

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEFROLOGIA**

HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO

**Efectos nutricionales y renales del tratamiento de la acidosis metabólica
crónica en pacientes con Enfermedad Renal Crónica estadios 3 y 4**

Estudio aleatorizado controlado

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

PRESENTA

DR. DAVID ARRIAGA TENORIO

**PROFESORA TITULAR DEL CURSO
DRA. SOCORRO VITAL FLORES**

**DIRECTOR DE TESIS
DR. EN C. FERNANDO ARTURO REYES MARÍN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACION DE TESIS



Dr. Carlos Viveros Contreras
Titular de la Unidad de Enseñanza del Hospital Juárez de México

[Handwritten signature]

Drá. Socorro Vital Flores

Profesor adscrito al servicio de Nefrología del Hospital Juárez de México

Profesora titular del Curso de Especialización en Nefrología

[Handwritten signature]

Dr. En C. Fernando Arturo Reyes Marín

Profesor adscrito al servicio de Nefrología del Hospital Juárez de México

Director de Tesis

[Handwritten signature]

Dr. David Arriaga Tenorio

Residente de 3er año de Nefrología

Número de registro de Protocolo: HJM 0111/16-R

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES GREGORIO Y VICTORIA POR EL AMOR QUE SIEMPRE HE RECIBIDO
DE ELLOS Y POR ENSEÑARME EL VALOR DEL ESFUERZO Y EL TRABAJO

A MIS HERMANAS ELIZABETH Y ANA VICTORIA QUIENES A PESAR DE SER MAS
JOVENES SON MI EJEMPLO DE FORTALEZA Y BONDAD

DEDICATORIA

A ALICIA, MI PROMETIDA, MI FUTURA COMPAÑERA DE VIDA, MI MOTIVACION Y MI
PERSONA FAVORITA

INDICE

• RESUMEN	1
• MARCO TEORICO	3
• JUSTIFICACIÓN	24
• OBJETIVOS	25
• MATERIAL Y METODOS	26
• ANÁLISIS ESTADISTICO	32
• ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD	33
• CRONOGRAMA	34
• RESULTADOS	35
• DISCUSIÓN	41
• CONCLUSIONES	44
• BIBLIOGRAFÍA	45
• ANEXOS	49

RESUMEN

INTRODUCCION: La acidosis metabólica es una complicación común de la Enfermedad Renal Crónica avanzada, presentándose en el 19-60% de los pacientes con tasa de filtración glomerular menor de 30 ml/min/1.73m². El tratamiento con agentes alcalinos se ha relacionado con disminución de cifras en niveles de urea y creatinina sérica, disminución de progresión a ERC estadio 5, y en mejoría de parámetros nutricionales como ingesta energética, circunferencia bicipital, albumina sérica y porcentaje de masa muscular.

MATERIAL Y METODOS: Se analizaron un total de 55 pacientes, 27 de ellos se les asignó grupo control con manejo estándar, el cual incluyó intervenciones dirigidas a los factores de riesgo de progresión de ERC, tales como descontrol glucémico, descontrol hipertensivo, dislipidemia, hiperuricemia, proteinuria, obesidad, tabaquismo. A los otros 28 se les asignó aleatoriamente al brazo de intervención; además de manejo estándar a este grupo se le administró 2 gramos de Bicarbonato de sodio vía oral al día, dividido en 2 tomas.

Se evaluaron a los pacientes de ambos grupos de forma basal y 4 meses posteriores al inicio del tratamiento con gasometría venosa, peso, talla, composición corporal por bioimpedancia eléctrica (%masa muscular, %grasa corporal) concentraciones séricas de creatinina, BUN, sodio, potasio, calcio, cloro, fósforo, albumina, prealbumina. Se compararon además cifras de presión arterial y se interrogó sobre cambio en esquema de antihipertensivos, y diuréticos.

RESULTADOS: No encontramos diferencia significativa entre los niveles de albumina y prealbumina al inicio y a los 4 meses en ambos grupos (p=NS). La composición corporal de los pacientes estudiados no se modificó de forma importante en el seguimiento. Ambos

grupos se mantuvieron con mediciones similares de porcentaje de masa muscular y grasa corporal. El BUN en el grupo control y el grupo experimental no presentaron diferencia entre ambos ($p=NS$). En la evaluación de niveles de HCO_3 medidos en sangre venosa se encontró incremento significativo de niveles de bicarbonato sérico en el grupo de intervención, en comparación con el grupo control ($p<0.001$).

CONCLUSION: No se encontró diferencias estadísticamente significativa en parámetros nutricionales (composición corporal, albumina y prealbumina), ni en función renal (TFG y creatinina sérica) asociada al uso de bicarbonato de sodio vía oral como tratamiento de la acidosis metabólica secundaria a ERC, a corto plazo (4 meses). El tratamiento con $NaHCO_3$ no se asoció en el corto plazo a incremento del edema, cifras de tensión arterial, niveles de sodio sérico, o cambio en dosis de fármacos antihipertensivos y diuréticos.

MARCO TEÓRICO

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se define como la presencia de indicadores de daño o lesión renal de ≥ 3 meses de duración, definidos por alteraciones estructurales o funcionales del riñón, y manifestados por anomalías: histopatológicas, en estudios de imagen, o en estudios de laboratorio de sangre y/o orina. Se acompañen o no de disminución de la filtración glomerular, pero que pueden resultar en una reducción progresiva de la Tasa de filtración glomerular (TFG). También se diagnostica ERC con TFG $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ de ≥ 3 meses de duración, se acompañe o no de otros indicadores de daño renal. En la conferencia de consenso de la KDIGO (Kidney Improving Global Outcomes) se conservó el nivel de $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ y de albuminuria $> 30 \text{ mg/día}$ para definir ERC. El reporte de datos anuales 2013 mostro una prevalencia de ERC de aproximadamente 14% en la población general.¹⁸

El manejo de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) es el control adecuado de las comorbilidades, detección temprana de enfermedades crónico-degenerativas, y control de factores de progresión independientes (tabaquismo, proteinuria) para disminuir el deterioro de la función renal y/o la mortalidad asociada.

La Enfermedad Renal Crónica estadio 5 que requiere terapia de remplazo renal se encuentra asociado a baja calidad de vida y disminución de la sobrevivida. El diagnóstico temprano y el manejo adecuado de la ERC son esenciales en prevenir la progresión a ERC estadio 5. Las intervenciones que han demostrado ser efectivas para retrasar y en algunos casos remitir la progresión de la ERC son:

- -Control glucémico en diabéticos (HBA1c $< 7\%$)(IA)
- -Control de la hipertensión arterial (PA $< 130/80$ si hay proteinuria) (IA)

- -Uso de bloqueadores del sistema renina angiotensina (IA)
- Otras intervenciones estudiadas con resultados menos concluyentes son:
- -Restricción de la ingesta proteica (2B)
- -Cambios en el estilo de vida (reducción de peso en pacientes obesos y no fumar) (2B)
- -Control de la dislipidemia (2B)
- -Corrección parcial de la anemia (2C)
- -Corrección de la acidosis (2B)
- -Corrección de alteraciones del calcio, el fosforo y la vitamina D. (2D)

Acidosis metabólica en ERC

La acidosis metabólica es una de las complicaciones de la ERC, que aparecen de forma más temprana.

Por definición la acidosis metabólica se caracteriza por ser un estado anormal de alcalinidad disminuida en sangre y en tejidos corporales, y puede ocurrir en una gran variedad de condiciones médicas. En la ERC la acidosis metabólica ocurre como resultado de la deficiencia de adecuada amoniogenesis, por los riñones disfuncionales, y se manifiesta por medio de varias condiciones clínicas no específicas que incluyen: náusea, vómito, fatiga, anorexia e intolerancia al ejercicio. El diagnóstico de la acidosis metabólica puede perderse si solamente se basa en el pH y la concentración de HCO_3 en el plasma, sin considerar cambios en el contenido de HCO_3 en el líquido del compartimiento extracelular.²⁸

La acidosis metabólica crónica causa varias alteraciones metabólicas en los túbulos proximales renales, incluyendo secreción aumentada de H^+ , síntesis de amonio, y reabsorción de citrato. Estos cambios en la función tubular están asociados a cambios en

la actividad de algunas proteínas, entre ellas el antiportador Na^+/H^+ de la membrana apical, glutamato deshidrogenasa y glutaminasa, y fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, las cuales pueden afectar la disponibilidad de sustratos intracelulares para síntesis de proteínas, metabolismo y/o transporte de aminoácidos y gluconeogénesis.¹⁷ A pesar de la evidencia acumulada de efectos deletéreos de la acidosis, se ha estudiado muy poco de la relación de la acidosis metabólica con desenlaces clínicos. Basados en estudios pequeños utilizando suplementos alcalinos, la corrección de la acidosis metabólica tiene un amplio gama de beneficios potenciales.²

Prevalencia

La acidosis metabólica es una complicación común de ERC avanzada, presentándose en el 30-60% de los pacientes con TFG menor de 30 ml/min/1.73m².⁶

Usualmente el grado de acidosis metabólica en ERC no es severo. En acidosis no complicada el nivel de bicarbonato sérico es típicamente $\geq 12\text{mEq/L}$, el pH sanguíneo es ≥ 7.2 , y el anión gap es variable. La acidosis permanece relativamente estable, pero puede empeorar en relación a la disminución en la TFG. Algunos pacientes con ERC mantienen niveles de bicarbonato cercanos a los normales, incluso con función renal severamente comprometida, incluyendo pacientes con DM que frecuentemente desarrollan acidosis metabólica de menor severidad.⁶

En cambio los pacientes con hipoaldosteronismo o enfermedad tubulointersticial, se puede presentar acidosis metabólica con TFG $\geq 30\text{mL/min/1.73m}^2$.⁶

Existen pocos datos basados en población sobre la acidosis metabólica crónica. En contraste con un estudio previo de Alpern de 1997³⁵, en el estudio de Bowling de 2011, la prevalencia de acidosis disminuyó con la edad. Aunque esto pudiera ser explicado por el uso más frecuente de diuréticos tipo tiazida en adultos mayores, se necesitan

investigación sobre la prevalencia de la acidosis crónica en relación con los grupos de edad.⁸

Entre los participantes del NHANES (Third National Health and Nutrition Examination Survey) 19% de los sujetos con TFG 15–29mL/min/1.73m² tuvieron un nivel de HCO₃ sérico < 22mM. Otros estudios reportaron que aproximadamente 75% de los pacientes con TFG estimada entre 15– 60mL/min tuvieron HCO₃ sérico ≥ 23mM y solamente 5% presentaron niveles de HCO₃ ≤ 19mM.⁹

Consecuencias de acidosis metabólica

La acidosis metabólica también contribuye a la progresión de la ERC por medio de la producción de daño tubulointersticial mediado por activación del complemento inducido por amonio y activación de endotelina y aldosterona. El estudio de De Brito-Ashhurst de 2009, asignó 134 pacientes con ERC estadio 4y niveles de HCO₃ de 16-20 a tratamiento con NaHCO₃ vía oral para mantener niveles de HCO₃ séricos ≥23 mEq/L o a tratamiento estándar. La suplementación con HCO₃ disminuyó la progresión a ERC estadio 5.⁶

En el estudio MDRD, se analizó 1781 participantes con ERC estadios 2-4, se encontró que el bicarbonato sérico ≥26mEq/L, comparado con niveles de bicarbonato ≤22, se relacionó a progresión a ERC-5.²¹ En un estudio de cohorte en el que se estudiaron 472 pacientes con ERC en estadio 4 y 5, sin tratamiento sustitutivo, se encontró que el grado de sobrecarga de volumen es un factor de riesgo independiente para inicio de terapia de sustitución renal o decremento rápido de la TFG.³⁷

En cuanto a mortalidad el estudio de Navaneethan y colaboradores de 2011 evaluó la asociación de nivel de HCO₃ sérico con mortalidad. Encontrando una relación en forma de J. Los niveles bajos de bicarbonato (≤23 mmol/L) se asociaron con aumento de la mortalidad en pacientes con ERC estadio 3 y en pacientes no diabéticos. Mientras que

niveles elevados de HCO_3 (≥ 32 mmol/L) se asoció a mayor riesgo de mortalidad en pacientes con ERC 3 y 4.⁵

Estudios han encontrado evidencia preliminar del rol de la acidosis metabólica en la acumulación de B2-microglobulina, así como en la hipertrigliceridemia vista en la ERC.²⁴

Representa además un factor en el desarrollo de osteodistrofia renal, ya que el hueso actúa como buffer para el exceso de ácido, con pérdida mineral ósea. La acidosis además puede afectar el metabolismo de la vitamina D, y se ha encontrado que pacientes que se encuentran persistentemente acidóticos son más proclives a presentar osteomalacia y enfermedad ósea de recambio bajo.¹³ La acidosis puede disminuir la sensibilidad a calcio ionizado elevado incrementando así la secreción de PTH. El efecto de la acidemia metabólica en los niveles séricos de PTH es bastante variable.²⁴

La acidemia metabólica también reduce la actividad de la 1- α -hidroxilasa en los túbulos renales, sin embargo el efecto en los niveles séricos de 1,25-dihydroxycholecalciferol son difíciles de evaluar.²⁴

También se ha asociado niveles bajos de bicarbonato sérico a riesgo de mortalidad en pacientes que se encuentran en Diálisis peritoneal y hemodiálisis.⁶

En pacientes con hemodiálisis, se encontró una menor mortalidad ajustada en pacientes con HCO_3 prediálisis de 17-23 mEq/L, mientras que valores ≥ 23 mEq/L se asociaron a tasas de mortalidad por cualquier causa y cardiovascular más altas. Esta asociación, sin embargo, se revirtió posterior al ajuste multivariado, que tomó en cuenta la presencia de síndrome de malnutrición-inflamación (MICS), encontrándose que valores de $\text{HCO}_3 > 22$ mEq/L se asociaban con menor riesgo de muerte. Aunque estudios epidemiológicos previos indicaron asociación entre niveles altos de HCO_3 sérico y aumento en la

mortalidad de pacientes con HD de mantenimiento, este efecto pudiera estar relacionado al efecto de MICS en la sobrevida.¹⁰

Evidencia de los beneficios del tratamiento de la acidosis metabólica

La acidosis metabólica se encuentra asociada a muchas de las complicaciones de la ERC, incluyendo enfermedad mineral ósea, catabolismo muscular proteico, y pérdida progresiva de la filtración glomerular. La acidosis metabólica crónica, incluso leve, tiene efectos adversos considerables, los cuales parecen disminuir con administración de terapia alcalina en la mayoría de los casos.²²

Las guías KDOQI basadas en evidencia y opiniones de expertos, recomienda el mantenimiento de HCO₃ sérico mayor a 22mEq/L, con la intención de disminuir las complicaciones. Una revisión Cochrane de 2007 sobre la terapia alcalina, encontró evidencia insuficiente de beneficios. Desde entonces la evidencia del beneficio se ha incrementado. Hasta el momento no se ha realizado un ensayo clínico aleatorizado que evalué los beneficios del tratamiento.⁶

Con la bibliografía actual se considera prudente administrar terapia alcalina a pacientes con acidosis metabólica manifiesta (nivel de bicarbonato sérico <22 mEq/L), siendo esta la recomendación actual de las guías KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) principalmente debido a los efectos deletéreos de la acidosis metabólica en el estado nutricional. Con seguimiento adecuado para prevenir sobredosificación de terapia alcalina y alcalosis metabólica, vigilancia del estado hídrico y la presión arterial, este abordaje puede ser múltiples beneficios incluyendo mejoría en estado nutricional y renoprotección. La terapia es probablemente segura y accesible económicamente para la mayoría de los pacientes. Existen poco estudios comparando los diferentes agentes disponibles para

reemplazo alcalino (Bicarbonato de sodio- NaHCO_3 , citrato de sodio, citrato de potasio, citrato de calcio, acetato de calcio, y carbonato de calcio). El régimen elegido debe individualizarse basado en la tolerancia, capacidad económica, comorbilidades y características bioquímicas del paciente.²⁰

En un estudio de Mathur de 2006, donde se aleatorizaron 40 pacientes con ERC leve a moderada, para recibir bicarbonato de sodio vía oral o placebo, y se realizó seguimiento por 3 meses. Se encontró que en el grupo que recibió tratamiento hubo una disminución en el incremento de urea sérica y esto se asoció a percepción de bienestar en 50% de los pacientes. El aumento en la PTH fue de 1.5 veces la medición basal, en comparación con un aumento de 6 veces la basal, en el grupo que no recibió bicarbonato de sodio vía oral. Este estudio concluyó que la corrección de acidosis metabólica en pacientes con ERC moderada atenúa la elevación de urea y PTH, lo cual puede prevenir efectos deletéreos a largo plazo.⁵³

Sobre el efecto de la corrección de la acidosis metabólica en la progresión de la ERC un meta-análisis del 2012 encontró una disminución neta en la creatinina sérica (-0.07 mg/dl, 95% CI -0.09 , -0.05 ; $p < 0.001$; $I^2 = 0$), mejoría en la TFG (3.2 ml/min/ 1.73 m², 95% CI 1.6 , 4.7 ; $p < 0.001$; $I^2 = 0$), y una menor incidencia de inicio de diálisis (riesgo relativo de 0.21 , 95% CI 0.08 , 0.54 ; $p = 0.001$; $I^2 = 0$). En este meta-análisis la terapia alcalinizante no se asoció a mayor probabilidad de iniciar o incrementar dosis de medicamentos antihipertensivos.⁵¹ Se encuentran en desarrollo estudios que buscan demostrar si la corrección óptima de la acidosis urémica, con administración de agentes alcalinizantes como bicarbonato de sodio, reduce la mortalidad cardiovascular y renal.^{47,48}

Szeto en 2003 sugirió que incluso la corrección de acidosis metabólica leve podría ser benéfica. Tomó en cuenta las variables clínicas de hospitalización y mortalidad, no encontrando incremento significativo de hospitalizaciones por falla cardíaca en pacientes

tratados con HCO_3^- .¹² El trabajo de Chen & Abramowitz sugiere uso de bicarbonato de sodio vía oral para tratar acidosis metabólica crónica en pacientes con ERC. Usualmente iniciando con 650mg dos veces al día (15.5mEq/día de bicarbonato) y titulando basado en la respuesta, Si se observa pobres respuesta, y se confirma adecuada adherencia al tratamiento, se debe evaluar pérdida renal de bicarbonato midiendo pH urinario.⁶

El tratamiento de la acidosis metabólica puede incrementar la sensibilidad de las glándulas paratiroides al calcio. En un estudio se observó que los niveles de PTH disminuyeron en el año posterior al inicio de terapia alcalina, sin embargo esto se pudo deber al incremento de calcitriol en este mismo periodo.⁶

Un estudio de Goraya y colaboradores, del 2013 mostro que una dieta rica en frutas y vegetales mejoraba la acidosis metabólica y reducía marcadores asociados a lesión renal aguda en pacientes en estadio 4, sin producir hiperkalemia.¹ La relación de proteínas en la dieta, que es la mayor fuente de ácidos no volátiles, con potasio en la dieta, que se une a precursores alcalinos, puede ser utilizada para estimar la producción endógena neta de ácido. (net endogenous acid production: NEAP). Se encontró que la reducción de la producción endógena neta de ácido, mediante reducción de la ingesta de proteínas en la dieta y el aumento de la ingesta de frutas y vegetales, puede prevenir la acidosis metabólica en pacientes con ERC.¹⁵ Otro estudio concluyo que un porcentaje alto de proteínas obtenidas de vegetales en la dieta se asoció a menor FGF23 ($p=0.05$) y mayor HCO_3^- serico ($p=0.01$), pero no con fosforo sérico ni niveles de PTH ($p=0.9$ and 0.5 , respectivamente). Estas asociaciones no variaron según la presencia o no de DM, sexo, raza, estadio de ERC (2/3 vs. 4/5) o ingesta total de proteínas (≤ 0.8 g/kg/d vs. >0.8 g/kg/d) ($p > 0.10$ para cada uno).⁵⁰

En cuanto a lesión renal aguda, el uso de bicarbonato de sodio permanece controversial. Existe una disparidad de opiniones entre nefrólogos e intensivistas en cuanto al uso de

bicarbonato en acidosis láctica y cetoacidosis (86% versus 67% y 60% versus 28%). Y en cuanto al nivel de acidosis en el cual empezarían terapia con álcalis, con 40% de los intensivistas mencionando que solo indicarían HCO₃ en niveles de pH <7.00, mientras que solo 6% de los nefrólogos refirieron que esperarían hasta ese grado de academia. En contraste, la mayor parte de ambos grupos administraría bicarbonato a pacientes con acidosis metabólica no-anion gap.³¹ La evidencia de los riesgos y beneficios de corregir la acidosis metabólica es muy limitada, en el meta-análisis de Cochrane de 2007 no existían estudios aleatorizados controlados en pacientes prediálisis. No se ha estudiado calidad de vida en pacientes después de la corrección.¹³

Efectos adversos del tratamiento

La administración de compuestos básicos, en forma de sales de sodio no se encuentra libre de potenciales complicaciones, que incluyen hipertensión, sobrecarga de volumen, y falla cardiaca congestiva. Sin embargo ocurre menos retención de sodio con bicarbonato de sodio en comparación con cloruro de sodio equimolar. En algunos estudios, a pesar del incremento en el consumo de sodio, la presión sanguínea se mantuvo similar entre los grupos con bicarbonato de sodio y los grupos controles, sin diferencia en los fármacos antihipertensivos. En estos estudios los pacientes fueron preseleccionados, y se excluyó pacientes con hipertensión descontrolada y falla cardiaca congestiva. Por lo que en algunos pacientes la adición o el incremento de la dosis de un diurético puede ser necesario para evitar sobrecarga de volumen. Es importante considerar la edad, las comorbilidades y la tolerancia a las píldoras de bicarbonato en el momento de indicar una terapia alcalina.⁶

El efecto secundario más común del bicarbonato de sodio es la distensión abdominal secundaria a la generación de dióxido de carbono en el tracto gastrointestinal. El citrato de sodio es una alternativa porque es metabolizado rápidamente a bicarbonato sin

producir distensión abdominal.⁶ La administración de bicarbonato de sodio es seguro, no se relacionó a empeoramiento del edema ni de la hipertensión. Además tiene el beneficio añadido de disminuir el potasio sérico de forma modesta pero estadísticamente significativa. Esto se consiguió sin aumento en efectos adversos gastrointestinales.²⁹

La terapia con bicarbonato de sodio puede estar asociado con efectos adversos tales como hipokalemia, hipocalcemia, hipercapnia, inestabilidad hemodinámica, particularmente durante las sesiones de hemodiálisis, intervalo QT prolongado, elevación en la tasa de excreción urinaria de sodio, potencial empeoramiento de calcificaciones vasculares.²⁷

- Hipokalemia: Se ha observado reducción en los niveles de potasio sérico posterior a administración de bicarbonato de sodio en pacientes con choque séptico y ERC estadio 5. En el tratamiento de cetoacidosis diabética se han requerido dosis mayores de potasio para mantener valores plasmáticos normales en pacientes tratados con bicarbonato de sodio.
- Calcio ionizado bajo: Infusión de bicarbonato de sodio reduce la concentración de calcio ionizado plasmático en pacientes críticamente enfermos con acidosis metabólica. Se ha sugerido que la caída en la concentración plasmática de calcio ionizado puede contribuir a una disminución en la contractilidad cardíaca y vascular y en la respuesta a catecolaminas.
- Hipercapnia: La infusión de Bicarbonato de sodio se ha asociado con un incremento en la producción de dióxido de carbono y una elevación en la pCO₂ arterial.
- Prolongación del intervalo QTc: Concentraciones altas de bicarbonato en el líquido dializante per se es un factor predictor independiente de prolongación del intervalo

QTc. La prolongación del intervalo QTc persiste mucho tiempo después de la sesión de hemodiálisis.

- Incremento de la excreción urinaria de sodio: Se ha observado consistentemente posterior a la suplementación de bicarbonato en pacientes con estadio avanzados de ERC
- Progresión de calcificaciones vasculares: Las calcificaciones vasculares causadas por la deposición de cristales de sales de calcio (predominante hidroxapatita) en la pared vascular arterial, es extremadamente común entre pacientes con ERC, y muestra una marcada tendencia a progresar en pacientes a los que se le realiza diálisis, en los cuales la sobrevida esta inversamente relacionada a la extensión de la calcificación vascular. El grado de calcificación arterial ha sido relacionado positivamente con mayor edad, sexo masculino, raza caucásica, diabetes, dosis diaria de quelantes de fosforo basados en calcio, duración de la hipertensión arterial, y periodos prolongados de diálisis. Sin embargo estos factores de riesgo solo explican parcialmente la aparición y progresión de calcificaciones vasculares. Los pacientes con ERC son frecuentemente suplementados con carbonato o bicarbonato. El efecto potencial de la suplementación de bicarbonato en las calcificaciones vasculares en pacientes con ERC, particularmente en aquellos en los que se le realiza hemodiálisis, ha sido escasamente investigado.⁵² Es sabido que el bicarbonato de sodio y el calcio mezclados juntos en la misma solución puede formar carbonato de calcio (CaCO_3) mediante el mecanismo de precipitación. EL carbonato de calcio puede precipitarse en los sistemas de entrega del dializante y causar disfunción. El calcio sérico podría unirse a los aniones de carbonato o bicarbonato resultando en la formación de carbonato de calcio y bicarbonato de calcio (CaHCO_3^+) respectivamente. Bajo condiciones fisiológicas solo una mínima fracción del calcio sérico se une al bicarbonato,

estimándose que el bicarbonato de calcio representa solo el 3% del total del calcio sanguíneo total.²⁷

Datos epidemiológicos recientes señalan desenlaces adversos asociados con niveles altos de bicarbonato sérico prediálisis, en pacientes en HD en mantenimiento, estableciendo una meta de 22-24mmol/L en estos pacientes buscando evitar alcalosis posterior a sesión de HD.³⁴

En cuanto a riesgo cardiovascular en un estudio de cohorte realizado a pacientes con ERC se encontró que el bicarbonato sérico bajo es un factor de riesgo independiente para progresión de la Enfermedad Renal, particularmente en pacientes con función renal conservada. El riesgo de falla cardiaca fue mayor en el extremo superior de nivel de bicarbonato sérico. No hubo asociación entre el nivel de bicarbonato sérico y mortalidad por cualquier causa ni en incidencia de eventos ateroscleróticos.⁴⁶

Enfermedad Renal y Nutrición

Varios factores pueden afectar el estado nutricional y metabólico de los pacientes con ERC, incluyendo ingesta deficiente de nutrientes dietéticos, efectos catabólicos de la terapia de remplazo renal, inflamación sistémica, desajustes hormonales, y comorbilidades como depresión y DM2.⁷

La presencia de desnutrición proteico-calórica al inicio de la diálisis se asocia con un riesgo significativamente mayor de mortalidad. Las intervenciones que mantienen o mejoran el estado nutricional se suelen asociar con mejoría de la sobrevida a largo plazo después del inicio de la diálisis.

Las guías KDOQI recomiendan iniciar la evaluación nutricional cuando la TFG es <30mL/min. En Latinoamérica se cambió este valor a <45ml/min, debido a la mayor prevalencia de desnutrición en esta región. La evaluación del estado nutricional proteico-

calórico se debe realizar en forma seriada mediante un panel de parámetros que incluya al menos uno de cada uno de los siguientes grupos (2B):

- Parámetros bioquímicos: albumina, prealbumina o colesterol séricos
- Masa muscular: pérdida de masa muscular, circunferencia muscular de antebrazo o nivel sérico de creatinina.
- Masa corporal: índice de masa corporal, peso libre de edema o porcentaje de grasa corporal total.
- Ingesta dietética: ingesta proteica y energética diaria mediante diarios de ingesta de alimentos o nivel sérico de nitrógeno proteico normalizado (ANPn).

Parámetros bioquímicos. Las proteínas más utilizadas para la evaluación nutricional son albumina sérica, prealbumina, y transferrina. Otros parámetros bioquímicos útiles son creatinina sérica, colesterol y bicarbonato.

- ✓ La albumina es la proteína circulante en sangre más abundante, es utilizado debido a su alta disponibilidad como un marcador nutricional e inflamatorio. Se ha convertido en un indicador de calidad de la atención en pacientes con ERC. La interpretación del nivel de albumina sérica es difícil en pacientes con ERC. La albumina tiene una asociación inversa con desenlaces clínicos positivos en varios estudios. Sin embargo existe factores modificables y no modificables que alteran el nivel de albumina sérica. Mayor edad, sexo femenino, raza blanca, y presencia de enfermedades crónicas severas (EPOC, Enfermedad vascular periférica, DM, y cáncer) y encontrarse en el primer año de diálisis son factores asociados con hipoalbuminemia.⁴
- ✓ La prealbumina sérica, como la albumina, es una proteína de fase aguda. Prealbumina tiene una vida media de 2 días y por lo tanto es reactiva a eventos recientes, especialmente déficit de calorías y proteínas, además de eventos de

stress inflamatorio. El nivel de prealbumina prediálisis se encuentra relacionado directamente con otros marcadores nutricionales (albumina sérica, creatinina, colesterol) además de peso corporal pre diálisis y parámetros de bioimpedancia eléctrica. Niveles bajos de prealbumina se han asociado además a riesgo de hospitalización y mortalidad aumentadas.⁴

Se han desarrollado índices nutricionales pronósticos. El índice de Onodera (IO) también denominado índice pronóstico nutricional, combina los valores de linfocitos circulantes y albúmina sérica, teniendo por tanto características de marcador nutricional e inmunológico. El índice de Onodera se calculó mediante la fórmula: $[10 \times \text{albúmina sérica (g/dl)} + 0,005 \times \text{cifra de linfocitos circulantes/mm}^2]$ y se consideraron bajos o patológicos los valores del IO menor de 40.⁵⁴

Composición corporal. La medición de la composición corporal y sus cambios en el tiempo, medidos por medio de impedancia eléctrica nos proporciona marcadores de morbilidad y mortalidad que pueden ayudar a la detección temprana de cambios reversibles en estos pacientes. Adicionalmente, esta herramienta permite distinguir entre masa magra y grasa, lo que tiene diferentes impactos en la evolución del paciente y proporciona valor agregado al método clásico de determinar índice de masa corporal.²⁶ La bioimpedancia eléctrica es fácil de usar, con resultados rápidos, segura y de bajo costo.²⁶ La hidratación y los parámetros nutricionales proporcionados por los dispositivos de bioimpedancia eléctrica son extremadamente útiles como marcadores tempranos de sobrevida/mortalidad en pacientes con ERC con o sin diálisis.²⁶

Masa Muscular: Estudios animales han demostrado que la uremia y la acidosis provocan proteólisis del tejido muscular.² La acidosis metabólica crónica disminuye síntesis de albumina e induce balance negativo de nitrógeno.² Estudios que realizaron mediciones de varios grupos musculares en pacientes con ERC demostraron que la disminución en la

masa muscular era frecuentemente enmascarada por la retención de líquidos. A pesar de la diálisis, la malnutrición se mantiene como un problema frecuente en esta población de pacientes, y representa un predictor negativo de los desenlaces de pacientes en diálisis.¹⁹

La medición de masa muscular demostró ser un predictor de mortalidad y progresión a ERC estadio 5, entre pacientes con ERC. Se ha demostrado asociación entre creatinina urinaria baja (relacionada a menor masa muscular) con mayor mortalidad.⁴¹ La pérdida del músculo esquelético también se asocia a debilidad en pacientes con ERC. Existe evidencia de deterioro funcional (discapacidad) antes de diagnosticarse ERC estadio 5. Por ejemplo pacientes con menor TFG calculada y mayor cistatina sérica, fueron más propensos a reportar deterioro funcional, incluso después de analizarse con ajustes para variables relevantes.²

Hidratación: Además de varios factores de riesgo tradicionales, como diabetes mellitus (DM), hipertensión, hiperlipidemia, y edad avanzada, la sobrecarga hídrica es un elemento de progresión a desenlaces adversos en pacientes con diálisis.³³

Solo un número limitado de estudios se realizado en pacientes con ERC sin diálisis. El abordaje clínico del estado de hidratación es difícil, debido a que los signos de edema tienen valor limitado en diagnosticar exceso de volumen intravascular. Wizemann indico que un estado de hidratación relativo $\geq 15\%$, definido como sobrecarga hídrica severa, se asoció de manera independiente a mortalidad en pacientes con hemodiálisis.³³ Los dispositivos de bioimpedancia pueden ayudar en el abordaje clínico por medio de identificación de pacientes de alto riesgo entre pacientes con ERC estadio 3-5.⁴⁰ Un estudio demuestra que la sobrecarga de volumen es un problema frecuente en pacientes prediálisis y es comparable al reportado en pacientes en hemodiálisis, demostrando que aproximadamente el 20% de pacientes externos con ERC presentan sobrehidratación ($\text{OH} \geq 7\%$) incluso en ausencia de edema clínicamente detectable. O DP.⁴⁰

En un estudio realizado por Belizzi y col, en 2006,³⁸ se encontró que a pesar de no presentar malnutrición, los pacientes con ERC presentar alteraciones en variables de bioimpedancia eléctrica desde etapas tempranas de la enfermedad renal. Estas alteraciones se encuentran relacionadas a disfunción renal, y son más marcadas en presencia de DM, y principalmente indican la presencia de sobrehidratación y edema.

Se evaluó la reproducibilidad y grado de coincidencia entre antropometría (ANT) y bioimpedancia eléctrica en pacientes con ERC sin TSR, con o sin obesidad, Y se encontró que los factores que afectaban estas eran: IMC, sexo, agua corporal, y edad.³⁹

Masa Grasa: La grasa visceral juega un papel clave en el desarrollo de enfermedad cardiovascular y metabólica, y muchos estudios han demostrado que los métodos antropométricos como índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura, y relación cintura-cadera se encuentran estrechamente relacionados a ERC.¹⁴ Sin embargo dichos métodos no pueden distinguir entre grasa visceral y masa muscular. Los métodos más precisos para medición de grasa visceral son tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM). Sin embargo estos métodos son poco prácticos para tamizaje en población general, debido al requerimiento de equipo costoso y especializado, además de la exposición a radiación. El análisis de bioimpedancia multifrecuencia (BIA: Multi-frequency bioimpedance analysis) es una medida diagnóstica que evalúa los componentes corporales tales como masa magra, masa grasa y estado de hidratación. Muchos estudios han evaluado la precisión de la bioimpedancia, y se ha establecido como una herramienta útil en evaluar la composición corporal.¹⁴

En individuos sanos, la masa grasa estimada por bioimpedancia eléctrica correlaciona bien con los métodos de referencia. Sin embargo el estudio de Lima-Rodríguez de 2012 en pacientes en HD demostró que la bioimpedancia eléctrica subestima más grasa, y sobrestima masa libre de grasa, en relación a la pletismografía antes y después a HD.³²

La ecuación para calcular la masa magra apendicular (pendicular lean mass, ALM) basado en la bioimpedancia (ALMBIA) provee método válido para predecir masa muscular en pacientes con ERC, y la utilización de ALMBIA mejora la estimación de TFG.³⁶

Acidosis metabólica y nutrición

El bicarbonato sérico no es un marcador nutricional per se, sin embargo la acidosis metabólica se encuentra asociado a niveles bajos de albumina, prealbumina, y nPNA. La acidosis reduce síntesis de albumina y aumenta la oxidación de aminoácidos por medio de la acción de la vía ubiquitina-proteosoma ATP dependiente, además de reducir la expresión del factor de crecimiento similar a la insulina y del receptor de la hormona de crecimiento.⁴

La vía de Ubiquitina-proteosoma (UPP) ha tomado un papel central en el estudio de la destrucción proteica celular.¹⁶ Esta vía consiste en la acción organizada de enzimas que unen cadenas de la proteína ubiquitina con otras proteínas, marcándolas para degradación. Este proceso de "etiquetaje" lleva al reconocimiento por parte de la proteosoma 26S, un complejo de proteasas que degrada las proteínas marcadas por la ubiquitina a pequeños péptidos. Existen tres componentes enzimáticos (E1, E2 y E3) necesarios para unir las cadenas de ubiquitina con las proteínas que van a ser degradadas. Las enzimas clave de este proceso son las E3 (ligasas Ub-proteínas) ya que estas reconocen sustratos específicos de proteínas y catalizan la transferencia de la ubiquitina a ellas. Debido a que la vía ubiquitina-proteosoma realiza varias funciones esenciales en la regulación celular y la homeostasis corporal, su activación en estados patológicos debe ser altamente selectiva con el fin de evitar remoción no deseada de proteínas esenciales para la función celular. Esta especificidad se logra en estados de

atrofia muscular por medio de la producción regulada de algunas E3s que se dirigen a proteínas musculares específicas para su destrucción. En musculo, al menos dos E3s: atrogina-1 (también conocida como MAFbx) y MuRF-1 realizan esta función; su expresión se aumenta de forma dramática en estados catabólicos como la uremia. Sin embargo el proceso de pérdida de masa muscular es más complejo que la simple activación de la vía ubiquitina-proteosoma, ya que las proteínas miofibrilares (actina, miosina, troponinas) que representan aproximadamente dos tercios de las proteínas en musculo, son destruidas solamente a una velocidad muy lenta por el sistema ubiquitina-proteosoma. Estudios recientes sugieren que las proteínas miofibrilares pueden ser ancladas por proteasas citosólicas, como las caspasas, y después degradadas por la vía de la ubiquitina. Estados catabólicos como la falla renal se caracterizan por niveles circulantes altos de TNF o resistencia a la insulina, condiciones que también activan la cascada de las caspasas.¹⁶

La acidosis metabólica se encuentra además asociada con mediadores inflamatorios, reducción de leptina, resistencia a la insulina, producción incrementada de corticosteroides y producción de PTH.¹³

Los riesgos relativos ajustados del nivel sérico de HCO_3^- para hipoalbuminemia fue de 1.0 para HCO_3^- sérico de $>28\text{mEq/L}$ (referencia), 1.25 para $26\text{--}28\text{mEq/L}$, 1.51 para $23\text{--}25\text{mEq/L}$, y 1.54 para $\leq 22\text{ meq/L}$. El bicarbonato sérico bajo se encuentra asociado independiente a hipoalbuminemia, explicando mucho de la alta prevalencia de hipoalbuminemia en la ERC.²³

En un estudio aleatorizado controlado de 134 pacientes con ERC estadio 4, en los cuales se logró incrementar el bicarbonato sérico a $\geq 24\text{mmol/L}$, se observó mejoría en la ingesta energética, proteínas contenidas en la dieta, circunferencia bicipital, albumina sérica, además de enlentecer la progresión de ERC. Por lo que en pacientes con ERC que no

han iniciado hemodiálisis, y pacientes en DP se debe de buscar mantener nivel de bicarbonato sérico ≥ 24 mmol/L. ¹⁰

Datos del tercer NHANES (National health and nutrition examination survey) reportó que adultos jóvenes con bicarbonato bajo y anion gap alto, tenían menor condición física cardiopulmonar, esto aparentemente mediado a menor masa corporal magra. ²⁵ Los niveles de bicarbonato séricos bajos se asociaron a mayor riesgo de limitación funcional persistente. Esta asociación se encontró en pacientes con HCO₃ bajo, en presencia o no de ERC. Incluso después de realizarse ajustes demográficos para ERC, DM, índice de masa corporal, tabaquismo, uso de diurético, velocidad de marcha. ¹¹ La corrección de acidosis en humanos con ERC estadio 5 disminuyó degradación de proteínas y mejoró la masa muscular. Sin embargo no se ha estudiado beneficios de la terapia con bicarbonato en pacientes con ERC pre diálisis, ni tampoco los beneficios del tratamiento, en cuanto a función en pacientes con ERC estadio 5. ²

La mayoría de estudios observacionales de acidosis metabólica y nutrición en pacientes con diálisis, han encontrado una relación inversa entre el grado de acidosis con ingestas proteínicas mayores. Esto, en parte, debido a mejor apetito. No se pueden extrapolar resultados de pacientes en diálisis peritoneal, a pacientes pre diálisis, donde el uso prolongado de bicarbonato de sodio via oral no ha sido evaluado, especialmente en aquellos pacientes en riesgo de sobrecarga hídrica (edema, hipertensión, falla cardiaca). ¹³ Se debe evaluar la presencia de acidosis metabólica en estos pacientes con mucha atención en la técnica de recolección de la muestra, y evitando retrasos en el análisis, ya que estos factores pueden producir resultados bajos espurios. ⁴

El estado nutricional es un factor con alto impacto en la mortalidad en pacientes con ERC. La medición de la composición corporal y sus cambios en el tiempo, medidos por medio de impedancia eléctrica nos proporciona marcadores de morbilidad y mortalidad que

pueden ayudar a la detección temprana de cambios reversibles en estos pacientes. Adicionalmente, esta herramienta permite distinguir entre masa magra y grasa, lo que tiene diferentes impactos en la evolución del paciente y proporciona valor agregado al método clásico de determinar índice de masa corporal.²⁶

La bioimpedancia eléctrica es fácil de usar, con resultados rápidos, segura y de bajo costo²⁶ La hidratación y los parámetros nutricionales proporcionados por los dispositivos de bioimpedancia eléctrica son extremadamente útiles como marcadores tempranos de sobrevida/mortalidad en pacientes con ERC con o sin diálisis²⁶

Efectos del tratamiento de Acidosis metabólica en estado nutricional

Aunque se ha demostrado que la acidosis metabólica contribuye a destrucción de musculo en pacientes con ERC, no se encuentra bien definido si su tratamiento mejora desenlaces funcionales. La elección de la dosis y la tolerabilidad de altas dosis permanecen poco claros. El tratamiento de esta patología ha demostrado beneficio en niveles de prealbumina, albumina, además de un aumento en la concentración de aminoácidos esenciales de cadena ramificada y totales.³⁰ El estudio de Abramowitz MK et al. De 2013³ evaluó la relación dosis respuesta del tratamiento alcalino con niveles de bicarbonato sérico, además de su perfil de efectos adversos, y su efecto en fuerza muscular. Se encontró que cada incremento de la dosis en 0.1 mEq/kg por día produjo un aumento en bicarbonato sérico de 0.33 mEq/ (95% intervalo de confianza = 0.23–0.43 mEq/L). Además de mejoría en el tiempo de prueba Sentarse a pararse. No se encontró cambios significativos en la fuerza de mano. Altas dosis de NaHCO₃ no se asociaron a presión sanguínea elevada ni a mayor edema.³

El estudio de Jeong de 2014 incluyo 40 pacientes con ERC estadio 5 predialisis y 40 pacientes con estadio 4 con CO₂ total menor a 22mEq/L, aleatorizandose en 2 grupos,

un grupo de intervención que recibió bicarbonato de sodio oral, y un grupo control que continuo manejo estándar. Se encontró que los pacientes en estadio 4, hubo diferencias significativas en Tasa de filtración glomerular estimada entre el grupo de intervención y el grupo control (-2.30 ± 4.49 versus $-6.58 \pm 6.32 \text{ mL/min/1.73m}^2$, $p < 0.05$). En los pacientes con ERC estadio 5, no hubo diferencias significativas en el cambio de TFG estimada, sin embargo se encontró cambios significativos en la cuenta total de linfocitos (TLC) y en el índice nutricional pronóstico de Ondodera (OPNI). Por lo que los autores de este estudio concluyen que la suplementación de bicarbonato de sodio vía oral disminuye la velocidad de deterioro de TFG en pacientes con ERC estadio 4, y mejora los índices nutricionales en ERC estadio 5.⁴⁸

Esta estrategia simple y de bajo costo, que además se encuentra en línea con las recomendaciones de consenso actuales, tiene el potencial de traducirse en beneficios clínicos y económicos significativos para el grupo de pacientes con ERC, el cual está en aumento.⁴

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad renal crónica tiene una prevalencia total en nuestro país de 8.6 millones de personas y una incidencia de 40 mil casos nuevos por año. La acidosis metabólica es una complicación frecuente en pacientes con Enfermedad Renal Crónica, se asocia a progresión de la enfermedad renal, desnutrición y mortalidad. La población de pacientes con ERC estadio 3 y 4, tienen una alta prevalencia de acidosis metabólica y desnutrición. La administración de suplementos orales de bicarbonato de sodio ha demostrado mejoría en los desenlaces a largo plazo (mortalidad, requerimiento de diálisis) sin aumento significativo de complicaciones, y a relativamente bajo costo. Existe poca información a nivel mundial del efecto en variables nutricionales del tratamiento de la acidosis metabólica crónica en población con Enfermedad Renal pre-diálisis.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la efectividad del tratamiento de la acidosis metabólica crónica en el estado nutricional y en la función renal de pacientes con Enfermedad Renal Crónica estadios 3 y 4

Objetivos secundarios

Determinar la prevalencia de complicaciones a corto plazo del tratamiento con bicarbonato de sodio, como hipernatremia, sobrecarga hídrica e hipertensión arterial resistente; la cual se define como persistencia de cifras tensionales elevadas a pesar de cambios en el estilo de vida y de utilización de dosis óptimas de 3 o más fármacos antihipertensivos.

MATERIAL Y METODOS

Diseño de la investigación

Ensayo clínico aleatorizado unicentrico y controlado (prospectivo, comparativo, longitudinal). Se consideró un estudio abierto (open-label) ya que tanto los pacientes como los investigadores saben a quienes se les realiza la intervención.

Se incluyeron 55 pacientes en el estudio, asignándose aleatoriamente por medio de una Tabla de números aleatorios.

Se realizó medición basal de bicarbonato sérico por gasometría venosa. A los pacientes con HCO₃ menor de 22 mmol/L que firmaron consentimiento informado y no presentaron criterios de exclusión se les ingresó al protocolo.

A todos los pacientes se les midió peso, talla, circunferencia abdominal, circunferencia de antebrazo, presión arterial, bioimpedancia eléctrica (masa muscular, grasa corporal) y se tomaron cifras basales de creatinina, BUN, sodio, potasio, calcio, cloro, fosforo, prealbumina. Se interrogó sobre fármacos utilizados, (diuréticos, hipoglucemiantes y antihipertensivos), sintomatología actual, antecedentes patológicos. Se solicitó a los pacientes que lleven bitácora de tensión arterial durante el seguimiento.

Se evaluaron a los pacientes de ambos grupos 4 meses posteriores al inicio del tratamiento nueva gasometría venosa, para determinar nivel de bicarbonato sérico. Se valoró además apego a tratamiento mediante encuesta. Se compararon cifras de presión arterial de la bitácora, con TA basal, y se interrogó sobre cambio en esquema de antihipertensivos, hipoglucemiantes y diuréticos. Se midió nuevamente peso, talla, bioimpedancia eléctrica (%masa muscular, %grasa corporal) y concentraciones séricas de creatinina, BUN, sodio, potasio, calcio, cloro, fosforo, albumina y prealbumina.

En cuanto a las mediciones realizadas por impedancia eléctrica, se incluyeron en el estudio el porcentaje de grasa corporal y de masa magra muscular.

Los dos grupos fueron:

-Grupo Control. 27 pacientes. Tratamiento estándar que incluyen intervenciones dirigidas a los factores de riesgo de progresión de ERC, tales como descontrol glucémico, descontrol hipertensivo, dislipidemia, hiperuricemia, proteinuria, obesidad, tabaquismo.

-Grupo de intervención. 28 pacientes. Tratamiento estándar + Bicarbonato de sodio vía oral 2 gramos por día.

Se analizaron un total de 55 pacientes, 27 de ellos se les asignó grupo control con manejo estándar, el cual incluyó intervenciones dirigidas a los factores de riesgo de progresión de ERC, tales como descontrol glucémico, descontrol hipertensivo, dislipidemia, hiperuricemia, proteinuria, obesidad, tabaquismo. A 28 de ellos se asignaron aleatoriamente a brazo de intervención; además de manejo estándar a este grupo se le administró 2 gramos de Bicarbonato de sodio vía oral al día, dividido en 2 tomas.

A ambos grupos se les tomó gasometrías venosas, se midieron parámetros corporales por impedancia eléctrica y se realizaron estudios de laboratorio al inicio y a los 4 meses posteriores a la aleatorización.

Definición de la muestra

Pacientes de Consulta Externa de Nefrología con ERC estadios 3 y 4 con acidosis metabólica

Criterios de inclusión:

Pacientes de consulta externa de Nefrología

Mayores de 18 años

Enfermedad Renal Crónica estadio 3 y 4 (Tasa de filtración glomerular de 16 a 60 ml/min) de cualquier etiología

Bicarbonato sérico menor de 22 mmol/L

Firma de consentimiento informado

Criterios de no inclusión:

Bicarbonato sérico mayor de 22 mmol/L

Antecedente de falla cardiaca congestiva

Datos de sobrecarga hídrica

Hipertensión arterial resistente*

Uso de bicarbonato sérico en últimos 3 meses

Criterios de exclusión:

Revocación de consentimiento informado

No realización de estudios de laboratorio o antropométricos a los 4 meses

Inicio de terapia de sustitución renal

*Hipertensión arterial resistente será considerada como la persistencia de cifras tensionales elevadas (fuera de metas) a pesar de cambios en el estilo de vida y de utilización de dosis óptimas de 3 o más fármacos antihipertensivos.

Definición de variables

Variables en estudio

Dependientes

Porcentaje de masa muscular, albumina, prealbumina, transferrina, creatinina sérica, urea sérica, tensión arterial, IMC, porcentaje de grasa corporal, HCO₃ sérico

Independientes

Administración de Bicarbonato de sodio

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Atributos	Tipo de variable
DEPENDIENTES				
Porcentaje de masa muscular	La masa magra del cuerpo es en su mayor parte compuesta de órganos internos, músculos, sistema esquelético y sistema nervioso central, y hace referencia a la masa de tejido del cuerpo que no contiene grasa	Medición realizada por impedancia eléctrica. Valores normales: hombre:53% - 59% mujer: 50% - 56%	Porcentaje 1-100%	Cuantitativa Continua
IMC	Relación entre peso y altura	Se calculara en base a peso y talla medidos en consulta. Normal: 18-25	Kg/m ²	Cuantitativa Continua
Creatinina	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados	Valor en sangre se obtendrá de muestras tomadas al inicio del estudio y a los 3 meses	mg/dL	Cuantitativa continua
Urea	Principal producto terminal del metabolismo de proteínas en	Valor en sangre se obtendrá de muestras tomadas al inicio del estudio	mg/dL	Cuantitativa continua

	mamíferos	y a los 3 meses		
Albumina sérica	Proteína más abundante en el cuerpo humano. Es un marcador de nutrición, y también actúa como marcador de inflamación	Muestras al inicio del estudio, y 3 meses posterior. Ambos brazos Normalidad: 3.5-4.8%	g/dL	Cuantitativa Continua
Prealbumina	Marcador nutricional, reactante de fase aguda.	Muestras al inicio del estudio, y 3 meses posterior. Ambos brazos	mg/dL	Cuantitativa Continua
Presión arterial	Medición del efecto de la presión de la sangre eyectada del corazón sobre la pared de los vasos	Se tomara presiones arteriales sistólicas y diastólicas, en cada consulta, y cada semana entre consultas.	Milímetros de mercurio.	Cuantitativa discreta
INDEPENDIENTES				
Bicarbonato sérico	Componente del sistema metabólico, tipo alcalino. Contribuye al sistema buffer	Se obtiene por medición sanguínea arterial o venosa. Se realizara al inicio del estudio, y 3 meses posteriores.	Mmol/L	Cuantitativa continua

Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información

Impedancia bioeléctrica	Se realizara por medio de báscula modelo OMRON BHF-314. Se retiraran metales, y los pacientes deberán de tener por lo menos 4 horas de ayuno. Báscula de medidas porcentaje de grasa corporal, índice de masa corporal (IMC), el músculo esquelético, metabolismo basal, la grasa visceral, la edad y el peso corporal Báscula modelo OMRON BHF-314
Peso	Medición en la consulta externa con bascula OMRON BHF-314:
Talla	Medición en la consulta externa con regla, adecuadamente calibrada.
Gasometría venosa	Gasómetro adecuadamente calibrado.

Recursos disponibles

-Bicarbonato de sodio. 2 capsulas de 1 gramo por día, por 4 meses en el grupo de intervención. Sera financiado por los pacientes. Costo aproximado: 150 pesos al mes

-Medición de impedancia eléctrica, será realizado por Bascula OMRON HBF-514 perteneciente a médicos investigadores

-Estudios de laboratorio serán realizados en Hospital Juárez de México, financiados por los pacientes. Estos estudios son utilizados de forma habitual en pacientes con ERC estadios 3-5 y están recomendados por las guías de tratamiento de Enfermedad Renal Crónica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El número de pacientes se determinó teniendo en cuenta variabilidad de estudios previos. Se asumió alfa 5%, con potencia de 80%, y diferencia entre un grupo y otro de 20%, resultando en una n de 55 pacientes.

Se analizaron resultados basales y 4 meses posteriores al inicio del tratamiento se analizaron las diferencias en variables dependientes entre el grupo de intervención y el grupo control.

Se realizó un análisis por protocolo, el cual es un método de análisis que incluye solamente a un subgrupo de sujetos quienes cumplieron suficientemente con el protocolo.

Análisis estadístico: Se realizó un análisis de los grupos de comparación en sus condiciones basales, siendo estas características demográficas (edad, género), medidas antropométricas (masa corporal) condiciones inherentes a su estado clínico (severidad de enfermedad, control metabólico,) y variables pronósticas relacionadas con la variable resultado primaria. Presentadas como medidas de resumen (medias) y dispersión (desviaciones estándar, rangos) en variables continuas y en porcentajes para las variables categóricas. Las variables cuantitativas se valoraran por t de Student para grupos independientes. Las variables cualitativas se analizaran utilizando χ^2 . Se considerara una P de <0.05 como estadísticamente significativa.

ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Por ser un Estudio Aleatorizado Controlado se considera una intervención de riesgo mayor al mínimo, con bajas posibilidades de efectos adversos en los pacientes. Se firmaron consentimientos informados acorde a las recomendaciones de la Declaración de Helsinki, con la presencia de por lo menos un testigo relacionado al paciente.

Se le explicó al paciente (de forma verbal y por escrito) los riesgos probables de la intervención.

Aspectos de Bioseguridad. La toma de muestra de sangre venosa para medición de HCO_3 tiene un riesgo bajo de complicaciones. Fueron realizadas por médico residente del Servicio de Nefrología. Se eligió gasometría venosa debido a que representa un menor riesgo de complicaciones y menos molestias para el paciente. Se ha demostrado que el nivel de bicarbonato serico venoso y arterial no difiere de forma significativa.

La medición de impedancia eléctrica y perímetro de antebrazo no representa riesgo alguno, al ser estudios no invasivos.

La administración de suplemento de bicarbonato de sodio vía oral ha demostrado ser seguro. Se informó a pacientes sobre síntomas de alarma y se les indico que asistieran a valoración en consulta externa de Nefrología en caso de presentar efectos adversos.

Las tomas de muestra de sangre venosa para estudios de laboratorio al inicio y a los 3 meses son las requeridas de forma habitual según las guías internacionales. Representan riesgo bajo de complicaciones.

CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
<i>Aprobación de comité de ética</i>						
<i>Inicio y aplicación de protocolo</i>						
<i>Recolección de datos</i>						
<i>Análisis e interpretación de resultados</i>						
<i>Estructuración de resultados</i>						

RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestra las características demográficas con edad media de la población estudiada de 53.9 ± 15 años. Se encontró que el 45% del total fueron mujeres, por el 55% de hombres. 46% en el grupo control y 44% en el grupo de intervención.

Sobre las características de la enfermedad. Se encontró una proporción de pacientes diabéticos de 50% en el grupo control, y de 37% en el grupo que fue sometido a la intervención con bicarbonato de sodio vía oral. El diagnóstico de hipertensión arterial se encontró en frecuencia similar en ambos grupos: 75% del grupo control y 87% de los pacientes del grupo de intervención. Se evaluó además uso de diuréticos de forma basal, los cuales fueron utilizados en 88% de 28 pacientes del grupo de intervención y en 75% de los 27 pacientes del grupo control.

El grupo control tuvo una TFG promedio de 27.7 ± 10 ml/min, mientras que el grupo de intervención fue de 25 ± 9.2 ml/min ($p > 0.05$). Los niveles de BUN y electrolitos séricos no variaron de forma significativa entre ambos grupos. (Tabla 1)

Relativo a estado ácido base se encontró en promedio de bicarbonato sérico promedio de 19.8 ± 4.1 mmol/L. Anion gap medido de 11.1 ± 4.06 , en el grupo control y 7.2 ± 4.8 , en el grupo de intervención, siendo estadísticamente no significativo ($p > 0.05$).

En cuanto al estado nutricional encontramos un IMC de 28 ± 4.1 , con porcentaje de grasa corporal en $28.3\% \pm 11.1$, y porcentaje de masa muscular en $29\% \pm 12.1$. Los niveles de albumina son de 3.9 ± 0.3 mg/dL y de prealbumina de 25.7 ± 5.7 mg/dL. Así mismo encontramos niveles de colesterol en promedio de 148 ± 43 mg/dL y triglicéridos en 125 ± 29 mg/dL. Estos marcadores nutricionales fueron similares en ambos grupos analizados ($p > 0.05$).

Tabla 1. Características basales

	TOTAL (n=55)	Grupo Control (n=28)	Grupo Intervención (n=27)
Edad (años)	53.9 ± 15.5	56.9 ± 15.5	50.8 ± 15.4
Hombre/Mujer n(%)	25(45%)/30(55%)	13(46%)/15(54%)	12(44%)/15(56%)
Creatinina (mg/dL)	2.6 ± 0.77	2.4 ± 0.74	2.81 ± 0.81
BUN (mg/dL)	48.4 ± 15.2	46.5 ± 16	50.2 ± 14.2
TFG (ml/min)	26.4 ± 9.6	27.7 ± 10.3	25 ± 9.2
TA sistólica (mm/Hg)	134.3 ± 15.1	132 ± 17.1	136.5 ± 13.5
Ta diastólica (mm/Hg)	79 ± 10.1	76 ± 10.2)	82 ± 10.1
Peso (kg)	73.5 ± 13.1	69.8 ± 12.3	77.1 ± 14.1
Estatura (metros)	1.6 ± 0.09	1.59 ± 0.09	1.61 ± 0.1
IMC	28.4 ± 4.1	27.5 ± 4.2	29.2 ± 3.9
% Grasa corporal	28.3 ± 11.1	30.5 ± 12.1	26.1 ± 10
% Masa muscular	29.6 ± 12.1	27.6 ± 13.1	31.6 ± 11.2
DM2 n(%)	24 (43%)	14 (50%)	10 (37%)
HAS n(%)	45 (81%)	21 (75%)	24 (88%)
Uso de diurético(%)	21 (38%)	7 (25%)	14 (51%)
pH	7.3 ± 0.05	7.3 ± 0.05	7.31 ± 0.06
HCO ₃ (mmol/L)	19.8 ± -4.1	19.58 ± 4.5	20 ± 3.48
Anión Gap	9.2 ± 4.5	11.1 ± 4.06	7.2 ± 4.8
Sodio (mEq/L)	139.4 ± 3	139 ± 2.88	139.7 ± 3.1
Potasio (mEq/L)	4.4 ± 0.59	4.5 ± 0.6	4.2 ± 0.58
Cloro (mEq/L)	105.9 ± 8.8	105.5 ± 9.1	106.2 ± 8.7
Calcio (mg/dL)	8.5 ± 0.76	8.79 ± 0.75	8.19 ± 0.81
Fosforo (mg/dL)	4.9 ± 0.5	5.5 ± 0.4	4.3 ± 0.6
Albumina (g/dL)	3.9 ± 0.3	3.82 ± 0.32	3.95 ± 0.27
Prealbumina (mg/dL)	25.7 ± 5.72	25.6 ± 6	25.8 ± 5.36
Colesterol Total (mg/dL)	148.5 ± 43	157 ± 31.9	140 ± 57.4
Triglicéridos (mg/dL)	125.5 ± 29	111 ± 25.7	140 ± 33.1

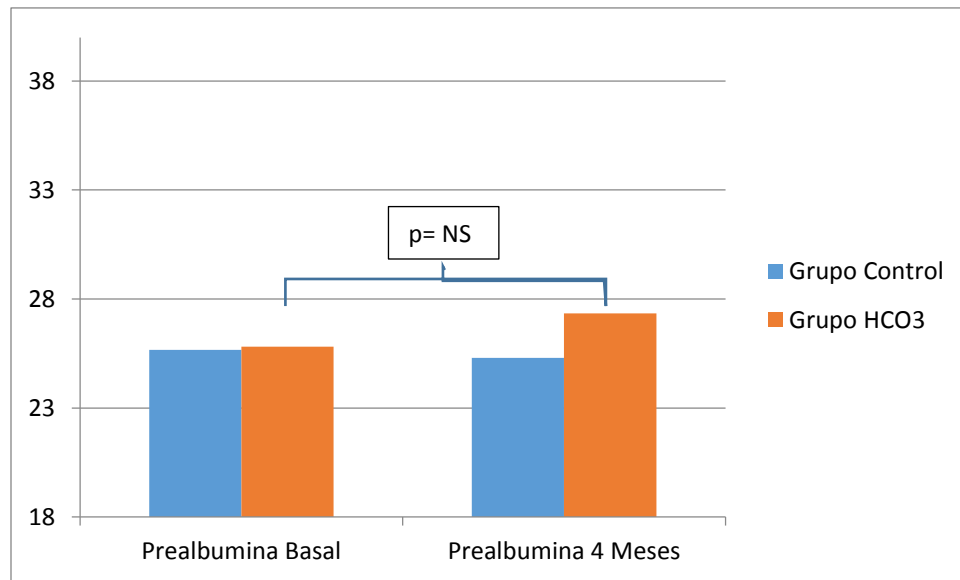


Figura 1. No encontramos diferencia significativa entre los niveles de prealbumina al inicio y a los 4 meses en ambos grupos.

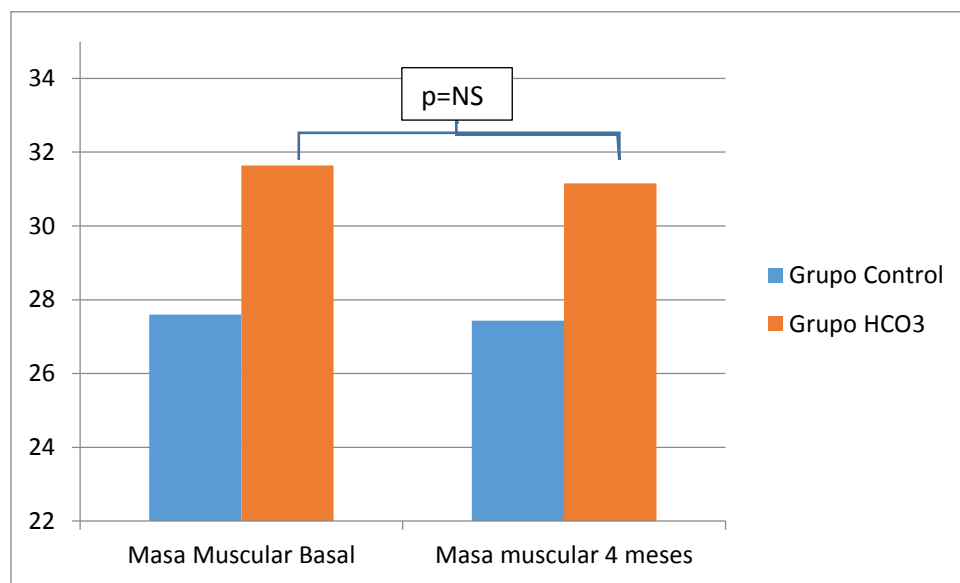


Figura 2. La composición corporal de los pacientes estudiados no se modificó de forma importante en el seguimiento. Los grupos de control y de intervención se mantuvieron con mediciones similares de masa muscular.

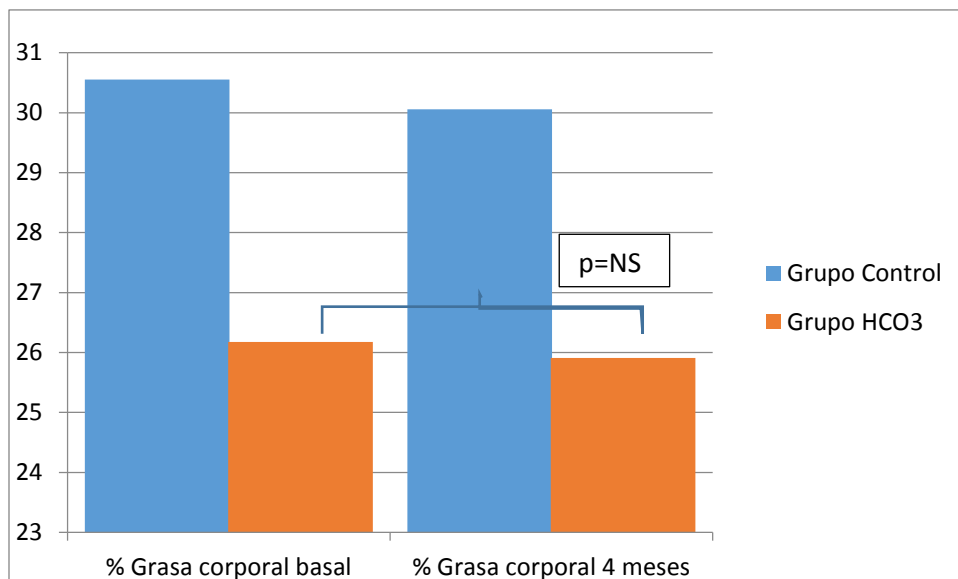


Figura 3. El porcentaje de grasa corporal permaneció sin cambios tanto en el grupo control como en el grupo de intervención.

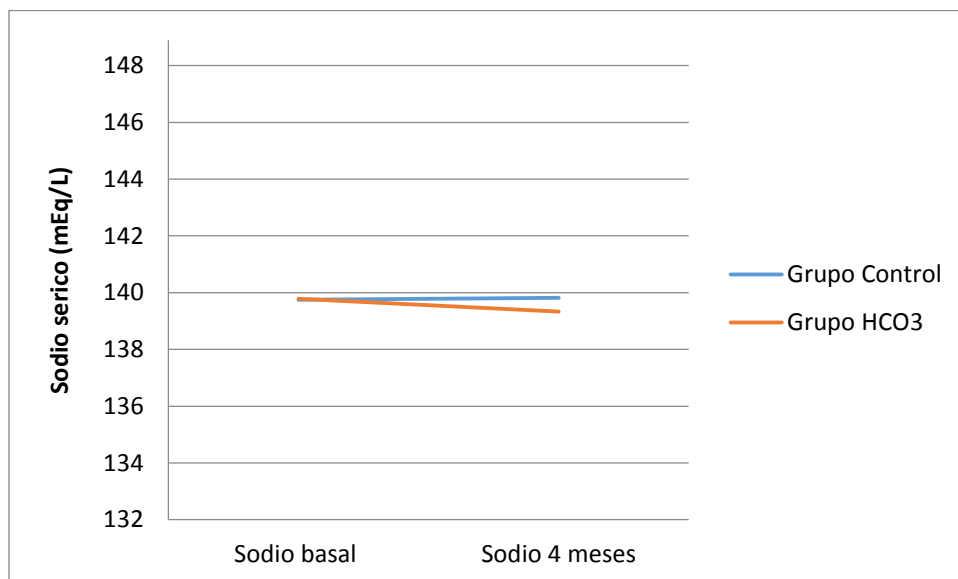


Figura. No se encontraron diferencias significativas en los niveles séricos de sodio entre el grupo control y el grupo tratado con bicarbonato de sodio vía oral. Ambos se mantuvieron con mediciones de sodio sérico muy similares a las basales.

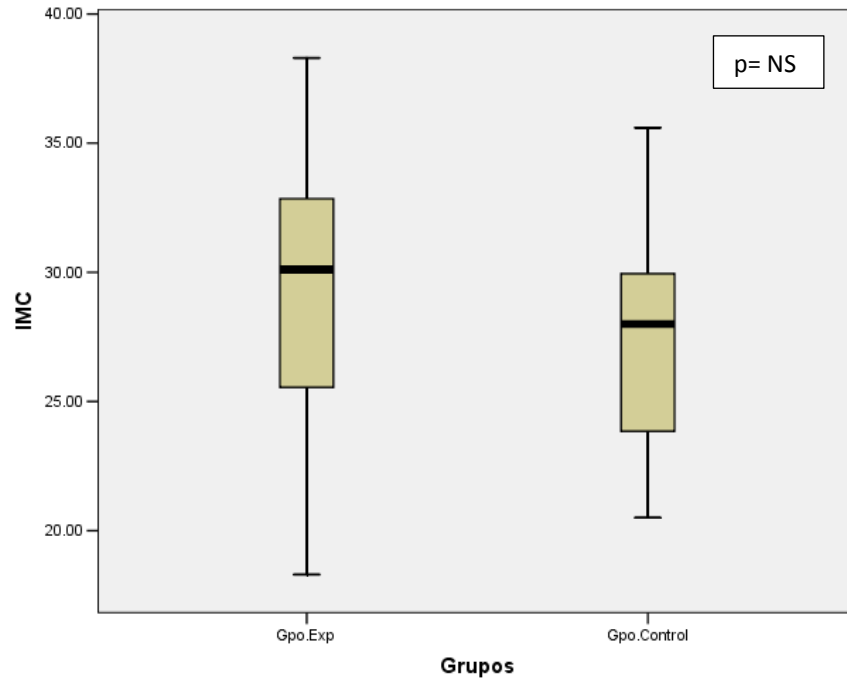


Figura. Se evaluó el IMC de los pacientes en el grupo de intervención comparados con el grupo control. No se encontró diferencia significativa. p=NS

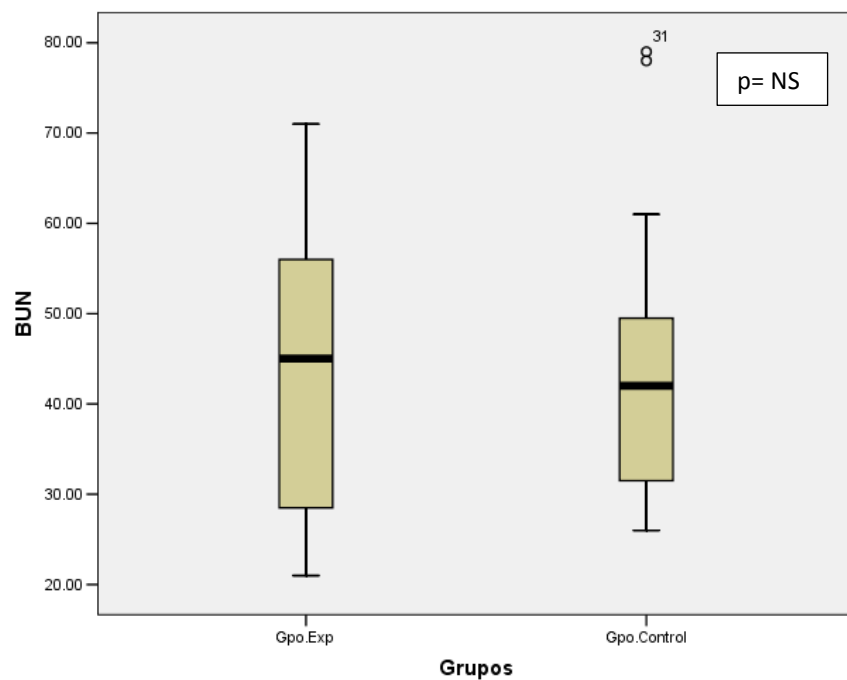


Figura. Se evaluó el BUN en el grupo control y el grupo experimental (intervención con HCO₃ vía oral) no encontrándose diferencia entre ambos. p=NS

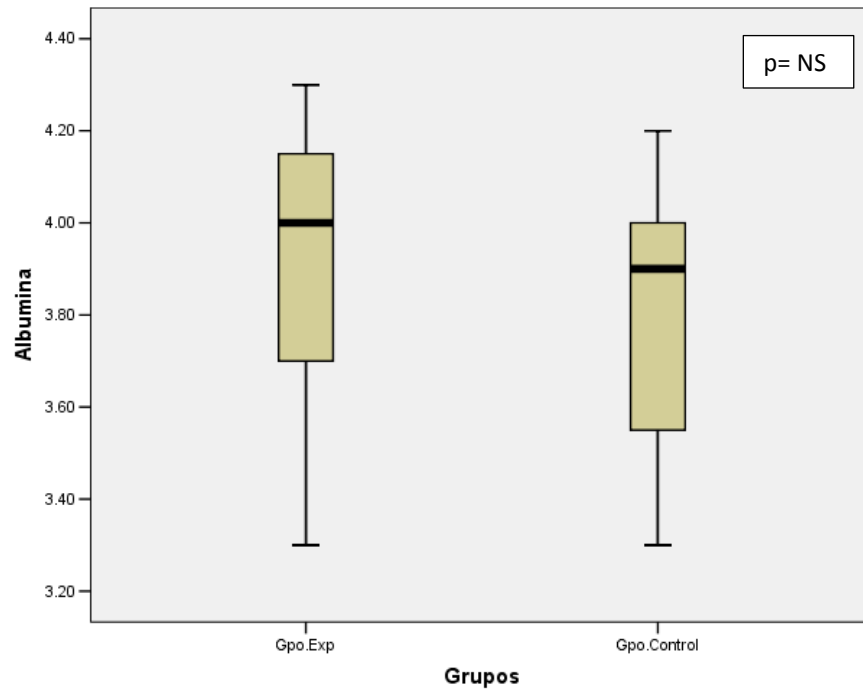


Figura. Las cifras de albumina medidas en ambos grupos, posterior a la intervención no mostraron diferencia significativa. p=NS

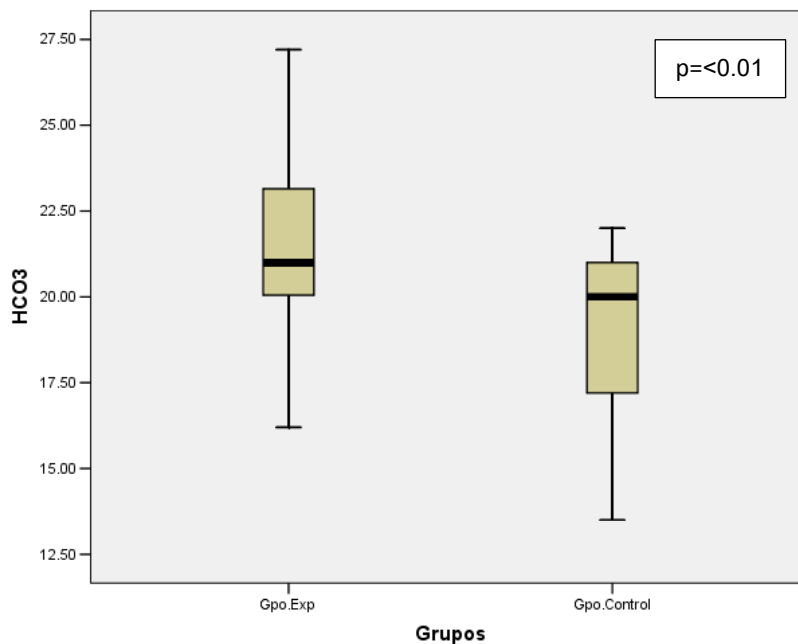


Figura. En la evaluación de niveles de HCO₃ medidos en sangre venosa, se encontró, como era de esperarse, incremento de niveles de bicarbonato sérico en el grupo de intervención, en comparación con el grupo control. Siendo esta diferencia estadísticamente significativa. p<0.001

DISCUSIÓN

La acidosis metabólica es una complicación común de la Enfermedad Renal Crónica avanzada, presentándose en el 19-60% de los pacientes con tasa de filtración glomerular menor de 30 ml/min/1.73m².^{6,8,9} Además el tratamiento con agentes alcalinos se ha relacionado con disminución de cifras en niveles de urea⁵³, y creatinina sérica⁵¹ En cuanto a parámetros nutricionales el estudio de Wu LY; et. al. en el cual se evaluó 134 pacientes con ERC estadio 4, se encontró que los pacientes a los cuales se les incremento el bicarbonato en suero a valores ≥ 24 mmol/L mediante terapia alcalina, presentaron mejoría en la ingesta energética, circunferencia bicipital, albumina sérica.¹⁰

Nuestro estudio permitió analizar varios factores. En primera instancia pudimos conocer el estado nutricional y acido base los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) estadio 3 y 4 que tratamos en consulta externa del Hospital Juárez de México. De los cuales encontramos que el 45% de los pacientes son mujeres, la edad promedio son 53 ± 15 años, y presentan una Tasa de filtración glomerular (TFG) calculada de 26 ± 9.6 ml/min en promedio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la creatinina sérica, TFG calculada ni estadio de la ERC entre los dos grupos aleatorizados de pacientes.

Los marcadores nutricionales tales como IMC, porcentajes de grasa corporal y de masa muscular, niveles séricos de albumina y prealbumina fueron similares en ambos grupos analizados. En cuanto al estado acido base, el pH y los niveles de bicarbonato sérico mostraron alteraciones en comparación con población general, encontrándose acidosis metabólica con acidemia en la mayoría de los pacientes. El pH promedio fue de 7.30 ± 0.05 y el bicarbonato sérico promedio fue de 19.8 mmol/L ± 4.1 . Esto es compatible con los estudios de Chen W; et al. y Bowling CB et. al. en los cuales la acidosis metabólica es un hallazgo predominante en estadios avanzados de la ERC.^{6,8}

Se observaron diferencias entre los grupos control y de intervención, principalmente en el uso de diuréticos, el cual fue mayor en el grupo intervención (51%) que en el grupo control (25%).

El objetivo del estudio fue evaluar efectos benéficos y adversos del tratamiento de la acidosis metabólica crónica en un corto plazo, por lo que se dio seguimiento a los 4 meses. En general se encontraron pocas diferencias entre los pacientes que recibieron tratamiento con 2 gramos de bicarbonato de sodio vía oral por día, y el grupo con manejo estándar. Esto puede deberse al corto tiempo del seguimiento, el cual puede dificultar la cuantificación de efectos positivos en el estado del paciente y también de posibles complicaciones relacionadas con dicho tratamiento. Los resultados fueron similares a estudios previos en los cuales no se modificaron parámetros nutricionales ^{46,48}

Los objetivos primarios del estudio fueron evaluar beneficios en función renal y en estado nutricional del tratamiento de la acidosis metabólica crónica. La comparación entre el grupo al que se le realizó la intervención con el grupo control, mostro que no hubo mejoría significativa en la creatinina sérica ni en la TFG calculada. Esto concuerda con estudios en los que se evaluó esta misma variable por un periodo más prologado de seguimiento y tampoco se encontraron efectos benéficos en reducción de la progresión de la ERC. ⁴⁸ Cabe mencionar que se encontró una ligera disminución de urea sérica en el grupo tratado con bicarbonato de sodio, mientras que el grupo control la tendencia fue ligeramente hacia el aumento. Sin embargo en el análisis realizado entre ambos grupos se encontró una p estadísticamente no significativa.

El estado nutricional tampoco se modificó de forma significativa. Los niveles de albumina y prealbumina se mantuvieron sin modificación tanto en el grupo control como en el grupo de intervención. Consideramos que el corto tiempo de seguimiento y el buen estado nutricional basal favorecieron a que no se encontraran cambios en este aspecto. Los

niveles de albumina y prealbumina al inicio de nuestro estudio fueron similares a los encontrados en estudios realizados sobre este tema.¹²

En los estudios de Adeva-Andani MM, et al. y Halperin ML, et al sobre suplementación con bicarbonato de sodio para tratamiento de la acidosis metabólica se hace énfasis en el edema como posible evento adverso de dicho tratamiento.^{6,27,29} En nuestro estudio el grupo de intervención presento al inicio del estudio mayor número de participantes con tratamiento diurético, sin embargo esta proporción no se incrementó de forma secundaria al tratamiento con NaHCO₃ vía oral.

Otros efectos adversos que se evaluaron fueron el descontrol hipertensivo, y algunas alteraciones hidroelectrolíticas tales como: hipernatremia, hipokalemia y retención hidrosalina. No se encontraron diferencias en las cifras tensionales evaluadas durante la consulta, el estado de edema a la exploración clínica (la cual fue descrita de forma subjetiva por un evaluador único), las cifras de electrolitos séricos, y el uso de medicamentos antihipertensivos y diuréticos. Estos hallazgos fueron compatibles con los estudios de Simon et al y Dobre et al^{29, 46} en considerar el tratamiento con Bicarbonato de sodio vía oral como una intervención segura para el paciente. Se encontraron diferencias significativas, como era de esperarse, en el nivel de bicarbonato de sodio sérico. Siendo mayor en el grupo de intervención, que en el grupo control.

Las fortalezas del estudio son el diseño aleatorizado, lo cual permitió comparar a los 2 grupos en cuanto a función renal basal, edad, comorbilidades y laboratorios iniciales.

Las debilidades del estudio son principalmente el corto tiempo de intervención, y el que no se le haya proporcionado el medicamento (NaHCO₃ vía oral) a los pacientes, lo cual pudo haber favorecido poco apego al tratamiento.

CONCLUSIONES

Al término de este estudio se puede concluir que:

1. No se encontró diferencias estadísticamente significativa en parámetros nutricionales (composición corporal, albumina y prealbumina), ni en función renal (TFG y creatinina sérica) asociada al uso de bicarbonato de sodio vía oral como tratamiento de la acidosis metabólica secundaria a ERC, a corto plazo (4 meses).
2. El tratamiento con NaHCO_3 no se asoció a incremento de edema, cifras de tensión arterial, niveles de sodio sérico, o cambio en dosis de fármacos antihipertensivos y diuréticos, a corto plazo.

Se requieren realizar estudios con mayor tiempo de intervención y mayor número de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goraya et al. A Comparison of Treating Metabolic Acidosis in CKD Stage 4 Hypertensive Kidney Disease with Fruits and Vegetables or Sodium Bicarbonate. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8: 371–381
2. Dobre M, Rahman M, Hostetter TH. Current Status of Bicarbonate in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 515–523
3. Abramowitz MK et al. Effects of Oral Sodium Bicarbonate in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 714–720
4. Byham-Gray LD, Burrowes JD, GM Chertow. *Nutrition in Kidney Disease*. Second Edition. New York 2008
5. Navaneethan SD. Serum Bicarbonate and Mortality in Stage 3 and Stage 4 Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2395–2402
6. Chen W, Abramowitz MK. Treatment of Metabolic Acidosis in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(2):311-317
7. Ikizler TA. A Patient with CKD and Poor Nutritional Status. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 2174–2182
8. Bowling CB. Age-Specific Associations of Reduced Estimated Glomerular Filtration Rate with Concurrent Chronic Kidney Disease Complications. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2822–2828
9. M. Dobre, W. Yang, J. Chen et al., “Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study,”*American Journal of Kidney Diseases* 2013;62(4):670–678
10. Wu DY, Shinaberger CS, et al. Association between Serum Bicarbonate and Death in Hemodialysis Patients: Is It Better to Be Acidotic or Alkalotic?. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 70–78
11. Yenchek R, et al. Association of Serum Bicarbonate with Incident Functional Limitation in Older Adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 2111–2116
12. Szeto CC, Wong TY, Chow KM, Leung CB, Li PK. Oral sodium bicarbonate for the treatment of metabolic acidosis in peritoneal dialysis patients: a randomized placebocontrol trial. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003;14(8):2119–26
13. Roderick PJ, Willis NS, Blakeley S, Jones C, Tomson C. Correction of chronic metabolic acidosis for chronic kidney disease patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 1:1890
14. SH Kang, et al. Association of Visceral Fat Area with Chronic Kidney Disease and Metabolic Syndrome Risk in the General Population: Analysis Using Multi-Frequency Bioimpedance. *Kidney Blood Press Res* 2015;40:223-230

15. Scialla J, et al. Estimated Net Endogenous Acid Production and Serum Bicarbonate in African Americans with Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1526–1532
16. Lecker SH. Given the Science on Malnutrition, How Does the Clinician Respond? Practical Lessons for and Application to the Dialysis Patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 64–70
17. Garibotto G, et al. Kidney Protein Dynamics and Ammoniogenesis in Humans with Chronic Metabolic Acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1606–1615
18. US Renal Data System, *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2013
19. Baley JL. Metabolic acidosis: An unrecognized cause of morbidity in the patient with chronic kidney disease. *Kidney International* 2005; 68(96): S15–S23
20. Kovesdy CP. Metabolic acidosis and kidney disease: does bicarbonate therapy slow the progression of CKD?. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3056–3062
21. Chen W & Abramowitz MK. Metabolic acidosis and the progression of chronic kidney disease. *BMC Nephrology* 2014; 15:55
22. Kraut, J. A. & Madias, N. E. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 274–285
23. Eustace JA, et al. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney International* 2004; 65: 1031–1040
24. Kopple et al. Risks of chronic metabolic acidosis in CKD patients. *Kidney International* 2005, 67(95): S21–S27
25. National Kidney Foundation. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease*. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: S1–S266
26. J.M. López-Gómez. Evolution and applications of bioimpedance in managing chronic kidney disease. *Nefrologia* 2011;31(6):630-4
27. Adeva-Andany MM. Sodium Bicarbonate Therapy in Patients with Metabolic Acidosis. *Scientific World Journal*. Vol. 2014, Article ID 627673
28. Halperin ML & Kamel KS. Some Observations on the Clinical Approach to Metabolic Acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 894–897
29. Simon EE & Hamm LL. The Role of Bicarbonate in CKD: Evidence Bulks Up. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8: 703–705
30. Yaqoob MM. Treatment of Acidosis in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 342–343
31. Kraut J. A. & Madias N. E. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8, 589–601
32. Lima-Rodrigues NC, et al. Bioelectrical Impedance Analysis and Skinfold Thickness Sum in Assessing Body Fat Mass of Renal Dialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition* 2012;22(4): 409-415

33. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, et al. The mortality risk of overhydration in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24 (5):1574-1579
34. Tentori F, Karaboyas A, Robinson BM, Morgenstern H, Zhang J, Sen A, Ikizler TA, Rayner H, Fissell RB, Vanholder R, Tomo T, Port FK: Association of Dialysate Bicarbonate Concentration With Mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2013 [published online ahead of print].
35. Alpern RJ, Sakhaee K: The clinical spectrum of chronic metabolic acidosis: Homeostatic mechanisms produce significant morbidity. *Am J Kidney Dis*. 1997; 29: 291–302
36. Macdonald JH, et al. Bioelectrical impedance can be used to predict muscle mass and hence improve estimation of glomerular filtration rate in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21: 3481–3487
37. Tsai YC et al. Association of Fluid Overload With Kidney Disease Progression in Advanced CKD: A Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2013; 63(1):68-75
38. Belizzi V, et al. Early Changes in Bioelectrical Estimates of Body Composition in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1481–1487
39. Barreto-Silva MI, et al. Agreement Between Anthropometry and Bioelectrical Impedance for Measuring Body Fat in Nonobese and Obese Nondialyzed Chronic Kidney Disease Patients. *Journal of Renal Nutrition* 2008;18(4): 355–362
40. Hung SC, et al. Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney International* 2014; 85: 703–709
41. Wilson FP, et al. Urinary Creatinine Excretion, Bioelectrical Impedance Analysis, and Clinical Outcomes in Patients with CKD: The CRIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: On Press
42. Levey AS, Stevens LA, Coresh J, Nahas ME, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011; 80(1):17-28
43. Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico, y tratamiento de los Estadios 1-5 de la Enfermedad Renal Crónica. 1ª Edición. Abril 2012. México DF
44. JW Jeong, et al. Effect of Bicarbonate Supplementation on Renal Function and Nutritional Indices in Predialysis Advanced Chronic Kidney Disease. *Electrolyte Blood*. 2014: Press 12:80-87
45. De Brito I, O'Lone E, et al. Acidosis: progression of chronic kidney disease and quality of life. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30:873–87
46. Dobre et al. Serum Bicarbonate and Cardiovascular and Renal Outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2013; 62(4):670-678
47. Di Iorio et al. A prospective, multicenter, randomized, controlled study: the Correction of Metabolic Acidosis with Use of Bicarbonate in Chronic Renal Insufficiency (UBI) Study. *JNEPHROL*. 2012; 25(03):437-440
48. Gaggl et al. Effect of oral sodium bicarbonate supplementation on progression of chronic kidney disease in patients with chronic metabolic acidosis: study protocol for a randomized controlled trial (SoBic-Study). *Trials* 2013, 14:196

49. JW Jeong, et al. Effect of Bicarbonate Supplementation on Renal Function and Nutritional Indices in Predialysis Advanced Chronic Kidney Disease. *Electrolyte Blood Press.* 2014; 12:80-87
50. Scialla et al. Plant Protein Intake Is Associated with Fibroblast Growth Factor 23 and Serum Bicarbonate in Patients with CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *J Ren Nutr .* 2012; 22(4): 379–388
51. Susantitaphong P, Sewaralthahab K, EM Balk, BL Jaber, NE Madias. Short- and Long-Term Effects of Alkali Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Am J Nephrol* 2012;35:540–547
52. Lazcano-Ponce E y col. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Pública de México.* 2004;46 (6)
53. Mathur RP, Dash SC, Gupta N, Prakash S, Saxena S, Bhowmik D. Effects of Correction of Metabolic Acidosis on Blood Urea and Bone Metabolism in Patients with Mild to Moderate Chronic Kidney Disease: A Prospective Randomized Single Blind Controlled Trial. *Renal Failure.* 2016; 28 (1)
54. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1984; 85: 1001-1005

ANEXOS

ANEXO1

**HOJA BASAL
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

“Efectos nutricionales y renales del tratamiento de la acidosis metabólica crónica en pacientes con Enfermedad Renal Crónica estadios 3 y 4”

Fecha: _____

Nombre: _____

Expediente: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Antecedentes patológicos:

DM2 HAS Cardiopatía Isquémica ICC Otros :

Gasometría venosa:

HCO3	pH	PCO2	PO2	AG	Ca+ Ion	K+	Na	Glucosa	Lactato

Exploración física:

Presión arterial: _____ / _____ mm/Hg Peso: _____ kg Talla: _____ m

Perímetro abdominal: _____ cm Circunferencia de antebrazo: _____ cm

Estado de Hidratación: _____ CsPS: _____

RsCs: _____ Edema de extremidades: _____

Impedancia eléctrica:

Porcentaje de masa muscular magra _____ % Porcentaje de masa grasa _____ %

Metabolismo basal estimado: _____ kcal/día IMC _____

GRUPO INTERVENCION

GRUPO CONTROL

ANEXO 2

**HOJA DE SEGUIMIENTO
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

“Efectos nutricionales y renales del tratamiento de la acidosis metabólica crónica en pacientes con Enfermedad Renal Crónica estadios 3 y 4”

Fecha: _____

Nombre: _____
 Expediente: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Antecedentes patológicos:

DM2 HAS Cardiopatía Isquémica ICC Otros :

Gasometría venosa:

HCO3	pH	PCO2	PO2	AG	Ca+ Ion	K+	Na	Glucosa	Lactato

Exploración física:

Presión arterial: _____ / _____ mm/Hg Peso: _____ kg Talla: _____ m

Perímetro abdominal: _____ cm Circunferencia de antebrazo: _____ cm

Estado de Hidratación: _____ CsPS: _____

RsCs: _____ Edema de extremidades: _____

Impedancia eléctrica:

Porcentaje de masa muscular magra _____ % Porcentaje de masa grasa _____ %

Metabolismo basal estimado: _____ kcal/día IMC _____

GRUPO INTERVENCION
Apego a tratamiento

GRUPO CONTROL

ANEXO 3

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo:

Efectos nutricionales del tratamiento de la acidosis metabólica crónica en pacientes con Enfermedad Renal Crónica estadios 3 y 4

Investigador principal: Dr. Fernando Arturo Reyes Marín

Teléfono: 57477560

Dirección: Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5160. Col. Magdalena de las Salinas. Del. Gustavo A. Madero. Ciudad de México. CP 07760

Sede y servicio donde se realizará el estudio: Servicio de Nefrología. Hospital Juárez de México

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

.....

La Enfermedad Renal Crónica es una enfermedad que se encuentra en aumento en nuestro país. El manejo de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) es el control adecuado de las enfermedades asociadas, detección temprana de enfermedades crónico-degenerativas (Diabetes, Hipertensión arterial, obesidad), y control de factores agravantes para disminuir el empeoramiento de la función renal y/o la mortalidad asociada. Uno de estos factores agravantes es la acidosis metabólica, la cual se refiere a un nivel elevado de acidez en la sangre. El tratamiento de la acidosis metabólica crónica es una de las intervenciones recomendadas en el manejo de la ERC. Sin embargo existen pocos estudios que evalúen los beneficios de este tratamiento en pacientes sin requerimiento de alguna modalidad de diálisis

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos investigar los beneficios del tratamiento de la acidosis metabólica en cuanto al estado de nutrición y la función renal.

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que no existieron efectos adversos en pacientes que recibieron este tratamiento. Los beneficios de la intervención no

han quedado del todo establecidos en esta población de pacientes. Sin embargo la mayoría de estudios recientes refieren haber encontrado retraso en el empeoramiento de la Enfermedad Renal, y retraso en el inicio de los diferentes tipos de diálisis..

Con este estudio conocerá de manera clara el efecto del tratamiento con Bicarbonato de sodio vía oral, en la nutrición, la composición corporal y la función renal de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica estadio 3 y 4.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido, y que de forma más temprana se implemente métodos de detección de acidosis metabólica, y se inicie el tratamiento específico.

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, se medirá composición corporal por medio de impedancia eléctrica, un método no invasivo, que no representa peligro alguno para la salud, y se tomara muestra de sangre venosa para gasometría y determinar así el nivel de bicarbonato sérico. La mitad de los pacientes que presenten niveles anormales de acidez en la sangre se les iniciara un medicamento llamado bicarbonato de sodio, estos pacientes deberán tomar una capsula 2 veces al día por 3 meses, sin suspensión. La segunda parte del estudio consistirá en una nueva medición de las medidas mencionadas, así como de los estudios de laboratorio solicitados en consulta externa.

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera implica toma de muestra de sangre venosa, y medición de composición corporal por impedancia eléctrica.

Posterior a la toma de sangre se puede presentar dolor o se puede llegar a formar una equimosis o morete. Siendo complicaciones no graves y poco frecuentes. La impedancia eléctrica no tiene ningún efecto adverso, es un método no invasivo, que no representa peligro alguno para la salud.

De forma aleatoria se decidirá que pacientes recibirán tratamiento con bicarbonato de sodio vía oral y que pacientes continuaran manejo estándar, que incluyen control de presión arterial, DM2, dislipidemia, sobrecarga hídrica, hiperuricemia, etc.

La segunda parte del estudio consistirá en una nueva medición de los parámetros mencionados, así como de los estudios de laboratorio solicitados en consulta externa.

Puede haber efectos secundarios por el uso del bicarbonato de sodio oral, estos incluyen descontrol de la presión arterial, sobrecarga hídrica (hinchazón de piernas), y niveles bajos de potasio. Se vigilaran estas complicaciones por medio de estudios de laboratorio y de bitácora ambulatoria de presión arterial. Estos efectos adversos no son frecuentes en el tratamiento con bicarbonato de sodio. No se han reportado muertes secundarias a este medicamento.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, se valorara en el servicio de Urgencias de este hospital. Los médicos de Urgencias solicitaran valoración por los médicos residentes de Nefrología en caso de considerarlo necesario. El servicio de Nefrología cuenta con personal disponible de forma permanente. En caso de que los síntomas no requieran valoración urgente, puede asistir al consultorio 48 del Hospital Juárez de México, de 8 am a 2 pm de Lunes a Viernes para valoración de posibles efectos adversos del tratamiento.

6. ACLARACIONES

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio, además de los estudios de laboratorio de rutina como paciente con Enfermedad Renal Crónica y el costo de los medicamentos indicados para sus enfermedades de base. La realización de la impedancia eléctrica no tiene un costo extra.

No recibirá pago por su participación.

No recibirá indemnización en caso de presentar complicaciones asociadas con el tratamiento.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez, Director de Investigación o la Dr. José María Tovar Rodríguez presidente del Comité de Ética en Investigación. En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

****Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

****Testigo 1 Fecha (parentesco)**

****Testigo 2 Fecha (parentesco)**

****Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador Fecha

ANEXO 4

CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**Título del protocolo:**

Investigador principal: _____

Sede donde se realizará el estudio: _____

Nombre del participante: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo Fecha

Testigo Fecha

c.c.p El paciente.

(Se deberá elaborar por duplicado quedando una copia en poder del paciente)