

Intolerancia al acetato en hemodiálisis

C. Vidal Coll, J. Bartolomé Espinosa, X. de las Cuevas Bou, A. Pelegrí Santos, M. Reguant *

Resumen

Exposición de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la intolerancia dialítica al acetato, comparada con la diálisis con bicarbonato, y en sus vertientes: 1) trastornos ácido-básicos; 2) síndrome de desequilibrio dialítico; 3) modificaciones hemodinámicas, y 4) correlación con el gradiente osmolar y la velocidad máxima tolerada de ultrafiltración. Discusión de los principales trabajos clínicos y experimentales publicados sobre el tema, haciendo énfasis en las nuevas alternativas terapéuticas que proponen.

Acetate intolerance in hemodialysis

Exposition of the physiopathologic mechanisms involved in the dialytic acetate intolerance, compared with bicarbonate dialysis, and its versants: 1) Basic-acid disorders; 2) dialytic unbalance syndrome; 3) hemodynamic modifications; and 4) co-relation with osmolar gradient and the maximum speed of ultrafiltration tolerated. Discussion of the main clinical and experimental reports published about this theme, emphasising the new therapeutic alternatives they propose.

Introducción

A finales de los años cincuenta, el dializado tenía la siguiente composición: Na, 120 a 135 mEq/l; K, 0 a 1,5 mEq/l; Mg, 1 mEq/l; glucosa, 12 mmol/l, y bicarbonato, 32 mmol/l. Ello debía ser preparado extemporáneamente, con todos los riesgos de error y contaminación que podía comportar. Posteriormente, tenía que ser homogeneizado manual o mecánicamente y ser calentado para la estabilización del pH.

En 1964, cuando comienza el desarrollo de la hemodiálisis periódica, es empleado por Mion (1) el acetato de sosa, para evitar la precipitación del bicarbonato con el calcio y magnesio y prevenir la aparición de burbujas en la línea venosa, siendo de esta manera reemplaza-

zando el bicarbonato y apareciendo el «concentrado» de hemodiálisis, que podía ser almacenado largo tiempo.

El hecho de escoger el acetato se debió a su solubilidad en sales de calcio y magnesio unida a su metabolismo tanto hepático como tisular, y con menor consumo de oxígeno, en comparación al lactato, por lo que puede metabolizarse inclusive en estados de acidosis o insuficiencia hepática. Ello ocurre mediante combinación con la coenzima A y un protón, dando lugar a la modificación del sistema tampón sanguíneo y a la regeneración de un ión bicarbonato de una manera equimolar. De esta forma, se compensan las pérdidas de bicarbonato plasmático, de modo que el bicarbonato circulante aumenta progresivamente en el transcurso de la diálisis.

Durante la hemodiálisis, la ganancia de acetato supera en 1,2 mEq/h a la pérdida de bicarbonato y la cantidad total de acetato transferida al paciente es muy similar a la carga que puede metabolizar un ser humano, esto es, 300 mEq/h.

En años recientes se ha demostrado que el acetato no es metabolizado rápidamente a bicarbonato en los pacientes urémicos, encontrándose tasas elevadas del mismo durante y post-diálisis (2, 3, 4, 5).

González (6) y posteriormente Graefe (7), señalan la posibilidad de que el aumento de la morbilidad en las diálisis con membranas de alta eficacia puede ser debido, en parte, al aumento de las pérdidas de bicarbonato plasmático, que ocurre en las dos primeras horas de la diálisis, junto a una transferencia muy importante de acetato a la sangre del paciente y a intensos cambios de osmolaridad, todo ello actuando a menudo en conjunción.

El mejoramiento de las performances de los dializadores actuales y el acortamiento de las sesiones de diálisis hicieron renacer la técnica de la hemodiálisis con bicarbonato (7, 8), tras observar que el acetato parecía condicionar

* Servicio de Nefrología y Hemodiálisis del Centro Médico Salus, de Barcelona.

una mayor intolerancia dialítica, expresada por la hipotensión y el síndrome de desequilibrio dialítico (SDD).

Trastornos gasométricos y acidobásicos

En las dos primeras horas de la diálisis con acetato se observa una caída progresiva de la bicarbonatemia y del pH plasmáticos, seguida posteriormente de una curva ascendente hasta las doce horas postdiálisis, en que se observa una alcalosis metabólica (1, 9). Los pacientes con acidemia prediálisis más marcada o con mayor dificultad para metabolizar el acetato podrían presentar un decremento de pH más acusado, que estimularía el centro respiratorio, resultando una mayor alcalosis mixta postdiálisis (9, 12). Por otra parte, la sintomatología intradialítica se asociaría a una inhibición durante la diálisis del centro respiratorio, secundaria a la disminución de la $p\text{CO}_2$ sanguínea provocada por el paso de CO_2 al líquido de diálisis (10, 11). La hipoxemia dialítica y la alcalosis postdiálisis —que desplaza la curva de afinidad de la oxihemoglobina a la derecha— disminuyen el aporte de oxígeno a los tejidos, aumentando la demanda cardíaca de oxígeno y facilitando la inestabilidad circulatoria (13, 14) y produciendo a nivel cerebral el síndrome de desequilibrio dialítico.

Síndrome de desequilibrio dialítico (SDD)

El SDD consiste en una constelación de síntomas que en la actualidad no se presenta casi nunca con una sintomatología florida, sino en sus formas más leves, pudiendo abarcar desde cefaleas, náuseas, vómitos, visión borrosa, calambres musculares y astenia postdiálisis, hasta desorientación, temblor y convulsiones, tal como lo definió Arieff (4). Actualmente, la explicación más aceptada del SDD es que, en la diálisis con acetato, existe una caída exagerada de la cifra de bicarbonato y del pH del líquido cefalorraquídeo con respecto al plasma (8). Esta acidorraquia paradójica provocaría o facilitaría la aparición de «osmoles cerebrales idiogénicos», producidos por la degradación a nivel neuronal de proteínas o péptidos que liberarían NH_3 y desplazarían cationes intracelulares a forma iónica, lo que aumentaría la actividad osmótica de los ácidos orgánicos neuronales, con el subsiguiente edema cerebral (4, 15, 16, 17). Bito y Myers (17) opinan que dicho edema tan sólo se produce cuando existe la posibilidad de movilización bidireccional de líquido, como ocurre en

el proceso difusivo dialítico, y no en el transporte convectivo (15, 18, 19, 20).

Laffont (11), utilizando un líquido de diálisis con 35 mEq/l de bicarbonato, comprueba ausencia de hipoxemia e hipocapnia y un mejor pH intradialítico, sin diferencias en el pH de fin de diálisis y sin alcalosis en las horas subsiguientes, todo ello acompañado de una mejor tolerancia dialítica del paciente. Nagai (21) sugiere que la acumulación de acetato, antes que los trastornos acidobásicos, sería la causa principal del SDD, tras comprobar que su intensidad se correlaciona con la acetatemia y que se presenta con igual frecuencia en la diálisis con acetato o con acetato + bicarbonato, cediendo sin embargo al emplear bicarbonato solo. Borges (5) no observa correlación directa entre intolerancia dialítica y acetatemia, lo que, según Pangel (13), podría ser debido a la variabilidad individual o a los posibles efectos tóxicos directos de otros metabolitos del ciclo tricarbóxico, a medio camino en la conversión de acetato en bicarbonato.

Otros factores de hipoxemia dialítica, tales como el secuestro intrapulmonar de leucocitos con activación del complemento y la microembolización pulmonar (12), pueden ser despreciados, dado que se ha observado una absoluta normalización de la $p\text{O}_2$ en la diálisis con bicarbonato (22).

Acetato y trastornos hemodinámicos

El acetato posee efectos relajantes sobre el miocardio y el músculo liso vascular, siendo esta acción directamente proporcional a la dosis administrada (14). Sin embargo, a las dosis habituales en hemodiálisis, sólo se aprecian efectos vasodilatadores sin efecto depresor miocárdico (23).

Según Raja (22), la diálisis con acetato provoca una mayor disminución del volumen telesistólico y de la presión arterial pulmonar, sin diferencias en la fracción de excreción (esto es, en la contractilidad) del ventrículo izquierdo. Hampl (24) demuestra que, debido al proceso difusivo en sí y en ausencia de ultrafiltración, las resistencias vasculares disminuyen, con una mayor inestabilidad circulatoria en los pacientes más acidóticos o que se dializan con dializadores de mayor eficacia (7, 25, 37).

Hipotensión y gradiente osmolar

Se ha visto que los efectos hipotensores del acetato son minimizados, en gran parte, si se suaviza el gradiente osmolar durante la diáli-

sis (5, 23, 26, 27). Para ello, se han usado varios tipos de sustancias osmóticamente activas: glucosa, glicerol, manitol y sodio, siendo las dos últimas las que han dado mejor resultado (23, 28, 29).

Raja (26) observa menos hipotensiones iniciales cuando emplea bicarbonato en el líquido de diálisis y menos hipotensiones tardías utilizando manitol a velocidad de perfusión variable en el sentido de conseguir una diálisis isoosmolar; de lo que deduce que el acetato es el principal factor en la patogenia de la hipotensión al inicio de la diálisis y que los cambios osmolares lo son más tardíamente, posiblemente cuando se alcanza una osmolaridad sanguínea inferior a la intersticial e intracelular, momento en que se produce un paso inverso de líquido, seguido de una más o menos brusca hipotensión. Kersh, Henderson y Raja (26, 30, 31) consiguen erradicar las hipotensiones dializando con bicarbonato y condiciones isoosmolares, de lo que concluyen que otros factores tales como la diálisis de catecolaminas o angiotensina deben ser considerados como marginales en la patogenia de la hipotensión dialítica.

Kinet (23) estudia hemodinámicamente pacientes en hemodiálisis periódica y sin patología cardiovascular, observando, en aquellos que presentan frecuentes hipotensiones, una hipovolemia con disminución de la precarga y aumento de la actividad de la renina periférica en el momento de la hipotensión, que se corrige o previene satisfactoriamente inyectando 34 mEq de ClNa hipertónico, endovenoso, horario y al inicio del declive tensional. Chen (32) y Maeda (33) observan una mejor tolerancia a la ultrafiltración usando concentraciones de Na decrecientes en el líquido de diálisis, entre 150 y 130 mEq/l.

La hemodiálisis hipertónica secuencial (34) y la ultrafiltración-difusión secuencial (20, 35) también mejoran la tolerancia hemodinámica a la diálisis, al aumentar la osmolaridad en las fases de extracción de líquido. Zelman (36) propone poner el flujo de sangre y de líquido de diálisis en co-corriente al utilizar dializadores de alta eficacia, con el fin de disminuir la dialisancia de pequeñas moléculas e impedir descensos bruscos de osmolaridad, así como lograr una velocidad de ultrafiltración más controlada al obtener una presión transmembrana a lo largo del dializador más homogénea, aunque esto también puede conseguirse con los nuevos sistemas de ultrafiltración controlada volumétrica-mente.

En conclusión, podemos suponer que si utilizamos membranas de elevada eficacia probablemente tendremos un gran porcentaje de pacientes «acetato-intolerantes», cuya sintomatología mejorará con el uso del bicarbonato en

el líquido de diálisis y con la ultrafiltración a velocidad controlada y homogénea; mientras que con diálisis de moderada eficacia, el número de pacientes con intolerancia dialítica será bajo y fácil de tratar con sesiones suaves, cortas y frecuentes. Otro aspecto que deberemos tener en cuenta es que los pacientes con insuficiencia renal aguda son más susceptibles a los cambios humorales dialíticos, recomendándose en tales casos como opción más fisiológica la diálisis con bicarbonato, sobre todo en los casos de acidosis metabólica severa, hipermetabolismo o insuficiencia hepato-celular. Finalmente, señalaremos que en la actualidad no están claramente identificados los factores llamados de «variabilidad individual» o predisponentes a la intolerancia al acetato, por lo que creemos debe dirigirse una investigación en tal dirección, que nos ayudaría a comprender mejor esta entidad y orientar su prevención y tratamiento.

Bibliografía

1. Mion, C. M.; Hegstrom, R. M.; Boen, S. T.; Scribner, B. H.: Substitution of sodium acetate for sodium bicarbonate in the bath fluid for hemodialysis. *Trans. Am. Soc. Artif. Internal Organs*, 10: 110-113, 1964.
2. Guarnieri, G. F.; Carretta, R.; Toigo, G.; Campanacci, L.: Acetate intolerance in chronic uremic patients. *Nephron*, 24: 212-216, 1979.
3. Tolchin, N.; Roberts, J. L.; Hayashi, J.; Lewis, E. J.: Metabolic consequences of high mass-transfer hemodialysis. *Kidney Int.*, 11: 366-378, 1977.
4. Arieff, A. I.: Neurological complications of uremia. En: Brenner y Rector: *The Kidney*, 2306-2343, 1982.
5. Borges, H. F.; Fryd, D. S.; Rosa, A. A.; Kjellstrand, C. M.: Hypotension during acetate and bicarbonate dialysis in patients with ARF. *Am. Journ. of Nephrol.*, 1: 24-31, 1981.
6. González, F.; Pearson, J.; Garbus, S., Holbert, R.: On the effects of acetate during hemodialysis. *Trans. Am. Soc. Artif. Internal Organs*, 20: 169-174, 1974.
7. Graefe, V.; Milutinovitch, J.; Follette, W.; Vizo, J.; Babb, A. L.; Scribner, B. H.: Less dialysis-induced morbidity and vascular instability with bicarbonate in dialysate. *Ann. Intern. Med.*, 8: 332, 1978.
8. Arieff, A. I.; Massry, S. G.; Barrientos, A.; Kleeman, C. R.: Brain water and electrolyte metabolism in uremia: Effects of slow and rapid hemodialysis. *Kidney, Int.*, 4: 177, 1973.
9. Makoff, D. L.; De Palma, J. R.: Electrolyte and acid-base abnormalities. En: Massry y Sellers: *Clinical aspects of uremia and dialysis*, 284-303, 1976 (2.ª ed., 1979).
10. Sherlock, J.; Ledwith, J.; Letteri, J.: Hypoventilation and hypoxemia during hemodialysis: Reflex response to removal of CO₂ across the dialyzer. *Trans. Am. Soc. Artif. Internal Organs*, 23: 406-410, 1977.
11. Lafont, H.: La dialise à bicarbonat: Thèse doctorale, Université Paul Sabatier, Toulouse, 1979.
12. Aljama, P.; Serrano, M.; González Burdiel, L.: Hi-

- poxemia y leucopenia. Efectos independientes de la hemodiálisis convencional. *Nefrología*, 1: 35-40, 1981.
13. Pagel, H. D.; Ahmad, S.; Vizzo, J. E.; Scribner, B. H.: Acetate and bicarbonate fluctuations and acetate intolerance during dialysis. *Kidney Int.*, 21: 513-518, 1982.
 14. Kirkendahl, P. L.; Devia, C. J.; Bower, J. D.; Holbert, R. D.: 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. Internal Organs*, 23: 399-404, 1977.
 15. Kishimoto, T.; Yamagami, S.; Tanaka, H. y cols.: Superiority of hemofiltration to hemodialysis for treatment of chronic renal failure: Comparative studies between hemofiltration and hemodialysis on dialysis disequilibrium syndrome. *Artif. Organs*, 4: 86-93, 1980.
 16. Cowie, J.; Lambie, A. T.; Robson, J. S.: The influence of extracorporeal dialysis on the acid-base composition of blood and cerebrospinal fluid. *Clin. Sci.*, 23: 297, 1962.
 17. Bitó, L. Z.; Myers, R. E.: On the physiological response of the cerebral cortex to acute stress (reversible asphyxia). *J. Physiol. (Lond.)*, 221: 349, 1972.
 18. Quellhorst, E.; Schuenemann, B.; Dohr, B.: Treatment of severe hypertension in chronic renal insufficiency by hemofiltration. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, 14: 129, 1977.
 19. Whele, B.; Asaba, H.; Castenfors, J. y cols.: Hemodynamic changes during sequential ultrafiltration and dialysis. *Kidney Int.*, 15: 411, 1979.
 20. Rodríguez, M.; Llach, F.; Pederson, J. A.; Palma, A.: Changes in plasma oncotic pressure during isolated ultrafiltration. *Kidney Int.*, 21: 519-523, 1982.
 21. Nagai, K.; Pagel, M.; Rattazzi, T.; Vizzo, J.; Scribner, B. H.: The influence of acetate versus bicarbonate on patient symptomatology during dialysis. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, 16: 122-128, 1979.
 22. Raja, R.; Henríquez, M.; Kramer, M.; Rosenbaum, J. L.: Intradialytic hypotension—Role of osmolar changes and acetate influx. *Trans. Am. Soc. Artif. Internal Organs*, 25: 419-421, 1979.
 23. Kinet, J. P.: Hemodynamic studies of hypotension during hemodialysis. *Kidney Int.*, 21: 868-876, 1982.
 24. Hampl, H.; Paeppler, H.; Unger, V. y cols.: Hemodynamic studies, acid-base status and osmolality in different hemodialysis procedures. *Artif. Organs* 2: 348-352, 1978.
 25. Kishimoto, T.: Morbidity, instability and serum acetate level during hemodialysis. Presentation, Meeting ISAO, New York, USA, 1979. *Abstr. Artif. Organs*, 3: 22, 1979.
 26. Raja, R.; Kramer, M.; Rosenbaum, J. L.; Bolisay, C.; Krug, M.: Prevention of hypotension during iso-osmolar hemodialysis with bicarbonate dialysate. *Trans. Am. Soc. Artif. Internal Organs*, 26: 375-377, 1980.
 27. Kjellstrand, C. M.; Rosa, A. A.; Shideman, J.: Hypotension during hemodialysis. Osmolality fall is an important pathogenetic factor. *Am. Soc. Artif. Internal Organs J.*, 3: 11-19, 1980.
 28. Arieff, A. I.; Lazarowitz, V. C.; Guisado, R.: Experimental DDS: Prevention with glicerol. *Kidney Int.*, 14: 270-278, 1978.
 29. Plaza, J. J.; Talbot, J.; Rivera, F.; Hernando, L.: Hipotensión y calambres en hemodiálisis. Papel de los cambios de la osmolaridad y su tratamiento con manitol. *Rev. Clín. Esp.*, 161: 227-232, 1981.
 30. Kersh, E. S.; Kronefield, S. J.; Unger, A.: Autonomic insufficiency in uremia as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *The New Engl. Journ. of Med.* 290: 650-654, 1974.
 31. Henderson, L. W.: Hemofiltration for the treatment of hypertension associated with end-stage renal failure. *Artif. Organs*, 4: 103-107, 1980.
 32. Chen, T.: Hydrostatic ultrafiltration during hemodialysis using decreasing Na dialysate. *Artif. Organs*, 4: 187-191, 1980.
 33. Maeda, T.: Hemodiafiltration with sodium concentration controlled dialysate. *Artif. Organs* 4: 121, 1980.
 34. Dumbt, F.: Sequential high and low hemodialysis: an alternative to ultrafiltration. *Trans. Am. Soc. Artif. Internal Organs*, 35: 1-4, 1979.
 35. Cini, G.: Echocardiographic hemodynamic study during ultrafiltration sequential hemodialysis. *Nephron*, 30: 124-131, 1982.
 36. Zelman, M.: Controlled ultrafiltration during single-pass dialysis with the RP-6 dialyzer and evaluation of its time-dependant ultrafiltration index. *Artif. Organs* 4: 180-186, 1980.
 37. García García, M.; Pons, J. M.; Pocino, M. y cols.: Tolerancia clínica de la hemodiálisis con dializadores de alta eficacia con tampón bicarbonato en el baño de diálisis. *Nefrología* 2: 179-184, 1982.