



Cambios clínicos y analíticos al sustituir el líquido de diálisis convencional por uno sin acetato

E. Coll, R. Pérez García, P. Rodríguez-Benítez, M. Ortega, P. Martínez Miguel, R. Jofré y J. M. López-Gómez

Unidad de Hemodiálisis. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

RESUMEN

Introducción: El objetivo de dicho estudio fue evaluar los cambios en la acetatemia durante la hemodiálisis (HD) en pacientes con líquido de diálisis (LD) convencional con acetato y en pacientes con LD con clorhídrico (HCl) y analizar sus efectos sobre la clínica y sobre distintos parámetros analíticos. **Material y métodos:** 14 pacientes en programa de HD estable (11 hombres) de 61 ± 15 años de edad fueron dializados durante 1 mes con el LD convencional con acetato y durante el segundo mes con el LD con HCl (sin acetato). Se obtuvieron análisis pre y post-diálisis la tercera sesión de las semanas 1 y 4 en cada uno de los períodos (con y sin acetato). **Resultados:** Las medias de los acetatos pre-diálisis fueron similares en ambos grupos, mientras que las medias de los acetatos post-diálisis fueron significativamente superiores en el grupo tratado con el LD convencional ($0,48 \pm 0,64$ vs $0,18 \pm 0,23$ mmol/L, $p = 0,024$). Tampoco hallamos diferencias significativas entre los 2 grupos en cuanto a la presencia de valores de acetato pre-diálisis patológicos, mientras sí hallamos un mayor porcentaje valores patológicos de acetato post-diálisis en el grupo tratado con LD convencional respecto al grupo del HCl (67% vs 21%, $p = 0,001$). Los niveles plasmáticos de IL-6 fueron significativamente superiores en el período de diálisis con acetato ($31,7 \pm 24,7$ vs $18,7 \pm 10,3$ pg/ml, $p = 0,014$), aunque no se acompañaron de un aumento de otros marcadores inflamatorios como la LBP, el TNF- α o la PCR dializante el mismo período. No hallamos diferencias estadísticamente significativas en los otros parámetros evaluados excepto en la variación de las concentraciones de sodio, cloro y bicarbonato. **Conclusiones:** El LD sin acetato no expone a los pacientes a concentraciones elevadas de acetato consiguiendo que la mayoría de pacientes (79%) termine la HD con una acetatemia dentro del rango fisiológico. El uso de LD sin acetato es seguro y bien tolerado por los pacientes en hemodiálisis, aunque su traducción clínica debe ser evaluada en estudios prospectivos a más largo plazo.

Palabras clave: **Hemodiálisis. Dializado. Acetato. Inflamación. Hipotensión.**

CLINICAL AND ANALYTICAL CHANGES IN HEMODIALYSIS WITHOUT ACETATE

SUMMARY

Background: the purpose of this study was to evaluate blood acetate levels and its correlation with clinical and analytical changes in hemodialysis patients treated with standard bicarbonate dialysate compared to treatment with acetate-free bicarbonate

dialysate. **Methods:** Fourteen patients on hemodialysis (11 male) with mean age of 61 ± 15 years were treated with conventional bicarbonate dialysate for 1 month and then switched to acetate-free bicarbonate dialysate for another month. Blood samples were drawn at the third session of first and fourth week of each type of dialysis. **Results:** Pre-dialysis blood acetate levels were similar in both groups, whereas post-dialysis blood acetate levels were higher in patients treated with conventional bicarbonate dialysate (0.48 ± 0.64 vs 0.18 ± 0.23 mmol/L, $p = 0.024$). Moreover, both periods had similar percentage of patients with pre-dialysis blood acetate levels in the pathologic range, whereas this percentage was higher in post-dialysis samples from patients treated with conventional bicarbonate dialysate respect to acetate-free dialysate (67% vs 21%, $p = 0.001$). Serum levels of interleukin-6 were statistically higher in the period with conventional bicarbonate dialysate (31.7 ± 24.7 vs 18.7 ± 10.3 pg/ml, $p = 0.014$), even though other inflammatory markers such as LBP, TNF- α and CRP failed to increase in the same period. We didn't found significant differences in the other parameters studied except for the changes in serum concentrations of sodium, chloride and bicarbonate. **Conclusions:** Acetate-free bicarbonate dialysate does not expose patients to a big amount of acetate and allows that the majority of patients finished hemodialysis with blood acetate levels in the physiologic ranges. Acetate-free dialysate was safe and well tolerated by our hemodialysis patients, although clinical advantages derived from its use should be evaluated in long-term prospective studies.

Key words: **Hemodialysis. Dialysate. Acetate. Inflammation. Hypotension.**

INTRODUCCIÓN

Los nuevos avances en HD están dirigidos a mejorar la biocompatibilidad, seguridad y conseguir una mayor tolerancia a las sesiones de diálisis.

En este sentido, se demostró que la presencia de acetato en el LD a concentraciones de 35-45 mmol/L inducía diversos incidentes intra-diálisis tales como náuseas, vómitos, calambres y episodios de hipotensión, así como mareos después de la sesión de diálisis^{1,2}. Esto condujo al desarrollo en los años 70 de los LD con bicarbonato, que sólo contenían de 3-4 mmol/L de acetato. La presencia de ácido acético se requiere para mantener el pH del fluido de HD dentro del rango 7,1 a 7,6 para evitar la formación de precipitados de calcio y magnesio³. Sin embargo, durante la HD convencional con bicarbonato, la sangre del paciente durante su paso por el dializador está expuesta a una concentración de acetato de 30 a 40 veces superior a la concentración normal de 0,1 mmol/L.

Las alteraciones inducidas por la hiperacetatemia son bien conocidas. Por ejemplo en voluntarios jóvenes y sanos, se ha observado que una elevación de la acetatemia en 1 mmol/L induce taquicardia y una disminución de la presión sanguínea diastólica⁴. Dado que la enzima responsable del acetato, acetyl CoA sintetasa, tiene un km de 0,7 mmol/L, la eleva-

ción de la acetatemia de 0,1 a 0,7 mmol/L aumentará el ritmo del metabolismo de acetato siete veces⁵.

La conversión de acetato sódico a bicarbonato sódico, tras la administración de acetato sódico a animales, produce efectos adversos similares a las alteraciones metabólicas descritas en los pacientes en hemodiálisis; tales como la intolerancia a los carbohidratos, la hipertrigliceridemia o la hiperfosforemia⁶.

A pesar de la mejor tolerancia clínica obtenida con HD con bicarbonato, estudios recientes muestran que la presencia residual de 3 a 4 mmol/L de acetato, puede conducir a la generación de mediadores inflamatorios como interleuquinas, potencialmente responsables de las complicaciones a largo plazo^{7,8}.

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto que produce el cambio de un LD convencional con acetato por uno con HCl (sin acetato) sobre la acetatemia y su correlación con los cambios clínicos y analíticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Estudiamos a 14 pacientes adultos con insuficiencia renal crónica (IRC) terminal en programa de HD

estable. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital.

Los pacientes eran 11 hombres y 3 mujeres de 61 ± 15 años de edad (rango: 32-81) y un tiempo de tratamiento en HD de 59 ± 92 meses (rango: 3-341). Las causas de la IRC fueron: vascular ($n = 4$), diabetes ($n = 2$), intersticial ($n = 3$), poliquistosis ($n = 1$), y desconocida ($n = 4$). En cuanto a la comorbilidad asociada, 3 eran diabéticos y 4 presentaban serología positiva para el virus de la hepatitis C.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que habían recibido una transfusión sanguínea en los 3 meses anteriores y/o habían recibido tratamiento con esteroides, antiinflamatorios o fármacos inmunosupresores. También fueron excluidos los casos de neoplasias. Asimismo, no se detectó ninguna infección ni inflamación de novo durante los 2 meses que duró el estudio.

Técnica de diálisis y diseño del estudio

Todos los pacientes se dializaban habitualmente 3 veces por semana en sesiones de entre 3 y 4 horas de duración con un concentrado convencional de bicarbonato con acetato (BHD3 A4, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Alemania o Dialisan—Bicart Ca 30, Hospal, Lyon, Francia). Todas las máquinas de HD estaban equipadas con filtros para endotoxinas (Diasafe, Fresenius, Bad Homburg, Alemania) (Hospal, Lyon, Francia) (Bellco, Mirandola, Italia). Todos los pacientes presentaban una diuresis inferior a 150 ml/24 horas y tenían un peso seco medio de $62,2 \pm 13$ kg (41-91). El Kt/V medio (Daugirdas 93) era de $1,37 \pm 0,38$, el Qb medio de 345 ± 40 ml/min, el Qd era fijo para todos y era de 500 mL/min y la ganancia de peso inter-diálisis fue de $1,9 \pm 0,85$ kg. La conductividad media de sodio fue de $13,9 \pm 0,1$ ms/cm y la conductividad media de bicarbonato fue de $3,1 \pm 0,1$ ms/cm y ambas se mantuvieron constantes para todos los pacientes durante el estudio. Siete pacientes utilizaban membranas sintéticas (polisulfona) para la diálisis y los otros 7 usaban membranas celulósicas (diacetato y triacetato de celulosa).

Entre las medicaciones prescritas se hallaban quelantes del fosfato, vitamina D, ácido fólico, vitaminas B y C, suplementos de hierro y factores estimulantes de la eritropoyesis.

Los pacientes fueron seguidos durante 1 mes siendo tratados con LD convencional con acetato y posteriormente todos cambiaron a un LD sin acetato (611 free-acetate, Bellco, Mirandola, Italia).

El LD sin acetato fue utilizado en 3 tipos de máquinas de HD: Formula (Bellco, Mirandola, Italia), Frese-

nus 4008 (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Alemania) e Integra (Hospal, Lyon, Francia).

La tolerancia a la HD se evaluó como el número de sesiones con presencia de algún episodio de hipotensión, cefalea o rampas (evaluando todas las sesiones practicadas durante cada mes de seguimiento).

Los episodios de hipotensión se definieron como presión arterial sistólica inferior a 95 mmHg asociada a sintomatología clínica que requirió intervención del personal sanitario.

Los análisis de sangre se extrajeron pre y post-diálisis en la tercera sesión semanal de la primera y cuarta semanas de cada período.

Los análisis de sangre practicados pre y post-HD incluyeron la determinación de BUN, creatinina, sodio, potasio, cloro, bicarbonato, acetato, calcio, fosfato, glucosa, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, albúmina y hemograma. También se analizaron pre-albúmina, ferritina, índice de saturación de transferrina, hormona paratiroidea, β 2-microglobulina, proteína C reactiva (PCR), interleuquina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y proteína de unión a los lipopolisacáridos (LBP) pre-diálisis y actividad del complemento post-diálisis.

El suero para la determinación de IL-6, TNF- α y LBP fue congelado a -20° C.

La LBP sérica se determinó usando una técnica de inmunoanálisis específico (Immulite[®] EURO/DPC) con un límite de detección de 1 μ g/ml y un coeficiente de variación del 5,2%. Los valores de normalidad obtenidos en 20 voluntarios sanos fueron 3-12 μ g/ml.

La IL-6 sérica se determinó usando una técnica de ELISA (Human IL6 Elisa. IBL, Hamburg, Germany) con un límite de detección de 1 pg/ml, rango de 1-400 pg/ml. El coeficiente de variación fue inferior a 6,2%. Los valores de normalidad en 20 controles sanos fueron inferiores a 5 pg/ml.

El TNF- α sérico se determinó usando una técnica de inmunoanálisis específico (Immulite[®] EURO/DPC) con un límite de detección de 1,7 pg/ml, rango 1,7-1.000 pg/ml. Los valores normales en controles sanos fueron inferiores a 8,1 pg/ml.

La PCR se analizó mediante nefelometría (PCR ultrasensible, Behring Diagnostics, GMBH, Rarburg, Alemania) con un límite de detección de 0,1 μ g/ml y un rango de referencia entre 0,1 y 0,4 mg/l. El coeficiente de variación fue inferior al 4%.

El acetato sérico se determinó usando un método de radiación ultravioleta; la reacción enzimática de síntesis del acetato produce la formación de NADH+ y se mide como un incremento en la absorbancia. Los valores de normalidad en población sana fueron inferiores a 0,1 mmol/L con un límite de detección de 0,01 mmol/L.

LÍQUIDO DE DIÁLISIS CONVENCIONAL VS SIN ACETATO

Tabla I. Composición calculada de los electrolitos del LD con acetato y del LD sin acetato

	LD convencional con acetato	LD sin acetato (con HCl)
Sodio (mmol/L)	140	140
Potasio (mmol/L)	1,5	1,5
Calcio (mmol/L)	1,5	1,5
Magnesio (mmol/L)	0,5	0,5
Cloro (mmol/L)	106,5	111,5
Bicarbonato (mmol/L)	35	35
Acetato (mmol/L)	4	0

Preparación del LD sin acetato

Todos los electrolitos excepto el bicarbonato están incluidos en el concentrado, donde el acético se sustituye por HCl (Bellco-Soludia, Fourquevaux, Francia). El pH del concentrado con HCl es inferior a 1. (tabla I).

Análisis estadístico

Los pacientes fueron controles de sí mismos.

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar.

Todas las variables seguían una distribución normal excepto la PCR y la IL-6.

Se practicó un análisis de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución normal de las variables. La PCR y la IL-6 seguían una curva exponencial y precisaron de una transformación logarítmica.

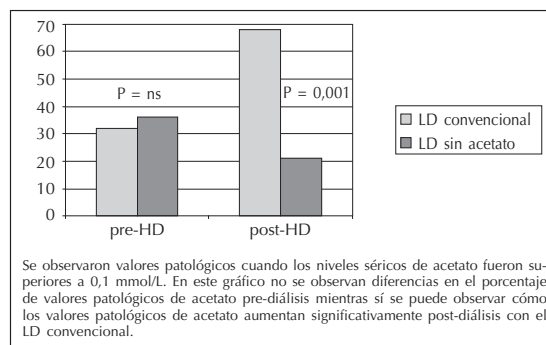


Fig. 1.—Porcentaje de valores patológicos de acetato sérico pre y post-HD en el periodo con acetato y en el periodo sin acetato.

Para las variables paramétricas, para 2 mediciones se usó el test de T pareada, y en más de 2 mediciones el test de ANOVA.

Para las no paramétricas, para 2 mediciones se usó el test de Wilcoxon, y para más de 2 mediciones el test de Dunnett.

Todos los datos fueron analizados con el SPSS versión 10. La significación estadística se definió como una P menor de 0,05.

RESULTADOS

El periodo de evaluación duró 2 meses durante los cuales los 14 pacientes permanecieron clínicamente estables y todos completaron el periodo de seguimiento. En cuanto a la tolerancia a la HD, se objetivó una menor incidencia de hipotensiones en el segun-

Tabla II. Seguimiento de los distintos parámetros bioquímicos pre y post-diálisis

Semana	HD con acetato		HD sin acetato	
	Primera	Cuarta	Quinta	Octava
Peso seco (kg)	62,2 \pm 13,1	62,2 \pm 13	62 \pm 13,2	61,9 \pm 13,1
Sodio pre-HD (mEq/L)	136,9 \pm 3,8	137,2 \pm 2,5	137,6 \pm 4,2	139,8 \pm 4,1 ^{a,b}
Sodio post-HD (mEq/L)	138 \pm 2,3	138,6 \pm 1,6	136,2 \pm 3,6	137,5 \pm 1,7
Cloro pre-HD (mEq/L)	99,4 \pm 4,6	99,4 \pm 3,6	99,9 \pm 5	102,3 \pm 5,5 ^{a,b}
Cloro post-HD (mEq/L)	99,7 \pm 1,9	99,9 \pm 1,7	97,5 \pm 4,6	98,1 \pm 2,6 ^{a,b}
Bicarbonato pre-HD (mEq/L)	20,2 \pm 2,9	19,6 \pm 3,6	18,8 \pm 3,9 ^a	17,5 \pm 3,8
Bicarbonato post-HD (mEq/L)	24,7 \pm 3,5	24,8 \pm 2,2	24,2 \pm 2	24,8 \pm 1,9
Calcio pre-HD (mg/dL)	8,78 \pm 1,04	9,29 \pm 0,70	8,89 \pm 0,96	9,07 \pm 0,62
Fosfato pre-HD (mg/dL)	4,65 \pm 1,38	5 \pm 1,60	4,52 \pm 1,20	5,17 \pm 1,74
Hemoglobina pre-HD (mg/dL)	13,55 \pm 1,97	12,17 \pm 1,23	12,29 \pm 2,15	12,27 \pm 1,62

^a p < 0,05 comparado con el valor basal (primera semana).

^b p < 0,05 comparado con el valor de la cuarta semana.

do periodo con el líquido de diálisis libre de acetato aunque no fue estadísticamente significativo (10,2% de hipotensiones con el dializado sin acetato respecto a 13,3% de hipotensiones con el dializado convencional, $P = 0,22$).

No se hallaron diferencias significativas en la mayoría de los parámetros analíticos estudiados, exceptuando los valores de sodio pre y post-diálisis, cloro pre y post-diálisis y bicarbonato pre-diálisis. Los pesos secos y las ganancias de peso inter-diálisis se mantuvieron estables durante los 2 meses del estudio (tabla II).

Los niveles séricos de acetato pre-diálisis fueron similares en ambos grupos, mientras los niveles séricos de acetato post-diálisis fueron estadísticamente superiores en los pacientes tratados con el LD convencional ($0,48 \pm 0,64$ vs $0,18 \pm 0,23$ mmol/L, $p = 0,024$) (tabla III). Además, ambos grupos presentaron un porcentaje similar de pacientes con niveles de acetato pre-diálisis dentro del rango fisiológico, mientras que el porcentaje de pacientes con nivel patológico de acetato post-diálisis fue claramente superior en los pacientes tratados con LD convencional con acetato (67% vs 21%, $p = 0,014$) (fig. 1).

Asimismo se objetivó que los pacientes dializados con acetato presentaban unas concentraciones séricas de IL-6 superiores a los pacientes dializados sin acetato [21,6 (15,23-42,75) vs 15,75 (12,83-20,88) pg/ml, $p = 0,014$] mientras que los niveles plasmáticos de TNF- α y LBP fueron inferiores en el período de LD convencional con acetato (TNF- α $8,8 \pm 2,9$ vs $10,7 \pm 3,3$ pg/ml, $p = 0,024$, LBP $11,5 \pm 5,6$ vs $14,9 \pm 5,9$ μ g/ml, $p = 0,030$) (tabla IV).

Los pacientes dializados con membranas de celuloza presentaron unos niveles séricos post-diálisis de complemento (C3, C4 y properdina) inferiores a los pacientes dializados con membranas sintéticas, sugiriendo su activación con las primeras, sin que se objetivara ninguna modificación en función del líquido de diálisis utilizado (tabla V).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, la sustitución del acético por HCl produjo más efectos a nivel analítico que a nivel clínico.

En primer lugar, objetivamos un incremento de las concentraciones séricas pre-diálisis de sodio y cloro y un descenso de las concentraciones séricas pre-diálisis de bicarbonato tras 1 mes de tratamiento con clorhídrico, a pesar de que en cada período, la conductividad de sodio y bicarbonato obtenida con cada tipo de dializado (con y sin acético) fue similar. Este hallazgo utilizando dializado sin acetato no había

Tabla III. Cambios en los niveles séricos de acetato durante el periodo de LD con acetato y durante el periodo de LD sin acetato

	LD con acetato	LD sin acetato	p
Acetatemía pre-HD (mmol/L)	0,19 \pm 0,21	0,17 \pm 0,21	NS
Acetatemía post-HD (mmol/L)	0,48 \pm 0,64	0,18 \pm 0,23	0,024

Los valores mostrados en dicha tabla son el resultado de la suma de los valores obtenidos pre y post-diálisis en la primera y cuarta semanas de cada periodo.

sido descrito anteriormente. Es importante tener en cuenta que durante todo el estudio mantuvimos las conductividades de sodio y bicarbonato estables. Además, la variación de estos electrolitos no se acompañó de cambios en el peso seco ni de una mayor ganancia de peso inter-diálisis. Desafortunadamente, no medimos las concentraciones de electrolitos en el dializado durante este estudio. El descenso de las concentraciones de bicarbonato pre-diálisis concuerda con la falta de acetato en el LD y se podría corregir fácilmente subiendo la conductividad del bicarbonato en el monitor. La diferente composición de ambos dializados (tabla I), con componentes con distinta fuerza iónica, podría explicar las diferencias en las concentraciones de sodio, cloro y bicarbonato, a pesar de usar la misma conductividad. Aunque no descartamos que pueda deberse a un error inherente al coeficiente de variación en las determinaciones analíticas, dado que el tamaño de la muestra es relativamente pequeño.

Por otra parte, este estudio demuestra que la presencia de 4 mmol de acetato en el dializado convencional es capaz de aumentar la acetatemía entre 2-3 veces por encima de la normalidad, tras realizar 3-4 horas de HD. Dicho efecto quedaba limitado al tiempo de exposición y poco más, ya que los pacientes

Tabla IV. Evolución de los parámetros inflamatorios

	LD con acetato	LD sin acetato	p
Albúmina (g/dl)	3,19 \pm 0,47	3,07 \pm 0,30	0,248
Ferritina (ng/ml)	287,79 \pm 218,75	277,62 \pm 170,39	0,890
PCR (mg/l)	0,69 (0,40-1,81)	0,70 (0,20-1,20)	0,565
IL-6 (pg/ml)	21,6 (15,23-42,75)	15,75 (12,83-20,88)	0,007
TNF- α (pg/ml)	8,81 \pm 2,67	10,76 \pm 3,21	0,005
LBP (μ g/ml)	11,51 \pm 3,67	14,98 \pm 5,44	0,031

Los valores mostrados en dicha tabla son el resultado de la suma de los valores obtenidos pre-diálisis en la primera y cuarta semanas de cada periodo. IL-6 y PCR se expresan como mediana (percentiles 25-75). Albúmina, ferritina, TNF- α y LBP se expresan como media \pm desviación estándar.

Tabla V. Valores de complemento post-diálisis usando membranas sintéticas o celulósicas

	C3 (mg/dl)	C4 (mg/dl)	Properdina (mg/dl)
LD con acetato + memb. celulósica	92,015 ± 17,66	26,03 ± 8,89	28,57 ± 7,25
LD con acetato + memb. sintética	108,61 ± 37,36	34,81 ± 12,82	34,30 ± 9,96
LD sin acetato + memb. celulósica	84,61 ± 24,42	23,79 ± 8,67	25,86 ± 6,26
LD sin acetato + memb. sintética	106,62 ± 20,99	35,33 ± 10,65	33,13 ± 4,40
P	0,081	0,012	0,020

Los valores mostrados en dicha tabla son el resultado de la suma de los valores del complemento obtenidos post-diálisis en la primera y cuarta semanas de cada periodo.

recuperaban la misma concentración inicial de acetato al principio de la siguiente sesión de HD. Algunos pacientes no incrementaron su acetatemia con el dializado convencional, probablemente porque se trataba de acetiladores rápidos. Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por Fournier y cols., que objetivaron un importante incremento en la acetatemia al utilizar dializado convencional⁹. Además, demostraron que podían controlar la hiperacetatemia crónica, frecuente en los pacientes en HD, utilizando un dializado sin acético⁹. En este sentido, hay estudios que han comparado la HD convencional con la AFB (acetate free biofiltration) y han encontrado resultados similares^{10,11}. Recientemente, Pizzarelli y cols., ha descrito que la ganancia corporal de acetato es particularmente elevada en tratamientos convectivos y que los niveles plasmáticos de acetato vuelven a sus valores basales tras 2 horas de haber finalizado el tratamiento¹². En nuestro trabajo, no hallamos diferencias en función de los turnos (los 7 de la mañana venían en ayunas y los 7 de la tarde estaban post-primordiales).

Tampoco hemos hallado una disminución significativa de las complicaciones agudas de la HD, aunque el número de episodios de hipotensión, cefalea o rampas fue menor durante el período sin acetato. Recientemente, Verzetti y cols., objetivó que la AFB era capaz de reducir los síntomas intra y extra-diálisis en pacientes con nefropatía diabética¹³.

En los pacientes en hemodiálisis, los marcadores inflamatorios son predictores de hospitalización y mortalidad¹⁴⁻¹⁶. En nuestro estudio objetivamos un descenso de los niveles de IL-6 tras un mes de tratamiento sin acetato. Esto sugiere, que a pesar de que la hiperacetatemia inducida por la hemodiálisis está limitada a la duración de la sesión en la mayoría de los pacientes, la exposición repetida a elevadas concentraciones de acetato puede inducir la liberación de citoquinas. Este hallazgo concuerda con un estudio realizado *in vitro*, que mostró un aumento en la producción de interleuquina-1 al incubar monocitos humanos con acetato sódico⁷. Además, otro estudio

demostró que los niveles de IL-6 eran inferiores al finalizar la hemodiafiltración (HDF) on-line sin acetato respecto a la HDF on-line con dializado convencional¹⁷. En la misma línea, la AFB no induce la producción de IL-1Ra, contrariamente a lo que sucede con HD con bicarbonato o con HDF con dializado convencional¹⁸. Otro estudio realizado en pacientes en HD fue incapaz de detectar la activación de interleuquinas (analizadas por ELISA estándar), aunque objetivaron un ligero aumento de los niveles de TGF- β después de 4 horas de HD convencional en comparación a la HD libre en acetato, persistiendo elevados en el grupo del acetato¹⁹.

En nuestro estudio, la LBP y el TNF- α aumentaron ligeramente después de 1 mes de tratamiento con LD sin acetato, pero no se corrigieron estos 2 parámetros con las variaciones de la volemia (concentración/dilución) generadas con la ganancia/pérdida de peso corporal. Este hallazgo discrepa del obtenido por Amore y cols., que demostró que las células endoteliales en presencia de acetato incrementaban la síntesis de TNF- α ²⁰. Otros parámetros inflamatorios evaluados durante nuestro estudio tales como la PCR, la ferritina o la albúmina no se modificaron con el cambio del dializado.

Tal y como esperábamos, los pacientes dializados con membranas celulósicas mostraron una disminución del complemento respecto a los pacientes dializados con membranas sintéticas. Pero no pudimos demostrar que dicho efecto fuera superior en presencia de acetato. Además, los parámetros inflamatorios no se vieron afectados por el tipo de membrana.

Una de las limitaciones de este estudio es el pequeño tamaño de la muestra y el corto tiempo de seguimiento. Para confirmar estos datos se requerirían estudios con un mayor tamaño muestral y con un mayor tiempo de seguimiento.

En conclusión, nuestro estudio demuestra que un mayor porcentaje de pacientes (67%) finaliza la HD con niveles de acetato sérico dentro del rango fisiológico cuando utilizamos un LD sin acetato. Estos hallazgos analíticos no se acompañaron con cambios signifi-

cativos en las complicaciones agudas de la HD. Se requieren estudios prospectivos a largo plazo y con un mayor número de pacientes para evaluar la traducción clínico-analítica del uso del dializado sin acetato.

BIBLIOGRAFÍA

1. Novello A, Kelsch RC, Easterling RE: Acetate intolerance during hemodialysis. *Clin Nephrol* 5: 29-32, 1976.
2. Kirkendol PL, Devia CJ, Bower JD, Holbert RD: A comparison of the cardiovascular effects of sodium acetate, sodium bicarbonate and other potential sources of fixed base in hemodialysate solutions. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 23: 399-405, 1977.
3. Graefe U, Milutinovich J, Folette WC, Vizzo JE, Babb AL, Scribner BH: Less dialysis-induced morbidity and vascular instability with bicarbonate in dialysate. *Ann Intern Med* 88: 332-336, 1978.
4. Suokas A, Kupari M, Heikkila J, Lindros K, Ylikahri R: Acute cardiovascular and metabolic effects of acetate in men. *Alcohol Clin Exp Res* 12: 52-58, 1988.
5. Campagnari F, Webster LT: Purification and properties of acetyl coenzyme A synthetase from bovine heart mitochondria. *J Biol Chem* 238: 1628-1633, 1963.
6. Veech RL: The untoward effects of the anions of dialysis fluids. *Kidney Int* 34: 587-597, 1988.
7. Bingel M, Lonnemann G, Koch KM, Dinarello CA, Shaldon S: Enhancement of *in vitro* human interleukin-1 production by sodium acetate. *Lancet* 1: 14-16, 1987.
8. Carozzi S, Nasini MG, Caviglia PM, Schelotte C, Santoni O, Atti M: Acetate-free biofiltration: effects on peripheral blood monocyte activation and cytokine release. *ASAIO J* 38: 52-54, 1992.
9. Fournier G, Potier J, Thebaud HE, Majdalani G, Ton-That H, Man NK: Substitution of acetic acid for hydrochloric acid in the bicarbonate buffered dialysate. *Artif Organs* 22: 608-613, 1998.
10. Endo N, Abe M, Nagasawa I, Furukawa M, Nakamura F, Hosina S, Ikeda Y, Urano H, Suzuki M, Hirasawa Y: Bicarbonate dialysis (BCHD) cannot avoid the increase of plasma acetate while acetate free biofiltration (AFB) can do it. *Jpn J Artif Organs* 22: 34-38, 1993.
11. Nishiyama T, Uezu Y, Okuyama H, Kobayashi T, Akisawa T, Koshikawa S: Comparative clinical trial among acetate free biofiltration, biofiltration and bicarbonate hemodialysis. *Jpn J Artif Organs* 22: 39-42, 1993.
12. Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Ferro G: On-line haemodiafiltration with and without acetate. *Nephrol Dial Transplant* 21: 1648-1651, 2006.
13. Verzetti G, Navino C, Bolzani R, Galli G, Panzetta G: Acetate-free biofiltration versus bicarbonate haemodialysis in the treatment of patients with diabetic nephropathy: a cross-over multicentric study. *Nephrol Dial Transplant* 13: 955-961, 1998.
14. Yeun J, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA: C-reactive protein predicts all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35: 469-476, 2000.
15. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, Peterson RA, Weihs KL, Alleyne S, Cruz I, Yanovski JA, Veis JH: Immunological function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54: 236-244, 1998.
16. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM: Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 55: 1945-1951, 1999.
17. Pizzarelli F, Cerrai T, Ferro G, Dattolo P: On-line hemodiafiltration without acetate. *G Ital Nefrol* 21: S97-101, 2004.
18. Higuchi T, Yamamoto C, Kuno T, Okada K, Soma M, Fukuda N, Nagura Y, Takahashi S, Matsumoto K: A comparison of bicarbonate hemodialysis, hemodiafiltration, and acetate-free biofiltration on cytokine production. *Ther Apher Dial* 8: 460-467, 2004.
19. Anderson J, Briefel G, Jones JM, Ryu JH, McGuire M, Yun YP: Effects of acetate dialysate on transforming growth factor beta1, interleukin, and beta2-microglobulin plasma levels. *Kidney Int* 40: 1110-1117, 1991.
20. Amore A, Cirina P, Mitola S, Peruzzi L, Bonaudo R, Gianoglio B, Coppo R: Acetate intolerance is mediated by enhanced synthesis of nitric oxide by endothelial cells. *J Am Soc Nephrol* 8: 1431-1436, 1997.