

## Original

# Efecto agudo del baño con citrato sobre la alcalemia postdiálisis<sup>☆</sup>

Patricia de Sequera Ortiz, Marta Albalate Ramón, Rafael Pérez-García, Elena Corchete Prats, Patricia Arribas Cobo, Roberto Alcázar Arroyo, Maira Ortega Díaz, Marta Puerta Carretero

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid (España)

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Palabras clave:

Hemodiálisis  
Hemodiafiltración  
Bicarbonato  
Acetato  
Citrato  
Acidosis metabólica  
Alcalosis metabólica

### RESUMEN

**Introducción:** La corrección de la acidosis metabólica provocada por la insuficiencia renal se consigue aportando bicarbonato durante la diálisis. Para evitar la precipitación de carbonato cálcico y magnésico que se produce en el líquido de diálisis (LD) al añadir bicarbonato, es necesario añadir un ácido, habitualmente acetato, que no está exento de efectos secundarios. Así, el citrato se presenta como una alternativa ventajosa al acetato, aunque sus efectos agudos no se conocen con precisión.

**Objetivo:** Evaluar el efecto agudo sobre los parámetros del equilibrio ácido base y del metabolismo calcio-fósforo con la utilización de un líquido de diálisis con citrato en lugar de acetato.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo y cruzado realizado en veinticuatro pacientes (15 hombres y 9 mujeres). Todos los pacientes se dializaron con monitor AK-200-Ultra-S con líquido de diálisis SoftPac<sup>®</sup>, elaborado con 3 mmol/l de acetato y con SelectBag Citrate<sup>®</sup>, con 1 mmol/l de citrato, libre de acetato. Se extrajeron pre y post-diálisis: gasometría venosa, calcio (Ca), calcio iónico (Cai), fósforo (P) y hormona paratiroidea (PTH).

**Resultados:** Encontramos diferencias ( $p < 0,05$ ) cuando utilizamos el baño con citrato (C) frente a acetato (A) en los valores postdiálisis de: pH (C: 7,43 (0,04) vs. A: 7,47 (0,05)), bicarbonato (C: 24,7 (2,7) vs. A: 27,3 (2,1) mmol/L), exceso de base (BEecf) (C: 0,4 (3,1) vs. A: 3,7 (2,4) mmol/L), calcio corregido (Cac) (C: 9,8 (0,8) vs. A: 10,1 (0,7) mg/dl) y Cai (C: 1,16 (0,05) vs. A: 1,27 (0,06) mmol/L). No encontramos diferencias en ninguno de los parámetros medidos prediálisis.

**Conclusión:** La diálisis con citrato consigue un mejor control de equilibrio ácido base postdiálisis disminuyendo/evitando la alcalemia postdiálisis y un menor aumento de calcio corregido (Cac) y Cai. Este hallazgo es de especial interés en pacientes con factores predisponentes a

<sup>☆</sup>Los resultados presentados en este trabajo no han sido enviados a publicar o publicados previamente en su totalidad o en gran parte, excepto como póster, resumen, presentación en reunión científica o registro de ensayos clínicos, en cuyo caso se indican las referencias si las hay: Sociedad Madrileña de Nefrología y Sociedad Española de Nefrología.

\* Autor para correspondencia.

Patricia de Sequera Ortiz, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Gran Vía del este 80, 28032, Madrid, España. Tel.: 911918502.

Correos electrónicos: psequerao@senefro.org; patricia.desequera@salud.madrid.org

arritmias, pacientes con insuficiencia respiratoria, retención de carbónico, calcificaciones y hepatopatía avanzada.

© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por ELSEVIER ESPAÑA, SLU. Publicado bajo los términos de la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>).

## Acute effect of citrate baths on post-dialysis alkalemia

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Hemodialysis  
Hemodiafiltration  
Bicarbonate  
Acetate  
Citrate  
Metabolic acidosis  
Metabolic alkalosis

**Introduction:** Correcting metabolic acidosis provoked by renal failure is achieved by supplying bicarbonate during dialysis. To prevent the precipitation of calcium and magnesium carbonate produced in the dialysis fluid (DF) when bicarbonate is added, it is necessary to add an acid (normally acetate), which involves secondary effects. Consequently, citrate is presented as an advantageous alternative to acetate, although its acute effects are not known with precision.

**Objective:** Our objective was to assess the acute effect of using a DF with citrate instead of acetate on the parameters of acid-base balance and of phosphorus-calcium metabolism.

**Material and methods:** We carried out a prospective, cross-over study on 24 patients (15 males and 9 females). All the patients were dialysed using an AK 200 ULTRA-S monitor with SoftPac® DF, prepared with 3 mmol/l of acetate, and with SelectBag Citrate®, with 1 mmol/l of acetate-free citrate. Before and after dialysis we extracted: venous blood gases, calcium (Ca), ionized calcium (Cai), phosphorus (P) and parathyroid hormone (PTH).

**Results:** We found differences ( $P < .05$ ) when we used a dialysate with citrate (C) compared with using acetate (A) in the post-dialysis values of pH (C: 7.43 [0.04] vs A: 7.47 [0.05]), bicarbonate (C: 24.7 [2.7] vs A: 27.3 [2.1] mmol/L), base excess of extracellular fluid (BE<sub>ecf</sub>) (C: 0.4 [3.1] vs A: 3.7 [2.4] mmol/L), corrected calcium (cCa) (C: 9.8 [0.8] vs A: 10.1 [0.7] mg/dl) and Cai (C: 1.16 [0.05] vs A: 1.27 [0.06] mmol/L). We found no differences in any of the parameters measured before dialysis.

**Conclusion:** Dialysis with citrate achieves better post-dialysis acid-base balance, lowering/avoiding post-dialysis alkalemia and producing a lower increase in corrected calcium (Cac) and Cai. This finding is of special interest for patients with predisposing factors to arrhythmia and patients with respiratory failure, carbon dioxide retention, calcifications or advanced hepatopathy.

© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Published by ELSEVIER ESPAÑA, SLU. Published under the terms of the CC BY-NC-ND Licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>).

## Introducción

La corrección de la acidosis metabólica es uno de los objetivos del tratamiento de la enfermedad renal crónica. Para lograrlo en los pacientes en hemodiálisis se aporta bicarbonato durante las sesiones. La concentración óptima de bicarbonato con la que debemos mantener a estos pacientes no se conoce con exactitud. La guía KDOQI recomienda mantener un bicarbonato prediálisis de 22 mEq/L en todos los pacientes<sup>1</sup>, mientras que la UK Renal Association propone distintos objetivos para los pacientes en diálisis peritoneal (25-29 mmol/L) y hemodiálisis<sup>2</sup> (HD) (20-26 mmol/L).

Podríamos definir la concentración de bicarbonato óptima del LD como aquella que previene la acidosis metabólica interdiálisis evitando la alcalosis intra y postdiálisis. Conseguir este objetivo es complejo, ya que el paciente en hemodiálisis tiene una depleción progresiva de bicarbonato en el periodo interdialítico y durante la diálisis se produce una sobrecarga brusca del mismo.

Desde el punto de vista técnico, para evitar la precipitación de carbonato cálcico y magnésico que se produce en el LD al

añadir bicarbonato, es necesario añadir un ácido, de forma que se utiliza un sistema de generación de LD con 2 concentrados, uno con el bicarbonato y el otro con el ácido. El ácido utilizado habitualmente es el acético, a unas concentraciones que oscilan entre los 3 y 10 mmol/L. Esta pequeña cantidad hace que se transfiera acetato al paciente durante la HD, elevando su concentración en sangre, ya que el LD tiene concentraciones 30-40 veces superiores a los valores normales en sangre (0,1 mmol/L). Esta exposición al acetato aumenta en técnicas de hemodiafiltración (HDF) online<sup>3</sup> debido a la mayor cantidad de líquido infundido. Entre los efectos secundarios descritos con el acetato cabe destacar por su importancia durante la HD la inestabilidad hemodinámica producida por la vasodilatación mediada por la liberación de óxido nítrico<sup>4</sup> y la activación de citoquinas proinflamatorias por la hipoxia<sup>5</sup>. Aún comparado con un LD con pequeñas concentraciones de acetato (3 mmol/L), se ha descrito un menor riesgo de complicaciones hemodinámicas cuando los pacientes se dializan con LD libre de acetato<sup>6</sup>.

Por ello, desde hace años se han buscado otros ácidos como estabilizantes del LD. Los primeros intentos de sustitución del acetato se realizaron con ácido clorhídrico. Con ese LD sin acetato, se pudo objetivar que el incremento habitual en la

acetatemia que presentaban los pacientes dializados con LD con bicarbonato y 4 mmol/L de acetato, podía corregirse al usar un concentrado con clorhídrico<sup>7,8</sup>. El problema con este LD con alto contenido en cloro es que modifica la relación concentración de sodio y conductividad, produciendo cambios en los iones séricos de modo que es necesario cambiar las conductividades total y parcial de bicarbonato no estando su forma de uso claramente estandarizada.

En la actualidad disponemos de un LD con citrato, que surge como una alternativa para acidificar sin usar acetato. El citrato es un quelante del calcio (Ca) que se usa por su efecto anticoagulante al disminuir el calcio iónico (Cai). Se estima que produce una disminución de un 10% del Cai, por ello la mayoría de los autores recomiendan cuando se utiliza citrato como ácido suplementar el calcio del LD para corregir estas diferencias. Según demostraron Steckiph y cols<sup>9</sup>, por cada mmol de citrato, la concentración de calcio debe aumentar 0,15 mmol/L para mantener el balance de calcio durante el tratamiento y prevenir la hipocalcemia. Se han descrito varios efectos beneficiosos a largo plazo en relación al citrato como son una menor trombogenicidad<sup>10</sup>, mejoría de los aclaramientos<sup>11,12</sup>, de la inflamación<sup>13</sup>, nutrición<sup>14</sup>, la tolerancia<sup>15,16</sup> y del control ácido-base con menor acidosis prediálisis<sup>17</sup>.

## Objetivo

Evaluar el efecto agudo sobre los parámetros del equilibrio ácido base y del metabolismo calcio-fósforo con la utilización de un LD con citrato en lugar de acetato en pacientes en HD crónica.

## Material y métodos

Se trata de un estudio prospectivo realizado en un único centro de diálisis hospitalario, con un diseño cruzado.

### Pacientes

Se incluyeron veinticuatro pacientes (15 hombres y 9 mujeres) clínicamente estables. Los criterios de inclusión fueron una edad superior a 18 años, tiempo en tratamiento con diálisis superior a tres meses, situación clínica estable y dar el consentimiento informado.

### Métodos

Estudio prospectivo y cruzado, comparando una única sesión de diálisis realizada con LD con acetato frente a otra sesión de diálisis con citrato. Todos los pacientes se dializaron con monitor AK-200-Ultra-S con líquido de diálisis SoftPac<sup>®</sup>, elaborado con 3 mmol/L de acetato y con SelectBag Citrate<sup>®</sup>, con 1 mmol/L de citrato y libre de acetato. La composición de los líquidos de diálisis utilizados se muestra en la tabla 1.

Cada paciente sirvió como control de sí mismo y no se realizaron modificaciones de la pauta de diálisis ni del trata-

miento farmacológico durante el estudio, siguiéndose la pauta habitual de trabajo. Se utilizó una concentración de calcio del líquido que fue mayor en el LD de citrato: de 1,5 mmol/L en el líquido de acetato y de 1,65 mmol/L en el de citrato. Se utilizaron 3 concentraciones de K en el LD con acetato (de 1,5, 2 y 3 mmol/L) que eran las que los pacientes tenían previas a la inclusión en el estudio, y 2 mmol/L de K en el LD de citrato.

### Parámetros demográficos y de diálisis recogidos

Se recogieron una serie de parámetros demográficos: edad, enfermedad de base, peso, técnica de diálisis: HD o HDF, el tipo de acceso vascular: fístula (FAV) o catéter (CT), y la función renal residual (FRR) medida como el aclaramiento medio de urea y creatinina ((CCr+CU)/2) en orina de 24 horas (Si este era < 1 ml/min o la diuresis < 100 ml/día se consideró ausencia de FRR).

Los parámetros de diálisis: tiempo, flujo sanguíneo (Qb), flujo del líquido de diálisis (Qd), conductividades de sodio y bicarbonato, temperatura del líquido, dializador, tipo y dosis de heparina, volúmenes de infusión en HDF, el Kt medido automáticamente por el biosensor Diascan<sup>®</sup>, la ultrafiltración (UF) por sesión y la tensión arterial (TA) pre y post HD. También se recogieron el número de hipotensiones definidas como toda disminución aguda de la presión arterial percibida por el paciente que precisara la intervención del personal de enfermería.

### Determinaciones analíticas

Todas las muestras de sangre se obtuvieron a través de la línea arterial del acceso vascular, las prediálisis extraídas inmediatamente antes de iniciar la técnica y postdiálisis después de disminuir el Qb a 50 ml/min durante 60 segundos en el momento de finalizar la sesión.

En sangre se determinaron:

- Parámetros ácido-base mediante gasometría venosa que incluía pH, presión parcial de anhídrido carbónico (PCO<sub>2</sub>), presión parcial de oxígeno (PO<sub>2</sub>), bicarbonato, exceso de

**Tabla 1 – Composición calculada de los electrolitos del LD con acetato y del LD con citrato**

Líquido de diálisis (mmol/L)	Softpack G	Selectbag Citrate
	G 196 <sup>a</sup> , G 295 <sup>b</sup> , G 394 <sup>c</sup>	CX 265G
Na	140	140
K	1,5 <sup>a</sup> , 2 <sup>b</sup> y 3 <sup>c</sup>	2
Ca	1,5	1,65
Mg	0,37 <sup>a</sup> y 0,5 <sup>b,c</sup>	0,5
Acetato	3	0
Citrato	0	1
Cl	108,2 <sup>a</sup> , 109 <sup>b</sup> , 110 <sup>c</sup>	109,3
Glu (g/L)	1	1
Bicarbonato	34	34

<sup>a</sup>G196; <sup>b</sup>G295; <sup>c</sup>G394.

base en el líquido extracelular (BE<sub>ecf</sub>), saturación medida de oxígeno (sO<sub>2</sub>m).

- Parámetros bioquímicos: sodio (Na), potasio (K), magnesio (Mg), Ca, Cai, fósforo (P) y hormona paratiroidea (PTH).

El pH se determinó por potenciometría, la pCO<sub>2</sub> por electrodo de Sveringhaus, la pO<sub>2</sub> por amperometría y el Cai por electrodo selectivo de iones (ISE). Las determinaciones bioquímicas se determinaron con un autoanalizador (ADVIA® 2400 Chemistry System, Bayer). Las determinaciones de PTH se realizaron por quimioluminiscencia, mediante el sistema ADVIA CENTAUR de Bayer.

La concentración de Ca se corrigió para el pH (Cac) mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Cac} = \text{Ca medido} \times [1 - 0,53 \times (7,40 - \text{pH medido})]$$

#### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0 (SPSS INC., Chicago IL, USA). Los datos descriptivos se presentan como la media y desviación estándar (DE).

Para la comparación de dos variables continuas independientes se utilizó el test de la t de Student para muestras pareadas. Para la comparación de más de dos variables cuantitativas se utilizó el ANOVA. La p < 0,05 fue considerada como estadísticamente significativa.

## Resultados

La edad media de los veinticuatro pacientes era de 68,1 (19,2) (rango 19-92) años. El peso seco de 72,7 (20,5) Kg. Las etiologías de la insuficiencia renal fueron: glomerulonefritis (n = 8), nefritis intersticial (n = 3), poliquistosis (n = 1), vascular (n = 3), diabetes mellitus (n = 2) y desconocida (n = 7). Diez (41,7%) pacientes tenían FRR, siendo el (CCr+CU)/2 de 6,5(3,2) [2,7-14,4] ml/min. De ellos 6 se dializaban 2 veces en semana (25%). Esta es la frecuencia con la que dializamos habitualmente si el paciente cumple los siguientes requisitos: (CCr+CU)/2 ≥ 5 ml/min, normotensión arterial, adecuado control de P y de volumen. Dieciocho (75%) se dializaban mediante fístula arteriovenosa y 6 (25%) con catéter. Trece (54,2%) pacientes se dializaron con HD de alto flujo y 11 (45,8%) con HDF. El tiempo medio de diálisis fue de 250 (16) [210-270] minutos. Todos los pacientes tenían individualizado el bicarbonato: 30,8 (2,4) [26-34] mmol/l, la conductividad al sodio: 13,8 (0,1) [13,7-14,1] mS/cm y la temperatura del LD: 35,8 (0,4) [35-36,5] °C.

Todos los pacientes fueron informados de las características del estudio y dieron su consentimiento para participar en él.

Los dializadores fueron los mismos y se distribuyeron de la siguiente manera: 5 (21%) polietersulfona de 1,8 m<sup>2</sup> (Xenium®), 8 (33%) helixona de 1,8 m<sup>2</sup> (FX80 y FX 800®) y 11 (46%) poliamida de 2,1 m<sup>2</sup> (Poliflux210H®). La técnica de HDF se realizó en 11 (45,8%) pacientes, con un volumen de infusión medio de 27,7(3,8) [20,8-33,9] litros.

Las concentraciones de potasio utilizadas en el LD de acetato fueron 1,5, 2 y 3 mmol/l en 9 (37,5%), 12 (50%) y 3 (12,5%) pacientes respectivamente.

**Tabla 2 – Resultados de los valores medios de los parámetros analizados con citrato y acetato**

	Citrato	Acetato	p
pH pre	7,37 (0,04)	7,37 (0,06)	NS
HCO <sub>3</sub> pre mmol/L	21,8 (2,3)	22,2 (0,3)	NS
BE pre mmol/L	-3,1 (2,5)	-2,7 (2,2)	NS
pCO <sub>2</sub> pre mmHg	38,4 (4,7)	39,1 (5,8)	NS
pO <sub>2</sub> pre mmHg	78,7 (24,3)	72,8 (23,4)	NS
sO <sub>2</sub> pre %	90,3 (12,3)	88,8 (2,2)	NS
Na pre mmol/L	139,1 (3,7)	138,8 (3,7)	NS
K pre mmol/L	5,1 (0,7)	5,1 (0,6)	NS
Mg pre mg/dl	2 (0,2)	2,1 (0,3)	NS
Ca pre mg/dl	8,7 (0,6)	8,7 (0,6)	NS
Ca <sub>c</sub> pre mg/dl	8,6 (0,6)	8,6 (0,8)	NS
Ca <sub>i</sub> pre mmol/L	1,13 (0,09)	1,15 (0,08)	NS
P pre mg/dl	4,2 (1,17)	4,03 (1)	NS
PTH pre pg/ml	435,5 (316)	360,1 (252)	NS
pH post	7,43 (0,04)	7,47 (0,05)	0,001
HCO <sub>3</sub> post mmol/L	24,7 (2,7)	27,3 (2,1)	0,0001
EB post mmol/L	0,4 (3,1)	3,7 (2,4)	0,0001
pCO <sub>2</sub> post mmHg	36,7 (5,4)	38,4 (5,2)	NS
pO <sub>2</sub> post mmHg	79,6 (27,5)	72,5 (29)	NS
sO <sub>2</sub> post %	89,1 (17,2)	86,5 (18,3)	NS
Na post mmol/L	136,9 (2,3)	136,6 (2,5)	NS
K post* mmol/L	3,4 (0,2)	3,2 (0,2)	0,016
Mg post mg/dl	1,8 (0,2)	1,8 (0,2)	NS
Ca post mg/dl	9,6 (0,6)	9,8 (0,5)	NS
Ca <sub>c</sub> post mg/dl	9,8 (0,8)	10,1 (0,7)	0,01
Ca <sub>i</sub> post mmol/L	1,16 (0,05)	1,27 (0,06)	0,000
P post mg/dl	1,8 (0,5)	1,8 (0,4)	NS
PTH post pg/ml	287,7 (194)	213,9 (289,7)	NS
TAS pre mm Hg	150,3 (30,5)	147,5 (23,1)	NS
TAD pre mm Hg	72,1 (14,1)	69,4 (11,7)	NS
TAS post mm Hg	144,1 (20,2)	152,2 (28,4)	NS
TAD post mm Hg	69,8 (14,3)	72,4 (11,5)	NS

La anticoagulación se realizó con heparina sódica al 1% en todos salvo en uno de los pacientes que utilizó enoxaparina, siendo la dosis media de heparina de 51,6(18,5) [20-90] unidades.

En la tabla 2 se muestran los valores medios de los parámetros analizados. Encontramos diferencias estadísticamente significativas cuando utilizamos el baño con citrato frente a acetato en los valores postdiálisis de: pH, bicarbonato, EB<sub>ef</sub>, K, Cac y Cai. No encontramos diferencias en ninguno de los valores prediálisis, ni en el resto de los valores postdiálisis analizados. Pese a incrementar la concentración de Ca en el baño los valores de Cai postHD fueron inferiores en los dializados con citrato sin cambios en la PTH.

Se analizaron también los resultados en función de la técnica (HD vs. HDF) y no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los parámetros analizados. Tampoco encontramos diferencias cuando comparamos los pacientes en HDF con volumen de infusión mayor o menor de 27 L.

En relación al K, la concentración utilizada solo fue la misma con ambos LD en 12 (50%) pacientes en los que se utilizó 2 mmol/L, y no encontramos diferencias en las concentraciones de K postdiálisis (3,2(0,2) y 3,4(0,3) mmol/l para el acetato y citrato respectivamente). Sí en las concentraciones

de potasio postdiálisis en el total de los pacientes, y como era de esperar entre el LD de acetato con 1,5 mmol/L de K y el de citrato con 2 mmol/L de K (3,05 (0,1) vs 3,48 (0,1) respectivamente).

En cuanto a la eficacia, no encontramos diferencias (Kt 58,8 (9,2) vs 61,6 (6,8) l) con el LD de citrato y acetato respectivamente.

Finalmente, aunque no encontramos diferencias en las cifras de TA sistólica ni diastólica postdiálisis con ambos LD (tabla 2), sí existieron en el número de hipotensiones sintomáticas. Se produjeron 3 hipotensiones sintomáticas (6,2%) del total de sesiones (48) y en los tres casos se estaba usando un LD con acetato (12,5%). No se objetivó ninguna hipotensión arterial en las 24 sesiones realizadas con citrato (0%). No hubo diferencias en las ultrafiltraciones medias en ambos grupos (1849 (884) vs. 1904 (847) ml para el citrato y acetato respectivamente).

## Discusión

El principal resultado de nuestro trabajo es que la diálisis con citrato consigue un mejor control de equilibrio ácido base postdiálisis que cuando se utiliza acetato, disminuyendo/evitando la alcalemia postdiálisis.

La alcalemia aguda inducida por el aporte de bicarbonato durante la diálisis es un problema de considerable trascendencia clínica, ya que se ha relacionado con importantes efectos adversos como la inestabilidad hemodinámica<sup>18,19,20</sup>, arritmias cardíacas, parestesias-calambres<sup>21</sup>, disminución del flujo sanguíneo cerebral, depresión respiratoria<sup>22,23</sup>, cefalea y un efecto procalcificante. Finalmente también una mayor concentración de bicarbonato en el líquido de diálisis se ha asociado con aumento de la mortalidad<sup>24</sup>.

La mayor excitabilidad cardíaca se explica por varios mecanismos entre los que figura el efecto que la alcalosis metabólica tiene sobre la redistribución transcelular de potasio. El aumento de la concentración de bicarbonato favorece la redistribución del potasio al espacio intracelular, lo que puede producir un descenso más brusco de las cifras de potasio durante la diálisis y precipitar arritmias cardíacas<sup>25</sup>. La conductividad al bicarbonato del LD y la bicarbonatemia plasmática se han asociado con un aumento del intervalo QT en electrocardiogramas postdiálisis, efecto probablemente mediado por la disminución brusca de tanto el K como el Cai.

El equilibrio ácido base también tiene un papel relevante en la regulación del depósito de calcio en los vasos, de forma que la alcalosis favorece la calcificación<sup>26</sup>. El trabajo de Solis y cols.<sup>27</sup> analiza el efecto del pH sobre la calcificación a través de 2 aproximaciones experimentales: el efecto in vitro del suero urémico sobre la calcificación de células del músculo liso a diferentes pH y el efecto in vivo del tratamiento con bicarbonato en ratas nefrectomizadas. Sus resultados se resumen en que la alcalinización extracelular promueve la calcificación vascular mientras que la acidificación la previene, tanto en cultivos celulares como en ratas urémicas. Los autores de este trabajo reproducen la situación a la que sometemos a nuestros pacientes en diálisis que tienen habitualmente

una acidosis metabólica moderada y en las sesiones de diálisis sufren episodios repetidos de alcalinización brusca.

Existen situaciones especiales en las que evitar la alcalosis intra y postdiálisis tiene especial interés, tal es el caso de los pacientes con hepatopatía crónica avanzada<sup>28</sup> o con insuficiencia respiratoria con retención extrema de carbónico, situaciones clínicas que pueden agravarse por pequeñas modificaciones en el equilibrio ácido base ocurridas durante la diálisis llegando a comprometer la vida del paciente. El aumento del pH puede precipitar la encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática grave, tanto aguda como crónica, ya que aumenta la relación  $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ , y el  $\text{NH}_3$  atraviesa con mayor facilidad la barrera hematoencefálica<sup>29</sup>. La insuficiencia respiratoria y la retención de  $\text{CO}_2$ , pueden agravarse al inducir alcalosis metabólica ya que la compensación respiratoria disminuye el estímulo del centro respiratorio (menor frecuencia y amplitud ventilatoria). Estas complicaciones pueden prevenirse disminuyendo la concentración de bicarbonato del LD<sup>30</sup> y/o utilizando un LD como el citrato que produzca una menor alcalinización.

Solo hemos encontrado un trabajo que analice el efecto agudo del citrato sobre el equilibrio ácido-base. Encuentran una mayor alcalinización durante la diálisis con citrato frente al acetato (7,38 a 7,50 y 21 a 29,2 mmol/L vs 7,39 a 7,45 y 22,4 a 24,3 para los valores de pH y bicarbonato con LD de citrato y acetato respectivamente)<sup>31</sup>. Nuestro trabajo muestra que el LD de citrato produce menor alcalemia que el de acetato, mostrando diferencias en los parámetros gasométricos postdiálisis (pH,  $\text{HCO}_3^-$  y EB). Es importante tener en cuenta que mantuvimos las conductividades de sodio y bicarbonato estables, y que en nuestra unidad la conductividad de bicarbonato se individualiza, siendo nuestro objetivo conseguir unos valores de bicarbonato prediálisis > 18 mmol/L y postdiálisis < 28 mmol/L. Creemos que la diferencia encontrada podría ser aún mayor en unidades donde el bicarbonato no se adecua a las necesidades de cada paciente. De ahí que en nuestro estudio, donde el rango de conductividad al bicarbonato se sitúa entre 26 y 34 mmol/l, los pacientes dializados con acetato muestran alcalemia ligera postdiálisis, solo 3 (12,5%) pacientes presentaron cifras de  $\text{HCO}_3^-$  superiores a 30 mmol/l y con el LD de citrato no se objetivó alcalemia (cifras medias de pH 7,43,  $\text{HCO}_3^-$  24,7 mmol/l y EB 0,4), ningún paciente presentó cifras de  $\text{HCO}_3^-$  superiores a 30 mmol/l. Las diferencias se mantuvieron en todos los rangos de conductividad utilizados, sin diferencias entre ellas (resultados no mostrados).

El segundo resultado que queremos resaltar está en relación con la calcemia postdiálisis. La mayoría de los estudios que analizan el efecto del citrato sobre el metabolismo calcio-fósforo han observado una disminución de los niveles de Cai y aumento de PTH<sup>17</sup>. Nosotros, con la concentración de calcio utilizada en el LD de citrato que fue 0,15 mmol/L superior a la del acetato, no observamos ninguna hipocalcemia clínica ni analítica y los valores postdiálisis tanto de Cac como Cai fueron significativamente inferiores utilizando el LD con citrato frente a acetato, y con ambos LD a las concentraciones de calcio utilizadas los valores postdiálisis de Cac y Cai fueron superiores a los obtenidos prediálisis. Este resultado tiene aún mayor valor si tenemos en cuenta como los cambios en el pH modifican el Cai<sup>32</sup>. Los hidrogeniones desplazan el Ca de la

albúmina, de forma que una disminución del pH de 0,1, aumenta aproximadamente 0,1 meq/l la concentración de Ca, mientras que la alcalosis disminuye el Ca libre aumentando la unión de Ca a la albúmina. En nuestro caso el pH postdiálisis fue más elevado en la diálisis realizada con acetato, por lo que si esto no hubiera sido así, esta diferencia sería todavía mayor. De hecho, no encontramos diferencias en los valores de Ca postdiálisis sin corregir, pero si en los corregidos (9,8 y 10,1 mg/dl con citrato y acetato respectivamente).

No hemos encontrado un mayor aclaramiento con el LD con citrato como lo han hecho otros autores<sup>16</sup>. Este hallazgo se ha puesto en relación con el efecto local anticoagulante del citrato que conllevaría una menor trombogenicidad y por lo tanto una menor pérdida de la superficie útil del dializador y por lo tanto de la eficacia dialítica. Hemos analizado en 12 pacientes el efecto de ambos LD sobre la coagulación mediante la clasificación visual del estado de las líneas, cámaras y dializador (resultados no mostrados), y tampoco encontramos diferencias.

Por último, en relación a la mayor estabilidad hemodinámica descrita con citrato<sup>15</sup>, nosotros no hemos encontrado diferencias en la tensión arterial (TA), pero si en la incidencia de hipotensiones arteriales sintomáticas. Si bien el número de hipotensiones encontrado fue muy bajo, ya que solo en 3 de las 48 sesiones presentaron hipotensión (6,2%), en los tres casos se produjo utilizando un LD con acetato y no se objetivó ninguna hipotensión arterial en las 24 sesiones realizadas con citrato (12,5 vs 0%). Queremos destacar que nuestra incidencia de hipotensión arterial es muy inferior a la reportada en la literatura que se sitúa entre el 15-60%<sup>33,34</sup>. Este resultado podría explicarse además de por el efecto vasodilatador conocido del acetato, por la menor bicarbonatemia encontrada con el citrato, ya que se ha descrito una relación directa entre la concentración de bicarbonato en el LD y la estabilidad hemodinámica<sup>19</sup>. La mayor estabilidad hemodinámica también podría deberse a una concentración de sodio [Na] del LD más elevada a igual conductividad debido a que se haya modificado la relación entre ambas ([Na] y conductividad). Disponemos de datos no publicados que apoyarían esta hipótesis.

Es indudable que la individualización de la terapia dialítica debe incluir también la concentración de bicarbonato en el baño<sup>35</sup>, pero considerando los resultados obtenidos en nuestro trabajo, ¿debería esta individualización extenderse al tipo de ácido empleado? Una primera consideración que debemos hacer es que la concentración de bicarbonato que pautamos infraestima la concentración real del mismo, ya que parte del acetato o citrato del LD van a transformarse después en bicarbonato. Tanto la transferencia de citrato como la del acetato al plasma, dependen del tipo de diálisis, del aclaramiento y del tiempo de tratamiento entre otros factores. Como resultado el nivel de citrato en plasma aumenta de < 0,1 mmol/l a 0,2-0,3 mmol/l<sup>36</sup> durante la diálisis con LD con 1 mmol/L citrato y el de acetato de 0,2 a 0,5 mmol/l con un LD con 4 mmol/L de acetato<sup>8</sup>. Una vez metabolizados, el acetato y citrato contribuyen a elevar la concentración de bicarbonato plasmática en 2-8 mEq/L y esta puede contribuir al desarrollo de alcalosis postdiálisis. Este hecho llevó a la Food and Drug Administration a hacer un comunicado advirtiendo a los clínicos del impacto que tanto el acetato como otras fuentes de

álcali tienen sobre la prescripción de bicarbonato en la diálisis<sup>37</sup>, y de los riesgos de la alcalosis inducida por el mismo. La forma y el tiempo en que se metabolizan estos ácidos va a repercutir en los valores postdiálisis del equilibrio ácido base. La relación de la concentración de acetato y citrato en los LD que hemos utilizado es de 3/1 (3 mmol de acetato y 1 mmol de citrato por litro), aunque podría pensarse que esto podría explicar en parte los resultados no es así, ya que cada molécula de citrato metabolizada es equivalente a la generación de 3 moléculas de bicarbonato, mientras que en la metabolización del acetato se produce una generación estequiométrica de bicarbonato, por consumo equimolar de un protón cuando es activado por la Acetil CoA sintetasa para formar acetil CoA. Por lo tanto, teóricamente 1 mmol/l de citrato y 3 mmol/l de acetato, cuando se metabolizan en el organismo, deberían generar una cantidad similar de bicarbonato. Es por esto por lo que, no se considera necesario cambiar el nivel de bicarbonato prescrito cuando se cambia de un LD con 3-4 mmol/L a un LD con 1 mmol/L de citrato. Debemos pues recurrir para explicarlo a la química: el citrato es la base del ácido cítrico, un ácido orgánico débil, cuya forma dominante a pH fisiológico es el citrato trivalente  $C_3H_5(COO)^{3-}$ , de pm 189 D y vida media de 30-60 min. El metabolismo es fundamentalmente hepático y también muscular, el citrato entra en la célula por unas proteínas transportadoras; allí pasa a la mitocondria donde en el ciclo de Krebs se convierte en isocitrato y posteriormente alfa-cetoglutarato, metabolizándose para generar bicarbonato y energía. Se produce por lo tanto una conversión rápida de citrato en bicarbonato, pero la diferencia fundamental con el acetato radica en que esta metabolización es incompleta durante la diálisis, ya que el metabolismo hepático y muscular ocurre en parte después de finalizar la técnica. Además hay pacientes metabolizadores rápidos y lentos del mismo dependiendo de la función hepática y de la masa muscular, factores que también deben tenerse en cuenta. En pacientes a los que se les infunde citrato como anticoagulación regional los niveles de citrato en plasma son de 1 mmol/l, y los pacientes en HD presentan niveles similares a los que tienen función renal normal<sup>38</sup>, no así los pacientes con insuficiencia hepática en los que el aclaramiento de citrato se reduce en un 50%<sup>39</sup>. Otra posible explicación a la menor alcalosis con citrato podría deberse a la diferente composición de ambos LD (tabla 1), con componentes con distinta fuerza iónica.

Así, respondiendo a la anterior pregunta, la conductividad ideal al bicarbonato con la que debemos dializar a cada paciente no se conoce con exactitud. Esta cifra dependerá de factores relacionados con el paciente (concentración de bicarbonato prediálisis, generación de hidrogeniones, espacio de distribución del bicarbonato...) y de factores relacionados con el tratamiento dialítico (concentración de bicarbonato en el baño, tipo de técnica, frecuencia, ultrafiltración, flujos sanguíneo y de baño...) entre otros, a los que probablemente, a la luz de nuestros resultados, haya que sumar el tipo y la concentración de ácido utilizado en el LD.

La principal limitación de nuestro estudio es que el número de pacientes incluido es pequeño, pero el diseño cruzado del mismo permite comparar cada paciente consigo mismo reforzando los resultados. Una segunda limitación es que no se ha

aleatorizado el orden de utilización de cada ácido en el LD, si bien al analizar el efecto agudo del mismo pensamos que la repercusión de esta aleatorización sería mínima. Por último, el estudio se ha realizado en un único centro, pero creemos que los resultados pueden ser válidos en otros centros donde las condiciones de diálisis sean similares.

Hubiera sido de interés medir concentraciones de citrato y los parámetros del equilibrio ácido base no solo postdiálisis sino también en el periodo interdialítico para profundizar en los mecanismos de metabolización de ambos ácidos. Este trabajo abre las puertas a otros que analicen diferencias clínicamente significativas en pacientes tratados de forma crónica con LD con citrato.

## Conclusiones

Los resultados del presente trabajo muestran que la diálisis con citrato consigue un mejor control de equilibrio ácido base postdiálisis disminuyendo/evitando la alcalemia postdiálisis. La menor alcalemia postdiálisis, junto a una menor elevación de la calcemia, apoyan un perfil menos calcificante del LD con citrato.

Este hallazgo es de especial interés en pacientes con factores predisponentes a arritmias, pacientes con insuficiencia respiratoria, retención de carbónico, calcificaciones y hepatopatía avanzada.

## Financiación

Ninguna.

## Conflicto de intereses

La Dra. P. de Sequera, la Dra. M. Albalate y el Dr. R. Pérez García han participado como ponentes en reuniones organizadas por Gambro® y Fresenius®.

## Agradecimientos

Al personal de enfermería de la Unidad de Diálisis del Hospital Universitario Infanta Leonor, por su colaboración en el estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure [consultado Oct 2014]. Disponible en: [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines/doqi\\_nut.html](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines/doqi_nut.html)
2. Renal Association. Treatment of adults and children with renal failure: standards and audit measures. 3.<sup>a</sup> ed. London: Royal College of Physicians of London and the Renal Association [consultado Oct 2014]. Disponible en: <http://www.renal.org/Standards/standards.html>
3. Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Ferro G. On-line haemodiafiltration with and without acetate. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:1648-51.
4. Amore A, Cirina P, Mitola S, Peruzzi L, Bonaudo R, Gianoglio B, et al. Acetate intolerance is mediated by enhanced synthesis of nitric oxide by endothelial cells. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 9:1431-6.
5. Todeschini M, Macconi D, Fernandez N, Ghilardi M, Anabaya A, Binda E, et al. Effect of acetate-free biofiltration and bicarbonate hemodialysis on neutrophil activation. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:783-93.
6. Unarokov ZM, Mukhoedova TV, Shuvaeva OV. Comparison of sustained low-efficiency dialysis with acetate-free and acetate-containing bicarbonate dialysate in unstable patients. *Artif Organs.* 2014;38:906-7.
7. Fournier G, Potier J, Thébaud HE, Majdalani G, Ton-That H, Man NK. Substitution of acetic acid for hydrochloric acid in the bicarbonate buffered dialysate. *Artif Organs.* 1998;22:608-13.
8. Cool E, Pérez García R, Rodríguez-Benítez P, Ortega M, Martínez Miguel P, Cofre R. Clinical and analytical changes in hemodialysis without acetate. *Nefrología.* 2007;27:742-8.
9. Steckiph D, Bertucci A, Petrarulo M, Baldini C, Calabrese G, Gonnelle M, et al: Calcium mass balances in online hemodiafiltration (HDF) using citrate containing acetate-free and regular dialysis concentrates. Abstract ERA-EDTA Congress 2013.
10. Sands JJ, Kotanko P, Segal JH, Ho CH, Usvat L, Young A. Effects of citrate acid concentrate on heparin requirements and hemodialysis adequacy: a multicenter, prospective noninferiority trial. *Blood Purif.* 2012;33:199-204.
11. Gabutti L, Lucchini B, Marone C, Alberio L, Burnier M. Citrate vs acetate based dialysate in bicarbonate haemodialysis: consequences on haemodynamics, coagulation, acid-base status, and electrolytes. *BMC Nephrol.* 2009;10:1-11.
12. Kossmann RJ, Gonzales A, Callan R, Ahmad S. Increased efficiency of hemodialysis with citrate dialysate: A prospective controlled study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1459-64.
13. Bryland A, Wieslander A, Carlsson O, Hellmark T, Godaly G. Citrate treatment reduces endothelial death and inflammation under hyperglycaemic conditions. *Diab Vasc Dis Res.* 2012;9:42-51.
14. Matsuyama K, Tomo T, Kadota J. Acetate-free blood purification can impact improved nutritional status in hemodialysis patients. *J Artif Organs.* 2011;14:112-9.
15. Daimon S, Dan K, Kawano M. Comparison of acetate-free citrate hemodialysis and bicarbonate hemodialysis regarding the effect of intra-dialysis hypotension and post-dialysis malaise. *Ther Apher Dial.* 2011;15:460-5.
16. Kossmann RJ, Gonzales A, Callan R, Ahmad S. Increased efficiency of hemodialysis with citrate dialysate: a prospective controlled study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1459-64.
17. Grundström G, Christensson A, Alquist M, Nilsson LG, Segelmark M. Replacement of acetate with citrate in dialysis fluid: a randomized clinical trial of short term safety and fluid biocompatibility. *BMC Nephrology.* 2013;14:4-9.
18. Graziani G, Casati S, Passerini P, Crepaldi M, Campise M, Ambroso G. Pathophysiology and clinical consequences of metabolic alkalosis in hemodialyzed patients. *Arch Ital Urol Nefrol Androl.* 1987;59:105-11.
19. Gabutti L, Ferrari N, Giudici G, Mombelli G, Marone C. Unexpected haemodynamic instability associated with standard bicarbonate haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:2369-76.

20. Gabutti L, Ross V, Duchini F, Mombelli G, Marone C. Does bicarbonate transfer have relevant hemodynamic consequences in standard hemodialysis? *Blood Purif.* 2005;23:365-72.
21. Di Iorio B, Torraca S, Piscopo C, Sirico ML, Di Micco L, Pota A, et al. Dialysate bath and QTc interval in patients on chronic maintenance hemodialysis: pilot study of single dialysis effects. *J Nephrol.* 2012;25:653-60.
22. Sethi D, Curtis JR, Topham DL, Gower PE. Acute metabolic alkalosis during haemodialysis. *Nephron.* 1989;51:119-20.
23. Kaye M, Somerville PJ, Lowe G, Ketis M, Schneider W. Hypocalcemic tetany and metabolic alkalosis in a dialysis patient: an unusual event. *Am J Kidney Dis.* 1997;30:440-4.
24. Tentori F, Karaboyas A, Robinson BM, Morgenster H, Zhang J, Sen A, et al. Association of dialysate bicarbonate concentration with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2013; 62:738-46.
25. Heguilen RM, Sciarano C, Bellusci AD, Fried P, Mittelman G, Rosa Diez G, et al. The faster potassium-lowering effect of high dialysate bicarbonate concentrations in chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:591-7.
26. Kirschbaum B. Effect of high bicarbonate hemodialysis on ionized calcium and risk of metastatic calcification. *Clin Chim Acta.* 2004;343:231-6.
27. Solís AJ, González-Pacheco FR, Deudero JP, Neria F, Albalate M, Petkov V, et al. Alkalinization potentiates vascular calcium deposition in an uremic milieu. *J Nephrol.* 2009;22:647-53.
28. He Y, Li G, Song H, Luo T, Gao B, Xu J. Partial pressure of NH<sub>3</sub> in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *J Gastrointest Liver Dis.* 2011;169-74.
29. Butterworth RF. The neurobiology of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 1996;16:235-44.
30. Ganss R, Aarseth HP, Nordby G. Prevention of hemodialysis associated hypoxemia by use-low concentration bicarbonate dialysate. *ASAIO J.* 1992;38:820-2.
31. Kuragano T, Furuta M, Yahiro M, Kida A, Otaki Y, Hasuike Y, et al. Acetate free citrate-containing dialysate increase intact-PTH and BAP levels in the patients with low intact-PTH. *BMC Nephrology.* 2013;14:18.
32. Albalate M, de Sequera P, Rodríguez Portillo M. Trastornos del calcio, el fósforo y el magnesio. En: Lorenzo-Sellarés V, López-Gómez JM, editores. *Nefrología al día* [Internet]. 2.ª ed. Barcelona: Sociedad Española de Nefrología/Plusmedical; 2013 [consultado 29 Jul 2014]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.2010.pub1.ed80.chapter2797>
33. Sulowicz W, Radziszewski A. Pathogenesis and treatment of dialysis hypotension. *Kidney Int.* 2006;70:36-9.
34. Henderson LW. Symptomatic intradialytic hypotension and mortality: an opinionated review. *Semin Dial.* 2012;25:320-5.
35. Caramelo C, Goicoechea M, De Sequera P. Individualización de la terapia dialítica: ¿también el bicarbonato? *Nefrología.* 1998; 18:111-3.
36. Ahmad S, Callan R, Cole JJ, Blagg CR. Dialysate made from dry chemicals using citric acid increases diálisis dose. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:493-9.
37. FDA Safety Communication. Dialysate concentrates and alkali dosing errors with hemodialysis. US Food and Drug Administration [consultado 16 Ago 2012]. Disponible en: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm305477.htm>
38. Bauer E, Derfler K, Joukhadar C, Druml W. Cotrate kinetics in patients receiving long-term hemodialysis therapy. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:903-7.
39. Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, Strobl W, Gendo A, Madl C, et al. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003; 31:2450-5.