

Modelación biológica del metabolismo del agua y los electrólitos, considerando en particular un modelo cibernético, estático-anatómico y dinámico del metabolismo del potasio

Por:

PETER W. WUSTENBERG,* JULIUS NEUMAN* y WILFRIDO ROMAN*

Wustenberg, P. W. y otros. *Modelación biológica del metabolismo del agua y los electrólitos, considerando en particular un modelo cibernético, estático-anatómico y dinámico del metabolismo del potasio*. Rev Cub Ped 53: 1, 1981.

Se plantea que la modelación cibernética del metabolismo de agua y electrólitos tiene un valor metodológico para la filosofía, y sus relaciones hacen claro el estudio de estos problemas. A esto corresponde la pregunta acerca de la sustancia regulada, la vía de regulación, así como también la validez de los valores de referencia en plasma. Bajo este aspecto cobra un gran significado el estudio de los estados estacionarios y de balances de ingresos-egresos (*input-output*) en la investigación de la capacidad de los sistemas de control. La modelación estática y la dinámica se realizan de acuerdo con el ejemplo del metabolismo, para ejemplificar los hallazgos de la investigación. Con esto se indica el elevado contenido de información del análisis dinámico de los compartimientos, por medio de los cuales pueden comprender las medidas del *pool* (capacidad), así como la tasa de intercambio interno del cuerpo.

INTRODUCCION

La investigación médica, en distintas disciplinas, dispone de vías metodológicas: la experimentación clínica, la experimentación con animales, la investigación "in vitro", así como la modelación matemática.

Como objetivo de la modelación pueden ser considerados los conceptos de estructura y función de un sistema, tanto cualitativos como cuantitativos.

Se debe considerar la modelación cibernética, así como la compartimentación estática y dinámica del metabolismo de los electrólitos, en especial el metabolismo del potasio.

Modelación cibernética

La figura 1 orienta, en primer lugar, sobre los componentes fundamentales de un sistema de control. En esta formulación general han sido representados los niveles de electrólitos y agua, como sustancias estudiadas. El sistema de control podría funcionar, cuando la sustancia estudiada, en este caso un electrólito, existiera en cantidad tal que tuviera de hecho valor biológico. Un pro-

*Investigador de la Universidad Wilhelm Pieck, Rostock, República Democrática Alemana.

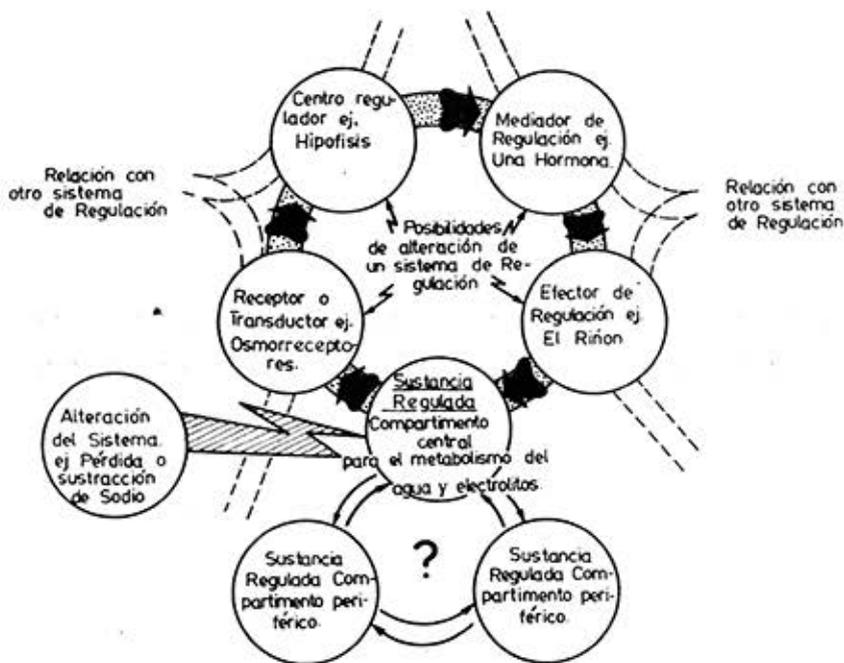


Figura 1. Representación general del ciclo del metabolismo del agua y de los electrolitos. Se indica la problemática de la regulación de la medida de relevancia biológica, presentado el metabolismo del agua y de los electrolitos, en su totalidad y en modelo de tres compartimentos.

blema que no ha podido ser aclarado definitivamente surge de la pregunta acerca de la relevancia de un parámetro para determinada sustancia (figura 2).

Sustancia regulada y lugar de dicha regulación

El concepto metodológico más simple, al considerar el metabolismo del agua y de los electrolitos, lo posee el compartimento, al cual se puede atribuir el espacio vascular. Como compartimento, son válidas aquí las partes del metabolismo del agua y los electrolitos, cuyo sustrato tiene igual destino en estado estacionario.¹ Esto puede considerarse desde el punto de vista anatómico y concreto de los órganos, como una clasificación anatómica (estática) ficticia del espacio intracelular y extracelular, o como un resumen abstracto e



¿Quién es entonces el Guardián?
Yo creo, que es el del sombrero.

Figura 2. Caracterización de nuestra "posición exterior" (expectadores) durante la investigación del metabolismo del agua y de los electrolitos. Sólo mediante un posterior trabajo investigativo podremos reconocer mejor al que "espera", es decir, la medida de la relevancia biológica.

independiente de los órganos, de la similitud cinética (dinámica) del sustrato.

Para el compartimiento en que se encuentra el espacio vascular, se ha venido utilizando la denominación de compartimiento "central" mientras que los demás del metabolismo de agua y electrolitos se designan como compartimiento "periférico". Este procedimiento será aclarado posteriormente.

En el *compartimiento central* se encuentra en nuestra disposición la concentración de electrolitos o la osmolaridad para el diagnóstico. No obstante, en el caso del potasio, queda por averiguar si todos los electrolitos poseen suficiente relevancia como sustancia controlada. Sin embargo, tampoco se ha decidido, si las medidas del *pool* (cantidad total) es decir, la capacidad del compartimiento central o del recambio (velocidad) o sea, sus resultados, determinan mejor el sistema de regulación biológica.

En el aspecto de la compartimentación dinámica, surgen también preguntas acerca de la vía de regulación. Es entonces muy probable, que no sólo el espacio vascular, sino también grandes partes del espacio intersticial, así como el espacio extracelular "lábil", con similitud cinética del sustrato en estado estacionario, puedan ser resumidas como zonas de regulación conjunta.

Preguntas análogas surgen acerca de los *compartimientos periféricos*. De un significado decisivo es saber, si para estos compartimientos existen sustancias de regulación, o si están conectadas a un compartimiento central con sustancias de regulación, para muchos compartimientos entrelazadas o sobre su "orden jerárquico".

Validez biológica de los valores de referencia en plasma

Las preguntas planteadas hasta ahora no ayudan mucho, de modo que para la investigación del metabolismo del agua y los electrolitos, debemos recu-

rrir a los parámetros accesibles del espacio vascular. Aquí tienen gran importancia dos puntos de vista.

El organismo, y con éste, el espacio vascular, debe ser concebido como un sistema. Por tanto, todas las concentraciones plasmáticas dependen de la relación ingreso-egreso del sustrato.

Sólo con un balance del ingreso-egreso del sustrato existen condiciones casi estacionarias. Únicamente en esas condiciones es posible realizar conclusiones diagnósticas sobre las restantes partes de los compartimientos central y periféricos.¹⁻⁶

No es posible concebir la respuesta de regulación por medio de unas pocas determinaciones aisladas. Una causa para ello es que el parámetro de juicio no puede ser obtenido libre de retrocesos (*feed-back*). Otro motivo es que no existe una proporción entre la capacidad y la respuesta de regulación, sino la posibilidad de una respuesta integral y diferencial (regulación *Pi D*). Como se muestra en la figura 3, es necesario hacer un análisis gradual, para aclarar las preguntas fundamentales sobre la modelación cinética del metabolismo de agua y electrolitos con respecto a la línea central dinámica (por ejemplo: la conducta de la regulación *Pi D*) y para comprender la llamada línea estática.

Las concentraciones plasmáticas de los electrolitos tienen, pues, diferente valor de posición, con respecto a su referencia biológica y en dependencia de la presencia o ausencia de una situación estacionaria. Igualmente es posible hacer conclusiones posteriores sobre la situación en otros compartimientos.

El modo de realizarlo sólo puede ser explicado mediante el ejemplo del análisis estático y dinámico del metabolismo del potasio.

Modelo de compartimiento

Los principios de análisis de dilución son la base de la compartimentación abstracta, anatómica o estática, que se

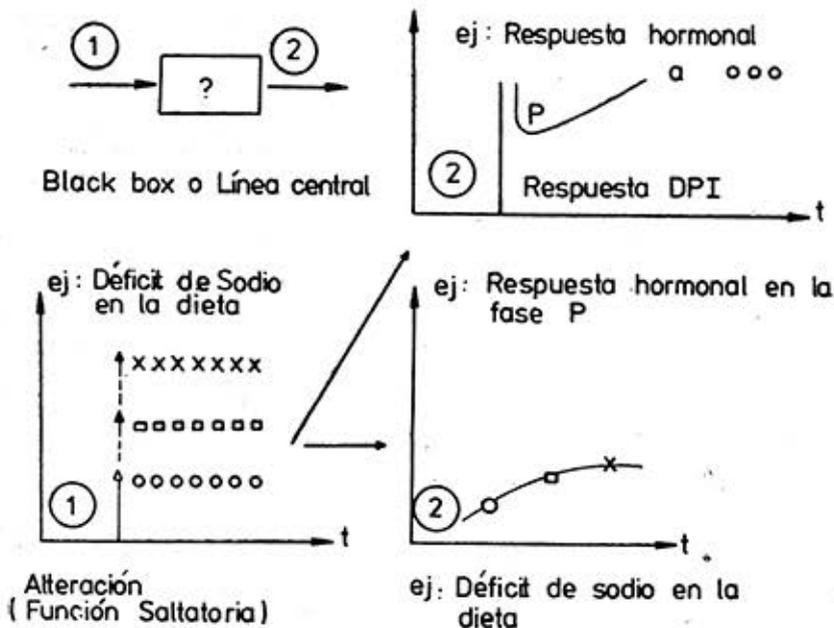


Figura 3. Caracterización de la respuesta de regulación durante la orientación de la medida como línea dinámica y estática (después de 5).

- Representación del sistema investigativo como "caja negra", con alteraciones del ingreso (1) y con respuesta de regulación como egreso (2).
- Representación de las alteraciones como función de ayuda. La respuesta de regulación dinámica se representa en una sola medida de alteración (000).
- Representación de la línea dinámica. Como ejemplo, se presenta la liberación de hormonas del regulador en su carácter integral, proporcional y diferencial.
- Representación de la línea estática. Sólo se puede averiguar, cuando los parámetros correspondientes (p. ej. la parte proporcional "P") se comprenden mediante la influencia de diversas alteraciones.

describe a continuación. Para el resultado es esencial que cada indicador o trazador tenga su espacio específico de distribución para registrar el espacio de dilución, de modo que pueda ser registrado en forma más o menos real con todos los preparados, por ejemplo, el espacio extracelular (figura 4). El resultado depende del tiempo de equilibrio, mientras más largo sea el tiempo de equilibrio, con más seguridad será registrado el espacio de distribución (teóricamente); sin embargo, a este procedimiento se oponen a menudo problemas práctico-metodológicos. El gráfico 1 orienta sobre resultados de esa índole

en el potasio libre; la figura 5 sobre el registro o capacidad de intercambio de los *pools* de electrólitos aislados, después de un promedio de 24 a 48 horas de equilibrio.

Análisis estático de los compartimientos, tomando como ejemplo el metabolismo del potasio

El objetivo de la compartimentación estática de la distribución del potasio es lograr relaciones patogenéticas para la comprensión cabal de la sintomatología de la hipo e hiperpotasemia. En primer lugar, parece paradójico el hecho

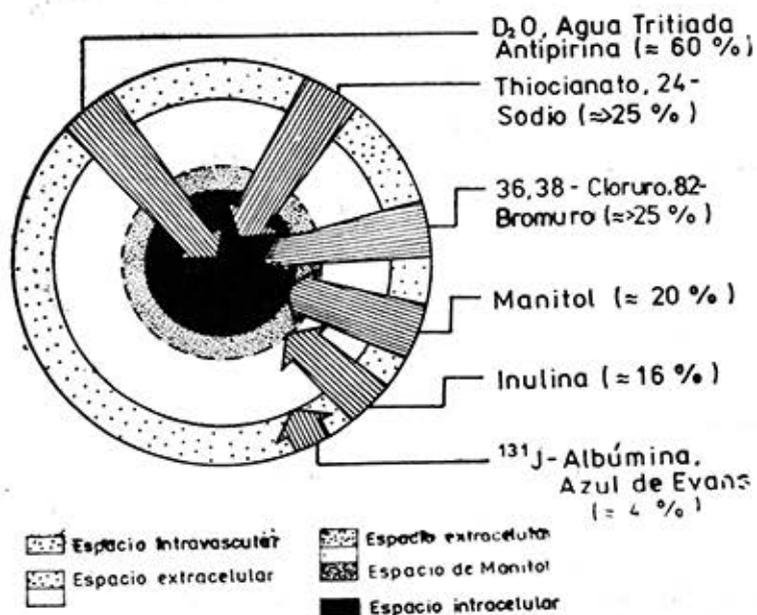


Figura 4. Representación de diversos espacios de fluidez del organismo, por medio de distintos indicadores. Los resultados relativos (%) se refieren a la parte del peso físico (resultados después de 1,13).

Diferencia entre Potasio corporal total (KCT) y Potasio intercambiable (Ke) según Tasani (1971)

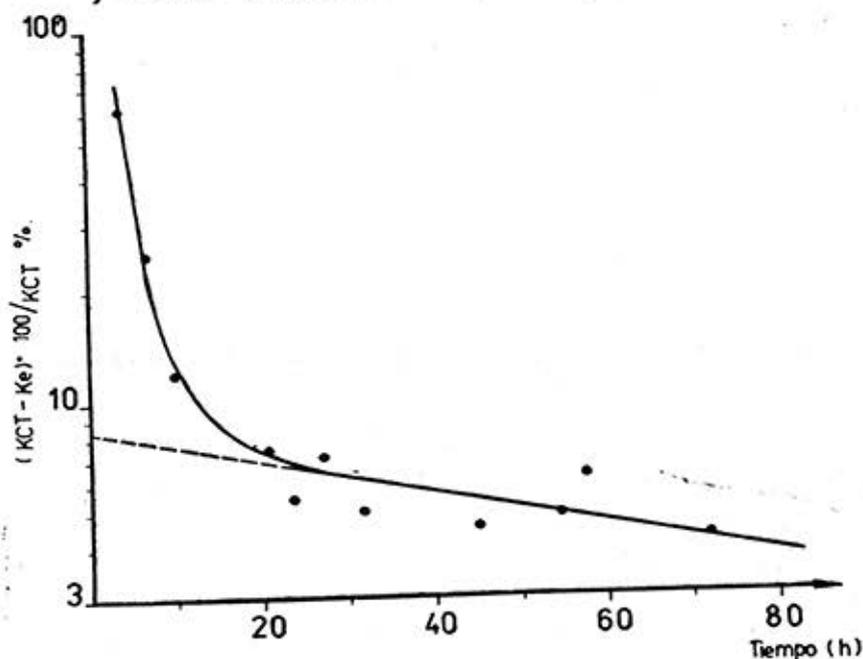
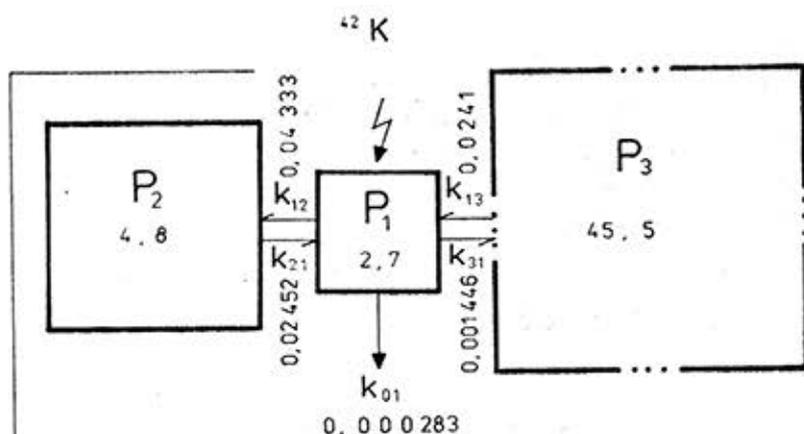
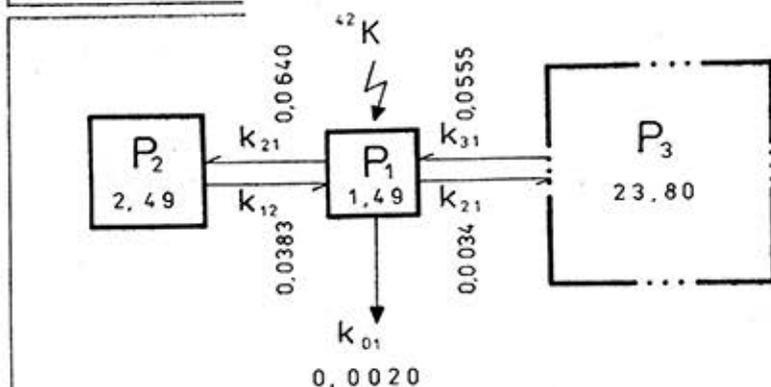


Gráfico 1. Representación de la dependencia de los resultados investigativos, con respecto al potasio de recambio, del tiempo de equilibrio. La diferenciación entre los resultados obtenidos por la medida total del cuerpo y el análisis de la dilución, con respecto al potasio existente, se reduce con la duración prolongada de la investigación (después de 4).



Valor de Referencia : (Pac. B.)



Alteración del Metabolismo del Potasio

P_j : Pool (meg/kg)

k_{ij} : Constante de velocidad (min^{-1})

Figura 5. Representación de los resultados obtenidos mediante el análisis de dilución, con respecto al contenido de recambio de las distintas partes del metabolismo de agua y electrolitos, de acuerdo con un promedio de 24 (48) horas de tiempo de equilibrio.

de poder observar parálisis musculares, tanto en la hipopotasemia como en la hiperpotasemia. Los puntos de vista mencionados hasta ahora (figura 6) permiten reconocer que estos síntomas están basados en la alteración de la excitabilidad de las células susceptibles a la contracción. No nos detendremos en los problemas específicos de la parálisis periódica. También se puede reconocer

que en la hiperpotasemia puede presentarse un estadio de sobreexcitabilidad (miotonia). Para todas las situaciones se hace evidente que el valor absoluto de la concentración plasmática no sólo es determinante, sino también la relación entre las existencias de potasio intra y extracelular.

Base de la compartimentación estática es el registro del pool de potasio del or-

Orientación de la Fracción intercambiable y el contenido total de electrólitos. (En el hombre)

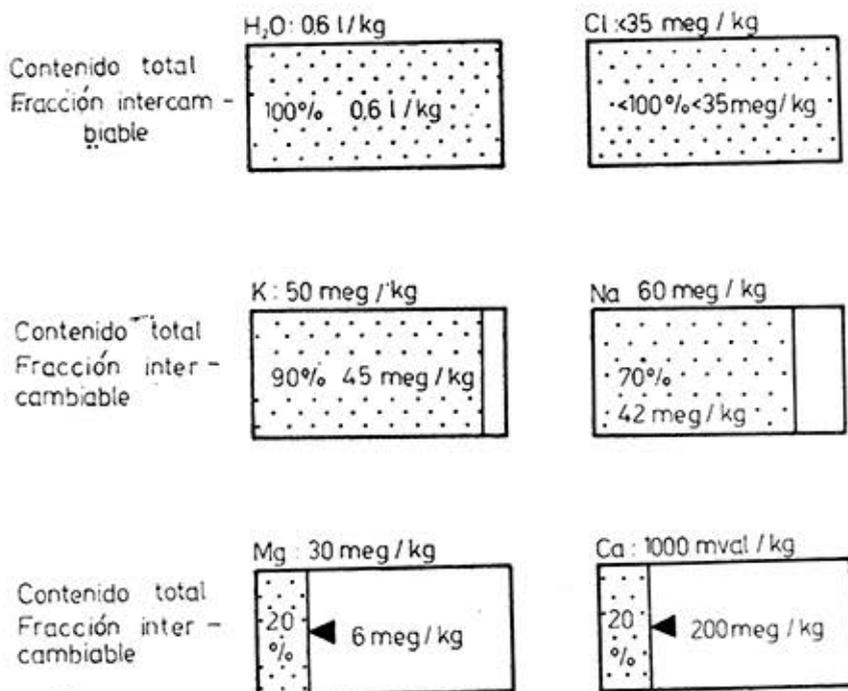


Figura 6. Representación de las relaciones entre el contenido de potasio intracelular y extracelular, el potencial de la membrana y la excitabilidad de las estructuras contráctiles (después de 6).

ganismo y del espacio extracelular. Mientras que el *pool* de potasio de todo el organismo puede ser registrado mediante un análisis de dilución con el isótopo ⁴²K. Basándose en las ecuaciones de *Nernst* y *Goldman* se puede calcular el potencial de la membrana en reposo, el cual, como valor numérico, permite conclusiones directas sobre la excitabilidad muscular y los síntomas clínicos.

Compartimentación dinámica, tomando como ejemplo el metabolismo del potasio

El objetivo de la compartimentación dinámica del metabolismo del potasio no se diferencia de la estática. Aunque

aún no existe una valoración definitiva de los resultados de esta modelación, pueden esperarse amplias conclusiones sobre la fisiología y la fisiopatología del metabolismo del potasio, ya que además de las medidas del *pool* (capacidades) también se pueden registrar las entradas al mismo, es decir, la velocidad de recambio. Con ello se pueden esperar alteraciones de la distribución en los procesos de compensación interna del organismo (transmineralizaciones).

La base del análisis dinámico de los compartimientos es la caracterización matemática de la desaparición plasmática en el compartimiento central (una parte de éste es el espacio vascular), al aplicarse trazadores de potasio ⁴²K.

Mediante esta metodología no se alteran las condiciones del equilibrio estático durante la investigación, en el caso del potasio, sin embargo, simula una alteración del estado estacionario por medio del trazador. La imposibilidad del organismo para reconocer la "alteración" debida a la aplicación del trazador que se transporta libremente, posibilita el análisis dinámico del compartimiento. Como determinantes matemáticos de la desaparición plasmática del trazador, toman parte: A 11 en la actividad específica inicial; e (base de la exponencia

natural); t, tiempo y una constante específica de la velocidad característica del proceso, K. La curva de desaparición, la cual corre linealmente en una representación semilogarítmica (ordenada), es descrita por una función exponencial en el caso del modelo de un compartimiento. Para el modelo de varios compartimientos son válidas las mismas relaciones, en lo esencial. Sin embargo, la curva de desaparición debe ser descrita por varias funciones exponenciales. El número de funciones exponenciales refleja el número de compartimientos del

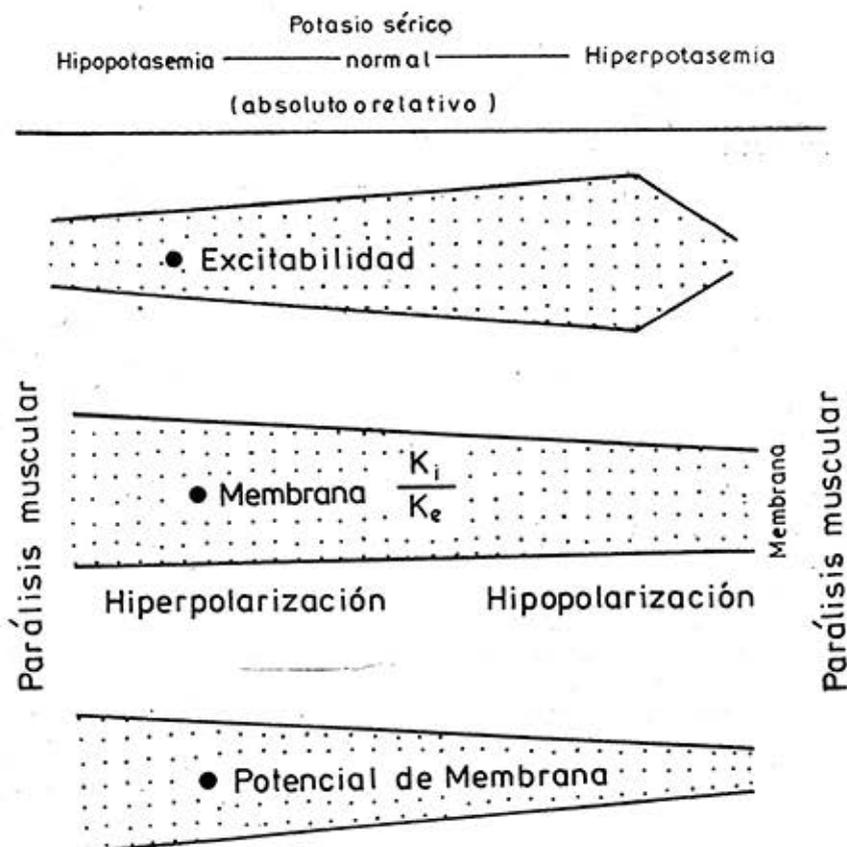


Figura 7. Representación del modelo de tres compartimientos para el metabolismo del potasio humano. Se presenta el sistema de comparación diferencial para el cambio del alcance del trazador en los compartimientos aislados, cuya solución conduce a constantes de velocidad K_{ij} intercompartimental. El volumen de distribución V_1 del compartimiento central resulta de $V_1 = J/A_{11} + A_{12} + A_{13}$; los volúmenes V_2 y V_3 de los compartimientos periféricos se pueden calcular a continuación: $V_2 = V_1 \cdot K_{21} / K_{12}$ ó $V_3 = V_1 \cdot K_{31} / K_{13}$.

Las medidas del pool surgen del producto del volumen de la distribución y la concentración del potasio en el plasma; las tasas de recambio se pueden obtener del producto del pool y de la característica de la velocidad:

$$T_0 + P_2 \cdot K_{21}; T_2 = P_3 \cdot K_{31}; T_0 = P_1 \cdot K_{10};$$

$$T_1 = T_1 + T_2 + T_0. \text{ (Lit. 10, 13, 2, 1).}$$

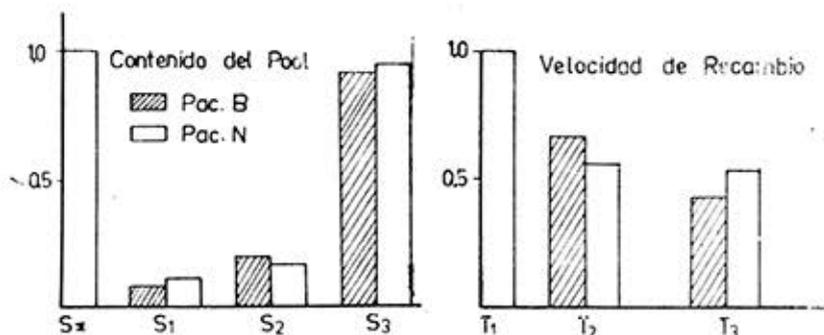


Gráfico 2. Resultados de la investigación del análisis del compartimiento dinámico del metabolismo de potasio.

Están representadas las medidas del pool (capacidades) y las características de la velocidad. En las alteraciones del metabolismo del potasio (Pac. N) se trata de un síndrome de pérdida de potasio, el cual se puede considerar suficiente en el potasio del suero o en el pool de potasio extracelular, por medio de la terapia de sustitución.

El análisis del compartimiento muestra, sin embargo, una clara disminución del potasio en los compartimientos. En el paciente B, cuyos datos fueron presentados como parámetros de referencia, se trata de un estado de neumotórax espontáneo.

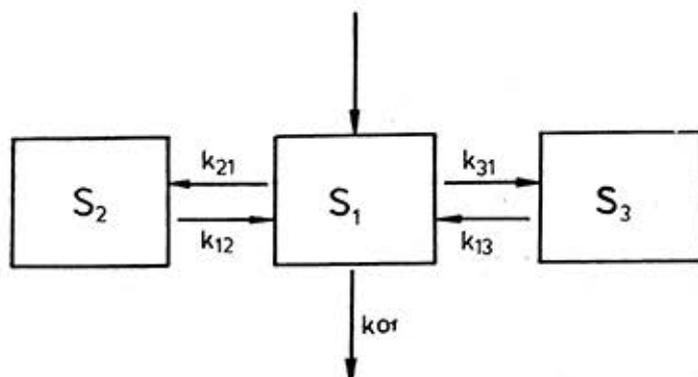
sistema total.^{1,2,4,5-8} Después de determinar el número de compartimientos se efectúa la modelación, es decir, se fija la estructura intercompartimental.

Además de un modelo sistemático se puede concebir una estructura con compartimiento central y el resto entrelazado con éste y entre sí. Para el metabolismo del potasio se presupone un modelo central abierto, de 3 compartimientos. Después de averiguar las características de la velocidad intercompartimental mediante la solución de una ecuación diferencial, es posible calcular la cantidad del pool por compartimiento, la velocidad de recambio y el *clearance* (figura 7). El gráfico 2 orienta sobre los resultados de la investigación de la disminución de potasio en comparación con el análisis de los valores de referencia. Los resultados descritos de la compartimentación dinámica pueden ser comparados estática, pues ambos se efectuaron en el mismo paciente. Mientras que el análisis estático del compartimiento extracelular para el pool de po-

tasio no permite reconocer ninguna alteración, el análisis dinámico muestra una clara disminución en la medida del pool en el compartimiento central y en los compartimientos periféricos. Esto permite suponer que dicho hallazgo tiene un elevado valor biológico, ya que esos compartimientos se caracterizan por un potasio lábil o de rápido intercambio (figura 8). Con respecto a la compensación de ese trastorno, se puede suponer que la disminución especial del pool central (capacidad) no puede ser compensada con un alto valor biológico ni mediante el aumento de entrada (rendimiento), ni por el aumento del recambio de los compartimientos periféricos que funcionan en forma lábil. Por el contrario, se vuelve a utilizar el compartimiento original de recambio lento, el cual permite reconocer ahora un especial aumento del rendimiento como elevada tasa de recambio (esquema).

Las ilustraciones que se mencionan en este trabajo aparecen al final.

Modelo abierto central de 3 Compartimentos para el metabolismo del Potasio.



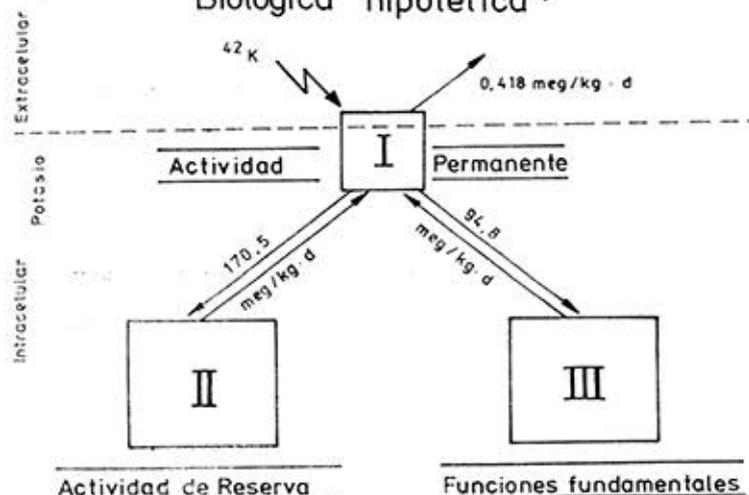
$$\frac{dS_1}{dt} = -k_{21} S_1 - k_{12} S_2 - k_{31} S_1 - k_{13} S_3 - k_{01} (S_1 - S_{10})$$

$$\frac{dS_2}{dt} = k_{21} S_1 - k_{12} S_2$$

$$\frac{dS_3}{dt} = k_{31} S_1 - k_{13} S_3$$

Figura 8. Representación de la valoración hipotética del lugar del valor en el modelo de tres compartimentos, dinámico y abierto, del metabolismo de potasio. El compartimiento central (I) pudiera representar la capacidad (medida de pool) y el potencial de rendimiento (recambio) de las funciones básicas permanentes (o sea, abarca, p. ej. el potasio destinado a funciones biológicas básicas, como son la actividad cardíaca, la respiración, etc., las cuales tienen un "destino" igual). Aquí se trata, pues, del potasio que se mueve constantemente entre el espacio intercelular y extracelular durante la depolarización y la repolarización. El compartimiento periférico, con un contenido de potasio relativamente lábil, podría representar una reserva de rendimiento (II), la cual se activa durante el trabajo físico. En estas condiciones habría que esperar una alteración de la imagen de compartimiento. El compartimiento periférico, con un consumo de potasio relativamente lento, pudiera representar partes de las existencias totales de potasio, las cuales se fijan relativamente a la estructura (¿en la parte intracelular?). las mismas podrían ser, entre otras, estructuras celulares que no tienen un proceso de depolarización y repolarización (p. ej. células con predominante función metabólica).

Compartimentación dinámica: Interpretación Biológica hipotética*



*) Resultados del Pac. D (Valor de referencia)

Esquema. Presentación de la tasa de recambio por compartimentos en un paciente con un síndrome renal de pérdida de potasio (con terapia de sustitución oral).

Comparación de los hallazgos en un paciente (Pac. B) con un ilamativo metabolismo del potasio (estado posterior a un neumotórax espontáneo). A pesar de la elevada velocidad de recambio intercompartimental, es alcanzado el rendimiento necesario a la tasa de recambio debido a una clara disminución de la capacidad (medida del pool) absoluta de esta parte. También se puede lograr para el compartimento II, ya que su capacidad se encuentra igualmente disminuida. Es de suponer, que el organismo retome nuevamente el potasio de recambio lento, a causa de la "amenaza" de la disminución del potasio en el compartimento central, tan necesario para la vida. Por ello, su recambio puede parecer elevado.

SUMMARY

Wustenberg, P. W. et al. *Biological Model of Water-Electrolite Metabolism, Particularly Considering a Cybernetical, Static-Anatomical, and Dynamic Model of Potassium Metabolism*. Rev. Cub Ped 53: 1, 1981.

It is stated that cybernetic modeling of water-electrolite metabolism is of methodological value for physiology, and its relation make clear the study of these problems. A question is due about the regulated substance, the way of regulation, as well as validity of reference values in plasma. Under this aspect great significance is given to stationary states and input-output balance in investigating the capacity of control systems. Static and dynamic modeling are made according to the example of metabolism, in order to give examples of investigation findings. Thus, we indicate the high amount of information in dynamic analysis of compartments, through which we can understand pool measures (capacity), as well as the rate of bodily internal exchange.

RESUMÉ

Wustenberg, P. W. et al. *Modelage biologique du métabolisme de l'eau et des électrolytes, en tenant compte tout particulièrement d'un modèle cybernétique, statique-anatomique et dynamique du métabolisme du potassium*. Rev Cub Ped 53: 1, 1981.

Le modelage cybernétique du métabolisme de l'eau et des électrolytes a une valeur méthodologique pour la physiologie, et leurs rapports facilitent l'étude de ces problèmes.

A ceci correspond la question à propos de la substance réglée, la voie, de régulation, ainsi que la validité des valeurs de référence dans le plasma. De ce point de vue, l'étude des états stationnaires et des bilans admissions-sorties (*input-output*) acquiert une grande signification dans l'étude de la capacité des systèmes de contrôle. Le modelage statique et le modelage dynamique sont faits d'après l'exemple du métabolisme, pour illustrer par des exemples les trouvailles de la recherche. De cette façon on indique le haut contenu d'information de l'analyse dynamique des compartiments, grâce auxquels on peut comprendre les mesures du *pool* (capacité), ainsi que le taux d'échange intérieur du corps.

РЕЗЮМЕ

Вустенберг, П. и др. Биологическое моделирование метаболизма воды и электролитов, учитывая, в частности, 1/2 кибернетической, статико-анатомической и динамической модели метаболизма калия. *Rev Cub Ped* 53: 1, 1981.

В настоящей работе указывается, что кибернетическое моделирование метаболизма воды и электролитов имеет большое методологическое значение для физиологии и его отношения делают понятным исследование указанных проблем. К этому относится вопрос о регулируемой субстанции, пути регулирования, а также действительности значений в плазме. При рассмотрении этого аспекта приобретает большое значение изучение стационарных положений и баланса дохода-расхода (*input-output*) при исследовании контрольных систем. Статическое моделирование и динамика проводятся согласно с примером метаболизма, с целью приведения примеров обнаружений при проведении исследования. При этом подчеркивается высокое содержание информационное динамического анализа подразделений, с помощью которых возможно понять *pool* (способность), а также ставку внутреннего обмена тела.

BIBLIOGRAFIA

1. Koblentz, H. *Physikalische Begriffe der klinischen Bronchemie*. Stuttgart, 1964.
2. Comar, C. L.; F. Bronner (Hrsg.). *Mineral metabolism*. New York, London, 1961.
3. Jasani, B. M.; C. J. Edmonds. Kinetics of potassium distribution in man using isotope dilution and whole-body counting. *Metabolism* 12: 1099, 1971.
4. Neumann, J. et al. Kompartimentanalyse von Kaliumstörungen durch ⁴²Kalium-Tracerkinetik. *Acta Biol Med Germ* (im Druck).
5. Ricker, G. Störungen des Wasser und Elektrolytstoffwechsels bei Nierenerkrankungen. In: Schwiegk, H. (Hrsg.): *Handbuch der inneren Medizin VIII/1*, Berlin, New York, 1968.
6. Siegenthaler, W. (Hrsg.). *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart, 1973.
7. Schmitt, E. *Das dicke Schmitt-Buch*, Berlin, 1974.
8. Wüstenberg, P. et al. Biologische Modellierung des Kaliumhaushaltes. *Zeitschrift für Innere Medizin* 33: 201, 1978.

Recibido: mayo 2, 1979.

Aprobado: julio 6, 1979.

Dr. Peter W. Wüstenberg
Universidad Wilhelm Pieck
Rostock, República Democrática Alemana.