

## Original

## Acidosis metabólica en la enfermedad renal crónica: dificultades para una corrección adecuada

Fernando Caravaca-Fontán\*, Rosa Díaz-Campillejo, Julián Valladares, Cristina López Arnaldo, Sergio Barroso, Enrique Luna y Francisco Caravaca

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 20 de mayo de 2019

Aceptado el 16 de septiembre de 2019

On-line el 18 de diciembre de 2019

## Palabras clave:

Acidosis metabólica

Bicarbonato sódico

Enfermedad renal crónica

## RESUMEN

**Introducción:** La acidosis metabólica (AM) es una alteración frecuente en la enfermedad renal crónica (ERC) que se asocia a numerosas complicaciones, por lo que su corrección es recomendable. El bicarbonato sódico oral es actualmente el tratamiento de elección.

**Objetivos:** Describir la prevalencia de AM en la ERC avanzada, y determinar cuáles son las características clínicas y bioquímicas que se asocian a una corrección adecuada.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de observación en una cohorte de pacientes adultos con ERC estadio 4-5. Los criterios de inclusión fueron: no estar siendo tratado con alcalinos en el momento de la inclusión y tener al menos 3 medidas consecutivas de filtrado glomerular (FG) y parámetros bioquímicos durante un periodo >3 meses. Los pacientes con un bicarbonato sérico <22 mEq/l se incluyeron en el estudio de seguimiento, siendo tratados con bicarbonato sódico oral. Se consideró que la corrección fue adecuada cuando más de la mitad de las muestras y la media de los niveles de bicarbonato durante el seguimiento individual fueron  $\geq 22$  mEq/l.

**Resultados:** Se incluyeron 969 pacientes (edad  $65 \pm 14$  años, 507 hombres) con FG medio  $14,8 \pm 4,5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Basalmente 530 pacientes (55%) que mostraron un bicarbonato sérico <22 mEq/l fueron tratados con bicarbonato sódico y seguidos durante 15 meses. En tan solo 133 pacientes (25%) se alcanzó una corrección satisfactoria de la AM. Por regresión logística multivariable las principales características en las que se logró el control adecuado de la AM fueron: edad (OR=1,03; IC: 95%1,01-1,05), FG basal (OR=1,07; 1,02-1,12) y tratamiento con inhibidores de bomba protones (OR=1,61; IC 95%: 1,06-2,44). En aquellos en los que se logró corrección de AM tuvieron progresión más lenta de ERC ( $-1,67 \pm 3,71$  vs.  $-4,36 \pm 4,56$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año,  $p < 0,0001$ ) y menor concentración de potasio sérico promedio ( $5,1 \pm 0,5$  vs.  $5,3 \pm 0,5$ ,  $p < 0,0001$ ) que los del resto de pacientes, aunque no se observaron diferencias en la tasa de ingresos hospitalarios y ni en la mortalidad.

**Conclusión:** La AM es una alteración frecuente en la ERC avanzada, pero de difícil corrección con los tratamientos actuales. Debido al importante beneficio que puede suponer el control de la AM se deberían investigar nuevas terapias más efectivas.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fcavacaf@gmail.com](mailto:fcavacaf@gmail.com) (F. Caravaca-Fontán).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.09.006>

0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Successful correction of metabolic acidosis is difficult to achieve in chronic kidney disease

### ABSTRACT

#### Keywords:

Metabolic Acidosis  
Sodium bicarbonate  
Chronic kidney disease

**Introduction:** Metabolic acidosis (MA) is a common complication of chronic kidney disease (CKD) and is associated with numerous adverse effects, which is why its correction is highly recommended. Oral sodium bicarbonate is the current treatment of choice.

**Objectives:** To describe the prevalence of MA in advanced CKD patients and to determine the clinical and biochemical characteristics associated with its successful correction.

**Material and methods:** Retrospective, observational cohort study in adult patients with CKD stage 4-5. The inclusion criteria were: not being treated with alkali therapy at the time of inclusion, and to have at least three consecutive glomerular filtration rate (GFR) measurements and biochemical parameters during a minimum follow-up period of 3 months. Incident patients with serum bicarbonate <22 mEq/l were included in the follow-up study and treated with oral sodium bicarbonate. Correction was considered successful when more than half of the samples and the mean bicarbonate levels during individual follow-up were  $\geq 22$  mEq/l.

**Results:** The study group consisted of 969 patients (age  $65 \pm 14$  years, 507 males) with a mean GFR of  $14.8 \pm 4.5$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. At baseline, 530 patients (55%) had serum bicarbonate <22 mEq/l. They were treated with sodium bicarbonate and followed for 15 months. Satisfactory correction of MA was only achieved in 133 patients (25%). By multivariate logistic regression analysis, the main characteristics of patients with adequate control of MA were: age (OR = 1.03; 95% CI 1.01 – 1.05), baseline GFR (OR = 1.07; 1.02 – 1.12), and treatment with proton-pump inhibitors (OR = 1.61; 95% CI 1.06 – 2.44). Patients who achieved successful correction of MA showed slower CKD progression ( $-1.67 \pm 3.71$  vs  $-4.36 \pm 4.56$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/year,  $P < .0001$ ), and lower average serum potassium concentration ( $5.1 \pm 0.5$  vs  $5.3 \pm 0.5$ ,  $P < .0001$ ) than those who did not. However, there were no differences in the hospitalisation or mortality rate.

**Conclusion:** MA is a common complication of advanced CKD but difficult to manage with current therapies. Due to the significant potential benefit of controlling MA, new, more effective therapies should be further researched.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La acidosis metabólica (AM) es una alteración frecuente en la enfermedad renal crónica (ERC)<sup>1-3</sup>. El deterioro de la función renal reduce la excreción neta de ácidos y causa un balance positivo de hidrogeniones, de tal forma que cuando el filtrado glomerular cae por debajo de 20-25 ml/min se comienza a observar una reducción de bicarbonato en sangre<sup>1-3</sup>, aunque con análisis bioquímicos más sensibles, como la excreción urinaria de amonio<sup>1,2,4</sup> o de citrato<sup>5</sup>, se puede demostrar que este defecto metabólico se inicia en estadios menos avanzados de la ERC y antes de que descendan los niveles de bicarbonato sérico.

Los efectos negativos de la AM en la ERC han sido objeto de numerosas investigaciones que han demostrado su asociación con complicaciones óseas<sup>6,7</sup>, metabólicas e inflamatorias<sup>8,9</sup>, endocrinas<sup>10-12</sup>, progresión de la ERC<sup>13-18</sup> y mortalidad<sup>19-21</sup>. Más interesante aún, la corrección de la AM mejora o revierte

muchos de estos efectos secundarios<sup>22-27</sup>, apoyando estos resultados la recomendación de tratarla de forma activa.

El tratamiento de la AM asociada a la ERC en estadios previos a la necesidad de diálisis se ha basado en aportar alcalinos, bien a través de la dieta (frutas y verduras)<sup>28</sup>, bien de forma farmacológica con sales de bicarbonato<sup>29,30</sup> y reducción del aporte dietético de ácidos (reducción de proteínas)<sup>31</sup>.

El bicarbonato sódico por vía oral es actualmente el tratamiento de elección por su disponibilidad, tolerancia y ausencia de efectos adversos graves<sup>29,30</sup>. Aunque no es un medicamento caro, tiene el inconveniente de carecer de financiación por los servicios de salud, lo que aumenta el riesgo de incumplimiento terapéutico.

Los objetivos del presente estudio fueron analizar la prevalencia de AM en la ERC avanzada, y determinar cuáles fueron los factores asociados a su inadecuada o incompleta corrección cuando de forma activa se intentaba tratar esta alteración metabólica. Los resultados de este estudio podrían ayudar a mejorar las pautas de prescripción de alcalinos en la ERC.

## Material y métodos

Estudio retrospectivo de observación longitudinal en una cohorte de pacientes adultos diagnosticados de ERC estadios 4-5 no en diálisis, seguidos en la consulta de ERC avanzada (ERCA) durante el periodo comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2016. Los criterios de selección fueron: no estar en tratamiento con alcalinos en el momento de la inclusión, ni con fármacos (p. ej. clorhidrato de sevelámero) o situaciones clínicas que pudieran empeorar la AM (inestabilidad hemodinámica, acidosis láctica, obstrucción del tracto urinario, etc.), haber sido seguidos en la consulta ERCA durante un periodo superior a 3 meses y haber realizado durante este tiempo al menos 3 mediciones de la función renal, bicarbonato sérico y parámetros bioquímicos de interés.

Todos los pacientes fueron remitidos a la consulta ERCA por deterioro progresivo de la función renal. Los datos demográficos, clínicos y la medicación prescrita se obtuvieron de las historias clínicas, exploración física y anamnesis. La comorbilidad fue evaluada en el momento de la inclusión, utilizando el índice de Davies<sup>32</sup>, y los pacientes fueron categorizados en 3 grupos: sin comorbilidad, leve-moderada y grave.

Todas las muestras y análisis bioquímicos se extrajeron y realizaron en un mismo laboratorio central por métodos convencionales (Autoanalizador Advia Chemistry, Siemens Healthcare Diagnostics, New York, EE. UU.), en muestras frescas (no almacenadas), y tanto las calibraciones como la trazabilidad de la creatinina se realizaron conforme a las recomendaciones de estándares internacionales NKDEP<sup>33</sup>. El filtrado glomerular fue estimado mediante la fórmula abreviada MDRD<sup>34</sup>.

La determinación del bicarbonato sérico se realizó en menos de 15 minutos desde la extracción de la muestra venosa, utilizando un analizador gasométrico (ABL800 FLEX, Radiometer Ibérica, España).

Los pacientes fueron seguidos de forma ininterrumpida con revisiones entre 30 a 90 días. Para determinar la velocidad de progresión de la ERC en cada paciente se realizó una regresión lineal entre el filtrado glomerular (FG) estimado en cada control y el tiempo transcurrido desde la primera cita, con una precisión de días. La pendiente resultante de esta ecuación lineal se expresó en  $\pm$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año, teniendo los valores negativos o positivos de este parámetro los significados de progresión de la insuficiencia renal o recuperación de la función renal basal, respectivamente.

A todos los pacientes que presentaron un bicarbonato sérico basal <22 mEq/l se les prescribió una dieta con reducción de proteínas de origen animal, sin restricción de frutas y verduras, y bicarbonato sódico oral con dosis que fueron ajustadas para intentar conseguir el objetivo de mantener un bicarbonato sérico igual o superior a 22 mEq/l e igual o inferior a 29 mEq/l, según las recomendaciones de la *National Kidney Foundation*<sup>35</sup> y KDIGO<sup>36</sup>. El promedio de la dosis de bicarbonato sódico oral en cada seguimiento individual fue recogido y expresado como cantidad diaria total y ajustada a peso corporal.

## Diseño del estudio y métodos estadísticos

Estudio retrospectivo de observación longitudinal en una cohorte de pacientes con ERC avanzada. En cada paciente se recogieron todas las mediciones de bicarbonato sérico obtenidas durante su seguimiento.

En el estudio longitudinal se incluyeron aquellos pacientes que basalmente presentaban un bicarbonato sérico <22 mEq/l.

Se consideró que la corrección fue adecuada cuando más de la mitad de las muestras, y el promedio de los niveles de bicarbonato durante el periodo de seguimiento individual fueron  $\geq$  22 mEq/l. De forma secundaria también se analizaron los determinantes de una corrección menos estricta de la AM, definida como un promedio de bicarbonato sérico durante el periodo de seguimiento  $\geq$  20 mEq/l.

Las diferencias que se observaron entre los pacientes con o sin control de la AM se analizaron mediante regresión logística múltiple.

También se compararon entre estos 2 grupos las variables de evolución: progresión de la ERC (pendiente de la relación filtrado glomerular/tiempo), tasa de mortalidad e ingresos hospitalarios.

Para la comparación descriptiva de las variables continuas, y dependiendo de sus características, se utilizaron pruebas paramétricas o no paramétricas, y para las variables categóricas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado.

Los datos estadísticos descriptivos se presentan como media y desviación estándar, o como mediana y rangos intercuartílicos (IQ) para las variables continuas, y como porcentajes para las variables categóricas. Una  $p < 0,05$  fue considerada estadísticamente significativa, y todos los valores de  $p$  que se muestran son bilaterales. Los análisis estadísticos se realizaron con el software IBM SPSS Statistics 24.0 (IBM Corp. Armonk, EE. UU.).

## Resultados

El grupo total de estudio lo formaban 969 pacientes (edad  $65 \pm 14$  años, 507 hombres) con FG medio  $14,8 \pm 4,5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. En la [tabla 1](#) se muestran las características del grupo total y de aquellos pacientes que presentaban o no AM inicial.

El 55% (530 pacientes) mostraban AM desde el inicio. Las principales características de estos pacientes, comparadas con las de aquellos que no la presentaban fueron: más jóvenes, menor comorbilidad y diabetes, menor FG, mayor concentración media de potasio sérico y menor frecuencia de tratamiento con diuréticos ([tabla 1](#)).

Estos 530 pacientes con AM inicial fueron tratados con bicarbonato sódico oral y formaron el grupo de estudio de seguimiento longitudinal.

La mediana del periodo de seguimiento fue de 443 días (rangos IQ: 233-818 días), y el número de muestras totales de bicarbonato sérico analizadas durante este periodo fue de 4.899, con una mediana de 7 (rangos IQ: 5-12) muestras por paciente.

**Tabla 1 – Características basales del grupo total de estudio y de aquellos que presentaban o no acidosis metabólica inicial**

	Grupo total N= 969	Sin acidosis inicial N= 439 (45%)	Con acidosis inicial N= 530 (55%)	p*
Edad, años ( $\pm$ DE)	65 (14)	67 (13)	64 (14)	0,006
Sexo, hombre/mujer	507/462	230/209	277/253	0,968
Índice comorbilidad (0, 1, 2)	378/492/99	147/229/63	231/263/36	< 0,0001
Diabetes, %	37	43	32	< 0,0001
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	29,6 (5,9)	29,8 (5,7)	29,4 (6,1)	0,263
Tensión arterial sistólica, mm Hg	158 (27)	158 (26)	158 (28)	0,701
Tensión arterial diastólica, mm Hg	87 (14)	86 (14)	88 (14)	0,130
Bicarbonato sérico, mEq/l	21,6 (3,7)	24,8 (2,2)	18,9 (2,2)	< 0,0001
Filtrado glomerular, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	14,8 (4,5)	15,9 (4,6)	13,9 (4,2)	< 0,0001
Sodio sérico, mEq/l	141 (3)	141 (3,2)	140 (3,2)	0,297
Potasio sérico, mEq/l	5,1 (0,7)	4,9 (0,6)	5,2 (0,8)	< 0,0001
Cloro sérico, mEq/l	106 (8)	104 (8)	108 (6)	< 0,0001
Hiato aniónico, mEq/l	18 (4)	16 (3)	19 (4)	< 0,0001
Hemoglobina, g/dl	11,5 (5,4)	11,9 (5,4)	11,3 (5,5)	0,083
Proteinuria, g/g creatinina	2,09 (2,39)	2,14 (2,62)	2,06 (2,19)	0,637
Sales calcio, %	59	51	66	< 0,0001
Diuréticos, %	65	72	59	< 0,0001
IECA/ARA, %	76	75	77	0,510
Bloqueadores beta, %	25	29	23	0,038
Antagonistas del calcio, %	48	49	48	0,710
Inhibidores de la bomba de protones, %	40	43	37	0,047

ARA: antagonistas receptores de angiotensina; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

\* Significación estadística; diferencias entre subgrupo con o sin acidosis inicial.

La dosis media de bicarbonato sódico oral prescrito en el conjunto de pacientes fue de  $1.813 \pm 1.004$  mg/día ( $21,6 \pm 11,9$  mEq/día), o  $24,8 \pm 14,7$  mg/kg peso corporal/día ( $0,29 \pm 0,17$  mEq/kg/día).

En tan solo 133 pacientes (25%) se consiguió el objetivo de corrección adecuada de la AM. Las principales características de estos pacientes, comparadas con las del resto del grupo de estudio se muestran en la [tabla 2](#).

Los pacientes en los que se corrigió la AM eran mayores, tenían mejor función renal residual, pero paradójicamente las dosis prescritas de bicarbonato sódico oral eran menores ([tabla 2](#)). También los pacientes con mejor control de la AM estaban siendo tratados más frecuentemente con inhibidores de la bomba de protones. No hubo otras diferencias significativas.

En el análisis de regresión logística multivariable, en el que las dosis de bicarbonato sódico oral no fueron incluidas como variable independiente por su relación negativa con la variable dependiente, se demostró que los mejores determinantes fueron: la edad, el FG basal y el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones ([tabla 3](#)).

Si se introducía como variable la dosis de bicarbonato sódico oral, esta resultaba ser uno de los principales determinantes, aunque negativo, de una corrección satisfactoria de la AM, en detrimento del tratamiento con inhibidores de bomba de protones ([tabla 4](#)).

En 385 pacientes (73%) se logró el objetivo de corrección de AM definida como una concentración media de bicarbonato en plasma  $\geq 20$  mEq/l durante todo el periodo de seguimiento.

Mediante regresión logística multivariable las principales características de estos pacientes fueron el bicarbonato sérico inicial (OR: 1,315; IC 95%: 1,200-1,442;  $p < 0,0001$ ) y el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (OR: 1,683; IC 95%: 1,091-2,595;  $p = 0,019$ ), aunque ni la edad ni la función

renal inicial entraron a formar parte de esta mejor ecuación de predicción.

La corrección de la AM se asoció a una progresión más lenta de la ERC ([tabla 5](#)), e incluso se observaron diferencias significativas en la progresión (pendiente del filtrado glomerular/tiempo) según los grados de corrección ([fig. 1](#)).

En cambio, no se observaron diferencias significativas en la tasa de ingresos hospitalarios ni en la tasa de mortalidad ([tabla 5](#)).

## Discusión

Los resultados de este estudio muestran que la AM tiene una alta prevalencia en la ERC avanzada (55%), y que su corrección adecuada con bicarbonato sódico oral no se consigue fácilmente. En tan solo un 25% de los pacientes tratados se consiguió un control adecuado de la AM, definido por un bicarbonato sérico superior o igual a 22 mEq/l. Sin embargo, sí se consiguió que en más del 70% de los pacientes tratados se alcanzaran niveles medios de bicarbonato sérico superiores a 20 mEq/l.

Numerosos estudios han demostrado los efectos adversos relacionados con la AM asociada a la ERC<sup>6-21</sup>. La corrección se ha estimado en consenso como adecuada cuando se alcanzan y mantienen concentraciones de bicarbonato sérico igual o superior a 22 mEq/l<sup>35,36</sup>, aunque también se han señalado riesgos cardiovasculares en la sobrecorrección de esta alteración metabólica<sup>13</sup>.

El bicarbonato sódico oral es actualmente el tratamiento de elección para corregir la AM de los pacientes con ERC<sup>29,30</sup>. Aunque es un medicamento barato y seguro, los resultados del presente estudio muestran que la eficacia real de este

**Tabla 2 – Características de los pacientes con acidosis metabólica que fueron tratados y en los que se logró o no una corrección satisfactoria**

	Respuesta adecuada N = 133 (25%)	Respuesta no adecuada N = 397 (75%)	p*
Edad, años	69 (13)	63 (15)	< 0,0001
Sexo, hombre/mujer	64/69	213/184	0,269
Comorbilidad, (0, 1, 2)	45/78/10	186/185/26	0,031
Diabetes, %	34	31	0,541
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	29,5 (6,3)	29,4 (6,0)	0,857
Presión arterial sistólica, mm Hg	157 (30)	159 (27)	0,447
Presión arterial diastólica, mm Hg	86 (15)	88 (14)	0,136
Bicarbonato sérico inicial, mEq/l	19,4 (1,9)	18,8 (2,3)	0,006
Bicarbonato promedio, mEq/l	23,4 (1,2)	20,2 (1,4)	< 0,0001
Filtrado glomerular inicial, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	14,9 (3,9)	13,6 (4,3)	0,002
Sodio sérico inicial, mEq/l	140 (3)	140 (3)	0,857
Potasio sérico inicial, mEq/l	5,1 (0,6)	5,2 (0,7)	0,129
Potasio sérico promedio en tiempo, mEq/l	5,1 (0,5)	5,3 (0,5)	< 0,0001
Cloro sérico inicial, mEq/l	107 (10)	108 (4)	0,022
Hiato aniónico inicial, mEq/l	18 (4)	19 (4)	0,558
Hemoglobina, g/dl	11,1 (1,6)	11,4 (6,2)	0,630
Proteinuria, g/g creatinina	1,756 (2,171)	2,169 (2,187)	0,059
Dosis media de bicarbonato sódico oral, mg/día	1.296 (776)	1.987 (1013)	< 0,0001
Dosis media de bicarbonato sódico oral ajustada a peso, mg/kg/día	18 (12)	27 (15)	< 0,0001
Tratamiento con sales de calcio, %	65	67	0,699
Diuréticos, %	62	58	0,514
IECA/ARA, %	74	78	0,420
Bloqueadores beta, %	25	22	0,490
Antagonistas del calcio, %	44	48	0,395
Inhibidores de la bomba de protones, %	49	33	0,001

ARA: antagonistas receptores de angiotensina; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

\* Significación estadística de la comparación entre los 2 subgrupos.

**Tabla 3 – Regresión logística sobre los determinantes de una corrección satisfactoria de la acidosis metabólica**

	Univariable		Multivariable	
	Odds ratio (IC 95% OR)	p	Odds ratio (IC 95% OR)	p
Edad, años	1,028 (1,011-1,045)	0,001	1,030 (1,013-1,046)	< 0,0001
Sexo, hombre = 1	0,744 (0,483-1,144)	0,178		
Filtrado glomerular basal, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1,076 (1,025-1,130)	0,003	1,072 (1,023-1,124)	0,004
Índice comorbilidad, 0, 1, 2	1,110 (0,729-1,693)	0,626		
Diabetes mellitus, 0, 1	0,858 (0,503-1,462)	0,573		
Índice masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	0,995 (0,959-1,034)	0,810		
Bicarbonato sérico inicial, mEq/l	1,108 (0,998-1,231)	0,055		
Diurético, 0,1	1,050 (0,674-1,635)	0,830		
IECA/ARA, 0,1	0,848 (0,511-1,406)	0,523		
Bloqueador beta, 0, 1	1,089 (0,653-1,813)	0,745		
Antagonista calcio, 0, 1	0,819 (0,540-1,241)	0,346		
Inhibidor de la bomba de protones, 0, 1	1,626 (1,049-2,523)	0,030	1,607 (1,061-2,435)	< 0,0001

ARA: antagonistas receptores de angiotensina; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

**Tabla 4 – Regresión logística; determinantes de una corrección satisfactoria de la acidosis metabólica introduciendo como determinante la dosis de bicarbonato sódico oral prescrita**

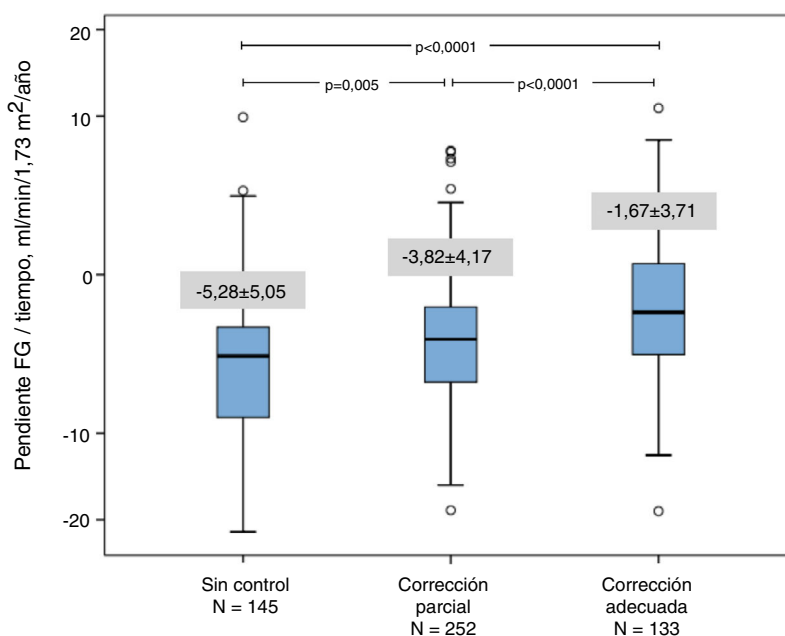
	Odds ratio (IC 95% OR)	p
Edad, años	1,027 (1,011-1,044)	0,001
Filtrado glomerular basal, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1,058 (1,008-1,111)	0,022
Dosis bicarbonato sódico oral, g/día	0,455 (0,351-0,590)	< 0,0001

Fuera de la mejor ecuación predictiva: inhibidores bomba protones (OR: 1,461; IC 95%: 0,944-2,261; p = 0,089).

Tabla 5 – Variables resultado según el grado de corrección de la acidosis metabólica

	Corrección adecuada <sup>a</sup>	Sin corrección adecuada	p	Corrección parcial <sup>b</sup>	Sin corrección parcial	p
N.º pacientes, (%)	133 (25)	397 (75)		385 (73)	145 (27)	
Pendiente filtrado glomerular, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /año	-1,676 ± 3,711	-4,352 ± 4,563	<0,0001	-3,077 ± 4,142	-5,282 ± 5,052	<0,0001
Tasa anual de ingresos, días/año	3,01 ± 5,43	2,98 ± 6,61	0,957	2,77 ± 5,56	3,56 ± 8,01	0,198
Tasa de mortalidad anual, paciente-años	13,6	12,6	0,250	12,4	15,6	0,312

<sup>a</sup> Promedio bicarbonato sérico ≥ 22 mEq/l.  
<sup>b</sup> Promedio bicarbonato sérico ≥ 20 mEq/l.



**Figura 1** – Representación gráfica (diagrama de cajas) de la progresión de la ERC según los subgrupos: sin corrección, corrección parcial o completa de la acidosis metabólica. Se muestran las significaciones estadísticas (p) de la comparación de las medias entre subgrupos (prueba «t» de Student).

tratamiento estuvo por debajo de las expectativas. Basándonos en algunos resultados de este estudio se podría especular con los motivos de esta respuesta deficiente, como son: una falta de adherencia al tratamiento y/o una deficiente disponibilidad farmacológica del bicarbonato sódico en administración oral.

La relación negativa entre la dosis prescrita y la probabilidad de control adecuado de la AM podría indicar un incumplimiento del tratamiento prescrito. El bicarbonato sódico oral es en general bien tolerado, aunque no son infrecuentes los efectos adversos digestivos, como la distensión abdominal, el meteorismo o las quejas por el mal sabor del medicamento cuando se toma en forma de polvo para disolución<sup>29</sup>. Se añade además la falta de financiación del medicamento por parte de los diferentes servicios de salud regionales en España, lo que dificulta su correcto cumplimiento por una población no acostumbrada al desembolso, aunque sea de pequeña cuantía, de tratamientos farmacológicos.

La dosis media de bicarbonato sódico fue de aproximadamente 1.800 mg al día (0,3 mEq/kg de peso corporal). La prescripción de dosis más elevadas de bicarbonato sódico oral no mejoraba los objetivos de corrección.

En un estudio experimental sobre la eficacia del bicarbonato sódico oral, en un pequeño grupo de pacientes con ERC y grado leve de acidosis, se demostró que el incremento del bicarbonato sérico tras 2 semanas de tratamiento se correlacionaba con la dosis total de bicarbonato sódico oral prescrita<sup>23</sup>. La ausencia de correlación positiva entre la dosis de bicarbonato sódico oral prescrito y la corrección de la AM en nuestros pacientes refuerza la hipótesis de una posible falta de adherencia como causa del fracaso terapéutico observado.

Otra explicación alternativa y/o complementaria podría ser una deficiente disponibilidad farmacológica del bicarbonato sódico oral. En este sentido, la observación en este estudio de una asociación entre los inhibidores de la bomba de protones y la corrección más satisfactoria de la AM podría indicar la

vinculación de estos medicamentos con un mejor manejo y disponibilidad farmacológica del bicarbonato sódico oral.

Cuando un paciente toma bicarbonato sódico oral se produce una rápida reacción con el ácido clorhídrico del estómago, formando  $H_2O$ ,  $CO_2$  y  $ClNa$ <sup>37</sup>. El exceso de bicarbonato no neutralizado en el estómago pasa al intestino delgado donde se absorbe. A su vez, el incremento del pH gástrico estimula las células parietales para segregar más  $ClH$  en la luz gástrica. Esta secreción forzada de  $ClH$  conduce a una formación y paso de bicarbonato a los capilares perigástricos y finalmente en la circulación sistémica. Si este incremento abrupto de bicarbonato sobrepasa la capacidad tubular renal máxima de ser reabsorbido, el exceso se elimina por la orina<sup>37</sup>. Así, la administración de un bloqueante de la formación de  $H^+$  en el estómago (inhibidores de la bomba de protones) podría reducir el impacto de estas reacciones, facilitando la absorción de bicarbonato en el intestino delgado y evitando una pérdida de bicarbonato urinario.

La inhibición de la acidez gástrica podría además mejorar la tolerancia y cumplimiento del tratamiento al reducir la formación de gas ( $CO_2$ ) gástrico, principal mecanismo de los efectos adversos digestivos de este medicamento<sup>29</sup>.

A pesar de estos hallazgos, no creemos que los inhibidores de la bomba de protones deban ser indicados como coadyuvantes específicos del tratamiento de la AM. Sí, en cambio, creemos que formas galénicas de bicarbonato sódico que pudieran impedir la reacción con el ácido gástrico, y una liberación más lenta y sostenida a lo largo del tracto digestivo, mejoraría la tolerancia y disponibilidad de las dosis prescritas.

Otra alternativa al bicarbonato sódico podrían ser las sales de citrato<sup>26,38,39</sup>, que aunque probablemente mejor toleradas, tienen el inconveniente de aumentar la absorción intestinal de aluminio<sup>40</sup>. De forma todavía experimental se encuentra un captor de cloro e hidrogeniones en la luz gástrica (polímero insoluble TRC101)<sup>41</sup>, cuya acción remedia las consecuencias metabólicas del vómito (balance negativo de cloro e hidrogeniones), lo que provoca incrementos significativos de los niveles de bicarbonato sérico en pacientes con ERC, con la ventaja de no aportar ningún catión.

Al igual que en numerosos estudios previos<sup>24,25,27,28</sup>, la corrección adecuada, e incluso la incompleta de la AM en nuestros pacientes, se asoció con una progresión más lenta de la ERC, aunque debido al diseño del estudio no se puede establecer la causalidad de esta asociación.

También se observó una concentración media de potasio sérico significativamente más reducida en aquellos pacientes en los que se pudo corregir adecuadamente la AM en comparación con la del resto de pacientes estudiados. Aunque la relación patogénica entre hipercaliemia y AM en la ERC puede ser recíproca<sup>42</sup>, los resultados de este estudio podrían indicar el beneficio que sobre el control del potasio sérico tiene una corrección adecuada de la AM en la ERC.

Este estudio tiene limitaciones. Debido al diseño retrospectivo no se pueden establecer relaciones causales firmes, y dado que se realizó en un solo centro, con unos determinados criterios de tratamiento, los resultados podrían no ser generalizables.

La falta de adherencia no fue analizada de una manera rigurosa a través del control de consumo de la medicación o de petición de recetas, por lo que se debe considerar una especulación en función de los hallazgos indirectos del estudio y de la información cotidiana que aportaban los pacientes. Tampoco se analizaron las diferencias de la eficacia del bicarbonato sódico oral según las formas farmacológicas usadas (polvo para disolución, comprimidos o cápsulas).

En conclusión, la AM es una alteración muy frecuente en la ERC avanzada, pero de difícil corrección con los tratamientos actuales. Debido a los importantes beneficios que puede suponer una corrección adecuada de la AM, se deberían investigar nuevas formas de tratamiento, incluyendo recomendaciones dietéticas, que permitan una mayor eficacia y adherencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goraya N, Simoni J, Sager LN, Pruszyński J, Wesson DE. Acid retention in chronic kidney disease is inversely related to GFR. *J Physiol Renal Physiol*. 2018;314:F985-91.
2. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis of CKD: An update. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:307-17.
3. Moranne O, Froissart M, Rossert J, Gauci C, Boffa JJ, Haymann JP, et al. NephroTest Study Group Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:164-71.
4. Raphael KL. Metabolic acidosis and subclinical metabolic acidosis in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:376-82.
5. Goraya N, Simoni J, Sager LN, Madias NE, Wesson DE. Urine citrate excretion as a marker of acid retention in patients with chronic kidney disease without overt metabolic acidosis. *Kidney Int*. 2019;95:1190-6.
6. Kraut JA. Disturbances of acid-base balance and bone disease in end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2000;13:261-5.
7. Khairallah P, Isakova T, Asplin J, Hamm L, Dobre M, Rahman M, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study investigators acid load and phosphorus homeostasis in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017;70:541-50.
8. Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, Kopple JD. Metabolic acidosis and malnutrition-inflammation complex syndrome in chronic renal failure. *Semin Dial*. 2004;17:455-65.
9. Eustace JA, Astor B, Muntner PM, Ikizler TA, Coresh J. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2004;65:1031-40.
10. Mak RHK. Effect of metabolic acidosis on insulin action and secretion in uremia. *Kidney Int*. 1998;54:603-7.
11. Esche J, Shi L, Sánchez-Guijo A, Hartmann MF, Wudy SA, Remer T. Higher diet-dependent renal acid load associates with higher glucocorticoid secretion and potentially bioactive free glucocorticoids in healthy children. *Kidney Int*. 2016;90:325-33.
12. Brungger M, Hulter HN, Krapf R. Effect of chronic metabolic acidosis on the growth hormone IGF-1 endocrine axis: New cause of growth hormone insensitivity in humans. *Kidney Int*. 1997;51:216-21.

13. Dobre M, Yang W, Chen J, Drawz P, Hamm LL, Horwitz E, et al. CRIC Investigators. Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: A report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:670–8.
14. Scialla JJ. The balance of the evidence on acid-base homeostasis and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88:9–11.
15. Driver TH, Shlipak MG, Katz R, Goldenstein L, Sarnak MJ, Hoofnagle AN, et al. Low serum bicarbonate and kidney function decline: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis.* 2014;64:534–41.
16. Goldenstein L, Driver TH, Fried LF, Rifkin DE, Patel KV, Yenchek RH, et al. Health ABC Study Investigators. Serum bicarbonate concentrations and kidney disease progression in community-living elders: The Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:542–9.
17. Harambat J, Kunzmann K, Azukaitis K, Bayazit AK, Canpolat N, Doyon A, et al. 4C Study Consortium. Metabolic acidosis is common and associates with disease progression in children with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2017;92:1507–14.
18. Shah SN, Abramowitz M, Hostetter TH, Melamed ML. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: A cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:270–7.
19. Raphael KL, Zhang Y, Wei G, Greene T, Cheung AK, Beddhu S. Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:1207–13.
20. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with nondialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:1232–7.
21. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, Jolly SE, Wehbe E, Raina R, et al. Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2395–402.
22. Kraut JA, Madias NE. Adverse effects of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24:289–97.
23. Abramowitz MK, Melamed ML, Bauer C, Raff AC, Hostetter TH. Effects of oral sodium bicarbonate in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:714–20.
24. De Brito-Ashurst I, Varagunum M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2075–84.
25. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 2014;86:1031–8.
26. Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, Broglio K, Sheather S, Rajab MH, et al. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int.* 2010;77:617–23.
27. Dubey AK, Sahoo J, Vairappan B, Haridasan S, Parameswaran S, Priyamvada PS. Correction of metabolic acidosis improves muscle mass and renal function in chronic kidney disease stages 3 and 4: A randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2018. En prensa.
28. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. 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;8:371–81.
29. Loniewski I, Wesson DE. Bicarbonate therapy for prevention of chronic kidney disease progression. *Kidney Int.* 2014;85:529–35.
30. Hu MK, Witham MD, Soiza RL. Oral bicarbonate therapy in non-haemodialysis dependent chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Med.* 2019;8:E208.
31. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, Stefan G, Mircescu G. Ketoanalogue-supplemented vegetarian very low-protein diet and CKD progression. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:2164–76.
32. Davies SJ, Russell L, Bryan J, Phillips L, Russell GI. Comorbidity, urea kinetics, and appetite in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: Their interrelationship and prediction of survival. *Am J Kidney Dis.* 1995;26:353–61.
33. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem.* 2006;52:5–18.
34. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461–70.
35. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42 Suppl 3:S1–201.
36. 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.
37. Goraya N, Wesson DE. Management of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24:298–304.
38. Simon EE, Hamm LL. The role of bicarbonate in CKD: Evidence bulks up. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:703–5.
39. Kovesdy CP. Metabolic acidosis as a possible cause of CKD: What should clinicians do? *Am J Kidney Dis.* 2014;64:481–3.
40. Drüeke TB. Intestinal absorption of aluminium in renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 2:13–6.
41. Bushinsky DA, Hostetter T, Klaerner G, Stasiv Y, Lockey C, McNulty S, et al. Randomized controlled trial of TRC101 to increase serum bicarbonate in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:26–35.
42. Lee Hamm L, Hering-Smith KS, Nakhoul NL. Acid-base and potassium homeostasis. *Semin Nephrol.* 2013;33:257–64.