

# Hiato aniónico en la enfermedad renal crónica

Álvaro Álvarez-López<sup>1</sup>, Carlos Álvarez-Fernández<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

<sup>2</sup> Departamento de Seguridad y Salud Laboral. Ayuntamiento de Córdoba. Córdoba

NefroPlus 2018;10(2):89-98

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

**Objetivos.** Analizar si la enfermedad renal crónica causa acidosis metabólica con hiato aniónico elevado independientemente del estadio de esta.

**Material y métodos.** Estudio descriptivo transversal en 660 pacientes pertenecientes al Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Se excluyó a quienes se encontraban en tratamiento sustitutivo o habían recibido trasplante renal. Como principales variables se analizaron los componentes del hiato aniónico, la creatinina y el filtrado glomerular. Se realizó análisis multivariado mediante regresión logística, se determinaron las *odds ratio* y se obtuvieron curvas operador-receptor (ROC) para estados de acidosis metabólica y hiato aniónico alto.

**Resultados.** El hiato aniónico se encuentra elevado a partir del estadio IV, y se incrementa conforme avanza el estadio de la enfermedad. En pacientes diabéticos, el hiato aniónico se encuentra elevado a partir del estadio III, y se produce un incremento de este de 4,8 mEq/l, significativo frente a los 2,7 mEq/l en no diabéticos. La acidosis metabólica se presentó en el 53,9% de los pacientes. Su prevalencia es mayor en estadios IV y V. El hiato aniónico es mayor en pacientes con acidosis que en los libres de ella. La presencia de diabetes y el nivel de creatinina fueron las variables con mayor asociación significativa al estado de acidosis metabólica (*odds ratio*, 2,08 y 2,06) y hiato aniónico alto (*odds ratio*, 2,02).

**Conclusión.** En estadios finales de la enfermedad renal crónica se produce acidosis metabólica por déficit de producción de bicarbonato, con solo un moderado aumento del hiato aniónico, y se debe pensar en otras causas de acidosis si este presenta un aumento superior a 14 mEq/l.

**Palabras clave:** Enfermedad renal crónica. Hiato aniónico. Acidosis metabólica. Creatinina. Tasa de filtrado glomerular.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC), que incluye un conjunto de patologías heterogéneas, se define como la presencia de una anomalía estructural (glomérulo, vasos, túbulos o intersticio renal) o funcional (sedimento, imagen, histología) que persiste más de 3 meses, o bien un filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sin otros signos de enfermedad renal<sup>1,2</sup>.

La ERC se considera un problema de salud pública<sup>3</sup>. Según el estudio EPIRCE<sup>4</sup>, alcanza una prevalencia global en España del 9,1%, con distinta relevancia de los diferentes estadios (el 2,3% para los estadios I-II, el 6,5% para el estadio III y el 0,3% para los estadios IV y V). La prevalencia de ERC difiere según la edad,

el índice de masa corporal y la hipertensión arterial, y alcanza cifras del 22% en mayores de 64 años y del 40% en mayores de 80 años. Aproximadamente, unos 6.000 pacientes nuevos cada año acaban siendo subsidiarios de tratamiento sustitutivo renal en alguna de sus formas (hemodiálisis, peritoneal o trasplante), lo que implica un gasto del 2,5-3% del presupuesto del Sistema Nacional de Salud<sup>2</sup>.

El equilibrio ácido-base (EAB) es fundamental para el mantenimiento de los parámetros bioquímicos del organismo, que varían a lo largo de la progresión de la ERC<sup>5,6</sup>. El metabolismo de la dieta diaria normal de un adulto da lugar a 1 mmol de hidrogeniones (H<sup>+</sup>) por kilogramo de peso que los pulmones no pueden eliminar<sup>7</sup>. La homeostasis del EAB se mantiene mediante el sistema de excreción renal de ácidos y la recuperación de bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) por el túbulo proximal (80%), la porción gruesa de la rama ascendente de Henle (15%) y el túbulo colector (5%). En la ERC, la producción endógena de H<sup>+</sup> no se encuentra aumentada, por lo que la acidosis metabólica, característica de esta patología, es secundaria a la incapacidad renal para producir amoníaco (NH<sub>3</sub>) y excretar H<sup>+</sup>, asociado a una disminución en la síntesis de bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>).

**Correspondencia:** Álvaro Álvarez-López

Hospital Universitario de Badajoz.

Avda. Elvas, s/n. 06006 Badajoz.

alvarovarez93@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

Abramowitz et al<sup>8</sup> establecieron que en los estadios iniciales de la ERC se produce el aumento del hiato aniónico, que según Berend et al<sup>6</sup> aumenta debido al descenso en la producción de  $\text{HCO}_3^-$ .

En estadios iniciales de la ERC, la presencia de una acidosis metabólica con hiato aniónico normal debido a una hipercloremia y aumento de la excreción fraccionaria de ácidos titulables es característica<sup>9</sup>. Esta fase de la ERC suele asociarse a patologías con daño tubulointersticial<sup>10</sup>. Sin embargo, en fases avanzadas de la ERC (ERCA) se produce una acidosis metabólica con hiato aniónico elevado, con baja concentración de  $\text{HCO}_3^-$  debido a la retención de aniones no medidos como son los ácidos orgánicos, los sulfatos y los fosfatos, entre otros. Esta fase se asocia a patologías con daño glomerular<sup>7</sup>. Según Caravaca et al<sup>11</sup>, la prevalencia y gravedad de la acidosis metabólica en ERCA es inferior en pacientes con diabetes, sobre todo en diabetes mellitus tipo 1, frente al resto.

El hiato aniónico elevado en la acidosis metabólica se puede deber a sobreproducción de ácido (cetoacidosis diabética, alcohólica o por inanición, acidosis láctica hipóxica o no hipóxica), rhabdomiólisis grave, penicilinas, ácido piroglutámico, bajo aclaramiento de lactato en la insuficiencia hepática e insuficiencia renal crónica avanzada. La acidosis metabólica que cursa con hiato aniónico normal es secundaria a la pérdida de bicarbonato (gastrointestinal o renal) y al descenso en la excreción renal de ácido (acidosis tubular renal [ATR] I, ATR IV y acidosis urémica precoz), así como a un conjunto heterogéneo de causas, como la hiperalimentación con lisina, arginina e histidina o la administración de cloruro de amonio, colestiramina o ácido hipúrico<sup>6,12-23</sup>.

Aunque el  $\text{HCO}_3^-$  descienda, es posible que el hiato aniónico no aumente debido al incremento de la reabsorción de cloro proximal secundario al descenso en la reabsorción de bicarbonato.

En el examen para el acceso a las plazas de médico interno residente en el Sistema Nacional de Salud español de 2013 se preguntó cuál era el patrón de gasometría arterial esperado en un paciente con ERC<sup>24</sup>. Tanto la formulación de la pregunta como la respuesta que se consideró como cierta por la administración sanitaria son controvertidas; sobre la base del paradigma actual acerca de la presencia de acidosis metabólica con hiato aniónico, es posible más de una solución cierta.

El objetivo principal del presente estudio fue analizar si la ERC causa acidosis metabólica con hiato aniónico elevado.

Además, como objetivos secundarios, se analizó si la diabetes influye en la variación del hiato aniónico, así como la influencia que pueda tener la toma de bicarbonato o diuréticos en la variación del citado hiato aniónico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo transversal, en una población de pacientes entre 2012 y 2015 en las consultas externas de hipertensión arterial y bajo aclaramiento de la Unidad de Gestión Clínica de Nefrología, perteneciente al Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba (HURS).

Si se acepta un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, se precisan 316 sujetos para detectar una diferencia  $\geq 0,05$ . Se asume que la proporción en el grupo de referencia<sup>25</sup> es de 0,1. Se estima una tasa de pérdida por criterios de exclusión del 10%.

El estudio se realizó con un total de 660 pacientes, el 60%, varones y el 40%, mujeres. El 61,4% pertenecía a la consulta de bajo aclaramiento y el 38,6%, a la de hipertensión arterial.

### Criterios de inclusión

Pacientes registrados durante el período 2012-2015 en las consultas de bajo aclaramiento e hipertensión arterial que tuvieran completos los datos referentes a las variables del estudio.

### Criterios de exclusión

- Pacientes con datos incompletos.
- Pacientes en tratamiento renal sustitutivo (peritoneal o hemodiálisis).
- Pacientes con trasplante renal.

### Variables cuantitativas continuas medidas

- Edad (años).
- Sodio ( $\text{Na}^+$ , mEq/l).
- Potasio ( $\text{K}^+$ , mEq/l).
- Cloro ( $\text{Cl}^-$ , mEq/l).
- Creatinina (mg/dl).

### Variables cualitativas

- Sexo: V (varón); M (mujer).
- Diabetes (sí/no).
- Diuréticos (sí/no).
- Bicarbonato (sí/no).
- Acidosis metabólica (sí/no).

### Variables calculadas

- FG (MDRD [*modification of diet in renal disease*], ml/min/m<sup>2</sup>).
- Hiato aniónico ( $\text{Na}^+ - \text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$ ).
- Estadio de ERC<sup>26</sup>.

Las muestras de sangre para la determinación de analitos se obtuvieron mediante venopunción, y se analizaron siguiendo procedimientos normalizados en bioquímica clínica (autoanalizador).

El consentimiento informado se obtuvo conforme a la legislación vigente. El protocolo de estudio cumple con la Declaración del Helsinki para estudios médicos y fue autorizado por la Comisión de Ética de Investigación de Córdoba del HURS.

### Análisis estadístico

Se han utilizado los paquetes estadísticos-epidemiológicos SPSS (versión 22.0) y EPIDAT (versión 4.2). Las variables cuantitativas

se han presentado con media y desviación estándar y las cualitativas se han mostrado en forma de porcentajes.

Se han calculado las prevalencias y diferencia de proporciones para cada una de las variables cualitativas analizadas. La comparación de porcentajes se realizó mediante el test  $\chi^2$ , aplicando el test exacto de Fisher cuando al menos el 20% de las frecuencias esperadas fue inferior a 5. El contraste de las diferencias entre 2 medias independientes se realizó mediante la prueba de la t de Student o de la U de Mann-Whitney, según estuviera indicado.

El análisis multivariado se realizó mediante regresión logística, con la determinación de las *odds ratio* (OR) crudas y ajustadas. Se emplearon, para la bondad de ajuste y la evaluación global del modelo, las pruebas de Hosmer-Lemeshow,  $-2 \log \text{like lihood}$ , y los coeficientes de determinación de Cox-Snell y Nagelkerke.

Se han realizado ROC y calculado el área bajo la curva (ABC) para determinar qué variables explicativas predicen mejor la acidosis metabólica y el hiato aniónico alto.

Para contrastar la bondad de ajuste a una distribución normal de los datos provenientes de variables cuantitativas, se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov si  $n > 50$  o la de Shapiro-Wilk si  $n < 50$ .

El nivel de significación estadística se fijó en todos los contrastes para un error alfa  $< 5\%$ , y los intervalos de confianza calculados con una seguridad del 95%.

## RESULTADOS

No se observaron diferencias significativas por sexo según motivo de consulta y sí según edad ( $p = 0,035$ ).

Se obtuvieron los valores relativos a los iones interesados en el cálculo del hiato aniónico, además del potasio, junto con el FG y la creatinina según el sexo. La media del FG se encuentra en valor del estadio III según clasificación de la ERC y el hiato aniónico ligeramente por encima de la normalidad. Se observaron diferencias significativas en la edad, el sodio y la creatinina según el sexo (tabla 1).

Se calculó el hiato aniónico según estadios de ERC y sexo, según muestra la tabla 2. No se observaron diferencias significativas en las medias de hiato aniónico, sodio, potasio y bicarbonato según estadios y sexo ( $p > 0,05$ ), siendo significativa para el cloro en el estadio II ( $p = 0,03$ ) y la creatinina en todos ellos ( $p < 0,001$ ).

Tanto en población global como por sexos, el hiato aniónico se encuentra elevado,  $\gamma > 12 \text{ mEq/l}$ , a partir del estadio IV. La media del hiato aniónico va aumentando conforme avanza el estadio de ERC; el incremento que se produce entre los grados I, II y III no es significativo, pero sí el que se produce entre los estadios III, IV y V.

Se analizó el comportamiento del hiato aniónico según si los pacientes presentaban diabetes mellitus ( $n = 108$ ) o no ( $n = 552$ ) (tabla 3).

El hiato aniónico se presenta de manera diferente según si los pacientes tienen comorbilidad diabética o no. En pacientes no diabéticos, el hiato aniónico se encuentra elevado a partir del estadio IV, mientras que en diabéticos lo hace a partir del tercero. Los estadios III, IV y V en pacientes con diabetes presentan hiato aniónico superior al grupo de pacientes sin ella, y esta diferencia es significativa en los estadios IV y V.

Las diferencias observadas en las medias de sodio, potasio y bicarbonato según estadios en pacientes con y sin diabetes no

**Tabla 1. Bioquímica, hiato aniónico y filtrado glomerular de los 660 pacientes incluidos en el estudio**

	Global (660)		Varones (396)		Mujeres (264)		p
	$\gamma$	DE	$\gamma$	DE	$\gamma$	DE	
Edad	67,4	15,7	66,4	16	69	15,2	0,04
Sodio	139,7	3,3	140	3,4	139,4	3,1	0,04
Cloro	106,4	4,9	106,7	4,8	106,1	4,9	0,14
Potasio	4,6	0,6	4,6	0,7	4,6	0,6	1
HCO <sub>3</sub>	21,1	4,4	21	4,5	21,2	4,3	0,59
Creatinina	2,7	1,5	2,8	1,6	2,5	1,5	0,001
Hiato aniónico	12,2	3,8	12,3	3,7	12,1	4,1	0,61
FG	38,3	31,6	38,7	31,3	37,8	32,2	0,72

DE: desviación estándar; FG: filtrado glomerular.

**Tabla 2. Hiato aniónico según estadios de enfermedad renal crónica y sexo**

Estadio	I	II	III	IV	V
<b>Global (660)</b>					
n (%)	72 (10,9)	86 (13,0)	97 (14,7)	262 (39,7)	143 (21,7)
Edad	49,3 ± 13,6	63,1 ± 13,9	66,9 ± 15,1	71,0 ± 14,3	72,9 ± 13,3
Hiato aniónico	11,3 ± 2,7	10,3 ± 3,0	11,0 ± 3,4	12,4 ± 3,4	14,4 ± 4,7
Sodio	139,7 ± 2,1	140,1 ± 2,6	139,5 ± 3,8	139,8 ± 3,2	139,7 ± 3,8
Cloro	104,4 ± 2,3	104,9 ± 3,2	106,2 ± 4,7	107,2 ± 5,4	107,0 ± 5,3
Potasio	4,1 ± 0,4	4,3 ± 0,5	4,6 ± 0,6	4,8 ± 0,6	4,8 ± 0,7
Bicarbonato	23,9 ± 3,1	24,8 ± 3,2	22,2 ± 4,0	20,2 ± 4,1	18,3 ± 3,9
Creatinina	0,8 ± 0,1	0,95 ± 0,2	1,7 ± 0,3	3,0 ± 0,6	4,8 ± 1,1
<b>Varones (396)</b>					
n (%)	46 (11,6)	42 (10,6)	69 (17,4)	171 (43,2)	68 (17,2)
Edad	48,9 ± 14,5	60,9 ± 13,4	66,0 ± 15,8	70,7 ± 14,4	71,2 ± 13,2
Hiato aniónico	11,2 ± 2,6	10,5 ± 2,9	11,3 ± 3,3	12,4 ± 3,4	14,8 ± 4,4
Sodio	139,8 ± 2,1	140,5 ± 2,7	139,5 ± 3,6	140,0 ± 3,4	140,1 ± 4,3
Cloro	104,1 ± 2,3	105,7 ± 2,8	106,4 ± 4,2	107,6 ± 5,5	107,0 ± 5,2
Potasio	4,1 ± 0,4	4,3 ± 0,6	4,6 ± 0,7	4,8 ± 0,6	4,8 ± 0,6
Bicarbonato	24,4 ± 3,3	24,4 ± 3,1	21,8 ± 4,4	20,0 ± 4,0	18,3 ± 4,2
Creatinina	0,84 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,8 ± 0,3	3,2 ± 0,5	5,4 ± 1,1
<b>Mujeres (264)</b>					
n (%)	26 (9,9)	44 (16,7)	28 (10,6)	91 (34,5)	75 (28,4)
Edad	50,0 ± 12,1	65,2 ± 14,1	68,9 ± 13,1	71,7 ± 14,1	74,4 ± 13,3
Hiato aniónico	11,4 ± 2,9	10,2 ± 3,1	10,4 ± 3,6	12,3 ± 3,6	14,1 ± 4,9
Sodio	139,4 ± 2,2	139,6 ± 2,4	139,4 ± 4,4	139,4 ± 2,9	139,4 ± 3,3
Cloro	105,0 ± 2,1	104,2 ± 3,4	105,7 ± 5,7	106,6 ± 5,1	107,1 ± 5,5
Potasio	4,2 ± 0,3	4,3 ± 0,5	4,5 ± 0,4	4,8 ± 0,6	4,8 ± 0,6
Bicarbonato	23,0 ± 2,5	25,3 ± 3,4	23,3 ± 2,8	20,5 ± 4,1	18,3 ± 3,6
Creatinina	0,65 ± 0,1	0,8 ± 0,1	1,4 ± 0,2	2,5 ± 0,4	4,3 ± 1,0

alcanzaron valor significativo ( $p > 0,05$ ), mientras que para el cloro sí lo fueron.

En pacientes diabéticos se produce un incremento del hiato aniónico de 4,8 mEq/l, significativo frente a los 2,7 mEq/l pro-

ducidos en no diabéticos. Esta diferencia resulta de una distinta respuesta del cloro y el bicarbonato, de tal manera que mientras que en no diabéticos estos varían entre el estadio I y V +2,9 y -5,3 mEq/l, respectivamente, en los diabéticos el cloro aumenta +2,4 mEq/l y el bicarbonato baja 9,8 mEq/l.

**Tabla 3. Hiato aniónico según estadios de enfermedad renal crónica y diabetes mellitus (DM)**

Estadio	I	II	III	IV	V	Global
<b>No DM (552)</b>						
n	70	85	83	198	116	552
Edad $\gamma$	49,2 $\pm$ 13,8	62,9 $\pm$ 13,8	65,9 $\pm$ 15,6	70,1 $\pm$ 15,2	72,3 $\pm$ 14,1	66,2 $\pm$ 16,3
Hiato aniónico	11,3 $\pm$ 2,7	10,3 $\pm$ 3,0	10,8 $\pm$ 3,4	12,0 $\pm$ 3,4	14,0 $\pm$ 4,7	11,9 $\pm$ 3,7
Sodio	139,6 $\pm$ 2,2	140,0 $\pm$ 2,6	139,4 $\pm$ 4,0	139,8 $\pm$ 3,3	139,9 $\pm$ 3,8	139,8 $\pm$ 3,3
Cloro	104,5 $\pm$ 2,3	104,9 $\pm$ 3,2	106,6 $\pm$ 4,6	107,8 $\pm$ 5,3	107,4 $\pm$ 4,8	106,7 $\pm$ 4,7
Potasio	4,1 $\pm$ 0,4	4,3 $\pm$ 0,5	4,6 $\pm$ 0,6	4,8 $\pm$ 0,6	4,8 $\pm$ 0,7	4,6 $\pm$ 0,6
Bicarbonato	23,8 $\pm$ 3,1	24,8 $\pm$ 3,2	22,0 $\pm$ 3,9	19,9 $\pm$ 3,9	18,5 $\pm$ 3,7	21,2 $\pm$ 4,3
<b>Sí DM (108)</b>						
n	2	1	14	64	27	108
Edad $\gamma$	53 $\pm$ 1,4	78	72,6 $\pm$ 9,6	73,9 $\pm$ 10,5	75,4 $\pm$ 8,8	73,8 $\pm$ 10,2
Hiato aniónico	11,5 $\pm$ 2,1	8	12,3 $\pm$ 3,6	13,4 $\pm$ 3,4	16,3 $\pm$ 4,4	13,9 $\pm$ 3,9
Sodio	141,5 $\pm$ 2,1	142	139,7 $\pm$ 3,1	139,8 $\pm$ 3,0	139,1 $\pm$ 3,7	139,7 $\pm$ 3,2
Cloro	103 $\pm$ 1,4	108	104,1 $\pm$ 4,6	105,4 $\pm$ 5,2	105,4 $\pm$ 7,0	105,2 $\pm$ 5,5
Potasio	4,4 $\pm$ 0,14	3,7	4,3 $\pm$ 0,6	4,6 $\pm$ 0,6	4,8 $\pm$ 0,6	4,6 $\pm$ 0,6
Bicarbonato	27 $\pm$ 2,8	26	23,4 $\pm$ 4,7	21,0 $\pm$ 4,4	17,4 $\pm$ 4,5	20,6 $\pm$ 4,9
<b>p (DM sí/no)</b>						
Edad $\gamma$	0,7	0,21	0,04	0,03	0,16	< 0,001
Hiato aniónico	0,91	0,26	0,14	0,004	0,02	< 0,001
Sodio	0,23	0,32	0,79	0,91	0,31	0,79
Cloro	0,34	0,19	0,07	0,001	0,16	0,01
Potasio	0,31	0,18	0,08	0,08	0,88	0,72
Bicarbonato	0,16	1	0,26	0,06	0,18	0,18

Una vez que se observaron las diferencias de medias en hiato aniónico según se presentara diabetes o no, se analizó si también existían al considerar el hiato aniónico como normal o alto en ambas poblaciones. El grupo de pacientes con ERC y diabetes presenta mayor proporción de sujetos con hiato aniónico alto que el libre de diabetes. Esta diferencia se da a nivel global y en los estadios IV y V (tabla 4).

La acidosis metabólica se encontraba presente en el 53,9% de los pacientes. La proporción es diferente según el estadio de ERC. El porcentaje de pacientes con acidosis metabólica es superior al de los no acidóticos, y las diferencias fueron significa-

tivas tanto a nivel global como por estadios de ERC. La prevalencia de acidosis metabólica es mayor en los estadios IV y V. El hiato aniónico es mayor en pacientes con acidosis que en los libres de ella; esta diferencia es significativa tanto a nivel global como por estadios I-IV, pero no se observa en el V. El sodio no presenta diferencias significativas por estadios según grupo con y sin acidosis metabólica, mientras que sí existen en cloro y bicarbonato (tabla 5).

Se valoró si la prevalencia de pacientes con acidosis metabólica en los que presentaban hiato aniónico alto mostraba diferencias significativas respecto a los que lo tenían normal (tabla 6).

**Tabla 4. Diferencia de proporciones hiato aniónico alto según diabetes mellitus (DM)**

Estadio	DM (108)		No DM (552)		Global (660)		Hiato aniónico	
	Normal	Alto	Normal	Alto	P1	P2	Normal	Alto
I						< 0,001	51 (70,8)	21 (29,2)
II	1 (100)	0 (0)	69 (81,2)	16 (18,8)	–	< 0,001	70 (81,4)	16 (18,6)
III					0,98	< 0,001	69 (71,1)	28 (28,9)
IV	21 (32,8)	43 (57,2)	121 (61,1)	77 (38,9)	0,001	0,01	142 (54,2)	120 (45,8)
V	5 (18,5)	22 (81,5)	45 (38,8)	71 (61,2)	0,047	< 0,001	50 (25,0)	93 (75,0)
<b>Global</b>	<b>38 (35,2)</b>	<b>70 (64,8)</b>	<b>344 (62,3)</b>	<b>208 (37,7)</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>382 (57,9)</b>	<b>278 (42,1)</b>

P1: proporciones hiato aniónico alto de DM frente a no DM; P2: proporciones hiato aniónico alto frente a hiato aniónico normal en población global.

Realizada regresión logística para conocer qué variables se encuentran asociadas al estado de acidosis metabólica y al de hiato aniónico alto, respecto a la acidosis metabólica se observó que la edad, el sexo y el FG no presentaron asociación significativa, mientras que el estado de diabetes y la creatinina fueron las variables asociadas con mayor OR (2,08 y 2,06, respectivamente). En relación con el hiato aniónico alto, se observó que las OR mayores (2,02) corresponden al estado de diabetes y de creatinina (tablas 7 y 8; figs. 1 y 2).

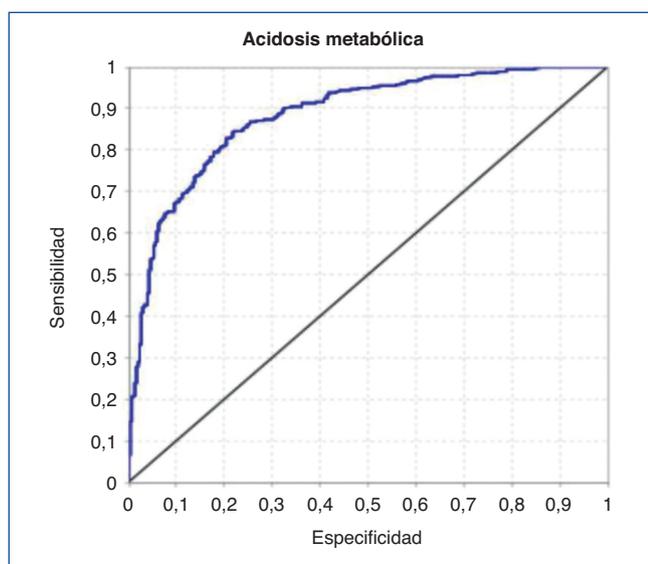
**DISCUSIÓN**

Los resultados del presente estudio muestran que en los estadios finales de la ERC (IV y V) se produce acidosis metabólica debido al déficit de producción de bicarbonato. Esta acidosis

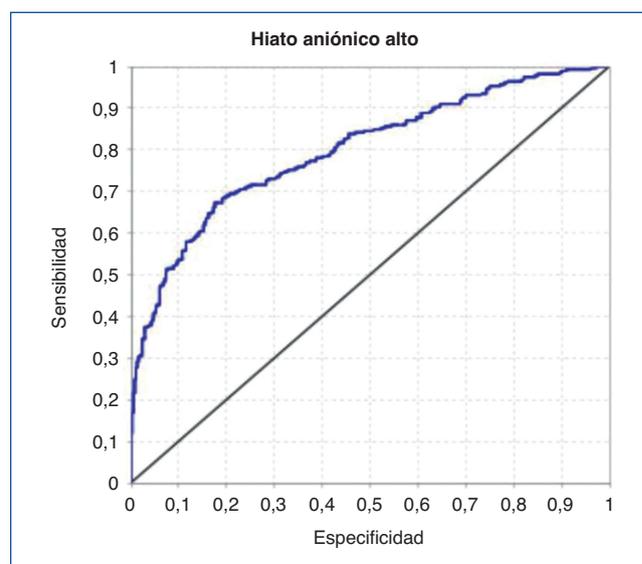
solo explica un aumento del hiato aniónico hasta 14 mEq/l en pacientes no diabéticos o 16 mEq/l en pacientes diabéticos que concurren en estadio V de la ERC.

Los pacientes incluidos en el presente estudio difieren en la gravedad de la ERC (creatinina y FG) respecto a otros trabajos que han analizado la relación entre el hiato aniónico y la acidosis metabólica<sup>10,11</sup> y es similar al de Hakim et al<sup>9</sup>, por lo que puede darse que las diferencias en los resultados estén influidas por ello.

En la población estudiada, salvo las diferencias observadas en creatinina, que se justifican por las diferencias en masa muscular, el resto de las variables analíticas muestran homogeneidad entre varones y mujeres, lo que indica la estabilidad de la homeostasis del EAB con independencia del sexo.



**Figura 1. Curva ROC. Acidosis metabólica.**



**Figura 2. Curva ROC. Hiato aniónico alto.**

**Tabla 5. Medias de iones y hiato aniónico según acidosis metabólica (AM)<sup>a</sup>**

Estadio	I	II	III	IV	V	Global
<b>AM (no)</b>						
n	59	72	59	90	24	304
Edad	50,1 ± 13,7	63,5 ± 13,7	66,5 ± 14,1	74,8 ± 13,0	76,8 ± 12,7	65,8 ± 16,2
Hiato aniónico	10,8 ± 2,3	9,7 ± 2,4	10,0 ± 3,2	11,8 ± 2,9	13,7 ± 4,3	10,9 ± 3,1
Sodio	139,9 ± 2,1	140,2 ± 2,7	140,1 ± 4,2	139,6 ± 3,1	140,6 ± 4,0	140,0 ± 3,2
Cloro	104,1 ± 2,0	104,6 ± 3,0	105,5 ± 4,8	103,4 ± 5,0	103,1 ± 4,0	104,2 ± 4,1
Potasio	4,1 ± 0,4	4,3 ± 0,5	4,4 ± 0,5	4,5 ± 0,6	4,6 ± 0,7	4,4 ± 0,6
Bicarbonato	25,0 ± 1,9	25,8 ± 2,3	24,6 ± 2,7	24,4 ± 2,5	23,8 ± 2,7	24,9 ± 2,5
<b>AM (sí)</b>						
n	13	14	38	172	119	356
Edad	45,6 ± 13,2	61,2 ± 15,3	67,4 ± 16,6	69,1 ± 14,6	72,1 ± 13,4	68,7 ± 15,2
Hiato aniónico	13,5 ± 3,3	13,3 ± 3,6	12,6 ± 3,2	12,7 ± 3,7	14,5 ± 4,8	13,3 ± 4,1
Sodio	138,6 ± 2,4	139,6 ± 1,7	138,6 ± 3,1	139,9 ± 3,3	139,6 ± 3,8	139,6 ± 3,4
Cloro	106,2 ± 2,8	106,8 ± 3,6	107,3 ± 4,2	109,2 ± 4,4	107,8 ± 5,2	108,3 ± 4,7
Potasio	4,3 ± 0,3	4,3 ± 0,5	4,8 ± 0,6	4,9 ± 0,6	4,9 ± 0,7	4,8 ± 0,6
Bicarbonato	18,9 ± 2,5	19,5 ± 1,8	18,6 ± 3,0	18,0 ± 2,7	17,2 ± 3,1	17,9 ± 2,9
<b>p (AM no/AM sí)</b>						
n	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Hiato aniónico	< 0,001	0,006	0,001	0,003	0,86	< 0,001

<sup>a</sup>Acidosis metabólica:  $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mEq/l}$ .

La elevación del hiato aniónico que se observa a partir del estadio IV de ERC es coincidente con lo publicado por Berend et al<sup>6</sup>, Abramowitz et al<sup>8</sup> y Wallia et al<sup>10</sup>.

El presente estudio encuentra que la diabetes conlleva una elevación del hiato aniónico en un estadio anterior al de los no diabéticos, lo que no coincide con lo publicado por Caravaca et al<sup>11</sup>, que encuentran una media de bicarbonato superior en pacientes diabéticos frente a los no diabéticos, con un hiato aniónico medio inferior en pacientes con diabetes. Las diferencias pueden deberse a que los enfermos estaban tratados de forma distinta (diuréticos y/o bicarbonato) y a diferencias en el grado de insuficiencia renal.

La acidosis metabólica se encontró asociada a los pacientes con ERC en estadios IV y V, coincidiendo con Alcázar-Arroyo<sup>27</sup>. En los pacientes sin acidosis metabólica no se observa un incremen-

to en la reabsorción de cloro, que sí aparece en los que cursan con acidosis metabólica desde el estadio I, y se produce una fase hiperclorémica que modera la subida del hiato aniónico hasta el estadio IV, de acuerdo con lo publicado por Hakim et al<sup>9</sup> y Wallia et al<sup>10</sup>.

El tratamiento con diuréticos dio lugar a diferencias en el hiato aniónico en el conjunto de la población estudiada, que no se encontró en pacientes con diabetes, lo que no coincide con lo expuesto por Taylor et al<sup>28</sup>, quienes ven poco probable que el uso de diuréticos confunda la relación observada entre el anión gap sérico y la presión arterial.

La diabetes y el grado de insuficiencia renal resultaron ser las variables con mayor asociación con el estado de hiato aniónico alto y acidosis metabólica, y no se han encontrado estudios que analizaran dicha asociación en los últimos 10 años, salvo el de

**Tabla 6. Diferencias medias de hiato aniónico según diabetes mellitus (DM) y tratamiento con bicarbonato o diuréticos en estadios IV y V**

DM sí			DM no			Global		
Sí	No	p	Sí	No	p	Sí	No	p
<b>Estadio IV (262)</b>								
<b>Tratamiento con bicarbonato</b>								
13,0 ± 3,5	13,8 ± 3,3	0,35	12,3 ± 3,3	11,8 ± 3,4	0,3	12,5 ± 3,4	12,3 ± 3,5	0,6
-30	-34		-88	-110		-118	-144	
<b>Tratamiento con diurético</b>								
13,8 ± 3,2	12,7 ± 3,7	0,23	-	12 ± 3,4	-	13,8 ± 3,2	12,1 ± 3,4	0,003
-43	-21		0	-198		-43	-219	
<b>Estadio V (143)</b>								
<b>Tratamiento con bicarbonato</b>								
17 ± 4,6	15,1 ± 3,8	0,06	13,5 ± 4,9	14,8 ± 4,0	0,18	14,1 ± 5,0	14,9 ± 4,0	0,4
-17	-10		-74	-42		-91	-52	
<b>Tratamiento con diurético</b>								
16 ± 3,8	17,5 ± 6,2	0,47	-	14 ± 4,7	-	16,0 ± 3,8	14,1 ± 4,8	0,1
-21	-6		0	-116		-21	-122	

**Tabla 7. Regresión logística. Acidosis metabólica (AM)**

Variable	AM				
	Coficiente	EE	p	OR	IC del 95%
Sodio	-0,29	0,04	< 0,001	0,75	0,69-0,81
Cloro	0,35	0,04	< 0,001	1,42	1,32-1,52
Potasio	0,51	0,19	0,006	1,67	1,16-2,41
Creatinina	0,72	0,08	< 0,001	2,06	1,76-2,41
DM	0,73	0,29	0,012	2,08	1,18-3,66
<b>Área bajo la curva</b>	<b>EE</b>	<b>IC del 95%</b>	<b>Hosmer y Lemeshow</b>		
0,88	0,013	0,858-0,910	0,633		

DM: diabetes mellitus; EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Caravaca et al<sup>11</sup>, que señala la edad, la nefropatía diabética y el aclaramiento de creatinina y urea como las variables que entraron en la mejor ecuación para predecir los niveles de bicarbonato.

Como conclusión, asumimos que en estadios finales de la ERC (IV y V) se produce acidosis metabólica debido al déficit de producción de bicarbonato a consecuencia de la destruc-

**Tabla 8. Regresión logística. Hiato aniónico**

Hiato aniónico					
Variable	Coficiente	EE	p	OR	IC del 95%
Sodio	0,294	0,038	< 0,001	1,34	1,25-1,45
Cloro	-0,234	0,027	< 0,001	0,79	0,75-0,83
Creatinina	0,704	0,077	< 0,001	2,02	1,74-2,35
DM	0,708	0,254	0,005	2,02	1,23-3,34
Área bajo la curva	EE	IC del 95%	Hosmer y Lemeshow		
0,80	0,02	0,763-0,834	0,332		

DM: diabetes mellitus; EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

ción de nefronas. Pero dicha acidosis produce un moderado aumento del hiato aniónico de hasta 14 mEq/l en pacientes no diabéticos y de 16 mEq/l en pacientes diabéticos que concurren en estadio V de la ERC. Por tanto, en pacientes renales el hiato aniónico es normal o moderadamente elevado; si hay un aumento significativo del hiato aniónico (> 14) habrá que pensar en otras causas de acidosis en las que exista un aumento de ácido en sangre de causas endógena o exógena.

**Limitaciones**

Dado que la muestra se ha obtenido de consultas hospitalarias, las prevalencias de los estadios de la ERC del estudio no concuerdan con las que se han publicado en la población general<sup>4</sup>.

**Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
- Documento Marco sobre Enfermedad Renal Crónica (ERC) dentro de la Estrategia de Abordaje a la Cronicidad en el SNS. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
- American Society of Nephrology Presidential Address 2006: chronic kidney disease as a public health threat--new strategy for a growing problem. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1038-45.
- Otero A, De Francisco AL, Gayoso P, García F; EPIRCE StudyGroup. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrologia.* 2010;30:78-86.
- Palmer BF. Approach to fluid and electrolyte disorders and acid-base problems. *Prim Care.* 2008;35:195-213.
- Berend K, De Vries AP, Gans RO. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. *N Engl J Med.* 2014;371:1434-45.
- Havlin J, Matoušovic K, Vaňková S, Schüch O. Metabolic acidosis in chronic kidney disease. *Vnitr Lek.* 2016;62 Suppl 6:30-9.
- Abramowitz MK, Hostetter TH, Melamed ML. The serum anion gap is altered in early kidney disease and associates with mortality. *Kidney Int.* 2012;82:701-9.
- Hakim RM, Lazarus JM. Biochemical Parameters in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis.* 1988;11:238-47.
- Wallia R, Greenberg A, Piraino B, Mitro R, Puschett JB. Serum electrolyte patterns in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1986;8:98-104.
- Caravaca F, Arrobas M, Pizarro JL, Espárrago JF. Metabolic acidosis in advanced renal failure: differences between diabetic and non diabetic patients. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:892-8.
- Hunter RW, Lawson C, Galitsiou E, Gifford F, Neary JJ. Pyroglutamic acidosis in association with therapeutic paracetamol use. *Clin Med (Lond).* 2016;16:524-9.
- Nazir S, Melnick S, Ansari S, Kanneh HT. Mind the gap: a case of severe methanol intoxication. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2015214272.
- Hsiao PJ, Chang CF, Chiu CC, Chan JS, Chiang WF, Wu CC, et al. High Anion Gap Metabolic Acidosis after a Suicide Attempt with Cyanide: The Rebirth of Cyanide Poisoning. *Intern Med.* 2015;54:1901-4.
- St. Clair JW, Wong ML. Ileal neobladder: an important cause of non-anion gap metabolic acidosis. *J Emerg Med.* 2017;52:e179-82.
- Mehta AN, Emmett JB, Emmett M. GOLD MARK: an anion gap mnemonic for the 21st century. *Lancet.* 2008;372:892.
- Watanabe T. Normal anion gap metabolic acidosis in salicylate overdose. *Am J Emerg Med.* 2016;34:2457-8.
- Hulley SL, Perring J, Manning N, Olpin S, Yap S. Transient 5-oxoprolinuria: unusually high anion gap acidosis in an infant. *Eur J Pediatr.* 2015;174:1685-8.

19. Van Gerwen M, Scheper H, Touw DJ, Van Nieuwkoop C. Life-threatening acute lung injury after gamma butyrolactone ingestion. *Neth J Med.* 2015;73:133-5.
20. Gil HW, Hong JR, Song HY, Hong SY. A case of methanol intoxication caused by methomyl pesticide ingestion. *Hum Exp Toxicol.* 2012;31:1299-302.
21. Gigante A, Sardo L, Gasperini ML, Molinaro A, Riggio O, Laviano A, et al. D-lactic acidosis 25 years after bariatric surgery due to *Salmonella enteritidis*. *Nutrition.* 2012;28:108-11.
22. Weissbach A, Tirosh I, Scheuerman O, Hoffer V, Garty BZ. Respiratory alkalosis and metabolic acidosis in a child treated with sulthiame. *Pediatr Emerg Care.* 2010;26:752-3.
23. Iragavarapu C, Gupta T, Chugh SS, Aronow WS, Frishman WH. Type B Lactic Acidosis Associated With Venlafaxine Overdose. *Am J Ther.* 2016;23:e1082-4.
24. Pruebas selectivas para formación sanitaria especializada MIR. 2013. Cuaderno de examen [consultado 21-4-2017]. Disponible en: <https://fse.mscbs.gob.es/fseweb/view/index.xhtml>
25. Otero A, De Francisco A, Gayoso P, García F; EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia.* 2010;30:78-86.
26. Lorenzo V. Enfermedad Renal Crónica. En: Lorenzo V, López-Gómez JM, editores. *Nefrología Digital.* Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-enfermedad-renal-cronica-136>
27. Alcázar-Arroyo R. Electrolyte and acid-base balance disorders in advanced chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2008;28 Suppl 3:87-93.
28. Taylor EN, Forman JP, Farwell WR. Serum anion gap and blood pressure in the national health and nutrition examination survey. *Hypertension.* 2007;50:320-4.