Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. de Pediatría, XXVI, 411, 1985

Estudio del equilibrio ácido-base: fracción R, en tomadores de anticomiciales

J. DE MANUELES, J. I. GARCÍA BURRIEL; L. MAROTO; J. PRIETO y V. SALAZAR

RESUMEN: Se ha estudiado el equilibrio ácido-base y fracción R en 32 niños tomadores de anticonvulsivantes y 25 niños controles, comparándolos entre sí. Observando que existían diferencias significativas en las cifras de cloremia ($p<0,05$), bicarbonatemia ($p<0,001$) y umbral renal para el bicarbonato ($p<0,0001$). No encontrando diferencias en la fracción R, ni en los demás parámetros estudiados. Se analiza la acidosis metabólica observada. PALABRAS CLAVE: ANTICONVULSIVANTES. EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE. ANIÓN GAP. ACIDOSIS RENAL.

STUDY OF ACID-BASE BALANCE: ANION GAP IN ANTICONVULSIVANTS TAKEN CHILDREN (SUMMARY): The acid-base balance and anion gap were studied by comparing 32 children treated with anticonvulsants and 25 controls. It was observed that significant differences existed in cloremia ($p<0,05$), bicarbonatemia ($p<0,001$), and in the renal threshold of bicarbonate ($p<0,0001$). No differences were found in the anion gap, nor in the other parameters studied. The observed metabolic acidosis is being analized. KEY WORDS: ANTICONVULSANTS. ACID-BASE BALANCE. ANION GAP. RENAL ACIDOSIS.

INTRODUCCIÓN

Los efectos deletéreos asociados a la utilización de anticomiciales (hidantoína y fenobarbital) descritos en niños epilépticos afectan a múltiples funciones orgánicas, pudiendo existir trastornos metabólicos y electrolíticos importantes (1), complicaciones isquémicas e hipóxicas (2, 3) y alteraciones en el metabolismo de los principios inmediatos (4, 5, 6).

Departamento de Pediatría (V. Salazar). Hospital Clínico Universitario de Salamanca. 37007 Salamanca.

Son numerosas las comunicaciones en torno a los efectos que estas drogas ejercen sobre el metabolismo calcio-fosfórico. Se han descrito: elevación de fosfatasas alcalinas (5, 7), hipocalcemia (5, 7, 8, 9), hipofosforemia (10), e hiperfosfaturia como resultado de un posible hiperparatiroidismo secundario.

En relación con los hidratos de carbono, se ha observado una disminución de la tolerancia a la glucosa directamente proporcional a la dosis y, asimismo, una disminución de la secreción de insulina directamente proporcional con la dosis de anticomiciales, aunque no parece ser resultado de una acción sobre el metabolismo de la misma (5).

En estudios realizados «in vitro», se ha observado una modificación de los flujos de los diferentes cationes dependientes de una acción enzimática de la difenilhidantoína. La acción de dicha droga sobre el equilibrio electrolítico a un lado y a otro lado de la menbrana celular, y su verosímil actuación sobre los mecanismos de transporte de calcio, permiten vislumbrar un mecanismo enzimático en el sentido del observado «in vitro» (5). Igualmente se conoce la existencia de una disminución en la capacidad de acidificación de la orina, que según apuntan ciertas experiencias (11), sería consecuencia del trastorno en el manejo del bicarbonato por el túbulo renal proximal consecutivo a la ingesta de hidantoína y fenobarbital, aunque no se puede asegurar el mecanismo íntimo.

Hay que significar por otro lado, la importancia del llamado «Vacío aniónico», «Anión gap» o «Fracción R». En toda valoración de los trastornos ácido-básicos se debe incluir dicha «Fracción R», ya que puede ser calculada de forma sencilla y es de gran utilidad para el diagnóstico de múltiples trastornos metabólicos (12-16). Oh y Carroll (15) definen claramente la «Fracción R» como la diferencia de concentraciones entre los aniones «no medibles» y los cationes «no medibles», lo cual puede ser calculado a partir del conocimiento de los valores de los electrolitos «medibles» (Na^+, K^+, Cl^-, CO_3H^-). Se fundamenta en el principio de electroneutralidad que rige el comportamiento de los fluidos extracelulares, según el cual, la suma de cationes es igual a la suma de aniones, incluidas las estimaciones de la carga negativa neta de las proteínas circulantes (12, 13).

TOTAL ANIONES SERICOS = TOTAL DE CATIONES SERICOS
A. MEDIBLES + A. NO MEDIBLES = C. MEDIBLES + C. NO MEDIBLES
FRACCION R = A. NO MEDIBLES — C. NO MEDIBLES (13, 17)
FRACCION R = C. MEDIBLES — A. MEDIBLES (12-16)

De este modo, la «Fracción R» puede ser calculada a partir de la diferencia entre las concentraciones de Na^+ y K^+ por un lado, y las concentraciones de Cl^- y CO_3H^- por otro lado. La concentración de K^+, en la práctica al no variar cuantitativamente mucho se excluye de la fórmula

$$\text{Fracción R} = Na^+ - (Cl^- + CO_3H^-)$$

Hipótesis

El motivo de este trabajo es comprobar la existencia de modificaciones en la «Fracción R» en niños tratados con anticomiciales, como resultado de los efectos deletéreos anteriormente citados, y si ésta podría ser un patrón más a tener en cuenta en niños epilépticos.

Material y métodos

Se han estudiado treinta y un niños, trece hembras y dieciocho varones, con edades comprendidas entre el año y medio y los catorce años, tomadores de anticomiciales entre los dos y noventa y seis meses. Como controles, se han empleado veinticinco niños, dieciséis varones y nueve hembras, con edades comprendidas entre los tres y los catorce años. Tanto en controles como en pacientes, se han estudiado los siguientes parámetros: ionograma sérico (sodemia, potasemia, cloremia, bicarbonatemia, fosfatemia, calcemia iónica), equilibrio ácido-base (pH, PCO_2), proteínas totales y el umbral renal para el bicarbonato.

Los métodos seguidos para establecer las cifras de calcio iónico circulante, se realizó mediante el nomograma de Mc Lean-Hasting. No se ha corregido la calcemia en relación con el pH sanguíneo debido, a que la variación sería despreciable. Es bien conocido que los cambios de pH modificaron la tasa de calcio iónico, así: una alcalosis puede provocar una hipocalcemia, ya que el incremento de pH aumenta la unión del calcio a las proteínas plasmáticas, debido probablemente a una competencia entre el calcio y los hidrogeniones por las valencias negativas de las proteínas. No obstante se sabe por Moore (18) que el incremento de una décima del pH desde valores de 6,8 a 7,8 solamente hace decrecer el calcio iónico 0,04 mM/l., por lo que en nuestros casos, con mínimos cambios de pH sanguíneo, la corrección no iba a modificar de forma sustancial la calcemia.

El fósforo sérico, basado en el método de Fiske y Subbarow (19) fue medido por espectrofotometría a una longitud de onda de 680 nm., con una incubación previa de veintiún minutos a 37 °C, por la coloración del ácido ascórbico, usando un «Coulter Chemistry» de veintiún parámetros. El estudio del equilibrio ácido-base se realizó con un equipo Microastrup Radiometer Copenhagen, tipo AME ic-22 y utilizando el nomograma de Siggaard-Andersen. La capacidad de reabsorción de bicarbonato se efectuó por los métodos específicos seguidos por nuestra sección de nefrología. La determinación de sodio y potasio séricos, cloro y proteínas totales se efectuaron con los métodos habituales del Hospital Clínico.

El estudio estadístico comprende, la valoración de la magnitud y variabilidad de nuestras series (media aritmética y desviación típica); aceptar o rechazar, en términos de probabilidad, la identidad de las muestras con el test paramétrico «t de Student» y análisis de coeficientes de correlación «r de Pearson». Se ha llevado a cabo con la calculadora programable Litton Monroe 1860, y programas estadísticos propios. Hemos considerado valores significativos $p < 0,05$ tanto para las diferencias, como para las correlaciones.

RESULTADOS

Los valores de la media y desviación típica de cada uno de los factores que intervienen en el cálculo de la «Fracción R» fueron los siguientes: Para la natremia, la media fue de 139,16 mEq/l. en pacientes y 138,75 mEq/l. en controles, con desviaciones típicas de 2,31 y 2,43 respectivamente. Para la potasemia, el valor de la media para pacientes fue de 4,07 mEq/l., y controles con desviaciones típicas de 0,24 y 0,26 respectivamente. El segundo término de la fórmula para el cálculo de la «Fracción R», arrojó unos valores de la media para la cloremia de 104,19 mEq/l. en pacientes y de 102,5 mEq/l. en controles, con desviaciones típicas de 3,13 y 3,37 respectivamente. Para la bicarbonatemia, la media fue de 21,25 mEq/l. en pacientes y de 23,24 mEq/l. en controles, con desviaciones típicas de 2,28 y 1,67 respectivamente. Los valores de la media para la «Fracción R» fueron de 17,78 mEq/l. en pacientes y de 17,04 mEq/l. en controles, con desviaciones típicas de 3,90 y 4,05 respectivamente. Estos valores, junto con los obtenidos para el resto de los parámetros estudiados, quedan recogidos en la tabla I.

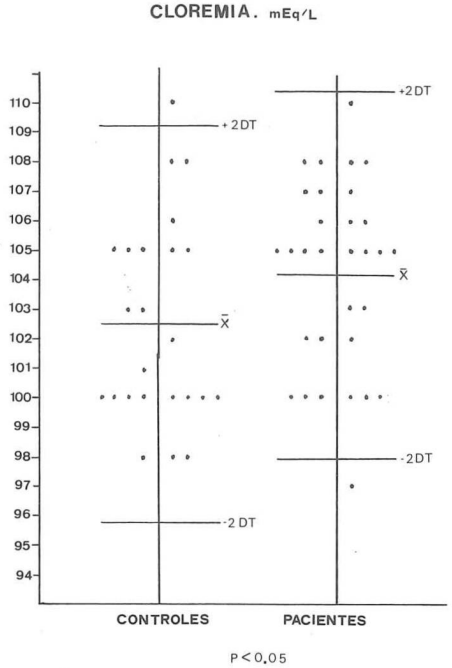


FIG. 1. *Valores medios de cloremia en controles y pacientes. Existe una diferencia estadísticamente significativa (P<0,05)*

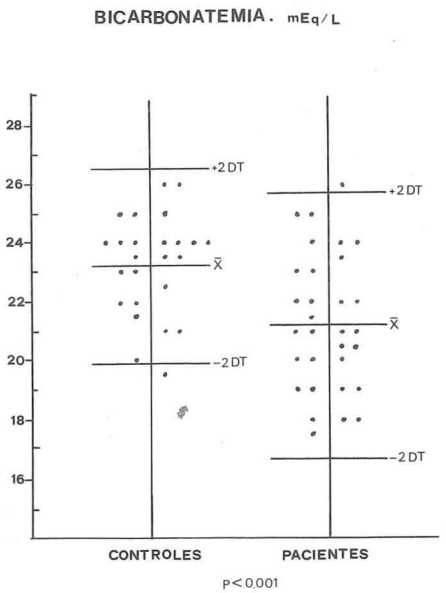


FIG. 2. *Bicarbonatemia media y desviación stándar en controles y pacientes, que demuestran una diferencia significativa (P<0,001)*

En cuanto al significado de las diferencias entre los valores medios de estos parámetros que intervienen en el cálculo de la «Fracción R», así como el significado de las diferencias de los valores medios de la «Fracción R», estudiados en pacientes y controles, resultaron significativos para los valores de la cloremia y de la bicarbonatemia, con una $P<0,05$ para los primeros (Fig. 1) y $P<0,001$ para los segundos (Fig. 2). Resultaron asimismo significativas las diferencias encontradas para los valores del umbral renal de bicarbonato estudiados en pacientes y controles, resultando una $P<0,0001$ (Fig. 3). No resultaron diferencias significativas para el resto de los parámetros estudiados (Tabla I).

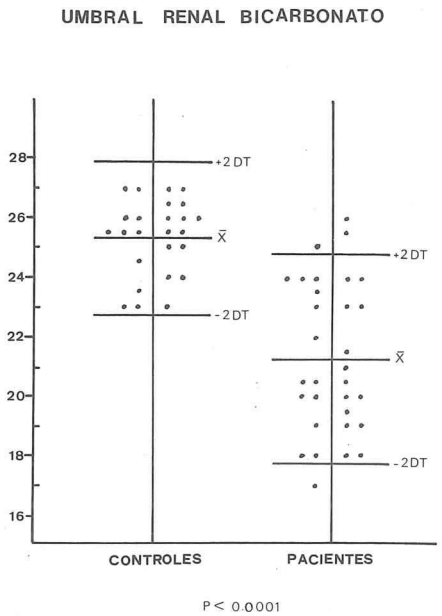


FIG. 3. *Diferencias significativas encontradas entre los valores del umbral renal de bicarbonato de pacientes y controles ($P<0,0001$)*

Por lo que respecta a los coeficientes de correlación estudiados, se obtuvo significación para la correlación «Fracción R-bicarbonatemia» en pacientes con una $P<0,01$ (Fig. 4); para la correlación «Fracción R-umbral renal para el bicarbonato» en pacientes con una $P<0,05$ (Fig. 5). Las correlaciones establecidas entre controles y pacientes para la «Fracción R» por una parte, y edad, pH, fosforemia, sodemia, PCO_2, calcemia iónica, proteínas y potasemia por otro, no resultaron significativas, así como tampoco lo fueron las establecidas para la «Fracción R» con bicarbonatemia y umbral renal en controles. Por último, tampoco fue sig-

nificativa la correlación entre cloremia y bicarbonatemia, tanto en pacientes como en controles.

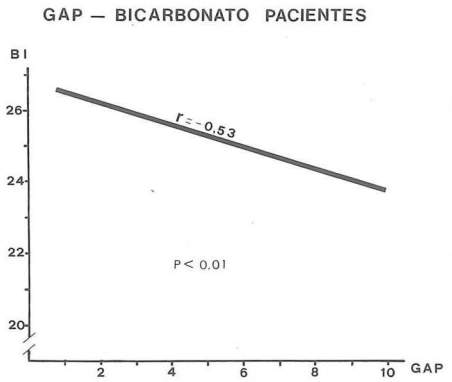


FIG. 4. *Correlacción significativa entre la fracción R y la bicarbonatemia en pacientes (P<0,01)*

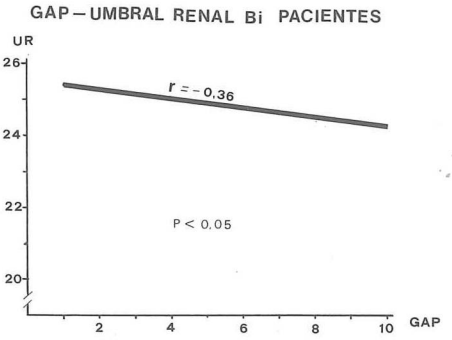


FIG. 5. *Correlación significativa entre fracción R y el umbral de bicarbonato en pacientes (P<0,05)*

TABLA I. SIGNIFICADO DE LAS DIFERENCIAS ENTRE VALORES MEDIOS DE LOS PARAMETROS ESTUDIADOS EN CONTROLES Y PACIENTES

	CONTROLES		PACIENTES		T	P<
	$\bar{X}$	DT	$\bar{X}$	DT		
Edad	9,16	3,20	7,37	3,63	no sig.	no sig.
Umbral	25,34	1,29	21,30	1,75	7,21	0,0001
Sodemia	138,75	2,43	139,16	2,31	no sig.	no sig.
Potasemia	4,06	0,26	4,07	0,24	»	»
Cloremia	102,50	3,37	104,19	3,13	—1,90	0,05
Bicarconatemia	23,24	1,67	21,25	2,28	3,87	0,001
Fracción «R»	17,04	4,05	17,78	3,90	no sig.	no sig.
pH sanguíneo	7,40	0,02	7,39	0,02	»	»
PCO_2	38,70	2,10	35,30	4,10	»	»
Prot. total	7,09	0,37	7,01	0,35	»	»
Calcemia	4,10	0,22	3,99	0,25	»	»
Fosforemia	4,39	0,92	4,44	0,87	»	»

COMENTARIOS

Los valores obtenidos para la «Fracción R» en pacientes y controles, no presentan diferencias significativas, lo cual demuestra que la acidosis

desarrollada por los pacientes quedaría incluida en el grupo de acidosis con «Fracción R» normal (14-16, 12, 20). A pesar de que está descrito que los anticomiciales pueden modificar el metabolismo de los principios inmediatos (4-6), a la vista de nuestros resultados, con valores en los pacientes para la «Fracción R» similares a los controles, no podemos hablar de modificaciones relevantes en cuerpos cetónicos, ácido láctico y otros ácidos orgánicos que de haber estado aumentados, hubieran elevado el vacío aniónico (12-15, 21, 22). Es importante señalar a este respecto, que dentro de la epilepsia se han descrito problemas de tipo hipóxico e isquémico derivados de la utilización intravenosa y prolongada de las drogas anticomiciales (2). Nuestros pacientes, sin embargo, no estaban sometidos a esta vía de tratamiento, y no podemos por otro lado referir ningún signo o síntoma que evocara alteraciones en la oxigenación en el momento de su estudio.

En cuanto a la caída de la bicarbonatemia, la hemos valorado como debida a una pérdida precoz e inadecuada de bicarbonato por el túbulo proximal (24). Tendremos así, una acidosis metabólica renal sin alteraciones importantes en la filtración, pues de haber existido éstas, se hubieran manifestado por una elevación de la «Fracción R» (12, 14, 15, 25), pues no en vano son los trastornos del sistema urinario, los que tienen una mayor incidencia en la elevación de la «Fracción R» (26).

El análisis de las diferencias entre los valores medios de los elementos que componen la fórmula para el cálculo de la «Fracción R», han resultado significativos para el cloro y para el bicarbonato, parámetros que junto con el umbral renal, son dependientes principalmente de los mecanismos renales. Si además, consideramos el hallazgo de una correlación negativa entre la «Fracción R» y el cloro entre pacientes y controles, se puede pensar que la acidosis desarrollada sea una acidosis hiperclorémica con «Fracción R» normal. La cloremia y la bicarbonatemia de nuestros pacientes, se compensaría con lo que la «Fracción R» no se eleva.

BIBLIOGRAFIA

1. PELTNER, H. U. and DRALLE, D.: *Hypomagnesemiache Krompte beimneugeborenen.* Pediat. Prx., 1978; 19: 345.
2. DOTSON, W. E.; PRENSKY, A. L. and DE VIVO, D. C.: *Management of seizure disorders. Selected aspects, Part II».* J. Pediatr., 1976; 89: 695.

3. SIMPSON, H.; HABEL, A. H. and GEORGE, E. L.: *Cerebroespinal fluid acid-base status and lactate pyruvate concentrations after convulsions of varied duration and etiology in children.* Arch. Dis. Child., 1977; 52: 844.
4. HENDELBERG, D.; HAREL, S. and HOLTZMAN, M.: *The effect of chronic anticonvulsivant therapy on serum lipids and lipoproteins in epileptic children.* Neurology, 1983; 33: 510.
5. PERRAULT, M. et DRY, J.: *Actualité des hydantoines.* Rev. Practic., 1972; 22: 4.641.
6. SKLENOUSKY, A. and CHMELA, Z.: *Effect of antiepilectic drug on free fatty acids in the brain during seizure states.* Activ. Neur. Sup. (Praha), 1982; 24: 282.
7. TABERNERO ROMO, J. M.; RODRÍGUEZ COMMES, J. L. y DE MANUELES, J. et alii: *Estudio de la capacidad de acidificación de la orina en enfermos con ingestión crónica de anticonvulsivantes.* Med. Clin. (Barcelona), 1981; 76: 61.
8. FINCH, C. A. and LENFANT, C.: *Oxygen transport in man.* N. Engl. J. Med., 1972; 286: 407.
9. VANDER, H. L. and VINK, C. L. J.: *The influence of viscosity on dilucion methods: its problems in the determination of serum sodium.* Clin. Chim. acta, 1975; 65: 379.
10. WINNACKER, J. L.; YEAGER, H.; SAUNDRES, J. A.; RUSSELL, B. and ANAST, C. S.: *Rickets in children receiving anticonvulsant drugs.* Am. J. Dis. Child., 1977; 131: 286.
11. DE MANUELES JIMÉNEZ, J.: *Estudio de la capacidad renal de acidificación en pacientes tratados con drogas antiepilépticas: Alteraciones en la reabsorción de bicarbonato.* Edicciones Universidad de Salamanca, 1979.
12. EMMETT, M. E. and NARINS, R. G.: *Clinical use of anion gap.* Medicine (Baltimore), 1977; 56: 38.
13. GABOW, P. A.; KAEHNY, W. D.; FENNESSEY, P. V. et alii: *Diagnostic importance of an increased serum anion gap.* N. Engl. J. Med., 1980; 303: 854.
14. NARINS, R. G. and EMMETT, M.: *Simple and mixed acid-base disorders: A practical approach.* Medicine (Baltimore), 1980; 59: 161.
15. OH, M. S. and CARROLL, H. J.: *The anion gap.* N. Engl. J. Med., 1977; 297: 814.
16. DU BOSE, T. D.: *Enfoque clínico de pacientes con trastornos de ácidos y bases.* Clin. Med. N. Am., 1983; 4: 799.
17. OLIVA, B. P.: *Lactic acidosis.* The Amer. J. Med., 1970; 48: 799.
18. MOORE, E. W.: *Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates and whole blood determined by ion-exchange electrodes.* J. Clin. Invest., 1970; 49: 318.
19. SUÁREZ PEREGRIN, M.: Man. Técn. de A. Clin. Edit. Proeto (Granada), 1960; pág. 416.
20. CHAN, J. C. M.: *Acid-base disorders and the kidney».* En Advances in Pediatrics. Edit. Barness, L. A. Chicago, 1983; 30: 401.
21. ENGER, E.: *Acidosis gaps and poisinings.* Acta Med. Scand., 1982; 212: 1.
22. KREISBERG, R. A.: *Lactate homeostasis and lactic acidosis.* Ann. Intern. Med., 1980; 92: 227.
23. ORRINGER, C. E.; EUSTACE, B. C.; WUNSCH, C. D. and GARDNER, L. B.: *Natural history of lactic acidosis after grand mal seizures. A model for study of anion GAP acidosis not asociated with hyperkalemia.* N. Engl. J. Med., 1977; 297: 796.

24. DE MANUELES JIMÉNEZ, J.; PRIETO VEIGA, J.; SALAZAR, V. y otros: *Descenso del umbral renal para el bicarbonato en niños tratados con anticomiciales.* Ann. Esp. Pediatr., 1981; 14: 175.
25. SABATINI, S.: *Acidosis de la insuficiencia renal crónica.* Clin. Med. N. Am., 1983; 4: 839.
26. LOLENKHA, P. H.: LOLEKHA, S.: *Value of anion gap in clinical diagnosis and laboratory evaluation.* Clin. Chem., 1983; 29: 279.