

REVISIÓN

Bases para la terapia con líquidos y electrolitos. Modelos fisiológicos del equilibrio ácido-base (I): el modelo tradicional

S. Sánchez Zahonero, B. Ibáñez Clemente, S. Vidal Micó, E. Ibiza Palacios, V. Modesto i Alapont
Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica. Hospital Universitari i Politènic «La Fe». Valencia

Resumen

En las últimas dos décadas hemos asistido a una revolución en el conocimiento científico de la fisiología y las alteraciones del equilibrio ácido-base. En la primera parte de esta serie de artículos revisamos el modelo «tradicional», la aproximación centrada en el bicarbonato y basada en el trabajo pionero de Henderson y Hasselbalch, que es aún la más utilizada en la práctica clínica diaria. En la segunda parte, revisamos la teoría de otros modelos más modernos, particularmente el de Stewart, derivado al final de los años setenta desde las leyes de la química física. Con este modelo, tal como fue desarrollado por Peter Stewart y Peter Constable, utilizando la presión parcial de dióxido de carbono, la diferencia de iones fuertes y la concentración total de ácidos débiles, somos capaces de predecir con exactitud la acidez del plasma y deducir el saldo neto de iones no medidos. La interpretación del equilibrio ácido-base no será nunca más un arte intuitivo y arcano. Se ha convertido en un cálculo exacto que puede realizarse automáticamente con ayuda del software moderno. En las últimas dos partes, utilizando a pie de cama el *strong ion calculator* y la historia clínica, mostraremos que el modelo fisicoquímico cuantitativo tiene ventajas sobre los tradicionales, principalmente en las situaciones fisiológicas extremas que se viven con los pacientes de la unidad de cuidados intensivos pediátrica o en la alteraciones congénitas del metabolismo.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Equilibrio ácido-base, Stewart, Henderson-Hasselbalch, análisis fisicoquímico cuantitativo, diferencia de iones fuertes, saldo neto de iones no medidos

Introducción

Es necesario que la concentración de iones hidrógeno ($[H^+]$) en el plasma y en el resto de soluciones acuosas del cuerpo humano se mantenga constante en torno a unos límites muy estrechos¹: entre 1×10^{-7} (pH= 7) y 1×10^{-8} (pH= 8) M/L. Por ejemplo, el valor promedio de $[H^+]$ en sangre es de $0,4 \times 10^{-7}$

Abstract

Title: Basis for fluid and electrolyte therapy. Physiological models of acid-base balance (I): The traditional model

A revolution has recently undergone in the last two decades in the scientific understanding of acid-base physiology and dysfunction. In the first part of this series we review the “traditional” model, the current bicarbonate-centered approach based on the pioneering work of Henderson and Hasselbalch, still the most widely used in clinical practice. In the second part we review theoretically other modern approaches, particularly Stewart’s one, derived in the late 1970s from the laws of physical chemistry. With this approach, as developed by Peter Stewart and Peter Constable, using the partial pressure of carbon dioxide, the strong ion difference and the concentration of weak acids we can now predict accurately the acidity of plasma and deduce the net concentration of unmeasured ions. Acid-base interpretation has ceased to be an intuitive an arcane art and became an exact computation that can be automated with modern software. In the last two parts, using at the bedside the quantitative “strong ion calculator” together with the medical history, we show how quantitative acid-base analysis has advantages over traditional approaches, mainly in the extreme physiological situations of clinical scenarios like the paediatric intensive care unit or the congenital metabolic diseases.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Acid-base balance, Stewart, Henderson-Hasselbalch, quantitative physico-chemical acid-base analysis, strong ion difference, net unmeasured ions

(pH= 7,4) M/L, y el rango de pH compatible con la supervivencia se sitúa entre 7,8 (16 nM/L) y 6,8 (160 nM/L) (tabla 1). Este control tan estricto se debe al extraordinario poder que tienen estos iones de alterar el funcionamiento celular: el pH cambia la estructura de las proteínas y las enzimas, afectando significativamente a las reacciones biológicas mediadas por ellos y otros procesos intracelulares. Entender bien el mecanismo de

TABLA 1

Valores normales del equilibrio ácido-base

	pH	H ⁺ (nM/L)	pCO ₂ (mmHg)	CO ₃ H ⁻ (mM/L)
Arterial	7,37-7,43	37-43	36-44	22-26
Venoso	7,32-7,38	42-48	42-50	23-27

producción y la magnitud de las alteraciones del equilibrio ácido-base es crucial, tanto para establecer un diagnóstico más exacto de las enfermedades adquiridas o heredadas genéticamente que las condicionan, como para llevar a cabo un tratamiento más racional de los niños que las padecen.

Hace más de un siglo, Henderson^{2,3} utilizó la teoría del equilibrio de las especies carbonatadas para sugerir un modelo bioquímico del equilibrio ácido-base en la sangre humana. Más tarde, Hasselbalch^{4,5} formuló una ecuación simple (la famosa ecuación de Henderson y Hasselbalch) para describir dicho equilibrio, y Van Slyke⁶ subrayó la importancia de los tampones no carbonatados —principalmente la hemoglobina y otras proteínas— en su regulación. Con todas estas observaciones, Siggaard-Andersen^{7,8} construyó su famoso nomograma y desarrolló el modelo tradicional. Éste es hoy en día, y con mucha diferencia, el más utilizado en la práctica clínica habitual. Su éxito se debe a que es fácil de entender, es matemáticamente simple y utiliza variables sencillas de medir. Pero no es una interpretación que esté exenta de problemas. Por ejemplo: se basa en el procesamiento artificial de la sangre con ácidos o bases *in vitro* en un sistema cerrado (algo fisiológicamente irrelevante para un abierto sistema *in vivo*), o utiliza tan exhaustivamente la concentración de bicarbonato ([CO₃H⁻]) y la pCO₂ para describir los diferentes tipos de trastornos que hace suponer erróneamente que éstos son los dos factores que deben ajustarse independientemente para determinar el pH corporal. Y, sobre todo, su principal crítica es que no explica bien algunos hallazgos patológicos de la clínica diaria habitual.

A principios de los ochenta, el fisiólogo canadiense Peter Stewart^{9,10} propuso un modelo «moderno» y radicalmente diferente para dilucidar los factores que determinan la [H⁺] en los líquidos biológicos. Comenzó descartando los supuestos del abordaje tradicional y, basándose en los principios cuantitativos fundamentales de la química física (la ley de acción de masas y las leyes de conservación de la masa y de la carga), derivó una serie relativamente compleja de fórmulas matemáticas que describían que el pH era función única y exclusivamente de tres variables independientes: la (vieja conocida) pCO₂, y otras dos nuevas, la diferencia en la concentración de iones fuertes (*strong ion difference* [SID]) y la concentración total de ácidos débiles (*concentration of weak acids* [A_{tot}]). Todas las demás, incluyendo la [CO₃H⁻], dependen de estas tres.

La reacción de los defensores del modelo tradicional fue furibunda¹¹, y el modelo de Stewart se tildó de «absurdo y anacrónico». Por ello, se ha mantenido desconocido, salvo para un reducido círculo de anestesiólogos e intensivistas, ya que es en

el entorno del enfermo crítico donde los nuevos modelos del equilibrio ácido-base han demostrado su potencia para explicar alteraciones complejas y para dotarnos de información clínica muy relevante. Recientemente, también en España la nefrología pediátrica ha echado mano de este modelo para explicar algunos trastornos congénitos^{12,13}.

Wooten¹⁴ y De Levie^{15,16} han demostrado matemáticamente, utilizando la teoría termodinámica del equilibrio iónico (y sin hacer ninguna asunción sobre la dependencia o independencia de los parámetros), que tanto el modelo tradicional como el de Stewart son equivalentes, pues pueden derivarse de una «ecuación maestra común». Si los tampones diferentes del bicarbonato se mantienen constantes, las ecuaciones de Stewart se simplifican y la diferencia en la SID es igual al exceso de base. Pero si dichos tampones varían, como suele ocurrir en el enfermo crítico, los dos modelos difieren significativamente. Ello nos trae nuevas e interesantes implicaciones clínicas, así que no deberíamos relegar el equilibrio ácido-base al capítulo de los temas cerrados de la medicina. El avance de la química, la matemática y la ciencia de la computación puede aportarnos una nueva visión sobre un viejo problema^{17,18} que ayude a que aprendamos a tratar mejor a nuestros niños.

El modelo tradicional

La ley de acción de masas establece que la velocidad de una reacción química es proporcional a la concentración efectiva (actividad química) de los reactantes. La mayoría de las reacciones químicas del organismo son reversibles, y por eso alcanzan un equilibrio estable. La constante de equilibrio *K* nos indica hacia cuál de los dos lados de la ecuación se desplaza el punto de equilibrio:

$$A + B \leftrightarrow C + D \quad \text{siendo } K = \frac{[C] \times [D]}{[A] \times [B]}$$

Así, para un ácido HE:

$$HE \leftrightarrow [H^+] + [E^-] \quad \text{siendo } K_{ac} = \frac{[H^+] \times [E^-]}{[HE]}$$

La *Kac* será un número enorme para un ácido fuerte (es decir, uno que se disocia completamente) y uno más pequeño para un ácido débil (que se disocia de modo incompleto).

En 1909, Henderson aplicó la ley de acción de masas al equilibrio del ácido carbónico, sustituyó luego en la función la concentración (inmedible) del ácido carbónico ([H₂CO₃]) por la concentración derivada del anhídrido carbónico ([CO₂]), y finalmente reordenó la ecuación para permitir el cálculo del pH. Expresada en forma algebraica, su ecuación es:

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + CO_3H^-$$

$$\text{siendo } K_1 = \frac{[CO_2] \times [H_2O]}{[H_2CO_3]} \quad \text{y } K_2 = \frac{[H^+] \times [CO_3H^-]}{[H_2CO_3]}$$

$$\text{así que } [\text{H}_2\text{CO}_3] = \frac{[\text{CO}_2] \times [\text{H}_2\text{O}]}{K_1} \quad \text{y } [\text{H}^+] = \frac{K_2 \times [\text{H}_2\text{CO}_3]}{[\text{CO}_3\text{H}^-]}$$

Si $[\text{H}_2\text{O}]$ es suficientemente grande como para ser considerada una constante, la primera ecuación puede simplificarse en:

$$[\text{H}_2\text{CO}_3] = K_3 \times [\text{CO}_2]$$

Y sustituyendo en la segunda ecuación:

$$[\text{H}^+] = \frac{K_2 \times K_3 \times [\text{CO}_2]}{[\text{CO}_3\text{H}^-]} = \frac{K_4 \times [\text{CO}_2]}{[\text{CO}_3\text{H}^-]}$$

donde $[\text{CO}_2]$ es la concentración de dióxido de carbono que está disuelta en el líquido biológico (que puede calcularse mediante la ley de Henry* desde la $p\text{CO}_2$), y K_1 , K_2 , K_3 y K_4 son constantes numéricamente diferentes.

Ese mismo año, Sorensen¹⁹ introdujo el concepto de pH («potencial de hidrogeniones») como el logaritmo decimal negativo de $[\text{H}^+]$:

$$\text{pH} = \log \left(\frac{1}{[\text{H}^+]} \right) = \log 1 - \log [\text{H}^+] = -\log [\text{H}^+]$$

y 3 años después Hasselbalch desarrolló un sistema de laboratorio (basado en electrodos de cristal o tintes indicadores) para medir directamente el pH del plasma²⁰. Ya se conocía que los cambios en la $[\text{CO}_3\text{H}^-]$ plasmática eran reflejo de la acumulación en el organismo de ácidos no volátiles, como el láctico o los cetoácidos, y en 1916 Hasselbalch, utilizando la convención de Sorensen y extrayendo logaritmos a la ecuación de Henderson, escribió²¹:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{CO}_2\text{H}^-]}{[\text{CO}_2]}$$

e introduciendo la $p\text{CO}_2$ en el lugar de la $[\text{CO}_2]$, obtuvo:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{CO}_3\text{H}^-]}{\text{SCO}_2 \times p\text{CO}_2} = 6,1 + \log \frac{[\text{CO}_3\text{H}^-]}{0,03 \times p\text{CO}_2}$$

que es la famosa ecuación de Henderson-Hasselbalch (HH), en la que $\text{SCO}_2 = 0,0308$ (mM / [L × torr]) es el coeficiente de solubilidad del dióxido de carbono, y $\text{pK} = 6,1$ es el logaritmo decimal negativo de la constante de equilibrio K .

El pK del sistema del bicarbonato²² es de 6,1, mientras que el pH normal del líquido extracelular es aproximadamente de 7,4 y el del líquido intracelular de 6,9. Se considera que la efectividad de un sistema tampón es máxima cuando el pH del compartimento en el que está presente se aproxima mucho a su pK. Sin embargo, para el modelo «tradicional» del equilibrio ácido-base, el sistema del bicarbonato es el sistema tampón más importante del cuerpo humano debido a su enorme ubicuidad²³.

En los años veinte, Van Slyke^{24,25}, estudiando en el Rockefeller Institute la cetoacidosis diabética, desarrolló un aparato volumétrico para medir el CO_2 plasmático. Al poder medir el pH

y la $p\text{CO}_2$ (2 de los 3 parámetros implicados), comprobó experimentalmente las predicciones de la ecuación HH: los cambios en la $p\text{CO}_2$ afectaban directamente al pH. Con ello se iniciaban las aplicaciones clínicas de dicha ecuación, lo que llevó al concepto de causas metabólicas frente a causas respiratorias de las alteraciones del equilibrio ácido-base.

Van Slyke descubrió también que en el organismo había otros sistemas tampón que no eran las especies carbonatadas (p. ej., que la sangre completa era mejor tampón que el plasma²⁶), pero con el uso clínico generalizado de la ecuación HH, se estableció el concepto de que CO_2 y CO_3H^- son las dos únicas variables que deben ajustarse como sistema de control para corregir las alteraciones de la $[\text{H}^+]$, y que haciéndolo así se determina la posición de equilibrio del resto de los sistemas tampón del cuerpo²⁷. Los órganos y sistemas involucrados en este control de la $[\text{H}^+]$ son los siguientes:

Sistema respiratorio

El principal ácido producido por el metabolismo celular de glúcidos y grasas es el CO_2 , unos 20.000 mMol/día. Es un ácido volátil con una enorme capacidad de difusión que viaja a favor de gradiente desde las células al líquido intersticial y de ahí a la sangre, para ser exhalado en los pulmones. Se acumulará muy rápidamente si los pulmones no pueden eliminarlo (acidosis respiratoria). Los quimiorreceptores del tronco del encéfalo y de los cuerpos aórtico y carotídeo responden a las alteraciones de la $[\text{CO}_2]$ del líquido cefalorraquídeo y del pH y la $p\text{CO}_2$ del plasma, respectivamente²⁸. Cuando se incrementa en plasma la $[\text{H}^+]$ o la $[\text{CO}_2]$ se eleva el volumen por minuto.

Riñones

El cuerpo produce cada día 1 mEq/kg de ácido (carbónico) no volátil, resultado principalmente del metabolismo de las proteínas. Los protones libres (H^+) así producidos se eliminan rápidamente de los fluidos corporales porque reaccionan con los sistemas tampón. Según el modelo tradicional, la cantidad de tampón corporal disponible se agotaría por la producción continua de ácido, si no fuera porque la célula del túbulo renal es capaz de: a) reabsorber prácticamente todo el bicarbonato filtrado a la luz tubular por el glomérulo; b) regenerar bicarbonato (desde el CO_2 producido intracelularmente) hacia la sangre, y c) secretar H^+ a la orina, donde permanecerá tras unirse a aniones no carbónicos, como el fosfato (que no es reabsorbido con facilidad y es eliminado) o el amoníaco (NH_3). El amonio resultante (NH_4^+) no puede atravesar la membrana de la célula tubular y es eliminado en forma de ClNH_4 . Los mecanismos bioquímicos propuestos para todo este proceso no están totalmente bien especificados^{29,30}; de hecho, algunas de las enzimas necesarias no han sido aún aisladas en el laboratorio, y en la producción de NH_4^+ desde el amoníaco (que ha difundido hacia la luz tubular producto de la hidrólisis que se ha producido en la célula tubular desde la urea

*La ley de Henry es una de las leyes de los gases formuladas por William Henry en 1803. Enuncia que «a temperatura constante, la cantidad de un gas que se disuelve en un volumen dado de un líquido es directamente proporcional a la presión parcial de dicho gas en equilibrio con ese líquido». A la constante de dicha proporcionalidad se la llama coeficiente de solubilidad del gas en ese líquido.

TABLA 2

Cambios primarios y compensatorios en los distintos trastornos del equilibrio ácido-base

Origen	Trastorno	Cambio primario	Respuesta compensatoria
Metabólico	Acidosis	Disminución de $[\text{CO}_3\text{H}^-]$	<ul style="list-style-type: none"> Reducción de la pCO_2 una media de 1 mmHg por cada 1 mEq/L de bajada de la $[\text{CO}_3\text{H}^-]$ Cifra esperada de pCO_2: $1,5 \times [\text{CO}_3\text{H}^-] + 8$
	Alcalosis	Aumento de $[\text{CO}_3\text{H}^-]$	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de la pCO_2 una media de 7 mmHg por cada 10 mEq/L de subida de la $[\text{CO}_3\text{H}^-]$ Cifra esperada de pCO_2: $40 + 0,7 ([\text{CO}_3\text{H}^-] \text{ medida} - [\text{CO}_3\text{H}^-] \text{ normal})$, siendo $[\text{CO}_3\text{H}^-] \text{ normal} = 24 - 26 \text{ mM/L} (= \text{mEq/L})$
Respiratorio	Acidosis	Aumento de pCO_2	<ul style="list-style-type: none"> Aguda: aumento de $[\text{CO}_3\text{H}^-]$ una media de 1 mEq/L por cada 10 mmHg de subida en la pCO_2 Crónica: aumento de $[\text{CO}_3\text{H}^-]$ una media de 4 mEq/L por cada 10 mmHg de subida en la pCO_2
	Alcalosis	Disminución de pCO_2	<ul style="list-style-type: none"> Aguda: disminución de $[\text{CO}_3\text{H}^-]$ una media de 2 mEq/L por cada 10 mmHg de bajada en la pCO_2 Crónica: disminución de $[\text{CO}_3\text{H}^-]$ una media de 5 mEq/L por cada 10 mmHg de bajada en la pCO_2

Hay que tener siempre en cuenta la regla de oro: «la compensación nunca se pasa». La presencia de un trastorno simple (único) del equilibrio ácido-base producirá una compensación que corrige el pH hacia 7,40, pero nunca lo iguala a 7,4 (ni lo pasa al otro lado: una acidosis nunca se compensa hasta valores $\geq 7,41$, ni una alcalosis hasta valores $\leq 7,39$). Si aparece un pH de 7,4 en el contexto de un trastorno del equilibrio ácido-base, implica que están ocurriendo dos o más procesos simultáneos.

y la glutamina generadas en el hígado) se excreta a la orina un H^+ , pero se produce también un H^+ intracelular, con lo que el beneficio global es muy dudoso e incierto.

Tracto gastrointestinal

Las células parietales del estómago excretan Cl^- y H^+ a la luz gástrica. Este H^+ se deriva, vía anhidrasa carbónica, del CO_2 producido intracelularmente. El CO_3H^- producido en este proceso pasaría a la sangre, causando supuestamente la llamada «marea alcalina» posprandial³¹. Pero la secreción pancreática de un líquido alcalino rico en bicarbonato forzaría el movimiento neto de CO_3H^- desde el plasma al interior de las células pancreáticas, y de allí a la luz duodenal, compensando dicha marea.

Hematíes sanguíneos

El CO_2 difunde al interior de los hematíes a favor de gradiente de concentración y, en una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica, se convierte en bicarbonato que difunde de nuevo al plasma. El H^+ generado en este proceso es tamponado por combinación con la hemoglobina. Para mantener la electroneutralidad de todos los compartimentos, la salida al plasma del bicarbonato es compensada por el movimiento desde el plasma hacia el interior del hematíe de un Cl^- («baile de cloruros»).

Estudio del componente metabólico

La ecuación HH deja muy claro que un cambio en la pCO_2 producirá un cambio en la $[\text{CO}_3\text{H}^-]$, y viceversa. Fue Hasselbalch el primero que acuñó el término «compensación» (tabla 2) para describir esta homeostasis. Por ejemplo, los pulmones pueden balancear un déficit primario de álcalis generado para tampónar la cetoacidosis diabética eliminando CO_2 . Y, por su parte, los riñones pueden balancear la retención primaria de CO_2 debida a un problema respiratorio, reabsorbiendo y generando bicarbonato, y eliminando la sobrecarga ácida en forma de ácido titulable (H_2PO_4^-), amonio y H^+ libres.

Por ello, el valor de la $[\text{CO}_3\text{H}^-]$ no es *per se* un indicador de la contribución metabólica a cualquiera de los trastornos del equi-

librio ácido-base. Éste es uno de los principales problemas que plantea el modelo tradicional, y con el tiempo han sido varios los métodos diseñados para estudiar el componente metabólico:

Bicarbonato estándar

Recogiendo un concepto ya enunciado por Van Slyke, en 1960 Astrup³²⁻³⁴ definió el «bicarbonato estándar» como el valor calculado con la ecuación HH (a 37 °C), sustituyendo el valor real de pCO_2 por un valor estándar de 40 mmHg. Con ello se estima, mediante la fórmula HH, el valor teórico del bicarbonato plasmático (componente metabólico) suponiendo que la pCO_2 estuviera dentro del límite normal.

Exceso/déficit de base

También en 1960, y de nuevo recogiendo una idea de Van Slyke, Siggard-Andersen³⁵ propuso el concepto de exceso de base (EB) como la cantidad (en mEq) de ácido titulable H^+ que debe añadirse a 1 L de la sangre del paciente (a 37 °C) para que su pH vuelva a ser de 7,4, asumiendo que su pCO_2 se mantiene constante en 40 mmHg.

El EB corregido para la presencia de hemoglobina, el principal tampón intracelular de los hematíes, se denomina «exceso de base estándar» (EBs). Asumiendo que los tampones no volátiles permanecen constantes, el EBs mide el componente metabólico de las alteraciones del equilibrio ácido-base independientemente del componente respiratorio pCO_2 .

Aunque para la ecuación HH el pH sérico depende sólo de dos variables, pCO_2 y CO_3H^- , Siggard-Andersen se dio cuenta de que éstas no eran dos variables independientes entre sí y, por ello, no son capaces de variar independientemente una de otra. Es la razón por la que la ecuación HH es incapaz de separar el componente respiratorio del metabólico. Por ello, en 1977 enunció la que llamó «ecuación de Van Slyke», que describe³⁶ la relación empírica existente entre pH, $[\text{CO}_3\text{H}^-]$ y la concentración de hemoglobina en la sangre entera ([Hgb]) medida en mM/L:

$$[\text{CO}_3\text{H}^-] - 24,4 \frac{\text{mM}}{\text{L}} = -(2,3 \times [\text{Hgb}] + 7,7) \times (\text{pH} - 7,4) + \frac{\text{EB}}{1 - 0,023 \times [\text{Hgb}]}$$

Despejando, se obtiene:

$$EB = ([CO_3H^-] - 24,4) + [(2,3 \times [Hgb] + 7,7) \times (pH - 7,4) \times (1 - 0,023 \times [Hgb])]$$

que es la fórmula que se utiliza para calcular el EB. Si en vez del EB se quiere obtener el EBs, la [Hgb] medida se debe dividir por 3 o asumir un valor de [Hgb]= 6 g/dL. Los valores numéricos 2,3 y 7,7 dependen de la concentración y los valores tampón molares de los tampones intracelulares y extracelulares, respectivamente. El EB para el plasma se calcula así: [Hgb]= 0 mM/L. Para resolver en clínica el sistema formado por la ecuación HH y la ecuación de Van Slyke, Siggard-Andersen desarrolló una serie de normogramas (que validó con datos obtenidos de voluntarios sanos sobre un amplio espectro de valores de pCO₂), que se usan actualmente en los analizadores de gases de las unidades de cuidados intensivos de casi todos nuestros hospitales.

En la actualidad, para el modelo tradicional, el EB se ha convertido en el parámetro más crucial de toda la bioquímica del equilibrio ácido-base, hasta el punto de que todas las alteraciones clínicas de dicho equilibrio deberían poder ser caracterizadas y descritas completamente sólo en función de dos variables: el EB y la pCO₂.

El hiato aniónico (anión gap)

La principal limitación reconocida del modelo tradicional es su incapacidad para determinar las causas de la acidosis metabólica. Existe un beneficio práctico al dividir esta entidad en grupos más pequeños que faciliten al clínico el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades que la producen. Para eso se desarrolló el concepto de hiato aniónico (o anión gap). El principio de electroneutralidad de los líquidos orgánicos impone que no puede haber diferencias significativas entre los cationes y los aniones plasmáticos. Los principales cationes del plasma son Na⁺ (valores normales [VN]: 135-145 mEq/L) y K⁺ (VN: 3,5-5 mEq/L), y los principales aniones del plasma son Cl⁻ (VN: 95-105 mEq/L) y CO₃H⁻ (VN: 22-26 mM/L). El hiato aniónico se calcula:

$$\text{Anión gap} = ([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [CO_3H^-]) \text{ mM/L} = (140 + 4) - (100 - 25) = 19 \text{ mM/L}$$

Los principales cationes menores (concentraciones milimolares ínfimas) son el calcio y el magnesio, y no se incluyen en este cómputo. El valor del anión gap suele ser positivo (VN: 12-20 mM/L; 8-16 mM/L si no se incluye el K⁺ en la fórmula). Además de ser igual a la diferencia de los cationes y aniones medidos, el principio de electroneutralidad obliga a que su valor coincida exactamente con la diferencia entre los aniones y cationes no medidos:

$$\text{Anión gap} = \text{aniones no medidos} - \text{cationes no medidos}$$

Es decir, el anión gap representa la concentración de aniones que están en el plasma del paciente (producen electroneutralidad), pero no se han incluido en el cálculo por no estar presentes en la fórmula, como proteínas (la albúmina representa alrededor de 11 mM/L del anión gap) y otros aniones menores, como el fosfato y el sulfato y otros no identificados³⁷. Un aumento clínicamente im-

TABLA 3

Proceso en tres pasos para el diagnóstico de las alteraciones del equilibrio ácido-base según el modelo tradicional

Paso 1: Identifica la alteración más prominente

Alteración	Causa	pH	pCO ₂	CO ₃ H ⁻
Acidosis	Respiratoria	Bajo o normal	Alta (primario)	Alta (secundario)
	Metabólica		Baja (secundario)	Baja (primario)
Alcalosis	Respiratoria	Alto o normal	Baja (primario)	Baja (secundario)
	Metabólica		Alta (secundario)	Alta (primario)

Paso 2: Aplica las fórmulas de la tabla 2 para determinar si la compensación es apropiada. Si no lo es, coexiste (al menos) una segunda alteración

Para hacer los cálculos rápidamente, asume valores normales: pCO₂= 40 mmHg; CO₃H⁻= 25 mM/L

Paso 3: Calcula el anión gap (reducido)

- Gap= [Na⁺] - [Cl⁻] + [CO₃H⁻]. El valor normal es aproximadamente 10 (12 ± 4) mM/L
- Si gap >20 mM/L, existe probablemente una acidosis metabólica con anión gap alto
- Si gap >30 mM/L, existe seguro una acidosis metabólica con anión gap alto
- Salvo en la sepsis (p. ej., en la cetoacidosis), por cada bajada de 1 mM/L de [CO₃H⁻] hay un aumento medio de 1 mM/L en el gap. En la acidosis láctica de la sepsis, por cada bajada de 1 mM/L de [COH⁻] hay un aumento medio de 1,5 a 2 mM/L en el gap

portante del anión gap se debe casi siempre a un incremento en la concentración de aniones no medidos, como comúnmente ocurre en la acidosis metabólica con acumulación, por ejemplo, del lactato. En teoría, un anión gap elevado podría producirse por disminución de cationes menores (calcio, magnesio), pero ello produce aumento del sodio y, además, una reducción en su concentración sólo incrementaría el hiato aniónico entre 1 y 3 mM/L.

Es clásica la distinción entre:

Acidosis metabólica con anión gap aumentado

Cualquier proceso que aumente los aniones menores (no medidos) creará acidosis metabólica con un anión gap alto. Los principales son: acidosis láctica (hipoxia tisular), cetoacidosis diabética, cetoacidosis alcohólica, uremia e insuficiencia renal, e intoxicaciones por salicilatos, etilenglicol, metanol y paraldehído.

Acidosis metabólica sin anión gap (anión gap normal)

En este caso, el Cl⁻ (sí medido en la fórmula) ha reemplazado al bicarbonato disminuido. Esta acidosis hiperclorémica casi siempre obedece a pérdida de CO₃H⁻ gastrointestinal (diarrea aguda) o renal (acidosis tubular renal), o al tratamiento con sueros hiperclorémicos.

Sin embargo, se han descrito factores de confusión que limitan el uso del anión gap en el diagnóstico etiológico de la acido-

sis metabólica³⁸. Particularmente relevante para los pacientes ingresados en la UCI es la situación de hipoproteinemia. La disminución de la concentración plasmática de albúmina que suele acompañar con mucha prevalencia a los enfermos críticos suele producir una reducción en el anión gap esperado o «normal», enmascarando así las acidosis metabólicas lácticas (tabla 3). Por ello, lo correcto es corregir el anión gap en función de la cifra de albúmina plasmática. La corrección se hace como sigue^{39,40}:

$$\text{Anión gap corregido} = \text{anión gap observado} + 2,5 \\ \times ([\text{Alb (g/dL) normal}] - [\text{Alb (g/dL) observada}])$$

Para esta fórmula, el valor normal de la albúmina en sangre es de 4,4 g/dL. ■

Bibliografía

- Shapiro BA, Peruzzi WT, Koszowski-Templin R. Manejo clínico de los gases sanguíneos, 5.ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1996.
- Henderson JL. Concerning the relationship between the strength of acids and their capacity to preserve neutrality. *Am J Physiol.* 1908; 21(2): 173-179 [corrigendum: *Am J Physiol.* 1908; 21(4): 465].
- Henderson JL. Das Gleichgewicht Zwischen Basen und Sauren im Tierischen Organismus. Ergebnisse der Physiologie Biologischen Chemie und Experimentellen Pharmakologie. 1909; 8: 254-325.
- Hasselbalch KA, Gammeltoft A. Die Neutralitätsregulation des graviden Organismus [Regulación neutral de los organismos gravidos]. *Biochemische Zeitschrift.* 1915; 68: 206-264.
- Hasselbalch KA. Die «Reduzierte» und die «Regulierte» Wasserstoffzahl des Blutes [El número «reducido» y «regulado» de hidrogeniones en la sangre]. *Biochemische Zeitschrift.* 1918; 74: 56-62.
- Van Slyke DD. A survey of the history of the acid-base field. En: Winters RW, ed. *The body fluids in pediatrics.* Boston: Little, Brown & co., 1973; 3-22.
- Siggard-Andersen O, Engel K. A new acid-base nomogram, an improved method for calculation of the relevant blood acid-base data. *Scand J Clin Lab Invest.* 1960; 12: 177-186.
- Siggard-Andersen O. Blood acid-base alignment nomogram. Scales for pH, pCO₂, base excess of whole blood of different hemoglobin concentrations. Plasma bicarbonate and plasma total CO₂. *Scand J Clin Lab Invest.* 1963; 15: 211-217.
- Stewart PA. How to understand acid-base. A quantitative primer for biology and medicine. Nueva York: Elsevier, 1981.
- Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol.* 1983; 61: 1.444-1.461.
- Siggard-Andersen O, Fogh-Andersen N. Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of non-respiratory acid-base disturbance. *Acta Anesth Scand.* 1995; Supl 107: 123-128.
- Rodríguez-Soriano J. New insights into the pathogenesis of renal tubular acidosis. From functional to molecular studies. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14: 1.121-1.136.
- Corey HE, Vallo A, Rodríguez-Soriano J. An analysis of renal tubular acidosis by the Stewart method. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21(2): 206-211.
- Wooten EW. Analytic calculation of physiological acid-base parameters in plasma. *J Appl Physiol.* 1999; 86: 326-334.
- De Levie R. Titration vs tradition. *Chem Educator* [on line]. 1996; 1(3): 1-18 [doi: 10.1007/s00897960033a]. Disponible en: <http://chemeducator.org/sbibs/s0001003/spapers/13del897.pdf>
- De Levie R. The formalism of titration theory. *Chem Educator* [on line]. 2001; 6: 272-276 [doi: 10.1007/s00897010508a]. Disponible en: <http://chemeducator.org/sbibs/s0006005/spapers/650272rd.pdf>
- Sirker AA, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Acid-base physiology: the "traditional" and the "modern" approaches. *Anaesthesia.* 2002; 57: 348-356.
- Corey HE. Stewart and beyond: new models of acid-base balance. *Kidney Int.* 2003; 64: 777-787.
- Sorensen SPL. Enzymstudien II: Mitteilung. Über die Messung und die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration bei Enzymatischen Prozessen. *Biochemische Zeitschrift.* 1909; 21: 131-304.
- Hasselbalch KA, Lundsgard C. Elektrometrische Reactionbestimmung des Blutes bei Korperemperatur. *Biochemische Zeitschrift.* 1912; 38: 77-91.
- Hasselbalch KA. Die Berechnung de Wasserstoffzahl des Blutes aus der Freien und Gebundenen Kohlensaure Desselben und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. *Biochemische Zeitschrift.* 1916; 78: 112-144.
- Levinsky NG. Acidosis and alkalosis. En: Isselbacher KJ et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 13.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 1994; 253-262.
- Mayne PD. *Clinical chemistry in diagnosis and treatment.* Londres: Edward Arnold, 1994.
- Van Slyke DD. Studies of acidosis II: a method for the determination of carbon dioxide and carbonates in solution. *J Biol Chem.* 1917; 30: 347-368. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/30/2/347.full.pdf>
- Van Slyke DD, Neill JM. The determination of gases in blood and other solutions by vacuum extraction and manometric measurements. *J Biol Chem.* 1924; 61: 523-573. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/61/2/523.full.pdf>
- Van Slyke DD, Sendroy J. Studies on gas and electrolite equilibria in blood: XV. Line charts for graphic calculations by Henderson-Hasselbalch equation, and for calculating plasma carbon dioxide content from whole blood content. *J Biol Chem.* 1928; 79: 781-798. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/79/2/781.full.pdf+html>
- Pitts RF. *Renal regulation of acid-base balance.* En: *Physiology of the kidney and body fluids*, 3.ª ed. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1974.
- Widdicombe J, Davies A. *Respiratory physiology.* Londres: Edward Arnold, 1991.
- Rennke HG, Denker BM. *Fisiopatología renal: fundamentos*, 2.ª ed. Filadelfia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- Preston RA. *Acid-base, fluids and electrolites made ridiculously simple*, 2.ª ed. Miami: MedMaster, 2010.
- Moore EM. The alkaline tide. *Gastroenterology.* 1967; 52: 1.052-1.054.
- Jorgensen K, Astrup P. Standard bicarbonate, its clinical significance and a new method for its determination. *Scand J Clin Lab Invest.* 1957; 9: 122-132.
- Astrup P, Jorgensen K, Siggard-Andersen S, Engel K. The acid-base metabolism, a new approach. *Lancet.* 1960; 1: 1.035-1.039.
- Astrup P. Acid-base disorders. *N Engl J Med.* 1963; 269: 817-818.
- Siggard-Andersen O, Engel K, Jorgensen K, Astrup P. 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.
- Siggard-Andersen O. The Van Slyke equation. *Scand J Clin Lab Invest.* 1977; 37 Supl 146: 15-20.
- Gabow PA, Kaehny WD, Fennessey PV, Goodman SI, Gross PA, Schrier RW. Diagnostic importance of an increased serum anion gap. *N Engl J Med.* 1980; 303(15): 854-858.
- Salem MM, Mujais SK. Gaps in the anion gap. *Arch Intern Med.* 1992; 152(8): 1.625-1.629.
- Murray DM, Olhsson V, Fraser JI. Defining acidosis in postoperative cardiac patients using strong ion difference. *Pediatr Crit Care Med.* 2004; 5: 240-245.
- Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med.* 1998; 26(11): 1.807-1.810.