



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

FACULTAT DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

“VALORACIÓN DE LOS CAMBIOS DE LOS ANIONES ORGÁNICOS QUE PARTICIPAN EN EL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE AL INTRODUCIR UN REGIMEN DE BIOFILTRACIÓN SIN ACETATO”.

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR
JUAN JOSE SANCHEZ CANEL
VALENCIA 2011

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

Los que suscriben, **Dr. Alfonso Miguel Carrasco**, Jefe del Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia y Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia, y **Dr Julio Hernández Jaras**, Jefe del Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

CERTIFICAN:

Que la presente Memoria para optar al título de Doctor, elaborada por D. Juan José Sánchez Canel, cuyo título es ***“Valoración de los cambios de los aniones orgánicos que participan en el equilibrio ácido-base al introducir un régimen de biofiltración sin acetato”***, ha sido realizada bajo su dirección y reúne todos los requisitos para su juicio y calificación.

Lo que suscriben en Valencia a 3 de mayo de 2011

Fdo. Dr. Alfonso Miguel Carrasco

Fdo. Dr. Julio Hernández Jaras

Dedico este trabajo:

A mis padres, mi hermano y a Ana

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. Dr Julio Hernández Jaras por su ayuda, estímulo y constante dedicación que me ha servido como ejemplo de actitud frente al trabajo.

Al Dr. Alfonso Miguel por su actitud positiva y colaboradora en todo momento.

Al Dr. José Antonio Ferrero, Jefe de Servicio de Análisis Clínicos Hospital General de Castellón por su valiosa ayuda en la elaboración de las técnicas analíticas.

A los miembros del Servicio de Nefrología del Hospital General de Castellón por colaborar cada día en mi formación como nefrólogo y a todos los que han convivido conmigo en el desarrollo de este trabajo.

Gracias.

<u>INDICE</u>	Página
<u>1. INTRODUCCIÓN</u>	1
1.1 EQUILIBRIO ACIDO BASE:	3
1.1.A. Regulacion de la concentración de hidrogeniones.	3
1.1.B. Acidos y bases.	4
1.1.C. Producción de iones hidrogeno y su balance en el organismo.	7
1.1.D. Sistemas amortiguadores corporales.	8
1.1.E. Regulación metabólica.	14
1.1.F. Regulación respiratoria.	14
1.1.G. Regulación renal.	15
1.1.H. Aproximación clásica del equilibrio acido base.	17
1.1.I. Aproximacion del exceso de bases.	18
1.1.J. Acidosis metabolica.	20
1.1.K. Aproximación físico-química de Stewart-Fencl.	26
1.1.L. Acidosis metabólica en la insuficiencia renal.	35
1.2 METABOLISMO INTERMEDIO:	37
1.2.A. Glucolisis.	38
1.2.B. Piruvato.	40
1.2.C. Acetato.	41
1.2.D. Lactato.	44
1.2.E. Cuerpos cetónicos.	46
1.2.F. Acido cítrico.	47
1.2.G. Sulfato.	49
1.2.H. Urato.	50
1.3 HEMODIALISIS:	51
1.3.A Breve historia de la hemodiálisis.	51
1.3.B Técnicas de hemodiálisis.	52
1.3.C. Equilibrio ácido-base y hemodiálisis.	57
1.3.D. Equilibrio ácido-base en los líquidos de diálisis.	58
1.3.E. Equilibrio ácido-base en la hemodiálisis con acetato.	61

1.3.F. Equilibrio ácido-base en la hemodiálisis con bicarbonato.	64
1.3.G. Equilibrio ácido-base en la biofiltración sin acetato.	66
<u>2. HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS:</u>	71
2.1. HIPOTESIS DE TRABAJO.	73
2.2. OBJETIVOS DE LA TESIS.	74
<u>3. PACIENTES Y METODOS:</u>	77
3.1. PACIENTES	79
3.1.1. Pacientes y etiologías.	79
3.1.2. Criterios de inclusión en el estudio.	79
3.1.3. Representatividad de la muestra.	80
3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO.	80
3.3. REALIZACION DEL ESTUDIO.	83
3.4. PROTOCOLO DE ANALITICAS.	84
3.5. METODOS ESPECIFICOS PARA LA MEDICIÓN DE LOS DISTINTOS ANIONES.	85
3.5.1. Piruvato.	85
3.5.2. Acetato.	86
3.5.3. Citrato.	87
3.5.4. β hidroxibutirato.	87
3.5.5. Acetoacetato.	88
3.5.6. Sulfato.	88
3.6. CALCULOS.	89
3.7. ANALISIS ESTADISTICO.	92
3.8. CONSENTIMIENTO INFORMADO Y VIGILANCIA ETICA.	93
<u>4. RESULTADOS:</u>	97
4.1. EFECTO DE LA DIALISIS SOBRE LOS GASES SANGUINEOS.	99
4.2 EFECTO DE LA DIALISIS SOBRE EL EXCESO DE BASES.	100
4.3 EFECTO DE LA DIALISIS SOBRE LOS OTROS ANIONES.	101

4.3.1. Acetato.	101
4.3.2. Lactato.	102
4.3.3 Piruvato.	102
4.3.4. Citrato.	102
4.3.5. Acetoacetato.	103
4.3.6. Betahidroxibutirato.	103
4.3.7. Sulfato.	103
4.3.8. Urato.	103
4.4. EFECTO DE LA DIALISIS SOBRE LOS IONES FUERTES.	104
4.5.EFECTO DE LA DIALISIS SOBRE LOS ACIDOS DEBILES.	104
4.6. EFECTO DE LA DIALISIS SOBRE LA DIFERENCIA IONICA.	105
4.7. EFECTO DE LA DIALISIS SOBRE LA CINETICA DE LA UREA.	106
<u>5. DISCUSION:</u>	131
5.1. APROXIMACION CLASICA DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE.	133
5.2. EXCESO DE BASES.	143
5.3. ACETATO.	143
5.4. LACTATO.	148
5.5. PIRUVATO.	149
5.6 OTROS ANIONES ORGANICOS.	150
5.7. SULFATO.	152
5.8 URATO.	153
5.9. IONES FUERTES.	154
5.10. DIFERENCIA DE IONES FUERTES (SID).	158
5.11. ACIDOS DEBILES.	162
5.12. ANION GAP (AG).	165
5.13. HIATO DE LA DIFERENCIA DE IONES FUERTES (SIG).	166
5.14. EFECTO DE LA DIÁLISIS SOBRE LA CINÉTICA DE LA UREA.	169
5.15. DIFERENCIA EN LA VALORACION DEL EQUILIBRIO ACIDO-BASE ENTRE LAS TRES APROXIMACIONES.	170

6 CONCLUSIONES.

175

7 BIBLIOGRAFIA.

181

ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS:

Δ bic: cambio en la concentración de bicarbonato entre pre y postdiálisis.

AFB: biofiltración libre de acetato.

AG: anión gap o hiato aniónico plasmático.

AGC: anión gap o hiato aniónico plasmático corregido por albúmina y fosfato.

AO: sumatorio de los aniones orgánicos del metabolismo intermedio medidos.

Atot: concentración total de ácidos débiles, constituida sobretodo por albúmina y fosfato.

Gh: generación de hidrogeniones.

HDF: hemodiafiltración.

LDH: lactato deshidrogenasa

NADH: nicotinamida deshidrogenasa

PCRn: tasa de catabolismo proteico normalizado.

RS: reducción de sulfato.

SIDa: diferencia de iones fuertes aparente o medida

SIDe: diferencia de iones fuertes efectiva o calculada a partir del fosfato, albuminato y la $p\text{CO}_2$.

SIG: hiato aniónico fuerte o diferencia entre el SIDa y el SIDe.

UA: aniones no determinados. Diferencia entre el SIG y la suma de los aniones orgánicos e inorgánicos incluidos en él que hemos medido.

1.INTRODUCCIÓN

1.1 EQUILIBRIO ÁCIDO BASE:

1.1.A. REGULACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE HIDROGENIONES.

Los trastornos del balance ácido-base son problemas frecuentes en la práctica de la medicina clínica, por lo que se precisa conocer la fisiología y los mecanismos responsables de la alteración de la concentración de los hidrogeniones. Su regulación en los fluidos corporales es un pilar sobre el que asientan las ciencias biomédicas. La homeostasis de los iones de hidrógeno requiere, al igual que la del resto de iones del organismo, un equilibrio entre el aporte y la eliminación.

Los hidrogeniones (H^+) son átomos de hidrógeno que han perdido su único electrón (e^-). Se encuentran en los líquidos corporales en forma de iones hidronio H_3O^+ tras haber reaccionado con una molécula de H_2O [Rose 2002]. Este ión hidronio es muy pequeño si lo comparamos con otros iones como el sodio o el potasio. Los organismos vivos buscan mantener la concentración de hidrogeniones libres dentro de unos límites tolerables ya que ésta es una de las constantes del líquido extracelular que se mantiene entre márgenes más estrechos. Muchos iones de los líquidos biológicos se encuentran a concentración del orden de los milimoles que es mucho mayor que la concentración normal de hidrogeniones de 40 nEq/l. De esta forma las variaciones normales del ión hidrógeno extracelular son sólo de una millonésima parte en relación con las variaciones que puede experimentar la concentración de sodio [Guyton 2006]. Los mecanismos que forman la homeostasis ácido-base actúan para el mantenimiento de esta precisa regulación, sobretudo en el interior celular. Una razón de este balance tan estrecho es que los hidrogeniones presentan una densidad de carga muy alta y consecuentemente forman unos campos eléctricos muy amplios. Además la fuerza de sus uniones es muy sensible a su concentración local. Estas fluctuaciones de la concentración intracelular pueden generar cambios conformacionales en las proteínas al reaccionar con los hidrogeniones. Un ajuste de esas variaciones nos permitirá mantener la actividad enzimática y evitar una desnaturalización de las proteínas que podría producir trastornos funcionales con consecuencias letales para la célula.

Desconocemos con exactitud la concentración intracelular del ión hidrógeno. No obstante podemos aproximarla ya que es estable bajo la mayoría de

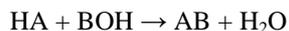
circunstancias y mantiene una relación constante con la concentración extracelular. El rango de las

concentraciones extracelulares compatibles con la vida es entre 16 y 160 nEq/l, aunque los individuos las mantienen en un rango mucho menor [Rose 2002],[DuBose 2008].

La comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de los ácidos y las bases y el manejo precoz y adecuado de estos trastornos precisa unas nociones básicas de química y fisiología

1.1.B. ACIDOS Y BASES.

El equilibrio ácido-base gira entorno a las interacciones moleculares con transferencia de H^+ . La relación ácido base vendrá definida por la reacción química de neutralización de un ácido y una base formando sal y agua.



Según la definición clásica de Bronsted-Lowry el ácido será aquella sustancia capaz de disociarse donando un hidrogenión al medio y la base aquella capaz de aceptarlo. En esta reacción no se generarán H^+ libres. La medida de acidez de una solución se expresará como su concentración de hidrogeniones libres. En los sistemas fisiológicos la concentración es extremadamente baja por lo que se utilizará para un más fácil manejo, el logaritmo negativo de base 10 de su concentración que fue definido por Sorensen como pH (potencial de hidrógeno) y que sustituyó al tradicional uso de la normalidad [Sorensen 1909],[Malkin 2003],[Paulev 2005],[Rennke 2007].

$$pH = - \log [H^+] .$$

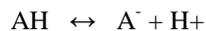
De esta forma, una concentración de hidrogeniones de 40 nEq/l se corresponderá a un pH de 7.40. Consideraremos como rango normal la

concentración plasmática comprendida entre 36 y 45 nEq/l que corresponde a un pH comprendido entre 7.45 y 7.35.

Para medir la concentración de hidrogeniones en plasma se utilizará en los laboratorios un potenciómetro o electrodo con un bulbo de vidrio sensible al ión hidrógeno, que permitirá la generación de un potencial eléctrico a través de la membrana.

Las propiedades de los ácidos y de las bases de donar o aceptar hidrogeniones, respectivamente, son independientes de su carga. El ácido carbónico (H_2CO_3), el ácido clorhídrico (HCl), el amonio (NH_4^+) y el fosfato dibásico (H_2PO_4^-) son ácidos ya que se ionizan en el agua y aportan hidrogeniones al medio. Por otro lado el ión bicarbonato que puede combinarse con ión hidrógeno para formar ácido carbónico y el fosfato HPO_4^- que acepta un ión hidrógeno para formar H_2PO_4^- son bases. Las porciones cargadas negativamente de las proteínas también actúan como bases al aceptar los hidrogeniones altamente reactivos con ellas.

Todos los ácidos se ionizan en mayor o menor medida produciendo iones hidrógeno libres según la reacción definida por la fórmula de Bronsted [Bronsted 1923]:



Henderson aplicó la ley de acción de masas según la cual la velocidad de una reacción es proporcional al producto de la concentración de sus reactantes.

La Constante de equilibrio de disociación o K_d es la relación matemática que se establece a partir de las concentraciones de los compuestos químicos que se forman en una reacción de disociación al alcanzar su punto de equilibrio. En esta situación la mitad de moléculas están disociadas en forma de A^- e H^+ . La K_d nos proporciona una estimación de la fuerza del ácido o la base.

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

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

Hasselbach realizó la transformación logarítmica de la ecuación de Hendelson.

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

Definimos pKd como $-\log K_d$, que es el pH en el que la mitad del par se encuentra como ácido débil y la otra mitad como anión.

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

Ésta es la ecuación de Hendelson-Hasselbach que puede emplearse para la disociación de cualquier ácido débil.

Los ácidos y las bases se pueden diferenciar entre fuertes y débiles dependiendo si son capaces de disociarse de forma completa o parcial respectivamente. El ácido sulfúrico es un ejemplo de ácido fuerte mientras que el ácido acético es un ácido débil, como la mayoría de ácidos orgánicos, que son capaces de aportar hidrogeniones pero también de aceptarlos y por lo tanto forman un equilibrio ácido-base.

Dentro del cuerpo la Kd posee un determinado valor para cada ácido. Aunque puede variar en función de la temperatura corporal, la concentración de

solutos y la concentración de hidrogeniones suele mantenerse relativamente constante en condiciones normales [Rose 2002].

1.1.C. PRODUCCIÓN DE IONES HIDROGENO Y SU BALANCE EN EL ORGANISMO

La dieta diaria normal es un importante generador de ácidos volátiles (CO_2) y no volátiles (H^+). Además del metabolismo de los alimentos ingeridos que produce 1 mmol/Kg/día de ácidos fijos, se asocian las pérdidas gastrointestinales. De esta forma se añaden hasta 100 mEq de hidrogeniones diarios, que deben ser excretados por los riñones para mantener estable la concentración de bicarbonato plasmático. La adición de estos ácidos fijos se denomina producción de ácidos endógena [Gennari 1985].

Una fuente de ácidos proviene del metabolismo de los esqueletos carbonados que forma parte de nuestro sistema bioenergético. En este sistema por cada molécula de glucosa se generarán seis moléculas de CO_2 y agua, formando además moléculas ricas en energía como la adenosina trifosfato. La oxidación de hidratos de carbono y grasas resulta en la producción aproximadamente de 20 moles de CO_2 diarios que son eliminados por la ventilación alveolar. Si se acumula este CO_2 , combinado con el agua formará un ácido débil que es el ácido carbónico y nos encontraremos en un estado de acidosis con posible repercusión clínica. No obstante si el pulmón funciona eliminará el CO_2 y no se acumularán ácidos volátiles en el organismo.

El metabolismo de los aminoácidos que contienen azufre, tales como la cistina y la metionina, en los cuales el sulfuro orgánico se oxida a sulfato y produce H^+ , junto al metabolismo de aminoácidos catiónicos, lisina, arginina y algunos residuos de histidina, los cuales se convierten en productos neutros e H^+ constituye otra fuente de ácidos [Relman 2000],[Kurtz 2008]. Estos ácidos derivados de las proteínas son los llamados ácidos fijos y su producción es mucho menor. Se producen de 50 a 100 mEq diarios de hidrogeniones provenientes de la ingesta

proteica que al no ser volátiles se deberán eliminar por vías distintas a la respiratoria [Fall 2000],[Rennke 2008].

Además existen aniones que son productos del metabolismo intermedio como el lactato, piruvato, citrato, β hidroxibutirato, acetoacetato u otros ácidos, que suponen una fuente de 2 a 3 mmoles de ácidos orgánicos relativamente fuertes. Estos ácidos en condiciones normales se encuentran en concentraciones bajas del orden de los milimoles. Pero si la velocidad de producción supera la de desaparición se pueden acumular, produciendo un descenso de la concentración de bicarbonato.

Tres sistemas toman relevancia en el intento de equilibrar la tasa de excreción neta con la carga diaria de ácido.

1) Los mecanismos amortiguadores químicos extracelulares o intracelulares que son unos sistemas tampón, que se combinan de forma reversible con la base o el ácido y captarán o cederán iones H^+ . Estos sistemas atenúan los cambios de pH en fracciones de segundo.

2) El centro respiratorio que permite la eliminación pulmonar CO_2 y por tanto del ácido carbónico. Actúa en pocos minutos.

3) El riñón que mediante la excreción urinaria, elimina iones de hidrógeno del organismo. Utiliza la amoniogénesis y la acidez titulable con la que se pierden 70 miliequivalentes diarios de los protones generados. Tanto el amonio como el fosfato amortiguan el pH de la orina entre 4.5 y 8 dependiendo de las necesidades de excreción de hidrógeniones. De esta forma cantidades equivalentes de bicarbonato nuevo son generadas para rellenar las reservas corporales. Este sistema es más lento que los anteriores precisando un intervalo de horas a varios días para su actuación.

Todos los sistemas constituyen unas rutas de regulación complicadas para lograr un control preciso de los valores de hidrogeniones. Su acción permite que a pesar de un recambio diario de más de 70 millones de nmoles se mantengan concentraciones constantes de sólo 3000 nmoles totales de H^+ libres [Tejedor 2008].

1.1.D. SISTEMAS AMORTIGUADORES CORPORALES

En el mantenimiento del pH sanguíneo dentro de los niveles fisiológicos participan los sistemas amortiguadores que constituyen la primera línea de defensa frente a la adición de ácidos o bases al organismo.

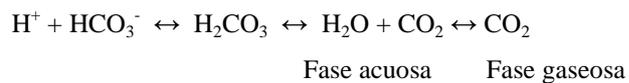
La mayoría de los sistemas tampón del organismo son ácidos débiles que presentan un pK próximo al pH fisiológico. De forma que se encuentra la mitad del par disociado y la otra no, permitiendo absorber tanto los excesos como los defectos de hidrogeniones. El sistema tampón tiene su máxima eficacia cuando el pH de la solución se encuentra entre una unidad mayor o menor del pKa. Según la curva de titulación del par alrededor de su pKd la adición o extracción importante de hidrogeniones producirá solo un pequeño cambio en el pH.

- **Sistema bicarbonato/ dióxido de carbono:**

El bicarbonato y su ácido asociado que es el carbónico constituyen el tampón extracelular más importante. Este par amortiguador destaca por su concentración relativamente alta, entorno a 350 mmol de bicarbonato en el líquido extracelular y por su habilidad de variar la pCO₂ a través de cambios en la ventilación alveolar. Además tiene la característica diferencial de ser un sistema abierto.

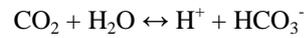
El control de su producción, reabsorción y secreción constituye uno de los elementos iniciales de la homeostasis ácido-base del líquido extracelular.

El ácido carbónico se ioniza débilmente en bicarbonato e ión hidrogeno. El pKd de esta reacción es muy bajo 3.2 por lo que parece un tampón ineficaz a pH fisiológico. Sin embargo el bicarbonato actúa como un tampón muy efectivo a pH corporal debido a que el H₂CO₃ forma a partir de su deshidratación CO₂.



Los cambios en las concentraciones de cada compuesto dependerán de las variaciones en el balance de masas de cada especie de la reacción de equilibrio

HCO₃/CO₂. La reacción reversible de formación de H₂CO₃ a partir de CO₂ es lenta. Esto hace que la concentración de H₂CO₃ no disociado sea muy baja 6800 veces menor que la de bicarbonato (aproximadamente 24 mmol/l) y 340 veces menor que la de CO₂ (1.2 mmol/l) en sangre arterial. Dado que la concentración de H₂CO₃ es insignificante se puede simplificar la reacción en:



La mayor parte del CO₂ se encuentra disuelto en agua. Como todos los gases que se disuelven parcialmente en el agua según su presión parcial en la solución. En el caso del CO₂, su presencia en sangre arterial estará en equilibrio con la pCO₂ del aire alveolar (40 mmHg).

La importancia del equilibrio del CO₂ radica en que aplicando la ley de acción de masas de Guldberg-Waage, se podrá expresar la concentración de hidrogeniones en función de la de HCO₃ y la de CO₂. Esta fue la contribución decisiva de Henderson al equilibrio ácido-base

$$[\text{H}^+] = \frac{\text{Kd} \times \text{CO}_2}{[\text{HCO}_3^-]}$$

Como la concentración de bicarbonato no podía ser medida, se reemplazó por la de CO₂ disuelto. Según la ley de Henry se calcula el CO₂ disuelto, en función del coeficiente de solubilidad del CO₂ y la presión parcial del CO₂ (PCO₂). De esta forma podremos conocer la concentración de hidrogeniones de la siguiente forma:

$$[\text{CO}_2 \text{ dis}] = \alpha_{\text{CO}_2} \times \text{PCO}_2$$

$$[\text{H}^+] = \frac{\text{Kd} \times \alpha_{\text{CO}_2} \times \text{PCO}_2}{[\text{HCO}_3^-]}$$

Kd: constante de disociación de la reacción

$\alpha_{\text{CO}_2} = 0.03$: coeficiente de solubilidad de CO_2 en plasma a 37°C , que refiere que existen 0.03 mmol de H_2CO_3 por cada mmHg de CO_2 medido

Para expresar la concentración de hidrogeniones en forma logarítmica se definió la ecuación de Hendelson-Hasselbach que permite caracterizar los trastornos del equilibrio ácido-base:

$$\text{pH} = 6.1 + \log \frac{\text{HCO}_3}{0.03 \times \text{pCO}_2}$$

La constante de disociación puede expresarse como $\text{pKd} = -\log \text{Kd}$.

El valor de pKd para el sistema amortiguador bicarbonato/ CO_2 es 6.1.

El efecto amortiguador del bicarbonato es de alta eficacia. Un exceso o defecto de hidrogeniones nos modificará la pCO_2 en menor magnitud de lo esperable. Los cambios en la pCO_2 se minimizan gracias a que suponen un estímulo o inhibición para el sistema respiratorio que permite una excreción variable de CO_2 en función de las necesidades.

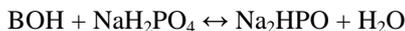
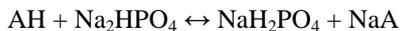
En la sangre venosa y líquidos intersticiales presentamos un pH 0.05 menor que el arterial debido a la adición de CO_2 producido por el metabolismo tisular.

En el laboratorio hospitalario la concentración de HCO_3^- se puede medir de forma indirecta a través de la determinación del pH y de la pCO_2 arterial aplicando la ecuación de Hendelson-Hasselbach o mediante una reacción colorimétrica que mide el CO_2 total generado tras añadir a una muestra de sangre un ácido fuerte. El ácido se combinará con el bicarbonato para formar ácido carbónico que posteriormente se deshidratará a CO_2 . Para conocer la concentración de bicarbonato, a esta determinación de CO_2 total únicamente se le deberá restar el CO_2 disuelto ($0.03 \times \text{pCO}_2$) ya que la concentración de H_2CO_3 es despreciable.

- **Sistema amortiguador fosfato:**

El pK de este tampón es 6.8, cercano al pH fisiológico. No obstante al igual que el bicarbonato es más eficaz tamponando ácidos que bases.

Estas son las reacciones de tamponamiento de ácidos y bases respectivamente:



Su capacidad de amortiguamiento en el compartimento extracelular es baja dado que su concentración sólo es el 8% de la de bicarbonato (1 mmol/l de fosfato por cada 24 mmol/l de bicarbonato).

Este sistema interviene en el tamponamiento del líquido intracelular y de los túbulos renales, que son lugares donde se encuentra más concentrado el fosfato y presentan un pH menor que le permite una mayor acción amortiguadora por la proximidad a su pK.

- **Proteínas plasmáticas e intracelulares:**

Presentan elevadas concentraciones en el interior celular, que es el lugar donde se produce un 70% del amortiguamiento químico total de los líquidos corporales y el pK de muchas de ellas está muy próximo a 7.4, por lo que son uno de los amortiguadores más abundantes.

La membrana celular permite la difusión de hidrogeniones y bicarbonato, si bien no alcanza un equilibrio tan rápido como sucede en los hematíes. Sin embargo el CO₂ difunde más rápidamente. Presentan grupos ácidos que generan su base conjugada. Los aminoácidos son capaces de aportar H⁺ mediante la disociación de los grupos carboxilo (COOH) y aceptarlos en los grupos amino (NH₂). Cuando los grupos de los aminoácidos COO⁻ son iguales a los de NH₃⁺ se dice que la proteína está carente de carga o en su punto isoeléctrico pI.

En los hematíes, la hemoglobina constituye el principal amortiguador.

- **Ión amonio/ amoniaco:**

El pK de este tampón es 9.2, carece de importancia a nivel plasmático. Se secreta a nivel urinario donde se disocia y se vuelve impermeable a la membrana del epitelio tubular, ejerciendo a este nivel su función amortiguadora.

- **Otros sistemas orgánicos:**

Los pares ácido láctico/lactato, ácido pirúvico/piruvato, ácido cítrico/citrato, ácido β -hidroxibutírico/ β -hidroxibutirato, ácido acetoacético/acetoacetato etc. Tiene poca importancia por su escasa concentración sérica y su pK lejano del pH fisiológico.

- **Hueso:**

El hueso está constituido de una fase mineral que constituye el 60% formada principalmente por cristales de fosfato de calcio, organizado en la forma cristalina conocida como hidroxiapatita y carbonato, y una fase orgánica que representa la matriz constituida sobretodo por fibras de colágeno. Ante una sobrecarga ácida, el hueso capta el exceso de H^+ pero induce una salida de Ca^{2+} del mismo. En este proceso de disolución se libera compuestos tampón como bicarbonato, carbonato y fosfato. Además la superficie ósea presenta cargas negativas que unen Na^+ o K^+ y que pueden ser intercambiados por los H^+ [Kraut 2000].

Probablemente influya más el descenso de bicarbonato que el de pH, lo cual se demuestra al apreciar una actividad osteoblástica disminuida y osteoclástica aumentada en esta situación [Krieger 2004].

Los sistemas amortiguadores funcionan asociados, de forma que los cambios en la concentración de H^+ repercutirán en las reacciones de todos los sistemas. Cualquier variación de la concentración de H^+ afectará a la razón ácido-base de todos los tampones de la solución. Según este principio isohídrico todos los amortiguadores se encuentran en equilibrio con la misma concentración de hidrogeniones y simplemente conociendo el comportamiento del tampón HCO_3^-/CO_2 podremos conocer el de los otros amortiguadores.

Tras una carga de hidrogeniones al organismo, se distribuirán de manera inmediata por el espacio extracelular siendo amortiguado el 40% por el tampón bicarbonato en minutos. Posteriormente serán amortiguados por los tampones intracelulares entre los que destacan las proteínas, sobretodo el aminoácido histidina, los carbonatos y fosfatos. Estos tampones asumen el 60% de la carga y actúan en un plazo de minutos a 6 u 8 horas.

1.1.E. REGULACIÓN METABÓLICA

Es de menor importancia que las otras líneas de respuesta. En el metabolismo de los aminoácidos aniónicos y en la oxidación de los aniones orgánicos se consumen hidrogeniones. Otras enzimas reguladoras de procesos celulares cuya actividad es sensible al pH, pueden catalizar reacciones que también generan o consumen ácidos orgánicos que producirán H^+ . Estos procesos constituyen una regulación negativa del sistema. Un ejemplo es la fosfofructokinasa que es un enzima principal de la glucólisis cuya actividad está influenciada por el pH generando mayor o menor cantidad de piruvato y lactato en función del mismo.

1.1.F. REGULACIÓN RESPIRATORIA

Tras la actuación de los tampones extra e intracelulares el sistema respiratorio constituye la segunda línea de defensa frente a los cambios en el pH. El metabolismo celular produce CO_2 que difunde a la sangre capilar. Tanto los quimiorreceptores periféricos de los cuerpos carotídeos como los del bulbo cerebral detectan cambios de la concentración de H^+ plasmáticos y de líquido cefalorraquídeo inducidos por el CO_2 . Estos estímulos actúan sobre el centro respiratorio y modifican la tasa de ventilación alveolar. De esta forma se podrá regular la eliminación de CO_2 que es el principal componente del aire espirado [Rose 2002].

La anhidrasa carbónica es una enzima de los hematíes, las paredes de los alveolos y las células del epitelio tubular renal que acelera la reacción de hidratación

y deshidratación del CO₂. Esta carga de CO₂ es transportada por la sangre ligada a la hemoglobina hasta los pulmones.

El CO₂ atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica a diferencia del bicarbonato. Los trastornos respiratorios se perciben más precozmente que los metabólicos ya que los cambios en la concentración de bicarbonato serán percibidos inicialmente por los quimiorreceptores periféricos y con retraso por los centrales, tardando horas en alcanzar el equilibrio [Tejedor 2008].

Ante la presencia de trastornos de carácter metabólico la regulación de la ventilación alveolar producirá una respuesta compensadora que debe ser de la magnitud esperada. En caso contrario se estará manifestando un trastorno mixto del equilibrio ácido base.

La compensación respiratoria plena suele tardar de 12 a 14 horas y no suele ser completa.

1.1.G. REGULACION RENAL:

La acción compensadora renal constituye la última línea de defensa frente a la adición de ácidos y bases fuertes. Este sistema permite la excreción de H⁺ en orina evitando la depleción de los tampones corporales.

La espiración de CO₂ por los pulmones supone una pérdida neta de bicarbonato que deberá ser regenerada. Este proceso ocurre constantemente al igual que la generación de ácidos endógenos. El riñón deberá mantener normal el bicarbonato plasmático para lo que debe reabsorber el bicarbonato presente en el filtrado glomerular y regenerar el bicarbonato consumido al reaccionar con los ácidos. El túbulo contorneado proximal, junto a partes más distales que contribuyen en menor medida, reabsorbe cantidades de hasta 4.5 Eq de bicarbonato, casi la totalidad del filtrado glomerular [Prough 2000]. De esta forma si aumenta el bicarbonato plasmático, se excretará eficientemente en orina.

El pH urinario mínimo es de 4.5, el cual permite la excreción de 0.03 mEq de H⁺ por litro de orina, por lo que para eliminar 70-80 mEq de ácidos fijos precisaríamos más de 2500 litros de orina. Para la excreción de mayores cantidades

de H^+ se produce la combinación de los H^+ con los amortiguadores urinarios que son el fosfato y el amoníaco que minimizan el cambio en el pH urinario [Guyton 2006].

Distintos procesos fisiológicos están involucrados en esta excreción de neta de H^+ .

-La secreción de hidrogeniones proximal consigue recuperar el 80% de la carga de bicarbonato filtrado. Este proceso se realiza mediante el intercambiador de Na^+/H^+ de la membrana apical (NHE3) que permite la secreción de H^+ que acidifican el lumen protonando el bicarbonato luminal, y la anhidrasa carbónica que cataliza la reacción reversible de formación de CO_2 en la membrana apical tubular y en la célula. En la membrana el isoenzima IV de la anhidrasa favorece la disociación del ácido carbónico en CO_2 y previene el descenso del pH que inhibiría de forma significativa la reabsorción de bicarbonato. Este CO_2 que es altamente lipofílico atraviesa por difusión la membrana celular. En la célula, el isoenzima II forma bicarbonato que es exportado al capilar a través de la membrana basolateral e H^+ que se segregan a la luz a través del transportador NHE1 [Rennke 2007]. Cuando el líquido tubular alcanza los ductos colectores la secreción de H^+ se producirá mediante la bomba H^+-K^+ ATPasa de las células intercaladas. Si aumenta el bicarbonato plasmático, se excretará eficientemente el bicarbonato en orina, inhibiendo la secreción de H^+ de la bomba H^+-K^+ ATPasa .

-Acidez titulable se refiere a la cantidad de hidrogeniones que han sido añadidos a los amortiguadores urinarios en la luz tubular. La mayor parte de los hidrogeniones secretados se combina con el HCO_3^- . Sin embargo una vez que ya se ha reabsorbido todo se combina con los amortiguadores tubulares. Dentro de estos amortiguadores destaca el fosfato monobásico, y en menor medida la creatinina y el urato. La mayor parte de estos aniones filtrados se reabsorben de forma que solo nos permiten excretar un máximo de 40 mEq de H^+ diarios.

- Amoniogénesis. La producción de NH_4^+ constituye el principal mecanismo de adaptación fisiológico a la carga de ácidos ya que puede llegar a excretarse en cantidades mayores de 300 mEq/día. El amonio se genera en el interior de la célula a partir del metabolismo de la glutamina que forma dos iones NH_4^+ y

dos iones HCO_3^- . En los túbulos proximales el ión NH_4^+ se secreta a la luz mediante una bomba de $\text{Na}^+ - \text{NH}_4^+$ y en los colectores es el NH_3 el que difunde a través de la membrana al ser lipofílico. En la luz capta un H^+ secretado transformándose en NH_4^+ que es impermeable a la membrana [Rerner 2000]. De esta forma el 50% del NH_4^+ producido en el túbulo proximal via el metabolismo de la glutamina es excretado en la orina. Este proceso previene el exceso de retorno de NH_4^+ a la circulación sistémica por la vena renal que produciría el consumo hepático de HCO_3^- y NH_4^+ en el ciclo de la urea [Paulev 2005],[Kurtz 2008].

1.1.H. APROXIMACIÓN CLÁSICA DE LOS TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ACIDO BASE

La comprensión del equilibrio ácido-base de principios del siglo pasado, se centra en el papel del CO_2 como único determinante medible en los líquidos corporales y utiliza la ecuación de Henderson-Hasselbach para caracterizar los trastornos. A partir de esta ecuación podemos calcular la concentración de hidrogeniones utilizando el sistema bicarbonato/ CO_2 que será el cociente entre el ácido (pCO_2) y la base (concentración molar de iones bicarbonato). La regulación de la concentración de este par amortiguador fija la concentración de H^+ y determina la relación del resto de pares amortiguadores, de acuerdo con el principio isohídrico [Adrogué 2009]. Según esta aproximación fisiológica la regulación de la concentración de iones bicarbonato del líquido extracelular por los riñones y la regulación de la pCO_2 por el sistema respiratorio serán los principales determinantes del equilibrio ácido base.

Existen diversas situaciones clínicas en las que se produce un desequilibrio del pH y de los principales determinantes de éste, el HCO_3^- extracelular y la pCO_2 . Utilizamos el término acidemia para describir la situación de elevación de la concentración de hidrogeniones en los líquidos orgánicos o descenso del pH por debajo de 7.35 La elevación del pH por encima de 7.45 se denomina alcalemia. Sin embargo denominamos acidosis al proceso patológico que produce un exceso de ácidos o disminuye el cociente entre HCO_3^- y CO_2 , y alcalosis al proceso en el que

existe un exceso de bases o aumenta este cociente. En general la acidosis causa acidemia y la alcalosis produce alcalemia, pero existen ocasiones en las que el trastorno es mixto o puede estar compensado.

Los trastornos ácido-base se clasificarán en metabólicos y respiratorios. Los trastornos respiratorios se producirán cuando el cambio primario sea de la $p\text{CO}_2$, reflejando una anomalía en el balance de masas de CO_2 debido a una anormal excreción alveolar. La elevación de la $p\text{CO}_2$ producirá una acidosis respiratoria y el descenso una alcalosis respiratoria. Por otro lado los trastornos serán de origen metabólico cuando el cambio primario no sea de la $p\text{CO}_2$ y tendrán en común los cambios en la concentración de bicarbonato. El descenso producirá acidosis metabólica y la elevación alcalosis metabólica [Adrogué 2009]. La mayoría de estas alteraciones serán simples y presentarán una respuesta compensadora a nivel renal y respiratorio respectivamente, para minimizar el cambio. La ausencia de una respuesta secundaria apropiada denota la coexistencia de una combinación de trastornos simples o trastorno mixto del equilibrio ácido base [Narins 1980], [Adrogué 2006]. La compensación aproxima el pH a la normalidad pero no lo hace neutro ya que en ese momento desaparecería el estímulo compensador. Ante esta situación se ha de sospechar en un trastorno mixto contrario.

1.1.1. APROXIMACION DEL EXCESO DE BASES

Varias dificultades escapan a la aproximación clásica del equilibrio ácido-base. El HCO_3^- y el CO_2 no varían de forma independiente para indicar el pH sino que tanto pH como HCO_3^- son determinados por el CO_2 en conjunto con otras variables que no figuran en la ecuación de Henderson-Hasselbach. Además en sistemas con ácidos fijos débiles, cambios en la $p\text{CO}_2$ producen modificaciones del HCO_3^- o lo que es lo mismo alteraciones respiratorias modifican la acidificación renal disminuyendo el HCO_3^- plasmático en la hipocapnia crónica y aumentándolo en la hipercapnia crónica. Esta aproximación se centra en el balance de H^+ .

Por estos motivos se introdujeron diferentes términos. En 1924 Van Slike introdujo varios métodos gasométricos para medir el CO_2 total y un electrómetro

para medir el pH, de esta forma podía calcular el CO₂ disuelto o pCO₂ y el HCO₃⁻ [Van Slike 1924].

Además definió;

- Bicarbonato estándar: concentración de bicarbonato sérico después de equilibrar la sangre a pH 7.4 en unas condiciones de pCO₂ 40 mmHg [Corey 2003].

En 1948 Singer introdujo el concepto de [Singer 1948]:

- Buffer base (BB): la suma de cationes fijos menos aniones fijos en sangre total. Por el principio de electroneutralidad es igual a la suma de aniones amortiguadores (HCO₃⁻) y el anión proteína (P⁻) [Corey 2003].

$$BB = [HCO_3^-] + A^-$$

(A⁻ es la suma de los amortiguadores no bicarbonato como hemoglobina, albúmina y fosfato).

El concepto base amortiguador fue utilizado como un índice de alteraciones metabólicas ya que cambios en la pCO₂ inducían cambios de igual magnitud pero opuestos en el HCO₃⁻ y en A⁻ por lo que no se modificaba. No obstante presentaba importantes limitaciones por cambios en A⁻ o porque las titulaciones de las cargas de ácidos o bases se realizan fuera del compartimento sanguíneo [Kurtz 2008].

Posteriormente Sigaard-Andersen en 1960 desarrollaron un micrométodo para medir el pH, pCO₂ y la capacidad amortiguadora introduciendo el concepto de exceso de bases [Sigaard-Andersen 1960]:

- Exceso de bases (± BE): cantidad de ácido o base requerida en miliequivalentes para retornar 1 litro de sangre total in vitro bajo condiciones estándar que son pCO₂ 40 mmHg, temperatura de 37° y saturado con O₂ para alcanzar un pH normal 7.4. Este concepto es la medida de la desviación de BB de sus valores normales.

$$BE = (\text{HCO}_3^- - 24.4 + [2.3 \times \text{Hb} + 7.7] \times [\text{pH} - 7.4]) \times (1 - 0.023 \times \text{Hb})$$

(HCO₃⁻ y Hb en mmol/l)

$$BE = \text{BB actual} - \text{BB normal}$$

- Exceso de base estándar corregido para sangre con Hb 5g/dl.

El término de exceso de bases fue introducido para reemplazar el bicarbonato plasmático y facilitar la medición del componente metabólico de los trastornos, asumiendo que los amortiguadores no volátiles permanecen constantes. Este concepto se perfeccionó con la introducción del exceso de bases estándar, que se aproxima más al comportamiento del líquido extracelular y evita el papel amortiguador de la hemoglobina. In vitro, un aumento del bicarbonato inducido por el CO₂ se compensa por una descenso equivalente de la carga aniónica de los amortiguadores no bicarbonato, de forma que el exceso de bases permanece constante. In vivo, ante variaciones de la pCO₂ se establece un gradiente de bicarbonato entre el plasma y el líquido intersticial. En situaciones de hipercapnia pasa al líquido intersticial produciendo un exceso de bases negativo y en situaciones de hipocapnia sucede al contrario. Se describió la acidosis metabólica como el componente negativo del exceso de bases y su utilidad residía en que nos permitía predecir el tratamiento requerido para corregir estos trastornos metabólicos. No obstante esta aproximación fue criticada al extrapolar resultados in vitro a la situación real que es multicompartimental.

Dado que la acidosis metabólica es el trastorno más habitual del equilibrio ácido base, describiremos algunas de sus características.

1.1.J. ACIDOSIS METABOLICA

La acidosis metabólica se caracteriza por la caída en la concentración de bicarbonato plasmático que va a condicionar un descenso en el pH sanguíneo junto a

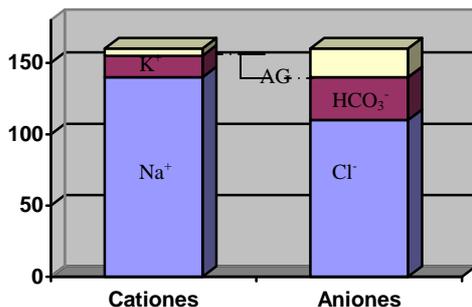
una elevación de la concentración de hidrogeniones y un descenso en la $p\text{CO}_2$. La $p\text{CO}_2$ disminuye como mecanismo compensador del sistema respiratorio de 1 a 1.2 mmHg por cada mmol/l que descienda el HCO_3^- .

La acidosis metabólica se presenta de forma común en la práctica médica y en la mayor proporción de sus casos se encuentra producida por más de un factor etiológico.

Entre las principales causas de acidosis metabólicas destacan:

- Secundarias a una disminución de la excreción de ácidos.
 - Insuficiencia renal aguda o crónica: se produce una disminución de la excreción de NH_4^+ y fosfato que produce la retención de ácidos débiles en los líquidos corporales.
 - Acidosis tubular renal tipo 1 o distal: incapacidad de secreción de H^+ .
 - Acidosis tubular renal tipo 4 o hipoaldosteronismo, que cursa con hipopotasemia por disminución de la secreción distal de H^+ y de K^+ .
- Secundarias a un aumento en la producción de H^+ .
 - Acidosis láctica.
 - Cetoacidosis.
 - Ingesta de ácidos tóxicos.
 - Pérdida de bicarbonato: por heces en la diarrea grave, alteración de la reabsorción tubular en la acidosis tubular renal tipo 2.

Las aproximaciones anteriores, basadas en los cambios en el HCO_3^- o en el EB, no diferencian el origen del trastorno metabólico. Para caracterizar dichas causas se utiliza un herramienta simple y útil que es el hiato aniónico sérico o anión gap (AG). Este concepto se fundamenta en la ley del balance de cargas. Gamble en sus trabajos destacó la importancia de que en la sangre y en otros fluidos corporales exista neutralidad eléctrica. El diagrama de columnas en el que se comparan las cargas de los diferentes iones plasmáticos se denomina gamblegrama.



El AG es una entidad calculada a partir de los electrolitos determinados en el laboratorio. Se define como la diferencia entre los cationes y los aniones rutinariamente medidos [Leblanc 2004].

$$AG = Na^+ + K^+ - Cl^- - HCO_3^- = UA - UC$$

UA: aniones no medidos.

UC: cationes no medido

Muchos clínicos obvian la concentración de K^+ , al ser pequeña en relación a la de los otros iones medidos. El rango de valores normales es de 7 a 17 mEq/l, y se disminuye en 4 mEq/l si no se incluye el K^+ . No obstante variaciones en los métodos de determinación desvían ligeramente los valores referidos como normales [Kraut 2007].

A menudo hay discrepancia entre la acidosis medida y el defecto de bases asociado, de forma que se sugiere la presencia de aniones no medidos que contribuyen a la generación de este AG [Forni 2005]. Aunque muchas causas de acidosis metabólica son producidas por un anión fácilmente identificable, el origen en otras ocasiones es multifactorial. El propósito del AG es alertarnos de la presencia de aniones no medidos en el plasma (UA) que contribuyen a los casos de acidosis observados. El hiato aniónico crecerá si aumentan los aniones no medidos como el albuminato, fosfato, sulfato y otros aniones orgánicos [Figge 1991]. Ante el aumento de cationes como el Ca^{2+} , Mg^{2+} etc. se producirá un descenso del AG. Es relevante la influencia de los aniones no incluidos ya que cada g/dl de albúmina

tiene una carga de 2.8 mEq/l a pH 7.4 (2.3 mEq/l a pH 7.0 y 3 mEq/l a pH 7.6) y cada mg/dl de fosfato tiene una carga de 0.59 mEq/l a pH 7.4 (0.55 mEq/l a 7.0 y 0.61 mEq/l a 7.6). Así se hace evidente la necesidad de introducir fórmulas para corregir el AG en función de estas modificaciones, como aumentar 1.5 ó 2.5 el valor del AG calculado por cada g/dl que descienda la albúmina plasmática por debajo de 4 g/dl o restarle el lactato medido [Figge 1991], [Figge 1998], [Fencel 2000].

Un AG elevado traducirá la presencia de aniones no medidos acumulados como el fosfato y el sulfato de la uremia. Las globulinas no contribuyen al AG excepto en los casos de paraproteinemias anormales. Las situaciones más frecuentes en las que está aumentado son las paraproteinemias catiónicas (IgG), las intoxicaciones por litio y las elevaciones de albúmina o fósforo severas [Kellum 1999], [Kraut 2007]. Un AG mayor de 20, será sugestivo de acidosis orgánicas por cetoácidos, lactato o por intoxicación como el alcohol. Además de las situaciones referidas se debe considerar otras circunstancias que escapan a las clásicas en las que el origen es multifactorial.

La hipoalbuminemia es una de las causas más frecuentes del descenso de AG. Las paraproteinemias aniónicas (IgA), el SIADH, la hiperlipidemia y las intoxicaciones por bromo o yodo que condicionan un error en la determinación de cloro son situaciones en las que también está disminuído. Por otro lado debemos considerar la fiabilidad de los resultados obtenidos en los análisis, ya que el error de laboratorio es otra causa frecuente de la variabilidad del AG [Story 2005].

En la acidosis ante la disminución del bicarbonato plasmático deberá aumentar otro anión para mantener la electroneutralidad. Este puede ser el cloro que producirá un reemplazo del bicarbonato de forma estequiométrica 1:1 y en este caso nos encontraremos ante una acidosis metabólica hiperclorémica. En el caso en que el aumento sea de un anión no medido, tal como un ácido fijo, el ácido láctico, los cetoácidos o un ácido ingerido nos encontraremos ante una acidosis metabólica con AG aumentado. Estos ácidos se acumularán en los líquidos corporales produciendo una disminución proporcional del bicarbonato.

Sin embargo existen ocasiones con ligero aumento del AG en las que no se identifica el ácido acumulado [Gabow 1980] y otras en las que permanece normal a

pesar del aumento considerable de un ácido [Iberti 1991]. Un ejemplo es la acidosis láctica de los pacientes críticos en los que el aumento de ácido láctico no se traduce en un aumento del AG hasta que no es una hiperlactacidemia extrema, probablemente debido a la concomitante hipoalbuminemia y a otros factores [Leblanc 2004]. En estas situaciones el AG no es un índice adecuado para valorar el acúmulo de UA.

Según éste análisis podemos clasificar las acidosis metabólica en función del anión gap que presenten en:

- AG o hiato aniónico elevado:
 - Cetoacidosis. En la descompensación diabética se produce un incremento en la síntesis hepática de ácido β hidroxibutírico y de ácido acetoacético responsables del aumento del AG.
 - Acidosis láctica. Derivado del metabolismo del ácido pirúvico por la lactato deshidrogenasa.
 - Insuficiencia renal: en la que existe una disminución en la excreción de aniones fosfato, sulfato, urato, hipurato.
 - Intoxicación por ácidos: ácido acetil salicílico o el alcohol metílico que se metabolizan por la vía de la alcohol-deshidrogenasa en ácido fórmico y el etilenglicol que se metaboliza a ácido glicólico.
- AG o hiato aniónico normal:
 - Pérdidas digestivas de bicarbonato: diarrea
 - Pérdidas renales: acidosis tubular renal, acetazolamida, diuréticos ahorradores de K^+ .
 - Insuficiencia renal crónica.
 - Administración de ácidos que contienen Cl^- : cloruro amónico, clorhidrato de arginina.
 - Intoxicación por tolueno en la que la excreción urinaria de tolueno es del 100% de la carga filtrada, acompañado de Na^+ y K^+ .
 - Contracción de volumen, que produce una disminución del espacio para el Cl^- y un aumento de la reabsorción de Na^+ .

No obstante existen diversas ocasiones en que esta clasificación se solapa. En los primeros minutos de una acidosis orgánica aumenta la concentración del anión no medido y cae el bicarbonato. Pero si la acidosis persiste, en las horas sucesivas la reducción del bicarbonato excede el aumento del AG y los aniones excretados son reemplazados por Cl⁻. Un ejemplo es el aumento de frecuencia de acidosis hiperclorémica en la D-lactacidemia respecto a la L-lactacidemia debido a la mayor pérdida del primero por orina. También se produce un aumento del AG menor en la cetoacidosis diabética, debido a la reposición intensiva de fluidos [Adrogue 1982].

En la situación de acidosis también debemos valorar el Δ anión gap que es la relación entre el cambio de los aniones no medidos y el del bicarbonato. Ante la adición de un ácido, el líquido extracelular manifiesta un cambio equivalente en la concentración de bicarbonato y el AG. Pero si el descenso del bicarbonato es mayor que el ascenso de AG, coexistirá una acidosis hiperclorémica. Por el contrario si el que sobrepasa es el ascenso del AG, existirá una alcalosis metabólica concomitante [Kraut 2007].

La contribución de los aniones no identificados a la acidosis metabólica ha sido reconocida desde hace años. Waters consideraba la presencia de otros ácidos orgánicos en las acidosis metabólicas, además del lactato [Waters 1963]. Estudios del grupo de Cohen valoraron la contribución del hidroxibutirato en la acidosis de pacientes no diabéticos [Barnardo 1970]. Recientemente se han intentado identificar diferentes aniones perdidos que compensan la electroneutralidad en la acidosis metabólica inexplicada. Se sugiere que los aniones asociados al ciclo de Krebs contribuyen al AG [Forni 2006]. Estos aniones están cargados negativamente por lo que se reconocerán en una espectrometría de masas de iones negativos y deberían ser al menos separados parcialmente por cromatografía de intercambio de iones. Diversos mecanismos participan en el desarrollo de la acidosis metabólica de etiología desconocida, algunos de los cuales no se pueden llegar a comprender desde las aproximaciones del equilibrio ácido-base centradas en el bicarbonato y derivadas de la ecuación de Henderson-Hasselbach. Por ello se ha de considerar otra explicación alternativa del origen de la acidosis como es la aproximación físico-química de Stewart-Fencl.

1.1.K. APROXIMACIÓN FÍSICO-QUÍMICA DE STEWART-FENCL

Peter A Stewart en 1981 en su libro How to understand acid-base. A quantitative acid-base primer for biology and medicine [Stewart 1981] y posteriormente en un artículo [Stewart 1983] publicó un modelo para comprender el comportamiento de ácidos y bases en las soluciones acuosas que era radicalmente distinto a los previos. En su propuesta llegaba a formular un análisis cuantitativo de los líquidos corporales basado en varios principios físico-químicos como la ley de la conservación de la masa, según la cual la concentración total de una sustancia incompletamente disociada es igual a la suma de su formas disociadas y no disociadas, y también ajustado a la ley de la carga, en la que en toda solución acuosa la suma de los aniones debe ser igual a la de los cationes. A diferencia de estudios previos como los de Brønsted y Lowry [Brønsted 1923], Stewart consideró la concentración de H^+ como una variable dependiente y afirmaba que los cambios en la concentración de H^+ de toda solución acuosa provienen de la disociación del agua en los iones H^+ y OH^- [Adrogué 2009],[Kurtz 2008]. Es decir que el pH no depende de cuanto H^+ sea añadido o retirado a una solución sino de la influencia que ejerzan otros iones sobre el equilibrio del agua.

Su trabajo establece nuevas definiciones de neutralidad, acidez y alcalinidad. Para Stewart una solución es neutra si la concentración de H^+ es igual a la de iones OH^- , la define como ácida si es mayor que la concentración de iones OH^- , y como básica si es menor. En el agua pura, las únicas especies cargadas son los H^+ y OH^- , por lo tanto la concentración de ambos iones debe ser igual. Pero la concentración de H^+ y el pH se modifica con las variaciones de la temperatura, desde pH 7.5 a 0°C a pH 6.1 a 100°C. De forma convencional se considera como neutro un valor de pH de 7.0 a 25°C, y a temperatura corporal (37°C) un pH de 6.8. Al considerar soluciones más complejas es necesario valorar otros determinantes que influyen en la disociación del agua. En primer lugar categorizó las sustancias de las soluciones de acuerdo sus características de carga. Destacó el papel de las sustancias que tenían la misma carga a pH fisiológico y las clasificó en un primer grupo como iones fuertes o cargas fijas. En esta categoría incluyó: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} y Cl^- , sulfato, aniones orgánicos no metabolizables y cationes orgánicos no

metabolizables. Por otro lado, clasificó las sustancias que cambiaban su actividad y carga neta debido a reacciones de transferencia de H^+ a un pH dado. Estas las denominó iones débiles y son: H^+ , OH^- , HCO_3^- , CO_3^{2-} , albúmina^{X-}, fosfato^{Y-} y los aniones y cationes orgánicos metabolizables [Kurtz 2008]. Para completar su modelo, examinó los efectos de la adición de CO_2 a las soluciones estudiadas. Finalizado el trabajo afirmó que mediante la solución simultánea de todas las ecuaciones polinomiales de cuarto orden planteables según estos principios se logra explicar el comportamiento ácido-base de los fluidos corporales. A pesar de encontrar una llave del conocimiento, la aplicación de este análisis numérico tan farragoso no ha sido práctico hasta la extensión de las computadoras [Fencel 1993].

Stewart estableció como conclusión que el cálculo de la concentración de H^+ plasmáticos dependerá de la interrelación de tres determinantes de la disociación del agua capaces de cambiar in vivo [Moviatt 2003]. Estas variables independientes son:

- Diferencia de carga neta entre los iones fuertes [SID]:

La diferencia de iones fuertes es la diferencia de carga neta entre la suma de la concentración de cationes fuertes menos la de aniones fuertes:

$$[SID] = [Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] - [Cl^-] - [\text{otros iones fuertes}].$$

$$[SID] = [Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] - [Cl^-] - [lactato^-].$$

Otros iones fuertes: es la suma de las cargas eléctricas de otros aniones fuertes o no determinados comúnmente, tales como cetoácidos, sulfatos, lactato etc. De forma habitual se sustituye por el valor del lactato que a pesar de ser monobásico es el que mayor concentración presenta.

- Concentración total de ácidos débiles que la constituyen principalmente la albúmina y los fosfatos [A_{TOT}]:

Es la concentración total plasmática de ácidos débiles no volátiles, fosfato inorgánico y proteínas séricas, sobretodo la albúmina:

$$[P_{i_{tot}}] = [PO_4^{3-}] + [HPO_4^{2-}] + [H_2PO_4^-] + [H_3PO_4]$$

$$[Pr_{tot}] = [Pr^-] + [HPr]$$

$$[A_{TOT}] = [P_{i_{tot}}] + [Pr_{tot}] + \text{albúmina.}$$

- pCO_2 .

Es la concentración de CO_2 la que dirige su efecto sobre otras moléculas, pero como a temperatura corporal apenas varía la solubilidad, puede utilizarse la pCO_2 . Su regulación es función de la ventilación alveolar

Por otro lado el resto de variables del equilibrio ácido-base, como $[H^+]$, $[HCO_3^-]$ y $[OH^-]$ no podrán modificarse de forma primaria. Su concentración varía en conjunto, de manera simultánea y estará determinada únicamente por las tres variables independientes. El comportamiento de las variables dependientes es consecuencia de la aplicación simultánea de una serie de restricciones de acuerdo con las siguientes seis ecuaciones:

- Equilibrio de disociación del agua: $[H^+] \times [OH^-] = K_w$
- Acido débil: $[H^+] \times [A^-] = K_A \times [HA]$
- Ley de conservación de la masa $[HA] + [A^-] = [A_{TOT}]$ $[H^+] \times [HCO_3^-] = K_C \times pCO_2$
- Equilibrio del CO_2 : $[H^+] \times [HCO_3^-] = K_c \times P_{CO_2}$
- Equilibrio de formación del ión bicarbonato $[H^+] \times [CO_3^{2-}] = K_3 \times [HCO_3^-]$
- Electroneutralidad $[SID] + [H^+] - [HCO_3^-] - [A^-] - [CO_3^{2-}] - [OH^-] = 0$
(electrical neutrality)

De acuerdo con estas ecuaciones podemos reescribir la ecuación de Henderson-Hasselbach: [Corey 2003]

$$\text{pH} = \text{pK1} + \log \frac{[\text{SID}] - K\alpha[\text{Atot}] / K\alpha + 10^{-\text{pH}}}{S \times \text{pCO}_2}$$

En los individuos sanos el SID considerado como normal es de 40-42. Mientras que durante proceso críticos, a menudo se encuentra más descendido (alrededor de 30). En virtud de su magnitud, las concentraciones de Na^+ y Cl^- son los principales determinantes del SID. El bicarbonato constituye una medida irrelevante del status ácido-base que simplemente contribuye a rellenar el SID. Asumiendo los amortiguadores no bicarbonato como normales, el SID es equivalente al buffer base de Singer-Hastings [Singer 1948] y la desviación que presente de este valor se puede considerar como equivalente al exceso de bases [Kellum 1999]. De esta forma el exceso de bases también se puede definir como la cantidad de cambio en el SID requerida para restaurar el pH a 7.4 dada una pCO_2 de 40 mmHg. El SID presenta la ventaja que solo refleja el plasma a diferencia del exceso de bases que refleja el comportamiento corporal y la influencia de la hemoglobina. De ahí la utilización posterior del exceso de bases estándar para corregir esta influencia.

Múltiples factores influenciarán el SID:

- Los trastornos de la volemia alteran la concentración de los iones fuertes de forma que el SID aumenta o disminuye en la misma proporción [Alfaro 1999]. De esta forma la deplección de volumen produce un aumento del SID en el contexto de una hipernatremia y una alcalosis por contracción. La hiperhidratación produce un descenso del SID y una acidosis dilucional.
- Los cambios del Na^+ y Cl^- también afectan el SID, ya que son iones prevalentes en plasma. Variaciones de la diferencia Na-Cl pueden ocurrir incluso encontrándose ambos dentro de los rangos normales ya que su horquilla de regulación es muy amplia [Klaboch 2009].

- Los otros cationes fuertes como el K^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} presentan menos relevancia ya que sus variaciones producen modificaciones menores del SID.
- Otros aniones como los ácidos orgánicos, proteínas como la albúmina o el fosfato serán también potenciales modificadores. La hiperproteinemia y la hiperfosfatemia de la insuficiencia renal producen acidosis no respiratoria descendiendo el SID y elevando el AG mientras que la hipoalbuminemia de la cirrosis hepática, el síndrome nefrótico o la malnutrición produce alcalosis no respiratoria al elevar el SID.

En 1992 FencI, Figge et al [Figge 1992] desarrollaron un modelo matemático para describir cuantitativamente el comportamiento de los amortiguadores distintos al bicarbonato en el plasma corporal. Este modelo consideró que la mejor manera para conocer los cambios del pH era cuantificar todas las variables independientes como pCO_2 , SID, el albuminato y el fosfato, que rigen los cambios en la concentración de hidrogeniones. De esta forma se crearon ecuaciones para expresar cada variable dependiente en función de las variables independientes.

El modelo describía sobretodo el papel de las proteínas séricas en el estado ácido-base. Entre las cuales tendrá un papel destacado la albúmina respecto al resto de globulinas que son prácticamente irrelevantes. La albúmina es un ácido poliprótico con múltiples grupos disociables definidos de acuerdo con la composición de la molécula, entre éstos destacan los residuos histidina que tiene un valor efectivo de pK entre 7.2 y 7.3. Ajustando por un modelo de mínimos cuadrados se relacionó linealmente la carga negativa de la albúmina con el pH. Esta función lineal permitió aproximar el valor del albuminato a partir de la concentración de albúmina plasmática medida y el pH.

$$[\text{Albúmina}^{x-}] = [\text{Albúmina}] \text{ g/dl} \times (0.123 \times \text{pH} - 0.631) \text{ [Figge 1992]}.$$

De forma similar también se aproximó el fosfato a partir de los valores de P_i medidos y el pH.

$$[\text{Pi}^{\text{y}^-}] = [\text{Pi tot}] \times (0.309 \times \text{pH} - 0.469) \text{ [Figge 1992]}.$$

De esta forma se generó una fórmula para calcular el SID que se llamó SID efectivo (SID_e) para diferenciarlo del SID aparente o medido (SID_a) que es el resultado de la medición rutinaria de los electrolitos séricos. El SID_a se define como la diferencia entre la actividad de todos los cationes abundantes menos todos los aniones abundantes, pero no considera el papel de los ácidos débiles. En plasma normal debe ser igual al SID_e . Por otro lado el SID_e viene dado por la relación de pH, CO_2 , fosfato y proteínas y es la medida de aquellas sustancias cuya carga es modificada entorno al rango de pH fisiológico como resultado de la transferencia de H^+ , como son los aniones amortiguadores plasmáticos. Este también se puede definir como BB plasmático y es el bicarbonato junto a las cargas eléctricas negativas proporcionadas por las proteínas plasmáticas y el fosfato inorgánico.

$$[\text{SID}_a] = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}^{2+}] - [\text{Cl}^-] - [\text{Lact}^-] \text{ [Stewart 1983]} .$$

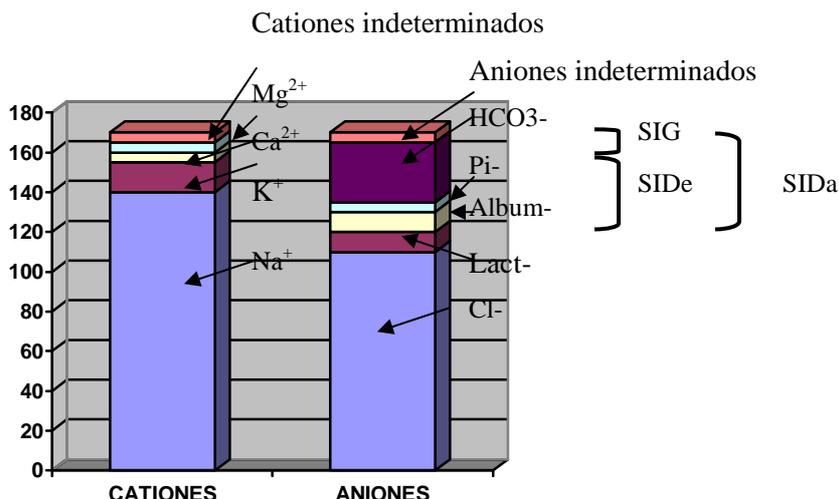
$$[\text{SID}_e] = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}^{2+}] - [\text{Cl}^-] - [\text{Lact}^-] - [\text{UA}^-].$$

$$= [\text{HCO}_3^-] + [\text{Albúmina}^{\text{x}^-}] + [\text{Pi}^{\text{y}^-}] \text{ [Figge 1992]}.$$

Esta fórmula se basa en que en el suero hay aniones indeterminados que intervienen en la electroneutralidad [UA] y que son codeterminantes del SID. Son los aniones metabolizables como el lactato, piruvato, cetoácidos y los no metabolizables como el sulfato (1.5 mEq/l) y el hipurato.

Combinando las dos ecuaciones anteriores podemos definir que la diferencia entre el SID aparente y SID efectivo se conoce como hiato o gap del SID (SIG) y constituye una estimación precisa de los aniones no determinados [Kellum1995].

$$[\text{UA}] \text{ o SIG} = \text{SID}_a - \text{SID}_e$$



El SIG a diferencia del AG, normalmente es cero si los únicos aniones presentes a parte de los amortiguadores plasmáticos son el bicarbonato y el lactato, y no cambia con los cambios del pH ni de la concentración de albúmina, fosfato, Ca^{2+} y Mg^{2+} como lo hace el AG. Cuando el SIG es mayor que cero, los aniones no medidos exceden a los cationes no medidos en la circulación. Cuando el SIG es menor que cero, son los cationes los que exceden a los aniones. No obstante este hiato no necesariamente será llenado por iones fuertes, sino que los ácidos débiles también juegan un papel importante en él.

Recientemente se han intentado identificar estos aniones responsables de muchas acidosis inexplicables [Venkatesh 2008]. Se ha reconocido componentes aniónicos del ciclo de Krebs como contribuyentes fundamentales de la acidosis metabólica con AG elevado [Bruegger 2007],[Forni 2005]. Todos estos intermediarios investigados presentan una constante de disociación ácida (pK muy bajo) de forma que se encuentran a pH plasmático (7.4) prácticamente disociados por lo que pueden tratarse como iones fuertes [Bruegger 2007]. Cada mol de estos aniones orgánicos representa un mEq con excepción de los ácidos dibásicos (α -cetoglutarato, malato y succinato) y los tribásicos (isocitrato y citrato) que tienen

tres grupos carboxilo ionizables, de forma que cada mol corresponderá a dos o tres miliequivalentes respectivamente. La contribución de estos aniones del metabolismo intermedio al GAP o SIG es mayor de 3 mEq/l e incluso en determinados caso de 5 mEq/l, de forma que su participación como aniones no medidos es de mayor significancia que lo aparente a su molaridad [Figge 1991, 1992] [Forni 2005, 2006].

En la estimación de los aniones no medidos SIG no se encuentran incluidos ni el fosfato ni la albúmina. Así se superan algunas de las limitaciones de la interpretación del AG, como el efecto alcalinizante del descenso de [Atot] que confunde la interpretación del AG. El cálculo del SIG refleja un intento de estimar de forma más precisa los aniones orgánicos no medibles que se acumulan en ciertos tipos de acidosis metabólicas. En estudios recientes predice el riesgo de muerte mejor que el lactato, el AG o el EB. Estos estudios asigna al SIG el papel de predictor independiente de mortalidad cuando es la causa de la acidosis metabólica [Gunnerson 2006]. En pacientes en cuidados intensivos no ofrece ventajas pronósticas sobre el AG corregido por el albuminato, con el cual guarda una correlación excelente [Derksen 2006], [Kurtz 2008].

La ecuación de Hendelson-Hasselbach describe la relación entre tres variables dependientes pH, HCO_3^- y pCO_2 de forma que conociendo dos podemos calcular la tercera con la ecuación. El bicarbonato, como centro de esta aproximación constituye un mal indicador del componente metabólico de la acidosis, ya que se encuentra influenciado por el componente respiratorio y además no considera el resto de amortiguadores corporales. Stewart observó que es difícil explicar cómo las variaciones de la pCO_2 influyen en el HCO_3^- y pH. Esto sólo se puede comprender resolviendo las ecuaciones para estas dos variables en función de la pCO_2 , SID y $[\text{A}_{\text{TOT}}]$. De aquí deducimos que la mejor manera para evaluar la situación ácido-base es el análisis de estas variables independientes [Fencl 1993]. Los cambios considerados como respiratorios son dependientes de los efectos de la pCO_2 y su disociación a bicarbonato y un H^+ . Estos cambios serán apreciables utilizando la ecuación de Henderson-Hasselbach. Mientras que los cambios considerados como metabólicos o no respiratorios no pueden ser consecuencia del bicarbonato ya que este es una variable dependiente, de forma que sus fuentes serán

el SID, $[A_{TOT}]$ o una combinación de ambos que son indetectables por la ecuación de Henderson-Hasselbach. De esta forma Stewart proporciona relevancia a la causa subyacente restando importancia al ión bicarbonato.

Los trastornos primarios de la pCO_2 que es regulada por la respiración o del SID regulado por el riñón presentan cambios compensadores renales o respiratorios respectivamente. Pero además existirá un tercer tipo de trastornos que son los de los ácidos débiles no volátiles, que a diferencia de los anteriores no presentarán compensación conocida ya que actualmente no se ha demostrado que las alteraciones de la concentración de albúmina plasmática se encuentren reguladas con propósitos del equilibrio ácido-base. Esto es manifiesto en el caso de la alcalosis hipoproteinémica en la que se puede producir, al contrario de lo que esperaríamos como compensación, una hiperventilación paradójica [Rossing 1988]. Además existen otros factores difíciles de explicar como la elevación de la temperatura que producirá acidosis y el descenso alcalosis.

La aproximación físico-química del ácido-base desarrollada por Stewart y Figge proporciona más detalles para la comprensión de las complejas anomalías del ácido-base que las aproximaciones clásicas de Henderson-Hasselbach y Siggaard-Andersen. Sin embargo el papel pronóstico del SID y del SIG todavía no está claramente establecido. Por lo general la aproximación de Stewart y Figge requiere cálculos complicados, medidas adicionales de iones y el uso de programas informáticos farragosos que nos pueden proporcionar conclusiones clínicas similares a las obtenidas tras la aplicación fórmulas sencillas para el cálculo del anión GAP corregido por el lactato y albuminato [Constable 2001]. No obstante se considera significativo el valor que proporciona para la identificación eficiente de las mayores causas de acidosis metabólica superando algunas de las limitaciones del AG y permitiendo el cambio de algunos diagnósticos y por lo tanto del tratamiento. Los trastornos ácido-base son más fáciles de comprender racionalizados de acuerdo con el análisis de Stewart. Sus variables son válidas y proporcionan información clínica más útil que otros parámetros utilizados de forma tradicional en la valoración del balance ácido-base. Por estos motivos la aproximación de Stewart ha ganado

adptos en las unidades de cuidados intensivos sobretodo en la valoración del paciente con insuficiencia renal.

No deberíamos considerar el equilibrio ácido-base como un capítulo cerrado en la medicina. Los avances en la química básica, matemáticas y ciencias informáticas nos pueden proporcionar una nueva visión a un viejo problema [Corey 2003].

1.1.L. ACIDOSIS METABÓLICA EN LA INSUFICIENCIA RENAL

Los pacientes con insuficiencia renal son vulnerables a una amplia variedad de trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-base. A medida que disminuye el filtrado glomerular aparecen alteraciones electrolíticas como la hiperpotasemia, la hipocalcemia o la hiperfosforemia. Una de las consecuencias más importantes del deterioro de la función renal es la acidosis metabólica, que se observa en 60 a 80% de los pacientes que precisan comenzar tratamiento sustitutivo renal [Rose 2005], [Kraut 2005]. Este descenso en el pH ha sido atribuido a una pérdida anormal de bicarbonato por el riñón y a una disminución en la excreción neta de ácidos no volátiles de forma que puede generar una deplección de los amortiguadores corporales y una hipobicarbonatemia [Kraut 2000].

En la situación de filtrado glomerular inferior a 25 ml/min se desarrolla, frecuentemente, una acidosis metabólica con AG normal o hiperclorémica ya que la reducción de la secreción de hidrogeniones distal es mayor que la disminución del filtrado glomerular.

El metabolismo de los alimentos produce casi 20.000 mmol de CO₂, 4500 de ácido láctico y 200 mmol de otros compuestos ácidos como el sulfúrico, el fosfórico y otros que son neutralizados por iones bicarbonato. El descenso de la secreción de hidrogeniones en el túbulo colector y de la producción de NH₄⁺ reduce la acidez titulable y la amoniogénesis causando un descenso de la excreción neta de ácidos no volátiles y una disminución del bicarbonato plasmático [Leblanc 2004]. Una porción de los aniones filtrados, sulfato, fosfato etc. son excretados con Na⁺ y

K^+ . La pérdida de Na^+ induce depleción de volumen y retención de NaCl de forma que se genera una acidosis metabólica hiperclorémica.

A medida que el filtrado glomerular se reduce por debajo de 15-20 ml/min se continuará con un estado de acidosis metabólica con anión gap elevado. Se acumulan distintos aniones como los sulfatos y los fosfatos junto a ácidos dicarboxílicos alifáticos, ácidos aromáticos fenólicos, ácido furanoico, ácido hipúrico y otras moléculas no conocidas. Esta situación implica una acidosis metabólica con un exceso de aniones no medidos [Warnock 1988].

La acidosis de la insuficiencia renal puede ser responsable, sobretodo si se mantiene de forma prolongada, de distintas alteraciones metabólicas y clínicas. Presenta un impacto negativo sobre el metabolismo nitrogenado, con un aumento en la degradación proteica, la oxidación de aminoácidos y la generación de urea [Zuchelli 1993]. Activa las vías degradativas del proteosoma ubiquitina ATP-dependiente y la deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada [Hara 1987]. De esta forma produce un balance de nitrógeno negativo que se relaciona con la desnutrición y un proceso de gasto muscular común en algunos de los pacientes con insuficiencia renal avanzada [Reaich 1993]. Además la acidosis metabólica puede inducir un aumento del recambio de la β_2 microglobulina y se ha relacionado con la resistencia a la insulina [Sonikian 1996],[Skutches 1997],[Druml 1999].

Otra de las consecuencias detrimentales de la acidosis urémica es su contribución en la génesis de la desmineralización ósea. La interrelación de factores que se encuentran alterados en la insuficiencia renal crónica como son los niveles de hormona paratiroidea (PTH), la vitamina D, el calcio, el fósforo y la exposición a toxinas óseas como el aluminio y el amiloide es responsable de la génesis de la enfermedad ósea. La acidosis metabólica puede alterar el hueso, mediante la disolución directa de la fase mineral o mediante la activación de la función osteoclástica con el correspondiente aumento de la resorción ósea y la inhibición de los osteoblastos y de la formación de hueso. Por si sola la acidosis se ha relacionado con disminución de la actividad de la 1 hidroxilasa, con aumento de la excreción urinaria de calcio y fósforo, con aumentos de los niveles y la sensibilidad a la PTH y con otras alteraciones hormonales que contribuyen al desarrollo de la osteodistrofia

renal. La forma particular de enfermedad ósea que se desarrolle dependerá de la función renal existente y los factores concomitantes que influyan en el metabolismo óseo [Lin 1994], [Kraut 2000], , [Kovacic 2003] [Krieger 2004].

La acidosis también conduce a una inestabilidad cardiovascular ya que aumenta las resistencias periféricas secundariamente a un reflejo simpático y reduce la respuesta las catecolaminas y drogas vasopresoras de forma que conduce a la depresión de la contractilidad cardíaca y predispone a las arritmias [Oh 2004]. Además modifica la farmacocinética de algunos medicamentos favoreciendo efectos indeseables. La acidosis metabólica persistente ha sido reconocida por su impacto negativo en la insuficiencia renal y en el paciente crítico [Leblanc 2004]. Se ha sugerido como responsable del efecto deletéreo renal, el daño tubulo-intersticial producido por el aumento de la producción de amonio y la resultante activación del complemento en los pacientes acidóticos. La suplementación con bicarbonato es capaz de enlentecer la tasa de progresión de la insuficiencia renal a estadios terminales y mejora la situación nutricional de los pacientes con enfermedad renal crónica tal como demuestra un estudio publicado por Brito-Ashurst. [Brito-Ashurst 2010].

1.2 METABOLISMO INTERMEDIO:

Los procesos celulares son sensibles a los cambios del pH por lo tanto se debe considerar los cambios en el pH intracelular como factor determinante de muchas de las reacciones enzimáticas. En el ultrafiltrado plasmático obtenido de los pacientes con acidosis metabólica se pueden encontrar los niveles de ciertos aniones de bajo peso molecular significativamente elevados. Estos picos observables en el espectro/cromatograma se corresponden con componentes conocidos del Ciclo de Krebs. De esta forma se ha observado que aniones del metabolismo intermedio habitualmente no medidos, como el α -cetoglutarato, malato, succinato y D-lactato, pueden contribuir de forma significativa en la generación del AG en los pacientes con acidosis láctica, acidosis de causa desconocida y cetoacidosis diabética [Metha

1986], [Forni 2006] , [McKinnon 2006]. Por el contrario estos aniones no se encuentran significativamente elevados en la acidosis con AG normal.

El metabolismo intermedio comprende una serie de procesos cuya finalidad es la extracción de energía a partir de los compuestos orgánicos. Figura 1.1. Estos procesos dependen principalmente de la ruta degradativa de la glucosa o glicólisis que genera distintos metabolitos en sus etapas. Figura 1.2.

1.2.A. GLUCOLISIS:

Es la secuencia de reacciones mediante las cuales se genera energía química en forma de ATP y NADH a partir de la glucosa, en presencia o ausencia de O₂ molecular. La glucólisis aerobia constituye la primera fase de degradación de la glucosa en presencia de O₂ y las diez reacciones de las que consta se producen en el citosol celular [Stryer 1995]. Este proceso convierte la glucosa en dos moléculas del compuesto de tres carbonos piruvato. Posteriormente se completa la oxidación del piruvato en CO₂ y agua y se genera una elevada cantidad de energía potencial estándar. Cuando la degradación de la glucosa para obtener energía se produce en ausencia de O₂, la reacción se denomina fermentación [Metzler 2003].

En la fase de preparación de la glucólisis se fosforila la glucosa, se isomeriza a fructosa y se fosforila de nuevo mediante la fosfofructoquinasa. Posteriormente la fructosa 1,6 bifosfato se escinde mediante la aldolasa en dos moléculas de tres carbonos, fosfato de dihidroxiacetona y gliceraldehido 3P que son fácilmente interconvertibles. El fosfato de dihidroxiacetona termina por isomerizarse a gliceraldehido en el quinto paso de la glucólisis [Stryer 1995].

En la fase de compensación mediante la reacciones de fosforilación y oxidación se forma el 1,3 bifosfoglicerato que presenta alto potencial de transferencia de fosforilos. Después se forman 3 fosfogliceratos a medida que se genera ATP. En la última reacción el fosfoenolpiruvato se transforma en piruvato mediante la piruvatocinasa y se genera más ATP. Como balance por cada molécula de glucosa se formarán dos moléculas de piruvato, dos de NADH+H⁺, dos de ATP y dos de agua. El piruvato es el producto final de la segunda fase de la glucólisis.

Las reacciones de la glucólisis son fácilmente reversibles excepto las catalizadas por tres enzimas funcionalmente irreversibles que son las principales reguladoras: la hexoquinasa, 6 fosfofructokinasa y piruvatokinasa. La fosfofructokinasa es el principal limitante de la velocidad de la glucólisis. Su actividad se encuentra inhibida por niveles altos de ATP y de citrato y se encuentra aumentada por el AMP y por la fructosa 2,6 bifosfato. La hexoquinasa es inhibida por la glucosa 6-fosfato y la piruvatokinasa es inhibida alostéricamente por el ATP y distintos combustibles como la alanina, los ácidos grasos, el citrato o el acetil CoA y activada por la fructosa 1,6 bifosfato. Por tanto la activación máxima de la piruvatokinasa aparece cuando los niveles de ATP son bajos y se acumulan intermediarios de la glucólisis [Stryer 1995]. A nivel hepático ante glucemias bajas se fosforilará disminuyendo su actividad y la utilización de glucosa hepática.

En condiciones aerobias el piruvato pierde su grupo carboxilo y se une al coenzima A formando el acetil CoA. La glucólisis libera solo una pequeña fracción de la energía total de la molécula de glucosa. El grupo acetil es oxidado completamente a CO_2 y H_2O en el ciclo del ácido cítrico o de Krebs de la matriz mitocondrial, el cual extrae la mayoría del potencial energético de la molécula de glucosa. Esta reacción presenta una variación de energía libre de $-686 \text{ kcal mol}^{-1}$. Además el ciclo de Krebs presenta interacciones que controlan la glucólisis. En cada vuelta del ciclo se incorpora una molécula de ácido acético en forma de acetil CoA, que se condensa en un compuesto tetracarbonado que es el ácido oxalacético para formar el ácido cítrico que es un compuesto tricarbóxico de seis átomos de carbono. En este ciclo de oxidación de moléculas combustibles, el ácido cítrico se degrada con la formación de dos moléculas de CO_2 , cuatro pares de átomos de H, GTP y además se regenera el ácido oxalacético. La peculiaridad de este ciclo es que con solo una molécula de oxalacetato o cualquiera de los precursores se puede promover la oxidación de muchas moléculas de acetato. Tres moléculas de H_2O participan en cada ciclo proporcionando H^+ para la generación de $\text{NADH}+\text{H}^+$ y ubiquinona reducida (QH₂). Durante estas fases de oxidación el NAD se reduce y para que la glucólisis continúe deberá regenerarse transfiriendo sus electrones a un aceptor final. De forma que las fases del metabolismo convergen en el transporte

electrónico al O_2 y la fosforilación de ATP. La cadena respiratoria de la membrana mitocondrial interna es la responsable de la transferencia de electrones a través de transportadores como la flavoproteína, la coenzima Q, y los citocromos b,c, y a₃ hasta el O_2 . Esta energía que genera la transferencia de electrones conducirá de forma acoplada a la síntesis de ATP mitocondrial [Stryer 1995], [Lehninger 2004].

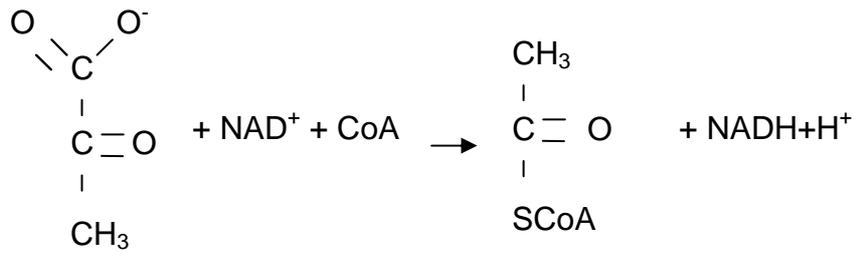
El aporte de glucosa a las células vendrá mediado por una familia de transportadores de glucosa cuyas características diferenciales configuran el carácter metabólico de los distintos órganos. Otras hexosas distintas a la glucosa, también se convierten enzimáticamente en intermediarios de la ruta glucolítica.

A continuación describiremos los distintos aniones implicados en las rutas degradativas.

1.2.B.PIRUVATO:

Ocupa un importante papel en el catabolismo de los hidratos de carbono, constituyendo un producto central, cuyas concentraciones en el citoplasma se modifican dependiendo de los procesos que lo forman y lo consumen. La principal vía para su producción celular es la vía de Embden-Meyerhoff o glucólisis anaerobia. El rango normal de concentración de piruvato es de 0.1 mEq/l.

Bajo condiciones aeróbicas, la descarboxilación oxidativa del piruvato se produce en la matriz mitocondrial catalizada por el complejo de piruvato-deshidrogenasa y genera acetato. Esta fase constituye el enlace entre la glucólisis y el ciclo del ácido cítrico, donde el piruvato se oxida a CO_2 y H_2O . Además se genera NADH que se reoxida a NAD al transferir sus electrones al oxígeno en la respiración mitocondrial [Madias 1986].



Piruvato

Acetil CoA

Esta reacción irreversible precisa tres isoenzimas diferentes y cinco coenzimas organizados en un complejo multienzimático para llevarse a cabo.

En condiciones de ausencia de O₂ el NAD no puede regenerarse, ya que no disponemos de aceptor final de los electrones. El piruvato seguirá otras rutas que transfieren los electrones del NADH a un producto final reducido. Estas reacciones de reducción son la fermentación del ácido láctico y la fermentación alcohólica. El piruvato también puede convertirse en hidratos de carbono vía la gluconeogénesis y en ácidos grasos a través del acetil CoA.

1.2.C.ACETATO:

El metabolismo del acetato se produce fundamentalmente a través de su oxidación a nivel del citoplasma del hepatocito y a nivel mitocondrial del músculo estriado y corazón.

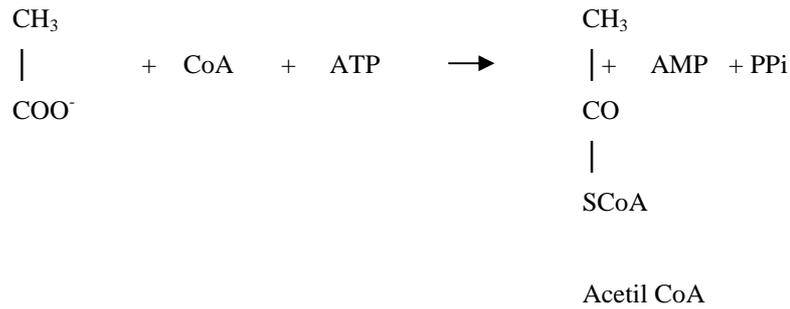
El acetato presenta como paso principal de su metabolismo la conversión en acetil-CoA, mediante la acetil-CoA sintetasa con el consumo de un hidrogenión [Skutches 1983]. La molécula de acetil CoA también proviene de otras vías como la degradación de los glúcidos, ácidos grasos y proteínas y a su vez tiene múltiples potenciales rutas metabólicas entre las que destaca: la glucólisis anaerobia, el ciclo de Krebs y la cetogénesis. También puede participar en la glicolisis anaerobia formando lactato. En condiciones aerobias se incluye en el ciclo de Krebs condensándose con el oxalacetato para formar citrato. Los procesos que se suceden

durante este ciclo de los ácidos tricarboxílicos permiten obtener energía junto a CO₂ y agua [Lehninger 2004]. En condiciones de escasez de glucosa, el acetato se transforma en cetoácidos. Pueden condensarse dos moléculas de acetato que posteriormente se desacilan y se reducen para formar cuerpos cetónicos o transformarse en malonil CoA para formar ácidos grasos. El metabolismo del acetato producirá por una vía alternativa un aumento de las concentraciones de ácidos grasos por la formación de acetyl-carnitina dada la relativa impermeabilidad a la membrana mitocondrial del acetyl CoA. Otra vía del acetato es la gluconeogénesis hepática o del cortex renal, mediante la que es capaz de formar glucosa y por otras vías puede formar colesterol y aminoácidos [Madias 1986]. Figura 1.3.

El acetato es una base que genera bicarbonato. La formación de acetato garantiza la regeneración de bicarbonato, al recoger un hidrogenión y posteriormente metabolizarse a acetyl CoA. En pacientes sanos la concentración de acetato plasmático en sangre venosa es de 0.051 mmol/l. Esta concentración aumenta a los 30 minutos de la ingesta y en situaciones patológicas como la disfunción hepática severa [Tollinger 1979]. La acetato tioquinasa es el enzima que cataliza la transformación de acetato a acetyl CoA en la membrana mitocondrial externa. En estudios de Lundquist sobre el recambio de acetato tras la administración de etanol en humanos sanos se estimó que la capacidad máxima del metabolismo de acetato es 300 mM/hora [Lundquist 1962]. En los pacientes en hemodiálisis el metabolismo es inferior, alrededor de 250 mM/h [Lewis 1980].



Acetato sódico



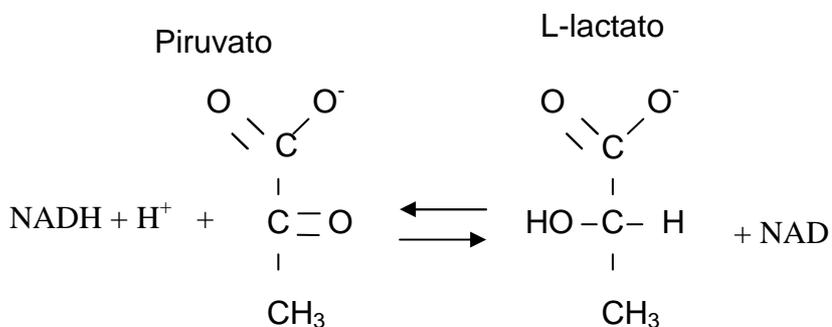
En este paso se consume un H^+ y se regenera un HCO_3^- por cada acetato utilizado. Esta reacción se aproxima a un modelo de Michaelis Menten con una K_m de 0.7 mmol. Para concentraciones inferiores a 2-3 mEq/l se ajusta a una cinética de primer orden, de forma que aumenta la velocidad de la reacción de forma casi proporcional a la concentración del sustrato. Mientras que a concentraciones superiores, la velocidad de la reacción es prácticamente independiente de la concentración de sustrato, comportandose como una cinética de orden 0.

Cuando existen cantidades importantes de ácido acético provenientes de otra fuente, como la hemodiálisis con acetato, este anión desplaza al piruvato como fuente principal de acetil CoA. A concentraciones elevadas de acetato sérico el músculo parece ser el principal lugar de su metabolismo [Vinay 1987]. En estas situaciones se puede desacoplar la fosforilación oxidativa y disminuye la relación $\text{ATP}/\text{ADP}+\text{Pi}$, ya que la transformación del acetato consume ATP, disminuye la fosforilación potencial, con afectación de los gradientes de iones normales, se exagera la intolerancia a la glucosa y aumenta la síntesis de lípidos. Se aprecia un aumento de las concentraciones de glucosa, de los metabolitos intermedios, de malonil-CoA y de la síntesis de ácidos grasos. Aparecen depósitos de pirofosfato cálcico y magnésico en la mitocondrias y producción de linfocinas como la interleukina 1. Además el aumento del aporte de acetato a concentraciones superiores al K_m no aumenta la conversión a bicarbonato de forma apreciable [Veech 1988].

1.2.LACTATO:

Se considera como el resultado del metabolismo anaerobio de la glucosa. Presenta dos isómeros ópticos que son el L-lactato que es la forma natural de los mamíferos para el cual es específica la lactato deshidrogenasa (LDH) y el D-lactato que es un producto del sobrecrecimiento bacteriano en pacientes con by-pass yeyunal o síndrome de intestino corto [Tejedor 2008], [Uribarri 1998].

Tanto en los tejidos aeróbicos en condiciones de hipoxia, como en los tejidos anaeróbicos, eritrocitos y otras células sin mitocondrias, el piruvato se reduce a lactato aceptando los electrones provenientes del NADH+H⁺ que se oxida y regenera el NAD para que la glucolisis continúe. El cortex renal tiene una alta tasa de metabolismo oxidativo y de utilización de lactato [Du Bose 2008]. Esta fermentación ocurre en el citosol celular y constituye un mecanismo de emergencia capaz de producir energía durante periodos cortos sin O₂ [Madias 1986].



Lactato deshidrogenasa

La lactato deshidrogenasa cataliza esta reacción que forma L isómero de lactato a pH 7. El equilibrio de la reacción de reducción del piruvato está desplazado hacia la formación de lactato con un cambio de energía libre estándar ampliamente negativo. Existen al menos cinco isozimas de LDH, las cuales difieren en la velocidad en que catalizan la reacción cuando las concentraciones de piruvato son bajas. El lactato tras ser formado puede ser transportado por la sangre a los riñones o

al hígado donde es transformado mediante el ciclo de Cori en glucosa [Madias 1986].



El lactato es convertido en el hígado en bicarbonato a ratio 1:1. El hígado puede metabolizar lactato a tasas de 100 mmol/h de forma que las soluciones con lactato son bien toleradas por el organismo [Druml 1999]. La acidosis y la alcalosis influyen en la producción de ácido láctico en la dirección de minimizar el desequilibrio. Se ha observado caídas de la concentración de lactato plasmático durante la acidosis respiratoria y aumentos durante la alcalosis respiratoria o metabólica [Goldstein 1972]. Estos hallazgos sugieren la existencia de un sistema homeostático generalizado que regule la producción endógena de ácidos orgánicos a través de los cambios en el pH sistémico [Hood 1983].

La hipoxia y el descenso de la perfusión tisular constituyen las causas principales de L-lactacidosis. Las crisis comiciales, el ejercicio extremo, la leucemia y la alcalosis también pueden aumentar la producción de ácido láctico. Otras causas de hiperlactacidemia pueden ser inducidas en pacientes con incapacidad para metabolizar el lactato con insuficiencia hepática, tumores sólidos grandes y el síndrome de traslocación bacteriana intestinal [Tejedor 2008]. Los niveles normales de D-lactato son inferiores a 0.02 mmol y de L-lactato se encuentran entre 0.5 en ayunas hasta 5-6 mmol/l tras un ejercicio físico estenuante. Lo habitual es que se considere como concentración de lactato normal los valores alrededor de 1 mEq/l, es decir 10:1 respecto a la de piruvato. Elevaciones a valores superiores a 5 mEq/l se consideran acidosis láctica y surgen en el contexto de un desbalance entre la producción y la utilización del ácido láctico. La producción normal de los humanos es de 15-30 mEq/Kg/día [Du Bose 2008].

En la L-lactacidosis el Δ anión gap (relación AG/bicarbonato) es normal o elevado ya que en el riñón hipóxico es baja la excreción fraccional de lactato. En la D-lactacidosis el Δ anión gap todavía es más variable. La frecuente presencia de AG

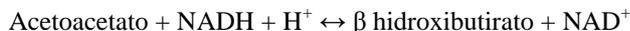
normal es debida a que la reabsorción tubular del D-ácido láctico es menor. La hiperlactacidemia esta asociada con alta mortalidad en los pacientes críticos indistintamente de los niveles [Iberti 1991], [Sapin 2006], [Tuhay 2008]. La elevación del lactato por encima de concentraciones de 3 mmol/l ha sido asociada con deterioro de las funciones cerebrales [Veech 1988] y un aumento de la mortalidad [Gunnerson 2006]. El D-lactato no se mide por los métodos rutinarios por lo que un aumento del AG puede ser la única señal de su acúmulo. Existe una importante discrepancia entre la acidosis medida y el déficit de bases lo cual sugiere que otros aniones contribuyen a la generación del AG [Madias 1986], [Tuhay 2008].

El D,L-lactato ha sido utilizado hasta la actualidad como base en fluidos de reposición como el Ringer lactato y en los líquidos de diálisis peritoneal en concentraciones de 36-45 mmol/l. La administración de grandes cantidades de L-lactato sin cantidad proporcional de su par redox piruvato produce un descenso del estado redox celular $NAD^+/NADH$ y del potencial de fosforilación $ATP/ADP+Pi$ [Veech 1988]. Además se ha de evitar su administración en situaciones en las que está comprometida su utilización, como el fallo hepático o en las que está aumentada su producción como los estados de hipoperfusión, shock o hipoxia.

1.2.E:CUERPOS CETÓNICOS:

El β hidroxibutirato y acetoacetato proceden de la oxidación incompleta de los hidratos de carbono o de las grasas. El ácido acetoacético es la primera cetona formada. Puede ser reducido a ácido β hidroxibutirico o ser descarboxilado no enzimáticamente a acetona. La acetona es químicamente neutra pero las otras cetonas son ácidos orgánicos [Rose 2002]. Estos cetoácidos se producen en cantidades de cientos de milimoles diarios y se encuentran disociados a pH fisiológico por lo que pueden romper la homeostasis ácido-base [Hood 1998]. Ante un déficit de insulina o una resistencia con elevación de los niveles de glucagón se pueden acumular. En esta situación de cetoacidosis diabética aparece un pico plasmático en las concentraciones de β hidroxibutirato y acetoacetato [McKinnon 2006]. Otras situaciones como el ayuno o la ingesta de alcohol también son responsables de la producción de cetoácidos que consituyen una alternativa a la

glucosa como fuente de energía para el cerebro. El ejercicio excesivo y la sobredosis de salicilatos pueden producir un exceso de lipólisis y una situación de cetoacidosis [Tejedor 2008]. A partir de acetyl CoA se produce la β oxidación hepática de los ácidos grasos con la correspondiente acumulación de cetoácidos [Du Bose 2008].



En los tests para las cetonas: las tiras reactivas con nitroprusiato o el reactivo Acetest detectan solo al acetaldehído y no se detecta β hidroxibutirato, por lo que debe añadirse a la orina unas gotas de un oxidante como agua oxigenada para ponerlo de manifiesto. Esta situación puede inducir a errores en situaciones como la acidosis láctica o la cetoacidosis alcohólica donde el estado redox presenta una depleción de NAD y un aumento del ratio NADH/NAD que aumentará los ratios β hidroxibutirato/ Acetoacetato y Lactato / Piruvato [Tejedor 2008], [Du Bose 2008]. El β hidroxibutirato que constituye hasta el 75% de las cetonas de la circulación en la cetoacidosis diabética, puede alcanzar en situaciones concurrentes de NADH elevado hasta el 90% de las cetonas [Rose 2002].

Pequeños cambios en el pH sistémico como resultado de alteraciones metabólicas o respiratorias producirán cambios predecibles en el metabolismo del ácido láctico y los cetoácidos que resultarán en una modificación de la producción de ácidos endógenos y una regulación de la homeostasis ácido-base [Hood 1998].

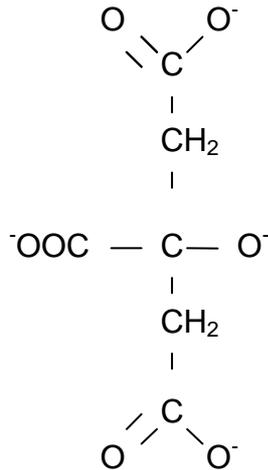
1.2.F.ACIDO CÍTRICO:

Este anión es filtrado libremente por el glomérulo renal y es reabsorbido hasta un 90% en el túbulo proximal. La entrada en las células es dependiente del cotransportador de Na^+ /dicarboxilato, que presenta una amplia especificidad de sustrato para intermediarios del ciclo de Krebs. [Hamm 1990], [Pajor 1999].

La citrato sintasa cataliza el primer paso del ciclo del ácido cítrico que es la unión de la unidad tetracarbonada oxalacetato con una unidad dicarbonada activada por el coenzima A para formar citrato. El oxalacetato reacciona con el acetyl-CoA, ADP y H_2O para formar citrato, CoA y ATP. Se produce una condensación primero

formando citril-CoA y luego una hidrólisis a citrato y CoA. Esta última desplaza la reacción totalmente en el sentido de la formación de citrato [Stryer 1995].

El ácido cítrico cuando se acumula inhibe precozmente las reacciones de la glicólisis y activa la síntesis de ácidos grasos. El citrato se metaboliza formando bicarbonato a ratio 1:3, de forma que en situaciones de sobrecarga alcalina estará aumentada su excreción urinaria [Alpern 1995]. En condiciones de acidemia aumentará su reabsorción para prevenir la pérdida de bases.



El citrato presenta una larga historia de uso en la medicina como anticoagulante y además presenta la habilidad de quelar el calcio. Se metaboliza en el hígado y en el músculo para producir bicarbonato de forma que en pacientes sometidos a repetidas transfusiones es habitual que presenten alcalosis metabólica. Se ha relacionado el aumento de su concentración con un peor pronóstico de los pacientes con insuficiencia renal aguda [Guth 1999]. Al igual que los otros aniones también se ha aportado durante las sesiones de diálisis. Su fácil metabolismo en los pacientes con insuficiencia renal le permite ser bien tolerado resultando una opción como agente acidificante del líquido de diálisis [Ahmad 2000]. El citrato también se ha utilizado en una solución de diálisis libre de acetato en casos especiales de acidemia metilmalónica [Saito 2009].

1.2.G. METABOLISMO PROTEICO: SULFATO:

Los seres humanos obtienen una pequeña fracción de su energía a partir de la oxidación de los aminoácidos. Los aminoácidos pueden proceder de la regeneración de las proteínas celulares, de la degradación de las proteínas ingeridas y de la rotura de las proteínas corporales para obtener otras fuentes energéticas en situaciones de ayuno o diabetes no controlada. Los aminoácidos no pueden ser almacenados como tales, de forma que cuando se liberan de proteínas rotas o se ingieren en exceso son catabolizados mediante una degradación oxidativa. Bajo estas condiciones pierden su grupo amino para formar α -cetoácidos, que son el esqueleto carbonado. Los α -cetoácidos se oxidarán a CO_2 y agua tras participar en el ciclo del ácido cítrico o proporcionaran esqueletos de tres o cuatro carbonos que pueden ser convertidos mediante la gluconeogénesis en glucosa. El grupo amino puede contribuir a la biosíntesis de nuevos aminoácidos, nucleótidos y aminas biológicas o puede excretarse en forma de producto nitrogenado gracias al ciclo de la urea [Stryer 1995].

Dependiendo de su producto final de degradación, los aminoácidos pueden convertirse en cuerpos cetónicos, algunos en glucosa y otros en ambos. Esta degradación está integrada dentro del metabolismo intermedio y puede ser crucial en la supervivencia bajo condiciones de ausencia de fuente de energía. El catabolismo de los aminoácidos sulfurados comprende la vía de la transulfuración de la metionina a homocisteína con la conversión de ésta en cistationina, cisteína, taurina (aminoácido neurotransmisor y que interviene en la formación de sales biliares) y finalmente sulfato inorgánico. La homocisteína constituye la conexión entre la vía de la transulfuración y la remetilación a metionina que se realiza por dos reacciones alternativas de las cuales la principal esta implicada en el metabolismo de los folatos y la cobalamina.

El metabolismo de los aminoácidos sulfurados se encuentra alterado en los pacientes con insuficiencia renal que presentan niveles de sulfato plasmático de cinco a siete veces superiores a los pacientes sanos [Marangella 1991], [Basile 2010].

1.2.H. METABOLISMO DE LAS PURINAS: URATO:

El ácido úrico es un compuesto heterociclíco con fórmula $C_5H_4N_4O_3$. Constituye un ácido orgánico débil con una constante de disociación pK_{a1} 5.5 [Finlayson 1974]. En soluciones acuosas tiene muy baja solubilidad dependiente del pH [Marangella 2005]. A pH fisiológico plasmático se encuentra en forma de urato que es más soluble. La producción del ácido úrico es el resultado de la degradación de las purinas derivadas de la dieta o de la síntesis de purinas de novo que incluye la renovación de los ácidos nucleicos. La síntesis de purinas tiene lugar en el hígado e incluye el reciclado de guanina y de hipoxantina [Asplin 1996]. En situaciones de exceso de nucleótidos, estas bases son convertidas a xantina, y luego a ácido úrico vía xantina-oxidasa. El catabolismo tisular, los trastornos hematológicos como los procesos mieloproliferativos o la administración de quimioterapia, pueden producir un aumento en el catabolismo de las purinas. La unión del urato a proteínas in vivo es baja (4-5 %) [Kovarsky 1979] y por lo tanto el urato es filtrado libremente. Sobre el 70% de la eliminación de urato se produce por la orina, de forma que el riñón es el principal determinante de la uricemia. El consumo de alimentos ricos en purinas producirá una elevación de la uricosuria en personas con función renal normal y puede producir hiperuricemia dependiendo de la función renal y también de la uricolisis intestinal compensadora. Recientemente se han descubierto transportadores específicos de urato relacionados con el transporte tubular y extracelular del mismo [Marangella 2005]. Los seres humanos no presentan uricasa por lo que no se puede metabolizar a alantoina, y por tanto sus concentraciones son 100 veces mayores que las de otros mamíferos. La hiperuricemia se ha relacionado con la hipertensión arterial en ratas [Mazzali 2001] [Mazzali 2002] y se sugiere como factor importante en la aparición y progresión del deterioro renal en general y particularmente en los pacientes hipertensos sin sintomatología de hiperuricemia [Johnson 1999],[Kang 2002]. Además la excreción urinaria de concentraciones considerablemente altas de ácido úrico debido a su baja solubilidad supone un aumento del riesgo de precipitación en forma de urolitiasis [Abate 2004], [Cameron 2007].

1.3.HEMODIALISIS

La diálisis es la difusión o paso de solutos de una solución a otra a través de una membrana semipermeable. Cada soluto funciona de forma independiente con el resto y atravesará los poros cuando estos sean de un diámetro mayor dependiendo de las diferencias de concentración. Este principio físico de la difusión permite en los pacientes con insuficiencia renal la transferencia de toxinas urémicas presentes en la sangre a un líquido de diálisis que se contrapone a modo contracorriente.

1.3.A.BREVE HISTORIA DE LA HEMODIÁLISIS:

Rouelle le Cadet fue el primero que empleó el término urea, en 1773, que se describió como una sustancia jabonosa presente en la orina de distintas especies animales, como el hombre. También a finales del mismo siglo, Antoine Fourcroy y Nicolás Vauquelin lograron cristalizar y analizar este compuesto rico en nitrógeno. En 1821, Prevost y Dumas demostraron que el aumento de la urea en la sangre de animales con nefrectomía bilateral precedía a su muerte [Stewart 2006].

A la par fue desarrollándose el principio físico-químico de la diálisis que es la difusión. El escocés Thomas Graham, que evocó las leyes de la difusión de gases, realizó estudios en los que separaba sustancias a través de un parche vegetal que hacía actuar a modo de membrana [Alvarez-Ude 1996], y diferenció entre sustancias cristaloides y coloides' en función de su capacidad de atravesar una membrana semipermeable. En el año 1861 acuñó el término diálisis y apuntó la posibilidad de que la urea fuera dializada a través de este tipo de membranas. En los años posteriores se amplió el estudio sobre la técnica de la diálisis para la separación de sustancias. El científico alemán Fick estudió la difusión a través de una sustancia parecida a la cola denominada colodión [Looney 1921]. A finales del siglo XIX se realizaron experimentos in vitro con plasma y sangre total defibrinada [Stewart 2006].

A principios del siglo XX la idea de la depuración de solutos de los líquidos corporales se extendió a los experimentos in vivo. La primera hemodiálisis experimental en perros fue realizada por Necheles en el Hospital John Hopkins de

Baltimore, donde dializó con una membrana de peritoneo visceral de ternero a perros nefrectomizados [Olbricht 2005].

La primera hemodiálisis en humanos fue realizada por Georg Haas en Giessen, Alemania en 1924. Dializó cuatro pacientes urémicos con tubos de colodión montados en contenedores de vidrio, pero los problemas técnicos y de anticoagulación hicieron que abandonara su tarea. A pesar de mejoras temporales de su uremia los pacientes terminaron falleciendo [Haas 1925]. En 1943, Willem Kolff, en la Universidad de Groningen, Holanda ideó junto a un ingeniero, el primer dializador adecuado para el uso en humanos, que era de celofán y se disponía sobre un soporte a modo de tambor rotatorio con el baño de diálisis abierto y estático. Dos años después se realizó la primera diálisis que logró la supervivencia de una paciente con insuficiencia renal aguda [Kolff 1965][Winearls 2007].

Posteriormente evolucionaron los dializadores con distintas disposiciones, tipo bobina o coil, placas... hasta la actualidad que son de tipo capilar. Sin embargo quedaba otro obstáculo que limitaba la generalización del tratamiento sustitutivo renal, que era el acceso vascular para la hemodiálisis. En 1960 Scribner introdujo el primer sistema de cánula arteriovenoso para hemodiálisis, que se perfeccionó de forma quirúrgica con la realización de las fistulas arterio-venosas por Cimino y Brescia en 1966 [Brescia 1966]. Estos avances y el constante desarrollo hasta la actualidad han permitido el crecimiento y la generalización a todos los continentes de la diálisis como tratamiento del fracaso renal.

1.3.B. TECNICAS DE HEMODIALISIS:

El objetivo primordial desde el inicio de la hemodiálisis ha sido restablecer, dentro de las posibilidades que proporciona una técnica intermitente, una situación lo más cercana a la fisiológica del paciente. La hemodiálisis constituye un proceso alcalinizante que permitirá la corrección del equilibrio ácido base mediante una ganancia de bases procedentes del líquido de diálisis. Diferentes modalidades terapéuticas y líquidos de diálisis surgen intentando aumentar la eficacia depurativa, la tolerancia dialítica a la sesión y permitiendo diferentes formas de aporte de bases.

En los años 40 se comenzó a utilizar bicarbonato en el líquido de diálisis. El bicarbonato parecía el tampón ideal al presentar un pKa 6.1 lejano al pH fisiológico y al constituir parte de un sistema en el que el CO₂ difunde rápidamente al exterior. Sin embargo no se extendió ampliamente su utilización debido a su escasa estabilidad química por periodos prolongados en las soluciones de diálisis. En dichas soluciones se alcanzaba un pH muy alcalino de 8.6 cercano al pK de la segunda disociación del ácido carbónico que es 9.8 ($\text{HCO}_3^- \rightarrow \text{CO}_3^{2-} + \text{H}^+$). Una vez alcanzado este pH la adición de NaHCO₃ se combina con CaCl o MgCl precipitando en carbonato cálcico y magnésico e inutilizando la solución. Para intentar la neutralización de este medio alcalino se burbujeó CO₂ a través del baño en viejos sistemas que disminuían el pH a 7.4. Por lo tanto se observó que eran necesarias bajas concentraciones de un ácido en los líquidos de diálisis que desempeñaran un papel crítico en esa reacción de precipitación [Pérez García 2006].

De forma tradicional desde mediados de los 60 y en las siguientes dos décadas se ha utilizado el acetato preferiblemente al bicarbonato como agente para la repleción de bases en el líquido de diálisis. El ácido acético por sus características fisicoquímicas de ácido débil presenta fácil disponibilidad y un rápido metabolismo [Mion 1964]. Además constituye una forma indirecta de adición de base ya que mediante su transformación en acetil CoA, consume un hidrogenión y regenera de forma equimolar un ión de bicarbonato [Sargent 1980]. De esta forma compensa las pérdidas de bicarbonato difundido al líquido de diálisis y minimiza los cambios bruscos del pH [Ward 1982]. Sin embargo el acetato sódico no proporcionaba una adecuada repleción de bases en los pacientes en programa de hemodiálisis [Tolchin 1979][Leunissen 1990] y presentaba inconvenientes relacionados en parte con la incapacidad para su completo metabolismo hepático y muscular tras una sobrecarga. Fueron evidentes complicaciones inducidas durante la sesión como su repercusión en la hemodinámica, que producía en muchos pacientes vasodilatación del territorio esplácnico con una reducción de la perfusión muscular, un efecto inotrópico negativo y un aumento de la demanda cardíaca de oxígeno e hipoxemia. La vasodilatación se relacionó con la formación local de adenosina resultante del metabolismo del acetato [Liang 1978], [Novello 1976]. Múltiples artículos han

probado la mayor incidencia de complicaciones agudas relacionadas con la diálisis con altas concentraciones de acetato. Ha sido frecuente la aparición de cuadros de intolerancia al acetato con náuseas, vómitos, calambres, mareos y episodios de hipotensión durante su utilización a concentraciones de 35-45 mmol/l [Novello 1976], [Pagel 1982], [Bingel 1987].

El bicarbonato como fuente de álcalis en las soluciones de diálisis reemergió en los años 80. El requerimiento de CO₂ fue superado mediante la utilización de dos soluciones independientes que separaban el Ca²⁺ y el Mg²⁺ del bicarbonato. Además se añadió al concentrado de bicarbonato una pequeña concentración de acetato (4-5 mEq/l) para lograr un alto contenido de CO₂ en el líquido de diálisis final.

La sustitución del acetato por bicarbonato mejoró la estabilidad cardiovascular y la tolerancia a la ultrafiltración así como el control ácido-base. No obstante la nueva solución tenía una serie de dificultades ya que precisaba una tecnología más compleja y mayores costes de mantenimiento al ser necesario separar las dos soluciones para evitar su precipitación. Además el líquido de diálisis con bicarbonato facilita la proliferación bacteriana en las máquinas y el paso de endotoxinas a la sangre que se manifiesta sobretodo cuando se utilizan membranas de alta permeabilidad, que permiten elevados volúmenes de retrofiltración [Martín de Francisco 2006].

A pesar de haber ido disminuyendo con los años, todavía persisten en los líquidos de diálisis concentraciones de acetato 30 a 40 veces superiores a la fisiológica que es de 0.1 mmol/l. Estas concentraciones de 3 a 4 mEq/l de ácido acético permiten estabilizar la mezcla final en un pH entre 7.1 y 7.6 gracias a la formación de CO₂ disuelto y acetato, pero se ha demostrado que son suficientes para la generación de interleuquinas responsables de complicaciones a largo plazo [Veech 1988]. El concepto de una técnica de diálisis carente total de bases fue introducido en 1980 por Van Stone y Mitchell. Se empleó la infusión de pequeñas cantidades de bicarbonato sódico hipertónico al 5% en la línea saliente del dializador para corregir las anomalías ácido-base [Van Stone 1980]. Se han comercializado soluciones con diferentes aniones para acidificar el concentrado de bicarbonato.

Recientemente Gabutti utiliza cantidades de citrato de aproximadamente una quinta parte de las utilizadas para anticoagulación regional, para evitar la coagulación en el interior del dializador y afectar mínimamente la concentración de calcio. Estas soluciones se han relacionado con efectos positivos a nivel de status ácido-base y tolerancia hemodinámica [Gabutti 2009].

Actualmente han proliferado las técnicas que buscan una mayor eficacia depurativa, dentro de las cuales toma un papel primordial la hemodiafiltración (HDF). Esta técnica aprovecha además de la difusión, el mecanismo de la convección. La convección consiste en el paso de agua y moléculas por arrastre tras la aplicación de una fuerza hidrostática u osmótica que las empuja [Daugirdas 2008]. Comparada con las técnicas de hemodiálisis de alto flujo, consigue una depuración adecuada de moléculas de pequeño tamaño y una mayor depuración de las de mediano y gran tamaño [Maduell 2006]. Para la realización de las técnicas de hemodiafiltración es necesario una membrana de alta permeabilidad, con gran porosidad y un alto coeficiente de ultrafiltración, junto a un líquido de reinfusión que reemplace la transferencia de agua y de solutos, de acuerdo con las tasas de ultrafiltración programadas. Este líquido de sustitución ha de estar libre de pirógenos y puede ser obtenido a partir de bolsas estériles o ser fabricado a partir de agua ultrapura de la planta de aguas, de la misma forma en que se produce el líquido de diálisis. Esta última modalidad es la hemodiafiltración on-line (HDF-OL). Para su realización es imprescindible una planta de aguas adecuada que disponga de filtros submicrónicos, descalcificadores, columnas de carbón activado, desionizadores, osmosis inversa y que sea capaz de generar un líquido de sustitución cuya composición sea lo más próxima al líquido extracelular. El líquido de sustitución generado a pesar de contener una pequeña concentración de acetato supondrá el aporte de importantes cantidades infundidas directamente al paciente durante el reemplazo de la convección. La elevada exigencia inherente a esta técnica junto a otras necesidades como el estricto control de los balances y unos elevados costes hacen que todavía se continúen realizando sesiones de hemodiálisis convencional en muchas unidades de hemodiálisis [Martín de Francisco 2006].

Un tipo de técnica de hemodiafiltración más simplificada es la biofiltración que fue desarrollada por Zuchelli con el fin de proporcionar una mejor depuración de solutos y corrección de la acidosis urémica [Zuchelli 1988]. Esta modalidad evita los inconvenientes del líquido de diálisis con bicarbonato, ya que se utiliza un concentrado ácido y se perfunde durante toda la sesión un líquido de sustitución con bicarbonato. También Bene desarrolló una técnica similar pero que además evita la exposición del paciente al acetato del líquido de diálisis, es la biofiltración libre de acetato (AFB) [Bene 1984]. Esta técnica utiliza un líquido de diálisis completamente libre de tampón, ni acetato ni bicarbonato y lo combina con la infusión en la línea venosa de una solución estéril y no pirógena de bicarbonato isotónico [Santoro1989], [Zuchelli 1990].

A diferencia de lo que sucede en otras técnica difusivo-convectivas, en la AFB la ausencia de bicarbonato en el concentrado reduce el número de soluciones necesarias para la diálisis y evita la precipitación de sales de calcio en el circuito. La separación total de los mecanismos de entrada y de salida de bicarbonato permite una corrección segura y personalizada del equilibrio ácido-base. El contacto de la sangre con un dializado sin tampón produciría una acidosis aguda por fuga de bicarbonato, lo cual se evita al reinfundir de manera postdilucional un líquido con bicarbonato. Además constituye un sistema biocompatible y disminuye el riesgo de contaminación bacteriana. Precisa de un monitor específico que controle el flujo del líquido de diálisis y una bomba volumétrica para la inyección de bicarbonato en el rango de 0.5–2 l/h. Una vez se prescribe la pérdida de peso y la infusión de bicarbonato, la tasa de ultrafiltración total se ajusta para mantener un balance de fluidos. Habitualmente se realiza una convección de 10-12 litros durante cada sesión de AFB [Man 1994].

La ausencia de acetato en el baño ha conseguido importantes beneficios clínicos [Buoncrisiani 1986],[Zuchelli 1990],[Uribarri 1998 JASN]. Esta técnica ha demostrado una mayor tolerancia hemodinámica y estabilidad cardiovascular durante y después de la hemodiálisis [Movilli 1996],[Verzetti 1998] acompañada de una adecuada eficacia en la eliminación de solutos con una mayor reducción de la β_2 microglobulina [Duranti 2004], [Calzavara 2004] y una óptima corrección de la

acidosis [Galli 1992][Verzeti 1998]. La utilización de un líquido apirógeno que carece de acetato junto a una membrana bioactiva como el AN69ST ha demostrado evitar la activación de la síntesis de NO que es una molécula vasodilatadora y miocardiodepresiva y además reduce el estrés oxidativo [Amore 1997], la activación de polimorfonucleares neutrófilos [Todeschini 2002] y los niveles de interleukinas [Chiappini 1990]. También serán eludidas las consecuencias metabólicas del acetato. La AFB se ha relacionado con un mejor estado nutricional con niveles de prealbúmina más altos [Chiappini 1990] y evita la retrofiltración al presentar una alta tasa de ultrafiltración [Perrone 1994].

Otros beneficios que ha aportado son una disminución de la frecuencia de colapsos durante las sesiones respecto a los tratamientos de hemodiálisis estándar y la mejoría del bienestar subjetivo de los pacientes durante el periodo interdiálítico, por lo que ha sido recomendada como tratamiento de elección para los pacientes diabéticos con marcada intolerancia a la hemodiálisis convencional [Movilli 1996].

1.3.C: EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE Y HEMODIALISIS

En la insuficiencia renal la excreción de hidrogeniones se encuentra disminuida en mayor medida que la producción endógena de ácidos por lo que probablemente el balance diario de hidrogeniones sea positivo [Uribarri1998]. La concentración de bicarbonato que cae precozmente, en el curso de la enfermedad, permanece estable durante periodos prolongados a expensas de amplios reservóros corporales de buffers como es el carbonato óseo. Cuando incluimos los pacientes en programa de hemodiálisis no hacemos más que seguir buscando la corrección del equilibrio ácido-base, ya que proporcionamos un tratamiento sustitutivo intermitente para compensar una producción continua de ácido [Feriani 1998]. Durante la hemodiálisis no podemos retirar los H^+ cuya concentración plasmática es muy baja, por lo que deberemos aportar la cantidad de base necesaria para que disminuyan los H^+ y se restaure el bicarbonato consumido. La situación normalizada del pH y de la concentración de bicarbonato plasmático estará condicionada por la producción de ácido endógeno, variable en cada paciente, la retirada de iones orgánicos e inorgánicos y la ganancia de base que se produce durante la sesión.

Durante la diálisis aumenta la concentración de bicarbonato en unas pocas horas. Por el contrario durante las 44 horas del periodo interdialítico desciende gradualmente la bicarbonatemia reflejando una depleción de los depósitos de álcalis. La situación ácido-base fluctuará desde la acidosis prediálisis a la alcalosis postdiálisis. De esta forma buscaremos alcanzar un nuevo equilibrio que será diferente al de los pacientes con riñones funcionantes [Gennari 1996]. Dentro de esta situación será difícil establecer cual será la concentración óptima de bicarbonato plasmático al comenzar y al finalizar la sesión y cual es el mejor modo de alcanzarla.

1.3.D.EQUILIBRIO ÁCIDO BASE EN LOS LIQUIDOS DE DIALISIS:

Muchos estudios se han centrado en conocer el modo de aporte de bases y la ganancia necesaria para que los pacientes permanezcan el máximo tiempo posible en un estado ácido-base corregido. Se ha buscado igualar la adición de bases a la producción estimada de ácidos, pero existen importantes variaciones de los requerimientos de paciente a paciente e incluso en un mismo paciente, de sesión a sesión. La producción endógena de ácidos es de alrededor de 1 mEq/Kg/día, a la que se añade una pérdida de 100 mmol de aniones orgánicos en cada sesión de hemodiálisis que será la ganancia de bases intradiálisis necesaria [Vreman 1980].

En valoraciones iniciales de Gotch et al. estimó que la acumulación neta de ácido interdialisis era igual a 0.77 veces la tasa de catabolismo proteico [Gotch 1982]. Probablemente esta fórmula sobrestimó la producción de ácido endógena, ya que no consideró la pérdida de aniones orgánicos durante la hemodiálisis. Además la presencia o ausencia de glucosa en el baño hace que se produzca menor o mayor producción de cuerpos cetónicos y su mayor pérdida en el dialisate.

Datos más recientes indican que la producción de ácidos es de 375 a 420 mmol/sem junto a 300 mmol/sem de aniones perdidos, todo menor a los cálculos de la fórmula anterior. De forma que para compensar estas pérdidas se necesitará un aporte semanal de 720 mmol de álcalis repartido en las convencionales tres sesiones de hemodiálisis semanales [Gennari 1985].

Durante las sesiones de hemodiálisis la transferencia de bases se realizará a través del líquido de diálisis o mediante la infusión directa con soluciones de reposición. Estos líquidos artificiales se han de encontrar en una situación de equilibrio con una composición lo más próxima a la fisiológica. Los factores que controlan el equilibrio de una solución son la concentración y la carga de los iones activos impermeables de Donnan, el pH que está determinado por la relación del par amortiguador $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$, el estado redox $[\text{NAD}^+]/[\text{NADH}]$ determinado por los pares de metabolitos permeables monoaniónicos L-lactato⁻/piruvato⁻ o D-β-hidroxiacetato⁻/acetoacetato⁻ y el estado de fosforilación celular $[\text{ATP}]/[\text{ADP}+\text{Pi}]$.

Uno de los principales problemas de los líquidos artificiales es como llenar el AG con diferentes aniones, de forma que nos aproximemos a la composición normal del plasma (HCO_3^- 26-29 mEq/l, CO_2 1.6 mEq/l, albuminato²⁰⁻ 14 mEq/l, L-lactato⁻/piruvato⁻ o D-β-hidroxiacetato⁻/acetoacetato⁻ 2 a 6 mEq y $\text{Pi}^{1.8-}$ 1.8 mEq). De acuerdo con esta premisa se recomienda que los niveles de acetato en los líquidos no excedan de 0.1 mmol/l. Así en el líquido de diálisis con bicarbonato se deberá añadir CO_2 o pares monoaniónicos activos redox permeables en proporción L-lactato⁻/piruvato⁻ 7/1 y D-β- hidroxiacetato⁻/acetoacetato⁻ 2/1 en su forma ácida sin exceder 5 ó 6 mmol. Además se deberán considerar las cargas aniónicas del albuminato, usar mezclas evitando el D-L lactato para prevenir la disfunción celular y evitar alteraciones de la relación $[\text{ATP}]/[\text{ADP}+\text{Pi}]$ [Veech 1988].

La administración de aniones ha sido de importante valor como fuente de bases en el tratamiento clínico de la acidosis metabólica. El anión orgánico que se aporte como base sustitutiva en la hemodiálisis ha de ser suficientemente soluble y permeable al dializador, además de presentar una tasa de metabolismo suficientemente rápida para compensar la difusión de bicarbonato. Las pérdidas de los aniones a través del dializador impiden que se produzcan las reacciones oxidativas y significan una ganancia de H^+ [Gotch 1982].

En un estudio con perros anestesiados a los que se infundieron sales de Na^+ con Cl^- , con bicarbonato y con distintos aniones orgánicos como acetato, lactato y piruvato, se demostró que el acetato alteraba más el metabolismo que otros aniones infundidos. Se encontró como consecuencia de su infusión hipoxemia, descenso en

la concentración de potasio, fósforo y de la glucemia y aumento de la concentración de metabolitos intermediarios tales como el lactato, acetoacetato y β -hidroxibutirato. Cuando se infundió el bicarbonato se causaron mínimas alteraciones en éste metabolismo por lo que se extrapoló que el bicarbonato podría ser el anión más apropiado para la repleción de bases durante la diálisis. Los otros aniones estudiados, lactato y piruvato, activaron en menor medida que el acetato el metabolismo intermedio y produjeron cambios comparables en el bicarbonato plasmático [Wathen 1982]. En otro estudio también con perros a los que se les realizaron sesiones de hemodiálisis con líquidos de diálisis diferentes compuestos de acetato, acetato y D-L lactato en proporciones iguales, y bicarbonato. Se concluyó que el acetato producía inestabilidad hemodinámica con vasodilatación periférica y reducción de la contractilidad cardiaca y que conducía a una situación de hipoxemia que no se objetivaba con la administración de otros amortiguadores [Liang 1978][Ganss 1992]. No obstante al valorar la hipoxemia en hemodiálisis, se determinó que no sólo era resultado de la administración de acetato. La presencia de concentraciones de bicarbonato en el líquido de diálisis superiores a 29 mEq/l también producían hipoxemia durante la sesión, secundaria a una supresión del centro respiratorio y a una hipoventilación por alcalosis [Herrero 1994].

Si utilizamos lactato como agente alcalinizante obtenemos una tasa de generación de bicarbonato lenta ya que se requiere un paso adicional a piruvato desfavorable en el metabolismo redox (NADH/NAD^+). En hemodiálisis las soluciones basadas en lactato son bien toleradas porque se puede metabolizar por el hígado a una tasa de 100 mmol/h pero en pacientes con situaciones particulares como insuficiencia hepática severa, hipoxia profunda o shock no se metabolizará produciendo una hiperlactacidemia. Otro anión que podría haberse planteado es el piruvato, pero es inestable a temperatura ambiente por lo que no puede usarse en la práctica clínica.

Recientemente han surgido distintas experiencias con la administración de citrato durante sesiones de hemodiálisis, que produce una leve reducción del Ca^{2+} y Mg^{2+} y un consiguiente aumento del citrato plasmático por encima de los niveles fisiológicos (3.2 mg/dl), sin llegar a niveles tan elevados como ocurre en la diálisis

con acetato, que es más difícil de metabolizar. Esta concentración de citrato es sólo ligeramente superior al límite alto de la normalidad 1.7 a 3 mg/dl y mucho menor que las concentraciones anticoagulantes 47 a 95 mg/dl [Ahmad 2000]. Además de ser bien tolerado, también se observó que permitía un aumento de la dosis de diálisis posiblemente relacionado con la disminución de la coagulación de los capilares del dializador [Gabutti 2009]. Es ventajosa la utilización de citrato en pacientes sangrantes y con trombopenia sobretodo inducida por heparina. Pero a pesar de sus utilidades como anticoagulación regional y alcalinización con una tasas de conversión en HCO_3 1:3 tampoco se ha llegado a usar de forma generalizada [Ahmad 2000].

1.3.E. EQUILIBRIO ACIDO-BASE EN LA HEMODIALISIS CON ACETATO:

Durante las décadas de los 60 y 70 la hemodiálisis con acetato como agente alcalinizante ha sido ampliamente utilizada. No obstante el aporte de este anión no ha constituido una fuente suficiente de bases ya que durante estas sesiones se perdían grandes cantidades de bicarbonato por el dializador y se generaban productos del metabolismo intermedio que también se pierden por difusión [Bosch 1984]. En la diálisis el acetato se transfiere a sangre, mientras que el CO_2 disuelto y el bicarbonato difunden por gradiente químico al exterior [Pacitti 1995]. El acetato ganado es metabolizado rápidamente a través de su oxidación a acetyl CoA, consumiendo un H^+ y generando de forma equimolar un ión bicarbonato [Skutches 1983],[Sargent 1980].

La tasa de transferencia de acetato es constante y se ajusta a la capacidad metabólica de cada paciente, de forma que juega un papel crítico en el mantenimiento del bicarbonato plasmático. Esta tasa será el producto de la dialisancia y el gradiente de concentración. La dialisancia viene determinada por las características de la membrana y por las tasas de ultrafiltración, de flujo sanguíneo y de líquido de diálisis a través del dializador [Vreman 1980]. Se calcula que en hemodiálisis de baja permeabilidad la dialisancia de acetato es de 120 ml/min mientras que la de bicarbonato es similar a la de urea entorno a 150 ml/min [Vreman

1980],[Tolchin 1977]. En los pacientes que se dializan con acetato, ocurre una caída del bicarbonato sobretodo al inicio del tratamiento debida a la difusión de bicarbonato siendo posteriormente la pérdida menor. La producción de CO_2 es superior a sus pérdidas y a las pérdidas de HCO_3 hacia el líquido de diálisis. Pero el pH no cae porque el CO_2 es eliminado al exterior. De esta forma la pCO_2 de la sangre saliente del dializador que retorna al paciente es menor de 20 mmHg y presenta una concentración bicarbonato de 20 mEq/l y de acetato de 5 mEq/l. Si utilizamos dializadores con una superficie de membrana de 1 m² la ganancia de acetato es próxima a su tasa máxima de metabolismo 4-5 mmol/h/kg [Lundquist 1962]. Con estos dializadores al finalizar la sesión estará presente una concentración de acetato en el paciente que permite el aumento del bicarbonato plasmático a medida que el acetato sea metabolizado por el músculo. Entre el 90 y 100% del acetato infundido produce bicarbonato, de forma que en las horas siguientes el aumento de bicarbonato será proporcional a la concentración de acetato alcanzada al final de la diálisis. Al finalizar la sesión las concentraciones de bicarbonato plasmático son de 20-21 mmol/l y el pH se encuentra corregido a expensas del descenso de la pCO_2 . A pesar de la formación adicional de base posterior a finalizar la sesión, no se lograba corregir completamente la acidosis metabólica, llegando a valores de bicarbonato plasmático entorno a 21-22 mEq/l. Por este motivo para la corrección del bicarbonato plasmático, se siguió aumentando la concentración de acetato del baño a 35-40 mmol/l y se aumentó su difusión con dializadores de alta transferencia. Esta tendencia encontró un techo ya que la tasa de conversión del acetato a bicarbonato sigue una cinética de Michaelis-Menten que no supera los 5 mmol/min. En estas condiciones el mismo aumento del acetato plasmático será el que limite su transferencia por difusión, al disminuir el gradiente de concentración transmembrana. Además los dializadores de alta transferencia aumentarán la pérdida del bicarbonato y otros aniones orgánicos con alta dialisancia, que deberán ser reemplazados [Gennari 1985]. Aunque el aporte de acetato es constante durante la diálisis, las pérdidas de bicarbonato por el dializador varían inversamente con la concentración de bicarbonato entrante. Estas pérdidas alcanzan en hemodiálisis de alta permeabilidad valores de 3 mmol/min [Vreman 1980]. Por las condiciones

referidas podemos considerar que la hemodiálisis con acetato ni en condiciones óptimas corrige completamente la acidosis urémica y además es responsable de diversas alteraciones metabólicas [Vinay 1987].

Previamente a la diálisis los pacientes tienen unos niveles normales de acetato plasmático [Skutches 1983]. Posteriormente presentarán un aumento rápido a 2 mmol/l en los primeros 30 minutos, alcanzando un valor estable cercano a 5 mmol/l entorno a la segunda o tercera hora [Gennari 1985]. Estos niveles se mantienen desde entonces indicando unas condiciones de estabilidad en las que el aporte no excede la capacidad de recambio y oxidación del acetato. Al finalizar la sesión la concentración de acetato será máxima de 4-8 mmol/l, dependiendo de la capacidad de metabolismo [Pagel 1982]. Entre los factores que influyen en la tasa de metabolismo destacan la carga de acetato, el sexo, la edad, la masa muscular, la hipoxia, la situación hemodinámica y la presencia de distintas cantidades de sustratos alternativos del metabolismo intermedio. Se ha descrito hasta un 10% de casos de intolerancia al acetato. Estos pacientes presentan altas concentraciones de acetato y bajas de bicarbonato al finalizar la diálisis, ya que son incapaces de metabolizarlo de forma óptima. Incluso se han establecido índices individuales de metabolismo del acetato, en relación con los cambios de éste y del bicarbonato plasmático durante la diálisis [Vinay 1987].

El metabolismo del acetato ha sido implicado como factor contribuyente en la inestabilidad cardiovascular durante la hemodiálisis [Nutting 1992]. Derivado del acetato se producirá AMP y adenosina por rotura del ATP al formar acetyl CoA. Estos productos presentan efectos vasodilatadores y cardiodepresores potenciados en situaciones de hiposmolaridad y que precisan elevaciones de las concentraciones de Na^+ en el dialisate para su parcial corrección. Otro síntoma de la diálisis con acetato es la hipoxia que se produce por la pérdida de CO_2 hacia el líquido de diálisis que conduce a un descenso del estímulo respiratorio. La producción de hipoxia se relaciona más con la tasa de metabolismo que con los propios niveles de acetato [Veech 1988]. En estos pacientes, ocurre una caída del bicarbonato sobretodo al inicio del tratamiento siendo posteriormente la pérdida menor.

Durante la hemodiálisis con acetato una importante fracción de las calorías necesarias son aportadas a partir de su oxidación. El acetato proporciona el 65 % de las calorías necesarias durante la diálisis y estimula la producción de ácidos orgánicos incluso en presencia de glucosa en el baño. Aunque en condiciones normales el acetato contribuye en una proporción inferior del 10% al requerimiento calórico, durante la hemodiálisis el acetato aporta el 40% de la producción de CO₂ y constituye la contribución más importante a la homeostasis energética [Skutches 1983].

1.3.F. EQUILIBRIO ACIDO-BASE EN HEMODIÁLISIS CON BICARBONATO

La mayoría de la morbilidad asociada a la práctica de la diálisis se relaciona con concentraciones no fisiológicas de diferentes aniones aportados. De forma que cambios en las composiciones de los líquidos de diálisis hacia unos constituyentes y concentraciones más adecuadas contribuirán a la disminución de muchas de las reacciones adversas.

En la hemodiálisis con bicarbonato, se previene la pérdida de este anión por difusión y se induce su ganancia neta sin límites para el aporte [Vinay 1987]. La ganancia de bicarbonato durante la sesión viene definida por la dialisancia, el flujo sanguíneo, la tasa de ultrafiltración y el gradiente de concentración transmembrana [Sepandj 1996]. Este gradiente disminuye a medida que la hemodiálisis progresa de forma inversa al aumento de la concentración de bicarbonato. Para estimar los cambios de concentración de este gradiente se ha considerado el espacio de distribución del bicarbonato entorno al 50% del peso seco [Gennari 1985]. El reemplazo gradual del déficit de base tardará semanas o meses. Durante este periodo se necesitarán altas concentraciones de bicarbonato para repleccionar las reservas de buffers. Una vez el déficit de bases óseo se haya solucionado, disminuirán los requerimientos de bicarbonato [Leunissen 1990].

Entre los pacientes que se dializan con bicarbonato existe un menor porcentaje de acidóticos que con acetato y son pocos los pacientes con alcalosis. Se alcanzan valores de pH y de bicarbonato plasmático significativamente más altos

comparados con las diálisis de acetato [Pérez García 1996],[Vinay 1987]. Además la generalización de las membranas de alta permeabilidad obligó a su vez a la sustitución del acetato en el líquido de diálisis ya que su uso generaba pérdidas insostenibles de bicarbonato y la retrodifusión de grandes cantidades de acetato que superaban su capacidad metabólica [Feriani 1986].

En diferentes trabajos se demuestra la mínima perturbación del metabolismo intermedio que ocurre tras la administración de bicarbonato [Wathen 1982]. No obstante al líquido de diálisis se le añaden de 2 a 9 mmol de acetato para mantener la estabilidad del concentrado. Estas concentraciones relativamente pequeñas producirán elevaciones no fisiológicas de la concentración sérica de acetato. En estudios con pacientes sanos se ha observado que concentraciones a partir de 1 mmol/l elevan la frecuencia cardíaca y disminuyen la presión arterial sistólica. Las complicaciones a corto y largo plazo de la elevación de la acetatemia hacen surgir otras modalidades de diálisis como la biofiltración sin acetato que se relacionan con una mejor tolerancia a la técnica [Noris 1996],[Amore 1997].

Las diferentes técnicas convectivas que han ido surgiendo utilizan como fuente de tampón el bicarbonato, tanto para la solución de diálisis como para el líquido de reemplazo. En estas técnicas las pérdidas de bicarbonato por convección disminuyen la eficiencia de la corrección de la acidosis por transporte difusivo, de forma que es necesario la administración de álcalis en el líquido de reinfusión. Las técnicas con mayor aclaramiento de pequeñas moléculas como son las de hemodiafiltración proporcionan una tasa mayor de transferencia de bicarbonato y una mayor ganancia de amortiguador [Ledebó 2000]. En un estudio de Vicenza combinando HDF con cuatro combinaciones de buffers no se alcanzó una corrección adecuada con ninguna de las soluciones, no obstante los mejores resultados se alcanzaron al combinar bicarbonato en el líquido de diálisis y en el de reinfusión. En este estudio la cantidad de transporte convectivo fue modesta por lo que tuvo menor importancia que la difusión de bicarbonato [Biasioli 1989]. En un estudio de HDF on-line Canaud optimizó la contribución de la difusión y la convección individualizando la concentración de bicarbonato en el líquido con el fin de alcanzar el balance ácido-base deseado. Tras un periodo inicial con bicarbonato de 39 mmol/l

en el líquido de diálisis pudo reducirlo a 35 mmol/l. La reducción de la necesidad de amortiguador probablemente se produjo en el contexto de una menor producción de ácidos tras alcanzar un estado normalizado al haber rellenado los depósitos de amortiguadores corporales [Canaud 1998].

1.3.G.EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE EN BIOFILTRACION SIN ACETATO:

La AFB es un método de hemodiafiltración, utilizado fundamentalmente en Europa, que carece de acetato y de bicarbonato en el líquido de diálisis. Se utiliza un líquido de diálisis libre de bases. Durante la sesión se pierde bicarbonato que difunde libremente al dialisate en función de su concentración y de las fuerzas convectivas. Esta pérdida expone a un riesgo de acidosis aguda por lo que debe ser reemplazado. La cantidad de bicarbonato en el efluente puede ser fácilmente valorada si conocemos el coeficiente de cribado. El aporte de bases se realiza en forma de bicarbonato administrado de forma continua a través de una solución de reinfusión en modo postdilución.

Al principio de la sesión la concentración de bicarbonato se encuentra estable. La sangre que sale del dializador tiene una concentración baja de bicarbonato pero el pH no desciende porque el CO₂ difunde al exterior. Durante el tratamiento, la corrección de la bicarbonatemia dependerá del equilibrio entre la pérdida a través de la membrana o dialisancia efectiva (D) y la reinfusión mediante el líquido de sustitución que presenta una determinada concentración de bicarbonato.

$$[\text{HCO}_3^-]_f = (Q_i / D) [\text{HCO}_3^-]_i \text{ [Man 1994].}$$

$[\text{HCO}_3^-]_f$: concentración final de bicarbonato plasmático.

D: dialisancia efectiva de bicarbonato.

Q_i: tasa de infusión.

$[\text{HCO}_3^-]_i$ concentración de bicarbonato en el líquido de infusión.

Ambos sistemas se encuentran separados de forma que se permite una corrección de la acidosis muy simple y controlable. Se considera que con un dializador de poliacrilonitrilo de 1.2 m² se precisa un aporte superior a 800 mEq de bicarbonato para que el balance de bicarbonato sea positivo y si el dializador es de 1.6 m² el aporte debe ser superior a 900 mEq.

En algunos estudios se ha desarrollado un modelo matemático para guiar el aporte de bases basado en el espacio de distribución aparente del bicarbonato que es su volumen de distribución. Este modelo explica la cantidad de bicarbonato necesaria para modificar el pH y la bicarbonatemia simplemente conociendo el bicarbonato prediálisis [Fernández 1989],[Santoro 1993],[Pacitti 1995]. Por lo tanto la concentración de bicarbonato prediálisis será esencial para poder cuantificar la tasa de infusión necesaria [Santoro 2007]. La mejor corrección se consiguió con la infusión de entorno a 1 Eq de HCO₃ por sesión [Santoro 1989].

Se han utilizado monitores equipados con sistemas de vigilancia que supervisan el flujo de infusión de bicarbonato para evitar potenciales errores accidentales que causarían acidosis o alcalosis al final del tratamiento [Santoro 2007]. Los dispositivos de seguridad del monitor de AFB están diseñados para mantener la concentración de bicarbonato plasmático en el rango entre 20 y 35 mmol/l en el caso de que la tasa de flujo sanguíneo de reinfusión se alteren [Man 1994].

Esta forma de terapia de sustitución renal ofrece la posibilidad de titular más estrictamente la cantidad de amortiguador administrado de forma que constituye una opción acertada para el tratamiento de casos severos de acidosis metabólica.

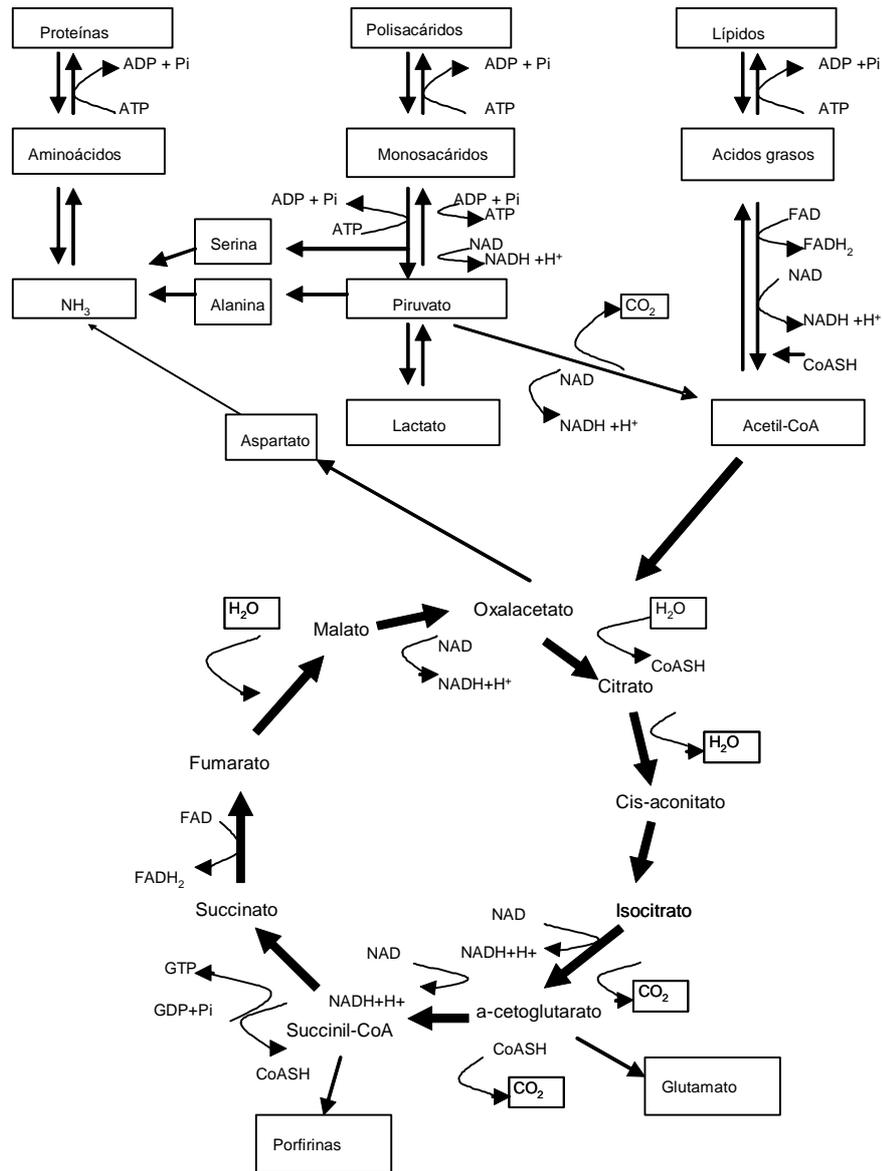


Figura 1. Rutas metabólicas de proteínas, lípidos y polisacáridos.

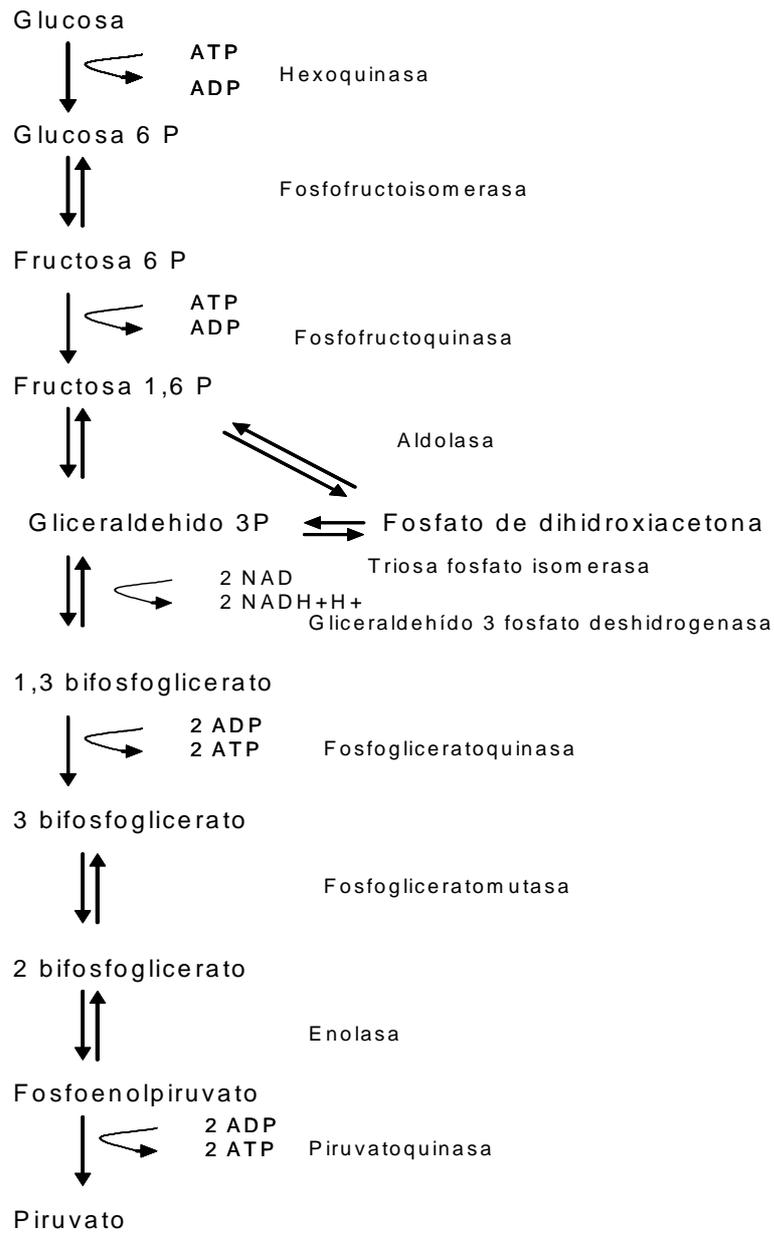


Figura 2. Glucólisis

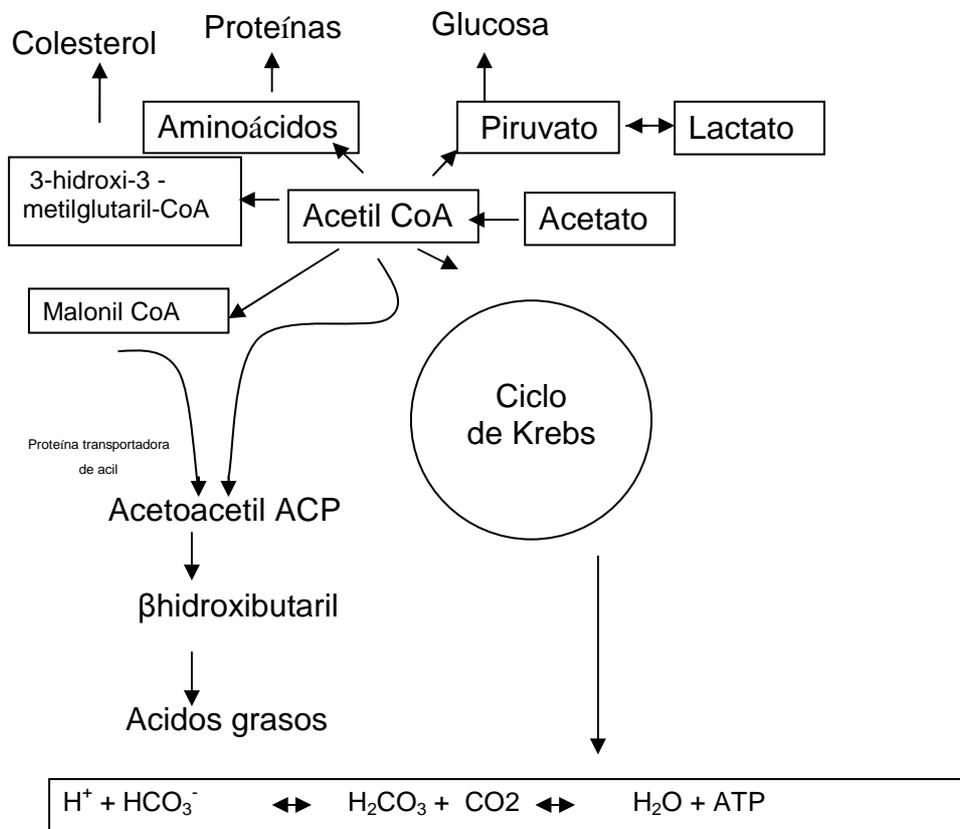


Figura 3. Destinos del acetato

2. HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.

2.1 HIPOTESIS DE TRABAJO:

En la práctica diaria del nefrólogo tanto en la asistencia de los pacientes con enfermedad renal crónica como en los que requieren tratamiento sustitutivo renal de forma periódica adquiere un papel relevante la adecuada corrección del equilibrio ácido-base. Todavía se desconoce la eficacia exacta de las distintas modalidades de hemodiálisis y las dosis de bases necesarias para la completa corrección de la acidosis metabólica por lo que los estudios orientados a este fin pueden contribuir a su mejor comprensión. Además en las unidades de hemodiálisis es creciente la utilización de técnicas de hemodiafiltración que aprovechan el transporte convectivo para una mayor eliminación de moléculas de pequeño y mediano tamaño. De esta forma mejoran el perfil de biocompatibilidad con una reducción de la patología asociada a largo plazo. Estas modalidades que aprovechan la ultrafiltración para la depuración requieren un líquido de infusión adecuado que reponga el volumen ultrafiltrado y que es esencial en el ajuste de la ganancia de bases.

De forma convencional se utiliza la técnica de hemodiafiltración con un líquido de diálisis que utiliza como alcalinizante bicarbonato y pequeñas concentraciones de acetato junto a una solución de reposición con bicarbonato pero comienza a aumentar su uso otra técnica de biofiltración que sustituye el acetato.

La AFB constituye una técnica de hemodiafiltración en la que el líquido de diálisis es una solución ácida y la corrección de la acidosis se realiza mediante la prescripción de un determinado volumen de infusión de una solución de bicarbonato isotónico. Además de la posibilidad de individualizar de una forma más sencilla el aporte de bases, se ha relacionado con otras ventajas derivadas de la ausencia de acetato que proporciona una mejor estabilidad cardiovascular y hemodinámica evitando síntomas intra y postdiálisis y proporcionando una mayor biocompatibilidad del sistema. A pesar de la declaración de estas ventajas, en la literatura son escasos los estudios amplios que comparen las diferencias en la acetatemia entre las distintas modalidades de biofiltración dependiendo la presencia o ausencia de pequeñas concentraciones de acetato en el líquido de diálisis y tampoco hemos encontrado estudios que proporcionen información de las

variaciones que esta elevación produce en los distintos aniones que forman parte del metabolismo intermedio.

Por este motivo planteamos la siguiente hipótesis de inicio:

2.1.1. No existirán diferencias en las determinaciones analíticas de los distintos aniones orgánicos que participan en el metabolismo intermedio valorados en el estudio, al cambiar de tipo de hemodiafiltración convencional a biofiltración libre de acetato en pacientes que son controles de si mismos, mediante un diseño cruzado (hipótesis nula H_0). La hipótesis alternativa (H_1) sería el hallazgo de diferencias en los valores entre las modalidades.

2.1.2 La utilización de la biofiltración sin acetato permitirá alcanzar una mejor corrección de la acidosis metabólica dada la posibilidad de individualizar la prescripción de la base administrada ya que carece de la misma el líquido de diálisis y el aporte es exclusivo mediante una solución isotónica de bicarbonato infundida postdilución. De verificarse la H_0 en la modalidad de AFB no se encontrará diferencias en el pH, bicarbonato, exceso de bases y la diferencia de iones fuertes o SID respecto a la modalidad de hemodiafiltración con bicarbonato.

2.1.3 Se compararán las mediciones de forma directa de los aniones que participan en el metabolismo intermedio y que constituyen parte fundamental en la etiología de la acidosis metabólica, con estimaciones de estos aniones habitualmente no medidos, como son el anión gap, anión gap corregido para albúmina y lactato o el hiato de iones fuertes o SIG.

2.2 OBJETIVOS DE LA TESIS:

Para verificar las anteriores hipótesis hemos diseñado el presente estudio prospectivo y cruzado en el que los pacientes reciben dos modalidades distintas de hemodiafiltración, con los siguientes objetivos:

Se establece como objetivo primario del estudio conocer las variaciones analíticas de los principales aniones orgánicos implicados en el metabolismo intermedio y como se ajustan las concentraciones determinadas a los niveles

fisiológicos de estos aniones tras la administración de dos técnicas de hemodiafiltración: hemodiafiltración con bicarbonato y baja concentración de acetato y biofiltración sin acetato.

Como objetivos secundarios, nuestro estudio se centrará en diversos aspectos:

Examinaremos la contribución de los distintos aniones orgánicos (lactato, piruvato, acetato, citrato, acetoacetato y betahidroxibutirato) e inorgánicos (sulfato) determinados en la etiología de la acidosis metabólica de los pacientes sometidos a hemodiafiltración.

Valoraremos el estado en el equilibrio ácido-base en pacientes estables en programa de hemodiafiltración que hemos mantenido durante el periodo de 30 días en cada una de las modalidades analizadas. Para describir la situación ácido-base utilizaremos determinaciones correspondientes a las tres aproximaciones más difundidas y que permiten su interpretación, como son la aproximación clásica centrada en el bicarbonato, la aproximación del exceso de bases y la aproximación físico-química de Stewart-Fencl.

Analizaremos los distintos iones que participan, de acuerdo con la aproximación físico-química y la ley de electroneutralidad, en la generación de la diferencia iónica fuerte y como variable determinante de la disociación del agua.

Evaluaremos el perfil metabólico y nutricional de los pacientes estudiados mediante la albúmina, tasa de catabolismo proteico normalizado para el peso corporal (PCRn), la generación de urea y su relación con el sulfato inorgánico plasmático y la generación de hidrogeniones destacando el papel detrimental de la acidosis urémica sobre el perfil proteico.

Describiremos los parámetros de eficacia dialítica: el porcentaje de reducción de urea (PRU), Kt/V , Kt/V de Daugirdas de segunda generación, Kt/V corregido para el rebote, EKR de Casino y López y la contribución de la dosis de diálisis como marcador de diálisis adecuada relacionándose con la situación metabólica y nutricional del paciente.

3.PACIENTES Y METODOS:

3.1 PACIENTES:

3.1.1 PACIENTES Y ETIOLOGÍAS:

Se han estudiado un total de veintidós pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5D clínicamente estables en programa de hemodiálisis periódica desde hacía más de seis meses. En el momento de la inclusión en el tratamiento, la edad media era de 69.20 ± 14.28 años con una distribución por sexo de 68.2% hombres y 32.8% mujeres (quince hombres y siete mujeres). Llevaban una media de 52.9 ± 32.4 meses en diálisis. (Tabla 1)

Los pacientes tomaban una variedad de medicaciones que iba desde antihipertensivos de los diferentes grupos, antiagregantes, protectores gástricos, ferroterapia, factores eritropoyéticos, vitaminas hidrosolubles... de los cuales detallamos en la tabla 1 los diferentes quelantes cálcicos y no cálcicos en relación con el aporte de bases o Cl^- que suponen. Los tratamientos se mantuvieron sin cambios durante los dos meses de realización del estudio.

La etiología del fracaso renal era diversa tal como describimos en la tabla 1. Destaca la presencia de nefroangiosclerosis en el 27% de los casos, enfermedades glomerulares en el 18% y nefropatía diabética, poliquistosis y no filiada en el 14%. Dos de los pacientes presentaban como nefropatía subyacente la afectación intersticial y uno la amiloidosis secundaria.

3.1.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO:

Se incluyeron a pacientes en programa de hemodiálisis desde hacía más de seis meses con una edad superior a los dieciocho años, que se mantuvieran estables sin enfermedad intercurrente severa en el último mes y que presentaran una esperanza de vida superior al tiempo previsto de realización del estudio. La diuresis residual de los pacientes incluidos era menor de 200 ml/día. Como condición previa a su inclusión debían seguir una pauta de hemodiálisis de tres veces por semana con una duración de la sesión igual o superior a cuatro horas y permanecer en un régimen estable de coagulación con un hematocrito superior al 30%.

Se establecieron como criterios de exclusión la enfermedad inflamatoria o infecciosa sistémica en fase activa, la enfermedad neoplásica no curada y los pacientes con tratamiento inmunosupresor en el momento del estudio.

Se permitió la inclusión de pacientes tanto portadores de fístula arteriovenosa nativa, de fístula protésica como de catéter tunelizado de hemodiálisis. El 59% presentaban FAVi y el 41% catéter venoso central tunelizado. (Tabla 2)

3.1.3. REPRESENTATIVIDAD DE LA MUESTRA:

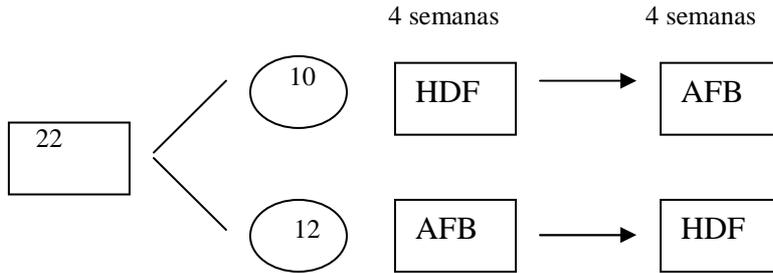
Los pacientes incluidos en el estudio presentaban las enfermedades renales de base mayoritarias subyacentes a los pacientes en programa de hemodiálisis periódica, de forma que la muestra exhibía internamente un grado de diversidad similar al de la población. De esta forma puede considerarse la muestra como altamente representativa y garantiza la firmeza de las conclusiones obtenidas.

3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se trata de un estudio experimental aleatorizado y cruzado que se realizó con las siguientes características:

Se programaron doce sesiones de hemodiafiltración con un líquido de diálisis de bicarbonato y baja concentración de acetato (HDF) y doce sesiones de biofiltración sin acetato (AFB) a veintidós pacientes en programa de hemodiálisis periódica. La duración del estudio de campo fue de ocho semanas.

El orden de las sesiones siguió un diseño cruzado según el cual los pacientes se incluyeron por números aleatorios simples en una u otra técnica de forma inicial y tras completar las doce primeras sesiones se transfirieron a la técnica restante. De esta forma los pacientes permanecían durante un periodo de cuatro semanas en la técnica analizada hasta la extracción de la analítica en la sesión intermedia de la cuarta semana de cada modalidad. Este periodo de lavado se consideró suficiente para corregir las influencias de la modalidad de diálisis previa.



El periodo de intervención del estudio estuvo comprendido entre el ocho de abril del 2009 y el cuatro de junio del 2009. Las sesiones se efectuaron en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital General de Castellón.

Todos los pacientes fueron informados del objetivo, diseño y metódica del estudio, así como de la posibilidad de retirarse del mismo en cualquier momento. Se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente previamente a su inclusión en el estudio.

Las modalidades de hemodiafiltración a las que se sometieron los pacientes fueron la técnica de hemodiafiltración con volumen de perfusión procedente de bolsas de líquido específicas para perfusión y una técnica de biofiltración sin acetato que además adapta una modulación del perfil de K^+ denominada AFB-K que es un sistema biocompatible con ausencia de tampón en el líquido de diálisis y con perfusión de solución de bicarbonato sódica 1/6 M.

El monitor utilizado para las técnicas fue Hospal Integra Diaclear® de tres bombas que permite controlar los flujos de infusión, sangre y de ultrafiltración, monitorización volumétrica de la ultrafiltración y equipado con filtros capaces de realizar los tratamientos de hemodiafiltración con bajo volumen de perfusión y biofiltración.

Para la técnica HDF se utilizó un concentrado ácido para hemodiálisis con bicarbonato (SoftPac Gambro®) que se diluye en proporción 1/35 para constituir una solución con una concentración de Bicarbonato 34 mmol/l y acetato 3 mmol/l junto a un cartucho de bicarbonato en polvo (Bicart®). Para la reposición en la

hemodiafiltración se utilizaron bolsas de solución estéril apirógena (Clearflex Fórmula D6 de Bieffe Medical®) que contiene bicarbonato 40 mmol/l.

Para la técnica AFB, se utilizaron bolsas de 5500 ml de concentrado para AFB-K (Safebag KV95G®) que se diluye 1:35, con dos compartimentos conteniendo el potasio en solo uno de ellos. El compartimento AF de 3600 ml que contiene Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Mg²⁺ y glucosa y un compartimento B de 1900 ml que contiene las mismas concentraciones con la excepción de K⁺ y Cl⁻. El líquido de sustitución fue aportado mediante bolsas para la perfusión en AFB-K (Hospasol) que contiene 166 mEq/l de bicarbonato sódico.

COMPOSICIÓN DEL LÍQUIDO DE DIÁLISIS:				
	HDF	AFB Compartimento.		
		A	B	
Na ⁺ (mmol/l)	140	139	139	
K ⁺ (mEq/l)	1.5	0	7.4	
Ca ²⁺ (mmol/l)	1.5	1.5	1.5	
Mg ²⁺ (mmol/l)	0.37	0.37	0.37	
Cl ⁻ (mmol/l)	108.3	140.9	148.3	
Bicarbonato (mmol/l)	34	0	0	
Acetato (mmol/l)	3	0	0	
Glucosa (g/l)	1			

COMPOSICIÓN DE LA SOLUCIÓN DE REPOSICIÓN:		
	HDF	AFB
Na ⁺ (mmol/l)	140	166
Cl ⁻ (mmol/l)	100	0
Bicarbonato (mmol/l)	40	166

En la técnica de HDF con bolsas se reinfundió un volumen de nueve litros a los pacientes que tenían programadas una duración de las sesiones de hemodiálisis de 240 y 270 minutos, mientras que a los pacientes que se dializaban 300 minutos se

les administró 12 litros de reinfusión. En la técnica de AFB-K se utilizó un ritmo de perfusión postfiltro de 2.2 litros de solución por hora. El flujo del líquido de diálisis fue de 700 ml/min en la HDF y de 500 ml/min en la AFB-K. Durante el tiempo del estudio, el tipo de solución de hemodiálisis empleada, los flujos de líquido de diálisis y de perfusión fueron los mismos durante todas las sesiones que se efectuaron en la misma técnica.

El dializador utilizado fue el habitual de cada paciente y se mantuvo durante todas las sesiones del estudio. Se emplearon polisulfonas clásicas de alta permeabilidad (HF80 y F60 Fresenius Medical Care® AG, Bad Homburg, Germany), poliarietersulfona de alta permeabilidad (Arylane H9 Hospal®) y dializadores de poliacrilonitrilo (Nephral ST Hospal®). (Tabla 3)

3.3. REALIZACION DEL ESTUDIO:

Durante el estudio se intentó mantener constantes las tasas de flujo sanguíneo del acceso en cada paciente con el cambio de modalidad. Solo se modificaron ante la aparición de problemas de ascenso de la presión venosa o descenso de la presión arterial negativa que precisaron modificaciones temporales del flujo. De esta forma la media del flujo sanguíneo obtenido en la AFB fue de 343.2 ± 31.9 ml/min y la del flujo sanguíneo en HDF fue de 354.5 ± 37.5 ml/min (NS).

Los acceso vasculares fueron en seis pacientes fistulas arteriovenosas radiocefálicas, en siete pacientes humerocefálicas y en nueve pacientes catéteres tunelizados.

No se modificó la duración de las sesiones de hemodiálisis durante el estudio, que en todos los casos fue igual o superior a 240 minutos con una media de 257.7 ± 20.0 minutos.

Se recogió el peso seco de los pacientes que fue de 72.4 ± 8.4 Kg y la ultrafiltración programada en cada sesión de acuerdo con su ganancia interdialisis.

Los episodios de hipotensión fueron remontados con solución de suero salino fisiológico evitando la utilización de otros cristaloides y de los diferentes coloides que pudieran llevar alcalinizantes.

3.4.PROTOCOLO DE ANALITICAS:

La obtención de muestras para el estudio se realizó en la sesión intermedia de la cuarta semana de cada modalidad.

Se cebaron las líneas arteriales, venosas y el dializador con suero fisiológico y posteriormente se conectaron las líneas al acceso vascular.

Las determinaciones se realizaron al comienzo de la hemodiálisis, a las dos horas, al finalizar la sesión y treinta minutos después de finalizada la sesión. Las extracciones analíticas se efectuaron siempre a partir de sangre de la rama arterial del paciente. Para la extracción de la muestra al finalizar la diálisis se enlenteció la bomba a 50 ml/min durante un minuto, para que desapareciera la recirculación del acceso según los protocolos habituales de enfermería de la unidad de hemodiálisis.

- Se recogieron muestras sanguíneas de 2ml en jeringas de gasometría para la determinación de pH, pCO₂, HCO₃⁻, exceso de bases, Ca²⁺ y lactato en un analizador de gases sanguíneos Gem Premier 3000 de Instrumentation Laboratory. Las determinaciones se realizaron en los diez minutos siguientes a su recogida.

- Se extrajeron muestras de sangre en tubos BD Vacutainer FX® con inhibidores de la glucólisis 5 mg de fluoruro sódico y 4 mg de oxalato potásico para la determinación de los niveles de acetato, piruvato, citrato, acetoacetato y betahidroxibutirato mediante método enzimático ligado a NAD⁺/NADH. También se determinaron en estos tubos los niveles de sulfato. Se realizó una rápida separación del suero de los hematíes y de las proteínas a través de la centrifugación durante 20 minutos a 2000 rpm. Posteriormente el suero sobrenadante se extrajo y se decantó mediante pipeta en el tubo Eppendorf para el inmediato análisis en el

espectrofotómetro de las longitudes de onda correspondientes a los productos obtenidos del método enzimático ligado a NAD^+/NADH .

- También se extrajeron muestras en sistema Vacutainer SST® para la determinación de las concentraciones plasmáticas de urea, creatinina, glucosa, sodio, potasio, fósforo, magnesio, proteínas totales, albúmina, ácido úrico, proteína C reactiva y hemograma en tubos BD Vacutainer SST® que contienen un activador de la coagulación y un gel polímero para la separación del suero al comienzo de hemodiálisis, al finalizar la sesión y 30 minutos después.
- Se realizó una extracción analítica antes de comenzar la tercera sesión de la última semana de cada modalidad de hemodiálisis en la que se determinó urea, creatinina y albúmina para los cálculos de eficacia dialítica.

Las determinaciones realizadas en el gasómetro se realizaron en la propia Unidad de hemodiálisis. El resto de determinaciones se realizaron remitiendo las muestras al laboratorio de análisis clínicos del Hospital General de Castellón, donde se usaron técnicas estándar de laboratorio y un analizador automático Olympus AV-640.

3.5.MÉTODOS ESPECÍFICOS PARA LA MEDICIÓN DE LOS DISTINTOS ANIONES:

3.5.1.PIRUVATO:

La medida se realizó por método fotométrico enzimático consistente en la medida cinética de la disminución de la absorbancia a 340 nm debida al consumo de nicotinamida deshidrogenasa (NADH) que se produce en la reacción de transformación del piruvato en lactato bajo la reacción de la lactato-deshidrogenasa (LDH) a pH básico.

Se utilizaron los siguientes reactivos, en los pasos detallados.

- Reactivo 1: 5 ml de buffer (Tris) en un vial de NADH

- Reactivo 2: Vial de LDH del equipo diluido 1/11.

Método automatizado:

- Adición de reactivo 1: 100 mcl.
- Adición de muestra: 100 mcl
- Incubación 300 s.
- Adición de reactivo 2: 5 mcl.

Medición cinética del cambio de absorbancia en 300 s.

Calibración a dos puntos con agua y calibrador de 0.12 mmol/l

Los reactivos utilizados son los constituyentes de un equipo comercial para la realización de análisis manual de piruvato, de la marca Instruchimie.

3.5.2.ACETATO:

Se realizó por método fotométrico enzimático consistente en la medida cinética de la disminución de la absorbancia a 340 nm debida al consumo de NADH que se produce en la reacción de transformación del acetato en acetyl-fosfato con producción de ADP y subsiguiente transformación de fosfoenolpiruvato en piruvato y de éste en lactato a pH básico 7.4.

- Reactivo 1: 20 ml de buffer TRIS/CLH (1 mol/l) pH 7.4 que además contiene MgCl (30 mM/l) y adicionado de NADH, ATP y fosfoenolpiruvato.

- Reactivo 2: Vial de acetatokinasa del equipo (15500UI/ml) más piruvatokinasa (1450 U/ml) y lactatodeshidrogenasa (1000UI/ml)

Método automatizado:

- Adición de reactivo 1: 100 mcl.
- Adición de reactivo 2: 20 mcl
- Incubación 300 s.
- Adición de muestra: 5 mcl.

Medición cinética del cambio de absorbancia en 20 s.

Calibración a dos puntos con agua y calibrador de 1 mmol/l

Los reactivos utilizados son los constituyentes de un equipo comercial para la realización de análisis manual de acetato, de la marca Megazyme.

3.5.3.CITRATO:

Se realizó por método fotométrico enzimático consistente en la medida cinética de la disminución de la absorbancia a 340 nm debida al consumo de NADH que se produce en la reacción de transformación del citrato en oxalacetato y piruvato y de éste en lactato a pH básico 7.4.

- Reactivo 1: buffer Good (10 mmol/l) pH 7.4 junto a lactato deshidrogenasa (500UI/l) malato deshidrogenasa (200 UI/l) y NADH (0.1 mmol/l).

- Reactivo 2: Vial de citrato liasa (300 UI/l)

Método automatizado:

- Adición de reactivo 1: 100 mcl.

- Adición de muestra: 70 mcl

- Incubación 120 s.

- Adición de reactivo 2: 20 mcl.

Medición cinética del cambio de absorbancia en 300 s.

Calibración a cinco puntos con calibradores de 20, 10, 5, 2.55 y 0 mmol/l

Los reactivos son constituyentes de un equipo comercial para la realización de análisis manual de acetato, de la marca BEN SRL.

3.5.4.βHIDROXIBUTIRATO:

Se realizó por un método fotométrico enzimático consistente en la medida cinética de la disminución de la absorbancia a 340 nm debida a la producción de NADH a partir de NAD que se produce en la reacción de transformación del betahidroxitirato en acetoacetato a pH básico > 7.5.

- Reactivo 1: 10 ml de buffer fosfato junto a una pastilla de NADH

- Reactivo 2: Vial de betahidroxitirato deshidrogenasa (50 ku/l)

Método automatizado:

- Adición de reactivo 1: 100 mcl.

- Adición de muestra: 100 mcl

- Incubación 300 s.

- Adición de reactivo 2: 5 mcl.

Medición cinética del cambio de absorbancia en 300 s.

Calibración a dos puntos con agua y calibrador de 1 mmol/l

El reactivo 2 es constituyente de un equipo comercial para la realización de análisis manual de betahidroxiacetato, de la marca BEN SRL.

El reactivo 1 es buffer fosfato y NADH genéricos.

3.5.5.ACETOACETATO:

Se realizó por un método fotométrico enzimático consistente en la medida cinética de la disminución de la absorbancia a 340 nm debida al consumo de NADH que se produce en la reacción de transformación del acetoacetato en betahidroxiacetato a pH neutro menor de 7.5.

- Reactivo 1: 10 ml de buffer fosfato junto a una pastilla de NADH

- Reactivo 2: Vial de betahidroxiacetato deshidrogenada (50 ku/l)

Método automatizado:

- Adición de reactivo 1: 100 mcl.

- Adición de muestra: 100 mcl

- Incubación 300 s.

- Adición de reactivo 2: 5 mcl.

Medición cinética del cambio de absorbancia en 300 s.

Calibración a dos puntos con agua y calibrador de 1 mmol/l

El reactivo 2 es constituyente de un equipo comercial para la realización de análisis manual de betahidroxiacetato, de la marca BEN SRL.

El reactivo 1 es buffer fosfato y NADH genéricos.

3.5.6.SULFATO:

Se realizó por un método fotométrico turbidimétrico consistente en la medida del aumento de la absorbancia a 600 nm debida a la producción de cloruro bórico.

- Reactivo 1: ácido clorhídrico 130 mmol/l

- Reactivo 2: 10g de cloruro bórico, 20 g de PEG6000, 5.2 mg de sulfato amónico en un litro de agua

Método automatizado:

- Adición de reactivo 1: 100 mcl.
- Adición de muestra: 25 mcl
- Incubación 25 s.
- Adición de reactivo 2: 50 mcl.
- Incubación 30 s.
- Lectura a 600 nm.
- Calibración a dos puntos con agua y calibrador de 0.8 mmol/l

Los reactivos han sido realizados con productos genéricos.

3.6.CÁLCULOS

- Se definió el cambio en la concentración de bicarbonato acontecido en la sesión de diálisis como Δ Bic:
 Δ Bic = Bicarbonato al final de la sesión – Bicarbonato al inicio.

- Se definió el rebote de bicarbonato:
Rebote Bic = Bicarbonato 30 min después de finalizar – Bicarbonato al final.

Con los resultados de las analíticas se calculó el anión gap (AG), anión gap corregido para la albúmina y fosfato (AGC), la diferencia de iones fuertes aparente (SIDa), la diferencia de iones fuertes efectiva (SIDe) y el ión gap fuerte (SIG).

- El anión gap (AG) fue calculado con la fórmula:
 $AG = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$.

- El anion gap corregido para albúmina y fosfato (AGC) fue calculado con la fórmula:

$$AGC = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-) - (0.2 \times [Albúmina] + 1.5 \times [Fosfato])$$

[Kellum 2005].

- El cálculo de la diferencia de iones fuertes aparente o SID medido o aparente (SIDa) se utilizó la fórmula:

$$SIDa = [(Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+}) - (Cl^- + Lactato)] \text{ [Stewart 1983].}$$

La concentración de Mg [Mg⁺] en mg/dl se convirtió a mEq/l multiplicando por 0.8228.

- La diferencia de iones fuertes efectiva (SIDE) se determinó a partir de la albúmina por la fórmula propuesta por Figge J:

$$SIDE = [(2.46 \times 10^{-8} \times pCO_2/10^{-pH}) + ([Albúmina] \text{ g/dl} \times (0.123 \times pH - 0.631)) + ([P_i \text{ tot}] \text{ mmol/l} \times (0.309 \times pH - 0.469))] \text{ [Figge 1998].}$$

La concentración de Pi [Pitot] en mg/dl se convirtió a mmol/l multiplicando por el factor 10/30.97

$$A \text{ pH } 7.4 [A \text{ tot}] = 2.8 [Albúmina \text{ g/dl}] + 0.6 [Pitot \text{ mg/dl}]$$

De esta última fórmula se calculó el componente ácido débil [A tot] y las cargas aniónicas de la albúmina (Album⁻) y del Fósforo (P⁻).

- El SIG hiato iónico fuerte fue calculado sustrayendo la diferencia iónica fuerte efectiva de la diferencia iónica fuerte aparente mediante:

$$SIG = SIDa - SIDE. \text{ [Stewart 1983].}$$

Se realizó un estudio de los componentes del SIG mediante su descomposición en el sumatorio de aniones orgánicos del metabolismo intermedio medidos (AO)

(acetato, piruvato, citrato, β -hidroxibutirato, acetoacetato), el urato, el anión inorgánico medido (sulfato) y resto de aniones no medidos (UA).

- Aniones orgánicos del metabolismo intermedio

$$AO = \text{Acetato} + \text{Piruvato} + \text{Citrato} + \beta\text{-hidroxibutirato} + \text{Acetoacetato}$$

- Aniones no medidos (UA)

$$UA = \text{SIG} - AO - \text{Urato} - \text{Sulfato}$$

- La carga de urato fue calculada a partir de la fórmula:

$$\text{Urato } (\mu\text{mol/l}) = \left[\frac{10^{\text{pH}-5.75}}{10^{\text{pH}-5.75} + 1} \right] \times (10 \times [\text{ácido úrico en mg/dl}] / 168) \text{ [Bergmann 1955].}$$

Tras determinar la urea, creatinina y albúmina predialisis en la segunda y tercera sesión de la semana y postdialisis en la segunda sesión se realizaron los cálculos de eficacia dialítica. Se utilizó el software Nefrosoft[®] para el cálculo de la dosis de hemodiálisis mediante las fórmulas de Kt/V de Daugirdas de segunda generación, Kt/V corregido para el rebote, porcentaje de reducción de urea (PRU), concentración promedio de urea (TAC), EKR de Casino y López y aclaramiento por tiempo KT.

También se calcularán parámetros de valoración del estado nutricional como la tasa de catabolismo proteico normalizada para el peso corporal (PCRn) y la generación de urea G.

Se calculó la generación de H⁺ (Gh) mediante su relación con el índice catabólico proteico (PCRn) según los estudios de Gotch y Sargent:

$$Gh = 0.77 \times \text{PCR}. \text{ [Gotch 1983]}$$

3.7. ANALISIS ESTADÍSTICOS:

Previamente a la realización del estudio se calculó el tamaño muestral para obtener una potencia estadística del 80% y un intervalo de confianza del 95%, por medio del software on line SISA Simple Interactive Statistical Analysis para datos pareados.

El tamaño muestral (n) es función de los siguientes factores: desviación típica poblacional (o su estimado a partir de la desviación típica muestral), Epsilon y el nivel de confianza.

Calculamos el tamaño muestral mediante la comparación de las dos medias de los valores de acetatemia para muestras pareadas. Estos valores se adoptaron considerando los obtenidos en otros estudios previamente realizados pertenecientes a la bibliografía [Coll 2007],[Harzallah 2008]. Se realizó una estimación de la desviación típica de la media de 0.04 según estos estudios previos [Coll 2007],[Harzallah 2008].

Se definió Epsilon que es la mínima diferencia entre las medias que se considera de importancia práctica como 0.03.

Datos:

Epsilon = 0.03

S = 0.04

Nivel de confianza 0.95

Resultado (sujetos necesarios) = 16

Se estimó una posible pérdida de pacientes del 30 % por lo que se añadieron 6 pacientes más.

Los pacientes eran controles de sí mismos.

Los datos obtenidos se analizaron por el programa de software SPSS version 11.5 (IL).

Se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar si las variables estudiadas se ajustaban a una distribución normal. Las variables cuantitativas se describieron como media \pm desviación estándar, mientras que las variables con desviación muy alta se describieron como mediana e intervalo de confianza del 95%.

Para las variables paramétricas con dos mediciones que presentaran distribución normal se utilizó el test T de student para datos apareados y en más de dos mediciones el test de ANOVA de medidas repetidas. Para las variables con dos mediciones que no presentaran distribución normal se utilizó el test no paramétrico de Wilcoxon para datos apareados y en más de dos mediciones el test de medidas repetidas.

Los cambios de los valores a final de la sesión respecto a los valores prediálisis y los cambios 30 minutos tras la finalización respecto al final de la sesión fueron evaluados usando el test t-student para datos apareados.

Se realizó el test de chi-cuadrado para la inferencia de proporciones.

Se valoró la presencia de relación entre determinadas variables cuantitativas mediante el análisis de regresión lineal y se valoró la calidad del ajuste mediante la expresión del coeficiente de correlación de Pearson.

Se consideró estadísticamente significativo una probabilidad de error α p menor a 0.05

3.8. CONSENTIMIENTO INFORMADO Y VIGILANCIA ETICA:

Los pacientes fueron informados sobre los propósitos del estudio, los beneficios esperados para ellos y para otros pacientes en hemodiálisis, los riesgos e inconvenientes que les podrían afectar y su derecho a rechazar o suspender su participación en cualquier momento del desarrollo del estudio sin ninguna repercusión para ellos. El consentimiento informado fue obtenido y el estudio fue aprobado por el Comité de Bioética Asistencial del Hospital General de Ca

Pacientes y métodos

Tabla 1: Características de la población al inicio del estudio.

Paciente Nº.	Sexo	Edad (años)	Nefropatía Subyacente	Comorbilidad			Miocardiopatía	Medicación	Tiempo en HD (meses)
				DM	DLP	HTA			
1	H	40	Glomerulonefritis C.	0	0	1	0	CC/S/CL	135
2	M	53	Glomerulonefritis C.	0	0	1	DILATADA	CC/CL	29
3	H	68	N.Diabética	1	0	1	0	CC	51
4	H	43	N. intersticial C.	0	1	1	HTA	CC	74
5	H	75	Nefroangiosclerosis	0	1	1	ISQUEMICA	CL	15
6	M	81	N. Intersticial C.	0	1	1	0	CC	62
7	H	54	Poliquistosis	0	1	1	HTA	CC	85
8	M	89	No filiada	1	0	1	0	CC	44
9	H	76	No filiada	0	1	1	0	CC/CL	14
10	H	83	Nefroangiosclerosis	0	1	1	ISQUEMICA	CC	170
11	M	54	N.Diabética	1	1	1	0	0	9
12	H	65	N.Diabética	1	1	1	ISQUEMICA	CC	46
13	H	83	Nefroangiosclerosis	1	1	1	ISQUEMICA	S	54
14	M	65	Poliquistosis	1	0	1	HTA	CC	13
15	M	83	Glom.membranosa.	0	0	1	ISQUEMICA	CC	70
16	H	49	Nefroangiosclerosis	1	1	1	0	CC/S	28
17	H	75	Glom. IgA	0	0	1	0	0	58
18	H	72	Nefroangiosclerosis	1	1	1	ISQUEMICA	CL	23
19	M	76	Poliquistosis	0	1	1	HTA	S	49
20	H	74	Amiloidosis	0	1	0	0	CC	68
21	H	85	No filiada	1	1	1	ISQUEMICA	0	45
22	H	71	Nefroangiosclerosis	1	1	1	HTA	0	21
Total	H68.2/M32.8%	69.2±14.3							52.9±32.4

Sexo: H: hombre. M: mujer. Comorbilidad: DM: diabetes mellitus. DLP dislipemia. HTA: hipertensión arterial. 0: ausencia. 1: presencia
Medicación: CC: carbonato cálcico. AC: acetato cálcico. S: clorhidrato de sevelamer. CL: carbonato de lantano

Pacientes y métodos

Tabla 2: características de la población estudiada.

Paciente N°	Peso seco (Kg)	Duración sesión (min)	Dializador	Acceso vascular	Secuencia modalidades A: AFB. B: HDF.	Volumen infusión (L)	Flujo sanguíneo (ml/min)	Ultrafiltración en la sesión que se realiza la analítica (ml)
1	68.5	270	HF80	FAVi radiocefálica D	B/A	9	450/450	500/900
2	71.5	270	AH9	CT yugular interna D	A/B	9	350/350	1600/2300
3	57	240	Nephral	CT yugular interna D	A/B	9	300/300	1100/1900
4	56	270	AH9	FAVi humerocefálica D	B/A	9	350/350	3300/2300
5	87.5	270	AH9	FAVi radiocefálica I	B/A	9	350/350	1800/1900
6	89.6	270	HF80	FAVi humerocefálica D	A/B	9	350/350	1600/1300
7	63	270	HF80	CT yugular interna D	A/B	9	350/350	2200/2300
8	53	240	F60S	CT yugular interna D	B/A	9	300/300	2300/1500
9	95	300	HF80	FAVi radiocefálica D	B/A	12	350/350	3800/3200
10	59	240	F60S	FAVi radiocefálica I	A/B	9	400/400	2500/500
11	72	240	AH9	FAVi humerocefálica I	A/B	9	300/350	1500/1500
12	76	300	AH9	CT yugular interna I	B/A	12	350/350	1600/1300
13	77	270	AH9	CT yugular interna D	B/A	9	300/300	1900/3300
14	54.5	240	HF80	FAVi humerocefálica D	A/B	9	350/350	1700/2700
15	71	270	HF80	FAVi humerocefálica I	B/A	9	400/400	1900/1300
16	104.5	240	HF80	FAVi radiocefálica I	B/A	9	400/400	3600/2200
17	121	270	HF80	CT yugular interna D	A/B	9	350/350	3700/5100
18	52.5	240	F60S	CT yugular interna D	B/A	9	350/350	900/900
19	51.5	240	F60S	FAVi humerocefálica D	A/B	9	350/350	1300/1500
20	69	240	F60S	FAVi humerocefálica I	B/A	9	350/350	2000/1900
21	59.5	240	AH9	CT yugular interna D	A/B	9	350/350	700/900
22	84.7	240	AH9	FAVi radiocefálica I	B/A	9	300/300	1600/1400
Total	72.4±8.4	257±20		CT: catéter tunelizado.			343.2±31/354.5±37.5	2236±1174 /1818±799

Pacientes y métodos

Tabla 3: tipos de dializadores.

Dializador - Modelo - Fabricante	Porcentaje de pacientes	Material	Superficie (m ²)	Esterilización	CUF (ml/h/mmHg)	Aclaramiento teórico			KoA (QB 300 ml/min)
						Urea	Creatinina	Fosfato	
HF80 Fresenius	36.4%	Polisulfona	1.89	Vapor	55	248	225	220	805
Arylane H9 Hospal	36.4%	Polietersulfona	2.0	Gamma	98	189			809
F60S Fresenius	13,6%	Polisulfona	1.3	Vapor	40	242	172	170	727
Nephral ST 400 Hospal	4.5%	Poliacrilonitrilo	1.7	Gamma	50	189			809

4. RESULTADOS.

Los pacientes incluidos en la muestra estudiada toleraron las sesiones de diálisis durante la realización del estudio satisfactoriamente, de forma que se pudieron realizar las pautas y analíticas programadas sin complicaciones relevantes. Se obtuvieron los siguientes resultados que analizamos comparando la media \pm desviación estándar obtenida a mitad y al final de la sesión de diálisis respecto a la inicial y la obtenida treinta minutos tras finalizar la sesión comparada con la obtenida al final. A continuación detallamos dichos resultados de acuerdo con los objetivos:

4.1.EFECTO DE LA DIALISIS SOBRE LOS GASES SANGUINEOS:

- Durante las sesiones realizadas en la modalidad de hemodiafiltración el pH aumentó desde valores de $7,39 \pm 0,06$ hasta $7,44 \pm 0,07$ a las 2 horas ($p < 0.001$) y llegó a $7,47 \pm 0,07$ al finalizar la sesión ($p < 0.001$) ambos valores con diferencias significativas respecto al basal. El pH media hora después de finalizar la sesión se mantuvo sin diferencias respecto al final, permaneciendo en valores de $7,47 \pm 0,05$ (NS). El aumento del pH durante la sesión estuvo en relación con un aumento del bicarbonato plasmático que prediálisis fue de $24,7 \pm 3,3$ y que se elevó a las dos horas a $28,5 \pm 1,9$ ($p < 0.001$) y al finalizar la sesión, momento en el que era de $29,6 \pm 1,7$ mmol/l ($p < 0.001$). El cambio en la concentración de bicarbonato durante la diálisis Δ Bic fue de $4,9 \pm 3,1$ mmol/l. Treinta minutos después de la sesión el bicarbonato permanecía en unos niveles similares $29,1 \pm 2,5$ mmol/l, lo cual supuso un rebote de bicarbonato despreciable $- 0,49 \pm 2,15$ mmol/l. (Figura 4)
- Durante las sesiones realizadas con biofiltración sin acetato, el pH aumentó desde valores de $7,38 \pm 0,06$ hasta $7,44 \pm 0,06$ a las 2 horas ($p < 0.001$) y a $7,48 \pm 0,06$ ($p < 0.001$) al finalizar la sesión, posteriormente disminuyó a los treinta minutos de finalizar a $7,46 \pm 0,01$ ($p < 0.05$). En esta técnica aumentó de forma similar el bicarbonato plasmático que prediálisis fue de $24,6 \pm 3,2$ y que se elevó a las dos horas a $28,5 \pm 3,5$ ($p < 0.001$) y al

finalizar la sesión, momento en el que su valor era de $30,0 \pm 3,7$ mmol/l ($p < 0.001$). El Δ Bic fue $5,3 \pm 3,7$ mmol/l. Treinta minutos después de la sesión el bicarbonato permanecía en unos niveles similares $29,4 \pm 3,4$ mmol/l por lo que no existió rebote de bicarbonato $- 0,57 \pm 2,13$ mmol/l. (Figura 5)

- No existieron diferencias significativas entre el pH, los valores de bicarbonato plasmático en cada uno de los distintos momentos de la sesión de hemodiálisis analizados entre los dos grupos. Ningún paciente estuvo por debajo de valores críticos pH 7.3 y solo un paciente estuvo por debajo de 20 mEq/l de bicarbonato plasmático en cada una de las dos modalidades. Tampoco existieron diferencias en el cambio de la concentración de bicarbonato intradiálisis Δ Bic entre la biofiltración con acetato y la AFB. El rebote de bicarbonato fue inexistente en ambos grupos. La pCO₂ permaneció estable durante toda la sesión no apreciándose diferencias a lo largo de las sesiones y sin diferencias intermodalidad. (Figura 6)

4.2.EFECTOS DE LA DIÁLISIS SOBRE EL EXCESO DE BASES:

- En la hemodiálisis con acetato se determinó un defecto de bases prediálisis que durante la misma se corrigió objetivando valores de exceso de bases de $5,81 \pm 1,79$ mmol/l al final de la sesión. De la misma manera los valores de exceso de bases negativos del inicio de la biofiltración sin acetato se corrigieron hasta valores de $5,96 \pm 3,26$ mmol/l postdiálisis. El exceso de bases no se modificó en el análisis treinta minutos después de la diálisis y no existieron diferencias en el análisis comparativo de las dos modalidades. (Figura 7)

4.3.EFECTOS DE LA DIÁLISIS SOBRE LOS OTROS ANIONES:

4.3.1ACETATO:

- Los niveles séricos de acetato prediálisis en el grupo de HDF fueron de $0,078 \pm 0,062$ mmol/l y fueron aumentando hasta valores de $0,155 \pm 0,119$ a mitad de la sesión ($p < 0,05$) y al final de la sesión permanecieron elevados $0,156 \pm 0,128$ ($p < 0,05$). Treinta minutos tras finalizar la sesión de HDF los valores de acetato disminuyeron a valores de $0,089 \pm 0,050$ ($p < 0,05$). En la técnica de AFB los valores basales de acetato fueron de $0,044 \pm 0,034$ similares a los obtenidos en HDF (NS). Estos valores permanecieron estables durante toda la sesión con valores a mitad de la misma de $0,057 \pm 0,030$ y al final de $0,055 \pm 0,028$. Tras media hora postdialisis también permanecieron estables los niveles con valores de $0,053 \pm 0,034$ mmol/l. Todos los valores en los distintos momentos tras comenzar la sesión de AFB fueron inferiores a los obtenidos en los pacientes tratados con líquido de diálisis convencional de manera estadísticamente significativa a las dos horas ($p < 0,005$), al final ($p < 0,005$) y treinta minutos tras finalizar ($p < 0,05$).

Ambas modalidades no presentaron diferencias prediálisis en el porcentaje de pacientes en niveles de acetato por encima del fisiológico, superiores a $0,01$ mmol/l (27.2% en HDF vs 9.5% en AFB). Sin embargo en el análisis al finalizar la sesión de diálisis aparecen las diferencias. El 68.1 % de los pacientes tratados con HDF se encontraba por encima de los valores fisiológicos mientras que en AFB era solo el 4.5% y lo mismo sucedía a los 30 minutos postdiálisis, el 40.9% se encontraba por encima en HDF mientras que en AFB era el 9,1%. Al comparar las proporciones en estos dos momentos por la prueba de Ji cuadrado se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,005$) y ($p < 0,05$). (Figura 8)

4.3.2.LACTATO:

- En la hemodiafiltración con líquido de diálisis que presentaba acetato se determinó un lactato sérico inicial de 1.89 ± 0.65 mmol/l que descendió de manera significativa ($p < 0.05$) en las primeras dos horas a valores de 1.42 ± 0.74 , a su vez también se encontraron valores descendidos al finalizar la sesión de diálisis 1.25 ± 0.47 mmol/l ($p < 0.005$) y sin modificaciones significativas treinta minutos después 1.40 ± 0.56 mmol/l ($p > 0.05$). En los pacientes dializados sin acetato se objetivaron unas concentraciones basales de lactato $2,03 \pm 0,84$ mmol/l. Estos valores descendieron a lo largo de la diálisis a valores de $1,35 \pm 0,66$ y $1,29 \pm 0,51$ mmol/l ($p < 0,001$ y $0,005$) a mitad y final de la sesión, permaneciendo en $1,40 \pm 0,56$ ($p > 0.05$) treinta minutos después de finalizar la misma. Asimismo no se aprecian diferencias significativas en los niveles de lactato de las dos modalidades en ninguno de los tiempos analizados ($p > 0.05$). (Figura 9)

4.3.3.PIRUVATO:

- Las concentraciones de piruvato se mantuvieron sin cambios significativos respecto a los valores basales durante la sesión de hemodiálisis en las dos modalidades estudiadas y tampoco hubo diferencias entre las determinaciones al finalizar la sesión y treinta minutos después (Figura 10).

4.3.4.CITRATO:

- No encontramos cambios significativos, respecto al inicio $0,132 \pm 0,039$ mEq/l en las determinaciones a mitad y al finalizar la sesión de hemodiálisis con acetato en las que la concentración de este anión fue de $0,123 \pm 0,045$ mEq/l. Además media hora después de finalizar la sesión las concentraciones de citrato permanecían sin cambios $0.129 \pm 0,048$ (NS). El citrato cayó significativamente en la biofiltración sin acetato de $0,150 \pm 0,042$ mEq/l a $0,129 \pm 0,042$ a mitad y $0,132 \pm 0,039$ mEq/l al final de la sesión para volver a valores similares a los del inicio 30 minutos después $0.150 \pm 0,042$ mEq/l. En todos los tiempos analizados no se apreciaron diferencias entre las dos técnicas. (Figura 11)

4.3.5.ACETOACETATO:

- En ambas técnicas se produjo un aumento progresivo de los niveles de acetoacetato a lo largo de la sesión de hemodiálisis desde valores de $0,048 \pm 0,027$ mmol/l en HDF y $0,068 \pm 0,038$ mmol/l en AFB hasta valores de $0,129 \pm 0,096$ mmol/l y $0,111 \pm 0,060$ mmol/l respectivamente, sin diferencias entre las dos modalidades. Media hora después de finalizar las sesiones la concentración de acetoacetato permanecía sin cambios en ambas técnicas. (Figura 12)

4.3.6.BETAHIDROXIBUTIRATO:

- Este anión aumenta de forma muy significativa ($p < 0,005$) a lo largo de la sesión de HDF y de forma significativa en la de AFB ($p < 0,05$). Estos cambios más significativos en HDF se manifiestan al comparar las dos técnicas 30 minutos tras finalizar la sesión de hemodiálisis, donde la concentración de betahidroxibutirato es significativamente superior en biofiltración con pequeñas cantidades de acetato respecto a AFB. (Figura 13)

4.3.7.SULFATO:

- El sulfato sérico inicial fue de $1,646 \pm 1,101$ en la técnica de hemodiafiltración convencional y de $1,404 \pm 0,804$ en la AFB. Posteriormente descendió de forma significativa tanto en el análisis a mitad como al final de la sesión, sin presentar rebote significativo. En la comparación de las dos técnicas no se apreciaron diferencias. Tampoco hubo diferencias significativas en el porcentaje de reducción de sulfato. (Figura 14)

4.3.7.URATO:

- El urato sérico inicial no presentó diferencias entre ambas técnicas. Descendió de forma significativa a lo largo de la sesión, manteniéndose estable treinta minutos después de finalizar la sesión. En la comparación de las dos técnicas, no se apreciaron diferencias al final y treinta minutos después de finalizar la sesión, ni en el porcentaje de reducción de urato. (Figura 15)

4.4.EFECTOS DE LA DIÁLISIS SOBRE LOS IONES FUERTES:

- En la tabla 4 se exponen los cambios de los diferentes iones fuertes tras someterse el paciente a las sesiones de hemodiafiltración estudiadas. Ningún catión medido aumentó durante las sesiones de diálisis con y sin acetato. Las determinaciones de Na^+ y K^+ presentaron un descenso significativo entre los valores pre y post-HD, sin diferencias intermodalidad y ningún paciente presentó concentraciones de K^+ plasmático prediálisis superiores a 6 mEq/l. El Mg^{2+} que también descendió en HDF y en AFB presentó unos valores significativamente inferiores en AFB respecto HDF en los tiempos basal y 30 minutos después de finalizar la sesión. El Ca^{2+} sólo presentó un descenso significativo en AFB.
- Los valores de Cl^- presentaron un descenso significativo entre prediálisis y postdiálisis y posteriormente un rebote entre éste ultimo tiempo y treinta minutos después. En el análisis comparativo hemodiálisis con y sin presencia de acetato no se apreciaron variaciones en el Cl^- ente las dos técnicas en los diferentes tiempos estudiados.

4.5. EFECTOS DE LA DIÁLISIS SOBRE LOS ACIDOS DÉBILES:

- De acuerdo con el principio de electroneutralidad precisaremos cargas negativas que compensen la diferencia entre Na^+ y Cl^- en el plasma. Destacan las cargas negativas provenientes de la pCO_2 ya citada y la participación de los ácidos débiles. En la tabla 5 se expresan los valores calculados de estos ácidos débiles que son la carga aniónica de la albúmina y del fosfato. El albuminato presentó un aumento significativo durante la sesión de diálisis de $11,04 \pm 0,82$ a $12,56 \pm 1,48$ en HDF y de $11,11 \pm 0,70$ a $12,05 \pm 1,10$ en AFB y un ligero descenso a $11,97 \pm 1,31$ y $11,22 \pm 1,55$ mEq/l respectivamente treinta minutos después de la finalización. Por otro lado el fosfato presentó un descenso durante la sesión de $2,60 \pm 0,89$ y $2,76 \pm 0,81$ mEq/l a $1,21 \pm 0,36$ y $1,32 \pm 0,58$ en HDF y AFB respectivamente. En la determinación treinta minutos tras finalizar la sesión presentó un ligero aumento en HDF y se mantuvo estable en AFB. No hubo

diferencias al comparar las medias entre las dos modalidades en los distintos tiempos analizados.

- Si analizamos de forma conjunta la carga de ácidos débiles totales Atot que depende fundamentalmente de la suma del albuminato y fosfato no encontramos cambios significativos a lo largo de la sesión, con valores prediálisis de Atot 13.65 ± 1.27 y 13.88 ± 1.22 prediálisis y $13,77 \pm 1.70$ y $13,37 \pm 1,40$ mEq/l postdiálisis.

4.6.EFECTOS DE LA DIÁLISIS SOBRE LA DIFERENCIA IÓNICA:

- En la tabla 5 de valores calculados podemos apreciar un descenso de la diferencia iónica fuerte aparente o medida desde $46,2 \pm 1,8$ a $45,7 \pm 1,8$ mEq/l en HDF mientras que en AFB permanece estable. En ninguna de las dos modalidades se aprecian diferencias entre la determinación al finalizar y treinta minutos tras la sesión. Por el contrario el SIDe se eleva desde valores prediálisis de $38,3 \pm 3,0$ y $38,6 \pm 2,9$ a valores postdiálisis $43,4 \pm 1,7$ y $43,5 \pm 4,6$ en HDF y AFB respectivamente.
- Al calcular la brecha iónica fuerte o gap del SID o SIG encontramos unos valores basales en hemodiálisis con acetato de $7,90 \pm 2,71$ y sin acetato de $7,07 \pm 2,02$ que disminuyen durante la sesión a valores de $2,36 \pm 1,43$ y $1,86 \pm 2,26$ respectivamente y se mantiene sin cambios después de la sesión. En las figuras 16 a 19 observamos el gamblegrama con los iones que participan en la electroneutralidad sérica y el diagrama de sectores con los componentes del SIG y del AG tanto pre y postdiálisis en cada una de las dos modalidades estudiadas.
- A la par los valores del AG, el AG corregido por albúmina y fosfato presentaron descensos durante la sesión de hemodiálisis con y sin acetato. No encontramos diferencias entre los valores de los AG en ningún tiempo de la diálisis entre las dos modalidades. (Figura 20).
- Si descomponemos el SIG en la suma de los aniones orgánicos del metabolismo intermedio medidos (AO del SIG), el anión orgánico urato, el anión inorgánico determinado sulfato y el resto de aniones del SIG (UA^-) podemos observar que

los aniones orgánicos aumentan de $0,39 \pm 0,1$ a $0,77 \pm 0,36$ a lo largo de la sesión de HDF y de $0,40 \pm 0,17$ a $0,48 \pm 0,18$ a lo largo de la AFB, con diferencias significativas entre las dos modalidades al finalizar la sesión. Tanto el urato y el sulfato ya descritos como el resto de aniones no medidos del SIG se comportan igual que el SIG presentando un descenso significativo entre los valores pre y postdiálisis. (Figura 21)

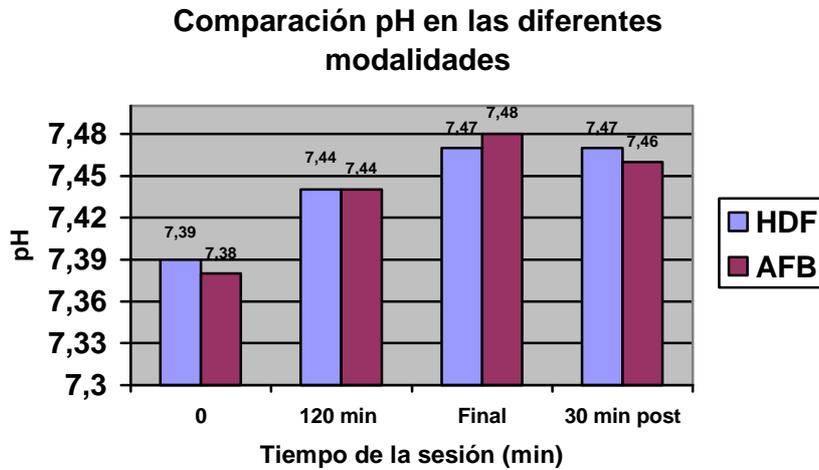
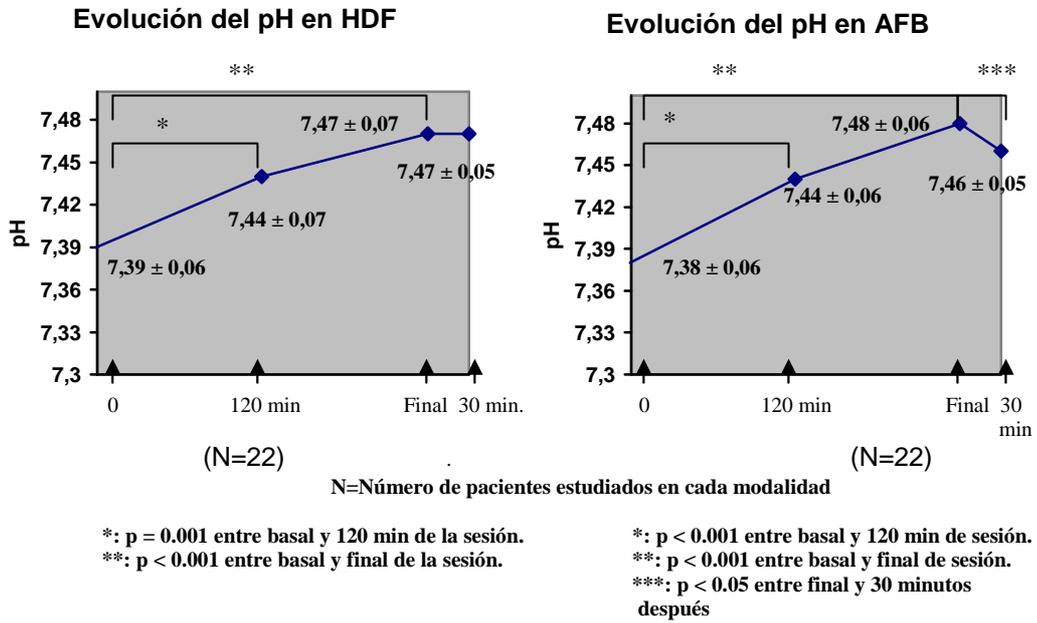
- No se encontró correlación entre el Δ EB y el Δ SIG. Se apreció una correlación entre el SIG y el anión GAP corregido por albúmina y fosfato en todos los tiempos estudiados y en ambas modalidades a diferencia del AG donde la asociación con el SIG fue inconstante. (Figura 22)

4.7.EFECTOS DE LA DIÁLISIS SOBRE LA CINÉTICA DE LA UREA:

- No hubo diferencias importantes en la depuración de pequeñas moléculas entre las dos modalidades evaluadas. (tabla 5). El porcentaje de reducción de la urea fue de $71,9 \pm 7,2$ en HDF y de $72,8 \pm 15,1$ en AFB. Se recogió el peso seco de los pacientes que fue de 72.4 ± 8.4 Kg y la ultrafiltración programada en cada sesión de acuerdo con su ganancia interdialisis que fue de 1818.2 ± 798.6 en AFB y 2236.4 ± 1173.7 ml en HDF que se corresponde con porcentaje de ultrafiltración respecto al peso de 2.5 ± 0.9 y 3.1 ± 1.4 % respectivamente. No existieron diferencias significativas entre ambas técnicas en la ultrafiltración ni en el porcentaje de ultrafiltración respecto al peso.
- En cuanto al cálculo de la dosis de diálisis mediante la fórmula de Kt/V de Daugirdas de segunda generación y el Kt/V corregido para el rebote de Daugirdas, se obtuvieron dosis superiores a 1,3 sin diferencias significativas entre las dos modalidades. Utilizando como marcador de la dosis de diálisis el KT se obtuvieron valores de $73,1 \pm 13,2$ l y $74,0 \pm 19,7$ l sin diferencias entre las modalidades. La concentración promediada en el tiempo de urea (TAC) como valoración de la toxicidad urémica y otras fórmulas de cuantificar la dosis de diálisis como el PRU semanal y el aclaramiento renal equivalente de urea (EKR) fueron similares en ambas modalidades.

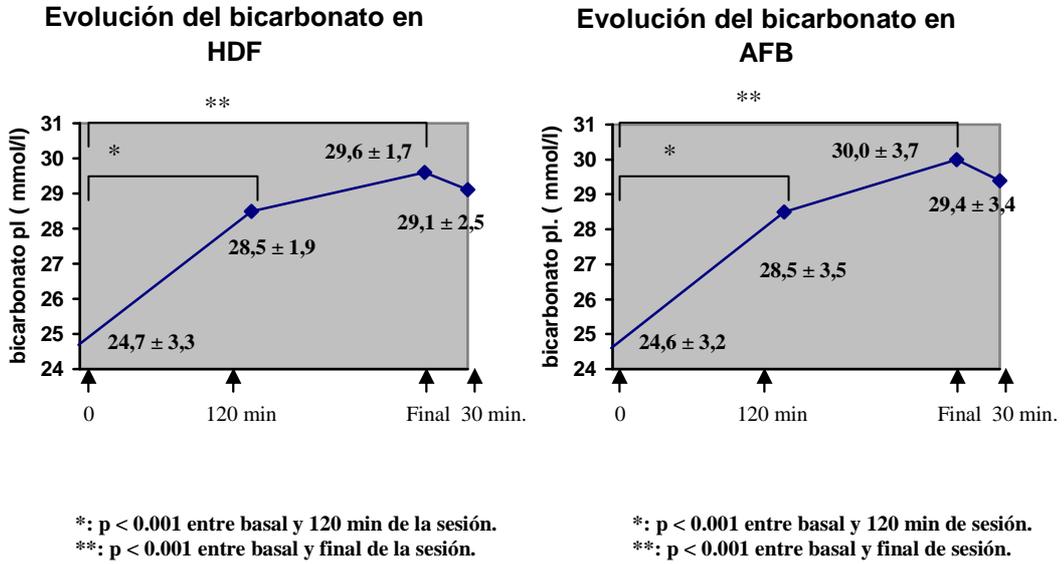
- La valoración del estado nutricional mediante la tasa de catabolismo proteico normalizado para el peso corporal (PCRn) y la generación de urea también fue similar en la comparación de la diálisis con y sin acetato. Se encontró una correlación significativa entre Δ sulfato durante la diálisis y la PCRn (r 0.78 $p < 0.01$ y r 0.54 $p < 0.05$ en HDF y AFB respectivamente). (Figura 23)
- La generación de hidrogeniones por día fue de $51,63 \pm 19,26$ mEq en los pacientes que se dializaban con acetato y de $48,93 \pm 12,48$ mEq en los pacientes que se dializaban sin acetato, sin diferencias entre las dos modalidades. Se encontró correlación entre Δ exceso de bases y la generación de H^+ en HDF, a diferencia de AFB donde no se encontró.

Figura 4: Evolución del pH durante las sesiones y comparación entre hemodiafiltración (HDF) y biofiltración sin acetato (AFB).

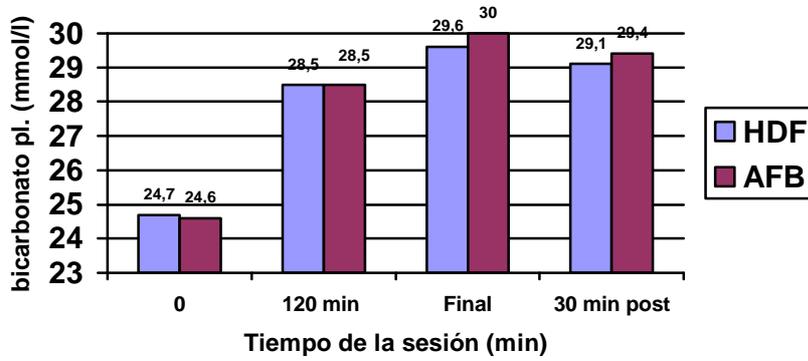


- No hay diferencias entre las dos modalidades en cada tiempo analizado

Figura 5: Evolución del bicarbonato plasmático durante las sesiones y comparación entre hemodiafiltración (HDF) y biofiltración sin acetato (AFB).

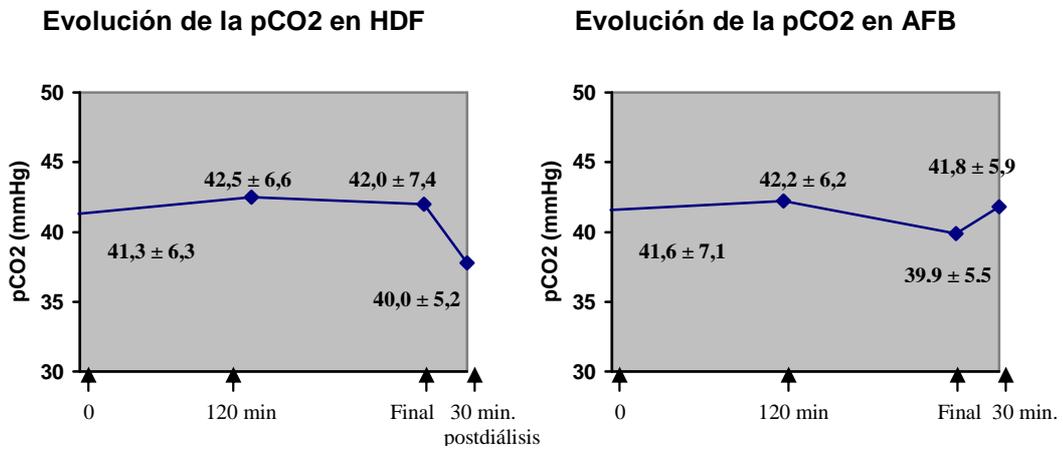


Comparación del bicarbonato en las dos modalidades



- No hay diferencias entre las dos modalidades en cada tiempo analizado

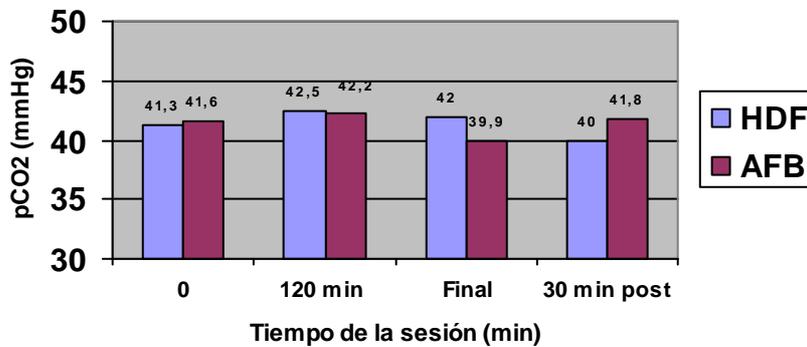
Figura 6: Evolución de la pCO₂ durante las sesiones y comparación entre las dos modalidades.



- No hay diferencias entre los distintos tiempos.

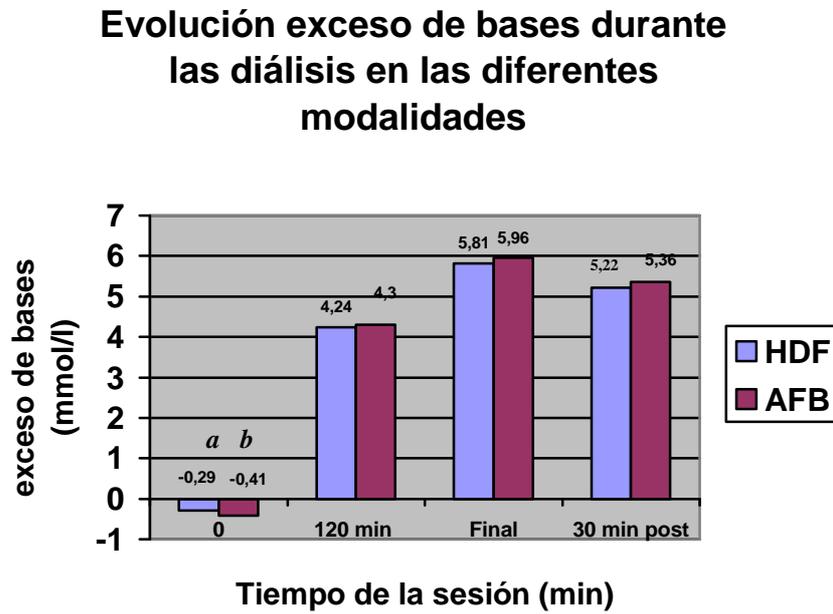
- No hay diferencias entre los distintos tiempos.

Comparación de la pCO₂ en las dos modalidades



- No hay diferencias entre las dos modalidades en cada tiempo analizado

Figura 7: Evolución del exceso de bases durante la diálisis y comparación de modalidades.

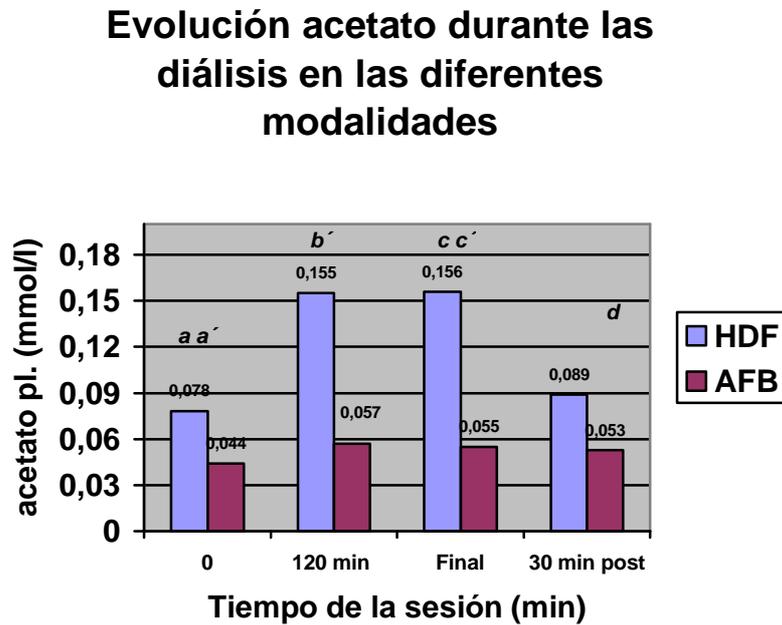


a : p < 0.001 tiempo 0 en HDF respecto a 120 min y final de la sesión.
b: p < 0.001 tiempo 0 en AFB respecto a 120 min y final de la sesión.

Comparación de grupos			
	HDF	AFB	
Exceso de bases:			
0 min:	- 0,29 ± 3,73	- 0,41 ± 3,36	NS
120 min:	4,24 ± 2,35	4,30 ± 3,84	NS
240 min:	5,81 ± 1,79	5,96 ± 3,26	NS
30 min post:	5,22 ± 2,18	5,36 ± 3,57	NS

NS: no significativo

Figura 8: Evolución del acetato durante la diálisis y comparación de modalidades.



a : $p < 0.05$ tiempo 0 en HDF respecto a 120 min de la sesión.

a' : $p < 0.05$ tiempo 0 en HDF respecto a final de la sesión.

b' : $p < 0.001$ tiempo a 120 min de la sesión en AFB respecto a HDF.

c : $p < 0.05$ tiempo al final de la sesión en HDF respecto a 30 minutos después.

c' : $p < 0.01$ tiempo al final de la sesión en AFB respecto a HDF.

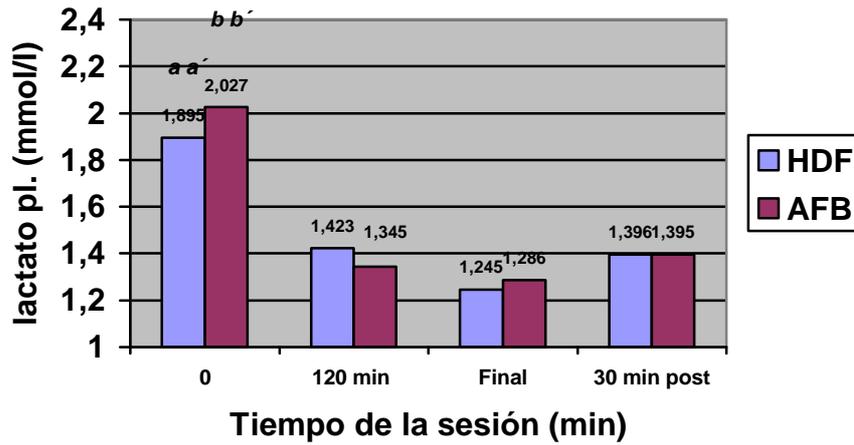
d : $p < 0.05$ tiempo 30 minutos después de la sesión en AFB respecto a HDF.

Comparación de grupos			
	HDF	AFB	
Acetato plasmático:			
0 min:	0,078 ± 0,062	0,044 ± 0,034	NS
120 min:	0,155 ± 0,119	0,057 ± 0,030	($p < 0,005$)
240 min:	0,156 ± 0,128	0,055 ± 0,028	($p < 0,005$)
30 min post:	0,089 ± 0,050	0,053 ± 0,034	($p < 0,05$)

NS: no significativo

Figura 9: Evolución del lactato durante la diálisis y comparación de modalidades.

Evolución lactato durante las diálisis en las diferentes modalidades

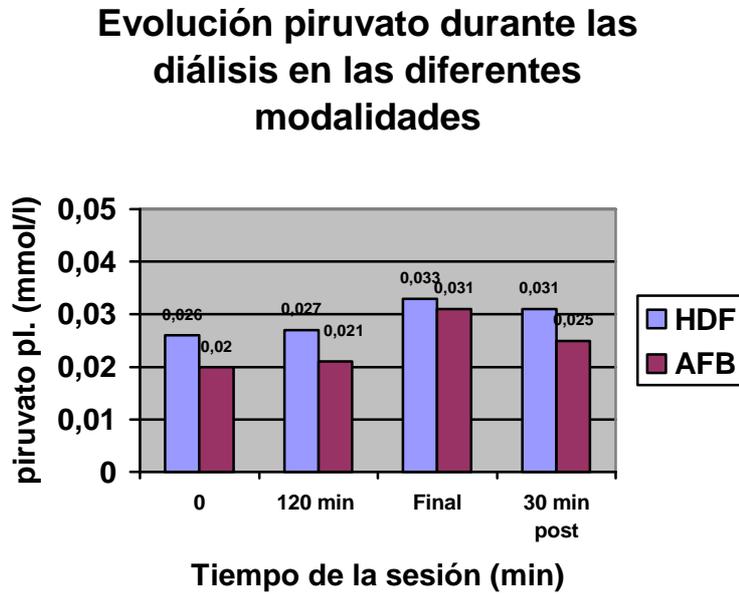


a : $p < 0.05$ tiempo 0 respecto HDF a 120 min de la sesión.
a' : $p < 0.005$ tiempo 0 respecto a HDF a final de la sesión.
b : $p < 0.001$ tiempo 0 respecto AFB a 120 min de la sesión.
b' : $p < 0.005$ tiempo 0 respecto AFB a final de la sesión

Comparación de grupos			
	HDF	AFB	
Lactato plasmático:			
0 min:	1,89 ± 0,65	2,03 ± 0,84	NS
120 min:	1,42 ± 0,74	1,35 ± 0,66	NS
240 min:	1,25 ± 0,47	1,29 ± 0,51	NS
30 min post:	1,40 ± 0,563	1,40 ± 0,56	NS

NS: no significativo

Figura 10: Evolución del piruvato durante la diálisis y comparación de modalidades.



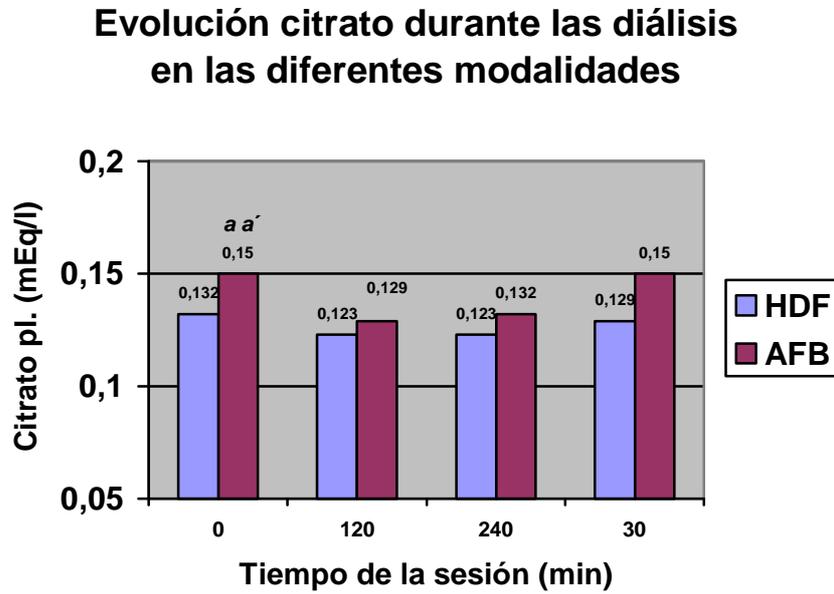
- No hay diferencias entre el tiempo 0 respecto a 120 min y final de la sesión de diálisis ni entre final de la sesión y treinta minutos después en ninguna de las dos técnicas.

- No hay diferencias entre las dos técnicas.

Comparación de grupos			
	HDF	AFB	
Piruvato plasmático:			
0 min:	0,026 ± 0,021	0,020 ± 0,011	NS
120 min:	0,027 ± 0,022	0,021 ± 0,018	NS
240 min:	0,033 ± 0,028	0,031 ± 0,021	NS
30 min post:	0,031 ± 0,024	0,025 ± 0,017	NS

NS: no significativo

Figura 11: Evolución del citrato durante la diálisis y comparación de modalidades.



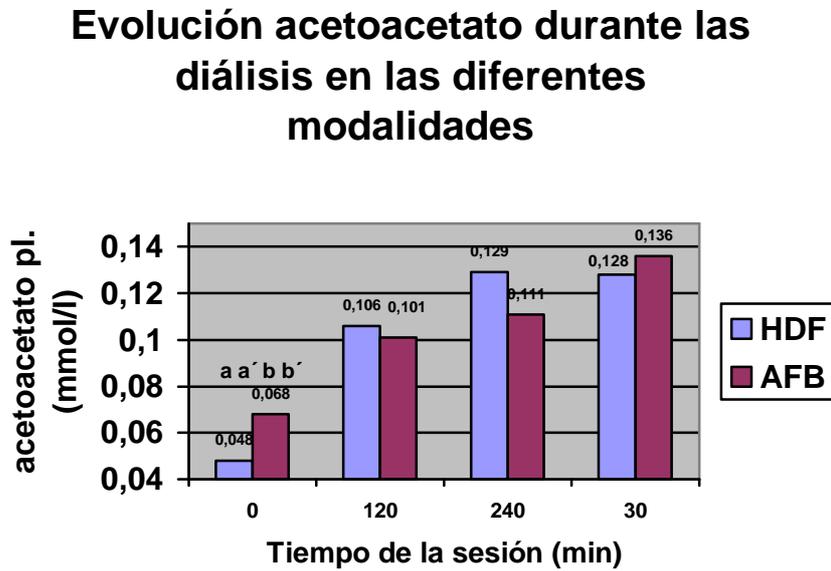
a : p < 0.05 tiempo 0 en AFB respecto a 120 min de la sesión.

a' : p < 0.05 tiempo 0 en AFB respecto a final de la sesión.

Comparación de grupos			
	HDF	AFB	
Citrato plasmático (mEq/l):			
0 min:	0,132 ± 0,039	0,150 ± 0,042	NS
120 min:	0,123 ± 0,045	0,129 ± 0,042	NS
240 min:	0,123 ± 0,045	0,132 ± 0,039	NS
30 min post:	0,129 ± 0,048	0,150 ± 0,042	NS

NS: no significativo

Figura 12: Evolución del acetoacetato durante la diálisis y comparación de modalidades.

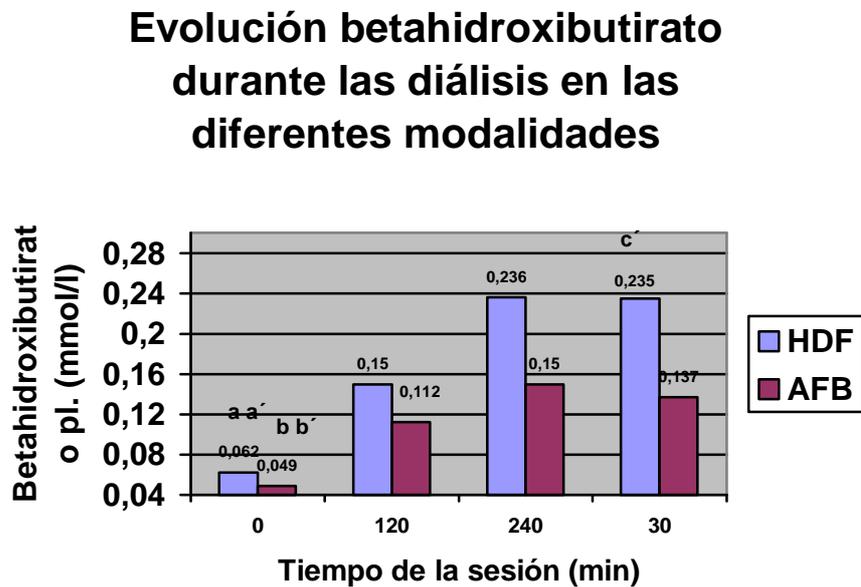


a : $p < 0.05$ tiempo 0 en HDF respecto a 120 min de la sesión.
a' : $p < 0.05$ tiempo 0 en HDF respecto a final de la sesión.
b : $p < 0.05$ tiempo 0 en AFB respecto a 120 min de la sesión.
b' : $p < 0.05$ tiempo 0 en AFB respecto a final de la sesión.

Comparación de grupos			
	HDF	AFB	
Acetoacetato plasmático:			
0 min:	0,048 ± 0,027	0,068 ± 0,038	NS
120 min:	0,106 ± 0,076	0,101 ± 0,055	NS
240 min:	0,129 ± 0,096	0,111 ± 0,060	NS
30 min post:	0,128 ± 0,088	0,136 ± 0,074	NS

NS: no significativo

Figura 13: Evolución del betahidroxibutirato durante la diálisis y comparación de modalidades.

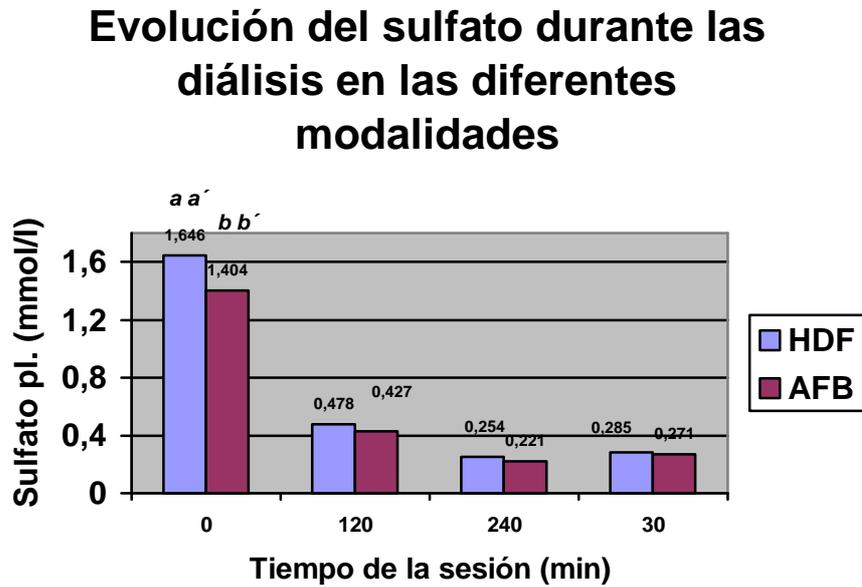


a : $p < 0.01$ tiempo 0 en HDF respecto a 120 min de la sesión.
a' : $p < 0.005$ tiempo 0 en HDF respecto a final de la sesión.
b : $p < 0.05$ tiempo 0 en AFB respecto a 120 min de la sesión.
b' : $p < 0.05$ tiempo 0 en AFB respecto a final de la sesión.
c' : $p < 0.05$ tiempo 30 minutos después de la sesión en AFB respecto a HDF.

Comparación de grupos			
	HDF	AFB	
Betahidroxibutirato plasmático:			
0 min:	0,062 ± 0,042	0,049 ± 0,033	NS
120 min:	0,150 ± 0,120	0,112 ± 0,077	NS
240 min:	0,236 ± 0,168	0,150 ± 0,103	NS
30 min post:	0,235 ± 0,125	0,137 ± 0,108	($p < 0,05$)

NS: no significativo

Figura 14: Evolución del sulfato durante la diálisis y comparación de modalidades.

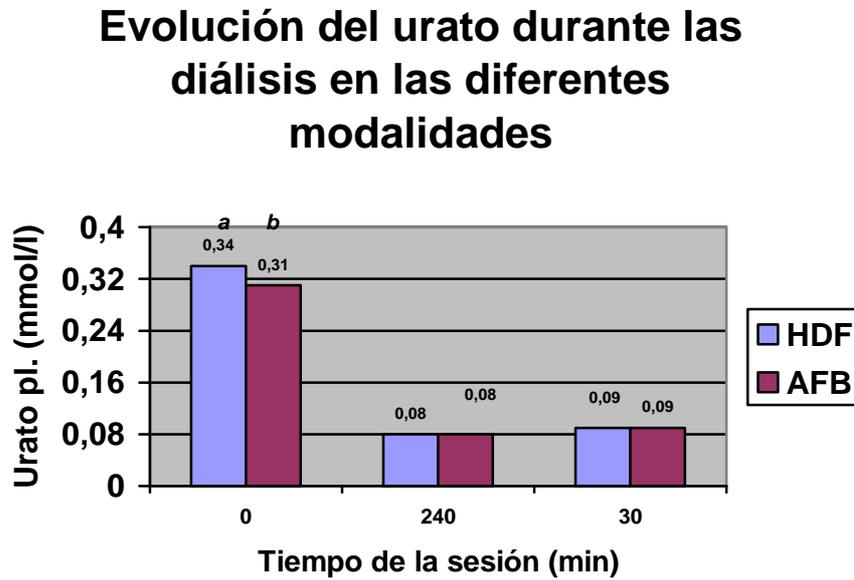


a : $p < 0.001$ tiempo 0 en HDF respecto a 120 min de la sesión.
a' : $p < 0.001$ tiempo 0 en HDF respecto a final de la sesión.
b : $p < 0.001$ tiempo 0 en AFB respecto a 120 min de la sesión.
b' : $p < 0.001$ tiempo 0 en AFB respecto a final de la sesión.

Comparación de grupos			
	HDF	AFB	
Sulfato plasmático:			
0 min:	1,646 ± 1,001	1,404 ± 0,804	NS
120 min:	0,478 ± 0,360	0,427 ± 0,169	NS
240 min:	0,254 ± 0,162	0,221 ± 0,125	NS
30 min post:	0,285 ± 0,181	0,271 ± 0,150	NS
PRS*	76,7 ± 18,4	76,1 ± 17,6	NS

*PRS: porcentaje de reducción de sulfato.

Figura 15: Evolución del urato durante la diálisis y comparación de modalidades.



a : $p < 0.001$ tiempo 0 en HDF respecto a final de la sesión.
b : $p < 0.001$ tiempo 0 en AFB respecto a final de la sesión.

Comparación de grupos			
	HDF	AFB	
Urato plasmático (mmol/l):			
0 min:	0.34 ± 0.08	0.31 ± 0.09	NS
240 min:	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.03	NS
30 min post:	0.09 ± 0.03	0.09 ± 0.03	NS
PRU*	$76,4 \pm 18,4$	$74,1 \pm 17,6$	NS

*PRU: porcentaje de reducción de urato.

Resultados

Tabla 4. Parámetros medidos pre, posthemodiafiltración y 30 minutos tras finalizar.

		Prediálisis		Postdiálisis		30 min. Post.
Sodio (Na ⁺) (mEq/l)	HDF	140,5 ± 2,0	<i>a</i>	138,5 ± 2,1		139,4 ± 2,9
	AFB	139,6 ± 3,0	<i>a</i>	138,0 ± 2,3		138,0 ± 2,9
Potasio(K ⁺) (mEq/l)	HDF	4,7 ± 0,7	<i>a</i>	3,2 ± 0,4		3,2 ± 0,6
	AFB	4,6 ± 0,6	<i>a</i>	3,2 ± 0,5	<i>b</i>	3,4 ± 0,5
Calcio (Ca ²⁺) (mEq/l)	HDF	2,18 ± 0,17		2,12 ± 0,11		2,14 ± 0,13 <i>c'</i>
	AFB	2,17 ± 0,20	<i>a</i>	2,10 ± 0,10		2,09 ± 0,10
Magnesio (Mg ²⁺) (mEq/l)	HDF	1,65 ± 0,28	<i>a c'</i>	1,21 ± 0,19		1,25 ± 0,24 <i>c'</i>
	AFB	1,55 ± 0,22	<i>a</i>	1,13 ± 0,15		1,12 ± 0,15
Cloruro (Cl ⁻) (mEq/l)	HDF	100,3 ± 2,3	<i>a</i>	97,6 ± 1,9	<i>b'</i>	98,5 ± 2,4
	AFB	99,7 ± 4,1	<i>a'</i>	97,3 ± 2,9	<i>b'</i>	98,3 ± 2,9
Albúmina (g/dl)	HDF	3,98 ± 0,31		4,18 ± 0,99		4,16 ± 0,45
	AFB	4,00 ± 0,22	<i>a</i>	4,17 ± 0,35	<i>b</i>	3,92 ± 0,53
Fosfato (Pi) (mg/dl)	HDF	4,45 ± 1,55	<i>a</i>	2,03 ± 0,62	<i>b</i>	2,42 ± 0,80
	AFB	4,73 ± 1,39	<i>a</i>	2,21 ± 0,97		2,48 ± 0,91

a p < 0,001 entre basal y final.

a' p < 0,05 entre basal y final.

b p < 0,001 entre final y 30 minutos post.

b': p < 0,05 entre final y 30 minutos post.

c: p < 0,001 entre las dos modalidades.

c': p < 0,05 entre las dos modalidades.

Resultados

Tabla 5. Parámetros calculados pre, posthemodiafiltración y 30 minutos tras finalizar.

		Prediálisis		Postdiálisis		30 min. Post.
Anión gap (AG):	HDF	20,2 ± 3,4	<i>a</i>	14,5 ± 2,2		15,0 ± 3,4
	AFB	19,9 ± 2,9	<i>a</i>	14,3 ± 3,0		13,7 ± 3,1
Anión gap corregido (AGC):	HDF	10,01 ± 2,80	<i>a</i>	4,77 ± 1,63		5,46 ± 2,81
	AFB	9,60 ± 2,26	<i>a</i>	4,92 ± 2,55		4,64 ± 3,15
Diferencia iónica fuerte aparente (SIDa):	HDF	46,2 ± 1,8	<i>a'</i>	45,7 ± 1,8		45,6 ± 3,0
	AFB	45,7 ± 2,4		45,3 ± 3,6		44,5 ± 3,6
Diferencia iónica fuerte efectiva (SIDE):	HDF	38,3 ± 3,0	<i>a</i>	43,4 ± 1,7	<i>b'</i>	42,0 ± 2,1
	AFB	38,6 ± 2,9	<i>a</i>	43,5 ± 4,6	<i>b'</i>	42,0 ± 3,3
Hiato aniónico fuerte (SIG):	HDF	7,90 ± 2,71	<i>a</i>	2,36 ± 1,43		3,65 ± 2,48
	AFB	7,07 ± 2,02	<i>a</i>	1,86 ± 2,26		2,44 ± 3,11
Albuminato ⁻ :	HDF	11,04 ± 0,82	<i>a</i>	12,56 ± 1,48	<i>b'</i>	11,97 ± 1,31
	AFB	11,11 ± 0,70	<i>a</i>	12,05 ± 1,10	<i>b'</i>	11,22 ± 1,55
Fosfato ⁻ :	HDF	2,60 ± 0,89	<i>a</i>	1,21 ± 0,36	<i>b</i>	1,44 ± 0,47
	AFB	2,76 ± 0,81	<i>a</i>	1,32 ± 0,58		1,47 ± 0,5
Urato ⁻ :	HDF	0,34 ± 0,08	<i>a</i>	0,08 ± 0,03		0,09 ± 0,03
	AFB	0,31 ± 0,09	<i>a</i>	0,08 ± 0,03		0,09 ± 0,03
Acidos débiles totales (Atot):	HDF	13,65 ± 1,27		13,77 ± 1,70	<i>b'</i>	13,40 ± 1,63
	AFB	13,88 ± 1,22		13,37 ± 1,40	<i>b'</i>	12,69 ± 1,48
Aniones orgánicos del SIG:	HDF	0,39 ± 0,10	<i>a</i>	0,77 ± 0,36	<i>b' c'</i>	0,67 ± 0,29
	AFB	0,40 ± 0,17	<i>a</i>	0,48 ± 0,18	<i>b' c'</i>	0,52 ± 0,18
Aniones indeterminados (UA ⁻):	HDF	5,52 ± 1,94	<i>a</i>	1,26 ± 1,22		2,60 ± 2,78
	AFB	4,96 ± 2,33	<i>a'</i>	1,08 ± 2,13		1,56 ± 2,69

a $p < 0,001$ entre basal y final.

a' $p < 0,05$ entre basal y final.

b $p < 0,001$ entre final y 30 minutos post.

b' $p < 0,05$ entre final y 30 minutos post.

c : $p < 0,001$ entre las dos modalidades.

c' : $p < 0,05$ entre las dos modalidades

Figura 16: Gamblegramas del hiato aniónico fuerte (SIG) prediálisis en HDF y AFB

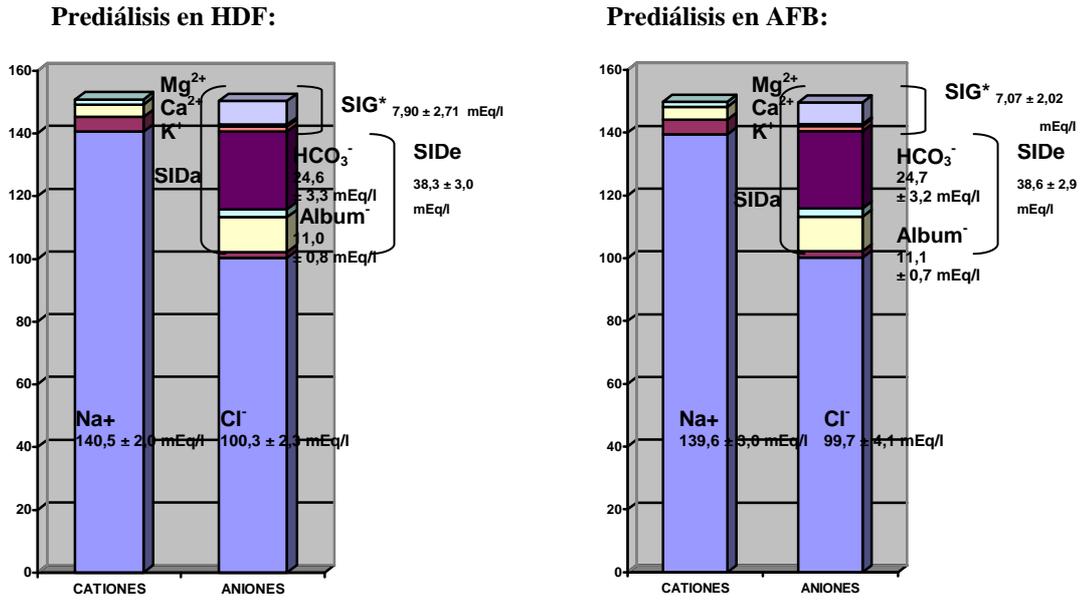


Figura 15: Diagrama de sectores con la distribución porcentual de los componentes del hiato aniónico fuerte (SIG) determinados prediálisis en HDF y en AFB

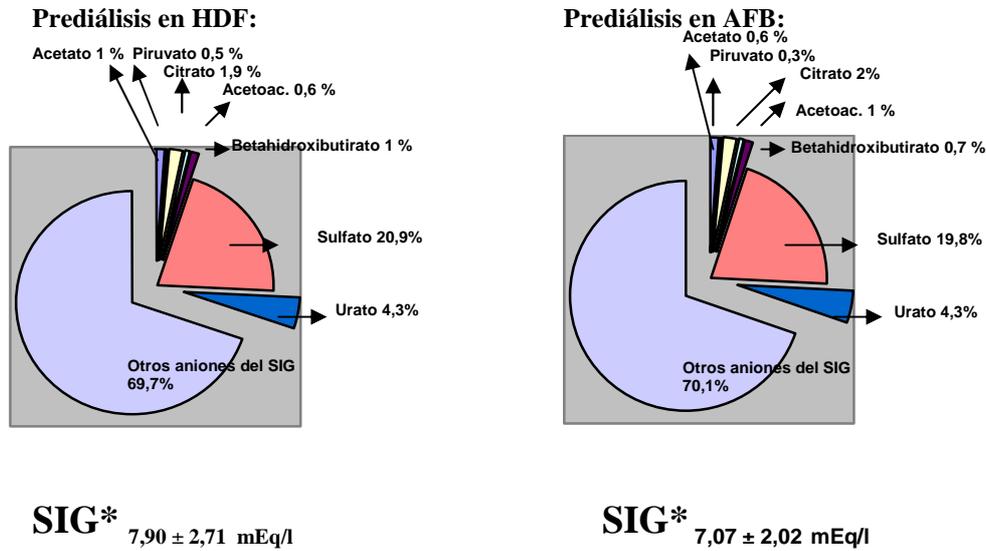
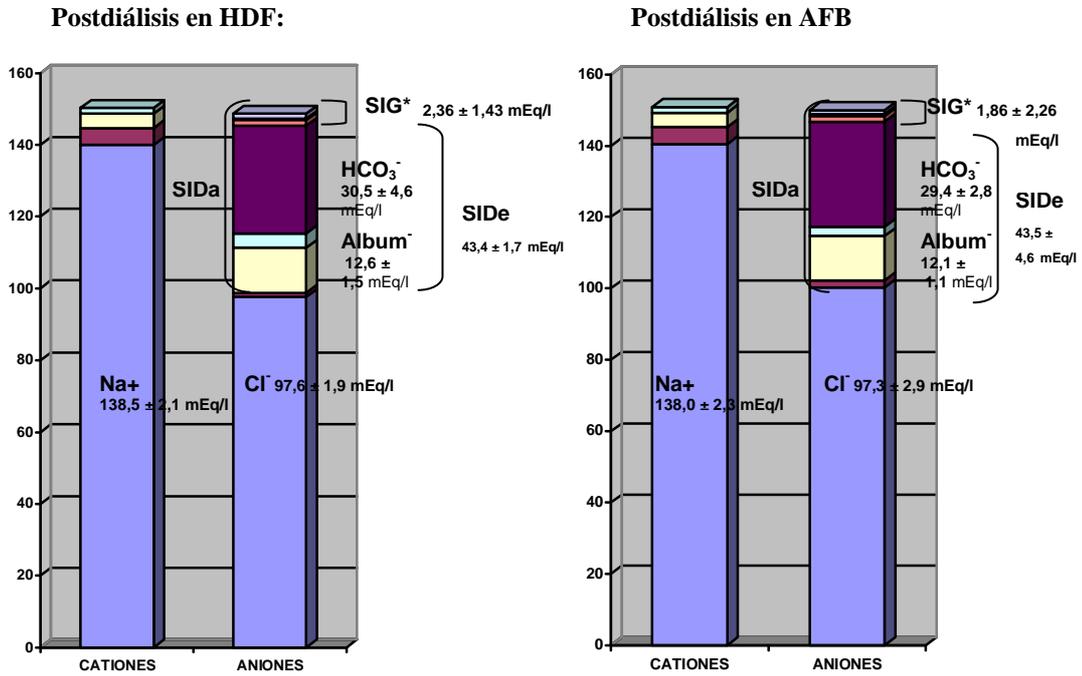
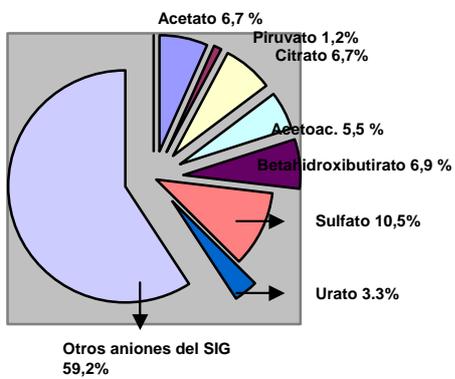


Figura 18: Gamblegramas y diagrama de sectores del hiato aniónico fuerte (SIG) postdiálisis.

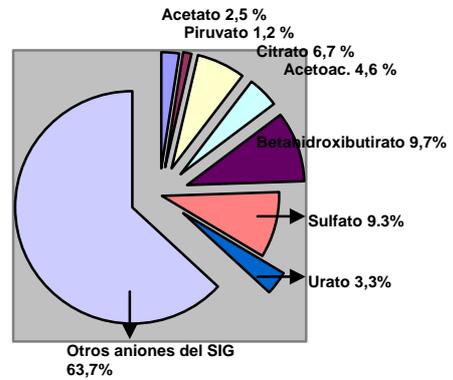


Postdiálisis en HDF:



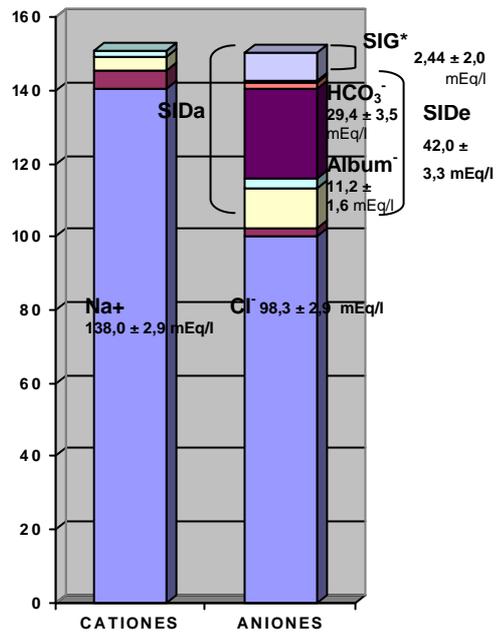
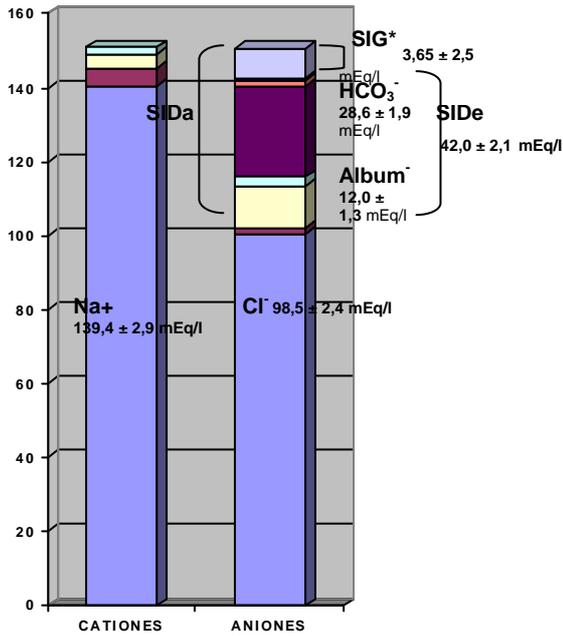
SIG*
2,36 ± 1,43 mEq/l

Postdiálisis en AFB:



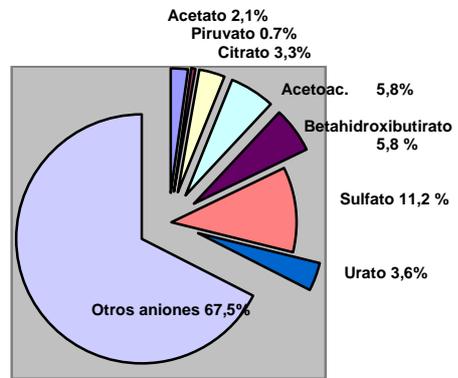
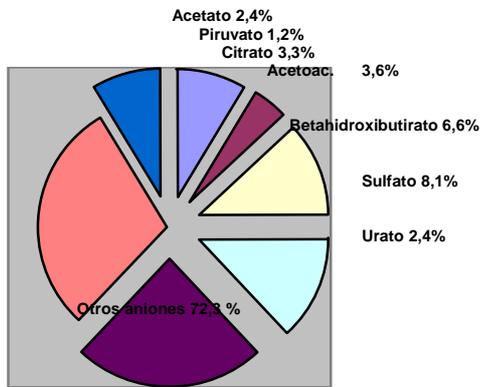
SIG*
1,86 ± 2,26 mEq/l

Figura 19: Gamblegramas y diagrama de sectores del SIG 30 minutos después de diálisis.



30 min postdiálisis en HDF:

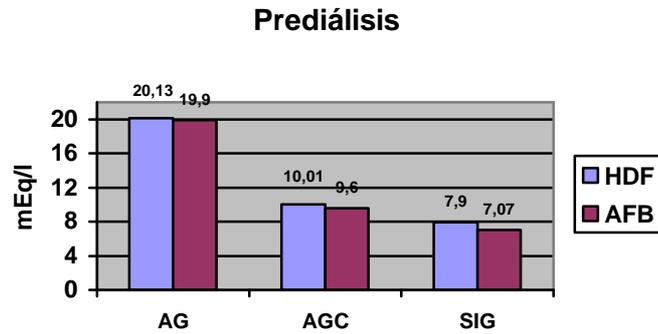
30 min postdiálisis en AFB:



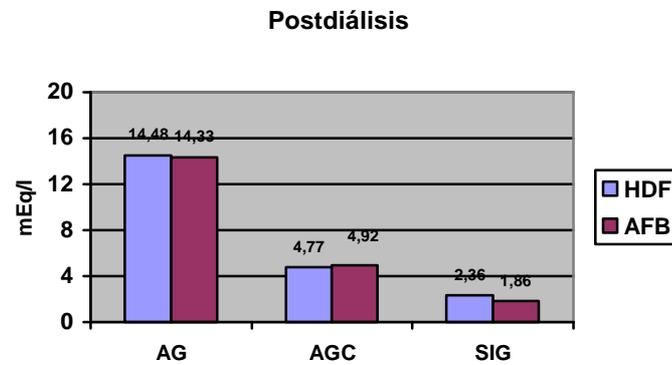
SIG* 3,65 ± 2,5 mEq/l

SIG* 2,44 ± 2,0 mEq/l

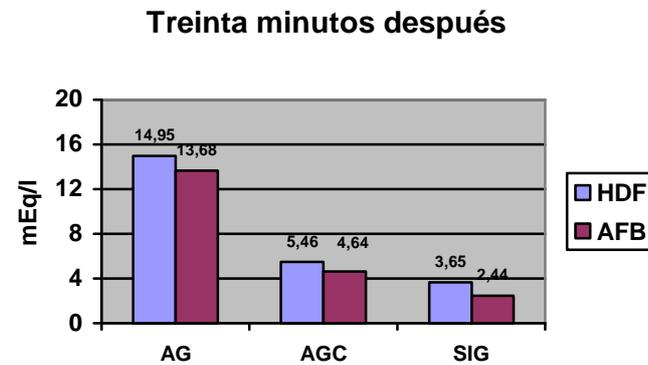
Figura 20. Comparación del anión gap (AG), anión gap corregido por albúmina y fosfato (AGC) e hiato aniónico fuerte (SIG) a lo largo de la diálisis en las dos técnicas.



No hay diferencias entre las dos modalidades en cada tiempo analizado

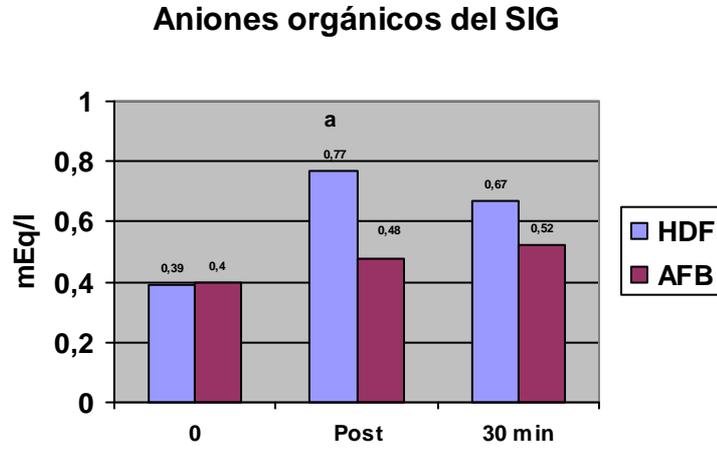


No hay diferencias entre las dos modalidades en cada tiempo analizado

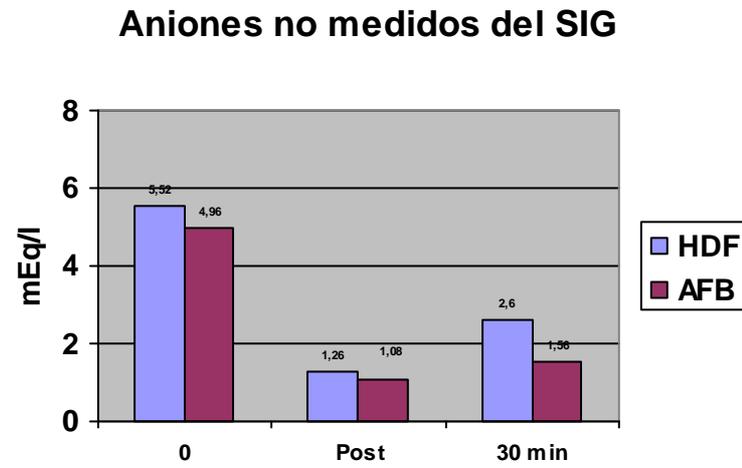


No hay diferencias entre las dos modalidades en cada tiempo analizado

Figura 21. Evolución de los aniones orgánicos medidos constituyentes del SIG (AO) y el resto de aniones no determinado del SIG (UA) a lo largo de la diálisis en las dos técnicas.



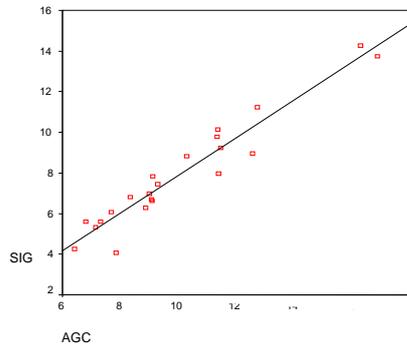
a: $p < 0,05$ entre las dos modalidades.



No existen diferencias entre las dos modalidades.

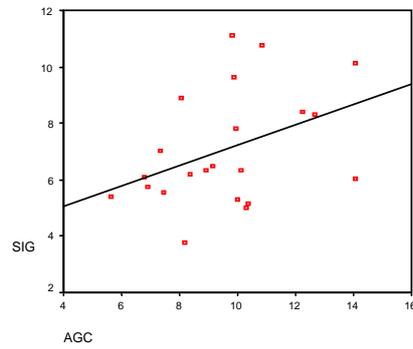
Figura 22. Correlación entre el SIG y los niveles de AG corregido (AGC) en situación de prediálisis (A), postdiálisis (B) y treinta minutos después (C) en las dos modalidades estudiadas.

A) HEMODIAFILTRACIÓN



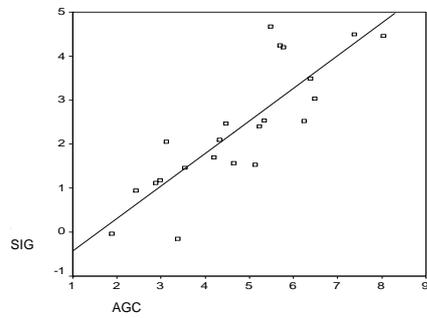
$y = -1.42 + 0.93x$ $r = 0.96$ $p < 0.001$

AFB

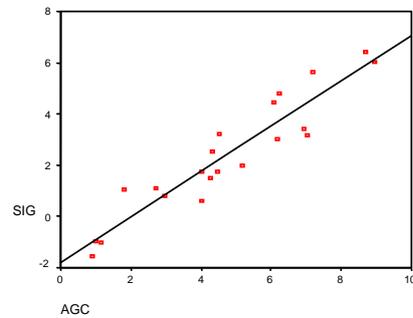


$y = 3.5 + 0.36x$ $r = 0.43$ $p < 0.05$

B)

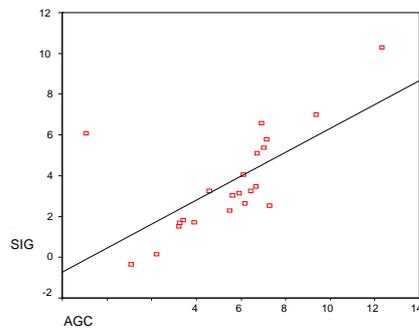


$y = -1.16 + 0.75x$ $r = 0.84$ $p < 0.001$

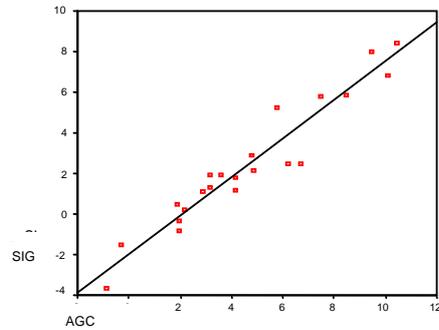


$y = -1.82 + 0.89x$ $r = 0.94$ $p < 0.001$

C)

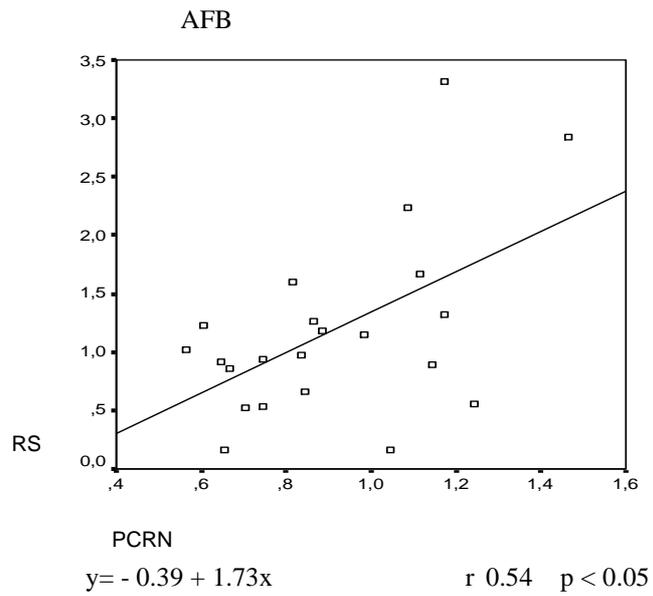
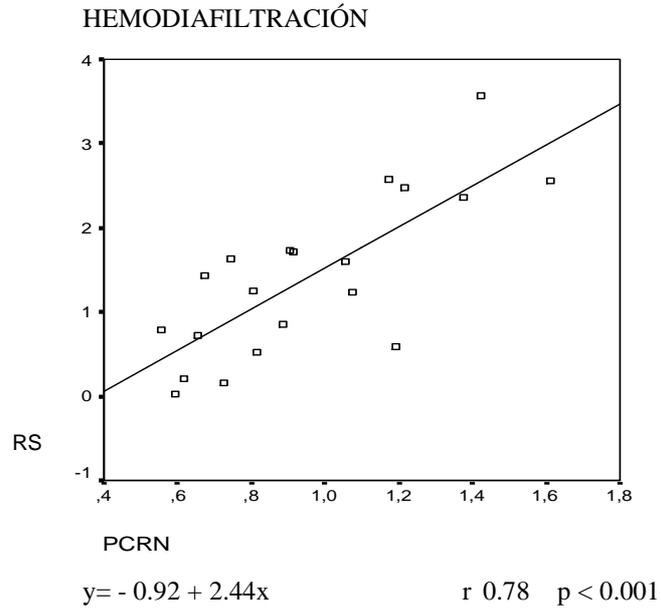


$y = 0.45 + 0.59x$ $r = 0.67$ $p < 0.001$



$y = -1.96 + 0.95x$ $r = 0.96$ $p < 0.005$

Figura 23. Correlación entre la tasa de catabolismo proteico normalizado (PCRn) y la reducción de sulfato (RS) en las dos modalidades estudiadas.



Resultados

Tabla 5. Parámetros relacionados con la dosis de diálisis.

	HDF	AFB	
Ultrafiltración (l):	2,32 ± 1,09	1,95 ± 1,05	NS
Urea (mg/dl): Pre	112,4 ± 34,5	104,4 ± 31,4	NS
Post	27,2 ± 11,3	26,2 ± 9,3	NS
30 min	31,6 ± 12,6	30,4 ± 10,7	NS
Kt/V:	1,31 ± 0,28	1,46 ± 0,60	NS
PRU:	71,9 ± 7,2	72,8 ± 15,1	NS
Kt/V Daugirdas:	1,54 ± 0,32	1,75 ± 0,74	NS
TAC urea:	41,5 ± 14,4	39,6 ± 11,6	NS
Kt/V corregido rebote:	1,35 ± 0,27	1,54 ± 0,64	NS
Generación de urea (G):	5,8 ± 2,6	5,4 ± 1,6	NS
PCRn:	0,95 ± 0,29	0,91 ± 0,24	NS
Generación de H ⁺ (Gh):	51,6 ± 19,3	48,9 ± 12,5	NS
KT	73,1 ± 13,2	74,0 ± 19,7	NS
EKR	14,2 ± 3,2	14,1 ± 3,6	NS
PRU semanal	215,7 ± 21,7	218,3 ± 45,2	NS

PRU: porcentaje de reducción de urea. TAC concentración promediada en el tiempo.
 G: generación de urea. PCR: tasa de catabolismo proteico normalizado. Gh: generación de hidrogeniones.
 EKR: aclaramiento renal equivalente de urea.

5.DISCUSION:

La corrección de la situación de acidosis metabólica común a la insuficiencia renal crónica es uno de los objetivos prioritarios del tratamiento de sustitución dialítico [Oh 2004]. Los álcalis consumidos durante el amortiguamiento de los ácidos son regenerados por el aporte de bases durante la diálisis. Se ha ido generalizando el uso de técnicas de hemodiálisis cada vez más efectivas, que aprovechan distintos mecanismos físicos como la convección para depurar toxinas de mayor tamaño, éstas son las técnicas de hemodiafiltración [Maduell 2006]. Además no se ha dejado de lado el objetivo de aumentar la biocompatibilidad y la tolerancia clínica al procedimiento, para lo cual el uso de acetato sigue siendo un obstáculo. En la encrucijada de estos dos avances se encuentra la técnica de biofiltración con ausencia total de acetato que es la valorada en nuestro estudio. Esta técnica ya ha demostrado resultados de depuración y estabilidad cardiovascular destacados y un descenso en la producción de citocinas proinflamatorias [Movilli 1996], [Anderson 1991], [Higuchi 1997]. En este trabajo evaluamos como la AFB consigue una corrección de los parámetros del balance ácido-base global atendiendo a las distintas aproximaciones que intentan su comprensión: clásica, del exceso de base y de Stewart. Además comparamos la AFB que carece totalmente de acetato con otra modalidad de hemodiafiltración, con bicarbonato y pequeñas concentraciones de acetato en el líquido diálisis. Ambos tratamientos aseguraron una corrección adecuada del equilibrio ácido-base ya que se utilizaron líquidos de reinfusión con concentraciones elevadas de álcalis que compensaban las pérdidas por la convección.

A pesar de los grandes avances de la tecnología dialítica, el mantenimiento de forma prolongada con terapia sustitutiva es capaz de producir cambios en el patrón de metabolitos séricos dependientes de la modalidad de diálisis empleada y del líquido. [Choi 2010]. Sin embargo estos cambios en el perfil metabólico no son frecuentemente estudiados. En nuestro trabajo intentamos interpretar las variaciones durante la diálisis de la concentración de los principales aniones del metabolismo intermedio y cuantificar su contribución como aniones no identificados en el equilibrio ácido-base. Destacamos el papel del acetato, que a pesar de estar en

concentraciones reducidas en el líquido de diálisis de HDF, constituyó un aporte suprafiológico para nuestros pacientes que se tradujo en su elevación y la de algunos de sus productos derivados, a diferencia de la AFB donde el aporte fue inexistente.

El estudio se realizó con 22 pacientes que se sometieron a las dos técnicas de forma cruzada para evitar diferencias intergrupo. Se consideró que, aunque fuera pequeña, la heterogeneidad de los grupos incorporaría un elemento confusional que podría dificultar la observación de mínimos cambios del balance ácido-base y de las concentraciones de aniones. En condiciones fisiológicas, los aniones estudiados se encuentran en concentraciones muy pequeñas, por lo que será el aporte de aniones exógenos, como el acetato de la técnica de HDF, el responsable de que se eleven sus concentraciones de forma considerable. Además se mantuvo a los pacientes durante un mes en cada modalidad antes de realizar la analítica. Este periodo se consideró suficiente para ejercer una fase de lavado del tratamiento y evitar las influencias derivadas de la modalidad realizada previamente sobre el equilibrio ácido base y el metabolismo intermedio.

Para interpretar los datos obtenidos los clasificaremos de igual manera que fueron expresados en el apartado de resultados:

5.1.APROXIMACION CLÁSICA DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

El objetivo de corrección ácido-base en los pacientes en diálisis se intenta lograr mediante la transferencia de agentes alcalinizantes, con el fin de mantenerlos tan próximos como sea posible al rango de bicarbonato plasmático fisiológico. La medición del bicarbonato sérico pre y postdiálisis puede ayudar en la valoración de la adecuación del tratamiento e incluso de la producción de ácidos orgánicos durante el procedimiento [Gennari 2000]. En nuestro estudio la valoración ácido-base a partir de la situación de pH y bicarbonato en plasma reflejó un aumento significativo de ambos durante las sesiones sin mostrar diferencias entre las dos modalidades. En las dos técnicas analizadas, antes de comenzar la sesión el pH se encontró por

encima de 7,35 y de forma similar el bicarbonato por encima de 24 mmol/l sin diferencias. Destacamos la importancia de la determinación del bicarbonato prediálisis en la sesión de mitad de la semana ya que es un indicador del grado de acidosis metabólica de los pacientes en diálisis [Leblanc 2004]. La valoración antes de comenzar la sesión constituye el momento de mayor acúmulo de ácidos y la peor situación de control ácido-base en el paciente sometido a tratamiento dialítico intermitente. En un estudio observacional utilizando bicarbonato 35 mmol/l se observó el lento descenso de la concentración plasmática de bicarbonato durante las 44 horas del periodo interdialítico, a medida que la producción endógena de ácidos consume el álcalis añadido [Graham 2001]. Diversos factores como los procesos metabólicos, la ingesta dietética de ácidos, la ganancia de volumen, la función renal residual y el tiempo interdialítico determinan la caída progresiva de la concentración de bicarbonato hasta el valor nadir prediálisis [Sepandj 1996], [Feriani 1998].

En la hemodiálisis convencional se ha ido modificando de forma arbitraria la prescripción de bicarbonato del líquido para evitar la acidosis prediálisis. La concentración pautaada va a determinar el gradiente de concentración sangre-dialisate que permite la ganancia difusiva de bicarbonato. En los trabajos realizados con concentraciones de bicarbonato standard de 35-36 mmol/l se fijó como objetivo valores de bicarbonato plasmático prediálisis superiores a 22 mEq/l, sin sobrepasar los 30 mEq/l postdiálisis [Pagel 1982],[Gennari 1985],[Kraut 2000]. En estudios realizados con concentraciones más elevadas de bicarbonato de 39-40 mEq/l y 4 mmol/l de acetato en el líquido de diálisis se consiguieron concentraciones prediálisis superiores a 24 mEq/l en el 75% de los pacientes sin causar alcalemia progresiva [Oettinger 1993][Williams 1997]. A pesar de alcanzar resultados aceptables se debe tener presente que las determinaciones de la concentración prediálisis no son una valoración exacta de la concentración de bicarbonato promediada en el tiempo (TAC de bicarbonato). La presencia de valores de bicarbonato prediálisis inferiores a 18 mEq/l constituyen un factor de riesgo de mortalidad independiente tras ajustar este riesgo por la comorbilidad y la edad de los pacientes, la efectividad de la diálisis así como por factores nutricionales e inflamatorios [Gennari 2010]. Los valores de acidosis ligera, bicarbonato prediálisis

entre 18 y 23 meq/l, no tienen tan elevado riesgo de mortalidad aunque también precisan estrategias para su corrección, ya que promueven la pérdida del calcio del hueso, aumentan el catabolismo muscular y favorecen la malnutrición proteica [Graham 1997],[Kraut 2000][Oh 2004],[Gennari 2010].

El aumento de la alcalinización ha sido una tendencia repetida en los estudios de hemodiálisis. Sin embargo el grado óptimo de tamponamiento se apoya en una base empírica y los niveles máximos y mínimos aceptables de bicarbonato permanecen básicamente indeterminados. Por un lado es importante evitar la acidosis metabólica prediálisis que causa efectos deletéreos severos. Pero por otro lado la alcalemia postdiálisis tampoco es aceptable, sobretodo en los pacientes con una elevación del producto $Ca \times P$, ya que favorece la precipitación de depósitos de fosfato cálcico en vasos y tejidos blandos [Harris 1995]. Otros efectos que se han relacionado con las concentraciones de bicarbonato elevadas son la hipoxemia, la disminución de la contractilidad cardíaca, el síndrome de fatiga y la somnolencia [Leunissen 1990]. Han sido infructuosos los intentos de relacionar los aumentos del bicarbonato plasmático con la supervivencia y el bienestar de los pacientes en diálisis, por lo que no parece justificarse un aumento de su concentración en los líquidos por encima de las recomendaciones actuales. Incluso existen estudios donde se describe una curva U de la concentración plasmática de bicarbonato relacionada con el riesgo relativo de muerte [Bommer 2004],[Lowrie 1990],[Wu 2006]. Se ha demostrado un aumento del riesgo de mortalidad en acidosis severa (bicarbonato plasmático inferior a 16 mmol/l) y alcalosis severa (bicarbonato plasmático superior a 27 mmol/l) [Bommer 2004]. Sin embargo el aumento del riesgo con la alcalosis desaparece si se ajusta por la malnutrición y la efectividad de la diálisis. Probablemente el aumento de la concentración de bicarbonato plasmático prediálisis constituya un marcador de malnutrición y comorbilidad de los pacientes de forma que deja de ser un factor de riesgo independiente.

En las dos modalidades de nuestro estudio se mantuvieron el flujo sanguíneo y del líquido de diálisis, la concentración de bicarbonato del baño y la del líquido de infusión constantes, de forma que se alcanzó un balance entre la producción de ácido y la ganancia de bicarbonato que permitió mantener un bicarbonato plasmático dentro de los objetivos fijados. Se observó una elevación progresiva del pH y bicarbonato, que describimos como Δ bicarbonato de alrededor a 5 mEq/l, hasta alcanzar una situación de leve alcalosis al finalizar la sesión en las dos modalidades sin diferencias entre ambas. Las concentraciones de bicarbonato postdiálisis, al igual que treinta minutos tras finalizar las sesiones en las dos modalidades, a pesar de ser altas, fueron inferiores a 30 mEq/l tal como está recomendado [Pérez-García 1996]. Realizamos determinaciones del bicarbonato a la mitad, al final y treinta minutos después de la diálisis para poder representar la ganancia de base ya que existen gran cantidad de factores determinantes que hacen difícil realizar su predicción. Durante la sesión de diálisis se modifica el gradiente de concentración transmembrana ya que los aniones HCO_3^- del líquido atraviesan el dializador y restauran los niveles de amortiguador extracelular hasta que el gradiente de concentración es mantenido. La adición neta de álcalis se relaciona inversamente con el bicarbonato sérico creando un equilibrio artificial en el cual la concentración de alcali del baño y el bicarbonato sérico interactúan para regular los depósitos de álcalis corporales. También se modifica el espacio de distribución del bicarbonato, que es función del bicarbonato prediálisis, del peso seco y del bicarbonato aportado, de forma que a los 30 minutos será del 45% del peso corporal y a los 90 minutos del 60% [Gennari 2000], [Santoro 1993]. Es habitual registrar un aumento lineal del bicarbonato plasmático en los pacientes con un amplio volumen de distribución y el incremento tiende a presentar una meseta en las sesiones realizadas a pacientes con un volumen de distribución menor ya que se satura más rápidamente el flujo de bicarbonato [Feriani 1998]. A su vez diferentes factores como la modalidad de tratamiento y base administrada, la duración de la sesión, la concentración de bicarbonato previa, el volumen de ultrafiltración, y la producción individual de ácidos durante la diálisis, también serán factores determinantes de las concentraciones de bicarbonato alcanzadas [Santoro 1993], [Zuchelli 1993], [Feriani

1998]. Se han desarrollado sistemas computerizados que facilitan la prescripción de diálisis con el objetivo de corregir el equilibrio ácido base de forma individualizada mediante un análisis de regresión lineal múltiple y considerando los factores que modifican la concentración de bicarbonato postdiálisis [Pacitti 1995].

Algunos estudios demuestran la necesidad de alcanzar un bicarbonato plasmático postdiálisis de 27 a 30 mmol/l para que los valores antes del comienzo de la siguiente sesión se encuentren dentro de valores fisiológicos [Uribarri 1999]. En el estudio HEMO en el que los primeros mil pacientes se dializaron con concentraciones de bicarbonato de 35 mEq/l se determinó una concentración media de bicarbonato prediálisis de 21.6 mEq/l. Al finalizar la sesión de hemodiálisis el bicarbonato plasmático aumentó de 4 a 5 mEq/l para posteriormente retornar a los niveles basales tras las 44 horas del periodo interdialítico [Uribarri 1998].

En nuestro estudio elegimos dos modalidades de hemodiafiltración que combinan la convección y la difusión y que son consideradas más potentes que la hemodiálisis convencional en la corrección de la acidosis metabólica [Leblanc 1993]. Esta capacidad de las técnicas de hemodiafiltración de corregir adecuadamente el equilibrio ácido base hace que sólo se encuentren diferencias entre pH y bicarbonato postdiálisis en los estudios que comparan AFB con hemodiálisis y no al compararla con otras modalidades de hemodiafiltración [Suzuki 1994].

Durante las técnicas de HDF, la ganancia de bicarbonato se correlaciona inversamente con el bicarbonato plasmático y la ultrafiltración programada. Las pérdidas durante la sesión son adecuadamente compensadas por el líquido de reinfusión cuyo flujo de base se encuentra calculado para cada esquema dialítico [Hernández-Jaras 1998]. La ultrafiltración contribuye en una disminución del bicarbonato prediálisis al reducir la ganancia de base dialítica. Aunque las pérdidas por convección no cambian la concentración de bicarbonato durante la hemodiálisis, la retención de fluidos durante el periodo interdialítico modifica el bicarbonato prediálisis. La ganancia de líquido sin base modifica el espacio de distribución del bicarbonato residual en el periodo entre tratamientos, de forma que los pacientes con mayor aumento de peso interdialítico requerirán mayores concentraciones de base para alcanzar el status ácido-base normal [Agroyannis 2002]. En nuestro estudio no

hubo diferencias en la convección efectuada entre las dos modalidades que fue próxima a los 11 litros, ni en la ganancia de peso interdiálisis, ni en el porcentaje de ultrafiltración respecto al peso. Por cada litro ultrafiltrado disminuye la concentración de bicarbonato plasmático entorno a 1.6 mmol/l y se reduce 20 mmol/l el aporte de bicarbonato, que será compensado con el líquido de reinfusión [Sargent 1978], [Feriani 1998]. En un estudio de Pizzarelli a pesar de que se alcanzaron elevadas pérdidas por convección, la ganancia de bases fue debida a una importante tasa de reinfusión de 40 litros en cada tratamiento de hemodiafiltración on-line [Pizarrelli 2006]. Además si realizamos una diálisis más eficiente podríamos aumentar la pérdida de aniones [Oh 2004].

En la técnica de HDF no se pudo conocer el verdadero aporte de bases, ya que no conocemos con exactitud la dialisancia de acetato, bicarbonato y la pérdida de aniones orgánicos. De forma que hubiera sido necesaria la recogida del líquido de diálisis tras su paso por el dializador o en su defecto la realización de una estimación calculada en función del área y permeabilidad de la membrana. Se han desarrollado modelos estadísticos para obtener el aporte de bicarbonato necesario mediante la relación entre la tasa de infusión y el aclaramiento multiplicado por la concentración en el líquido de infusión [Santoro 1993]. A diferencia de la hemodiafiltración con bicarbonato y acetato, en la biofiltración sin acetato fue simple individualizar los requerimientos, ya que el aporte de bases depende del balance de pérdidas difusivas y convectivas de bicarbonato y sobretodo de la cantidad de bicarbonato administrado en el líquido de reinfusión [Perrone 1994]. Santoro desarrolló una fórmula para la AFB, que permite predecir la concentración de bicarbonato postratamiento en función del tiempo, el tipo de dializador, la concentración de bicarbonato basal y las tasas de ultrafiltración y de infusión [Santoro 1993]. En nuestro estudio se fijaron los mismos objetivos en cuanto a la corrección del equilibrio ácido-base para ambas técnicas de forma que las diferencias encontradas fueran en mayor medida derivadas de la presencia o no de acetato en la diálisis. De esta forma no se encontraron diferencias entre las sesiones en la corrección global del equilibrio ácido base. Solo podemos destacar que, aunque en ninguna de las dos modalidades apareció rebote de bicarbonato, en la técnica sin acetato se registró un

leve, aunque significativo, descenso del pH treinta minutos después de finalizar la sesión. Este descenso permitió aproximar en mayor medida el pH de los pacientes a los niveles fisiológicos.

El rebote del bicarbonato tras finalizar la sesión era evidente en las hemodiálisis con elevado aporte de acetato 35 mEq/l, como resultado de que el anión atraviesa la membrana de diálisis y la membrana celular por difusión y siguiendo el ciclo de Krebs se transforma en bicarbonato. Tras finalizar la sesión, continúa el metabolismo y el consiguiente aumento del bicarbonato plasmático. En los líquidos de diálisis con pequeñas concentraciones de acetato como el utilizado en HDF es habitual la ausencia del rebote ya que se compensa el cese de aporte de bicarbonato, con el fin de su pérdida y el metabolismo del acetato aportado. Un hecho diferencial y característico que observamos en la biofiltración sin acetato es que tras la desconexión, comienza ya de forma evidente el descenso del pH. El cese de aporte de buffer, el mantenimiento de concentraciones fisiológicas de acetato y la producción continua de ácidos durante la sesión que proseguirá a lo largo del periodo interdiálisis, determinan el comienzo del acúmulo de H^+ y el descenso del pH. En este descenso también contribuye la necesidad de alcanzar el equilibrio con un amplio espacio de distribución [Amore 1997].

En un estudio de Coll se sustituyó el líquido de diálisis con bicarbonato y bajas concentraciones de acetato por un líquido de diálisis con HCl y se obtuvo un descenso de las concentraciones prediálisis de bicarbonato de 19.6 a 17.5 mEq/l tras un mes de tratamiento. Este hallazgo se relacionó con la ausencia de acetato en el líquido de diálisis, que constituye una base en el balance final de buffer [Coll 2008]. Se postuló la necesidad de aumentar 0,2 mS/cm la conductividad parcial de bicarbonato en el líquido de diálisis para alcanzar una concentración plasmática adecuada de bicarbonato [Coll 2009], [Pizarelli 2004].

En un estudio cruzado de Zuchelli se investigó en 48 pacientes el efecto de 4 meses en AFB y 4 meses en diálisis con bicarbonato. Se consiguió reducir de forma significativa el tiempo de tratamiento y mantener a la vez sin diferencias Kt/V y PCR, junto a una corrección de la acidosis más satisfactoria en la AFB. La concentración de bicarbonato prediálisis aumentó de 20 ± 4.2 mEq/l a 22 ± 0.4

mEq/l con una notable reducción de la desviación estándar, que sugiere una corrección más similar y homogénea en los pacientes [Zuchelli 1994].

En un estudio de Perrone con 20 pacientes durante un año en tratamiento con hemodiálisis con bicarbonato y 20 tratados con AFB encontró una bicarbonatemía significativamente mayor en los pacientes en AFB 23 ± 4 mmol/l comparados con HD con bicarbonato 20 ± 3 mmol/l. Además la corrección de la acidosis en AFB fue en un rango más estrecho, a diferencia de la HD con bicarbonato, de forma que también se prevenía la alcalemia [Perrone 1994]. En la AFB se encontró una correlación positiva entre pH y bicarbonato postdiálisis. Además ambos se mantuvieron en niveles fisiológicos presentando un bicarbonato postdiálisis de 27.3 ± 2 mmol/l [Perrone 1994].

En una revisión del estado ácido base de 181 pacientes en programa de diálisis con líquido de dialisis con bicarbonato en el hospital Gregorio Marañón de Madrid. Se encontró que las concentraciones de bicarbonato prediálisis de mitad de semana eran $20,7 \pm 3,2$ mEq/l, con un rango entre 13 y 31 mEq/l. Por debajo de 20 mEq/l estaban el 36 % de los pacientes, y el 11,6 % por encima de 25 mEq/l. Al comparar con pacientes en programa de biofiltración sin acetato, estos últimos consiguieron valores superiores prediálisis y la media fue de 22,9 mEq/l [Perez-García 1996].

Movilli en una muestra de pacientes mayores de 70 años observó con AFB una mejor corrección de la acidosis metabólica con un pH prediálisis más elevado comparado con la hemodiálisis con bicarbonato y con la hemodiafiltración. El bicarbonato sérico fue de 20.3 ± 1.1 mEq/l en HD con bicarbonato, 20.8 ± 2.2 en HDF y 22.2 ± 2.4 en AFB con diferencias significativas entre HD con bicarbonato y AFB $p = 0.01$ y entre HDF y AFB $p = 0.03$. Además encontró una relación directa entre la bicarbonatemia y la albúmina sérica y la correlacionó inversamente con la tasa de catabolismo proteico [Movilli 1996].

Galli investigó el papel de la AFB en la estabilidad cardiovascular, el control ácido base y en la depuración de moléculas de pequeño y gran tamaño comparando la AFB con la diálisis con bicarbonato en un estudio longitudinal de un año. Incluyó 18 pacientes que se realizaban diálisis de alto riesgo al presentar

destacada comorbilidad, diabetes, cardiopatías... Encontró una mejor corrección del balance ácido-base con un bicarbonato postdiálisis mayor 30.2 ± 3.6 mmol en AFB y 26.1 ± 3.2 en HD ($p = 0.017$) y un pH menor en la AFB 7.44 ± 0.05 que en la diálisis con bicarbonato 7.48 ± 0.04 ($p = 0.038$).

En un estudio de Harzallah que compara diálisis con bicarbonato con AFB con reposición con bicarbonato al 84%, aumentó el pH y el bicarbonato durante las sesiones de diálisis de ambas técnicas, alcanzando concentraciones de bicarbonato superiores a 30 mEq/l sólo en la diálisis con bicarbonato. De esta forma se obtuvo una mejor corrección de la acidosis metabólica con la AFB, evitando la tendencia a la alcalosis y el aporte de acetato desde el líquido de diálisis con sus efectos adversos. A diferencia de nuestro estudio la solución de reemplazo en la AFB fue de bicarbonato sódico hipertónico 1 M aunque con un volumen de reinfusión inferior, de 250-300 ml/h sin llegar a superar los 1500cc por sesión [Harzallah 2008].

En un estudio de Pizzarelli que comparaba HDF-OL con y sin acetato, el bicarbonato plasmático fue más bajo al finalizar la sesión de HDF-OL sin acetato 24.9 ± 2.2 mEq/l respecto a 26.3 ± 1.5 mEq/l en la HDF-OL con acetato [Pizzarelli 2006].

Existen resultados favorables en cuanto a la mejor corrección del equilibrio ácido base con la AFB respecto a la HD convencional con bicarbonato, pero estos resultados no se confirman si comparamos la AFB con técnicas de hemodiafiltración que aportan un volumen de reinfusión y una concentración que podemos modificar de forma individualizada. En nuestro estudio el líquido de reinfusión en HDF presentaba una concentración de bicarbonato de 40 mEq/l de forma que permitió evitar la alcalosis postdiálisis con una corrección ácido-base prediálisis adecuada. Lo mismo sucedió en AFB donde la solución de reinfusión presentaba una concentración de bicarbonato de 166 mEq/l que es suficiente para suplir la carencia de base en el líquido de diálisis. No obstante existen formas comercializadas de amplio uso para las técnicas de HDF y AFB con concentraciones superiores, 60 mEq/l y 1M respectivamente, que aunque también corrigen la acidosis metabólica presenta un riesgo de alcalosis postdiálisis mucho mayor.

En cuanto a la $p\text{CO}_2$, en nuestro estudio no encontramos diferencias a lo largo de la sesión entre las dos modalidades estudiadas. El CO_2 molecular es soluble a los lípidos y difunde libremente a través de las membranas biológicas. Las diferencias de la $p\text{CO}_2$ entre las membranas son mínimas de forma que es escasa su variación a lo largo de la diálisis [Fencel 1993]. Además constituye una sustancia neutra que únicamente actúa sobre el pH mediante el sistema ácido carbónico-bicarbonato, por lo que la excreción o la retención de CO_2 no presentará efectos netos sobre el contenido de álcalis corporal [Sargent 1980]. Al comparar la $p\text{CO}_2$ en el líquido de diálisis de acetato y de bicarbonato se observa que aunque el aumento de $p\text{CO}_2$ es mayor en el de bicarbonato, se logra aclarar el CO_2 generado por el baño al mezclar el líquido de diálisis con el componente ácido. Este aumento de la $p\text{CO}_2$ con una consiguiente caída del pH es muy importante ya que evita la precipitación del carbonato cálcico y estabiliza el líquido de diálisis. En un estudio de Harzallah no existieron diferencias significativas en las determinaciones de la $p\text{CO}_2$ de los pacientes entre la diálisis con bicarbonato y la AFB [Harzallah 2008]. En un estudio de Pizzarelli tampoco se encontraron diferencias en la $p\text{CO}_2$ entre la HDF-OL con y sin acetato [Pizzarelli 2006]. En un estudio de Ding los pacientes tratados con HDF on line presentaron un descenso de la $p\text{O}_2$ y una elevación de la $p\text{CO}_2$ durante la sesión a diferencia de la AFB en la que estos cambios fueron prácticamente inexistentes. Probablemente el metabolismo del acetato aportado en mayor cantidad en la HDF on line pueda causar un aumento del consumo del O_2 y de la producción de CO_2 con la consiguiente reducción del cociente respiratorio. Además el acetato tiene una acción depresora directa sobre el centro respiratorio y sobre el miocardio que repercute en un desbalance entre el flujo y la ventilación pulmonar de relevancia clínica en los pacientes con limitada reserva respiratoria [Cardoso 1988], [Ding 2002]. En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas tras finalizar la sesión entre las dos modalidades a pesar de que la HDF presenta bicarbonato y $p\text{CO}_2$ en el líquido de diálisis, mientras que en la AFB se pierde más $p\text{CO}_2$ al ser el líquido de diálisis carente de tampón. En un estudio de Hernández tampoco hubo variaciones en la $p\text{CO}_2$ a lo largo de las sesiones de HDF con pequeñas concentraciones de acetato en el líquido de diálisis [Hernández 2010].

5.2.EXCESO DE BASES:

No existieron diferencias comparativas entre la determinación del exceso de bases en ambas modalidades. Los valores negativos presentes en el momento de peor situación del equilibrio ácido-base, antes de iniciar la sesión, fueron compensados por el aporte de bicarbonato y acetato del líquido de diálisis y la infusión de una solución de bicarbonato en la HDF y sólo por la infusión en AFB, hasta valores de exceso de bases cercanos a 6 mmol/l en ambas modalidades. En ninguna de las dos modalidades se observó modificaciones del exceso de bases una vez finalizada la sesión a pesar de que nos planteábamos la posibilidad de una modificación en el contexto del metabolismo del acetato a bicarbonato. Probablemente la cantidad de acetato aportado comparada con la ganancia de bicarbonato convirtiera los cambios en no significativos.

5.3.ACETATO:

Los pacientes en hemodiálisis, antes de comenzar la sesión, presentan concentraciones de acetato plasmático superiores y muy dispersas comparadas con las de sujetos sanos [Desch 1978]. A pesar de que las condiciones de las diálisis sean casi idénticas, la cinética del acetato varía dependiendo de la capacidad de metabolismo del individuo. Entre los factores que influyen en la tasa de metabolismo destacan la carga de acetato, el sexo, la edad, la masa muscular, la hipoxia, la situación hemodinámica y la presencia de distintas cantidades de sustratos alternativos del metabolismo intermedio [Pagel 1982]. Los líquidos de diálisis convencionales contienen cantidades no fisiológicas de anión acetato con efectos negativos recogidos en múltiples estudios [Pagel 1982], [Bingel 1987], [Veech 1988]. La mayoría de los pacientes alcanzan una meseta en su concentración pero en otros el aumento es continuo y puede inducir síndromes tóxicos [Novello 1976], [Desch 1978].

La transferencia de pequeñas concentraciones de acetato durante los procesos difusivos puede alcanzar un tercio o incluso proporciones mayores de los amortiguadores totales transferidos en la hemodiálisis de alto flujo [Santoró 1993].

Además la ganancia corporal de acetato es particularmente alta en los tratamientos convectivos, sobretodo los que proporcionan infusión on-line [Pizarelli 2006]. En un estudio con hemodiafiltración de doble cámara se objetivaron importantes pérdidas de bicarbonato que se recogían en la primera cámara y que se correlacionan significativamente con las tasas de ultrafiltración del tratamiento. También se calcularon las transferencias de masa del bicarbonato y acetato que difundían a la segunda cámara. Pequeñas cantidades de acetato en el dialisate de bicarbonato produjeron una importante transferencia de acetato que superó los 100 mEq por sesión [Hernández-Jaras 1994].

La presencia de 4 mmol/l de acetato en el dializado constituye un 25% del balance final de buffer en muchas experiencias y es capaz de aumentar el acetato de 2 a 3 veces por encima de los niveles normales [Coll 2007],[Coll 2009]. En nuestro estudio, al igual que otros, el nivel de acetato plasmático fue determinado mediante un método enzimático ligado a la acetil-CoA sintetasa diseñado de forma primaria para el análisis de ácido acético en el vino y los alimentos [Fournier 1998]. Las concentraciones de acetato predialisis se encontraron en el rango fisiológico, tanto en los pacientes tratados con hemodiafiltración con bicarbonato que presentaron unos niveles de $0,078 \pm 0,063$ mmol/l, como en los tratados con AFB $0,044 \pm 0,034$ mmol/l. En cuanto a la concentración de acetato postdialisis aumentó de forma considerable en el grupo de HDF hasta valores superiores al rango fisiológico $0,156 \pm 0,128$ mmol/l. Al utilizar en esta modalidad un líquido de diálisis con 3 mmol de acetato, la concentración de este anión aumentó a niveles suprafisiológicos (> 0.1 mmol/l). Se observaron diferencias significativas en la comparación con la AFB en la que el aporte de acetato es nulo, por lo que la concentración permaneció sin cambios durante la sesión. La concentración de acetato determinada postdialisis fue de $0,055 \pm 0,028$ mmol/l

En un estudio multicéntrico realizado por Fournier en el que se trataron 141 pacientes con diálisis con bicarbonato y 4 mmol/l de acetato en el líquido y 114 pacientes con biofiltración libre de acetato, los niveles de acetato estuvieron en rango fisiológico durante las sesiones de diálisis, excepto la determinación postdialisis de los pacientes que se dializaron con presencia de acetato, que

presentaron valores de hiperacetatemia 0.22 ± 0.01 mmol/l no presentes en la diálisis sin acetato [Fournier 2002]. En ambas modalidades la mayoría de los pacientes se encontraban con concentraciones prediálisis adecuadas en HD de 0.022 ± 0.003 y en AFB de 0.026 ± 0.002 . Este estudio de casos-control demostró que los aniones acetato residuales del dialisate estándar de bicarbonato podían inducir hiperacetatemia en pacientes en los que la sobrecarga de acetato supera la capacidad de metabolismo hepático. En contraste los cambios en los niveles de acetato plasmático no superaron el rango fisiológico cuando los pacientes fueron tratados con un líquido de diálisis que sustituye por ácido clorhídrico el ácido acético [Fournier 2003]. En otros estudios también se confirma que la diálisis libre de acetato y la biofiltración AFB constituyen opciones de tratamiento en las que las determinaciones de las concentraciones de acetato no cambian de forma significativa a lo largo de las sesiones [Anderson 1991],[Endo 1993],[Nishiyama 1993]. En un estudio cruzado comparando la diálisis con bicarbonato conteniendo 10 mM acetato y la biofiltración sin acetato se observaron concentraciones significativamente inferiores en la AFB respecto a la hemodiálisis que contiene bicarbonato [Kuno 1994]. En un estudio realizado por Higuchi comparando la AFB con la diálisis con bicarbonato se determinaron los niveles de acetato pre y postdiálisis que fueron 0.24 ± 0.08 y 0.28 ± 0.06 en AFB mientras que en HD convencional fueron 0.3 ± 0.03 y 0.42 ± 0.12 ($p < 0.05$) con diferencias estadísticamente significativas entre las dos modalidades y a lo largo de la sesión de HD [Higuchi 1997]. En un estudio de Pizzarelli que comparaba la hemodiafiltración-on line con y sin acetato en el líquido, los niveles de acetato plasmático prediálisis no se modificaron tras el cambio de técnica, a diferencia de los postdiálisis que fueron de cinco a seis veces superiores en la hemodiafiltración on-line con acetato, retornando a los valores basales en las dos horas siguientes [Pizzarelli 2006]. En un estudio de Coll, la sustitución de ácido acético por HCl produjo diferentes efectos a nivel analítico. Los niveles prediálisis fueron similares entre los dos grupos 0.19 ± 0.21 y 0.17 ± 0.21 , pero la presencia de 4 mmol/l de acetato produjo hiperacetatemia en el grupo que se dializó con acetato en el líquido de diálisis [Coll 2008]. En otro estudio de Coll que comparaba HD convencional, HDF on-line con acetato y HDF on-line sin acetato las

concentraciones de acetato prediálisis fueron de $0,11 \pm 0,08$, $0,08 \pm 0,06$ y $0,09 \pm 0,07$ respectivamente y las concentraciones postdiálisis fueron de $0,28 \pm 0,15$, $0,21 \pm 0,15$ y $0,12 \pm 0,07$. De forma que las medias fueron significativamente superiores en las determinaciones postdiálisis de los tratamientos con presencia de acetato [Coll 2009].

En nuestro estudio el 27.2% de los pacientes en HDF y el 9.5% de los pacientes en AFB presentaron unos niveles de acetato prediálisis superior al rango fisiológico, sin diferencias entre las dos técnicas. Estos resultados son similares a los de un estudio de Fournier en el que previos al inicio de la diálisis 28/141 (20%) de los pacientes en diálisis con bicarbonato presentaban hiperacetatemia y sólo 6/114 (5%) de los tratados sin acetato, la presentaban. En el estudio de Coll tampoco hubo diferencias según el concentrado en cuanto a la presencia de valores de acetato prediálisis no fisiológicos [Coll 2009]. Este porcentaje de pacientes con elevación de la concentración plasmática de acetato antes de comenzar la sesión probablemente aparezca en el contexto de alteraciones de la función hepática secundarias a hepatopatía por VHC, poliquistosis o alteraciones del metabolismo intermedio de los pacientes diabéticos. En la determinación postdiálisis, el 4.5% de los pacientes tratados con AFB estaba por encima de los valores fisiológicos mientras que el 68.1% de los pacientes tratados con HDF se encontraban en valores de acetato por encima de 0.1 mmol/l, resultado que fue similar al del otros estudio de Coll en el que el 61 % de los pacientes con líquido de diálisis con bicarbonato y acetato tenían valores patológicos de acetato postdiálisis [Coll 2009]. Estas diferencias se confirmaron como significativas mediante la comparación de las proporciones en los dos momentos pre y postdiálisis.

Nosotros observamos que la hiperacetatemia postdiálisis de la HDF desciende de forma significativa treinta minutos después de finalizar la sesión aunque todavía persisten las diferencias respecto a la HDF con presencia de acetato. Esas diferencias probablemente desaparecieran en las dos horas siguientes [Pizzarelli 2006]. Podemos considerar que la hiperacetatemia es temporal durante la sesión de diálisis con un descenso de las diferencias que son inexistentes en el análisis antes de la siguiente sesión.

A pesar de la alta incidencia de hiperacetatemia postdiálisis en nuestros pacientes, el incremento de la acetatemia durante la sesión fue de menor magnitud que en otros estudios, no superando el doble de los valores normales. Estos resultados pueden relacionarse con la utilización de una menor concentración de acetato en el líquido de diálisis de 3 mmol/l en relación con otros estudios que utilizan 4 mmol/l o hasta 10 mmol/l [Coll 2008],[Kuno 1994]. Otra diferencia es que el líquido de infusión alcalinizante contiene sólo bicarbonato si lo comparamos con la infusión en estudios de HDF on-line, como el de Pizzarelli, donde se perfunde bicarbonato y acetato directamente. Estos volúmenes elevados de reinfusión contribuirán en gran medida a la hiperacetatemia postdiálisis. Además nuestro trabajo presenta un diseño cruzado que aporta más potencia al estudio ya que los pacientes son sus propios controles y nos permite reconocer como significativas diferencias menores entre las dos técnicas.

Existen estudios que relacionan la ausencia de glucosa en el dialisate con alteraciones del metabolismo intermedio y elevación de la concentración de acetato plasmático, pero no es la causa de nuestros resultados ya que los dos líquidos de diálisis de nuestro estudio contenían glucosa [Wathen 1982]. Sobre todo, la cantidad de acetato aportado durante la hemodiálisis es el responsable de la activación de múltiples vías metabólicas: ciclo de Krebs, glucólisis anaerobia o cetogénesis, que condicionarán junto a las pérdidas a través del dializador, una modificación de la concentración de los distintos aniones orgánicos.

Los aniones acetato causan movimiento intracelular y precipitación del fosfato inorgánico, alteración del metabolismo de la glucosa y de los lípidos y un desacoplamiento de la fosforilación oxidativa [Wathen 1982], [Ward 1987], [Veech 1988]. El aporte de acetato ha sido implicado como factor contribuyente en la inestabilidad cardiovascular durante la hemodiálisis [Nutting 1992]. El metabolismo de este anión producirá AMP y adenosina por rotura del ATP al formar acetyl CoA. Estos productos presentan efectos vasodilatadores y cardiodepresores potenciados en situaciones de hiposmolaridad, que precisan elevaciones de las concentraciones de Na^+ en el dialisate para su parcial corrección. Además se ha demostrado que el acetato aumenta la producción de interleukina 1 y el factor de necrosis tumoral α que

constituyen el factor desencadenante de procesos inflamatorios y de complicaciones a largo plazo como la amiloidosis [Bingel 1987],[Carozzi 1992]. Estos hallazgos han sido confirmados por Higuchi que demuestra un aumento del ratio receptor de IL1 /IL1 β en AFB lo que indica una potencial reducción de la activación periférica de las células mononucleares, debido a la carencia de acetato en el dialisate [Higuchi 1997]. Anderson también confirma este efecto al encontrar que el TNF α aumenta durante las sesiones de hemodiálisis que contienen acetato respecto a la AFB [Anderson 1991]. Se han descrito otros efectos del acetato como aumento en la actividad de la NO sintetasa en relación con su administración en diálisis y se ha relacionado la intolerancia al acetato con la producción de AMPc y la liberación de TNF α [Amore 1997].

5.3.LACTATO

El lactato al ser un ión fuerte, a pH fisiológico está disociado. El metabolismo anaerobio favorece la reducción del piruvato a lactato y la regeneración del NAD. El láctico constituye un producto final metabólico cuya única ruta posible es la reoxidación a piruvato. Esta reoxidación consume un número equivalente de hidrogeniones de forma que rellena los depósitos de álcalis y el lactato restante difunde hacia el entorno formando un producto de desecho.

En condiciones normales el lactato se encuentra en concentraciones diez veces superiores a las de piruvato. La presencia de LDH en suficientes cantidades asegura el equilibrio o conversión bidireccional de piruvato y lactato. La concentración de lactato es función de la constante de equilibrio K_{Eq}, la concentración de piruvato, el pH citosólico y el estado redox [Du Bose 2008].

$$[\text{Lactato}]/ [\text{piruvato}] = K_{Eq} [\text{H}^+] [\text{NADH}]/ [\text{NAD}]$$

En los pacientes que se realizan hemodiálisis con presencia de acetato en el baño, grandes cantidades del anión se convierten en acetyl CoA y posteriormente son metabolizadas en el ciclo de Krebs. Cada vuelta del ciclo oxida y decarboxila el acetyl CoA y forma de NADH a NAD⁺. Esta reacción favorable a la oxidación

desplaza en este sentido todos los pares óxido-reductores, desplazando el equilibrio del lactato hacia el piruvato [Madias 1986]. No obstante el lactato también tiende a acumularse en sangre dado que comparte vías comunes de entrada en células hepáticas y renales que se supone se encuentran saturadas.

Nuestros resultados demuestran un lactato sérico prediálisis $1,89 \pm 0,65$ en HDF y $2,03 \pm 0,84$ en AFB sin diferencias entre las dos técnicas y un posterior descenso del lactato de manera significativa a lo largo de la sesión en ambos grupos a $1,25 \pm 0,47$ en HDF y $1,29 \pm 0,51$ en AFB, sin diferencias significativas entre ellos. Podemos considerar que en la evolución de los valores de este anión tiene más importancia la pérdida a través del dializado que la propia generación a partir del acetato. En un estudio de Akanji no existen diferencias entre el lactato plasmático en el tratamiento de HD con acetato respecto a bicarbonato [Akanji 1991]. En un estudio de Hernández-Jaras el lactato desciende de forma significativa en HDF de forma similar como acontece en nuestro estudio. Además en el análisis después de concluir la sesión, los valores de lactato permanecen estables al haber finalizado las pérdidas [Hernández-Jaras 1994].

5.4.PIRUVATO:

Las sesiones de hemodiálisis no suelen modificar el piruvato sérico ya que las pérdidas a través del dializador se compensan con la generación a partir de la glucólisis y la descarboxilación del exceso de oxalacetato [Ward 1987]. Sólo se encuentra descrito el descenso del piruvato en sesiones realizadas con líquido de diálisis sin glucosa. La ausencia de glucosa estimula los procesos de glucogenolisis y gluconeogénesis para prevenir la hipoglucemia. En este tipo de diálisis se observa un descenso en los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, lactato y piruvato y un aumento de los niveles de glucagón [Hernández-Jaras 1994], [Kaiser 1981], [Wathen 1978].

Los valores de piruvato no experimentaron cambios a lo largo de la sesión en ninguno de los dos grupos que estudiamos. Podemos deducir que a pesar de la posible activación del ciclo de Krebs por el aumento del aporte de acetato, no se produjeron cantidades suficientes de ATP como para inhibir el sistema enzimático

de la piruvato deshidrogenasa y bloquear la transformación del piruvato en acetil CoA que se incorporará al ciclo de Krebs. En circunstancias en las que es necesario metabolizar grandes cantidades de acetato se produce la oxidación y decarboxilación de una molécula de acetil-CoA en el ciclo de Krebs que favorece el paso de NADH^+ a NAD^+ . Esta reacción favorable a la oxidación puede desplazar en este sentido a todos los pares oxido-reductores, incrementando los niveles de piruvato a expensas de lactato.

5.5. OTROS ANIONES ORGANICOS:

En condiciones fisiológicas sólo están presentes en el plasma de 1 a 6 mEq de los principales aniones metabólicos objeto de nuestro estudio: L-lactato/piruvato, β hidroxibutirato/acetoacetato, citrato, oxalacetato, malato etc. Por lo que son concentraciones muy pequeñas. Cada mol de estos aniones orgánico representa un mEq con excepción del citrato que tiene tres grupos carboxilo ionizables, de forma que cada mol de citrato corresponderá a tres miliequivalentes. Muchos de los aniones orgánicos no fueron analizados, como el oxalacetato que presenta dificultades para la medición debido a su inestabilidad y a que su vida media en soluciones acuosas es tan corta que resulta incuantificable [Forni 2006]. Por este motivo se centrifugaron rápidamente las muestras para separar los hematíes del plasma y se analizaron precozmente intentando evitar errores que interfirieran los resultados de los aniones determinados. Incluso a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ se puede observar la degradación de los aniones medidos. Un ejemplo de estas dificultades es que la proporción de oxalacetato presente puede descarboxilarse a piruvato e interferir con una pequeña desviación la relación piruvato/lactato respecto a la predicha en base al pH.

La principal fuente para generar los aniones derivados del ciclo de Krebs es la mitocondria, no obstante los efectos de la acidemia sobre la mitocondria dependen de las condiciones fisiológicas locales. La hipoxia también puede producir un aumento en los intermediarios del ciclo de Krebs. La concentración de aniones asociados con el ciclo de los ácido tricarbóxicos se encuentra elevada en cantidades

apreciables en los pacientes con acidosis metabólica y puede contribuir de forma significativa a un anión gap elevado.

Es habitual que durante las sesiones de hemodiálisis la oxidación del acetato contribuya a elevar los niveles de la mayoría de estos aniones como el citrato o los cuerpos cetónicos. Sin embargo en nuestro estudio no se produjeron cambios en la concentración de citrato durante las sesiones de HDF. Estos hallazgos probablemente fueron debidos a que las pérdidas por el dializador fueron compensadas por la producción de citrato procedente del metabolismo del acetil CoA en la HDF. En la AFB observamos un descenso del citrato en las determinaciones al finalizar la sesión y treinta minutos después ya que las pérdidas no se compensaron por la ausencia de aporte exógeno de acetato. En un estudio de Hernández-Jaras el citrato plasmático aumentaba desde $0.31 \pm 0,03$ a $0.43 \pm 0,02$ mEq/l durante las sesiones de hemodiálisis con 35 mEq/l de acetato y descendía de $0.29 \pm 0,05$ a $0.2 \pm 0,02$ mEq/l en hemodiálisis con 33 mEq/l de bicarbonato y 4 mEq/l de acetato [Hernández-Jaras 1994]. Estos valores son superiores a los de nuestro estudio donde en HDF se administra un líquido de diálisis con 34 mEq/l de bicarbonato y 3 mEq/l de acetato y en AFB donde el líquido de diálisis es carente de acetato y de bicarbonato.

En cuanto a los cuerpos cetónicos, tanto la glucemia y la presencia de acetato en el líquido de diálisis son los principales factores que contribuyen a sus modificaciones. En un estudio de Akanji observó que la HD con acetato aumentaba la acetatemia diez veces y esto producía un aumento de los niveles de acetoacetato y beta-hidroxiacetato cinco veces por encima de las cifras basales. A diferencia, estos cambios en los cuerpos cetónicos no aparecían durante la HD con bicarbonato [Akanji 1991]. En nuestro trabajo el acetoacetato y el betahidroxiacetato aumentaron durante las sesiones en las dos modalidades. Además los valores de betahidroxiacetato 30 minutos tras finalizar la sesión de HDF fueron significativamente superiores a los de AFB. Durante la sesión de HDF, la administración de 3 mmol/l de acetato que se metaboliza a acetil CoA fue el principal determinante del aumento mantenido de cuerpos cetónicos, mientras que el aumento en la AFB posiblemente se produzca en el contexto de un aumento de la

demanda energética o un descenso de la glucemia durante la sesión de hemodiálisis, que produce una disminución de la insulina y un aumento del glucagón plasmático, situación que favorece la cetogénesis y la oxidación de los ácidos grasos [Skutches 1997][Wathen 1978]. Estos resultados sugieren que durante la hemodiálisis parte del metabolismo del acetato se desplaza hacia la vía de la cetogénesis.

5.6.SULFATO:

Es el producto no catabólico de los aminoácidos que contiene sulfuro metionina y cistina. Su oxidación genera ácido sulfúrico que consume un anión bicarbonato y eleva la concentración de sulfato. Este anión contribuye de forma importante en la acidosis metabólica con anión gap elevado [Hernández 2000].

Tanto los aminoácidos con grupos sulfuro como sulfhídrico presentan trastornos de su metabolismo en la insuficiencia renal. Se ha relacionado la situación vitamínica, la concentración de diferentes aminoácidos y el sulfato inorgánico con el desarrollo de hiperhomocisteinemia que presenta un interés especial como factor de riesgo ateroesclerótico en los pacientes urémicos [Brunetti 2001],[Suliman 2002].

En la insuficiencia renal terminal gran parte de los productos sulfurados se metabolizan a sulfato inorgánico en lugar de ser metabolizados a taurina cuya reacción parece inhibida por la uremia. En estos pacientes el sulfato inorgánico encuentra correlación con algunos parámetros de función renal (creatinina y urea plasmática) [Marangella 1991] ,[Arnadottir 1999]. En sujetos sanos los valores de sulfato suelen ser de 0,2-0,3 mmol/l mientras que en pacientes con insuficiencia renal las concentraciones prediálisis son de 1,4 mmol/l y se reducen a 0,2-0,3 mmol/l durante la sesión de diálisis. Podemos considerar que el sulfato se depura eficientemente con la hemodiálisis con un porcentaje de reducción del 60-80% [Marangella 1991],[Basile 2010]. En nuestra experiencia el comportamiento de las concentraciones de sulfato fue similar al descrito para pacientes en hemodiálisis con valores cinco veces superiores a las concentraciones normales antes de comenzar la diálisis que descendieron hasta valores dentro de la normalidad al finalizar la sesión, sin diferencias entre las dos técnicas. La ausencia de diferencias se explica ya que en

ambas modalidades se administran dosis de diálisis similares. Nuestros pacientes comenzaron la sesión con valores de sulfato plasmático de $1,65 \pm 1,00$ mmol/l en HDF y $1,40 \pm 0,80$ mmol/l en AFB que disminuyeron a valores de $0,25$ mmol/l \pm $0,16$ y $0,22 \pm 0,13$ mmol/l respectivamente. Si comparamos los niveles de sulfato plasmático en los pacientes en programa de hemodiálisis y diálisis peritoneal, a pesar de que el sulfato es depurado en ambas técnicas, presenta un perfil diferente al acumularse durante el periodo interdialítico en la primera modalidad. Un estudio japonés compara la concentración plasmática de aminoácidos entre la hemodiálisis con bicarbonato y la AFB. No se encuentran diferencias en la concentración de aminoácidos totales plasmáticos y la de aminoácidos esenciales, pero si objetiva diferencias en la concentración de aminoácidos de cadena ramificada, valina, leucina e isoleucina, que son superiores en la técnica de AFB y los relaciona con una óptima corrección de la acidosis metabólica [Kituchi 1998].

Los niveles de sulfato se correlacionan positivamente con la ingesta proteica, la tasa de aparición de nitrógeno proteico y con los niveles de cisteína pero no se ha relacionado con otros componentes sulfurados ni con una mejor situación nutricional en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada [Suliman 2002]. Además en nuestro estudio realizamos una valoración del estado nutricional mediante la tasa de catabolismo proteico normalizado para el peso corporal (PCRn) y la generación de urea que no presentó diferencias en la comparación de la diálisis con y sin acetato. Esta valoración nos permite describir una correlación significativa entre Δ sulfato durante la diálisis y la PCRn en ambas técnicas, tal como sucede en otras experiencias [Suliman 2002].

5.7.URATO:

Es un anión orgánico cuyos niveles dependen fundamentalmente de un complejo manejo renal y de un aclaramiento fraccional que es menor del 10% [Marangella 2005]. En las sesiones de hemodiálisis se depura de forma eficiente, sobretudo por mecanismo difusivo, ya que es un molécula de pequeño tamaño 168 Da. La HD de alto flujo produce un aclaramiento de 98 ml/min lo que supone

porcentaje de reducción del 75.8%. Si prolongamos la HD durante 8 horas con flujos reducidos y un aclaramiento de 67 ml/min, alcanzaremos un porcentaje de reducción de 79.9% [Basile 2010]. En una experiencia que comparaba dializadores de alto flujo de distintos materiales en hemodiafiltración on line se observaron aclaramientos de ácido úrico cercanos a 200 ml/min con porcentajes de reducción de úrico superiores al 50% [Maduell 1999]. En las dos modalidades estudiadas por nosotros obtuvimos resultados similares con porcentajes de reducción de úrico superiores al 70%. En un estudio longitudinal de nueve años para valorar los efectos del mantenimiento prolongado en programa de hemodiálisis no se apreció diferencias en el urato en los distintos tiempos analizados [Mekki 2010]. La hemodiálisis ha sido utilizada en el manejo de la insuficiencia renal por nefropatía hiperuricémica aguda. El urato es depurado de forma menos eficiente por vía peritoneal aunque de forma general los pacientes en diálisis presentan valores inferiores de urato que los pacientes con insuficiencia renal sin tratamiento sustitutivo [Mekki 2010].

Una vez considerado que el aporte de acetato y la consiguiente hiperacetatemia plasmática no nos proporcionó cambios significativos en los parámetros fundamentales del equilibrio ácido base según las aproximaciones clásicas y del exceso de bases. Es necesario proseguir la interpretación del equilibrio ácido base desde el punto de vista físico-químico, en el que el bicarbonato cede su papel a la diferencia entre los iones fuertes.

5.8.IONES FUERTES:

Según la teoría de Stewart Fencl, el comportamiento acido-base viene controlado por los cambios en unas determinadas variables independientes entre las que no se encuentra el bicarbonato. Las alteraciones de la concentración de Na^+ y sobretodo de Cl^- frecuentemente modificarán dicho equilibrio [Kellum 1999]. La relación de este anión con la acidosis de los pacientes con insuficiencia renal crónica

se ha demostrado mediante la correlación entre sus niveles y los de exceso de bases [Liborio 2006].

En nuestro estudio se utilizó en las sesiones de AFB una concentración de Na^+ en el líquido de diálisis de 139 mmol/l, que era un mmol/l más baja que la empleada durante las sesiones de HDF y una concentración de Cl^- de 108.3 en HDF y 140.9 mmol/l en AFB. Estas diferencias en las concentraciones de iones se deben a que la ausencia de bicarbonato y acetato en el líquido de diálisis de AFB será compensado mediante la adición de una cantidad extra de Cl^- para lograr que el líquido alcance la electroneutralidad. Este aumento del Cl^- ofrece una menor resistencia al paso de la electricidad ya que establece una relación distinta entre los cationes y aniones disueltos. De forma que el cambio se debe a que el Cl^- tiene una fuerza iónica similar a la del Na^+ que es mayor que la del bicarbonato y el acetato. De esta forma el líquido de diálisis en AFB tendrá una conductividad aumentada respecto a un líquido de diálisis con bicarbonato y acetato que tuviera concentraciones iguales de Na^+ . Un dialisate con una concentración de Na^+ de 140 mmol/l carente de base presenta una conductividad de 15.1 mS/cm, mientras que si el dialisate es de bicarbonato o acetato la conductividad es de 14.2 y 13.9 mS/cm respectivamente. La transferencia de Na^+ en la AFB resulta del balance entre el flujo difusivo y convectivo de Na^+ y el aporte en el líquido de reinfusión. La AFB constituye una técnica con riesgo potencial sobre la cinética del Na^+ y del bicarbonato ya que la administración de bicarbonato sódico isotónico en el líquido de reposición aporta una concentración muy elevada (166 mol/l) de bicarbonato y Na^+ . Ante esta situación será útil reducir la concentración de Na^+ en el líquido para poder evitar un aporte inadecuado y una elevación de la natremia postdiálisis que producirá problemas de sobrehidratación e hipertensión arterial.

En nuestro trabajo las determinaciones resultantes de Na^+ sérico presentaron un descenso significativo entre los valores pre y post-HD en ambas modalidades. La reposición de bicarbonato sódico 1/6 M junto a la presencia de 1 mmol menos de Na^+ en el dialisate de la AFB respecto a la HDF no produjo diferencias en la comparación intermodalidad de las concentraciones de Na^+ .

En el estudio de Harzallah el sodio sérico permaneció estable durante las sesiones completas de diálisis con bicarbonato, mientras que en la diálisis con AFB se observó un aumento en las dos primeras horas permaneciendo luego estable. Este hallazgo probablemente se deba a que en la diálisis con bicarbonato la concentración de Na^+ del dialisate era de 143-146 mmol/l y en la AFB 84% el líquido de reposición utilizado era bicarbonato 1 M, que contiene grandes cantidades de Na^+ [Harzallah 2008]. En un estudio de Perrone también se encontró el Na^+ postdiálisis 2 mmol/l más elevado en AFB que en HD debido a la utilización de una conductividad del dialisate 0.3 mS/cm mayor que en la diálisis con bicarbonato. Los autores lo aumentan para evitar calambres e hipotensiones intradiálisis. [Perrone 1994]. En un estudio de Pizzarelli no se encontró diferencias entre los valores de Na^+ entre la HDF-OL con y sin acetato [Pizarelli 2004]. En el estudio de Ding tampoco hubo diferencias entre la AFB y la HDF on line [Ding 2002].

En cuanto al segundo catión más relevante, en nuestra experiencia se observó un descenso del K^+ plasmático durante la diálisis sin diferencias entre ambas técnicas. La difusión de K^+ depende del gradiente de concentración a través del líquido de diálisis, que en la AFB se puede modificar en función de las necesidades. A pesar de que en la HDF la concentración de K^+ en el líquido de diálisis es constante y en la AFB se módula el perfil, las pérdidas de este catión fueron similares y se evitaron en todos los pacientes concentraciones de K^+ prediálisis superiores a 6 mEq/l. Tampoco en el estudio de Harzallah se encontraron diferencias en el descenso total de los valores de K^+ entre la AFB y la HD. En un estudio que compara la AFB con la HDF on line solo encuentra como diferencias un ligero ascenso de la concentración de K^+ prediálisis en la HDF on line [Ding 2002].

El Mg^{2+} descendió durante ambos tipos de sesiones y presentó unos valores significativamente inferiores en AFB en los tiempos basal y 30 minutos después de finalizar la sesión respecto a HDF. Los cambios de Mg^{2+} durante la diálisis dependen fundamentalmente de su concentración en los líquidos de diálisis que fue la misma de las dos técnicas. Además ambas soluciones de reinfusión carecían de este catión divalente. Existe una relación inversa entre la tasa ultrafiltración y los valores séricos de Mg postdiálisis, de forma que la convección ocasiona un balance

negativo de éste catión [Kelber 1994] [Saha 1996] [Rius 2007]. En nuestro estudio tampoco hubo diferencias entre la ultrafiltración entre las dos técnicas, que hubieran podido generar diferencias.

El Ca^{2+} sólo presentó un descenso significativo en AFB pero sin presentar diferencias intermodalidad. Ambos líquidos de diálisis presentaban la misma concentración y ambas soluciones de reposición carecían de Ca^{2+} entre sus constituyentes. A diferencia de las técnicas de hemodiálisis convencional en las que el Ca^{2+} aumenta por transporte difusivo desde el líquido de diálisis. En las técnicas de HDF el balance se hace negativo a partir de ultrafiltraciones superiores a 55 ml/min. Este balance no puede ser corregido con el líquido de reinfusión de forma que requiere una mayor concentración de Ca^{2+} en el dialisate y suplementos orales de Ca^{2+} para compensar las pérdidas convectivas [Memoli 1991]. En la AFB el comportamiento es similar precisando concentraciones de 1.75 e incluso 2 mmol para obtener un balance de Ca^{2+} positivo cuando la tasa de ultrafiltración supera los 43 ml/min [De Vinenci 1994]. No obstante el aumento de la concentración de proteínas plasmáticas debido a la ultrafiltración en estas modalidades de HDF postdilución limitará las pérdidas de Ca^{2+} por convección y el descenso del Ca^{2+} plasmático [Malberti 2003].

Los valores de Cl^- presentaron un descenso significativo entre prediálisis y postdiálisis y posteriormente un rebote entre éste último tiempo y treinta minutos después. Estas variaciones cursaron sin diferencias entre ambas modalidades. El descenso del Cl^- sérico intradiálisis se produjo a pesar de un aporte en la HDF de 108.3 mmol/l en el líquido de diálisis y 100 mmol/l en la solución de reinfusión de la HDF y la presencia en la AFB de más de 140 mmol/l en el líquido de diálisis.

En un estudio de Coll se objetivó un incremento de las concentraciones séricas predialisis de cloro y de sodio a pesar de utilizar la misma conductividad [Coll 2007]. En otros estudios de AFB las concentraciones séricas de Cl^- permanecieron constantes [Perrone 1994], [Hernández 2010]. En el estudio de Harzallah las concentraciones de Cl^- presentaron un ascenso significativo en la AFB en comparación con la diálisis con bicarbonato [Harzallah 2008]. Este hallazgo fue debido a la diferente composición de los dializados y su distinta fuerza iónica y a la

del líquido de infusión. Las diferencias obtenidas en este último estudio se anularon en el periodo interdialítico probablemente en relación con el intercambio de Cl^- y bicarbonato que sucede en los glóbulos rojos hasta alcanzar el equilibrio de Gibbs-Donnan. En el estudio de Perrone no se encontraron diferencias entre la cloremia en AFB y en hemodiálisis con bicarbonato a pesar de la utilización de concentraciones altas de bicarbonato en el líquido de diálisis sin bases. No obstante se han llegado a informar casos de hemólisis por hipercloremia en pacientes sometidos a la técnica de AFB [Perrone 1994]. El descenso de la cloremia que observamos durante las diálisis en nuestros pacientes probablemente se deba al volumen elevado de ultrafiltración de las técnicas convectivas que produce una pérdida importante de Cl^- que no se llega a reponer con el aporte difusivo del líquido de diálisis y con la solución de reemplazo. En la AFB a pesar de presentar concentraciones superiores de Cl^- en el líquido de diálisis tampoco se repone por la ausencia de Cl^- en el líquido de reinfusión. La mayor cantidad de Na^+ y Cl^- prediálisis en nuestros pacientes probablemente nos permita conseguir una mejor distribución del volumen de agua sobretodo en el compartimento vascular y una mayor estabilidad hemodinámica. Además el descenso observado al finalizar la sesión puede reducir los problemas de sed intensa y de ganancia excesiva interdialítica.

5.8. DIFERENCIA DE IONES FUERTES o SID.

La aproximación de Stewart revela la influencia decisiva de la transferencia transmembrana de los iones fuertes en el mantenimiento de unas condiciones ácido-base adecuadas en los fluidos corporales. Los iones fuertes no pueden ser creados ni destruidos, a diferencia de los hidrogeniones que se forman o se consumen a través de la disociación del agua. Mediante la manipulación de cationes y aniones fuertes en busca de la electroneutralidad se establecerá la diferente acidez en los líquidos corporales. De esta forma el SID describe las interrelaciones ácido-base en relación a la diferencia en la carga entre los principales iones fuertes [Alfaro 1999]. Un descenso o un aumento del SID es habitualmente reconocido como un descenso o aumento en el HCO_3^- plasmático o en el exceso de bases [Fencel 2000]. En los

pacientes con enfermedad renal crónica con tasa de filtrado glomerular inferior a 30 ml/min la diferencia entre los iones fuertes aparentes SID estará disminuida [Leblanc 2004]. Probablemente estén implicados en esta situación niveles elevados de Cl^- y en algunos casos niveles descendidos de Na^+ . También la presencia de otros aniones fuertes acumulados contribuye a este descenso del SID. En tales circunstancias el SID normal ya no podrá ser restaurado por los riñones disfuncionantes [Warnock 1988].

Uno de los propósitos de las sesiones de hemodiálisis es aumentar el SID que se encuentra disminuido en la insuficiencia renal. La normalización del Cl^- sérico con el líquido de diálisis o de reinfusión y sobretodo la reducción de los aniones fuertes como el sulfato o el lactato mediante su eliminación a través del dializador, constituyen los principales mecanismos de corrección de la acidosis metabólica y normalización del bicarbonato. Los iones que participan en el SID son accesibles por difusión dado que son solutos pequeños. A diferencia de otros solutos de mediano y gran tamaño cuyo aclaramiento es más limitado y participan en menor medida de la difusión. El principal ión que atraviesa la membrana es el Cl^- . Para crear un pH ácido se debe transferir Cl^- en exceso sobre Na^+ y K^+ de forma que se disminuye el SID y para un pH básico la transferencia de Cl^- se realizará en defecto.

El líquido de diálisis que se utilizó en HDF presenta electroneutralidad de forma que la concentración de los cationes es Na^+ 140 mEq/l, K 1,5 mEq/l, Ca^{2+} 1.5, Mg^{2+} 0.4 y de los aniones es HCO_3^- 34, acetato 3 y la de Cl^- es de 108 mEq/l. El SID del líquido debe ser cercano al SID aparente del plasma humano, es decir 40 mmol/l. De esta forma el SIDa de la solución utilizada fue de 41 mmol muy cercano al de un individuo normal. Este contenido final de iones del dialisate permite recuperar a los valores fisiológicos el SID disminuído de la acidosis metabólica. Excepcionalmente la hemodiálisis ha sido utilizada para descender el SID en casos de severa alcalosis metabólica secundaria a vómitos refractarios, disminuyendo la concentración de bicarbonato y aportando más Cl^- en el líquido de diálisis. [Leblanc 1997].

Las técnicas de hemodiafiltración son consideradas potentes en la corrección de la acidosis metabólica. Estas técnicas aprovechan el arrastre del agua

ultrafiltrada para la transferencia de determinados solutos. El coeficiente de cribado de los iones que participan en el SID es próximo a 1, lo cual significa que también atraviesan fácilmente la membrana por flujos convectivos. Sin embargo los fluidos de sustitución han de recuperar cantidades importantes de bicarbonato perdido en la convección. De forma que se deberá reemplazar al menos entorno a 30-40 mmol/l horarios de bicarbonato que son perdidos durante la sesión y puede llegar hasta 80 mmol/l cuando se prescribe una ultrafiltración cercana a 6 l/h [Leblanc 2004]. Si el líquido de reposición fuera salino se induciría una acidosis clorémica ya que el exceso de Cl^- administrado conducirá a un aumento en la producción de H^+ provenientes de la disociación del agua. Por lo tanto se debe utilizar una solución que contenga concentraciones de bicarbonato cercanas a 35 mmol/l con una menor cantidad de Cl^- para corregir la acidosis metabólica [Leblanc 1993].

Tanto la difusión como la convección son mecanismos potentes de restauración del SID y en cierto modo equivalentes. Sin embargo en la convección, el bicarbonato puede ser perdido en cantidades importantes si posteriormente no es restaurado. De ahí la importancia de que la composición de la solución de reinfusión sea lo más próxima al SID del plasma normal para restaurarlo [Leblanc 1999]. Además la flexibilidad que proporciona una solución de reemplazo permite suplir sin problemas elevadas pérdidas por mecanismo convectivo. Las distintas modalidades de hemodiafiltración constituyen una adecuada elección en relación a su efecto alcalinizante por lo que deben ser consideradas para tratar los casos severos de acidosis metabólica.

En la biofiltración sin acetato se evita la presencia de base en el dialisate, de forma que la concentración de éste es de Na^+ 139 mmol/l, Ca^{2+} 1.5, Mg^{2+} 0.37, y la de Cl^- es de 140,9 mmol/l. Destaca la ausencia de acetato que será compensada por una concentración más alta de Cl^- . Estas concentraciones proporcionan un SIDA prácticamente nulo por lo que será necesario suplir el descenso del SID. La ganancia difusiva de Cl^- procedente del líquido de diálisis se reemplaza mediante soluciones de reposición carentes de Cl^- . Este líquido de reposición permite restituir el SID y conseguir una ganancia secundaria de bicarbonato con una solución que puede ser

1/6 M con un SID de 166 mmol/l, igual a su concentración de bicarbonato, o incluso en estudios como el de Harzallah 1 M con un SID de 1000 mmol/l.

En las dos modalidades estudiadas en nuestro trabajo se observa un aumento importante de pH, bicarbonato y exceso de bases que nos hace esperar que la corrección de la acidosis se corresponda a un aumento de la diferencia medida de iones fuertes. Sin embargo al aplicar la aproximación de Stewart se observó un descenso del SIDm desde $46,2 \pm 1,8$ a $45,7 \pm 1,8$ mEq/l en HDF mientras que en AFB permaneció estable con valores de $45,7 \pm 2,4$ al inicio de la sesión y $45,3 \pm 3,6$ mEq/l a su finalización. Estos hallazgos son similares a los de estudios realizados con hemodiafiltración y hemodiafiltración on-line [Hernández 2008],[Hernández 2010] y diferentes de los de un estudio de hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal aguda en unidades de intensivos en los que aumenta el SIDm [Leblanc 1999].

Podemos explicar estos hallazgos desde el punto de vista que el SIDm sólo considera como anión el Cl^- que en nuestro estudio a pesar de descender durante las sesiones de diálisis lo realiza en menor medida que el conjunto de cationes Na^+ y K^+ . Además el SIDm no considera otros aniones fuertes como el sulfato que presentan una elevada eliminación durante la diálisis. Probablemente utilizando líquidos de diálisis y de reinfusión que presenten un SID elevado, con grandes cantidades de Na^+ y bajas de Cl^- , podríamos aumentar más el SID, aunque su uso implicaría muchas precauciones. Otros factores que también pueden influir en el SID son los cambios en la pCO_2 que produciría intercambios HCO_3^- - Cl^- entre los hematíes y el plasma pero en nuestro estudio a pesar del aporte de bicarbonato durante la diálisis no observamos ningún descenso en la pCO_2 .

Otra forma de conocer la situación ácido-base de los pacientes es calcular el SID estimado mediante el modelo matemático de Fencil-Figge que utiliza las cargas derivadas del sistema de ácidos débiles no volátiles cuyos componentes fundamentales son el albuminato y el fosfato junto las cargas derivadas del componente respiratorio pCO_2 . El SIDe se elevó desde valores prediálisis bajos de $38,3 \pm 3,0$ y $38,6 \pm 2,9$ a valores postdiálisis $43,4 \pm 1,7$ y $43,5 \pm 4,6$ que se encuentran en el rango fisiológico en HDF y AFB respectivamente. Este resultado

resuelve la controversia observada por la disminución del SID aparente ya que la hemodiálisis per se constituye un proceso restaurador del SID descendido de la insuficiencia renal. El aumento del SID efectivo observado se justifica por el aumento común de la CO_2 total. El conjunto de aniones débiles no volátiles no se modificó ya que el albuminato aumentó durante las sesiones de las dos modalidades y el fosfato descendió debido a la eficaz eliminación de aniones inorgánicos durante las sesiones de ambas modalidades.

Los pacientes con insuficiencia renal y acidosis metabólica tienen tendencia a la hipoalbuminemia debido a un aumento de la proteólisis tal como se observa en un análisis del estudio NHANESIII, pero también se relaciona con los sometidos a hemodiálisis y diálisis peritoneal debido a las pérdidas de nutrientes que comportan dichos tratamientos y el aumento del catabolismo [Eustace 2004], [Port 2002]. La albuminemia se correlaciona con la ingesta energética total e inversamente con el tiempo en programa de hemodiálisis [Mekki 2010]. Además valores de albúmina plasmática por debajo de 3.7 g/dl han demostrado ser un factor predictor independiente de morbilidad y mortalidad aumentada [Leavey 2000]. Por otro lado la hiperfosforemia es un trastorno característico de la insuficiencia renal, que permanece como un parámetro crítico de la depuración en las técnicas sustitutivas. Los niveles elevados de fósforo se han relacionado con mayor número de episodios cardiovasculares y una mayor mortalidad [Block 2004],[Coyne DW 2008]. Cuando valoremos la situación ácido-base de estos pacientes, se deben considerar la influencia de los trastornos de los aniones débiles A_{tot} , albuminato y fosfato, ya que éstos contribuyen de forma destacada en las modificaciones del SID [Klaboch 2009].

5.9.A_{tot}

La concentración de ácidos débiles no volátiles podría modificar el equilibrio ácido-base con sus intercambios ácido-base intercompartimentales. Pero los ácidos débiles macromoleculares, como las proteínas séricas, no cruzan las membranas biológicas y tampoco existe ningún sistema biológico que modifique el Pi para regular el balance ácido-base.

La pérdida de ácidos débiles como la albúmina del espacio plasmático es un proceso alcalinizante al que el organismo se adapta disminuyendo el SID en lugar de otra adaptación posible que sería reteniendo CO_2 . No obstante no hay evidencia que el cuerpo regule los A_{tot} para mantener el balance ácido-base y tampoco que los clínicos deban tratar la hipoalbuminemia como un trastorno ácido-base [Eustace 2004].

A nivel de plasma normal nos encontramos con concentraciones de 0.5 a 0.8 mmol/l de albuminato²⁰⁻ ó de 10 a 16 mEq/l, que constituye una de las cargas aniónicas plasmáticas más abundantes tras el Cl^- y el HCO_3^- . Esta carga dependerá del pH del fluido. A pH 6 su carga es 0, a pH 7.4 es 20 y a pH 9 es de 30 mEq/l. Existen diferentes fórmulas que relacionan la carga de la albúmina sérica por mol con el pH.

En nuestro estudio se produjo un ascenso en la carga de albuminato durante las sesiones de hemodiálisis de $11,04 \pm 0,82$ a $12,56 \pm 1,48$ en HDF y de $11,11 \pm 0,70$ a $12,05 \pm 1,10$ en AFB sin diferencias entre las dos modalidades. Esta elevación se explica en el contexto de la hemoconcentración al finalizar la sesión junto al pH más alcalino que también aumenta la carga de albuminato. Por otro lado el fosfato presentó un comportamiento inverso, se objetivó un descenso de $2,60 \pm 0,89$ y $2,76 \pm 0,81$ mEq/l a $1,21 \pm 0,36$ y $1,32 \pm 0,58$ al finalizar la diálisis en HDF y AFB respectivamente. Valores que suponen una carga de fosfato inferior a la mitad de la existente previamente en el contexto de una importante depuración con componente difusivo y convectivo en ambas técnicas. De esta forma podemos considerar que la concentración de ácidos débiles totales se mantuvo estable durante la sesión de hemodiálisis, hecho que confirmamos al comparar la suma de ambos aniones A_{tot} que no presentó variaciones durante la sesión ni al comparar la HDF con la AFB.

Galli comparó la AFB con la diálisis con bicarbonato en un estudio longitudinal de un año con 18 pacientes centrado en la estabilidad cardiovascular y el estado nutricional. Encontró que la AFB aumentaba la albúmina plasmática de 3.8 a 4.1 g/dl [Galli 1992]. En nuestro estudio los pacientes se mantuvieron solo un mes en cada técnica de forma que la concentración de albúmina comparada prediálisis no

presenta diferencias entre las dos técnicas. Tampoco se encontraron diferencias en los otros tiempos analizados, postdiálisis y treinta minutos tras finalizar la sesión. Durante las sesiones de HDF y de AFB aumentó de 3.98 a 4.18 g/dl y de 4 a 4,17 g/dl respectivamente pero no consideramos destacable el aumento ya que probablemente una corrección del mismo por fórmulas que consideren la ultrafiltración lo haría despreciable. Movilli encontró una relación directa entre la bicarbonatemia y la albúmina sérica y la correlacionó inversamente con la tasa de catabolismo proteico, en una muestra de pacientes ancianos. Separando los pacientes en dos grupos HCO_3^- menor y mayor de 20 mmol/l obtuvo unas concentraciones de albúmina sérica de 3.95 y 4.17 g/dl respectivamente [Movilli 1996].

En nuestro estudio no encontramos diferencias entre las dos modalidades al comparar los niveles de fósforo, sólo fue destacable un ligero rebote en HDF no presente en AFB. Existen discrepancias sobre el impacto del flujo convectivo en la eliminación del fósforo. Diferentes experiencias consideran que las técnicas de hemodiafiltración son superiores a la hemodiálisis de alto flujo en el aclaramiento de fósforo. Estas técnicas convectivas aumentan de 15-20 % la extracción de fosforo [Zehnder 1999], [Lornoy 2006]. En otros estudios, el aumento progresivo de las tasas de ultrafiltración no varía los niveles de fósforo postdiálisis [Maduell 1999],[Rius 2007]. La cinética bifásica con un rápido descenso y una posterior liberación lenta de los tejidos a la sangre hace difícil aumentar su depuración. Al igual que en nuestro trabajo, en un estudio de Perrone no se encuentran diferencias entre AFB y hemodiálisis en los parámetros de transferencia de masas de fosfato [Perrone 1994]. En un estudio de Ding que compara HDF on-line con AFB tampoco existen diferencias en la fosfatemia entre ambas modalidades convectivas [Ding 2002]. A diferencia otros estudios de AFB informan de un descenso del fosfato prediálisis comparado con HD o sólo un menor rebote de fosfato al finalizar la sesión, tal como sucede en nuestro estudio [Kuno 1991],[Di Maggio 1992].

Según la aproximación de Stewart los pacientes con insuficiencia renal y acidosis metabólica pueden presentar una diferencia de iones fuertes muy baja o una concentración de ácidos débiles no volátiles muy alta. En nuestro estudio el SID aparente es superior a 40 mEq/l en ambas modalidades y solo objetivamos los

valores disminuidos de la acidosis prediálisis en el análisis del SID medido. Además al analizar el A_{tot} no observamos variaciones significativas. De ahí la importancia de realizar una estimación de los aniones no medidos en la práctica rutinaria y su participación en la acidosis metabólica y la corrección dialítica de la misma.

5.10.AG

Otra medida que es a menudo utilizada para caracterizar la etiología de la acidosis metabólica es el anión gap AG [Forni 2006]. Se ha utilizado de forma clásica para detectar la presencia de iones no medidos que contribuyen a la acidosis observada [Emmet 1977]. En ocasiones hay discrepancia entre la acidosis medida y el defecto de bases asociado, de forma que se sugiere la contribución del AG [Forni 2005]. Este índice permite calcular la diferencia entre cationes y aniones no medidos fuertes y débiles. Pero este parámetro se encuentra muy influenciado por los componentes A_{tot} . Trastornos como la alcalosis, la hipoalbuminemia o la deshidratación condicionaran su falta de precisión. En algunos casos el ión causante de la acidosis puede ser fácilmente identificado como el lactato pero son frecuentes las situaciones de acidosis en las que coexisten múltiples mecanismos subyacentes que explican la causa. En la insuficiencia renal el metabolismo de los aminoácidos produce ácido sulfúrico o ácido fosfórico que se disocian liberando hidrogeniones que consumen bicarbonato y se acumulan elevando el AG.

Se ha utilizado el AG corregido por la albúmina plasmática según la aproximación de Figge- Fencl [Figge 1998],[Fencl 2000] que ignora la contribución del fosfato al componente aniónico y atribuye una carga fija a la albúmina. También se ha utilizado otra fórmula en la que además se corrige por el lactato, para que sea más adecuado en situaciones críticas. Pero ha sido la utilización del AG corregido por la albúmina y por el fosfato (AGC) la que permite identificar la participación de los aniones no medidos en las condiciones de acidemia.

En nuestro estudio obtuvimos valores del AG superiores a 17 mEq/l que es el rango común de referencia. No incluimos ningún paciente con gammapatía monoclonal ya que la producción de paraproteínas catiónicas o aniónicas nos hubiera modificado de forma significativa los resultados del AG. Los valores

elevados prediálisis se redujeron significativamente durante las sesiones hasta llegar a valores normales, sin presentar diferencias significativas entre las dos modalidades. El AG corregido por la albumina y el fosfato se comportó de forma similar con un descenso a la mitad durante la sesión de diálisis en ambas modalidades.

En estudios tanto el AG como la aproximación del exceso de bases erraban en la identificación de pacientes con acidosis metabólica en un sexto de los casos. En estas circunstancias su cálculo nos puede llevar a extraer conclusiones erróneas [Kellum 1995], [Fencel 2000], [Dubin 2007]. De ahí la necesidad de introducir otros conceptos que presenten menos discrepancias a la hora de cuantificar los aniones anormales escondidos.

5.11.SIG

El SIG es un método adecuado para cuantificar la diferencia entre cationes y aniones no medidos sin presentar interferencias por las variaciones de A_{tot} , pH, L-Lactato, Ca^{2+} y Mg^{2+} . Este parámetro permite detectar los aniones desconocidos en cualquier tipo de población e incluso puede relacionarse con parámetros de mortalidad. La lista de aniones endógenos que causan acidosis metabólica esta lejos de ser conocida por completo, por lo que será la propia medición de la diferencia total de estos cationes y aniones la que proporcionará su aproximación clínica y experimental.

El SIG se ha correlacionado con el AG en gran medida [Gilfix 1993],[Hernández 2010] pero en estudios realizados en pacientes con sepsis e insuficiencia hepática, ha presentado escasa correlación [Kellum 1995]. Esta disminución de la utilidad del AG en la valoración de aniones no medidos de los pacientes críticos probablemente se deba a que éstos se encuentran en condiciones de hipoalbuminemia .

En estudios en unidades de intensivos con pacientes que presentan fracaso renal agudo se observó que la acidosis derivaba del efecto acidificante de los aniones no medidos y de la hiperfosfatemia, que prevalecía sobre el efecto alcalinizante de la hipoalbuminemia. Tras el comienzo de la hemofiltración la acidosis se corregía con

un descenso de la concentración de fosfato, de Cl^- y del SIG. Tras tres días de HF los pacientes desarrollaban alcalemia, presentaban un SIG disminuido y un importante descenso del fosfato plasmático [Rinaldi 2005].

El SIG indicando la presencia de aniones no medidos fue relacionado con el AG corregido en un estudio con 540 niños por Durward y colaboradores [Durward 2000]. Ambos parámetros en condiciones normales deben aproximarse a cero. De esta forma podremos excluir la implicación de aniones no medidos en los trastornos del equilibrio ácido-base. Un aumento en el SIG puede estar relacionado con un pronóstico desfavorable, aunque no en todos los grupos de pacientes [Derksen 2006],[Story 2005].

En nuestro estudio el SIG se encontró elevado antes de comenzar la sesión de ambas modalidades de diálisis, debido a la presencia aumentada de aniones no medidos respecto a cationes no medidos en la circulación. Durante la sesión disminuyó de forma significativa y se mantuvo sin cambios treinta minutos después en ambas modalidades. Este comportamiento fue similar al descrito para el AG. Este descenso del SIG y del AG presenta una importante correlación en los pacientes metabólicamente estables en programa de hemodiálisis periódica [Hernández-Jaras 2010]. En nuestro estudio, en el que incluimos este mismo grupo de pacientes hemos apreciado un descenso y una correlación significativa y constante entre SIG y AG corregido por albúmina y fosfato en todos los tiempos analizados y en las dos modalidades. Esta correlación no aparece de forma constante al comparar el SIG con el AG no corregido, debido a las importantes variaciones en el AG dependientes de aniones y cationes no incluidos como albúmina, fosfato, Ca^{2+} o Mg^{2+} . Los valores de AG corregido por albúmina y fosfato descienden durante las sesiones de diálisis con una diferencia de entorno a 2 mEq/l con relación al SIG. Esta desviación probablemente sea atribuible a la presencia del lactato dentro del AG corregido por albúmina y fosfato mientras que se excluye del SIG.

No obstante el comportamiento fue diferente si separamos los aniones determinados constituyentes del SIG en orgánicos e inorgánicos. El anión inorgánico sulfato que constituye entorno al 20% del SIG prediálisis disminuyó durante la sesión, mientras que los aniones orgánicos valorados de forma conjunta

mediante la suma de los metabolitos intermedios del ciclo de Krebs (acetato, citrato, acetoacetato y betahidroxibutirato) que no llegan al 10% del SIG prediálisis aumentaron su contribución de forma significativa. Podemos considerar que el acúmulo de aniones durante el periodo interdiálisis acontece sobretodo a expensas de los aniones inorgánicos como el sulfato o el fosfato que fueron adecuadamente depurados en ambas modalidades. El urato a pesar de ser orgánico presentó un comportamiento similar al de los aniones inorgánicos fosfato y sulfato. Este anion procedente de la degradación de las bases nitrogenadas, también aumentó durante el periodo dialítico y descendió de manera significativa a lo largo de la sesión, pero su contribución cuantitativa al SIG es notoriamente menor que el sulfato. El conjunto formado por el resto de aniones no medidos en nuestro estudio y que integran el SIG también descendió de forma similar durante las sesiones en el contexto de un importante aclaramiento efectivo. Este parámetro calculado permite estimar de una manera fiable el conjunto de aniones desconocidos que contribuyen a la acidosis urémica y sugerimos que su depuración constituye un marcador de corrección adecuada del equilibrio ácido-base en diálisis. En nuestro estudio destacamos la presencia de valores muy reducidos tras finalizar la sesión de AFB y de HDF de entorno a un mmol/l, sin llegar a encontrar diferencias entre las dos modalidades que sugieran una corrección de la acidosis con una mayor depuración de aniones desconocidos.

Los aniones orgánicos en la situación prediálisis o de máxima acidosis se encontraron en menores concentraciones que en otros estudios [Forni 2005],[Owen 2002]. Durante el aporte de bases, a diferencia del resto de aniones estudiados, el conjunto de aniones orgánicos aumentó de forma más significativa en la HDF que en la AFB presentando diferencias entre las dos modalidades al compararlos postdiálisis. Consideramos que probablemente en este aumento de aniones haya participado una situación que activa el metabolismo intermedio [Morgan 2005]. Esta circunstancia en la que se produce una entrada de aniones al ciclo tricarbóxico puede explicarse en el contexto de un proceso de demanda energética al que se añade el aporte exógeno de acetato en la HDF y que precisa la oxidación a CO₂. La

ausencia de este aporte en la modalidad de AFB probablemente justifica las diferencias intermodalidad.

4.3.11.EFECTOS DE LA DIÁLISIS SOBRE LA CINÉTICA DE LA UREA Y OTROS:

No hubo diferencias importantes en la depuración de pequeñas moléculas entre las dos modalidades evaluadas.

En cuanto al cálculo de la dosis de diálisis se obtuvieron Kt/V equilibrados superiores a 1,3 sin diferencias significativas entre las dos modalidades. En un estudio de Verzetti se obtuvieron ligeras diferencias en la dosis de diálisis en AFB respecto a HD con bicarbonato con un Kt/V de 1.38 ± 0.3 en HD convencional respecto a un Kt/V de 1.48 ± 0.29 en AFB [Verzetti 1998]. En un estudio cruzado realizado por Basile no se encontraron diferencias significativas entre el Kt/V equilibrado que tanto en AFB como en HD convencional fue superior a 1.2, aunque esto probablemente se justifique en que el tiempo de duración de la sesión era mayor en HD que en AFB (262 ± 2 min en HD y 249 ± 1 min en AFB) [Basile 1998]. Kikuchi realizó un estudio con pacientes en programa de HD con bicarbonato que presentaban acidosis prediálisis (HCO_3^- inferior a 18 mmol/l) a los que transfería a AFB durante ocho semanas. En estos pacientes se observó que disminuía el nitrógeno ureico sérico (SUN), mientras que la creatinina plasmática y el Kt/V permanecían sin diferencias significativas. La superioridad de depuración de la AFB no se confirma si la comparamos con la hemodiafiltración con una solución de diálisis que contenga bicarbonato [Kikuchi 1998]. En un estudio de Movilli la media de Kt/V fue superior a 1.3 en ambas modalidades [Movilli 1996]. Con estas experiencias podemos considerar que la mejoría del Kt/V solo se produce al comparar las técnicas de HDF con HD (DM 0.14 IC 0.05-0.22) [Rabindranath 2005]. Utilizando como marcador de la dosis de diálisis el KT se obtuvieron valores de $73,1 \pm 13,2$ l y $74,0 \pm 19,7$ l sin diferencias entre las modalidades. La concentración promediada en el tiempo de urea (TAC) como valoración de la toxicidad urémica y otras fórmulas de cuantificar la dosis de diálisis como el PRU semanal y el aclaramiento renal equivalente de urea (EKR) fueron similares en

ambas modalidades. De forma que no hay una mejoría en términos de aclaramiento de solutos y transferencia de masas comparando la AFB con otras técnicas convectivas [Buoncristiani 1989] [Man 1989], [Zuchelli 1990].

La valoración del estado nutricional mediante la tasa de catabolismo proteico normalizado para el peso corporal (PCRn) y la generación de urea también fue similar en la comparación de la diálisis con y sin acetato. Se encontró una correlación significativa entre la reducción de sulfato durante la diálisis y la PCRn con $r = 0.78$ $p < 0.01$ y $r = 0.54$ $p < 0.05$ en HDF y AFB respectivamente.

Otro de los valores calculados que presentan íntima relación con el índice de catabolismo proteico fue la generación de hidrogeniones. En nuestro estudio la Gh por día fue de $51,63 \pm 19,26$ mEq en los pacientes que se dializaban con acetato y de $48,93 \pm 12,48$ mEq en los pacientes que se dializaban sin acetato, de forma que tampoco hubo diferencias entre las dos modalidades en la producción de ácidos no volátiles generados del metabolismo de los aminoácidos [Gotch 1982].

5.13.DIFERENCIAS EN LA VALORACIÓN DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE ENTRE LAS TRES APROXIMACIONES

Pequeños cambios en el pH sistémico pueden modificar la tasa de producción de ácidos endógenos, de forma que se puede atenuar los efectos de los ácidos en situaciones patológicas. En este contexto el cambio en la producción de ácidos será esencial en el mantenimiento del equilibrio ácido-base. Por lo tanto en pacientes con trastornos ácido-base y una producción aumentada de ácidos orgánicos las decisiones acerca del tratamiento deben ser consideradas desde el punto de vista del pronóstico ácido-base junto a la influencia ejercida por los distintos factores metabólicos [Hood 1998]. Podemos considerar la AFB como una alternativa a la diálisis con líquido de diálisis con bicarbonato, en la que se evita la entrada de acetato al paciente y de bicarbonato a la máquina. De esta manera la AFB protege de los efectos residuales del acetato, como la generación de ácidos orgánicos con su correspondiente afectación del metabolismo intermedio y distintos efectos sobre la hemodinámica y la biocompatibilidad.

El principal beneficio que aportó la AFB desde el punto de vista de la aproximación clásica para la interpretación de los trastornos del equilibrio ácido-base fue un adecuado control de los valores de pH y bicarbonato, que aumentaron progresivamente desde una bicarbonatemia prediálisis a una concentración postdiálisis reguladas en el rango fisiológico, lo cual disminuye las complicaciones de la acidosis crónica y particularmente la osteodistrofia renal. Destacó un descenso en el pH treinta minutos postdiálisis en AFB que lo aproxima más al rango fisiológico y que puede relacionarse con la ausencia de acetato que se metabolice tras finalizar la sesión. Al inferir la corrección del equilibrio ácido-base a partir de la ganancia de bases evolucionó de forma similar pasando de un defecto a un exceso de bases sin diferencias con la HDF.

Se han realizado estudios, sobretodo en pacientes críticos, que comparan los tres métodos de evaluación de los trastornos metabólicos ácido-base. Al comparar los diagnósticos de acidosis basados en la aproximación físico-química probablemente superen a los que siguen las aproximaciones centradas en el bicarbonato y el exceso de bases. Sin embargo la adición en el análisis del AG corregido compensa esas diferencias diagnósticas y de ventaja pronóstica [Dubin 2007]. Según la aproximación físico-química de Stewart-Fencl no se apreció una elevación del SIDA que correspondiera al efecto alcalinizante de la diálisis. La falta de aumento se justificó en que el descenso del cloro no superó el descenso de los cationes fuertes, de forma que no se amplió su diferencia en las técnicas estudiadas. Por el contrario cuando se estimó el SIDe a partir de la suma de los aniones débiles se apreció una elevación, por el aporte de CO₂ total, que junto con la depuración de aniones inorgánicos disminuyó el SIG al final de la diálisis en ambas modalidades.

Desde el punto de vista metabólico, la AFB también nos proporcionó ventajas. Al evitar concentraciones de acetato en el líquido de diálisis encontramos diferencias en la acetatemia durante la sesión y una disminución del porcentaje de pacientes con concentraciones séricas por encima de los valores fisiológicos. Aunque al iniciar la sesión de HDF la mayoría de los pacientes se encontraban en concentraciones fisiológicas, al finalizar la sesión el porcentaje de pacientes que se encontraba en rango superior al fisiológico fue mucho mayor en HDF respecto a

AFB donde la hiperacetatemia fue prácticamente inexistente. Paralelamente al valorar los aniones derivados del acetato que componen el SIG, también se observó un aumento postdiálisis en el conjunto de aniones del metabolismo intermedio con diferencias entre la AFB y la HDF.

6.CONCLUSIONES

El análisis de los resultados obtenidos tras someter a los mismos pacientes estables en programa de hemodiálisis a dos modalidades de hemodiafiltración una con bicarbonato y baja concentración de acetato y la otra de biofiltración sin acetato nos permite concluir que ambas proporcionan una adecuada diálisis y una corrección óptima del equilibrio ácido-base.

1. La interpretación de los resultados según la aproximación clásica centrada en el bicarbonato no muestra diferencias significativas entre las dos técnicas en cuanto a la situación en plasma de pH, pCO₂ y bicarbonato. Durante las sesiones de ambas técnicas los pacientes aumentaron progresivamente los valores de pH y bicarbonato, destacando sólo un ligero descenso en la determinación de pH realizada treinta minutos postdiálisis en AFB que se puede relacionar con la ausencia de acetato que se metabolice tras finalizar la sesión. Nuestros pacientes evitaron en ambas modalidades tanto una acidosis metabólica prediálisis, como una alcalosis metabólica importante ajustándose a los objetivos de la hemodiálisis.

2. El estado en el equilibrio ácido-base inferido a partir de la aproximación del exceso de bases describe una ganancia de bases que evoluciona de un defecto a un exceso de bases sin encontrar diferencias en el análisis comparativo de las dos modalidades.

3. La aproximación físico-química de Stewart-Fencl, nos proporciona una interpretación más cuidadosamente evaluada de los cambios del balance ácido-base global acontecidos durante la hemodiafiltración. De los resultados que obtuvimos, se aprecia un descenso de los iones fuertes que no concluye ninguna variación de interés en la diferencia iónica medida o SID aparente. Solo se observa un ligero descenso aislado del SIDa en HDF contradictorio al efecto alcalinizante de la diálisis y que se justifica en que es menor el descenso del cloro que la disminución del conjunto de cationes fuertes durante las sesiones. Por el contrario, si estimamos el SIDe a partir de la suma de todos los aniones débiles, apreciamos una elevación

semejante en ambas modalidades tal como cabe esperar con el aporte de CO₂ total que contribuye a disminuir el SIG al final de la diálisis.

4. La presencia de concentraciones de acetato de 3 mmol/l en el líquido de diálisis en la HDF produce diferencias en la acetatemia a las dos horas del inicio, al finalizar y treinta minutos después de la sesión entre la HDF y la AFB. Se obtienen concentraciones séricas de acetato por encima de los valores fisiológicos en los pacientes tratados con HDF que no se repiten en la biofiltración sin acetato. Aunque al iniciar la diálisis la mayoría de los pacientes se encuentran en concentraciones fisiológicas, al finalizar las sesiones de HDF es muy alto el porcentaje de pacientes que se encuentra en rango superior al fisiológico, a diferencia de lo que sucede en AFB donde la hiperacetatemia es prácticamente inexistente.

5. No existen diferencias globales en las determinaciones analíticas del par lactato/piruvato valorado en el estudio al comparar la hemodiafiltración convencional con la biofiltración libre de acetato. El comportamiento durante las sesiones de ambas modalidades del lactato fue un descenso por probables pérdidas mientras que el piruvato no experimentó cambios ya que se compensó en parte por la oxidación del lactato.

6. Dentro de los aniones orgánicos del metabolismo intermedio se determinó el citrato que descendió sólo en AFB, en el contexto de las probables pérdidas por el dializador y la ausencia de generación, ya que no existe aporte exógeno de acetato. Los cuerpos cetónicos aumentaron en las dos modalidades debido a que la hemodiálisis implica un mayor requerimiento energético, con diferencias en la determinación de betahidroxibutirato 30 minutos tras finalizar la sesión que fue significativamente inferior en AFB.

7. El desbalance de iones que es la variable determinante de la disociación del agua juega un papel fundamental en el desarrollo de la acidosis metabólica. La cuantificación de la diferencia de los principales cationes y aniones fuertes mediante

el SID medido no ha presentado variaciones relevantes durante las sesiones de diálisis estudiadas ya que tanto el Na^+ como el Cl^- han descendido en ambas modalidades.

8. La medición del SID efectivo constituye un arma complementaria y representativa del proceso alcalinizante que es la hemodiálisis ya que objetivamos un aumento del mismo en el contexto de un aumento de la CO_2 total.

9. Las estimaciones de los aniones que participan en la etiología de la acidosis metabólica, AG, AG corregido para albúmina y fosfato (AGC), el hiato de iones fuertes o SIG y los aniones indeterminados del SIG (UA) presentaron descensos significativos en el contexto de su depuración durante las sesiones sin diferencias entre las dos modalidades. Se pudo correlacionar de forma constante el SIG con el AG ajustado por albúmina y fosfato.

10. Los aniones inorgánicos como el sulfato que forma parte del SIG y el fosfato que es un anión débil descendieron durante ambas modalidades de diálisis. Tanto la PCR y la generación de H^+ interdiálisis como todos los parámetros de eficacia dialítica analizados registraron resultados similares entre las dos técnicas.

11. El conjunto de los aniones orgánicos del SIG medidos (AO) aumentó de forma más significativa en la HDF que en la AFB presentando diferencias entre las dos modalidades al compararlos postdiálisis. Probablemente una situación de demanda energética a la que se añade sobretodo un aporte exógeno de acetato hayan contribuido a la formación y aumento sérico de estos metabolitos intermedios.

La utilización conjunta de los tres métodos de análisis del equilibrio ácido-base nos ha ayudado a la comprensión de los cambios en el ácido-base asociados a las distintas modalidades de hemodiálisis. Esta valoración proporciona una base para el análisis cuantitativo y la manipulación racional del estado ácido-base y aspira a interpretar de forma más precisa los intercambios a través de las membranas

biológicas. De acuerdo con este análisis podemos considerar la AFB como una técnica que proporciona una corrección óptima del equilibrio ácido-base mediante un líquido de infusión adecuado para la ganancia de bases y que es capaz de alcanzar un adecuado control de ciertos aspectos metabólicos, ya que evita la hiperacetatemia crónica y se puede relacionar con la restauración de la homeostasis interna con una menor activación del metabolismo intermedio.

Se plantea como iniciativas futuras la producción de nuevas experiencias y estudios que se podrán centrar en la mejoría de la AFB en el perfil metabólico e inmunológico de los pacientes, ya bien con la determinación de distintos inmunomoduladores como factor de necrosis tumoral, interleukina 6... u otros marcadores de biocompatibilidad en hemodiálisis.

7.BIBLIOGRAFÍA.

1. Abate N, Chandalia M. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insuline resistance. *Kidney Int.* 2004;65:386-392.
2. Adrogué HJ, Wilson H. et al. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 1982;307(26):1603-10.
3. Adrogué HJ. Mixed acid-base disturbances. *J Nephrol.* 2006;19(9): S97-103.
4. Adrogué HJ, Gennari FJ. et al. Assessing acid-base disorders. *Kidney Int.* 2009;76:1239-47.
5. Agroyannis B, Fourtounas C. Relationship between interdilytic weight gain and acid-base status in hemodialysis with bicarbonate. *Artif Organs* 2002;26:385-87.
6. Ahmad S, Callan R. et al. Dialysate made from dry chemicals using citric acid increases dialysis dose. *Am J Kid Dis.* 2000;35 (3): 493-499.
7. Alfaro V, Pesquero J. et al. Acid-base disturbances during hemorrhage in rats: significant role of strong inorganic ions. *J. Appl. Physiol.* 1999; 86(5):1617-25.
8. Alpern RJ. Trade offs in the adaptation to acidosis. *Kidney Int.* 1995;47:1205-15.
9. Alvarez-Ude F. Hemodiálisis: evolución histórica y consideraciones generales. *Nefrología.* 1996;16(4):25-36.
10. Amore A. et al. Acetate intolerante is mediated by enhanced synthesis of nitric oxide by endothelial cells, *J. Am. Soc. Nephrol* 1997;8(9):1431-6.
11. Anderson J, Briefel G. Effects of acetate dialysate on transforming growth factor beta 1, interleukin and beta 2 microglobulin plasma levels. *Kidney Int* 1991;40:1110-7.
12. Arnadottir M, Berg A.L. Influence of haemodialysis on plasma total homocysteine concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:142-146.
13. Arrhenius, S. A. Über die Dissociation der in Wasser gelösten Stoffe. *Z. Physik. Chemie* 1887;1:631-658.
14. Asplin JR. Uric acid nephrolithiasis. *Semin Nephrol* 1996;16:412-424.
15. Barnardo DE, Cohen RD. "Idiopathic" lactic and betahydroxybutyric acidosis. *Br Med J.* 1970;7(4):348-9.
16. Barreto FC, Barreto DV, On behalf of the European Uraemic Toxin Work Group (EUTox). Serum indoxil sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1551-1558
17. Basile C, Libutti P. Removal of uraemic retention solutes in standard bicarbonate haemodialysis and long-hour slow-flow bicarbonate haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;

18. Bellomo R, Ronco C. new paradigms in acid-base physiology. *Curr Opin Crit Care*. 1999;5: 427-428.
19. Bene B, Beruard M. Simultaneous dialysis and filtration with buffer-free dialysate. *Blood Purif* 1984; 4: 217.
20. Bergmann F, Dikstein S. Relationship between spectral shifts and structural changes in uric acids and related compounds. *J Am Chem Soc* 1955;77:691.
21. Biasioli S, Feriani M. Different buffers for hemodiafiltration: a controlled study. *Int J Artif Org* 1989;12:25-30.
22. Bingel M, Lonnemann G. Enhancement of in vitro human interleukin 1 production by sodium acetate. *Lancet* 1987; 1:14-16.
23. Block GA. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2208-2218.
24. Borawski, J, Mysliwiec, M. et al. Hemoglobin level is an important determinant of acid-base status in hemodialysis patients. *Nephron*, Jan. 2002;90: 111-113.
25. Bosch JP, Glabman S. Carbon dioxide removal in acetate hemodialysis: effects on acid base balance. *Kidney Int* 1984;25:830-837.
26. Bowling FG, Morgan TJ. Krebs cycle anions in metabolic acidosis. *Crit care* 2005; 9:23-24.
27. Brescia MJ, Cimino JE. Chronic hemodialysis using venepuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Eng J med*; 1966;275: 1089-1092.
28. Brito-Ashurst I, Varaganam M. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves Nutritional Status. *JASN* 2009; 20:2075-2084.
29. Bronsted JN. Einige Bemerkungen über den Begriff der Säuren und Basen. *Rec Trav Chim Pay-Bas*. 1923:718-728.
30. Bruegger D, Kemming GI. Causes of metabolic acidosis in canine hemorrhagic shock: role of unmeasured ions. *Crit Care*. 2007;11:130-143.
31. Brunetti M, Terracina L. Plasma sulphate concentration and hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *JNephrol*.2001;14(1):27-31.
32. Buoncristiani U, Ragaiole M. Better physiology of acetate free biofiltration: two years' experience. *Blood Purif* 1987;5:574.
33. Calzavara P, Malagoli A. Comparative clinical study between standard hemodialysis, PHF (HDF on-line) and PHF AF (HDF on-line acetate-free). *G Ital Nefrol*. 2004;30:102-105.
34. Cameron MA, Sakhaee K. Acid uric nephrolithiasis. *Urol Clin N Am* 2007; 34:335-346.
35. Canaud B, Bosc JY. On-line hemodiafiltration: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(5):3-11.

36. Carozzi S, Nasini MG. Acetate free biofiltration: effects on peripheral blood monocyte activation and cytokine release. *ASAIO J* 1992;38:52-54.
37. Coyne DW, Cheng SC. Enfermedad Osea. En Manual de diálisis. 4a edición. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
38. Coll E, Perez García R. Cambios clínicos y analíticos al sustituir el líquido de diálisis convencional por uno sin acetato. *Nefrología*. 2007;27(6):742-748.
39. Coll E, Perez García R. PHF on-line sin acetato: como mejorar la hiperacetatemia y la tolerancia hemodinámica. *Nefrología*. 2009;29(2):156-162.
40. Constable PD. Total weak acid concentration and effective dissociation constant of nonvolatile buffers in human plasma. *J Appl Physiol*. 2001;91(3):1364-71.
41. Corey HE, Stewart and beyond: new models of acid-base balance. *Kidney Int*. 2003;64:777-787.
42. Chiappini MG, Moscatelli M. effects of different hemodialysis methods on the nutritional status of HD patients. *Ren Fail* 1990;12:277-278.
43. Choi JY, Yoon YJ. Diálisis modalito dependent changes in serum metabolites: accumulation of inosine and hypoxanthine in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;10:554-564.
44. Daugirdas JT. Hemodiálisis. En Manual de diálisis. 4a edición. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
45. Declaración de Helsinki, Finlandia. Junio 1984.
46. Derksen R, Scheffer GJ. Quantitative acid-base physiology using the Stewart model. Does it improve our understanding of what is really wrong? *Eur Journ Int Med*. 2006;17(5)330-36.
47. Di Maggio A, Scarizzi A: Effects of dialysate anions on phosphate kinetics. En: man NK, Botella J. *Blood Purification in perspective: New insights and Future Trends*. Cleveland ICAOT press, 1992;320:150-154.
48. Ding F, Ahrenholz P. Online Hemodiafiltration Versus Acetate-Free Biofiltration. *Artif Organs*. 2002;26(2)169-180.
49. Druml W. Metabolic aspects of continuous renal replacement therapies. *Kidney Int*. 1999;56(72):56-61.
50. Du Bose TD. Disorders of acid-base balance. En Brenner & Rector's the kidney. 8ª ed. Saunders Elsevier, 2008.
51. Dubin A, Menisses MM. Comparison of three methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med* 2007;35(5):1264-70.
52. Duranti E. Acetate free hemodialysis: a feasibility study on a technical alternative to bicarbonate dialysis. *Blood Purif*. 2004;22(5):446-452.

-
53. Durward A, Skellett S. The value of the chloride-sodium ratio in differentiating aetiology of metabolic acidosis. *Intensive Care Med.* 2001;27:828-835.
 54. Eloit S, van Biesen W, Impact of hemodialysis duration on the removal of uremic retention solutes. *Kidney Int* 2008;73:765-770.
 55. Emmet M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. *Medicine* 1977, 56:38.
 56. Endo N, Abe M. Bicarbonate dialysis (BCHD) can not avoid the increase of plasma acetate while acetate free biofiltration can do it. *Jpn J Artif Organs* 1993;22:34-8.
 57. Eustace JA, Astor B. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004;65:1031-1040.
 58. Fall PJ. A stepwise approach to acid base disorders. *Postgraduate Med.* 2000;107(3):249-63.
 59. Fencel V, Leith DE. Stewart's quantitative acid-base chemistry: applications in biology and medicine. *Resp Physiol.* 1993;91: 1-16.
 60. Fencel V, Jabor A. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2246-2251.
 61. Feriani M, Biosioli S. Buffer balance in bicarbonate hemodiafiltration. *Trans Am Soc Artif intern Organs* 1986;32:422-424.
 62. Feriani M. Behaviour of acid-base control with different dialysis schedules. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(S6):62-65.
 63. Feriani M. Dialysate/infusate buffer modulation in dialysis. In: Ronco C, La Greca G, eds. *Hemodialysis technology.* Basel, Switzerland: Karger, 2002; 357-363.
 64. Fernandez PC, Cohen RM. The concept of bicarbonate distribution space: the crucial role of body buffers. *Kidney Int* 1989;36(5):747-52.
 65. Figge J, Mydosh T. Serum proteins and acid-base equilibria: a follow up. *J Lab Clin Med.* 1992;120: 713-719.
 66. Figge J, Jabor A. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998;26:1807-10.
 67. Finlayson B, Smith LH. Stability of the first dissociation proton of acid uric. *J Chem Engineering Data.* 1974;19:94-97.
 68. Forni LG, McKinnon W. Circulating anions usually associated with the Krebs cycle in patients with metabolic acidosis. *Crit Care* 2005;9 (5): 591-595.
 69. Forni LG, McKinnon W. Unmeasured anions in metabolic acidosis: unravelling the mystery. *Crit Care* 2006 10: 220-225.

-
70. Fournier G, Potey J. Substitution of Acetic Acid for Hydrochloric Acid in the Bicarbonate Buffered Dialysate. *Artif Organs* 22: 608-613, 2002.
 71. Gabow PA, Kaehny WD. Diagnostic importance of an increased serum anion gap. *N Engl J Med* 1980;303(15):854-8.
 72. Gabutti L, Luchini B. Citrate vs acetate based dialysate in bicarbonate hemodialysis: consequences on hemodynamics, coagulation, acid-base status, and electrolytes. *BMC Nephrology* 2009;10:7:1471-1482.
 73. Galli G, Bianco F, et al. Acetate free biofiltration: an effective treatment for high-risk dialysis patients. *Blood Purification in perspective: New Insights and future trends. ICAOT* 1992;320:169-172.
 74. Ganss R, Aarseth HP. Prevention of hemodialysis associated hypoxemia by use of low-concentration bicarbonate dialysate. *ASAIO Journal* 1992;38: 820-822.
 75. Gennari FJ. Acid-base balance in dialysis patients. *Kidney Int* 1985;28 678-688.
 76. Gennari FJ. Acid-Base Homeostasis in End-Stage Renal Disease. *Semin Nephrol* 1996;9: 404-411.
 77. Gennari FJ. Acid-Base balance in dialysis patients. *Semin Dial* 2000; 13: 236-9.
 78. Gennari FJ. Very low and high predialysis serum bicarbonate levels are risk factors for mortality: what are the Appropriate Interventions? *Semin Dial.* 2010;23(3):253-7.
 79. Goldstein PI, Simmon D. Effects of acid base alterations on hepatic lactate utilization. *J Physiol* 1972;233:261-278.
 80. Goodman AD, Lemann J. Production, excretion, and net balance of fixed acid in patients with renal acidosis. *J Clin Invest* 1965;44:495-506,.
 81. Gotch FA, Sargent JA. Hydrogen ion balance in dialysis therapy. *Artif Organs* 1982;6(4)388-394.
 82. Graham KA, Reaich D. Correction of acidosis in hemodialysis decreases whole body protein degradation. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8 : 632-7.
 83. Graham KA, Hoenich NA. pre and interdialytic acid-base balance in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 2001;24:192-96
 84. Green J, Kleeman CR. Role of bone in regulation of systemic acid-base balance. *Kidney Int* 1991;39:9-26.
 85. Grupo de estudio multicéntrico español. Experiencia actual con biofiltración sin buffer (AFB). *Nefrología* 1993;13:326-335.

-
86. Gunnerson KJ, Saul M. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care* 2006;10:22-31.
 87. Guth HJ, Zschesche M. Which organic acids does haemofiltrate contain in the presence of acute renal failure? *Int J Artificial Organs* 1999;22:805-810.
 88. Guyton AC, Hall, JE. Regulation of acid base balance. En *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Elsevier Saunders, 2006
 89. Haas, G. Versuche der Blutauswaschung am Lebenden (Experiments on cleansing of blood in vivo by means of dialysis). *Klinische Wochenschrift* 1925;4:13-19.
 90. Hamm LL. Renal handling of citrate. *Kidney Int* 1990;38(4):728-35.
 91. Hara Y, May RC. Acidosis, not azotemia, stimulates branched-chain aminoacid catabolism in uremic rats. *Kidney Int* 1987;32:808-814.
 92. Harris DC, Yuill E. Correcting acidosis in hemodialysis: effect on phosphate clearance and calcification risk. *J Am Soc Nephrol* 1995;6(6):1607-12.
 93. Harzallah K, Hichri N. Variability of Acid-Base status in Acetate Free Biofiltration 84% versus Bicarbonate Dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008;19: 215-221.
 94. Hasselbalch, K. A. Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion des Wasserstoffzahl. *Biochem. Z.* 1917;78: 112.
 95. Hernandez-Jaras J, Estrada A. Equilibrio ácido-base y aniones orgánicos: diferencias entre biofiltración con acetato y hemodiálisis con bicarbonato. *Nefrología*. 1994;14:591-597.
 96. Hernandez-Jaras J, Galan A. Mass transfer of bicarbonate and acetate in paired-filtration dialysis (PFD) and high-flux dialysis. *Kidney Int*. 1994;46:554-588.
 97. Hernández-Jaras J, García H. Balance ácido-base en hemodiafiltración en línea: efectos de la difusión y la convección. *Nefrología* 1998; 18: 302-307.
 98. Hernández-Jaras J, García H. Variaciones del anión gap en pacientes en hemodiafiltración. *Nefrología* 2000;20:66-71.
 99. Hernández J, Torregrosa E. Switching from three times a week to short daily online hemodiafiltration: effects on acid-base balance. *Int J Artif Organs* 2008;31(3):237-43.
 100. Hernández J, Rico I. ¿Mejora la aproximación físico-química de Stewart-Fencl la valoración del equilibrio ácido-base en pacientes estables en hemodiafiltración? *Nefrología* 2010;30:14-9.

-
101. Herrero JA, Trobo JI. Hemodialysis with acetate, DL lactate and bicarbonate: a hemodynamic and gasometric study. *Kidney Int* 1994;46: 1167-1177.
 102. Higuchi T, Kuno T. Chronic effects of long-term acetate-free biofiltration on the production of interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist by peripheral blood mononuclear cells. *Am J Nephrol* 1997;17(5):428-34.
 103. Hood VL, Tannen RL. pH control of lactic acid and keto acid production: a mechanism of acid-base regulation. *Miner Electrolyte Metab* 1983;9:317-325.
 104. Hood VL, Tannen RL. Protection of acid-base balance by pH regulation of acid production. *N Eng J Med* 1998; 339:819-826.
 105. Iberti TJ, Leibowitz AB. Low sensitivity of the anion gap as a screen to detect hyperlactatemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 1991;19(1):129-30.
 106. Jacobs, F., Mamzer-Bruneel. Safety of the mycophenolate-allopurinol combination in kidney transplant recipients with gout. *Transplant.* 1997;64:1087–1088.
 107. Johnson RJ, Kivlighn SD. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(2):225-34.
 108. Kang, D. H. et al. A role for uric acid in the prognosis of renal disease? *JASN* 2002;13:2888–2897.
 109. Kaplan LJ, Kellum JA. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med.* 2004;32:1120-1124 .
 110. Kelber J, Slatopolsky E, Delmez JA: Acute effects of different concentration of dialysate magnesium during high-efficiency dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1994; 24 (3): 453-460
 111. Kellum JA. Strong ion gap: a methodology for exploring unexplained anions. *Journ Crit Care.* 1995;10 (2):51-55.
 112. Kellum JA. Acid base physiology in the post-Copernican era. *Curr Opin Crit Care* 1999;5: 429-435.
 113. Kellum JA. Determinants of plasma acid base balance. *Crit Care Clin.* 2005; 21:329.
 114. Kikuchi F, Kuno T. The influence of correction of acidosis on plasma level of branched-chain amino acids in chronic hemodialysis patients. *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 1998;40(4):258-62.
 115. Klaboch J, Opatrná S. Acid-base balance in peritoneal dialysis patients: a Stewart-Fencl analysis. *Ren Fail.* 2009;31: 625-32.
 116. Kolff WJ. First clinical experience with artificial kidney. *Ann Intern Med* 1965;62:608-619.

-
117. Kovacic V, Roguljic L. Metabolic acidosis of chronically hemodialyzed patients. *Am J Nephrol*. 2003;23(3):158-64.
 118. Kovarsky, J., Holmes, E. Absence of significant urate binding to plasma proteins. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1979;93:85-91.
 119. Kraut JA, Madias NE. Treatment of metabolic acidosis in end-stage renal failure: is dialysis with bicarbonate sufficient? *Semin Dial* 1996;9:378-380.
 120. Kraut JA. Disturbances of Acid-Base balance and Bone Disease in End-Stage Renal Disease. *Semin Dial* 2000;13, 4:261-266.
 121. Kraut JA, Kurtz I. metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics and treatment *Am J Kid Dis* 2005;45:978-993.
 122. Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:162-174.
 123. Krieger NS, Frick KK. Mechanism of acid-induced bone resorption. *Curr Opin Nephrol Hypertens*.2004;13(4):423-36.
 124. Kuno T, Kikuchi F. Clinical advantages of acetate free biofiltration, En: Maeda K, Shinzato T, eds. *Effective hemodiafiltration: new methods*. Basel:Karger, 1994 Contributions to Nephrology series, volume 108.
 125. Kurtz I, Kraut J. Acid-base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;294(5):1009-31.
 126. Leavey SF, Strawderman RL. Cross-sectional and longitudinal predictors of serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;58:2119-2128.
 127. Leblanc M, Farah A. Severe metabolic alkalosis corrected by hemodialysis. *Clin Nephrol* 1997;48:65.
 128. Leblanc M. The acid-base effects of acute hemodialysis. *Curr Opin Crit Care* 5: 468-477, 1999.
 129. Leblanc M. Acid base balance in acute renal failure and renal replacement therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 18: 113-127, 2004.
 130. Ledebro I. Acid-base correction and convective dialysis therapies. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(2):45-48.
 131. Lehninger Glycolysis, gluconeogenesis and the pentose phosphate pathway. En *Principles of Biochemistry* 4^a ed. Freeman, 2004.
 132. Leunissen KM, Claessens PJ. Chronic haemodialysis with bicarbonate dialysate. *Blood Purif* 1990; 8:347-358.
 133. Lewis EJ, Tolchin N. Estimation of the metabolic conversion of acetate to bicarbonate during hemodialysis. *Kidney Int Suppl*.10:S51-5, 1981.

-
134. Liang CS, Lowenstein JM. Metabolic control of the circulation. *J Clin Invest* 62: 1029-1038, 1978.
135. Liborio AB, Alexandre CS. Impact of chloride balance in acidosis control: the Stewart approach in hemodialysis critically ill patients. *J Crit Care* 2006; 21: 333-38.
136. Lin YF, Shieh SD. Influence of rapid correction of metabolic acidosis on serum osteocalcin level in chronic renal failure. *ASAIO J.*1994;40(3):440-4.
137. Looney JM. Preparation of flexible collodion membranes. *J Biol Chem.* 1921;50.1-4.
138. Lornoy W, De Meester J. Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2006;16(1):47-53.
139. Lowrie EG, Teehan BP. Principles of prescribing dialysis therapy: implementing recommendations from the national Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 1983;23(13): S19-S23.
140. Lundquist F. Production and utilization of free acetate in man. *Nature* 1962;10(193):579-80.
141. Madias NE. Lactic acidosis. *Kidney Int.* 1986;29: 752-774.
142. Maduell F, García H. Depuración de solutos en la hemodiafiltración. Influencia del flujo de sangre y de infusión. *Nefrología* 1999;19(1):31-38.
143. Maduell F, Sánchez JJ. Depuración de grandes moléculas. Más allá de la β -2 microglobulina. *Nefrología* 2006;22(4):470-475.
144. Malberti F Ravani P. The choice of the dialysate calcium concentration in the management of the patients on haemodialysis and haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:37-40.
145. Malkin H.M. Concept of acid-base balance in medicine. *Ann Clin Lab Sci.* 2003;33,3:337-344.
146. Man NK, Ciancioni C. Renal biofiltration. *Trans AM Soc Artif Intern Organs* 1989;35:8-13.
147. Man NK, Itakura Y. Acetate-Free Biofiltration: State of the Art. En: Maeda K, Shinzato T, eds. *Effective hemodiafiltration: new methods.* Basel:Karger, 1994 Contributions to Nephrology series, volume 108. 87-93.
148. Marangella M, Petrarulo M. Plasma profiles and removal rates of inorganic sulphate, and their influence on serum ionized calcium, in patients on maintenance haemodialysis. *Clin Sci.* 1991;80(5):489-95.
149. Marangella M. Uric acid elimination in the urine. Pathophysiological implications. *Contrib Nephrol.* 2005;147:132-148.

-
150. Martín de Francisco AL, Piñera C. En Jofre R, López Gómez JM. Tratado de hemodialisis, 2ª ed. Jims, 2006.
151. Mazzali, M. et al. Elevated uric acid increases blood pressure by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38:1101–1106.
152. Mazzali, M. et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood-pressure independent mechanism. *Am J Ren Physiol.* 2002;282:F991–F997.
153. Mekki K, Taleb W. Effect of hemodialysis and peritoneal dialysis on redox status in chronic renal failure patients: a comparative study. *Lipids Health Dis* 2010, 9:93
154. Memoli B, Gazzotti RM. Bicarbonate and calcium kinetics in postdilutional hemodiafiltration. *Nephron.* 1991;58: 174-179.
155. Metha K, Kruse JA. et al. The relationship between anion gap and elevated lactate. *Crit Care Med.* 1986;14:405.
156. Metzler DE. The Citric acid cycle. En *Biochemistry. The chemical reactions of living cells.* 2th Ed. Elsevier, 2003.
157. McKinnon W, Lord GA. A rapid LC-MS method for determination of plasma anion profiles of acidotic patients. *J Chromatogr* 2006,833:179-185.
158. Mion CM, Hegstrom RM. Substitution of sodium acetate for sodium bicarbonate in the bath fluid for hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1964;10:110-115.
159. Mion CM, Canaud B. Bicarbonate concentrate: a hidden source of microbial contamination of dialysis fluid. *Blood Purif* 1987;7:32.
160. Morgan J. Unmeasured ions and the strong ion gap. In *Stewart's textbook of acid base.* 2a ed. Kellum and Elbers. 2009
161. Moviat M, van Haren F. Conventional or physicochemical approach in intensive care unit patients with metabolic acidosis. *Crit Care* 2003;7:41-45.
162. Movilli E, Camerini C. A prospective comparison of bicarbonate dialysis, hemodiafiltration, and acetate free biofiltration in the elderly. *Am J Kidney Dis.* 1996;Apr; 27.4:541-547.
163. Narins RG, Emmet MD. Simple and mixed acid-base disorders: a practical approach. *Medicine.* 1980;59,3:161-187.
164. Nelson DL, Cox MM. Glycolysis, gluconeogenesis and the pentose phosphate pathway. En *Lehninger Principles of Biochemistry.* 4th Ed. Hardcover, 2004.
165. Nishiyama T, Uezu Y. Comparative clinical trial among acetate free biofiltration, biofiltration and bicarbonate hemodialysis. *Jpn J Artif organs* 1993;22:39-42.

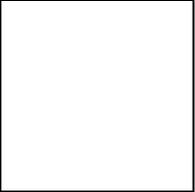
-
166. Noris M, Todeschini M. Effect of acetate, bicarbonate dialysis and acetate free biofiltration on nitric oxid synthesis: implications for dialysis hypotension. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(9):1493.
167. Novello A, Kelsch RC, et al. Acetate intolerance during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1976;5: 29-32.
168. Nutting CW, Minghao Y. The vasorelaxant effects of acetate: role of adenosine, glycolysis, lyotropism, and pHi and Ca^{2+} . *Kidney Int* 1992;41:166-174.
169. Oettinger CW, Oliver JC. Normalization of uremic acidosis in hemodialysis patients with high bicarbonate dialysate. *J Am Soc Nephrol* 1993;3: 1804-1807.
170. Oh MS. New perspectives on acid base balance. *Semin Dial*. 2000;13,4:212-219.
171. Oh M.S, Uribarri J. What unique acid-base considerations exist in diálisis patients? *Semin Dial* 2004;17. 5: 351-354.
172. Olbricht C. Lonnemann G. Haemodialysis, haemofiltration and complications of technique. En *Oxford Textbook of Clinical nephrology*. 3rd ed. Oxford, 2005.
173. Owen OE, Kalhan SC. The key role of anaplerosis and cataplerosis for citric acid cycle function. *J Biol Chem* 2002; 277:30409-30411.
174. Pacitti A, Casino FG. Prescription and surveillance of the acetate-free biofiltration sessions: the bicarbonate cycle. *Int J Artif Organs*. 1995;18(11):722-5.
175. Pagel MD. Ahmad S. Acetate and bicarbonate fluctuations and acetate intolerance during dialysis. *Kidney Int*. 1982;21:513-518.
176. Pajor Am. Citrate transport by the kidney and intestine. *Semin Nephrol*. 1999;19(2):195-200.
177. Paulev PE, Zubieta-Calleja GR. Essentials in the diagnosis of acid-base disorders and their high altitude application. *J Physiol Pharmacol* 2005;56(4):155-170.
178. Pérez García R, López Gómez J, Necesidad del control individual del balance ácido-base en hemodiálisis. *Nefrología* 1996;16: 272-273.
179. Pérez García R, Rodríguez P. Tratamiento del agua para hemodiálisis. En Jofre R, López Gómez JM. *Tratado de hemodialisis*, 2^a ed. Jims, 2006.
180. Perrone B. Acetate free biofiltration: The lessons we learned from 8 years of experience. *Contrib Nephrol* 1994,108:94-104.
181. Port FK, Ashby VB. Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1061-1066

-
182. Prough DS. Physiologic acid-base and electrolyte changes in acute and chronic renal failure patients. *Anesthesiology Clinics of North America* 2000;18(49): 809-833.
183. Rabindranath KS, Strippoli GF. Comparison of hemodialysis, hemofiltration, and acetate-free biofiltration for ESRD: systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005;45(3):437-47.
184. Reaich D, Channon SM. Correction of acidosis in humans with CRF decreases protein degradation and amino acid oxidation. *Am J Physiol.* 1993;265:230-5.
185. Relman AS, Lennon EJ. Endogenous production of fixed acid and the measurement of the net balance of acid in normal subjects. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:2155-2164.
186. Rennke HG, Denker BM. Fisiopatología del Equilibrio ácido base y alcalosis metabólica. En *Fisiopatología renal. Fundamentos*, 2ª ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
187. Rerner T, Influence of diet on acid base balance. *Semin Dial.* 2000;13,4:221-226.
188. Rinaldi S, De Gaudio AR. Strong ion difference and strong ion gap: the Stewart approach to acid base disturbances. *Curr Anaesth Crit Care.* 2005;16: 395-402.
189. Rose BD, Post TW. Introducción a los trastornos simples y mixtos del equilibrio ácido-base. En *Trastornos de los electrolitos y del equilibrio ácido base*, 5ª ed. Mc Graw-Hill, 2005.
190. Rossing TH, Boixeda D. Hyperventilation with hypoproteinemia. *J Lab Clin Med.* 1988;112(5):553-9.
191. Saha H, Harmoinen A. Measurement of serum ionized versus total levels of magnesium and calcium in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 46 (5): 326-331, 1996.
192. Rius A, Hernández-Jaras J. Cinética del calcio, fósforo, magnesio y variaciones de la parathormona (PTH) en pacientes en hemodiafiltración. *Nefrología.* 2007; 27(5):593-598.
193. Saito T, Saito O. metabolic and hemodynamic advantages of an acetate free citrate dialysate in a uremic case of congenital methylmalonic academia. *Am J Kid Dis* 2009;54 (4): 764-769.
194. Santoro A, Ferrari G. Acetate-free biofiltration: a viable alternative to bicarbonate dialysis. *Artif Organs.* 1989;13(5):476-9.
195. Santoro A, Spongano M. Analysis of the factors influencing bicarbonate balance during acetate-free biofiltration. *Kidney Int* 1993;Suppl.41:S184-7.
196. Santoro A, Guarnieri F. Acetate-free biofiltration. *Contrib Nephrol.* 2007;158:138-152.

-
197. Sapin V, Nicolet L. et al. Rapid decrease in plasma D-lactate as an early potential predictor of diminished 28-day mortality in critically ill septic shock patients. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44:492-496.
 198. Sargent JA, Gotch FA. Bicarbonate and carbon dioxide transport during hemodialysis. *J Am Soc Artif Intern Org.* 1979;2:61-72.
 199. Sargent JA, Gotch FA. Mathematic modelling of dialysis therapy. *Kidney Int* 1980;18:(S10)2-10.
 200. Sepandj F, Jindal K. Metabolic acidosis in hemodialysis patients: a study of prevalence and factors affecting intradialytic bicarbonate gain. *Artif Organs.* 1996;20(9):976-980.
 201. Schück O, Matousovic K. Relation between pH and the strong ion difference (SID) in body fluids. *Biomed Papers* 2005;149(1):69-73.
 202. Siggaard Andersen, O., K. Engel, K. Jorgensen, and P. Astrup. A micro method for determination of pH, carbon dioxide tension, base excess and standard bicarbonate in capillary blood. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1960;12: 172-176.
 203. Singer RB, Hastings AB. Improved clinical method for estimation of disturbances of acid base balance of human blood. *Medicine (Baltimore)* 1948;27: 223-242.
 204. Skutches CL, Sigler MH. Contribution of dialysate acetate to energy metabolism: metabolic implications. *Kidney Int* 1983;23:57-63.
 205. Skutches CL, Sigler MH. Plasma glucose turnover and oxidation during hemodialysis: nutritional effect of dialysis fluid. *Am J Clin Nutr* 1997;65:128-135.
 206. Sonikian M, Gogusev J. Potential effect of metabolic acidosis on beta 2-microglobulin generation: in vivo and in vitro studies. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(2):350-6.
 207. Sorensen, S.P.L. Enzymstudien. II. Mitteilung. I)ber die Messung und die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration bei enzymatischen Prozessen. *Biochem. Z.* 1909; 21: 131-304.
 208. Stewart Cameron J. Breve historia de la hemodiálisis (1850-1970) Hombres, materiales e ideas. En *Tratado de hemodiálisis.* 2ª ed. Jims, 2006.
 209. Stewart PA. How to understand acid-base. A quantitative acid-base primer for biology and medicine. Elsevier, 1981.
 210. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983;61:1444-1461, 1983.
 211. Story DA, Kellum JA. Acid-base balance revisited: Stewart and strong ions. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain.* 2005;24: 9-16.

-
212. Stryer L. Glucólisis. En Bioquímica 4ª ed. Reverté, 1995.
213. Suliman ME, Bárány P. Influence of nutritional status on plasma and erythrocyte sulphur amino acids, sulph-hydryls, and inorganic sulphate in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(6):1050-6.
214. Suzuki M, Hirasawa Y. Correction of metabolic acidosis and changes in plasma acetate levels in acetate and bicarbonate dialyses and acetate-free biofiltration. *Contrib Nephrol*. 1994;108:114-20.
215. Tejedor A. Trastornos del equilibrio ácido-base. En *Nefrología Clínica*. 3ª ed. Panamericana. 2008.
216. Todeschini M, Macconi D. Effect of acetate-free biofiltration and bicarbonate hemodialysis on neutrophil activation. *Am J Kidney Dis* 2002;40(4):783-793.
217. Tolchin N. Acetate metabolism and high efficiency hemodialysis. *Int J Artif organs* 1979;2:1-3.
218. Tollinger D, Hendrik J. Measurement of acetate in human blood by gas chromatography: effects of sample preparation, feeding and various diseases. 1979;Oct;25(10):1787-90.
219. Tuhay G, Pein MC. Severe hiperlactatemia with normal base excess: a quantitative analysis using conventional and Stewart approaches. *Critical Care* 2008;12:66-73.
220. Uribarri D.J , Zia M, Acid production in chronic hemodialysis patients. *JASN* 1998;9:114-120.
221. Uribarri DJ, Man S. D-lactic acidosis: a review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiologic mechanisms. *Medicine* 1998;77:73-82.
222. Uribarri J, Levin NW. Association of acidosis and nutritional parameters in hemodialysis patients. *Acidosis in chronic renal insufficiency*. *Am J Kidney Dis*. 1999;34:493-499.
223. Van Slyke, D. D., and J. M. O'Neill. The determination of gases in blood and other solutions by vacuum extraction and manometric measurement. *J. Biol. Chem*. 1924;61: 523.
224. Van Stone JC, Mitchel A. Hemodialysis with base free dialysate. *Proc Clin Dial Trasplant Forum* 1980;10:268-271.
225. Veech RL: The untoward effects of the anions of dialysis fluids. *Kidney Int* 1988;34: 587-597.
226. Venkatesh B, Morgan TJ. Unmeasured anions: the unknown unknowns. *Critical care* 2008;12:113-115.
227. Verzeti G, Navino C, et al Acetate free biofiltration versus bicarbonate hemodiálisis in the treatment of patients with diabetic nephropahy: a cross-over multicentric study. *Nephrol Dial. Transplant* 1998;13: 955-961.
228. Vinay P, Cardoso M. Acetate Metabolism during Hemodialysis: Metabolic Considerations. *Am J Nephrol* 1987;7:337-354.

-
229. Vincenzi de A, Bellazzi R. Calcium mass balance and behaviour of intact immunoreactive parathyroid hormone in acetate-free biofiltration: acute and one-year evaluation. *Blood Purif* 1994;12 (2): 85-94.
230. Vreman HJ, Assomull VM, Kaiser BA, Blaschke TF, Weiner MW: Acetate metabolism and acid-base homeostasis during hemodialysis: influence of dialyzer efficiency and rate of acetate metabolism. *Kidney Int* 1980;18(suppl):S62-S74.
231. Ward RA, Wathen RL. Utilization of Bicarbonate for base repletion in hemodialysis. *Artif Organs* 1982;6:396-403.
232. Ward RA, Wathen RL Hemodialysate composition and intradialytic metabolic, acid-base and potassium changes. *Kidney Int* 1987;32,129-135.
233. Warnock D.G. Uremic acidosis *Kidney Int* 1988;34,278-287.
234. Waters WC, Hall JD. et al. Spontaneous lactic acidosis. The nature of acid base disturbance and considerations in diagnosis and management- *Am J Med* 1963;35:781-793.
235. Wathen R.L, Keshaviah P, The metabolic effects of hemodialysis with and without glucose in the dialysate. *Am J Clin Nutrition*.1978;31:1870-75.
236. Wathen R.L, Ward R.A, Acid base and metabolic responses to anion infusion in the anesthetized dog. *Kidney Int*.1982;21:592-599.
237. Williams AJ, Dittmer ID. High bicarbonate dialysate in haemodialysis patients: effects on acidosis and nutritional status. *Nephrol Dial Transplant* 1997,12:2633-37.
238. Winearls G. Hemodialysis. En *Oxford textbook of clinical nephrology*. 3ª ed. Hardcover, 2007.
239. Zehnder C, Gutzwiller JP. Hemodiafiltration--a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients.*Clin Nephrol*. 1999;52(3):152-9.
240. Zuchelli P, Santoro A. Biofiltration in uremia. *Kidney Int Suppl* 1988;24:141-144.
241. Zuchelli P, Santoro A. Acetate-free biofiltration: hemodiafiltration with base-free dialysate. *Blood purification* 1990;8:14-22.
242. Zuchelli P, Santoro A. Correction of acid-base balance by dialysis. *Kidney int* 1993;43(S41):179-183.



Bibliografía
