

¿Mejora la aproximación físico-química de Stewart-Fencl la valoración del equilibrio ácido-base en pacientes estables en hemodiafiltración?

J. Hernández Jaras, I. Rico Salvador, E. Torregrosa de Juan, R. Pons Prades, A. Rius Peris, M.A. Fenollosa Segarra, J.J. Sánchez Canel, T. Carbajo Mateo

Servicio de Nefrología. Hospital General de Castellón. Castellón

Nefrología 2010;30(2):214-9

RESUMEN

Introducción: La evaluación del equilibrio ácido-base se basa en la ecuación de Henderson-Hasselbach. En 1983, P. Stewart desarrolló un análisis cuantitativo del equilibrio ácido-base en el que muestra un sistema con unas variables independientes entre las que se incluyen $p\text{CO}_2$, diferencia iónica fuerte medida (SIDm), es decir, la diferencia entre la suma de cationes fuertes (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++}) y la suma de aniones fuertes (Cl^- , lactato) y la concentración total de todos los aniones débiles no volátiles (ATot), cuyos principales representantes son el fósforo inorgánico (P) y la albúmina (Albúm.-). El objetivo de este estudio es evaluar desde ambas perspectivas el equilibrio ácido-base en pacientes en hemodiafiltración (HDF) crónica. **Material y métodos:** Se estudian 35 pacientes (24 hombres y 11 mujeres, con una edad media de $67,2 \pm 15,7$ años y con un peso seco de $72,8 \pm 19,2$ kg. La duración media de la hemodiálisis (HD) fue de $253,6 \pm 40,5$ minutos. Se analizan los parámetros gasométricos (pH, $p\text{CO}_2$, HCO_3^- y exceso de bases) y Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , Mg^{++} y lactato. Se calcularon la SIDm, la SIDe mediante la fórmula de Figge ($1.000 \times 2,46^{-11} \times p\text{CO}_2 / [10 - \text{pH}] + \text{Albúm. g/dl} \times [0,123 \times \text{pH} - 0,631] + \text{P en mmol/l} \times [0,309 \times \text{pH} - 0,469]$) y gap del SID (SIDm-SIDe). **Resultados:** El pH pre-HD fue de $7,36 \pm 0,08$ y el pH post-HD de $7,44 \pm 0,08$ ($p < 0,001$). No se apreciaron diferencias significativas entre $p\text{CO}_2$ pre y post-HD. El HCO_3^- y el exceso de bases se incrementaron durante la sesión ($p < 0,001$). La SIDm descendió de manera significativa de $46,2 \pm 2,9$ pre-HD a $45 \pm 2,3$ post-HD ($p < 0,05$). Por el contrario, la SIDe se elevó de $38,5 \pm 3,8$ a $42,9 \pm 3,1$ ($p < 0,001$). El *anion gap* descendió de $18,6 \pm 3,8$ pre-HD a $12,8 \pm 2,8$ mEq/l post-HD ($p < 0,001$) y el gap del SID de $7,6 \pm 3$ a $2,1 \pm 2$ ($p < 0,001$).

Se apreció una correlación entre el *anion gap* y el *gap*-SID tanto antes como después de la HDF. Asimismo, se apreció una correlación significativa entre el Δ exceso de bases y Δ del *gap*-SID. **Conclusión:** En conclusión, la aproximación físico-química de Stewart-Fencl no mejora la valoración del equilibrio ácido-base en pacientes en HDF crónica. En presencia de normocloremia la SIDm no refleja el proceso alcalinizante de la sesión de hemodiálisis. Bajo esta perspectiva, la sesión de hemodiálisis se concibe como una retirada de aniones inorgánicos no metabolizables, en especial el sulfato. El espacio dejado por estos aniones es reemplazado por OH^- y secundariamente por HCO_3^- . La única ventaja vendría dada por una mejor valoración de los aniones no medidos mediante el *gap* del SID, sin el efecto de la albúmina y el fosfato.

Palabras clave: Aproximación de Stewart-Fencl. Acidosis. Hemodiafiltración. *Anion gap*.

Does Stewart-Fencl approach improve the evaluation of acid-base status in stable patients on hemodiafiltration?

ABSTRACT

Introduction: The traditional evaluation of acid-base status relies on the Henderson-Hasselbach equation. In 1983, an alternative approach, based on physical and chemical principles was proposed by P. Stewart. In this approach, plasma pH is determined by 3 independent variables: $p\text{CO}_2$, Strong Ion Difference (SIDm), which is the difference between the strong cations (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++}) and the strong anions (Cl^- , lactate) and total plasma concentration of nonvolatile weak acids (ATot), mainly inorganic phosphate and albumin. Bicarbonate is considered a dependent variable. The aim of this study was to evaluate the acid-base status using both perspectives, physical chemical and traditional approach. **Material and methods:** We studied 35 patients (24 male; 11 female) on

Correspondencia: Julio Hernández Jaras
Servicio de Nefrología.
Hospital General de Castellón. Castellón.
hernandez_jul@gva.es

hemodiafiltration, mean age was 67.2 ± 15.7 , 8 ± 19.2 kg. We analyzed plasma chemistry including pH, pCO_2 , HCO_3^- , base excess and Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , Mg^{++} , lactate and SIDm. The SID estimated (SIDE) was calculated by Figge's formula ($1,000 \times 2.46^{-11} \times pCO_2/[10 - pH] + Album\ g/dl \times [0.123 \times pH - 0.631] + P\ in\ mmHg/10 \times [0.309 \times pH - 0.469]$) and Gap of the SID as the difference SIDm-SIDE. **Results:** pH preHD was 7.36 ± 0.08 and pH post-HD 7.44 ± 0.08 ($p < 0.001$). There was no significant differences between pCO_2 pre- and post-HD. HCO_3^- and base excess increased during the session ($p < 0.001$). SIDm decreased from 46.2 ± 2.9 pre-HD to 45 ± 2.3 mEq/l post-HD ($p < 0.05$). On the opposite, SIDE increased from 38.5 ± 3.8 to 429 ± 3.1 mEq/l ($p < 0.001$). The Gap Anion descended from 18.6 ± 3.8 pre-HD to 12.8 ± 2.8 mEq/l post-HD ($p < 0.001$) and the Gap of the SID 7.6 ± 3 to 2.1 ± 2 ($p < 0.001$). Anion Gap correlated with the Gap-SID so much pre-HDF as pos-HDF. Δ Base excess correlated only with Δ of the Gap SID. **Conclusion:** Stewart-Fencl's approach does not improve characterization of acid-base status in patients on chronic HDF. In presence of normocloremia the SIDm does not reflect the alkalinizing process of the session of hemodialysis. According this approach, hemodialysis therapy can be viewed as a withdrawal of inorganic anions, especially the sulphate. These anions are replaced by OH^- and secondarily for HCO_3^- . The approach only improves the evaluation of unmeasured anions by the Gap of the SID, without the effect of albumin and phosphate.

Key words: Stewart-Fencl approach. Acidosis. Hemodiafiltration. Gap anion.

INTRODUCCIÓN

La acidosis metabólica es un trastorno común en los pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis (HD)¹. La evaluación del equilibrio ácido-base se basa en la ecuación de Henderson-Hasselbach. En ella, el comportamiento de la concentración de hidrogeniones [H^+] se explica a través de las variaciones de otras variables como HCO_3^- , OH^- , CO_3H_2 , de manera independiente.

En 1983, P. Stewart desarrolló un análisis cuantitativo del equilibrio ácido-base en el que muestra un sistema con unas variables independientes que se modifican independientemente del resto². Entre ellas se incluyen la pCO_2 , que se regula de manera primaria a través del gas alveolar, la diferencia iónica fuerte (SID), es decir, la diferencia entre la suma de cationes fuertes (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++}) y la suma de aniones fuertes (Cl^- y lactato), y la concentración total de todos los aniones débiles no volátiles, cuyos principales representantes son el fósforo inorgánico y la albúmina (A.Tot.). Existe un segundo tipo de variables dependientes que se modifican en conjunto, de manera simultánea y sólo si una de las variables

independientes cambian. Entre ellas se encuentran H^+ , OH^- y HCO_3^- .

En 1992 Fencl, Figge et al. desarrollaron un modelo matemático para estimar la SID a partir de la pCO_2 , albúmina y fosfato (SIDE). La diferencia entre ambas (SIDm y SIDE) nos permite calcular el gap del SID, que incluye tanto aniones metabolizables (piruvato, acetoacetato, citrato, etc.) como no metabolizables (sulfato, hipurato) que intervienen en la electroneutralidad.

El objetivo de este estudio es evaluar el equilibrio ácido-base en pacientes estables en hemodiafiltración (HDF) desde ambas perspectivas: clásica (pH, HCO_3^- , exceso de bases y anion gap) y físico-química (SIDm, SIDE y gap del SID).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 35 pacientes (24 hombres y 11 mujeres) con una edad media de $67,2 \pm 15,7$ años y un peso seco de $72,8 \pm 19,8$ kg. El tiempo de permanencia en programa de HD era de $68,3 \pm 43,3$ meses. Diecisiete pacientes (48,5%) estaban en HDF «on-line» y el resto en HDF convencional. El filtro utilizado fue de polisulfona de alta permeabilidad de $1,9\ m^2$. La duración de la sesión fue de $253,6 \pm 40,5$ min. Los flujos de sangre (Qb) y de líquido de diálisis (Qd) fueron de 368 ± 44 y de 751 ± 83 ml/min, respectivamente. Se realizó una convección media de $15,2 \pm 6,4$ l por sesión. El líquido de diálisis empleado tenía la siguiente composición teórica: Na 140, K 1,5, Cl 107, Mg 1 y acetato 4 mEq/l. El calcio varió de 2,5 a 3,5 mEq/l según las necesidades de los pacientes. Este mismo líquido se empleaba como líquido de infusión en HDF «on-line», y en HDF convencional se usó una solución bicarbonatada de 60 mEq/l.

El estudio se realizó en la sesión intermedia de la semana. Se recogieron muestras de sangre de la línea arterial pre-HD y post-HD (después de permanecer el Qb a 50 ml/min durante 1 min). En las muestras se determinaron pH, pCO_2 , HCO_3^- , albúmina, Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , P, Mg y lactato. La determinación de pH, pCO_2 , HCO_3^- , exceso de bases, Ca^{++} y lactato se realizó en un analizador de gases (IL GEM Premier 3000). La determinación de Na, K, Cl, P, Mg y albúmina se llevó a cabo con las técnicas estándar de laboratorio con un autoanalizador automático (Olympus AV-640).

Definiciones y cálculos

La SID medida (SIDm) se calculó como: $[Na^+] + [K^+] + [Ca^{++}] + [Mg^{++}] - [Cl^-] - [lactato]$.

El Mg en mmol/l se convirtió a mEq/l multiplicando por 2 y se consideró que el 65% del Mg total correspondía a la forma ionizada.

La SID estimada (SIDe) se determinó a partir de la albúmina por la fórmula propuesta por Figge: $1.000 \times 2,46^{-11} \times pCO_2 / (10^{-pH}) + Albúm. \text{ g/dl} \times (0,123 \times pH - 0,631) + P$ en mmol/l $\times (0,309 \times pH - 0,469)^3$.

De esta última fórmula se calcularon la cargas aniónicas de la albúmina (Albúm.⁻) y del fósforo (P⁻).

El *anion gap* (AGap) se calculó por: $(Na + K) - (Cl + HCO_3^-)$.

El *gap* del SID se calculó mediante: $SIDm - SIDe$.

Las variaciones en la sesión del exceso de bases, carga de albúmina y fosfato, Cl y *gap* del SID (Δ ExBa, Δ Albúm.⁻, Δ P⁻, Δ Cl⁻ y Δ *gap*-SID) se calcularon como la diferencia entre los valores pre y pos-HDF.

Métodos estadísticos

Los resultados se expresan como media \pm DE. Se comprobó la normalidad de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. La diferencia entre las variables pre-HD y post-HD se analizó mediante la prueba de la t de Student para datos pareados. Los coeficientes de correlación se determinaron por

análisis de regresión lineal por el método de mínimos cuadrados. El nivel de significación estadística se fijó en una probabilidad de error menor de 0,05 ($p < 0,05$).

RESULTADOS

En la tabla 1 se exponen los valores medidos. El pH, HCO₃⁻ y el Ca⁺⁺ se elevaron significativamente a lo largo de la sesión, al tiempo que descendieron los valores de K⁺, Mg⁺⁺ y lactato. No se han apreciado diferencias significativas entre el Na⁺ y el Cl⁻ pre y post-HDF. En la tabla 2 se muestran los valores calculados. Se puede apreciar un descenso en el SIDm desde $46,2 \pm 2,9$ a $45 \pm 2,3$ mEq/l ($p < 0,05$), así como en el *anion gap*, en el *gap*-SID y en la carga aniónica de P. Por el contrario, la SIDe se eleva desde $38,5 \pm 3,8$ a $42,9 \pm 3,1$ mEq/l ($p < 0,01$), al igual que la carga de albúmina y el exceso de bases. En la figura 1 podemos apreciar el mantenimiento de la electroneutralidad plasmática entre cationes y aniones tanto antes como después de la HDF.

Se apreció una correlación entre el *anion gap* y el *gap*-SID tanto antes como después de la HDF (figura 2). Asimismo, se observó una correlación significativa entre el Δ exceso de bases y Δ del *gap*-SID ($r = 0,45$; $p < 0,01$). No apreciamos correlación entre el Δ exceso de bases y el Δ Albúm.⁻, Δ P⁻ y Δ Cl⁻.

Tabla 1. Parámetros medidos del equilibrio ácido-base pre y post-HDF

	Pre-HDF	Post-HDF	p
pH	7,36 \pm 0,08	7,44 \pm 0,08	<0,001
pCO ₂ (mmHg)	44,2 \pm 7,6	43,1 \pm 7,2	NS
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	25,2 \pm 4	29,5 \pm 3	<0,001
Na ⁺ (mEq/l)	139,2 \pm 3,2	139,6 \pm 1,9	NS
K ⁺ (mEq/l)	4,8 \pm 0,7	3,1 \pm 0,3	<0,001
Ca ⁺⁺ (mEq/l)	2,13 \pm 0,1 9	2,31 \pm 0,19	<0,001
Mg ⁺⁺ (mEq/l)	1,22 \pm 0,19	0,99 \pm 0,1	<0,001
Cl ⁻ (mEq/l)	100,1 \pm 4,3	100,4 \pm 2,8	NS
Lactato (mEq/l)	2,15 \pm 0,73	1,55 \pm 0,6	<0,001

Tabla 2. Parámetros calculados del equilibrio ácido-base pre y post-HDF

	Pre-HDF	Pos-HDF	p
Exceso de bases (mEq/l)	-0,01 \pm 4,9	5,5 \pm 3,8	<0,001
Albúm. ⁻ (mEq/l)	10,9 \pm 1,1	12,1 \pm 1,7	<0,001
P ⁻ (mEq/l)	2,4 \pm 0,6	1,2 \pm 0,4	<0,001
SIDm (mEq/l)	46,2 \pm 2,9	45 \pm 2,3	<0,05
SIDe (mEq/l)	38,5 \pm 3,8	42,9 \pm 3,1	<0,01
<i>Anion gap</i> (mEq/l)	18,6 \pm 3,8	12,8 \pm 2,8	<0,01
<i>Gap</i> -SID (mEq/l)	7,6 \pm 3	2,1 \pm 2	<0,001

Albúm.⁻: carga aniónica de albúmina; P⁻: carga aniónica de fosfato; SIDm: diferencia iónica fuerte medida; SIDe: diferencia iónica fuerte estimada.

DISCUSIÓN

La acidosis metabólica es un trastorno común en los pacientes con insuficiencia renal en HD. La fuente principal de H⁺ en estos pacientes proviene del metabolismo de los aminoácidos sulfurados metionina y cistina. Su oxidación^{4,5} genera ácido sulfúrico, un ácido fuerte (pK bajo) que se disocia y eleva los niveles de sulfato e H⁺.

Desde el punto de vista de la aproximación clásica, el bicarbonato es consumido por los H⁺ generados. Por tanto, la HD se concibe como una terapia alcalinizante con una transferencia de bicarbonato desde el líquido de diálisis a la sangre con el objeto de replecionar el bicarbonato consumido. Esto se refleja en un aumento en el pH, bicarbonato y exceso de bases al finalizar la sesión⁶.

En la aproximación físico-química de Stewart-Fencel, es la diferencia iónica fuerte (SIDm), es decir, la diferencia entre cationes fuertes medidos y aniones fuertes medidos, la que controla el componente metabólico del equilibrio ácido-base. De esta forma, la acidosis y la alcalosis metabólica se reflejan en un descenso e incremento del SID, respectivamente⁷. Bajo esta perspectiva, el paciente en HD periódica presenta una SID disminuida en situación prediálisis y el objetivo de la sesión de HD es aumentar la SID reducida por la acumulación de otros aniones fuertes como el sulfato, hipurato, etc.⁸. De acuerdo con la teoría de Stewart-Fencel, puesto que sólo las variables independientes pueden modificar el equilibrio ácido-base, la HD no originaría una transferencia de bicarbonato desde el líquido de diálisis a la sangre, sino que eliminaría los aniones fuertes acumulados, normalizaría el Cl sérico y restituiría la SID, lo que se traduce en un aumento secundario de bicarbonato. Así pues, el bicarbonato deja de ser el principal actor en la regeneración del equilibrio ácido-base.

En 1992 Fencel, Finge et al. desarrollaron un modelo matemático para calcular la SID si se conocen las otras variables independientes (pCO₂, albúmina y fosfato), así como el pH³. Esta nueva definición de la SID estimada (SIDE) es similar al concepto de *buffer base* (BB) desarrollado por Singer y Hasting en 1948⁹. La ecuación simplificada es la empleada en nuestro estudio y la componen la CO₂T, la carga aniónica de albúmina y la carga aniónica del fosfato.

El estudio de Leblanc et al. pone de manifiesto el incremento de la SIDm durante la sesión en pacientes en HD crónica⁸. Por el contrario, en nuestro estudio hemos observado un ligero descenso significativo en la SIDm durante la sesión de HD, pasando de 46,2 a 45 mEq/l al finalizar la misma. Todo ello en aparente contradicción con el aumento de pH, bicarbonato y exceso de bases, que se incrementan como cabría esperar por el efecto alcalinizante de la HD.

Hemos constatado resultados similares en pacientes en HDF «on-line» diaria durante un periodo de seguimiento de un año¹⁰.

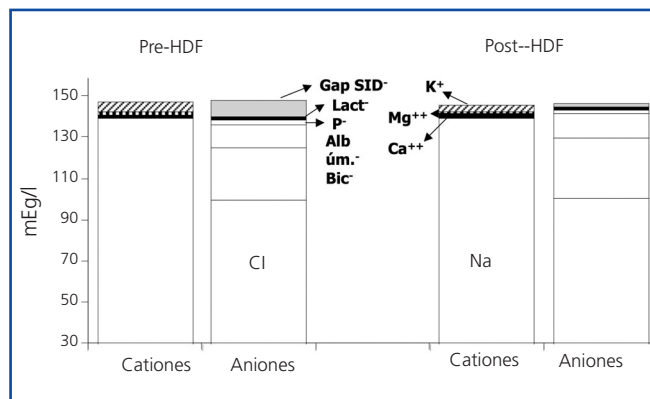


Figura 1. Electroneutralidad plasmática entre cationes y aniones pre y post-HDF.

¿Cómo es posible esta aparente contradicción entre ambas variables que deben medir el mismo efecto? Puesto que los pacientes en HD periódica en situación estable suelen tener un Cl⁻ en niveles normales, son los aniones fuertes no medidos (sulfato, hipurato, etc.) los que descienden. Estos aniones no se tienen en cuenta en la fórmula de la SIDm, de manera que aparentemente esta variable no se modificará. Por el contrario la SIDE sí que tendrá en cuenta la CO₂T que se incrementa durante la sesión.

En nuestro estudio únicamente hemos apreciado una correlación significativa entre el Δ exceso de bases y el Δ del *gap*-SID, pero no entre el primer parámetro y el Δ de Cl,

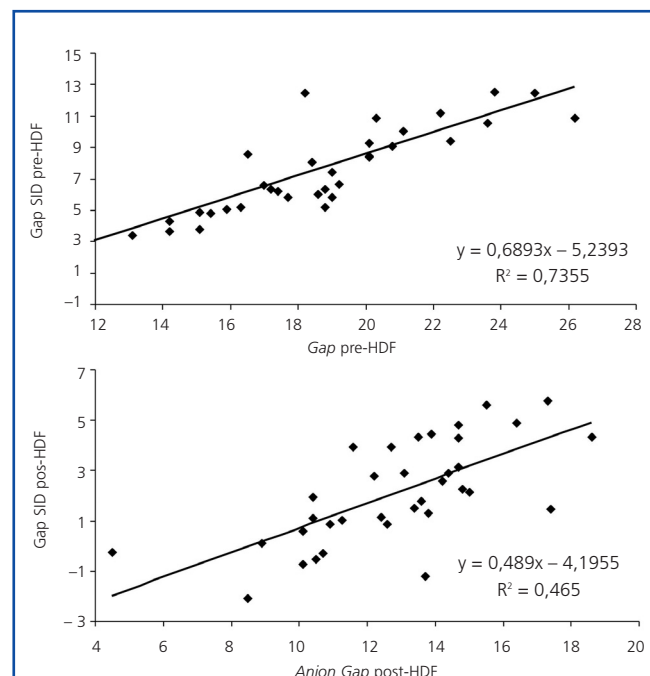


Figura 2. Correlación entre los niveles de *anion gap* y *gap* del SID en situación pre y post-HDF.

Albúm.⁻ y P⁻, lo que pone de manifiesto que el *gap*-SID es el único elemento que se asocia con la regeneración del exceso de bases.

El estudio de Liborio et al.¹¹, realizado en pacientes críticos ingresados en la UCI, muestra unos resultados similares a los nuestros, pero cuando clasifica a sus pacientes en grupos con Cl⁻ elevado y Cl⁻ bajo en relación con los niveles de este anión en el líquido de diálisis, comprueban que la corrección del equilibrio ácido-base (mediante la variación del exceso de base) es significativamente mayor en el grupo con valores de Cl⁻ elevado. Asimismo, estos autores comprueban una correlación entre Δ del exceso de bases y Δ del *gap*-SID y Δ Cl⁻. Otros estudios de los mismos autores ponen de manifiesto la importancia de los niveles de Cl⁻ séricos como componente de la acidosis en pacientes en HD crónica^{12,13}.

Esto vendría a corroborar nuestros resultados, ya que en esa situación la corrección del equilibrio ácido-base durante la sesión no sólo se debería a la eliminación de los aniones fuertes no medidos sino también a una normalización en los niveles de Cl⁻ séricos. La SIDm sólo es capaz de detectar incrementos, bien cuando se eleva el Na⁺ sin Cl⁻ acompañante o bien cuando desciende el Cl⁻. Ninguna de estas situaciones ocurrió en nuestros pacientes en programa de HDF crónica.

En HDF la composición del líquido de reinfusión con una SID elevada tendría también el mismo objetivo. Se pretende utilizar líquidos con cationes fuertes (Na⁺) con una menor cantidad de anión fuerte acompañante (Cl⁻) en un intento de restaurar la SID¹⁴.

Otro aspecto importante son las cargas aniónicas de la albúmina y del fosfato, englobadas bajo la expresión de aniones débiles totales (ATot). La aproximación físico-química contempla la posibilidad de que un descenso o una elevación de estos parámetros pueda originar una alcalosis o una acidosis metabólica, respectivamente¹⁵. En nuestro estudio, los ATot en su conjunto no se modifican a lo largo de la sesión, puesto que el incremento de la carga de albúmina posterior a la sesión (de 10,9 a 12,1 mEq/l) se ve compensado por el descenso en la carga de fosfato (de 2,4 a 1,2 mEq/l).

La aproximación de Stewart-Fencel permite la evaluación de los aniones no medidos de una manera mucho más precisa que el *anion gap*. Este parámetro ampliamente utilizado en la aproximación clásica presenta notables interferencias por parte de la albúmina sérica y del fosfato, que dificultan la correcta evaluación del tipo de acidosis metabólica, sobre todo en situaciones en las que se producen alteraciones importantes de los componentes de los ATot, como en el síndrome nefrótico, desnutriciones, catabolismo proteico negativo o en intoxicaciones por fósforo^{16,17}. Efectivamente, la diferencia entre el SIDm y el SIdE proporciona una

cantidad de aniones no medidos (*gap*-SID) libre ya de la interferencia de los ácidos débiles y, por tanto, parcialmente disociados.

Los estudios de Kellum et al. refieren una escasa correlación entre el *anion gap* y el *gap*-SID en pacientes críticos en la UCI, con bajas concentraciones en la albúmina sérica¹⁸. Por el contrario Gilfix et al. sí encuentran esa correlación entre AG y *gap*-SID pese a estudiar al mismo tipo de pacientes. Otros estudios han demostrado la utilidad de este parámetro en pacientes críticos en la UCI¹⁹.

Nuestros resultados sí muestran una importante correlación entre el *anion gap* y *gap*-SID, tanto pre-HDF como post-HDF, quizá por las cifras normales de albúmina a lo largo de la sesión. Por tanto el *anion gap* puede ser un buen marcador de aniones no medidos en pacientes crónicos estables en HD, pero su eficacia es más dudosa en pacientes con insuficiencia renal aguda. No obstante, es el *gap*-SID el parámetro que mejor refleja la acumulación de aniones no medidos durante el periodo interdialisis. Este parámetro desciende de manera significativa y, lógicamente, engloba una serie de aniones, en especial el sulfato, proveniente del catabolismo proteico, que será adecuadamente eliminado durante la sesión de HDF. A diferencia del *anion gap*, el *gap*-SID no se modificará ni con el pH ni con los cambios en la albúmina y en el fosfato.

En conclusión, la aproximación físico-química de Stewart-Fencel no mejora la valoración del equilibrio ácido-base en pacientes en HDF crónica. En presencia de normocloremia, la SIDm no refleja el proceso alcalinizante de la sesión de hemodiafiltración. Bajo esta perspectiva, la sesión de HD se concibe como una retirada de aniones inorgánicos no metabolizables, en especial el sulfato. El espacio dejado por estos aniones es reemplazado por OH⁻ y secundariamente por HCO₃⁻. La única ventaja vendría dada por una mejor valoración de los aniones no medidos mediante el *gap* del SID, sin el efecto de la albúmina y el fosfato.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kraut JA, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics and treatment. *Am J Kidney Dis* 2005;45:978-93.
2. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry: applications in biology and medicine. *Can J Physiol Pharmacol* 1983;61:1444-61.
3. Figge J, Mydosh T, Fencel V. Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. *J Lab Clin Med* 1992;120:713-9.
4. Kirschbaum B. Effect of hemodialysis on the hypersulfatemia of chronic renal failure. *ASAIO J* 1998;44:314-8.
5. Kirschbaum B. Sulfate regulation: native kidney vs. dialysis. *Int J Artif Organs* 1999;22:591-2.
6. Leblanc M. Acid-base balance in acute renal failure and renal replacement therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004;18:113-27.

7. Fencel V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic Acid-Base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2246-51.
8. Leblanc M. The acid-base effect of acute hemodialysis. *Curr Opin Crit Care* 1999;5:468-77.
9. Singer RB, Hastings AB. An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance in human blood. *Medicine (Baltimore)* 1948;27:223-42.
10. Hernández Jaras J, Torregrosa de Juan E, Pons Prades R, Rius Peris A, Fenollosa Segarra MA. Switching from 3 times a week to short daily online hemodiafiltration: effects on acid-base balance. *Int J Artif Organs* 2008;31:237-41.
11. Liborio AB, Alexandre CS, Noritomi DT, Andrade L, Seguro AC. Impact of chloride balance in acidosis control: the Stewart approach in hemodialysis critically ill patients. *J Crit Care* 2006;21:333-8.
12. Liborio AB, Daher EF, Martins de Castro MC. Characterization of acid-base status in maintenance hemodialysis: physicochemical approach. *J Artif Organs* 2008;11:156-9.
13. Liborio AB, Noritomi DT, Martins de Castro MC. Chloride, but not unmeasured anions, is correlated with renal bone disease markers. *J Nephrol* 2007;20:474-81.
14. Calzavacca P, Licari E, Bellomo R. Renal Failure. En: Kellum JA, Elbers PWG (eds.). *Stewart's Textbook of Acid-Base* (2.ª ed.), 2009. Disponible en: <http://www.acidbase.org/>
15. Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, Goldsmith D, Poustie S, Story D, et al. Acid-base status of critically ill patients with acute renal failure: analysis based on Stewart-Figge methodology. *Crit Care* 2003;7:R60-6.
16. Kirschbaum B. The acidosis of exogenous phosphate intoxication. *Arch Intern Med* 1998;158:405-8.
17. Feldman M, Soni N, Dickson B. Influence of hypoalbuminemia or hyperalbuminemia on the serum anion gap. *J Lab Clin Med* 2005;146:317-20.
18. Kellum JA, Kramer DJ, Pinsky MR. Strong ion gap. A methodology for exploring unexplained anions. *J Crit Care* 1995;10(2):51-5.
19. Gilfix BM, Bique M, Magder S. A physical chemical approach to the analysis of acid-base balance in the clinical setting. *J Crit Care* 1993;8:187-97.