

## REVISIÓN

# Bases para la terapia con líquidos y electrolitos. Modelos fisiológicos del equilibrio ácido-base (II): Los nuevos modelos. Parte 2

S. Sánchez Zahonero, B. Ibáñez Clemente, S. Vidal Micó, E. Ibiza Palacios, V. Modesto i Alapont  
Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. 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 Halselbalch, que es aún la más utilizada en la práctica clínica diaria. En la segunda y la tercera 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 ( $p\text{CO}_2$ ), la diferencia de iones fuertes (SID) y la concentración total de ácidos débiles ( $[\text{A}_{\text{tot}}]$ ), somos capaces de predecir con exactitud la acidez del plasma y deducir el saldo neto de iones no medidos (NUI). 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 tres partes, utilizando a pie de cama el *strong ion calculator* y la historia clínica, mostraremos cómo 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 las alteraciones congénitas del metabolismo.

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

## Palabras clave

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

## El «nuevo» modelo fisicoquímico de Stewart

### Implicaciones clínicas del modelo de Stewart

Una implicación muy importante, ya subrayada por el propio Stewart en el trabajo original, es que el movimiento de los  $\text{H}^+$

## Abstract

*Title:* Basis for fluid and electrolyte therapy. Physiological models of acid-base balance (II): the new models. Part 2

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 Halselbalch, still the most widely used in clinical practice. In the second and third 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 ( $p\text{CO}_2$ ), the strong ion difference (SID) and the concentration of weak acids ( $[\text{A}_{\text{tot}}]$ ) we can now predict accurately the acidity of plasma and deduce the net concentration of unmeasured ions (NUI). 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 three 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-Halselbalch, quantitative physico-chemical acid-base analysis, strong ion difference, net unmeasured ions

entre los fluidos corporales (mediante canales iónicos o bombas enzimáticas) no va a afectar a la  $[\text{H}^+]$ . Si consideramos una membrana separando dos compartimentos líquidos contiguos, para cada compartimento la  $[\text{H}^+]$  dependerá sólo del valor de las tres variables independientes en ese compartimento. Añadir o quitar directamente  $\text{H}^+$  de uno de los compartimentos no

Fecha de recepción: 15/03/13. Fecha de aceptación: 2/04/13.

**Correspondencia:** V. Modesto i Alapont. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica. Hospital Universitari i Politènic «La Fe». Bulevar del Sur, s/n. 46026 Valencia. Correo electrónico: modesto\_vic@gva.es

## TABLA 1

## Clasificación etiológica de los trastornos primarios del equilibrio ácido-base, según Stewart

|                                       |   |                           |  | Acidosis                     | Alcalosis                    |
|---------------------------------------|---|---------------------------|--|------------------------------|------------------------------|
| Respiratorio                          | PCO <sub>2</sub> alterada                     |                           |  | ↑ PCO <sub>2</sub>           | ↓ PCO <sub>2</sub>           |
| No respiratorio                       | SID alterada                                  | Alteración del agua libre | Exceso de agua libre                       | ↓ SID + ↓ [Na <sup>+</sup> ] | –                            |
|                                       |   |                           | Déficit de agua libre                      | –                            | ↑ SID + ↑ [Na <sup>+</sup> ] |
|                                       | Alteración de iones fuertes                   | Alteración del cloro      | Exceso de [Cl <sup>-</sup> ] <sup>a</sup>  | ↓ SID + ↑ [Cl <sup>-</sup> ] | –                            |
|                                       |   |                           | Déficit de [Cl <sup>-</sup> ] <sup>b</sup> | –                            | ↑ SID + ↓ [Cl <sup>-</sup> ] |
|                                       |   |                           | Exceso de aniones no medidos <sup>c</sup>  | ↓ NUI (<-3 mEq/L)            | –                            |
| Alteración de ácidos débiles [Atotal] | Alteración en la albúmina                     |                           | ↑ [Alb] <sup>d</sup>                       | ↓ [Alb]                      |                              |
|                                       | Alteración en el fosfato (fósforo inorgánico) |                           | ↑ [Pi]                                     | ↓ [Pi] <sup>e</sup>          |                              |

[Alb]: concentración de albúmina plasmática; NUI: valor neto de iones no medidos; [Pi]: concentración de fosfato inorgánico; SID: suma (cationes fuertes) – suma (aniones fuertes).

<sup>a</sup>Acidosis hiperclorémica. <sup>b</sup>Alcalosis hipoclorémica. <sup>c</sup>Incluye a los ácidos orgánicos (lactato, cetoácidos, fórmico, NEFA, salicilatos...), sulfatos y otros aniones en el fracaso renal crónico. Como su pK es al menos tres órdenes de magnitud menor que el pH plasmático compatible con la vida, están >99,9% disociados en el plasma y sus aniones se han de incluir en la definición de la SID. <sup>d</sup>Componente de la acidosis en estados de extrema pérdida de volumen extracelular, como el cólera. <sup>e</sup>Esta fuente de alcalosis es clínicamente insignificante: el valor normal de [Pi] (= 1 mM/L) no puede disminuir tanto como para provocar un efecto relevante sobre el pH.

alterará el valor de las tres variables independientes en ese compartimento, y por ello el pH no cambiará: la [H<sup>+</sup>] se mantendrá inalterada porque se forzará un cambio en la disociación del agua (el disolvente) que revertirá cualquier alteración. La disociación de equilibrio del agua es una fuente (o un sumidero) inagotable de protones.

Así que la principal cuestión que debe resolver el modelo de Stewart es cómo el organismo es capaz de mantener diferentes valores de pH en compartimentos adyacentes separados por membranas. Si Stewart tiene razón, ello debería producirse sólo manipulando los tres factores independientes que regulan el pH. Ya que el CO<sub>2</sub> se difunde libremente por todas las membranas biológicas del cuerpo, no será la pCO<sub>2</sub> la responsable de la regulación diferencial del pH. Por otra parte, las proteínas no pueden cruzar las membranas biológicas intactas, y la concentración del fosfato está estrechamente controlada por mecanismos radicados en el riñón y el intestino más para mantener la homeostasis del calcio que para regular el equilibrio ácido-base. Así que el modelo de Stewart considera que la única manera de mantener las diferencias de pH entre los distintos compartimentos corporales es manteniendo diferentes los valores de la SID. Son varios los órganos y sistemas involucrados:

### Los riñones

Son el principal órgano implicado en regular la SID. Controlan la concentración de iones fuertes del plasma ajustando su absorción desde el filtrado glomerular o su secreción a la luz tubular. Sin embargo, la [Na<sup>+</sup>] plasmática controla el volumen de líquido intravascular y la [K<sup>+</sup>] debe controlarse estrechamente para asegurar la función cardíaca y neuromuscular. Así que parece que es el Cl<sup>-</sup> el anión fuerte que utiliza el riñón para controlar el equilibrio ácido-base sin interferir en otros sistemas importantes de homeostasis. El Cl<sup>-</sup> pasa así de ser el electrólito olvidado a ser el protagonista principal del equilibrio ácido-base<sup>1</sup>.

Por ejemplo, para compensar una acidosis respiratoria, la excreción urinaria de H<sup>+</sup> no parece en sí misma importante. Antes al contrario: el aumento de la pérdida de Cl<sup>-</sup> en orina (en lugar de su reabsorción hacia el plasma) provocará un aumento de la SID plasmática, y ello hará retornar el pH a su valor normal.

La importancia del amonio para el modelo de Stewart radica en que el catión débil amonio permite la excreción urinaria del anión cloruro (en forma de ClNH<sub>4</sub>) sin que se pierdan cationes fuertes. Para corregir una alcalosis, la reabsorción de Cl<sup>-</sup> adicional por parte de las células del túbulo renal reducirá la SID plasmática, y con ello bajará el pH.

### El tracto gastrointestinal

En el estómago se produce un movimiento neto de Cl<sup>-</sup> desde el plasma a las células parietales, y desde allí a la luz estomacal. Esto se incrementa mucho tras las comidas, lo que propicia una reducción de la SID plasmática (porque no hay cationes fuertes implicados en este proceso), y ello es la causa de la «marea alcalina posprandial». Ésta se corrige por un movimiento de Cl<sup>-</sup> en la dirección opuesta en el duodeno. Si hay pérdida masiva de fluido exclusivamente gástrico (p. ej., en los vómitos asociados a la estenosis hipertrófica de píloro) o en mayor magnitud a nivel gástrico del que retorna a nivel duodenal, se incrementa la SID plasmática y se produce una situación típica de «alcalosis hipoclorémica».

El fluido pancreático es muy bajo en Cl<sup>-</sup>, por lo que tiene una SID muy positiva. Para generar dicho fluido, el plasma que llega al páncreas (arterial) tiene una SID mucho mayor que el que retorna (venoso). Ello ayuda a compensar la marea alcalina posprandial.

### Los hematíes sanguíneos

El baile de cloruros anteriormente descrito defiende al plasma de la caída de su pH asociada al incremento de la pCO<sub>2</sub>. Este

TABLA 2

## Alteraciones del equilibrio ácido-base y su compensación, según el modelo de Stewart

| Respiratoria          | Alcalosis                        |   |   |  | Acidosis  |  |   |  |   |
|-----------------------|----------------------------------|---|---|--|---|--|---|--|---|
| Baja pCO <sub>2</sub> | Subida de la SID (compensatoria) |   |   |  | Alta pCO <sub>2</sub>   | Bajada de la SID (compensatoria):<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Aguda: disminución media de 1 mEq/L de [Cl<sup>-</sup>], por captura dentro de los hematíes, por cada subida de 10 mmHg de la pCO<sub>2</sub></li> <li>• Crónica: disminución media de 4 mEq/L de [Cl<sup>-</sup>], por excreción renal, por cada subida de 10 mmHg de la pCO<sub>2</sub></li> </ul> |   |  |   |
| Metabólica            | Alcalosis                        |   |   |  | Acidosis (valor normal: SID= 40 mEq/L; SIG= NUI= 0 mEq/L)   |  |   |  |   |
|                       | Hipoalbuminemia                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome nefrótico</li> <li>• Cirrosis hepática</li> </ul> |   |  | SID baja  | NUI <0   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acidosis láctica</li> <li>• Cetoacidosis</li> <li>• Salicilatos</li> <li>• Formaldehído</li> <li>• Metanol</li> <li>• Sulfatos</li> </ul>                                  |  | Bajada de la pCO <sub>2</sub> (compensatoria):<br>disminución media de 1 mmHg de pCO <sub>2</sub> por cada reducción de 1 mEq/L de la SID |
|                       | SID alta                         | Pérdida de Cl <sup>-</sup>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diuréticos de asa</li> <li>• Vómitos</li> <li>• Drenaje gástrico</li> <li>• Diarrea</li> <li>• Mineralocorticoides</li> <li>• Hiperaldosterismo</li> <li>• Fibrosis quística</li> <li>• Síndrome de Bartter</li> </ul> |  | Subida de la pCO <sub>2</sub> (compensatoria):<br>subida media de 7 mmHg de la pCO <sub>2</sub> por cada incremento de 10 mEq/L de la SID | NUI= 0   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acidosis tubular renal</li> <li>• Suero salino</li> <li>• Suero hipersalino</li> <li>• Resinas de intercambio</li> <li>• Diarrea</li> <li>• Pérdida pancreática</li> </ul> |  |   |
|                       |                                  | Sobrecarga de Na <sup>+</sup>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acetato sódico</li> <li>• Citrato sódico</li> <li>• Lactato sódico</li> <li>• Bicarbonato sódico</li> </ul>  |  |   |  |   |  |   |

NUI: net unmeasured ions (saldo neto de iones no medidos); SID: strong ion difference (diferencia de iones fuertes); SIG: strong ion difference gap (hiato de diferencia de iones fuertes). Datos de la compensación obtenidos de Van Ypersele de Strihou C, Frans A. The respiratory response to chronic metabolic alkalosis and acidosis in disease. Clin Sci Mol Med. 1973; 45: 439. Citado por Jones<sup>9</sup>.

movimiento de Cl<sup>-</sup> entre compartimentos mantiene el pH en los valores normales.

### Clasificación de las alteraciones del equilibrio ácido-base según el modelo de Stewart

De acuerdo con las tres variables independientes del modelo de Stewart, podemos clasificar de manera natural las alteraciones del equilibrio ácido-base (tablas 1 y 2).

Mediante el modelo de Stewart puede explicarse el hallazgo común de la acidosis metabólica asociada a la administración de grandes volúmenes de suero salino fisiológico. Incluso sin que llegue a producirse hipercloremia, tras la administración de SSF la [Cl<sup>-</sup>] y la [Na<sup>+</sup>] tienden a igualarse (SID= 0), porque (a diferencia del plasma) el SSF contiene el Na y el Cl en concentraciones equimolares (153 mEq/L). Ello conduce a una reducción en la SID, con la consiguiente caída del pH. Una solución de Ringer-Lactato, que tiene una SID de 28 mEq/L, reduciría el pH mucho menos. Para el modelo tradicional esto es contraintuitivo: el lactato del Ringer-Lactato debería empeorar la acidosis metabólica láctica. Varios ensayos clínicos realizados en humanos en *shock* han demostrado que la predicción realizada por el modelo de Stewart es la acertada<sup>2-5</sup>.

Clásicamente, se han acuñado dos términos usados erróneamente en la clasificación de las alteraciones del equilibrio

ácido-base: «alcalosis por contracción» y «acidosis dilucional». Su uso puede llevarnos a la idea engañosa de que un cambio en el volumen del líquido extracelular puede producir, por sí solo, alteraciones en el estado ácido-base. El modelo de Stewart nos ayuda a comprender el equívoco: el cambio sólo en el volumen total del líquido intersticial o del plasma no va a alterar ninguna de las tres variables independientes, por lo que es incapaz de cambiar el pH. Sólo si ello se acompaña de un cambio en el contenido proporcional de agua del plasma, cambiará la SID y se alterará el pH. Por ejemplo, si se pierde agua libre, se incrementará la concentración de los cationes y aniones fuertes en la misma proporción, lo que cambiará la SID (y, por tanto, el pH) en esa misma magnitud. Este efecto puede verse alterado por los mecanismos compensatorios de regulación del volumen plasmático.

En multitud de estudios se ha explicitado que la hipoalbuminemia, tan prevalente en los enfermos críticos, suele verse acompañada por una reducción concomitante de la SID, que puede ser considerada como la respuesta fisiológica adecuada para mantener el pH en el rango normal. Las alteraciones complejas del equilibrio ácido-base son más fáciles de entender, explicar y racionalizar con el modelo de Stewart que con el tradicional. Al menos, las variables independientes son válidas matemáticamente y aportan una información más relevante desde el punto

de vista clínico que los tradicionales EB y anión gap. Por ello, el modelo moderno ha ganado mucha popularidad en el entorno de las unidades de críticos. Watson ha diseñado un *software*<sup>6</sup> muy potente con una interfaz gráfica de usuario, que calcula las variables dependientes (incluido el bicarbonato y el pH) en función de las tres variables independientes de Stewart. Además, se pueden cambiar la temperatura y las constantes de equilibrio.

### Una teoría unificada: el modelo de equilibrio iónico

En las descripciones teóricas más actuales del equilibrio ácido-base, se utilizan las potentes herramientas matemáticas de las ecuaciones del equilibrio termodinámico.

En la teoría del equilibrio iónico, se enumera inicialmente una serie de propiedades de un sistema (p. ej., la carga eléctrica, el número de protones y el número de sitios aceptores de protones) y se distribuyen tales propiedades entre las varias especies que forman el sistema de acuerdo con la energía de ese particular sistema. Por ejemplo, el plasma humano consiste en una disolución con iones totalmente disociados (los «iones fuertes», como  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$  y lactato), ácidos «débiles» parcialmente disociados (como la albúmina y el fosfato) y tampones volátiles (las especies carbonatadas). Se llama  $C_B$  a la concentración de los sitios aceptores de protones de la disolución, y viene dado por:

$$C_B = C + \sum C_i e_i - D$$

siendo  $C$  la concentración total (en mM/L) de los sitios de aceptación de protones de las especies carbonatadas,  $C_i$  la concentración (en mM/L) de cada especie tampón no carbonatada  $i$ ,  $e_i$  el promedio del número de sitios aceptores de protones de cada especie  $i$  y  $D$  la función de diferencia de Rici ( $D = [\text{H}^+] - [\text{OH}^-]$ ). Esta ecuación puede considerarse la «ecuación maestra» de la cual puede derivarse matemáticamente tanto la ecuación del modelo tradicional como las del modelo de Stewart<sup>7</sup>.

Así, si se asume que  $[\text{CO}_3^-]$  es muy pequeña, la ecuación maestra puede expresarse como:

$$C_B = [\text{CO}_3\text{H}^-] + \sum C_i e_i$$

con lo que de ahí puede derivarse el modelo de Henderson-Hasselbalch. Y, de manera similar, la distribución de la carga eléctrica puede expresarse como:

$$\text{SID} = C - \sum C_i Z_i$$

siendo  $\text{SID}$  la diferencia en iones fuertes de Stewart y  $Z_i$  la carga promedio por molécula de las especies tampón no carbonatadas  $i$  del sistema. De ahí puede deducirse todo el modelo moderno.

La solución de estas ecuaciones maestras requiere un armamento matemático muy riguroso y avanzado, para poder mode-

lizar la estructura de las proteínas complejas. Pero puede demostrarse analíticamente<sup>4,8,9</sup> que cuando los tampones no carbonatados se mantienen constantes:

$$\Delta C_B = \Delta \text{SID} = \Delta \text{bicarbonato estándar} = \text{exceso de bases}$$

Es decir, ambos modelos son matemáticamente equivalentes. Si, por el contrario, los tampones no carbonatados varían, la expresión anterior no rige, sino que ahora:

$$\Delta C_B' = \Delta \text{SID}' = \Delta \text{bicarbonato estándar}' = \text{exceso de bases}'$$

Es decir, los resultados variarían, pero la equivalencia matemática de ambos modelos se mantiene si cada uno de ellos se referencia al nuevo estado tampón.

La teoría del equilibrio iónico es la unificación de ambos paradigmas, y la demostración de que, en realidad, no son más que las dos caras de una misma moneda. Pero por su sencillez, por su elegancia, porque nos muestra que el equilibrio ácido-base y el equilibrio hidroelectrolítico no son dos mundos separados sino que forman parte del mismo conjunto, y porque acierta mucho más que el tradicional en sus predicciones, el modelo fisicoquímico de Stewart va a convertirse rápidamente en el modelo teórico de referencia en la práctica clínica. ■

### Bibliografía

1. Yunos NM, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench-to bedside review: chloride in critical illness. *Crit Care*. 2010; 14: 226-236. Disponible en: <http://ccforum.com/content/14/4/226>
2. Watson PD. Modeling the effects of proteins on pH in plasma. *J Appl Physiol*. 1999; 86: 1.421-1.427. Disponible en: <http://jap.physiology.org/content/86/4/1421.full.pdf+html>
3. McFarlane C, Lee A. A comparison of Plasmalite 148 and 0.9% saline for intraoperative fluid replacement. *Anaesthesia*. 1994; 49: 779-781.
4. Scheingraber S, Rhem M, Schemisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology*. 1999; 90: 1.265-1.270. Disponible en: [http://journals.lww.com/anesthesiology/Fulltext/1999/05000/Rapid\\_Saline\\_Infusion\\_Produces\\_Hyperchloremic.7.aspx](http://journals.lww.com/anesthesiology/Fulltext/1999/05000/Rapid_Saline_Infusion_Produces_Hyperchloremic.7.aspx)
5. Juca CA, Rey LC, Martins CV. Comparison between normal saline and polyelectrolyte solution for fluid resuscitation in a severely dehydrated infants with acute diarrhoea. *Ann Trop Pediatrics*. 2005; 25: 253-260.
6. Watson PD. USC physiology acid-base center: software and data sets. Disponible en: [www.med.sc.edu/96/watson/Acidbase/acid-base.htm](http://www.med.sc.edu/96/watson/Acidbase/acid-base.htm)
7. Wooten EW. Analytic calculation of physiological acid-base parameters in plasma. *J Appl Physiol*. 1999; 86: 326-334.
8. De Levie R. Titration vs tradition. *Chem Educator* [Online]. 1996; 1(3): 1-18 [doi 10.1007/s00897960033a]. Disponible en: <http://chemeducator.org/sbibs/s0001003/spapers/13del897.pdf>
9. De Levie R. The formalism of titration theory. *Chem Educator* [Online]. 2001; 6: 272-276 [doi 10.1007/s00897010508a]. Disponible en: <http://chemeducator.org/sbibs/s0006005/spapers/650272rd.pdf>