

Actualización

Brecha aniónica plasmática

Dr. José Alberto Ramírez*

Palabras clave: acidosis normoclorémicas, acidosis hiperclorémicas, alteraciones mixtas ácido-base, hipoproteinemia.

Key words: normochloremic acidoses, hyperchloremic acidoses, mixed acid-base disorders, hypoalbuminemia.

La brecha aniónica plasmática, conocida también como anión restante, es el resultado de la diferencia matemática entre el catión mayor del plasma, el sodio, y los aniones mayores que lo acompañan en el líquido extracelular, cloro y bicarbonato.

Es de rutina solicitar su determinación en los pacientes con trastornos primarios o secundarios del metabolismo del agua y electrolitos y del equilibrio ácido-base.

El objetivo de esta actualización es analizar en forma ordenada:

- El concepto de la brecha aniónica plasmática.
- Las implicancias químicas y médicas de la anormalidad cuantitativa de la brecha aniónica plasmática.
- El valor que tiene su determinación en el diagnóstico diferencial de las acidosis metabólicas puras y mixtas de aquellas en las cuales la acidosis metabólica coexiste con alcalemia por alcalosis metabólica, respiratoria o ambas en un triple trastorno ácido-base.

Concepto de brecha aniónica plasmática

La brecha aniónica plasmática (BAP) se estima por la concentración en el plasma del sodio $[Na^+]$, menos la suma de los aniones cloro $[Cl^-]$ y bicarbonato $[HCO_3^-]$. Habitualmente se expresa como: $BAP = [Na^+] - [Cl^- + HCO_3^-]$, con un valor normal de 12 mEq/l (8 - 16 mEq/l).

Para los siguientes valores de laboratorio expresados en mEq/l, Na^+ 140, Cl^- 104, HCO_3^- 24, la BAP = 12 mEq/l.

Con menor frecuencia, la BAP se calcula según la siguiente ecuación:

$$[Na^+ + K^+] - [Cl^- + HCO_3^-],$$

con un valor normal de 16 mEq/l.

El hecho de que variaciones significativas en más o en menos en la concentración de K^+ sean incompatibles con la vida, sumado a su concentración significativamente menor que la del Na^+ y los aniones que se miden habitualmente, hace que, en la práctica, el cálculo de la BAP se haga acorde a la primera ecuación.

¿Esta brecha de 12 mEq/l significa, que en el plasma faltan 12 mEq/l de aniones (A^-) para neutralizar las cargas positivas del Na^+ ? La ley de electroneutralidad establece que las cargas eléctricas positivas de los cationes (C^+) y negativas de los aniones (A^-) extracelulares están en equilibrio; la hipótesis inicial es entonces incorrecta.

¿La BAP de 12 mEq/l representa a los A^- no medidos del plasma? En la *Tabla 1*, se observa que la suma de los A^- no medidos es 23 mEq/l y no 12 mEq/l.

En la *Tabla 2*, se observa que la suma de los C^+ no medidos es de 11 mEq/l.

Surge entonces que la diferencia entre los A^- y C^+ no medidos es igual a la BAP. Cuando se integra la primera ecuación con la diferencia entre A^- y C^+ no medidos, el concepto de la BAP en mEq/l se plantea con mayor claridad:

$$\begin{aligned} BAP &= [C^+ - A^- \text{ medidos}] - [A^- - C^+ \text{ no medidos}], \\ &= Na^+ - (104 + 24) = 23 - 11 \\ &= 12 = 12 \end{aligned}$$

Para resumir el concepto de BAP, es útil puntualizar que la ecuación tradicional utilizada $-Na^+ - [Cl^- + HCO_3^-]$ también puede expresarse como: $Na^+ - [Cl^- + HCO_3^-] = A^-$ no medidos - C^+ no medidos, entendiéndose por A^- no medidos, a la sumatoria de todos los aniones del plasma que no son

* Servicio de Nefrología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Italiano de Buenos Aires. Gascón 450 (C1181ACH) Ciudad de Buenos Aires.

Cl⁻ y HCO₃⁻ y como C⁺ no medidos, a la suma de todos los cationes que no son Na⁺.

Anormalidad del valor de la brecha aniónica plasmática

Surge de lo antes dicho que las variaciones en el cálculo de la BAp son el resultado de:

- Alteración en la concentración plasmática de los A⁻ o C⁺ no medidos,
- Error en la medición de los A⁻ y C⁺ que habitualmente se determinan en el laboratorio.

En la generación y mantenimiento de una acidosis metabólica (AM) es útil establecer si la BAp está aumentada, disminuida o es normal.

Aumento de la brecha aniónica plasmática

Éste puede deberse a:

1. Disminución de los C⁺ no medidos: K⁺ (se lo considera no medido en relación con la ecuación que se usa para la determinación de la BAp), Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺.

La variación individual en menos de estos C⁺ no puede explicar el aumento de la BAp.

La disminución simultánea de los tres, como es el caso de la deficiencia de magnesio, puede generar aumento de la BAp.

2. Aumento en el plasma de los A⁻ no medidos: proteínas, PO₄²⁻, SO₄²⁻ y ácidos orgánicos. El aumento de los A⁻ de ácidos orgánicos e inorgánicos endógenos, como así también a los A⁻ de drogas o tóxicos exógenos, son la causa más frecuente de aumento en la BAp.
3. Error de laboratorio en la determinación de Na⁺, Cl⁻, cálculo de HCO₃⁻ o determinación de la CO₂ total. La hipernatremia, hipocloremia y la hipobicarbonatemia, elevan la BAp. El cálculo de la BAp también es, por lo tanto, un control de calidad del laboratorio de análisis clínicos.

Cuando la acidosis metabólica "pura" (simple), se acompaña de aumento de la BAp, el descenso del HCO₃⁻ es el resultado del amortiguamiento que éste hace de los ácidos orgánicos e inorgánicos no clorados que han ganado el volumen extracelular, por lo que el descenso del HCO₃⁻ guarda una relación directa con el aumento del A⁻ ácido.

Disminución de la brecha aniónica plasmática

Es el resultado de alguno de los tres mecanismos que se analizan a continuación:

1. Aumento de los C⁺ no medidos: hipercalemia, hipercalcemia, hipermagnesemia. Menos frecuente es el aumento de paraproteínas IgG, que a pH normal actúan como cationes. Como no se miden sistemáticamente se consideran C⁺ no medidos. Su determinación debe efectuarse en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, productor de gammaglobulina.

2. Hipoalbuminemia: es la causa más frecuente de la disminución de la BAp. En pacientes gravemente enfermos, hipoalbuminémicos, con AM, la BAp puede ser baja o normal, aun en aquellos casos que cursan habitualmente con BAp aumentada.

La BAp debe corregirse por la concentración de albúmina plasmática para no subestimar la magnitud de su aumento en la AM por ganancia de ácidos orgánicos e inorgánicos no clorados.

La equivalencia aniónica de la albúmina es igual a 0,25 mEq/l por cada gramo de albúmina por litro. Si se utiliza la fórmula de Figge, la BAp corregida por albúmina es igual a: BAp actual + 0,25 x [Albúmina normal g/l - Albúmina actual g/l].

El laboratorio de química habitualmente informa la concentración de albúmina en g/dl, la equivalencia aniónica de la albúmina puede calcularse en forma rápida multiplicando esta concentración por 2,5 mEq/l. En un paciente con 2 g/dl de

TABLA 1. Aniones plasmáticos no medidos

	mEq/l
Proteínas	16
PO ₄ ²⁻	2
SO ₄ ²⁻	1
Acidos orgánicos	4

TABLA 2. Cationes plasmáticos no medidos

	mEq/l
K ⁺	4,5
Ca ⁺⁺	5,0
Mg ⁺⁺	1,5

albúmina plasmática, la equivalencia aniónica es de 5 mEq/l, lo que equivale a un déficit de 5 mEq/l de aniones, para una concentración inicial de albúmina de 4 g/dl.

Un paciente con fallo multiorgánico e inestabilidad hemodinámica por shock séptico en asistencia respiratoria mecánica, presenta el siguiente laboratorio: Na^+ 130 mEq/l, K^+ 4, Cl^- 107, HCO_3^- 9, albúmina 1,5 g/dl, pH 7,21, pCO_2 23 mm Hg, BAp 14. El diagnóstico de la situación ácido-base del paciente impresiona como una acidosis metabólica compensada con BAp normal e hipercloremia (Cl^- esperado para nivel de Na^+ 98 mEq/l). Si la albúmina es de 1,5 g/dl (15 g/l), la BAp corregida para una albúmina inicial de 4 g/dl (40 g/l) es de 20 mEq/l. Este aumento en 6 mEq/l de la BAp, desenmascara el A^- de algún ácido orgánico que el organismo está produciendo, probablemente ácido láctico, que consumió 6 mEq/l de HCO_3^- , con descenso de éste a 18 mEq/l para una concentración inicial de 24 mEq/l. Por el otro lado, el exceso de Cl^- en 9 mEq/l, corresponde a una pérdida de HCO_3^- (diarrea, tubulopatía) de igual magnitud.

El descenso del HCO_3^- por amortiguamiento del ácido más el HCO_3^- que se ha perdido, llevan el HCO_3^- plasmático a 9 mEq/l, en coincidencia con la que presenta el paciente.

La equivalencia aniónica de las proteínas y de la albúmina también son función del pH, en concordancia con la reacción: $\text{H}^+ + \text{Alb}^- \leftrightarrow \text{H} \cdot \text{Alb}$. El albuminato (Alb^-), contribuye a la BAp, no así la albúmina protonizada ($\text{H} \cdot \text{Alb}$). La alcalemia aumenta la BAp para cualquier nivel plasmático de albúmina, mientras que la acidemia disminuye la equivalencia aniónica.

La equivalencia aniónica de la albúmina en mEq/l, ajustada al pH, puede calcularse de acuerdo con la ecuación de Fencl: $\text{Albúmina (mEq/l)} = [\text{Albúmina}] \text{ g/l} \times (0,123 \times \text{pH} - 0,631)$.

A una concentración de albúmina plasmática de 4 g/dl, a pH de 7,2, la equivalencia aniónica de la albúmina es de 10,2 mEq/l, mientras que para un pH de

7,6, ésta es de 12,2 mEq/l.

Es clara la disminución aniónica de la albúmina en la acidosis, pero es la disminución de su concentración, más que el grado de acidemia, lo que realmente expresa el impacto de la albúmina en la BAp.

- El error del laboratorio en la determinación del sodio, cloro y bicarbonato también son causas de disminución de la BAp.

La hiponatremia del plasma hiperviscoso, la pseudohiponatremia de la hiperlipidemia, la hipercloremia de la intoxicación con bromuro y la pseudohiperbicarbonatemia son algunas de las situaciones en las que, por error sistemático o por azar en el laboratorio, la BAp puede estar disminuida.

Aplicaciones clínicas de la brecha aniónica plasmática

El cálculo de la BAp es de utilidad cuando se la analiza conjuntamente con la historia clínica y el examen físico de un paciente que presenta acidemia por acidosis metabólica simple (descenso primario del HCO_3^-), en las que el descenso plasmático de HCO_3^- puede ser consecuencia de: a) consumo del HCO_3^- en el amortiguamiento de ácidos orgánicos e inorgánicos no clorados que ha ganado el espacio extracelular o b) pérdida de HCO_3^- por el riñón (tubulopatías) o por vía digestiva. Este enfoque fisiopatológico de la generación de la AM es también una adecuada guía terapéutica.

En el primer caso, la BAp está aumentada y el cloro plasmático es normal. En el segundo, la BAp es normal y se observa hipercloremia.

En las *Tablas 3 y 4* se enumeran las causas que con más frecuencia se deben recordar en la generación de AM con BAp normal y aumentada.

El siguiente laboratorio corresponde a un niño previamente sano (mEq/l), Na^+ 140, K^+ 4, Cl^- 105, HCO_3^- 24, pH 7,40, $[\text{H}^+]$ 40 nmol/l, pCO_2 40 mm Hg, BAp 11.

Este paciente fue admitido por deshidratación secundaria a diarrea de tres días de evolución y requirió expansión con solución salina isotónica. Al cabo de tres horas, se repitió el laboratorio, observándose los siguientes datos: Na^+ 140, K^+ 4, Cl^- 115, HCO_3^- 14, pH 7,30, $[\text{H}^+]$ 50 nmol/l, pCO_2 29, BAp 11.

El análisis de estos datos permite estable-

cer que el paciente tiene acidemia por acidosis metabólica primaria: descenso inicial de HCO_3^- con hiperventilación compensadora que permite descender la pCO_2 al valor esperado de "máxima compensación" para una AM simple de más de 24 horas de evolución. La coherencia interna de los parámetros ácido-base, en concordancia con la ecuación de Henderson, con una $[\text{H}^+]$ de 50 nmol/l, es correcta para la relación $\text{pCO}_2/\text{HCO}_3^-$ [$50 \text{ nmol/l} = 24 \times 29/14$].

Esta $[\text{H}^+]$, también se corresponde con el pH de 7,30. Por cada variación de 0,01 en el pH corresponde una variación de 1 nmol/l en la $[\text{H}^+]$. En este caso, el pH varió en -0,1 y la $[\text{H}^+]$ aumentó en 10 nmol/l.

El análisis de los electrólitos esclarece el mecanismo de generación de la AM: la BAp es normal con aumento del Cl^- plasmático (la relación Cl^-/Na^+ normal es de 0,75, en este paciente es de 0,82). El aumento del Cl^- con hipobicarbonatemia y BAp normal, coincide con el diagnóstico de AM hiperclorémica por pérdida de HCO_3^- (diarrea) y ganancia de HCl , también de Cl^- a través de la solución salina con la que se expandió el paciente. Obsérvese que el descenso de HCO_3^- equivale al aumento de Cl^- plasmático.

La evolución del paciente se complicó por fiebre, mala perfusión periférica, abdomen distendido con ruidos hídricos alejados y peritonismo. Al tiempo que estaba recibiendo una solución medio fisiológica para cubrir el mantenimiento de agua y sal más una pérdida concurrente evaluada en 10 ml/kg, el laboratorio mostró los siguientes datos: Na^+ 140, K^+ 4,0, Cl^- 105, HCO_3^- 14, pH 7,30, $[\text{H}^+]$ 50, pCO_2 29, BAp 21.

TABLA 3. Acidosis metabólicas hiperclorémicas, brecha aniónica plasmática normal

- Acidosis tubular renal
- Diarrea
- Post-hipocapnia
- Inhibidores de la anhidrasa carbónica
- Insuficiencia renal crónica temprana
- Hidronefrosis
- Infusión de HCl
 - NH_4Cl
 - Arginina Cl
 - Lisina HCl

La acidemia por AM persiste, así como la coherencia interna de los parámetros ácido-base; sin embargo, la BAp está aumentada con una relación Cl^-/Na^+ normal. Este aumento de la BAp en 10 mEq/l, es la consecuencia de la ganancia de algún A^- ácido no medido (probablemente lactato), amortiguado por HCO_3^- y responsable de su descenso.

La relación entre el aumento de la BAp y el descenso del HCO_3^- , expresados como delta BAp/delta HCO_3^- se denomina "relación delta" (RD). En este caso, la relación es de 1, lo que indica que el aumento de la BAp es equivalente al descenso del HCO_3^- .

La RD en las AM puras o simples con BAp aumentada, varía entre 1 y 2.

En Pediatría, las causas más frecuentes de AM con BAp aumentada son: acidosis láctica, cetoacidosis diabética y la insuficiencia renal crónica tardía.

En la acidosis láctica, la RD es de 1,6 en promedio, mientras que en la cetoacidosis diabética, hemodinamicamente compensada y con filtración glomerular no comprometida el valor de RD tiende a ser igual a 1.

Una de las causas de la BAp significativamente mayor en la acidosis láctica que en la cetoacidosis diabética es el umbral renal para los aniones ácidos. Mientras que éste es de 2 mEq/l para los cetooniones, el de lactato es

TABLA 4. Acidosis metabólicas con brecha aniónica plasmática aumentada

- Insuficiencia renal crónica terminal
- Cetoacidosis
 - a) Inanición
 - b) Diabetes
 - c) Alcoholismo
 - d) Defectos en la gluconeogénesis
 - e) Glucogenosis Tipo 1
- Acidosis láctica
 - L-Lactoacidosis:
 - a) Aumento en la producción de lactato.
 - b) Disminución del metabolismo de lactato.
 - D-Lactoacidosis
- Toxinas:
 - Metanol
 - Etilenglicol
 - Salicilato
 - Paraldehído

de 6 mEq/l. La mayor depuración de cuerpos cetónicos que de lactato en situaciones hemodinámicas comparables, es causa de disminución de precursores HCO_3^- en la acidosis diabética a la vez que limita el aumento de la BAp. El resultado de estas diferencias hace que la AM hiperclorémica pueda acompañar a la acidosis diabética en su debut o en su etapa de salida, no así a la acidosis láctica.

El comportamiento del organismo frente a los aniones sulfatos que resulta del amortiguamiento del ácido sulfúrico por el HCO_3^- es similar a la de los cetooniones.

Su alta depuración renal hace que no aumente la BAp en la insuficiencia renal crónica, hasta que el compromiso de la filtración glomerular no sea grave.

La acidosis urémica, consecuencia de un consumo de HCO_3^- que excede la capacidad del riñón en su regeneración, puede cursar con una BAp aumentada o con hipercloremia, según el grado de retención de los aniones ácidos generados.

La mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica, presentan una disminución en la capacidad de excretar ácidos (regenerar HCO_3^-), antes de que se haga evidente la retención de aniones de ácidos inorgánicos y orgánicos, determinantes del aumento de la BAp.

La utilidad de la BAp, es evidente en aquellas situaciones de AM en las que coexiste un aumento de la BAp, con hipercloremia.

En un paciente con AM grave, pH de 7,11 y HCO_3^- de 5 mEq/l, el laboratorio muestra los siguientes valores: Na^+ 140, K^+ 4,0, Cl^- 115, HCO_3^- 5, pCO_2 16, BAp 20.

Mientras la BAp aumentó en 8 mEq/l, el HCO_3^- descendió 19 mEq/l. El aumento de la BAp refleja la ganancia del A^- ácido, que consumió el HCO_3^- en la misma magnitud.

La hipercloremia de 115 mEq/l (Cl^- esperado para el nivel de Na^+ es 105), resulta de la pérdida de HCO_3^- (renal-digestiva) y ganancia de HCL.

La RD (aumento de la BAp / disminución del HCO_3^- , en comparación con su valor objetivo de 12 y 24, respectivamente) en este paciente era de 0,4.

En las AM con hipercloremia y aumento de la BAp, la RD es de 0,4-0,8, mientras que en las acidosis con hipercloremia ésta es menor de 0,4, aproximándose a cero.

El aumento del Cl^- , disminuye la BAp,

contrarrestando su descenso por la disminución del HCO_3^- .

El desarrollo simultáneo o secuencial de acidosis y alcalosis metabólica, da lugar a un trastorno ácido-base mixto. Debido a que los defectos son opuestos en su mecanismo de generación y según la magnitud de cada uno de ellos, el pH y la concentración de HCO_3^- pueden ser normales, estar aumentados o disminuidos.

Aun cuando el pH sea normal, el reconocimiento de un trastorno mixto es de extrema importancia diagnóstica y terapéutica. El aumento de la BAp, con HCO_3^- normal, puede ser la clave diagnóstica.

En un paciente en cuidados intensivos con el siguiente laboratorio: Na^+ 140, Cl^- 105, K^+ 5,0, pH 7,30 [H^+ 50], HCO_3^- 15, pCO_2 30, BAp 20, al cabo de 4 días de sonda nasogástrica, con débito gástrico importante y signos clínicos de deshidratación, un nuevo laboratorio muestra los siguientes datos: Na^+ 140, Cl^- 95, K^+ 3,5, pH 7,40 [H^+ 40], HCO_3^- 25, pCO_2 40, BAp 20.

Mientras que el pH y el HCO_3^- se han normalizado, la BAp continúa aumentada en presencia de hipocloremia e hipocalemia. La BAp aumentada es el indicador de la presencia de los aniones ácidos, el aumento del HCO_3^- señala la ganancia de bases en presencia de hipocloremia e hipocalemia (pérdida por sonda nasogástrica) y también alcalosis de contracción por hemoconcentración en presencia de depleción de volumen extracelular. La disminución del contenido extracelular de HCO_3^- , puede estar suavizada por la deshidratación. La acidosis reaparecerá cuando se repongan el cloro y el potasio con ClK y el déficit de volumen.

Es este caso, un niño que llega al Centro de Emergencias Pediátricas por vómitos de tres días de evolución con oliguria en las últimas 24 horas. En el examen físico se destacan: deshidratación de 10%, signos de mala perfusión periférica y leve compromiso del sensorio. Se inicia la expansión con solución salina isotónica, obteniéndose el siguiente laboratorio al cabo de dos horas de la infusión salina: Na^+ 141, K^+ 3,3, Cl^- 74, urea 70 mg/dl, Cr 2,0 mg/dl, pH 7,76 [H^+ 17], pCO_2 20, HCO_3^- 29, BAp 38. El análisis de estos datos es compatible con: alcalemia grave por alcalosis metabólica y respiratoria, aumento del HCO_3^- e hiperventilación (para un HCO_3^-

de 29, en una alcalosis metabólica "simple", la $p\text{CO}_2$ esperada es de 43,5, en cuyo caso el pH habría sido 7,44 [H^+ 36]).

La hipocalemia y la hipocloremia (el Cl⁻ esperado para el nivel de Na^+ es 105 mEq/l), son consecuencia de los vómitos y la causa de la ganancia de bases y de la deshidratación, con caída de la filtración glomerular: aumento de la urea y la creatinina plásmica.

Si el paciente se encuentra en alcalosis, la BAp está aumentada: 38 mEq/l (delta BAp de 26 mEq/l). Esta BAp aumentada es la única evidencia de la AM previa a la que se le sobregregó la alcalosis metabólica y respiratoria y es también la causa de que el HCO_3^- plasmático sea menor al esperado, de no haber existido previamente esta AM con BAp aumentada.

En estos casos de acidosis mixta con alcalosis metabólica la BAp puede utilizarse para estimar la concentración "potencial" de HCO_3^- plasmático. La suma del delta BAp de 26 mEq/l más la concentración real de HCO_3^- de 29 mEq/l (55 mEq/l), es la magnitud real del grado de alcalosis metabólica y sería el nivel de HCO_3^- alcanzado, de no haberse consumido HCO_3^- en el tamponamiento de ácidos orgánicos que el organismo ha ganado.

En la práctica, este nivel de alcalosis no se observa, ya que la expansión de volumen y la corrección del déficit de cloro y potasio producen bicarbonaturia e interrumpen la generación y ganancia de bases en el espacio extracelular.

El aumento de la BAp es un dato de utilidad en el diagnóstico diferencial de las AM, pero es de destacar que la BAp puede estar aumentada en la alcalosis metabólica por diversos mecanismos: a) la alcalemia es por sí misma una causa de aumento de la producción de ácidos orgánicos, b) la alcalemia aumenta la equivalencia aniónica de las proteínas por elevación de las cargas negativas de la albúmina y por la hiperproteína secundaria a la depleción de volumen que frecuentemente acompaña a las alcalosis metabólicas, c) administración de aniones orgánicos de sales no metabolizables (altas

dosis de penicilina) en pacientes con depleción de volumen pueden causar alcalemia y aumento de la BAp.

El objetivo de esta actualización ha sido validar la BAp como una herramienta para analizar la generación y la posible etiología de la acidosis metabólica; sin embargo, es conveniente puntualizar que la BAp es un cálculo matemático basado en tres determinaciones del laboratorio que individualmente tienen errores. Cuando la BAp está francamente elevada, en el orden de 30 mEq/l, la probabilidad de identificar el anión responsable es cercana al 100% y es en estas situaciones donde la BAp alcanza su real valor diagnóstico. Cuando los datos del laboratorio no concuerdan con la clínica, ni con el examen físico del paciente, es conveniente revisar los datos clínicos antes que sobrevaluar los resultados del laboratorio. El laboratorio confirma una sospecha diagnóstica, pero no es de ningún modo el que hace diagnóstico del desequilibrio ácido-base. ■

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Naris RG, Jones ER, Stom MC. Diagnostic strategies in disorders of fluid, electrolyte and acid-base homeostasis. *Am J Med* 1982; 72:496-520.
- Winter SD, Pearson R, Gabow PG. The fall of the serum anion gap. *Arch Intern Med* 1990; 150:311-313.
- Adrogué HJ, Howard W, Boyd AE. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1982; 307:1603-1610.
- Repetto HA. Desequilibrios hidroelectrolíticos y ácido-básicos en la descompensación de la diabetes. *Arch.argent.pediatr* 2000; 98(1):47-50.
- Figge J, Rossing TH, Fencel V. The roles of serum proteins in acid-base equilibrium. *J Lab Clin Med* 1991; 117:453-467.
- Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998; 26:1807-1810.
- Fencel V, Jabor A, Kazda A. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Med* 2000; 162:2246-2251.
- Ishihara K, Szerlip HM. Anion gap acidosis. *Semin Nephrol* 1998; 18(1):83-97.
- Wrenn K. The delta (delta) gap: an approach to mixed acid-base disorders. *Ann Emerg Med* 1990; 19(11):1310-1313.
- Halperin ML, Goldstein MB. Fluid, electrolyte and acid-base physiology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999: 3-73.