

Efecto del ácido valproico sobre la amoniogénesis renal en el perro «in vivo»

M. Culebras, M. Doval, A. Gougoux *, J. M. López-Novoa, M. Rengel y P. Vinay *

Laboratorio de Fisiopatología Renal. Instituto de Investigaciones Médicas de la Fundación Jiménez Díaz. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid.

* Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Montreal. Canadá.

Resumen:

El VPA, un anticonvulsivante muy utilizado, es un ácido graso de ocho átomos de carbono de cadena ramificada que puede inducir hiperamoniemia. El propósito de este trabajo fue estudiar el efecto del VPA sobre el metabolismo renal. En dos grupos de perros se infundió VPA en la arteria renal izquierda (4 mg/kg/min.); grupo N: en equilibrio ácido-base normal, $n = 6$ ($\text{pH} = 7,38$, $\text{HCO}_3^- = 18,2$ mM) y grupo AMC: en acidosis metabólica crónica inducida por NH_3Cl , $n = 8$ ($\text{pH} = 7,08$, $\text{HCO}_3^- = 10,8$ mM). La utilización (-) renal de glutamina y la producción (+) total de amoníaco no se modificaron tras el VPA en el perro «in vivo».

Palabras clave: **Ácido valproico. Amoniogénesis. Riñón. Glutamina. Perro. Acidosis.**

EFFECT OF VALPROIC ACID ON RENAL AMMONIAGENESIS IN THE DOG «IN VIVO»

SUMMARY

Valproic acid (VPA) or 2-n-propyloctanoate, an eight-carbon branched chain fatty acid, is a widely used anticonvulsant drug known to induce acute or chronic hyperammonaemia in humans. This hyperammonaemia may result from several mechanism including a reduced rate of ammonia detoxification by the liver or an accelerated renal glutamine uptake and amoniogenesis. We therefore investigated the effects of VPA on ammonia production by the kidney in normal and in acidotic dogs «in vivo» VPA was administered directly into the left renal artery (4 mg/kg/min.) in 6 dog with normal acid base status ($\text{pH} = 7.38$; $\text{HCO}_3^- = 18.2$ mM) and in 8 dogs with chronic metabolic acidosis ($\text{pH} = 7.08$, $\text{HCO}_3^- = 10.8$) induced by ammonium chloride feeding. After VPA administration the acid-base parameters did not change. A modest urinary alkalization was observed. Renal glutamine utilization and ammonia production were not changed by VPA. These results suggest that VPA-induced hyperammonaemia is not related to an increased-renal glutamine utilization and ammonia production in the dog «in vivo».

Key words: **Valproic acid. Amoniogenesis. Kidney. Glutamine. Dog. Acidosis.**

Correspondencia: Dr. J. M. López-Novoa.
Laboratorio de Fisiopatología Renal.
Fundación Jiménez Díaz.
Avenida Reyes Católicos, 2.
28040 Madrid.

Recibido: 12-XII-86.
En versión definitiva: 3-IV-87.
Aceptado: 8-IV-87.

Introducción

El ácido valproico o 2n-propilpentanoico es un ácido graso de 8 átomos de carbono de cadena ramificada, utilizado en el tratamiento de la epilepsia¹. Su administración causa varios efectos secundarios en el hombre²; entre ellos destaca una hiperamoniemia aguda o crónica³⁻⁶. Esta hiperamoniemia puede ser consecuencia de alguno de los siguientes mecanismos:

1. Disminución de la detoxificación hepática del amoníaco, a través de la síntesis de urea^{7, 8}, demostrado «in vitro» en hepatocitos aislados de rata.
2. Aumento en la producción de amoníaco por el riñón y su paso a la corriente sanguínea^{9, 10}.
3. Una contribución de ambos mecanismos.

Publicaciones recientes muestran en túbulo aislados de corteza renal de ratas un aumento de la utilización de glutamina y producción de NH_4^+ tras la administración de ácido valproico¹¹.

El objetivo del presente trabajo fue investigar la influencia del valproato sobre la amoniogénesis renal en el perro. Para ello se midió la utilización renal de glutamina y la producción total de amoníaco antes y después de la infusión de valproato por la arteria renal izquierda.

Nuestros resultados muestran que el valproato no modifica la utilización renal de glutamina y la producción total de amoníaco en el perro normal y en acidosis metabólica crónica «in vivo».

Material y métodos

Los experimentos fueron hechos en 14 perros callejeros de ambos sexos. Todos los animales permanecieron algunos días en el animalario de nuestro laboratorio antes de hacer los experimentos, con el fin de estandarizar su estado nutricional y proceder a la desparasitación en los casos necesarios.

Se trabajó con dos grupos de animales:

1. Grupo control: seis perros de ambos sexos con pesos entre 18 y 42 kg. (media = 30 kg.).
2. Grupo en acidosis metabólica crónica: ocho perros de ambos sexos con pesos entre 17 y 23 kg. (media = 21 kg.).

La acidosis metabólica crónica fue inducida por la administración de 10-15 gr. de NH_4Cl , mezclado con la comida durante cinco a siete días, como se describió previamente¹². Después de una noche en ayunas, con acceso libre al agua, los animales eran anestesiados con pentobarbital sódico por vía i.v., en dosis de 30 mg/kg., administrándose dosis adicionales cuando eran necesarias durante el experimento. La ventilación con aire ambiente se hacía mecánicamente con un respirador Manley (Hutchinson Blease LTD) a través de un tubo endotraqueal con manguito inflable. La frecuencia y el volumen respiratorio eran

ajustados para mantener una pCO_2 alrededor de 35 mmHg.

Después de una dosis de cebado de creatinina (20 mg/kg.), cada animal recibía una infusión constante de una solución isotónica de manitol 5 %: NaCl 9 g/l. (50:50), que contenía cantidades apropiadas de paraminohipurato (PAH), y creatinina, ajustada a pH 7,4 y que se administraba a un ritmo de 5 ml/minuto, a través de la vena yugular externa cateterizada a tal efecto. La arteria femoral fue cateterizada para obtener muestras de sangre para determinación de metabolitos y parámetros ácido-base. Luego se practicaba una laparotomía mediana y se cateterizaban la vena renal y uréter izquierdos con el fin de estudiar la producción o extracción renal de metabolitos por el riñón izquierdo, previa anulación del riñón derecho, como se describió previamente^{12, 13}. Después de la cirugía y tras un período de estabilización de 30 minutos se obtenían muestras de sangre arterial y de la vena renal cada veinte minutos y cuatro muestras de orina en períodos de diez minutos (período control) y se administraba una solución de NaCl 9 g/l. por la arteria renal izquierda a un ritmo de un ml/min. Después del período control, la infusión de la arteria renal se cambiaba por una solución de valproato de sodio a una dosis de 4 mg/kg/min. a una velocidad de un ml/min. Después de un período de estabilización de diez minutos se obtenían cuatro muestras de sangre arterial y venosa y seis de orina con intervalos de veinte y diez minutos, respectivamente. Además se monitorizaba la presión arterial mediante un transductor eléctrico (Statham) conectado a un polígrafo (Polygraph, Grass, Inst., Co., Quincy, Mass.) y la temperatura con un termómetro eléctrico (Ellab, A/S Instruments. Copenhagen. Denmark).

Métodos de medida

El pH, la PCO_2 , la pO_2 en sangre fueron determinados por medio de electrodos apropiados (pH Blood/Gas Analyser-Corning 168). El bicarbonato plasmático fue calculado utilizando con coeficiente de solubilidad de 0,031 para el plasma y un pK de 6,10 para el sistema ácido carbónico-bicarbonato. El Na^+ , el K^+ y el Cl^- plasmáticos se midieron con electrodo selectivo por medio de un aparato Astra-Beckman/Automated Stat/Routine Analyser. La creatinina en plasma y orina fue medida con autoanalizador Astra-Beckman, para estimar el filtrado glomerular. El PAH fue medido con la técnica de Waugh y Beall¹⁴. En sangre arterial y venosa se midió glutamina, glutamato, amoníaco según técnicas descritas previamente¹².

El pH y la pCO_2 de la orina se midieron por medio de un autoanalizador de gases (Corning 168) de forma anaeróbica. Se utilizó un coeficiente de solubilidad de 0,0309 para el CO_2 en la orina y el bicarbonato fue calculado utilizando un pK de 6,10 para el

sistema ácido carbónico-bicarbonato. Los electrolitos urinarios: Na⁺, K⁺ y Cl⁻ se midieron igual que en el plasma. El NH₄ urinario se midió según la técnica de ienst y Morris¹⁵.

Cálculos

El filtrado glomerular fue calculado por medio del aclaramiento de creatinina. El flujo sanguíneo renal se ha calculado por medio del aclaramiento del ácido para-aminohipúrico (PAH), corregido para la extracción arteriovenosa renal y el hematócrito. La extracción (-) o producción (+) de metabolitos se ha calculado según la ecuación de Wolf modificada por Cohen y Barac-Nieto¹⁶.

Tratamiento de los datos

Los resultados se expresan como media y error estándar de la media y han sido comparados con test «t» de Student para medidas repetidas. Se ha utilizado como límite para marcar la significación estadística de la diferencia entre grupos un valor de p < 0,05.

Resultados

Parámetros arteriales del grupo control y del grupo en acidosis metabólica crónica

Los cambios producidos en los parámetros de la sangre arterial por la administración de ácido valproico se muestran en la tabla I.

Los animales del grupo control estaban en equilibrio ácido-base normal, con un bicarbonato plasmático alrededor de 20 mM, cifra aceptable para el perro normal. La concentración plasmática de sodio aumentó moderadamente durante la administración del ácido valproico. El resto de los electrolitos no se modificó. La concentración de glutamina en el plasma arterial disminuyó de forma significativa.

En relación con el grupo control, los animales en AMC en condiciones basales presentaban un pH sanguíneo bajo y un bicarbonato plasmático reducido al 50 %. La concentración de cloro era mayor y la de potasio menor; en cambio la de sodio no presentaba diferencias. La concentración de glutamina en plasma era semejante en ambos grupos.

Después de la administración de valproato el pH permaneció sin variaciones, al igual que la concentración de bicarbonato plasmático. El sodio aumentó de forma significativa. La concentración de potasio se elevó a cifras normales. El cloro estaba aumentado. La concentración arterial de glutamina no cambió significativamente.

Efecto del ácido valproico sobre los parámetros urinarios de ambos grupos de animales

Los cambios producidos en los parámetros urinarios de ambos grupos se muestran en la tabla II.

En el grupo control se puede observar que tras la administración de ácido valproico el flujo urinario se mantiene sin cambios significativos. Hay una discreta alcalinización de la orina, con pH que llega a 7,25. La excreción fraccional de bicarbonato fue del 7 %, y la de sodio, potasio y cloro aumentó de forma discreta. El filtrado glomerular disminuyó en un 17 % y el flujo sanguíneo renal en un 25 %.

En el grupo en acidosis metabólica crónica en condiciones basales el flujo de orina no cambió respecto al grupo control. El pH en orina era más bajo, al igual que la pCO₂. La excreción fraccional de bicarbonato y potasio no sufrió variaciones; en cambio, la de sodio y cloro era mayor. El flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular disminuyeron respecto del grupo control en condiciones basales. Tras la administración de valproato el flujo de orina no cambió. El pH experimentó un discreto aumento, no significativo. La excreción fraccional de bicarbonato alcanzó un 6 %, y en los otros iones este aumento fue menor. El filtrado glomerular disminuyó en un 33 % y el flujo sanguíneo renal en un 47 %.

Tabla I. Efecto del valproato sobre los parámetros arteriales del perro

	CONTROL		ACIDOSIS	
	Basal	Valproato	Basal	Valproato
pH	7,38 ± 0,01	7,39 ± 0,02	7,08 ± 0,07	7,08 ± 0,04
pCO ₂ mmHg	32,2 ± 3,0	34,2 ± 0,02	35,0 ± 0,5	34,3 ± 0,8
Bicarbonato mM	18,2 ± 1,5	19,9 ± 1,7	10,8 ± 1,1	10,5 ± 1,0
Sodio mM	143,9 ± 2,5	147,7 ± 2,5 *	143,7 ± 0,4	147,1 ± 2,5
Potasio mM	3,4 ± 0,1	3,6 ± 0,3	2,8 ± 0,03	3,1 ± 0,4
Cloro mM	106,3 ± 1,9	109,1 ± 1,6	124,9 ± 1,1	124,6 ± 1,2
Glutamina (p) mM	0,44 ± 0,04	0,31 ⁰ ,03 *	0,46 ± 0,05	0,43 ± 0,05

Los valores son expresados como media ± ESM (error estándar de la media).
* Diferencia significativa (p < 0,05) respecto a la media del basal.

Tabla II. Efecto del valproato sobre los parámetros de orina

	CONTROL		ACIDOSIS	
	Basal	Valproato	Basal	Valproato
Flujo ml/min.	1,5 ± 0,4	2,7 ± 0,7	1,8 ± 0,3	2,0 ± 0,3
pH	7,04 ± 0,21	7,25 ± 0,11	6,02 ± 0,71	6,32 ± 0,2
pCO ₂ , mmHg	61,9 ± 9,1	52,9 ± 8,5	31,4 ± 4,8	39,3 ± 7,0
CO ₃ H/FG %	2,4 ± 0,5	7,0 ± 1,0 *	1,3 ± 0,2	6,0 ± 2,9
Na ⁺ /FG %	1,0 ± 0,3	3,7 ± 0,7	3,1 ± 0,7	5,2 ± 1,9
K ⁺ /FG %	23,7 ± 4,7	30,3 ± 3,5	21,1 ± 3,3	20,2 ± 4,6
Cl ⁻ /FG %	0,8 ± 0,2	2,5 ± 0,7	3,6 ± 1,0	4,3 ± 1,5
FG, ml/min.	34,4 ± 8,0	29,2 ± 6,7	21,9 ± 3,4	14,4 ± 2,4
FSR, ml/min.	253,0 ± 25	185,0 ± 58	157,5 ± 37,4	82,0 ± 12,3

Valores expresados como media ± ESM (error estándar de la media).

* Diferencia significativa respecto a la media del basal (p < 0,05).

FG = filtrado glomerular. FSR = flujo sanguíneo renal.

Tabla III. Efecto del valproato sobre la utilización (-) o producción (+) de metabolitos

	CONTROL		ACIDOSIS	
	Basal	Valproato	Basal	Valproato
UNH ₄ ⁺ V	+ 24 ± 7	+ 31 ± 7	+ 74 ± 8	+ 110 ± 12 *
NH ₄ ⁺ vena renal	+ 64 ± 16	+ 56 ± 12	+ 84 ± 21	+ 77 ± 29
NH ₄ ⁺ total	+ 87 ± 20	+ 87 ± 8	+ 157 ± 22	+ 187 ± 35
Glutamina	- 68 ± 20	- 65 ± 6	- 73 ± 16	- 108 ± 22

Valores expresados como media ± ESM (error estándar de la media) en micromoles por 100 ml. de FG.

* Diferencia significativa (p < 0,05) respecto a la media del basal.

UNH₄⁺ = amonio urinario. V = flujo de orina.

Efecto del valproato sobre la utilización (-) o producción (+) de metabolitos

La tabla III muestra los valores expresados por 100 ml. de filtrado glomerular.

En el grupo control la producción total de NH₄⁺ por el riñón no cambió de forma significativa después de la infusión de valproato. La extracción de glutamina permaneció sin modificación. La distribución del amoníaco entre la orina y la vena renal no presentó variaciones. La relación NH₄⁺/glutamina fue de 1,3.

En comparación con el grupo control, en el grupo en acidosis metabólica crónica en condiciones basales, la producción total de amoníaco era significativamente mayor. La excreción de NH₄⁺ por orina y la utilización de la glutamina fueron también significativamente mayores. La producción total de amoníaco no cambió de forma significativa por efecto de la administración del ácido valproico. Sin embargo, la excreción urinaria aumentó en situación de acidosis tras la infusión de valproato. La utilización de glutamina permaneció sin cambios significativos.

La presión arterial se mantuvo dentro de límites normales durante los experimentos en ambos grupos de animales. La amoniemia arterial alcanzó hasta 0,165 mM después de la administración de VPA en ambos grupos.

Discusión

Es conocido que la administración de VPA al hombre y a la rata produce hiperamoniemia⁹. El origen de la misma ha sido atribuido al riñón⁹ y al hígado⁷. Hay experiencias que avalan ambos puntos de vista in vivo² e in vitro¹¹. En nuestro estudio, la administración de VPA no aumentó la producción de amoníaco por el riñón del perro in vivo en estado ácido-base normal y en acidosis metabólica crónica. Esta discrepancia podría explicarse por los cambios en la hemodinámica de estos animales, ya que el filtrado glomerular disminuye en un 17 % y el flujo sanguíneo renal en un 25 % en los animales normales. Sin embargo, al expresar los resultados corregidos por 100 ml. de filtrado glomerular, estas posibles diferencias siguen sin aparecer. La hemodinámica renal juega un papel importante en la amoniogénesis en el riñón. Esto ha sido demostrado por Lemieux y cols.¹⁷ al comprimir la arteria renal y disminuir el filtrado glomerular y el flujo sanguíneo renal en el perro en situación ácido-base normal y en acidosis metabólica crónica. La extracción de la glutamina en estas condiciones disminuye en proporción directa con la reducción del flujo sanguíneo renal. La relación entre el amoníaco producido y la glutamina utilizada se mantiene durante la constricción de la arte-

ria renal. Se puede pensar entonces que las modificaciones hemodinámicas no modifican los mecanismos celulares que controlan el metabolismo de la glutamina¹⁸.

La acidosis produce una disminución del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular¹², que se acentúa tras la administración del ácido valproico, llegando a una reducción del flujo sanguíneo del 47 % y del filtrado glomerular del 33 %. En esta situación la capacidad de respuesta amoniogénica está condicionada por el transporte de glutamina, que está aumentado a nivel del polo antiluminal de la célula proximal^{17, 18}.

El hecho de que la producción de amoníaco no haya aumentado en nuestros animales tras la administración de valproato está en contradicción con las experiencias publicadas por otros autores en la rata^{11, 12} y en el hombre⁹. Claro está que en ninguno de estos casos se habla de las condiciones de la hemodinámica renal y sólo se habla de diferencias arteriovenosas renales.

Los animales en acidosis metabólica mostraban un discreto aumento de la amoniogénesis, con fenómeno de redistribución a favor del amoníaco urinario. Probablemente este hecho guarde relación con el pH más ácido de la orina en esta situación. Sin embargo, experimentos hechos «in vitro» en túbulos renales aislados de la rata muestran que el ácido valproico acelera la utilización de glutamina y aumenta la producción de amoníaco¹¹. Otros autores, también utilizando la rata, han administrado valproato y han encontrado que la producción renal de amoníaco estaba aumentada². Es necesario tener en cuenta que las vías metabólicas amoniogénicas son diferentes en el perro y en la rata. Mientras ésta utiliza la vía gluconeogénica, aquél lo hace fundamentalmente a través de la oxidación^{12, 20}. Por otro lado, la rata tiene la capacidad de sintetizar glutamina a nivel renal, pues cuenta con el arsenal enzimático necesario¹².

Es conocido el hecho de que la administración de ácidos grasos y cuerpos cetónicos al perro produce una disminución de la utilización de glutamina y en consecuencia de la amoniogénesis, esto mismo ha sido observado en el hombre al administrar ácido octanoico^{21, 22}; sin embargo, esto no ha sido visto en nuestros animales al administrar el VPA, ácido graso de cadena corta, que podría ser utilizado por la célula renal como fuente energética en detrimento de la glutamina. Se ha descrito que el VPA afecta la función mitocondrial hepática e inhibe la fosforilación oxidativa del glutamato y del α -cetoglutarato, por un mecanismo no aclarado aún²³.

La concentración de amoníaco en sangre arterial de los animales de ambos grupos (control y acidosis metabólica) después de la administración de ácido valproico estaba aumentada. El origen de este aumento de amoníaco arterial desde luego no era el riñón en nuestro caso. Probablemente estuviera origi-

nada en el hígado, como ha sido descrito por otros autores²⁴.

El aumento de la concentración plasmática de sodio tras la administración de VPA puede ser debida a los siguientes factores: a) influencia de la infusión del VPA en forma de sal sódica, de poca importancia, teniendo en cuenta la cantidad infundida a lo largo del experimento y b) posible fenómeno de redistribución hidroelectrolítica por cambios intracelulares inducidos por el VPA, con aumento de partículas osmóticamente activas.

El aumento del potasio plasmático en el grupo de animales en acidosis metabólica podría guardar relación con la reducción del filtrado glomerular, que era mayor con respecto al grupo control, en el cual no se observó este fenómeno.

La disminución de la concentración plasmática de glutamina en el grupo control podría ser expresión de un aumento de utilización de este aminoácido por otros órganos, por efecto de la administración del VPA. Este efecto no se ve en el grupo en acidosis metabólica crónica que presenta una adaptación hepática de producción de glutamina²⁵.

El aumento de la natriuria en ambos grupos tras la administración de VPA puede ser debido a una inhibición de la reabsorción tubular, como ha sido observado en el ser humano por Lenoir y cols.²⁶.

En conclusión, en el perro in vivo la infusión de VPA no aumenta la utilización de glutamina ni la producción total de amoníaco, tanto en el animal normal como en acidosis metabólica crónica.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado con ayuda del FIS (1150/85) y Grant MT-7876 del Medical Research Council of Canada. El ácido valproico ha sido provisto por I. Horowitz de Laboratorios Abbot, Montreal. Manuel Doval es becario del FIS. Manuel Rengel es adjunto del Servicio de Nefrología del Hospital Provincial de Madrid. Los autores desean agradecer a I. Millás, M. Antón, E. Blanco, Hélène ussault, Josette Noel y Lorraine Zizian, así como al Servicio de Cirugía Experimental de la Fundación Jiménez Díaz, su colaboración en el presente trabajo.

Bibliografía

1. Koch-Weser J y Browne TR: Valproic acid. *N Eng J Med* 302:661-666, 1980.
2. Warter JM, Imler M, Marescaux C, Chabrier G, Rumbach L, Micheletti G y Krieger J: Sodium valproate-induced hyperammonemia in the rat: role of the kidney. *Eur J Pharmacol* 87:177-182, 1983.
3. Mortensen PB, Hansen HE, Pedersen B, Hartmann-Andersen F y Husted SE: Acute valproate intoxication: biochemical investigations and hemodialysis treatment. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 21:64-68, 1983.
4. Gastaut H y Noel P: A case of fatal toxic hepatitis: recommendations for the administration of sodium valproate. *Epilepsia* 22:711-713, 1981.
5. Murphy JV y Marquardt K: Asymptomatic hyperammonemia in patients receiving valproic acid. *Arch Neurol* 39:591-592, 1982.
6. Williams CA, Tiefenbach S y McReynolds JW: Valproic acid-

M. CULEBRAS Y COLS.

- induced hyperammonemia in mentally retarded adults. *Neurology* 34:550-553, 1984.
7. Coulter DL y Allen RJ: Hyperammonemia with valproic acid therapy. *J Ped* 99:317-319, 1981.
 8. Turnbull DM, Bone AJ, Bartlett K, Koundakjian PP y Sherrtt HSA: The effects of valproate on intermediary metabolism in isolated rat hepatocytes and intact rats. *Biochem Pharmacol* 32:1887-1892, 1983.
 9. Warter JM, Brandt CH, Marescaux CH, Rumbach L, Micheletti G, Chabrier G, Krieger J y Imler M: The renal origin of sodium valproate-induced hyperammonemia in fasting humans. *Neurology* 33:1136-1140, 1983.
 10. Warter JM, Marescaux C, Chabrier G, Rumbach L, Micheletti G y Imler M: Metabolisme rénal de la glutamine chez l'homme au cours des traitements par le valproate de sodium. *Rev Neurol* 140:370-371, 1984.
 11. Baverel G, Durazard D y Martin G: Mechanism of valproate-mediated stimulation of ammoniogenesis in isolated rat kidney cortex tubules. *Kidney Int* 29:350, 1986.
 12. Vinay P, Allignet E, Pichette C, Watford M, Lemieux y Gougoux A: Changes in renal metabolite profile and ammoniogenesis during acute and chronic metabolic acidosis in dog and rat. *Kidney Int* 17:312-325, 1980.
 13. Gougoux A, Vinay P, Cardoso M, Duplain M y Lemieux G: Immediate adaptation of the dog kidney to acute hypocapnia. *Am J Physiol* 243:F227-F234, 1982.
 14. Waugh WH y Beall PT: Simplified measurement of p-aminohippurate and other arylamines in plasma and urine. *Kidney Int* 5:429-436, 1974.
 15. Dienst SG y Morris B: Plasma ammonia determination by ion exchange. *J Lab and Clin Med* 64:495-500, 1964.
 16. Cohen JJ y Barac-Nieto M: 1973. In: Handbook of Physiology, Set. 8. Renal physiology (J. Orloff and R. Berliner, eds.). Williams and Wilkins, Baltimore, p. 909.
 17. Lemieux G, Vinay P y Cartier P: Renal hemodynamics and ammoniogenesis. Characteristics of the antiluminal site for glutamine extraction. *J Clin Invest* 53:884-894, 1974.
 18. Silverman M, Vinay P, Leslie S, Gougoux A y Lemieux G: Luminal and antiluminal transport of glutamine in dog kidney: Effect of metabolic acidosis. *Kidney Int* 359-365, 1981.
 19. Lemieux G, Vinay PU y Gougoux A: L'Ammoniogenese renale. En: Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker. Flammarion Médecine-Sciences. Paris, pp. 271-291, 1981.
 20. Vinay P, Lemieux G, Gougoux A y Halperin M: Regulation of glutamine metabolism in the dog kidney in vivo. *Kidney Int* 29:68-79, 1986.
 21. Lemieux G, Vinay P, Robitaille P, Plante GE, Lussier Y y Martin P: The effect of ketone bodies on renal ammoniogenesis. *J Clin Invest* 50:1781-1791, 1971.
 22. Vinay P, Lemieux G, Cartier P, Mukhtar A y Baverel G: Effect of fatty acids on renal ammoniogenesis in in vivo and in vitro studies. *Am J Physiol* 231 (3):880-887, 1976.
 23. Haas R, Chir B, Stumpf DA, Parks JK y Eguren L: Inhibitory effects of sodium valproate on oxidative phosphorylation. *Neurology* 31:1473-1476, 1981.
 24. Coude FX, Grimber G, Parvy P, Rabier D y Kamoun PP: Inhibition of ureagenesis by valproate in rat hepatocytes. *Biochem J* 216:233-236, 1983.
 25. Addae SK y Lotspeich W: P. Relation between glutamine utilization and production in metabolic acidosis. *Am J Physiol* 251:269-277, 1968.
 26. Lenoir GR, Perignon JL, Gubler MC y Broyer M: Valproic acid: a possible cause of proximal tubular renal syndrome. *Pediat* 98:503-504, 1981.