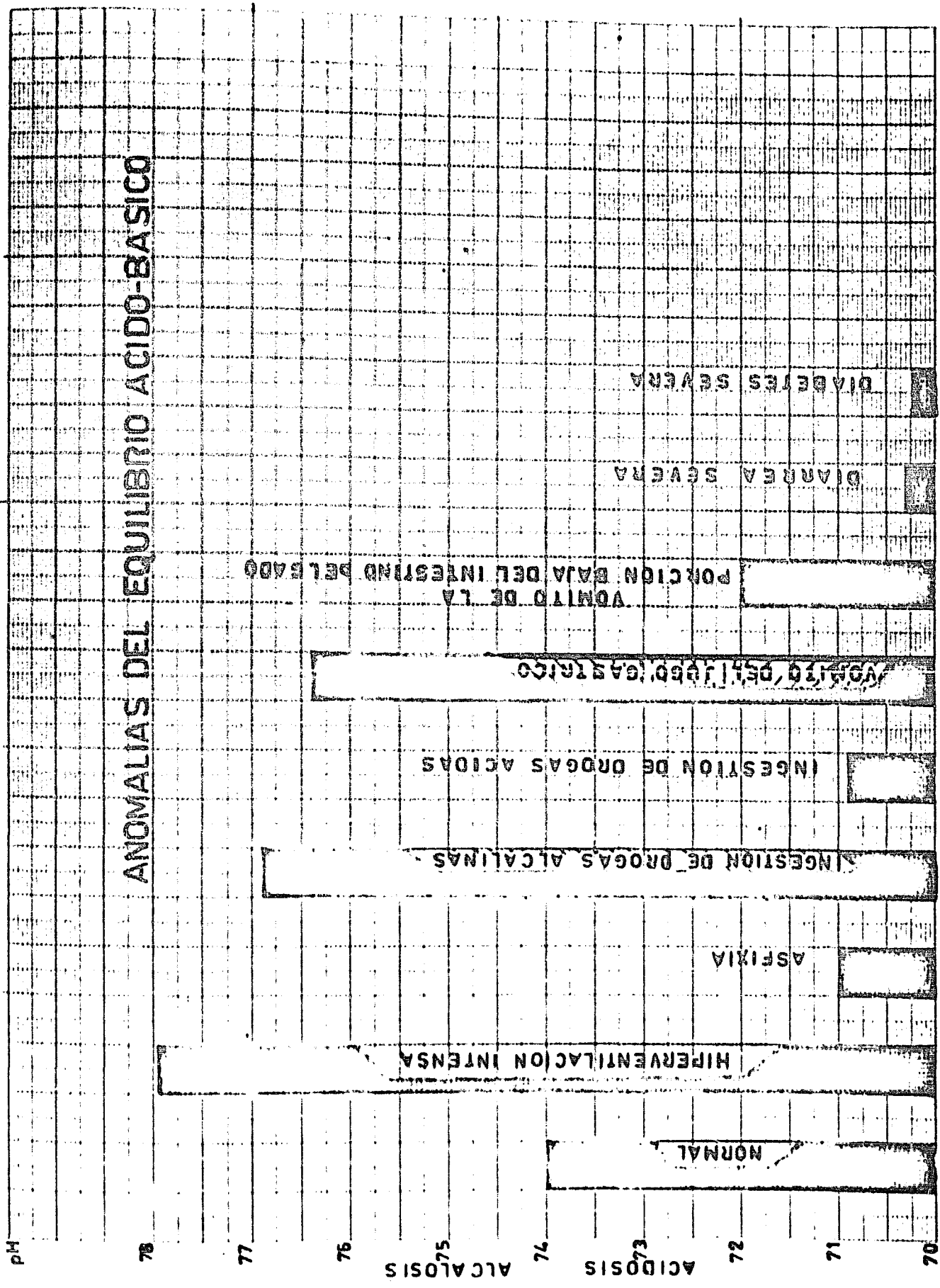
ción del ion bicarbonato, pero de todas maneras hace descender el pH que es lo que importa.

En la alcalosis respiratoria, la flecha en la figura muestra un aumento de pH y una disminución del contenido del CO_2 . La compensación respiratoria produce acidosis respiratoria, el pH desciende, la compensación renal produce acidosis metabólica, la concentración del ion bicarbonato aumenta. El resultado global como en todos los demás mecanismos es la recuperación a un pH normal. (19b)

Cuando el organismo no puede responder a estos mecanismos debido a desórdenes del sistema respiratorio, de los riñones, del sistema metabólico para formar ácidos o bases, se producen serios desarreglos del equilibrio ácido-básico. Algunos de los efectos de estas condiciones se muestran en la figura 13. El pH normal de la sangre se puede alterar cuando hay intensa hiperventilación, lo que causa un aumento hasta llegar a 7.8. Por otro lado una extremada disminución en la ventilación que produce un estado asfíctico con acumulación del CO_2 y del H_2CO_3 en los fluidos del organismo, hace que el pH de la sangre baje hasta 7.0.

Una causa común de alcalosis es la ingestión de drogas alcalinas que se utilizan para el tratamiento de gastritis o de úlcera péptica. Algunas veces estas drogas no pueden ser eliminadas por los riñones, y se instala un estado de alcalosis.

La pérdida de grandes cantidades de líquidos del tracto intestinal puede producir ya sea alcalosis o acidosis. Con el vómito se pierden cantidades considerables de ácido clorhídrico del jugo gástrico, lo que produce depleción del líquido extracelular y alcalosis. Por otro lado, si se pierden líquidos de la porción baja del intestino delgado principalmen



ANOMALIAS DEL EQUILIBRIO ACIDO-BASICO

FIGURA 13

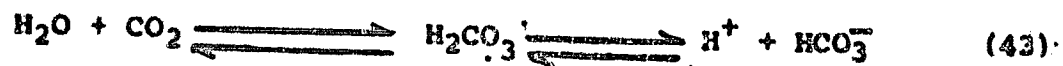
te debido a diarreas causa acidosis. Esto es debido a que las secreciones de la porción baja del intestino delgado contiene grandes cantidades de bicarbonato de sodio. Cuando esta sal básica se pierde, del fluido del organismo, es reemplazada inmediatamente por el ácido carbónico que se forma por la reacción del CO_2 y el agua. El efecto neto es la pérdida de Na^+ y la ganancia de H^+ .

La diabetes puede producir algunos de los estados más severos de acidosis. En esta muchas de las grasas normalmente empleadas por el cuerpo para producir energía no se metabolizan completamente en su lugar se dividen en sustancias llamadas "cetocácidos" que se acumulan en la sangre produciendo acidosis. (12, 19b).

IV

PAPEL DEL CO₂

El CO₂ producido por el metabolismo actúa como un ácido fuerte en el organismo por razón de la reacción:



El bióxido de carbono, como tal no es un ácido, ya que no contiene protones, pero el H₂CO₃ sí lo es.

La presión parcial del CO₂ (PCO₂) en los alveolos, la sangre y los tejidos es determinada por la ventilación pulmonar. El mantenimiento de una PCO₂ normal con valor constante en los alveolos significa que el sistema CO₂ actúa como un excelente buffer con respecto a los ácidos distintos del carbónico o las bases que puedan ser añadidas a la sangre por el metabolismo, la dieta o la enfermedad. (12, 36)

Las neuronas del centro respiratorio del bulbo raquídeo están activamente vinculadas a la ventilación pulmonar; también lo están los quimiorreceptores en el cayado aórtico y el seno carotideo aunque estos son estimulados, además, por el pH y la hipoxia. La excreción pulmonar del CO₂ y del ácido carbónico volátil en la sangre es regulado por la respiración. Estas neuronas son exquisitamente sensibles al aumento o disminución de la PCO₂ en la sangre arterial. (20, 46)

Ya que la sangre arterial por lo general está equilibrada con el aire alveolar, la PCO₂ de la sangre es igual a la PCO₂ alveolar, que es de unos 40 mm Hg a nivel del mar. Hay una relación directa entre la cantidad de un gas disuelto en solución y la presión parcial que ejerce. Así, para el plasma a la temperatura del cuerpo la constante de proporcionalidad --

que relaciona la concentración de bióxido de carbono disuelto, en milimoles por litro, y la PCO_2 en mm de Hg es 0.0301:

$$[CO_2] = 0.03 PCO_2 \quad (44)$$

Por consiguiente, si la presión alveolar del CO_2 es de 40 mm Hg, entonces, $[CO_2] = 0.03 \times 40 = 1.2$ milimoles por litro. (47,48)

El CO_2 reacciona reversiblemente con el agua para formar H_2CO_3 . El equilibrio de la reacción se expresa según:



esta reacción se efectúa hacia la izquierda en forma lenta.

A la temperatura del cuerpo hay aproximadamente 500 moléculas de CO_2 en solución por cada una de H_2CO_3 . La condición de equilibrio de la reacción, conforma a la ley de acción de las masas, es:

$$K = \frac{[H_2CO_3]}{[CO_2] \cdot [H_2O]} \quad (46)$$

Pero, como $[H_2O]$ puede considerarse constante, se tiene, para la concentración de H_2CO_3 :

$$[H_2CO_3] = K' [CO_2] \quad (47)$$

de donde:

$$K' = K [H_2O] \quad (48)$$

Así tenemos que $[H_2CO_3]$ es proporcional a $[CO_2]$, que a su vez es proporcional a la PCO_2 . Como la magnitud de $[H_2CO_3]$ es alrededor de 500 veces más pequeña que la de $[CO_2]$, se acostumbra indicar $[H_2CO_3]$ en el término $[CO_2]$ siendo ambas, como se dijo, proporcionales a la PCO_2 .

La hidratación del CO_2 es lenta. A $38^\circ C$ se requieren alrededor --

5 segundos para alcanzar la mitad del equilibrio. La reacción inversa, la deshidratación del H_2CO_3 , es alrededor de 500 veces más rápida, ya que la constante de equilibrio, como se sabe, es la relación entre las velocidades hacia la izquierda y hacia la derecha de una reacción. La toma de O_2 por la sangre en los tejidos y su secreción en los pulmones, depende, pues, de la rapidez de las reacciones de hidratación y deshidratación del O_2 , ya que la sangre permanece sólo unos cuantos segundos en los capilares de los tejidos y los pulmones. Por esta razón cinética, Roughton descubrió una enzima, la anhidrasa carbónica, que cataliza la reacción:



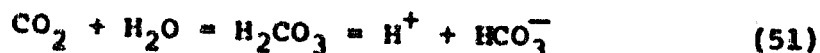
que se encuentra en alta concentración en los eritrocitos, los tejidos que secretan iones (como lo es el túbulo renal) y en la neuroglia. En la sangre la anhidrasa carbónica acelera la reacción lo suficiente para que no sea la difusión el factor limitante en el intercambio del CO_2 . (28, 49)

El H_2CO_3 se disocia rápidamente para formar iones de hidrógeno y carbonato: $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$. La condición de equilibrio es:

$$K_{\text{H}_2\text{CO}_3} = \frac{[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} \quad (50)$$

El valor de $K_{\text{H}_2\text{CO}_3}$ en solución diluida es 1.6×10^{-4} moles por litro, a 38°C . El ácido carbónico, pues, está casi completamente disociado en el cuerpo a la concentración de iones de hidrógeno que hay en éste, que es de 40×10^{-9} moles por litro. Es más conveniente escribir la ecuación de equilibrio cuando se usa la concentración de CO_2 en lugar de la de H_2CO_3 , como dijimos antes. La reacción y la condición de equilibrio --

es, entonces:



y

$$K' = \frac{[\text{H}^+] \cdot [\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]} \quad (52)$$

En el plasma a 38°C, $K' = 8 \times 10^{-7}$ moles por litro. Por ejemplo, la concentración arterial de CO_2 se ha calculado antes como $0.03 \times 40 = 1.2$ moles por litro o sea 1.2×10^{-3} moles por litro. La concentración de H^+ es de 40 nanomoles por litro, o sea 4×10^{-8} moles por litro. Entonces, $[\text{HCO}_3^-] = K' \text{CO}_2 / \text{H}^+ = (8 \times 10^{-7}) \times (1.2 \times 10^{-3}) / 4 \times 10^{-8} = 2.4 \times 10^{-2}$ moles por litro = 24 milimoles por litro, es el valor normal de la concentración de bicarbonato en el plasma.

La condición de equilibrio puede ponerse en una forma aún más útil substituyendo 0.3 PCO_2 en lugar de CO_2 :

$$K' = \frac{[\text{H}^+] [\text{HCO}_3^-]}{0.03 \text{ PCO}_2} \quad (53)$$

Ecuación en la que cualquiera de las 3 importantes variables fisiológicas $[\text{H}^+]$, $[\text{HCO}_3^-]$ y PCO_2 se puede calcular si las otras dos son conocidas. Así pues, el estudio del equilibrio ácido-básico del organismo se puede calcular con exactitud razonable a partir de la medición de estas cantidades en la sangre.

La condición de equilibrio para el sistema CO_2 generalmente se escribe en forma logarítmica, reemplazando la concentración de H^+ por el pH. La condición de equilibrio anterior, $K' = [\text{H}^+] \cdot [\text{HCO}_3^-] / 0.03 \text{ PCO}_2$, se transforma así en la ecuación, de Henderson-Hasselbach, tomando el logaritmo de ambos lados: $\log K' = \log [\text{H}^+] + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0.03 \text{ PCO}_2}$

Substituyendo $\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$ y $\text{pK}' = -\log K'$ y acomodando los --
términos queda:

$$\text{pH} = \text{pK}' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0.03 \text{ PCO}_2} \quad (54)$$

En el plasma normal, por ejemplo, $\text{HCO}_3^- = 24$ milimoles por litro y $\text{CO}_2 = 0.03 \text{ PCO}_2 = 0.03 \times 40 = 1.2$ milimoles por litro. Entonces, $\text{HCO}_3^- / 0.03 \text{ PCO}_2 = 24/1.2 = 20$. El logaritmo de 20 es la suma del logaritmo de 2 y el logaritmo de 10; $\log 20 = \log 2 + \log 10 = 0.3 + 1 = 1.3$. El pH -- es, pues, $6.1 + 1.3 = 7.4$ el pH normal del plasma. (30, 47, 49).

La ecuación de Henderson-Hasselbalch muestra claramente los efectos que la PCO_2 tiene sobre la acidez de una solución. Un aumento de la PCO_2 añade ácido carbónico a la solución y cambia su concentración de H^+ hacia el lado ácido (menor pH). Ya que la $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ es proporcional a la PCO_2 ; la cantidad real de ácido añadido y amortiguado no pueda ser calculado únicamente a partir del cambio en la PCO_2 sino que hace falta además conocer la $[\text{HCO}_3^-]$.

En la figura 14 se dan las curvas de titulación de una solución -- de bicarbonato a varias presiones fijas de CO_2 .

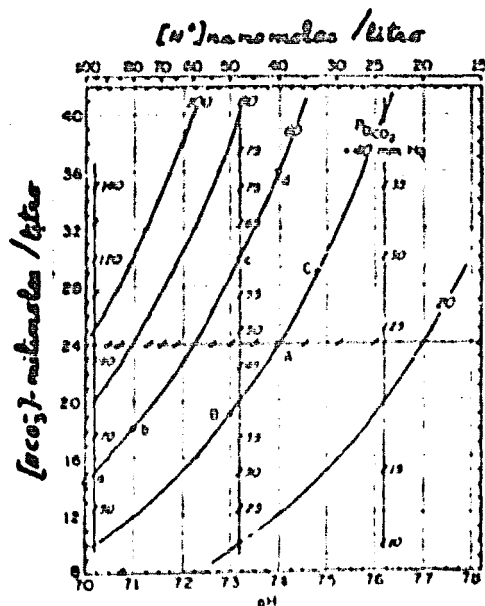


Figura 14

A pH constante, es decir, a lo largo de una línea vertical en la figura 14, la PCO_2 es proporcional a la concentración de HCO_3^- . A una concentración fija de HCO_3^- , a lo largo de una línea horizontal, la PCO_2 es proporcional al pH. Así pueda estimarse la PCO_2 con base esta gráfica --
 $pH - [HCO_3^-]$.

Esta figura muestra que una solución que contiene HCO_3^- es un excelente buffer si se mantiene constante la presión del CO_2 . El valor buffer en un punto, es por definición, la pendiente de una PCO_2 isobara en ese punto. Este cálculo muestra que el valor buffer es igual a $2.3 \times [HCO_3^-]$, es decir a 55 mlykes para una concentración de bicarbonato de 24 milimoles por litro. En otras palabras, el valor buffer molar es 2.3 por unidad de pH, valor que es cuatro veces el de un buffer ordinario.

Si se diluye una solución que contiene algún buffer, esto no tiene prácticamente efecto sobre el pH de la misma. No obstante, esto no es cierto para la solución de bicarbonato-ácido carbónico a PCO_2 fija. En este caso, la $[H_2CO_3]$ queda constante pero la $[HCO_3^-]$ disminuye al efectuar la dilución de la solución y consecuentemente el pH cae. Si, por ejemplo, el volumen de la solución se duplica añadiendo agua, la $[HCO_3^-]$ bajará a la mitad y el pH caerá en 0.3 unidades. Añadir, pues, agua a este sistema equivale a añadir ácido y sustraerle agua es equivalente a añadir base. Estos cambios en el balance acuoso del organismo pueden tener repercusiones en el equilibrio ácido-básico. (28, 32).

EL O₂ COMO BUFFER Y SU PAPEL EN LA REGULACION DEL EQUI-
LIBRIO ACIDO - BASICO.

El oxígeno se difunde a través de la pared alveolar por diferencia de presiones; es alta en el alvéolo pulmonar y baja en la sangre capilar. El oxígeno se transporta de dos modos: ya sea combinado con la hemoglobina o disuelto en el plasma de acuerdo con su presión parcial. (13, - 30)

La cantidad de oxígeno disuelta en un volumen de plasma además de ser directamente proporcional a la presión parcial en la fase gaseosa lo es a su coeficiente de solubilidad. Por ej. la cantidad de oxígeno disuelto en el plasma de la sangre arterial, a nivel de mar con un PO₂ de más o menos 100 mmHg es de 0.31 volúmenes por ciento al paso que en la sangre venosa, con un PO₂ de unos 40 mmHg, es de 0.12 volúmenes por ciento. Por lo tanto el oxígeno disuelto en el plasma en la sangre arterial a su paso por los tejidos disminuye solamente 0.19 volúmenes por ciento. Según esto, en casos normales que tienen un gasto sanguíneo de unos 5L/minuto, solamente se desprenderán 9.5 cc de oxígeno a los tejidos en un minuto. Los tejidos utilizan normalmente unos 250 cc de oxígeno en un minuto, y si la sangre tuviera solamente oxígeno disuelto; tendrían que circular a través de los tejidos unos 130 L de sangre por minuto para satisfacer sus requerimientos en oxígeno. (13, 30, 50)

La mayor parte del oxígeno sanguíneo es transportado por los eritrocitos en combinación con la hemoglobina (oxígemoglobina HbO₂). Un gramo de hemoglobina es capaz de combinarse químicamente con 1.34 cc de oxígeno STPD; por ej. 15g/100 cc de hemoglobina en la sangre son capaces

de transportar 20.10 volúmenes por ciento de oxígeno, además de la cantidad comparativamente pequeña disuelta en el plasma. Cuando la hemoglobina ha captado el máximo de oxígeno hablamos de capacidad de saturación de la misma. La hemoglobina circulante casi nunca está completamente saturada, - el grado de saturación suele expresarse en porcentaje y para calcularlo-- se usa la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Sat} = \frac{\text{Contenido de oxígeno} - 0.003\text{PO}_2}{\text{Capacidad de oxígeno} - 0.7} \times 100 \quad (55)$$

Cuando la T del cuerpo del paciente es de 37°C y la capacidad se equilibra con aire ambiente de 20°C. La saturación de oxígeno de la sangre arterial en una persona normal que respira aire de la habitación a nivel del mar, es de 97 %. (11, 30)

Si bien la cantidad de oxígeno disuelto en el plasma es directamente proporcional a la presión parcial de oxígeno, la cantidad de oxihemoglobina formada en le hematíe, no lo es. La relación entre la presión parcial de oxígeno y la saturación de la hemoglobina se expresa por la curva de disociación de la oxihemoglobina representada en la figura 15. La curva característica, en forma de S, significa que la hemoglobina se une al oxígeno muy fácilmente a presiones intermedias, pero no en los extremos de la escala. Se puede ver que si la concentración de oxígeno en el alveolo fuese inferior al 1 %, la hemoglobina de los hematíes absorbería poco oxígeno. Si la concentración se incrementa al 9 %, lo que equivale a una presión parcial de unos 60 mm de Hg, se absorbería una gran cantidad y la hemoglobina llegaría a saturarse hasta el 90 %. Si la concentración de oxígeno en el alveolo fuese aún más elevada la saturación aumentará sólo en una pequeña cantidad. En otras palabras, un cambio en -

la concentración del oxígeno alveolar de 9 a 15 % sería capaz de hacer -- que la presión parcial llegara a ser de 100 mmHg sólo elevaría la saturación de oxihemoglobina a 97 %. También es evidente que aún cuando la presión parcial del oxígeno alveolar se eleve bastante por encima de 100 --- mmHg no habrá sino un ligero aumento en la saturación. (30, 51)

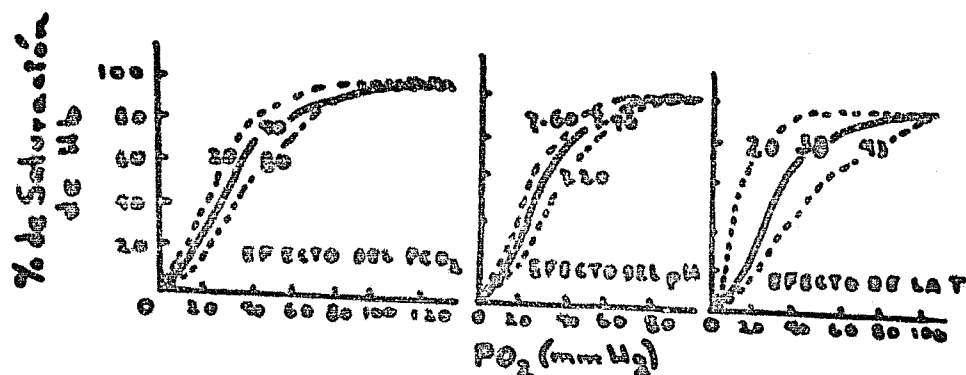
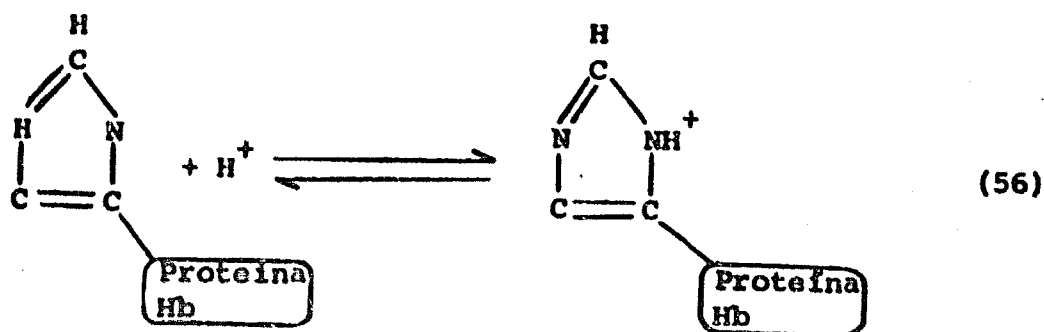


Figura 15

La sangre arterial cede el oxígeno a los tejidos. El oxígeno que se utiliza directamente por los tejidos es aquél que está en solución física en el plasma; cuando el oxígeno es consumido por los tejidos su presión parcial en el plasma desciende lo que hace que la oxihemoglobina comience a disociarse y los hematíes cedan oxígeno al plasma. La curva de disociación de la oxihemoglobina muestra como la hemoglobina cede oxígeno fácilmente cuando la PO₂ desciende por debajo de 60 mmHg. En circunstancias ordinarias, aún después de que los tejidos se hayan saturado por completo, la sangre venosa transporta todavía entre 70 o 75 % del oxígeno que contenía cuando estaba arterializada. Parte de este residuo representa una reserva que puede ser extraída por los tejidos al precio de sólo una ligera reducción en la PO₂.

La cantidad de oxígeno que la sangre cede a un tejido determinado depende no sólo de la PO_2 de aquel tejido, sino también de la PCO_2 , del pH y de la temperatura de la sangre. En la figura 15 se aprecia como la curva de disociación de la oxihemoglobina se desplaza a la derecha siempre que hay elevación en la presión parcial del anhídrido carbónico y aumento de la concentración de hidrogeniones o de la temperatura. Se piensa que los cambios en la PCO_2 afectan a la curva de disociación a causa de los cambios concomitantes producidos por la variación del pH. La influencia de estos factores sobre la disociación de la oxihemoglobina estriba en que a una determinada presión parcial de oxígeno, la HbO_2 cede más oxígeno cuando hay elevación de la presión parcial de anhídrido carbónico, un pH bajo, o una temperatura elevada. (51, 52)

La hemoglobina actúa como buffer en la sangre debido principalmente al grupo imidazol del amino ácido histidina. Los cambios que sufren estos grupos son los siguientes.



Para ilustrar el poder amortiguador de una proteína se puede usar la curva de titulación de la hemoglobina (fig. 16). Se construye haciendo disolver un milimol de oxihemoglobina en agua y midiendo el pH de la solución. En un momento determinado el pH es de 7.4 como se muestra por el punto A de la figura 16. Se le adicionan 0.25 milimoles de ácido, y el pH cae a 7.30 como lo demuestra el punto B.

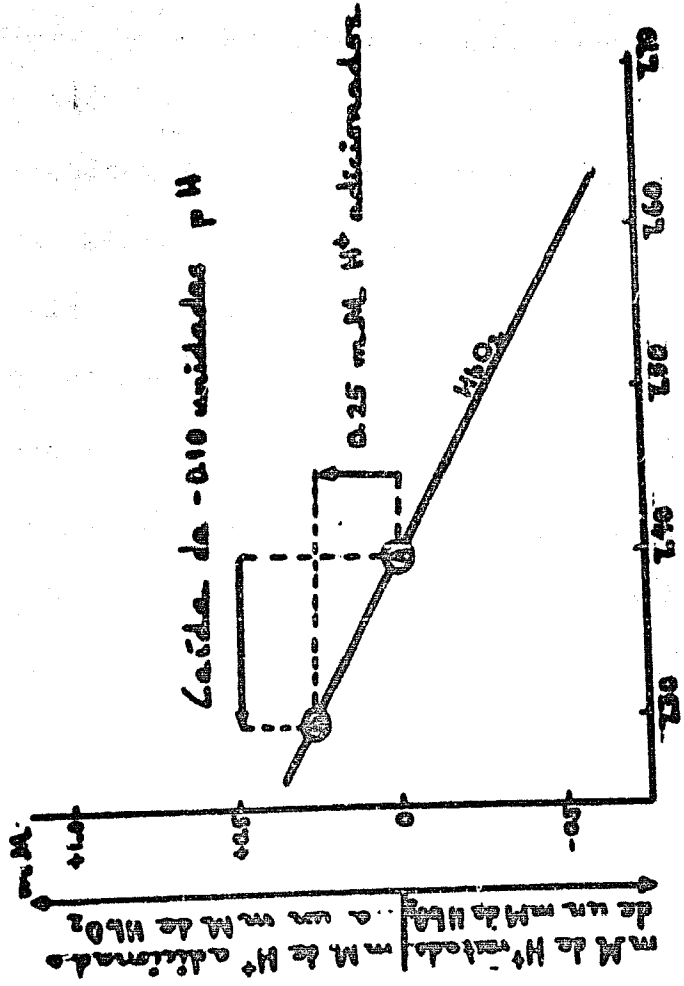


FIGURA 16

Cuando se titula la hemoglobina con valores de pH correspondientes a los límites fisiológicos la curva de titulación es casi una línea recta. La pendiente de la curva es el "valor buffer de la oxihemoglobina." La pendiente de la línea trazada en la gráfica de la figura 16 es de --- 2.54 milimoles de ácido por unidad de pH. Esto significa que cuando se --- quitan 2.54 milimoles de ácido, o se agregan 2.54 milimoles de álcali, el pH aumenta en una unidad y viceversa. (30, 53)

La capacidad amortiguadora del eritrocito (Hb) es más grande que la de la proteína plasmática. Esto se debe, en parte a que el "valor buffer" de la hemoglobina es más grande que la proteína plasmática. Un gramo de oxihemoglobina fija 0.183 meq. de iones H^+ para un cambio de pH de 7.5 a 6.5 mientras que un gramo de proteína plasmática fija solo 0.11 --- meq. más importante aún es el hecho que en la sangre hay mayor cantidad --- de hemoglobina que de proteína plasmática. Un litro de sangre contiene --- 150 gramos de hemoglobina por solo 38.5 gramos de proteína plasmática. De estas cifras podemos calcular que la oxihemoglobina contenida en un litro de sangre tiene 6 veces más iones H^+ que la proteína plasmática --- (150 x 0.183 ó 27.5 contra 38.5 x 0.110 ó 4.24). (30, 50)

La hemoglobina como amortiguador: Efecto de su reducción. La fuerza de los grupos amortiguadores de una proteína depende de varios factores además de la naturaleza química de los grupos mismos. El poder amortiguador de cualquiera grupo amortiguador está influenciado por su posición dentro de la molécula proteica así como por la naturaleza química de los grupos adyacentes. El imidazol y otros grupos amortiguadores de la molécula de la hemoglobina están fuertemente asociados con el átomo de --- hierro, y su poder amortiguador se debe al estado en que se encuentra ---

Entre ambas superficies de la membrana de vidrio se establece una diferencia de potencial que es proporcional a la diferencia de pH entre las dos soluciones. Puesto que el pH de una solución es constante a igual temperatura y presión, esta diferencia se utiliza para medir el pH de la solución problema, para lo cual se introduce una hemicelda entre las soluciones de referencia y problema. El medidor de pH se conecta a la hemicelda interna reversible que se encuentra sellada dentro de la cámara del electrodo de vidrio y actúa exclusivamente como conductor. La hemicelda del electrodo de referencia es comunmente un electrodo de calomel saturado. Su función es simplemente la de proporcionar un potencial de referencia constante. La celda de calomel debe ser protegida de toda contaminación y dilución causada por la solución problema. Esto se soluciona poniendo la celda de calomel en un electrodo separado, que hace contacto con la solución desconocida por medio de un área de cerámica que permite el flujo continuo de la solución saturada de KCl. Con el tiempo dicha solución se pierde; cuando esto sucede se repone haciendo gotear la solución por un orificio con tapón de hule en el cuerpo del electrodo. Durante los periodos de medición los dos electrodos están conectados exteriormente por un puente salino.

ELECTRODO PARA LA MEDICION DE LA PCO_2

La cuantificación directa potenciométrica de la PCO_2 está basada en una medición de pH con electrodos muy semejantes a los descritos anteriormente. La figura 18 muestra el diseño del electrodo. La membrana externa actúa selectivamente puesto que es permeable al CO_2 . Como la velocidad de difusión es lenta, la unidad medidora de pH del sistema PCO_2 debe colocarse lo más cerca posible a la membrana. Entre ella y el elec-

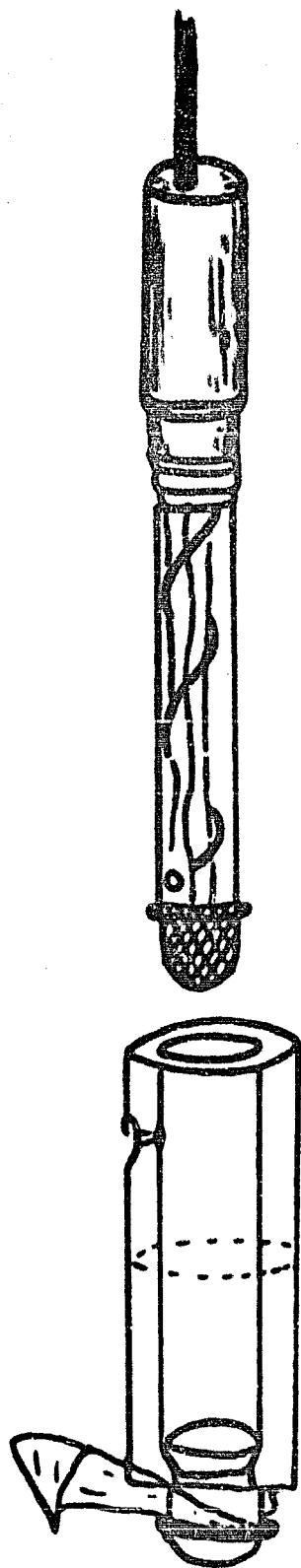


FIGURA 18

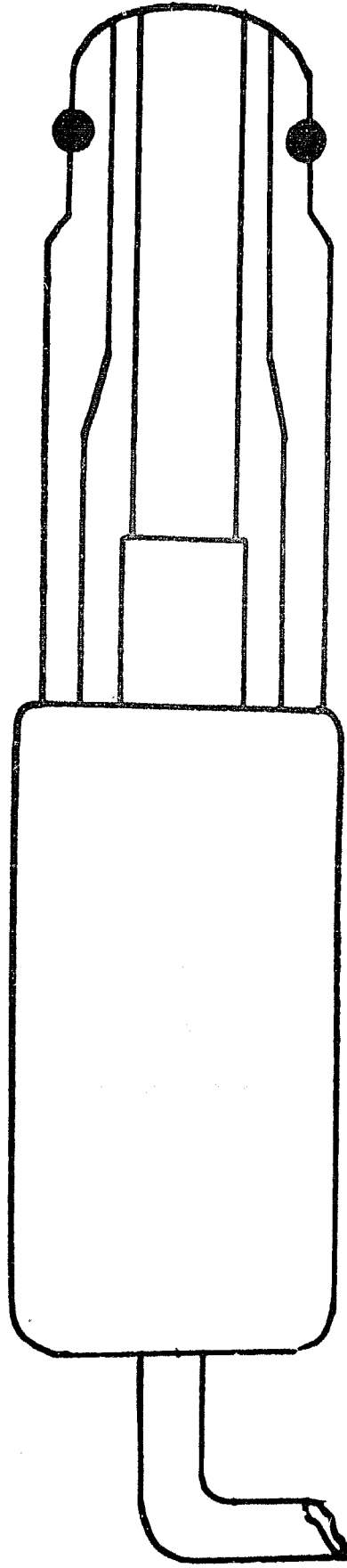


FIGURA 19

trodo existe una solución de electrolito donde se disuelve el CO_2 lo que hace variar el pH en función de la cantidad de gas disuelto.

ELECTRODO PARA LA MEDICION DE LA PO_2

Nuestra unidad determina la PO_2 amperométricamente (figura 19) --- como ya se describió en la introducción. El ánodo de Ag-AgCl está protegido por una cámara que contiene electrolito y sirve a la vez para proveer electrones al cátodo de Pt. Este electrodo está soldado a una envoltura de vidrio en la extremidad en cuya superficie se coloca una membrana impermeable a todos los gases menos al oxígeno; es precisamente en este lugar donde el oxígeno es reducido. Tanto el micro cátodo como la membrana de polipropileno y la delgada capa de electrolito disminuyen los efectos de temperatura, presión, viscosidad y tipo de flujo en la muestra.

CALIBRACION.

El baño debe estar a la temperatura deseada o sea en este caso a 37°C por lo menos 45 minutos antes de calibrar el aparato, con el objeto que los electrodos se estabilicen a la temperatura deseada. Una vez logrado esto se prosigue a la calibración.

CALIBRACION DEL pH .

- 1.- Se llena el puente salino con solución sobre saturada de KCl y cristales.
- 2.- Se lava el capilar del electrodo de vidrio con suero fisiológico.
- 3.- Se llena el capilar del electrodo de vidrio con el buffer de pH 6.84.
- 4.- Se coloca el puente salino de manera que los dos electrodos --

estén completamente sumergidos.

5.- La perilla seleccionadora del medidor se pone en la posición pH. Se ajusta la aguja para que dé la lectura 6.84 con el botón llamado control de balance.

6.- Se quita el puente salino y se lava el capilar con suero fisiológico.

7.- Se llena el electrodo con buffer de pH 7.384 y se reinstala el puente salino.

8.- Se ajusta la aguja del medidor a 7.384 con la perilla "pH control."

CALIBRACION DEL PCO₂

1.- Se coloca la perilla seleccionadora en la posición PCO₂.

2.- Se requieren dos mezclas de gases que tengan PCO₂ conocido -- con el objeto de tender una pendiente entre un PCO₂ bajo y uno alto. Se introducen en la cámara de PCO₂ pequeñas cantidades de la mezcla con CO₂ bajo o sea de más o menos 5% y se hace burbujear durante 5 a 10 segundos y entre un paso de gas a otro se esperan 20 segundos. Esto se hace con el fin de estabilizar la temperatura hasta que la aguja se mantenga estable.

3.- Se ajusta la aguja con el control de balance a la lectura de 10 mmHg y se hace fluir una vez más el gas para reconfirmar la lectura.

4.- Se introduce una pequeña cantidad de gas que contiene mayor cantidad de CO₂, unos 10% en la cámara de muestra como anteriormente se explicó y cuando se estabiliza la aguja se lleva a la razón CO₂ o sea:

$$\frac{\% \text{ Gas Alto}}{\% \text{ Gas Bajo}} \times 10 = \text{Razón de CO}_2 \quad (58)$$

freno de control.

4.- Tres a cuatro veces se introducen en la cámara de PO_2 pequeñas cantidades de aire ambiente con una jeringa limpia en un lapso de 20 segundos para que el gas adquiera la temperatura del baño, hasta que la aguja se estabilice.

5.- Con la perilla de "control de balance" se lleva la aguja al valor de PO_2 correspondiente calculado para la presión barométrica del momento. Se vuelve a introducir aire una vez más para confirmar el equilibrio del PO_2 . Si es necesario se balancea otra vez.

Este último paso se hace para cada muestra de sangre que se vaya a leer.

La PO_2 , se calcula diariamente por medio de la ecuación:

$$PO_2 = \frac{(PB - 47.1) \% O_2}{100} \quad (60)$$

donde PB es la presión barométrica del día, 47.1 es la presión de vapor de agua saturada a 37°C y el porcentaje de oxígeno de aire ambiente es de 20.93.

Nota: La presión barométrica se debe verificar en el transcurso del día ya que puede haber cambios.

Una vez equilibrado el aparato se le toma la muestra al sujeto en estudio.

METODO

- 1.- Se preparan jeringas de 5 cc con pivote metálico, heparinizadas previamente y secadas al horno para evitar errores por dilución.
- 2.- Se hace punción de la arteria braquial.
- 3.- Se canaliza una vena.

4.- Se toma una muestra con el brazo ligado, inmediatamente después se retira la ligadura y se toman muestras simultáneas de arteria y vena bajo las siguientes condiciones: en reposo, en apnea postinspiratoria voluntaria y por último se hace hiperventilar al sujeto, para lo cual se le pide que respire lo más rápido y profundo que le sea posible durante un minuto, al final del cual se toma la muestra.

MANEJO DE LA MUESTRA.

Es indispensable que las muestras se obtengan en anaerobiosis y en la cantidad mínima de 3 ml. Para ello la punta de la jeringa se ocluye herméticamente con un palillo redondo; en caso de que se hayan introducido algunas burbujas de aire deben sacarse inmediatamente. El análisis se hace tan pronto como se obtenga la muestra, más si ésto no es posible, se le llevará al refrigerador con objeto de disminuir el metabolismo de la sangre y la pérdida de CO_2 que es muy difusible. Se agitan las muestras antes de hacerse las determinaciones con objeto de homogenizar plasma y glóbulos de la sangre.

VII

DATOS OBTENIDOS

El	\bar{x}	σ	MEDIANA
Venoso:			
Ligado	7.400	0.045	7.400
Reposo	7.401	0.079	7.404
Apnea	7.404	0.088	7.404
Hv.	7.460	0.435	7.458
Arterial:			
Reposo	7.438	0.062	7.436
Apnea	7.426	0.065	7.429
Hv.	7.600	0.052	7.612
Capacidad	7.730	0.249	7.674
<u>PCO₂ mmHg</u>			
Venoso:			
Ligado	41.92	4.033	41.4
Reposo	42.78	3.550	41.8
Apnea	41.04	3.536	40.9
Hv.	36.35	6.106	38.2
Arterial:			
Reposo	36.94	3.428	37.0
Apnea	38.08	3.424	38.0
Hv.	22.09	4.082	21.7
Capacidad	10.46	8.911	12.2
<u>PO₂ mmHg</u>			
Venoso:			
Ligado	36.31	10.863	36.1
Reposo	36.54	8.461	34.5
Apnea	36.75	7.579	36.7
Hv.	37.18	6.976	35.5
Arterial:			
Reposo	64.90	6.528	64.5
Apnea	60.52	6.946	66.5
Hv.	80.76	8.023	81.5
Capacidad	118.48	12.347	120.0
% Sat.			
Venoso:			
Ligado	66.37	17.468	72.5
Reposo	71.47	11.302	71.0
Apnea	72.48	10.583	75.4
Hv.	73.00	8.915	72.6
Arterial:			
Reposo	92.58	29.347	92.7
Apnea	90.90	3.176	92.1
Hv.	96.00	1.136	96.3
Capacidad	99.77	0.715	100.0

$\text{PCO}_2(\text{a}) \text{ vs } \text{PCO}_2(\text{v}) :$

Coefficiente de correlación = 0.443

Por lo tanto $-1 < r < 1$

Análisis de Correlación Lineal:

$$F_c = 8.06$$

$$F_t = 7.56$$

$$8.06 > 7.56$$

Por lo tanto existe un 99% de probabilidad que hay correlación.

Ecuación que determina la correlación entre la $\text{PCO}_2(\text{a})$ y la $\text{PCO}_2(\text{v}) :$

$$\text{PCO}_2(\text{a}) = 24.27 + 0.284 \text{ PCO}_2(\text{v}) \quad (\text{figura 20}).$$

Análisis de Regresión:

$$F_c = 3.04$$

$$F_t = 2.93$$

$$3.04 > 2.93$$

Por lo tanto existe un 90% de probabilidad que el coeficiente de regresión se ajuste a los datos experimentales.

$\log \text{PCO}_2(\text{a}) \text{ vs } \text{pH}(\text{a}) :$

Coefficiente de correlación = 0.515

Por lo tanto $-1 < r < 1$

Análisis de Correlación Lineal:

$$F_c = 11.9$$

$$F_t = 7.5$$

$$11.9 > 7.5$$

Por lo tanto existe un 99% de probabilidad que hay correlación.

Ecuación que determina la correlación entre el $\log \text{PCO}_2(\text{a})$ y el $\text{pH}(\text{a}) :$

$$\log \text{PCO}_2(\text{a}) = 12.113 - 1.418 \text{ pH}(\text{a}) \quad (\text{figura 21})$$

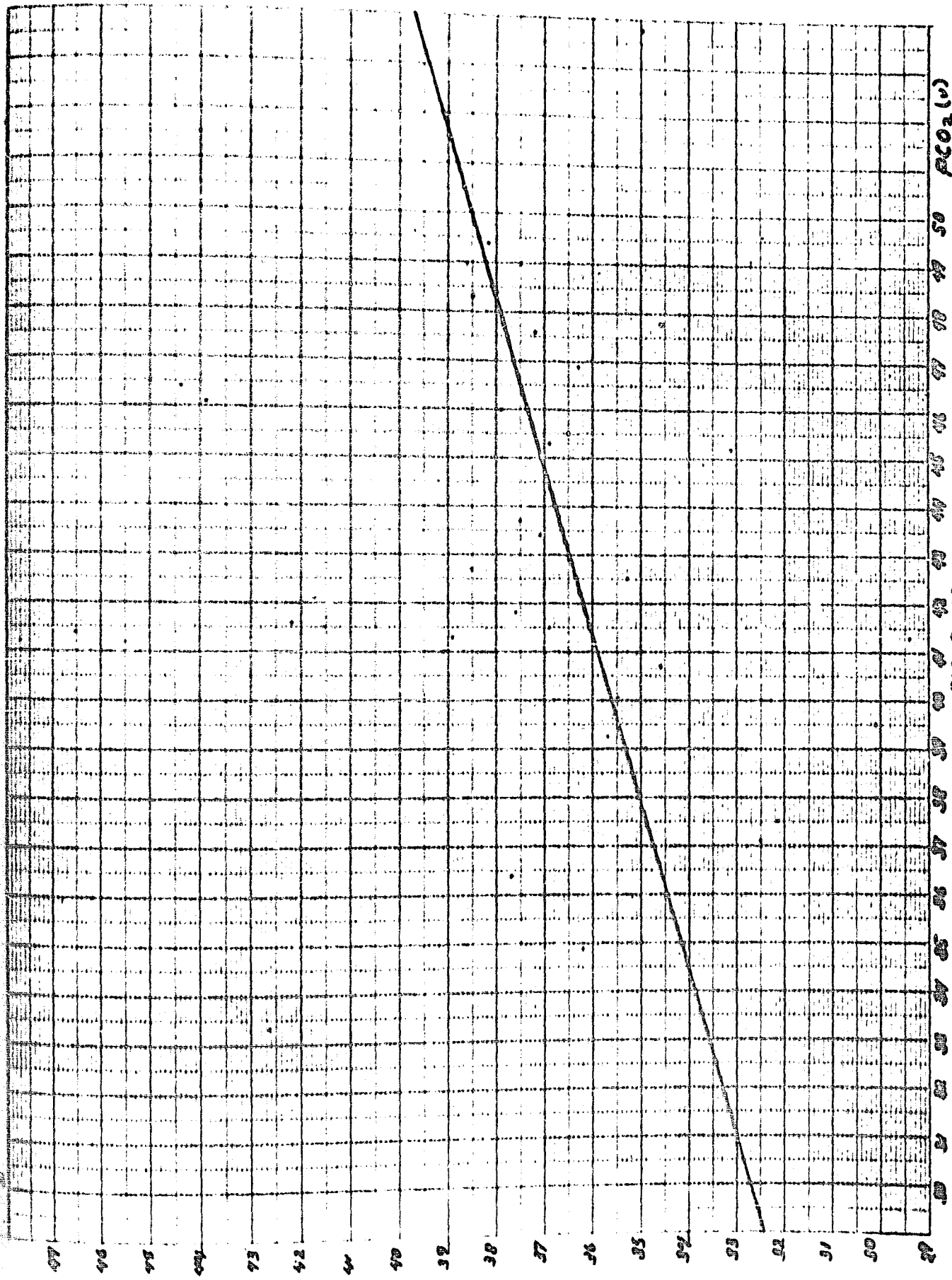
Análisis de Regresión:

$$F_c = 32.8$$

$$F_t = 7.56$$

$$32.8 > 7.56$$

Por lo tanto existe un 99% de probabilidad que el coeficiente de regresión se ajuste a los datos experimentales.



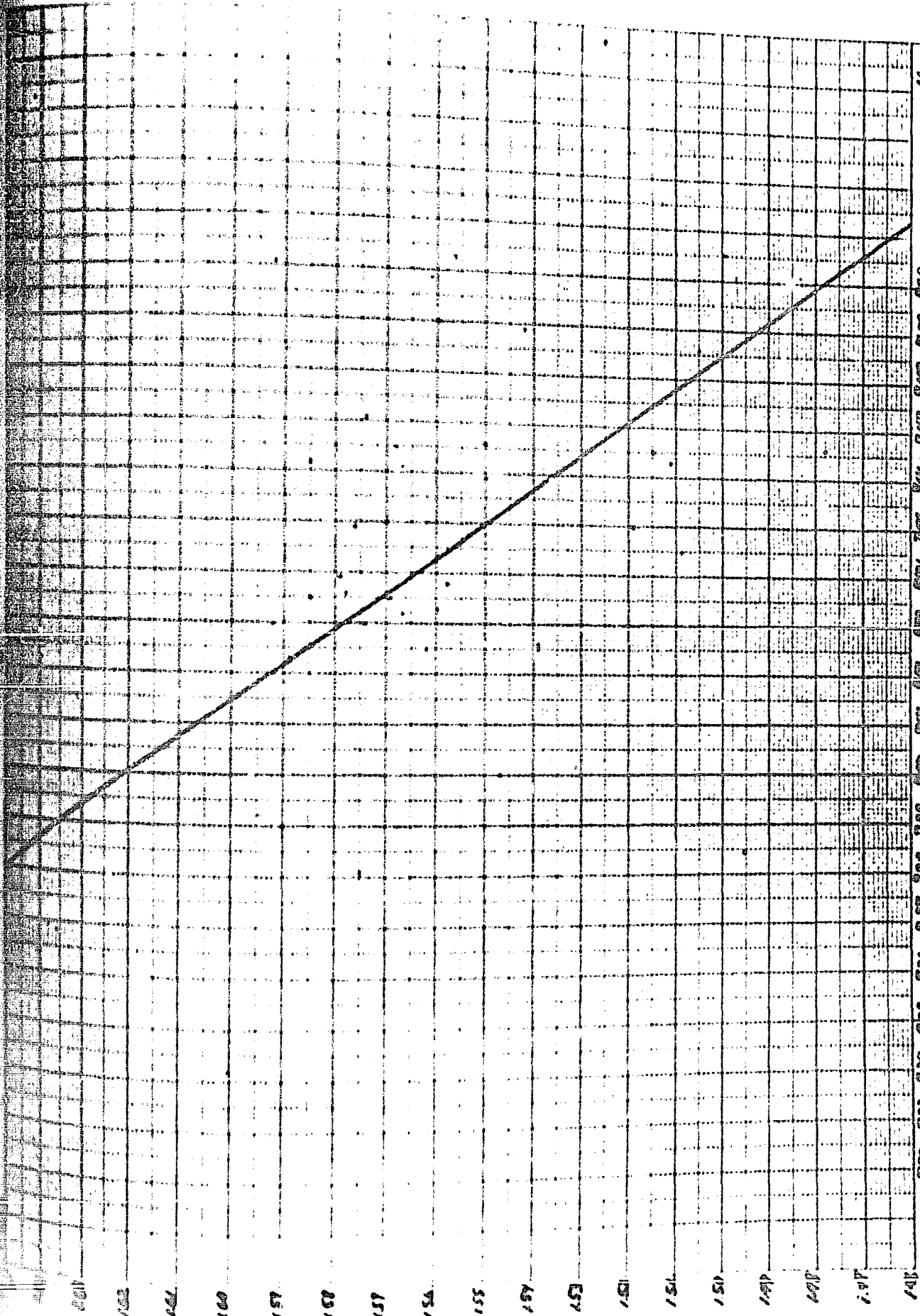
PCO₂ (u)
mmHg

FIGURE 20

PH

050 055 060 065 070 075 080 085 090 095 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000

FIGURE 29



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para hacer el análisis estadístico se efectuaron las siguientes operaciones:

MEIA ARITMÉTICA

La media aritmética de un grupo pequeño de elementos individuales se puede obtener mediante la suma de todos los elementos y división de la suma entre el número de elementos que se utilizaron:

$$\bar{x} = \frac{\sum(x)}{N} \quad (61)$$

en donde:

1.ª media aritmética.

2.ª número de elementos.

3.ª valor individual de cada elemento.

DEVIACIÓN STANDARD

La desviación standar es la medida de la variabilidad la cual se define como:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \bar{x} \sum x}{N - 1}} \quad (62)$$

en donde:

σ = desviación standar.

MODA

La mediana es el valor del elemento central cuando los elementos están ordenados de acuerdo con su tamaño. Si el número de elementos es -- el punto medio se toma como la media aritmética de los dos elementos centrales. La mediana es un promedio de posición, mientras que la media--

aritmética es un promedio calculado.

MÉTODO DE MÍNIMOS CUADRADOS

El método de mínimos cuadrados se basa en hacer mínima la desviación que existe entre la X observada experimentalmente y la Y obtenida por medio de la ecuación empírica que rige dicha función.

Para poder aplicar este método es necesario conocer los siguientes conceptos:

COEFICIENTE DE CORRELACION.

El coeficiente de correlación es una medida de la cantidad de relación que existe entre dos variables. Este puede variar de:

$$-1 \leq r \leq 1$$

Este coeficiente de correlación se conoce como el coeficiente de correlación especial y se diferencia del coeficiente de determinación por ser éste el cuadrado de r donde:

$$0 \leq r^2 \leq 1$$

El coeficiente de determinación permite hacer una interacción previa de la cantidad de correlación que existe entre las variables:

$$r = \frac{\sum (Y - \bar{Y})(X - \bar{X})}{\sqrt{\sum (X - \bar{X})^2} \sqrt{\sum (Y - \bar{Y})^2}} \quad (63)$$

donde r es el coeficiente de correlación especial.

Para efecto de cálculo se puede desarrollar esta fórmula en una forma equivalente y fácil para el cálculo:

$$\sum (Y - \bar{Y})(X - \bar{X}) = \sum (XY - Y\bar{X} - X\bar{Y} + \bar{X}\bar{Y})$$

donde

$$= \sum XY - \bar{X}\sum Y - \bar{Y}\sum X + N\bar{X}\bar{Y}$$

$$= \sum XY - \frac{\sum XY}{N} - \frac{\sum X\bar{Y}}{N} + \frac{\sum X}{N} \frac{\sum Y}{N}$$

$$\bar{Y} = \frac{\sum Y}{N}$$

$$= \frac{\sum XY}{N} - \frac{\sum X \sum Y}{N}$$

$$= \sum XY - \bar{X} \sum Y$$

$$= \sum XY - \bar{Y} \sum X$$

$$\sum (X - \bar{X})^2$$

$$= \sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{N} = \sum X^2 - \bar{X} \sum X$$

$$\sum (Y - \bar{Y})^2$$

$$= \sum Y^2 - \frac{(\sum Y)^2}{N} = \sum Y^2 - \bar{Y} \sum Y$$

Así lo tanto:

$$r = \frac{\sum XY - \bar{X} \sum Y}{\sqrt{\sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{N}} \sqrt{\sum Y^2 - \frac{(\sum Y)^2}{N}}} \quad (64)$$

El coeficiente de determinación es:

$$r^2 = \left[\frac{\sum XY - \bar{X} \sum Y}{\sqrt{\sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{N}} \sqrt{\sum Y^2 - \frac{(\sum Y)^2}{N}}} \right]^2 \quad (65)$$

o bien

$$r^2 = \frac{(\sum XY - \bar{X} \sum Y)^2}{\left[\sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{N} \right] \left[\sum Y^2 - \frac{(\sum Y)^2}{N} \right]} \quad (66)$$

Para comprobar estadísticamente que existe una correlación es necesario hacer un análisis de variancia de la correlación.

CATEGORÍA	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	VARIANCIA ESTIMADA
RESIDUAL	$\sum (Y - \hat{Y})^2 = (1 - r^2) \sum (Y - \bar{Y})^2$	N-3	$\sum (Y - \hat{Y})^2 / N - 3$
EXPLICADO	Dif. $r^2 \sum (Y - \bar{Y})^2$	1	$r^2 \sum (Y - \bar{Y})^2$
TOTAL	$\sum (Y - \bar{Y})^2$	N-1	$\sum (Y - \bar{Y})^2 / N - 1$

es el valor de la variable dependiente calculada.

La prueba estadística que se empleó para determinar el grado de asociación de las variables fue la prueba F. En donde F calculada sería igual a:

$$F_c = \frac{R^2 \text{ ELIMINADOS}}{S^2 \text{ RESIDUALES}} = \frac{r^2 (Y-\bar{Y})/1}{\sum (Y-\hat{Y})/N-2} \quad (67)$$

Si la F calculada es mayor que la F de tablas para un determinado error y para los correspondientes grados de libertad podemos concluir que la correlación existe dentro de una probabilidad $1-\alpha$.

Después de haber encontrado la existencia de una correlación se determina la ecuación lineal empírica que relaciona a la variable dependiente con la variable independiente.

Ecuación General

$$Y = b_0 + b_1 X \quad (68)$$

donde:

Y es la variable dependiente.

X es la variable independiente.

Coefficiente de Regresión

El coeficiente de regresión determina la naturaleza de la relación que existe entre las variables.

Para la regresión lineal dicho coeficiente es la pendiente a la recta.

Cálculo de los Coeficientes

Coefficiente de Regresión.- Al hacer mínima la desviación existente entre la Y observada y la Y calculada $(Y-\hat{Y})^2$ nos queda que:

$$b_1 = \frac{\sum (X-\bar{X})(Y-\bar{Y})}{\sum (X-\bar{X})^2} \quad (69)$$

so, para efecto de cálculo desarrollando la ecuación anterior nos queda:

$$b_1 = \frac{\sum XY - \bar{X} \sum Y}{\sum Y^2 - \frac{(\sum X)^2}{N}} \quad (70)$$

Debido a que hemos determinado la pendiente de la recta y una de nuestras condiciones de la ecuación que ha de relacionar nuestras variables deberá ser que dicha ecuación pase por el punto \bar{X} y \bar{Y} . De tal forma que teniendo un punto (X, Y) y la pendiente podemos calcular el coeficiente b_0 (ordenada al origen).

$$b_0 = \bar{Y} - b_1 \bar{X} \quad (71)$$

Por lo tanto se substituyen los valores obtenidos en nuestra ecuación general (66).

ANÁLISIS DE REGRESIÓN

Para poder inferir sobre la exactitud de la regresión obtenida se efectúa un análisis de variancia para la regresión.

ORIGEN	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	VARIANCIA ESTIMADA
ELIMINADOS	$b_1^2 \sum (X - \bar{X})^2$	1	$b_1^2 \sum (X - \bar{X})^2$
RESIDUAL	Dif. $\sum (\hat{Y} - Y)^2$	N-1	$\sum (\hat{Y} - Y)^2 / N-2 \leq \sum \epsilon^2 / N-2$
TOTAL	$\sum (Y - \bar{Y})^2$	N-1	$\sum (Y - \bar{Y})^2 / N-1$

donde:

$\sum \epsilon^2$ es la suma de los cuadrados totales (-) la suma de los cuadrados eliminados.

Una vez hecho el análisis de regresión se sigue a la prueba F -- se dijo anteriormente para ver el porcentaje de probabilidad (54, 55,

BIBLIOGRAFIA.

- 1) Gamble, J.L. "Chemical Anatomy Physiology and Pathology of Extra-cellular Fluid". Harvard University Press. Cambridge-Mass, 5a. Edición 1947.
- 2) Getman, F.H. "Outlines of Physical Chemistry". Capítulo XV "Electrical Conductance" J. Wiley and Sons. New York, 7a.-Edición 1941.
- 3) MacInnes, D.A. "The Principles of Electrochemistry". Dover Publications, New York 1961, pág. 22-28.
- 4) MacInnes, D.A. "The Principles of Electrochemistry". Dover Publications, New York 1961, pág. 17.
- 5) MacInnes, D.A. "The Principles of Electrochemistry". Capítulo XV - "The Determination and Measuring of pH Values". Dover Publications, New York 1961.
- 6) Glastone, S. "Textbook of Physical Chemistry". D. Van Nostrand. - Princeton, New Jersey, 2da Edición 14a Copia 1946 pág. 15-17.
- 7) Maron, S y Prutton, C.F. "Principles of Physical Chemistry" Capítulo XVII "The Electromotive Force of Cells" The Mac. Milton, New York, 3a. Edición 6a. Copia. 1964.
- 8) Gleason, D.F. "pH Measurement" Arch. Int. Med. 116:649-653. Nov. -- 1965.
- 9) Robinson, J. S. y Pemblett, J. "The Electrometric Determination of - Blood pH". British J. Anaesth. 34:31-37, 1962.
- 10) Robinson, J.S. y Ohm, S. "pH and PCO₂ Measurement in Blood". Bri--- tish J. Anaesth. 34:611-16, 1962.
- 11) Wright, M.P. "pH Measurement with the Glass Electrode" en "A Sym--- posium on pH and Blood Gas Measurement". Editado por R.F. Woolmar Churchill Ltd. 1959, pág. 5-18.
- 12) Severinhaus, J.W. "Recent Development in Blood O₂ and CO₂ Electrodes" en "A Symposium on pH and Blood Gas Measurement". Edi--- tado por R.F. Woolmar Churchill Ltd. 1959, pág. 126--- 142.
- 13) ~~Wright~~, J.E. "Measurement of Blood Oxygen Tension: Handling of Samples" British J. Anaesth. 34:621-29, 1962.

- 12) Willard, H.H. ; Merritt, L.L. Jr. y Dean, J. A. "Instrumental Methods of Analysis". D. Van Nostrand New York 2a. Edición -- 1965, pág. 672-677.
- 13) Guyton, A.C. "Function of the Human Body" Capítulo II "The Body ---- Fluids and the Urinary System". W.B. Saunders Phila--- delphia 2a. Edición 1961.
- 14) Synder, M. K. "Chemistry Structure and Reactions" Capítulo XV "Acids and Bases" o "Introduction" pág. 533-39 Haly Reinhorr y Winston. Chicago 1966.
- 15) Koller, B. "The Hydrogen Ion Concentration in Arterial Blood". Acta Med. Scand., 165 Suppl. 348:40, 1959.
- 16a) Bates, R.G. "Acids, Bases and Buffers" Ann. N.Y. Acad. Sci., 133:- 33-53, 1966.
- 16b) Bates, R.G. "Acids, Bases and Buffers" Ann. N.Y. Acad. Sci., 133: - 25-33, 1966.
- 17) Brodosky, W.A. y Corroquer, G. "Mechanism of Acidification of the - Urine". Prog. Cardio. Dis., 4:105, 1961.
- 18) Beatty, C. H.; Boeck, R.M. y West, E.S. "Uptake of Acetoacetic Acid by diaphragm from Control and Alloxan Diabetic Rats". - Fed. Proc., 16:8-13, 1957.
- 19a) Weisberg, H.F. "Water Electrolyte and Acid Base Balance" Williams - and Wilkins Baltimore 2 Ed. 1962. 1962, pág. 95-97.
- 19b) Weisberg, H.F. "Water Electrolyte and Acid Base Balance" Williams- and Wilkins Baltimore 1962, pág. 204-59.
- 20) Blond, J.H. "Metabolismo del Agua y los Electrolitos en Clínica" Ca- pítulo II y III Editorial Internacional S. A. Ed. 1965.
- 21) Brown, E.B. y Gooth, B. "Intracellular Hydrogen Ion Changes and ---- Potassium Movement". Amer. J. Physiol. 204:765-68, 1965.
- 22) Weisberg, H.F. "A Better Understanding of Anion-Cation Acid-Base Ba- lance". Surg. Clin. N. Amer., 39:93, 1959.
- 23) Christensen, H. N. "General Concepts of Neutrality Regulation" Amer; J. Surg. 103:286, 1962.
- 24) White, A. "Principles of Biochemistry" Mc Grew Hill New York. 2 Edición 1964., pág. 115-17.
- 25) Barrow, C.M. "Physical Chemistry" McGraw Hill New York, 1961, pág.-

- 2) Ulysses, S.S. "The Chemistry of Buffers" Arch. Int. Med. 116:658--
664 Nov., 1965.
- 3) Brown, H.D. Jr. "Blood and Tissue Buffer" Arch. Int. Med. 116:665--
69 Nov., 1965.
- 4) Patton, A.R. y Buch, T.C. "Physiology and Biophysics" 19 Edición --
Saunders Philadelphia 1965, pág. 904-05.
- 5) Asimov, I.; Boyd, W.C. y Burnham, S.W. "Biochemistry and Human Meta-
bolism" 3 Edición Williams and Wilkins 1965.
- 6) Davengart, H. W. "The ABC of Acid-Base Chemistry". 4a Edición The --
University of Chicago Press. Chicago 1965.
- 7) Berlin, D. "Position of Heme in the Hemoglobin Molecule" Nature --
171:922-25, 1951.
- 8) Laguna, J. "Bioquímica" 1ra Reimpresión La Prensa Médica Mexicana
México 1964, pág. 587-9.
- 9) Pohl, R.A. "The Kidney in Acid Base Balance" Arch. Int. Med. 116:
681-87 Nov., 1965.
- 10) Van Slyke, D.D. y colaboradores "Glutamine as a Source Material of -
Urin: y Ammonia. J. Biol. Chem. 150:481, 1943.
- 11) Milne, M.D.; Scribner, B.H. y Crawford, M.A. "Non Ionic Diffusion --
and the Excretion of Weak Acids and Bases" Amer. J. Med.
24:709, 1958.
- 12) Elkinton, J.R. "Hydrogen Ion Turnover in Health and in -----
Renal Disease". Ann. Int. Med. 57:660-684 Oct., 1962.
- 13) Schwartz, W.B.; Falbriond A. y Reimand, A.S. "An Analysis of Bicar-
bonate Reabsorption During Partial Inhibition of Carbo-
nic Anhydrase". J. Clin. Investigation 37:744, 1958.
- 14) Nuttall, F.O. "Metabolic Acidosis Diabetic". Arch. Int. Med. 116:709
16. Nov., 1965.
- 15) Dos, R. P. "Metabolic Acidosis Nondiabetic". Arch. Int. Med. 116:712--
27. Nov., 1965.
- 16) Schwartz, W.B. y Reiman, A.S. "Acidosis in Renal Disease" New En-
gland J. Med. 256: 1184-89, 1957.
- 17) Roberto, K.E. et. al. "Evaluation of Respiratory Compensation in Me-
tabolic Alkalosis". J. Clin. Invest. 35:261-66, 1956.
- 18) Sulhauser, R.O. "Metabolic Alkalosis". Arch. Int. Med. 116:729-38, -
NOV. 1965.

- 30) MacDonald, P.M. "Respiratory Acidosis". Arch. Int. Med. 116:689-98. Nov. 1965.
- 31) Sullivan, J. et al "Renal Response To Chronic Respiratory Acidosis" - J. Clin. Invest. 34:268-76, 1955.
- 32) Erchenholz A. "Respiratory Alkalosis" Arch. Int. Med. 116:699-708.- Nov., 1965.
- 33) Josephson, B. "Chemistry and Therapy of Electrolyte Disorders". Capítulo VII "Bicarbonate and Acid Base Equilibration". --- Charles C. Thomas U.S.A. 1961.
- 34) Ludbrook, R. "Estimation of PCO_2 by Means of the Henderson Hasselbach Equation" pág. 34-43 en A Symposium on pH and Blood - Gas Measurement. Editado por R.F. Woolmer Churchill Livingstone 1959.
- 35) Van Slyke, D.D.; Sendroy, J.; Hastings, B. y Neill, J. M. "Studies of Gas and Electrolyte Equilibria in Blood". J. Biol. Chem. 70:765, 1920.
- 36) Weisberg, H.F. "A Better Understanding of Anion Cation Balance" Surg. Clin. of N. Amer. 39:93-119, 1959.
- 37) Forster, R.E. "Pulmonary Gas Exchange" Physiol. Rev. 37:391, 1957.
- 38) Charniack, R.M. "Respiración Normal y Patológica" la Edición Toray - S.A. Barcelona 1963.
- 39) Comroe, J.H. "Physiology of Respiration" Capítulo XVI "Transport and Elimination of Carbon Dioxide" la Edición Year Book -- Medical Publishers 1965.
- 40) Willeberg, J.B. "The Molecular Mechanism of Hemoglobin Facilitated O_2 Diffusion" J. Biol. Chem 241:104-6, 10, Jan, 1966.
- 41) Arkin, H.; Cotton, R.R. "An Outline of Statistical Methods" 4a Edición Barres y Noble Inc. Nueva York, 1946, pág. 11-20.
- 42) Box, G.E.; Cousins, W.R. y Davies, O.L. "Statistical Methods in --- Research and Production" Editado por O.L. Davies. Oliver y Boyd London 3a Edición 1961, pág. 28-31:369-371.
- 43) Volk, W. "Applied Statistics for Engineers" Mc Graw-Hill Book Co., - Nueva York, 1958, pág. 224-258.