

Cambios en el pH sanguíneo en los pacientes críticos durante la hospitalización en Cuidados Intensivos

MARIO GÓMEZ-DUQUE, CÉSAR ENCISO-OLIVERA, NICOLÁS MOSCOTE-RIVERA, JUSTINO OCHOA-MATUTE, MIGUEL MORA-SANZ

Unidad de Cuidados Intensivos Adultos, Hospital San José, Bogotá, Colombia

Correspondencia:

Dr. César Enciso Olivero

cesar.enciso@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Palabras clave

- Cuidados críticos
- Concentración de iones de hidrógeno
- Acidosis
- Alcalosis
- Sepsis

Resumen

Objetivo: Determinar los cambios que se desarrollan en el pH sanguíneo de pacientes críticos en Cuidados Intensivos, según el tipo de trastorno.

Diseño: Estudio cuantitativo, de observación, analítico, de tipo cohorte retrospectivo.

Ámbito: Unidad de Cuidados Intensivos polivalente.

Participantes, intervenciones y variables: 753 pacientes con pH normal, después de excluir a aquellos con registros insuficientes o antecedente de acidosis tubular renal. Se analizó la información de la base de datos clínica durante 21 meses. Mediante un análisis de supervivencia, se observó el cambio del pH, estratificando grupos de acuerdo con la alteración primaria y, luego, por morbilidad de ingreso. Se estimó la diferencia entre los grupos mediante la prueba del rango logarítmico. Los factores determinantes de acidemia metabólica se evaluaron mediante regresión de Cox.

Resultados: Se evaluó a 753 pacientes (mediana de la edad 60 años [RIQ: 40-71]). La mediana de estancia fue de 8 días (RIQ: 6-13). El 42% tenía alteración del pH. Predominó la acidemia, con más frecuencia en pacientes sépticos. La causa principal de acidemia parece ser la hipoperfusión. El desenlace es similar en pacientes alcalémicos.

Conclusiones: Durante la estancia en la UCI, es frecuente el cambio del pH con igual proporción de acidemia y alcalemia. La mortalidad fue similar en pacientes con ambos trastornos. En pacientes acidémicos, la hipoperfusión parece ser el factor desencadenante más importante.

Key words

- Critical care
- Hydrogen ion concentration
- Acidosis
- Alkalosis
- Sepsis

Abstract

Objective: To determine which changes are seen in serum pH in critical care patients, during their stay in the Intensive Care Unit, stratifying findings according to the main disorder.

Design: Quantitative, observational, analytical study of a retrospective cohort.

Setting: Polyvalent Intensive Care Unit.

Patients, interventions, variables: 753 patients with normal pH after excluding those with insufficient records and history of tubular acidosis. Data was gathered from the clinical database during a 21-month interval. Using a survival analysis, serum pH changes were stratified in their relation to the basic alteration and morbidity. Difference between groups was estimated using the log-rank test. In patients with metabolic acidosis Cox regression was used to search for determining factors.

Results: A total of 753 patients were evaluated (median age: 60 years [IQR: 40-71]). The median length of stay was 8 days (IQR: 6-13). pH was abnormal in 42% of the population. Metabolic acidosis was the predominant finding being more frequent in septic patients. The main cause of acidosis seems to be hypoperfusion; outcomes were similar in alkalotic patients.

Conclusions: Changes in pH are frequent in patients admitted to intensive care unit, with an equal proportion of acidosis and alkalosis. Mortality was similar in both disorders. pH can be related with a negative outcome in both alkalosis and acidosis. In the latter group hypoperfusion seems to be the major trigger.

Introducción

La evaluación del equilibrio ácido-base es un componente muy importante para el seguimiento clínico de los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).^{1,2} Durante los últimos años, se han propuesto diferentes estrategias para su análisis, con la observación del pH como una variable común, a partir de la cual se inicia la interpretación.³⁻⁵

A pesar de que existe un mayor conocimiento de la fisiopatología, no se ha logrado definir que el cambio en el pH tenga una relación directa con la mortalidad; por el contrario, los eventos primarios que desvían su valor de la normalidad, entre ellos, la hipoperfusión, la insuficiencia renal y las intoxicaciones, parecen ser el foco principal de intervención, en donde se debe centrar el plan de manejo de un paciente crítico.⁶⁻⁹

En la UCI, diferentes condiciones propias de la enfermedad y de su tratamiento pueden modificar el equilibrio ácido-base, incluso es frecuente que la alteración del pH se identifique como el motivo principal de ingreso.^{6,10-12} El análisis de estos cambios es bastante complejo, debido a los múltiples procesos bioquímicos relacionados y a la dificultad para obtener una expresión matemática precisa que pueda repre-

sentar las ecuaciones que dan explicación a cada uno de ellos.¹³

Se han propuesto tres modelos teóricos para explicar los cambios en el equilibrio ácido-base, cuya diferencia más importante corresponde a la definición de las variables que son independientes y aquellas que cambian como consecuencia de las primeras.^{14,15} Una es la descripción de Henderson-Hasselbalch, en la cual se establecen como variables independientes las concentraciones de CO₂ y HCO₃, reguladas por el pulmón y el riñón.¹⁶ Luego, aparece la propuesta de Van Slyke, que incluye el análisis del exceso de base estándar como elemento fundamental para determinar el componente metabólico y, finalmente, la propuesta de Stewart, fundamentada en la disociación del agua y en tres leyes, a saber: la electroneutralidad propuesta por Pauling, la conservación de la materia y el equilibrio de las masas.^{14,17}

Bajo este último enfoque, se determina, con mayor frecuencia, la participación de los cambios en el cloro como causa de acidemia y se descarta la utilidad de administrar bicarbonato de sodio para corregir el trastorno ácido-base. La combinación de los tres modelos existentes favorece una mejor estrategia de abordaje.^{7,17,18}

Se ha definido que la administración excesiva de cloro es la causa más frecuente de cambio en el pH durante la reanimación volumétrica de los pacientes atendidos en la UCI, dadas las características de las soluciones cristaloides empleadas, las cuales contienen una proporción mayor de este ion en relación con la sangre.^{19,20} Además de modificar el pH, las consecuencias de la hipercloremia no han sido definidas con precisión.²¹⁻²³

En este estudio, se evaluó el comportamiento del equilibrio ácido-base en una población de pacientes críticos, mediante el seguimiento del pH. Se describe la variación en el tiempo, por medio de un análisis de supervivencia y se evalúan las diferencias en relación con la morbilidad principal de ingreso. En los pacientes con acidemia metabólica, se buscó determinar la causa probable del trastorno.

Materiales y Métodos

Se desarrolló un estudio con enfoque cuantitativo analítico de tipo cohorte retrospectiva, tomando como población a todos los pacientes adultos atendidos en una UCI polivalente, durante 21 meses, entre junio de 2014 y marzo de 2016. Los datos fueron extraídos de la base de datos clínica Vesalius®.

Para el cálculo del tamaño de la muestra, se estimó la diferencia en la incidencia de alteraciones del pH entre la población hospitalizada fuera de la UCI y los pacientes críticos que ingresan en Terapia Intensiva, con un pH de entre 7,35 y 7,45.

Se estimó un 5% de alteración fuera de la UCI y un 20% en la UCI, y así con un error α del 5% y un poder del 90%, se determinó un valor de 101 pacientes para cada grupo.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes adultos, de ambos sexos, con patologías de manejo médico o quirúrgico, quienes tenían un pH al ingreso de entre 7,35 y 7,45.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con antecedente de acidosis tubular renal o con un registro clínico incompleto que impidiera una adecuada clasificación o no permitiera estratificar, con precisión, el grupo de diagnóstico.

Se obtuvo la información de la evolución principal del día durante todos los días de estancia en la UCI.

Los pacientes fueron clasificados en grupos, según el diagnóstico principal: grupo 1, pacientes cardiovasculares; grupo 2, pacientes con sepsis; grupo 3, pacientes neurocríticos; grupo 4, pacientes con choque de otras causas y grupo 5, pacientes con falla ventilatoria.

Para establecer estos grupos de morbilidad se revisó el diagnóstico principal de ingreso, así como el diagnóstico de las evoluciones de cada día. Cuando se consideró que la clasificación no era satisfactoria, se

evaluaron las notas de evolución y el plan de manejo, hasta lograr la mayor precisión en la asignación de cada caso.

En los pacientes seleccionados, se evaluó el registro diario del pH hasta el décimo día, considerando un valor de estancia doble al promedio de la institución, que es de 5 días. Para el análisis del equilibrio ácido-base se definió una estrategia que tomaba variables del modelo de Stewart y de Henderson-Hasselbalch.

El algoritmo para la interpretación se inició con la observación del valor del pH, seguido del análisis del CO_2 y, posteriormente, de las variables de bicarbonato y exceso de base. En los pacientes con $\text{pH} < 7,35$ o $> 7,45$, se calculó la diferencia de iones fuertes aparente (DIFa) con un valor mínimo determinado en 35.

Luego de clasificar a los pacientes según el trastorno en el equilibrio ácido-base, se analizó, de forma independiente, la cohorte clasificada con acidemia metabólica y, en este grupo, se determinó la posible causa de acuerdo con la DIFa, resultado de la ecuación: (sodio + potasio) – cloro.

Adicionalmente se buscó identificar, en el mismo grupo, a los pacientes con signos de hipoperfusión, determinando como parámetro gasométrico, la saturación venosa central de oxígeno, con un punto de corte de 70%. Las cifras inferiores a este valor se consideraron positivas para hipoperfusión dentro del análisis de variables asociadas.

Análisis estadístico

La información consignada en la base de datos fue extraída mediante consultas estructuradas a través de SQL y se consignó en tablas Excel® para ser analizadas en el programa Stata 14.0® y R, versión 3.1.1®.

Las variables descriptivas se presentan por medio de medidas de tendencia central y dispersión, con la media y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico (RIQ) de acuerdo con la comprobación de la distribución de cada una de ellas. A estos datos se les practicó la prueba de Wilcoxon (U de Mann-Whitney) o una prueba de Kruskal-Wallis, cuando se compararon más de dos grupos. Un valor $p < 0,05$ se consideró el umbral para descartar la hipótesis nula y confirmar la diferencia.

Para el análisis de la aparición de trastornos del pH en el tiempo, se calculó la función de supervivencia mediante la técnica de Kaplan-Meier, definiendo como fallo la disminución del pH por debajo de 7,35 o su incremento sobre un valor de 7,45, durante los primeros 10 días de hospitalización.

Todos los pacientes fuera del tiempo máximo de observación se definieron como censuras para el análisis. El mismo procedimiento de análisis de supervivencia se llevó a cabo para el análisis independiente del evento acidemia y alcalemia.

Se estratificó el resultado en cada grupo de diagnóstico y se comprobó la significancia mediante una prueba del rango logarítmico (*log-rank test*) o una prueba de Breslow (test de Wilcoxon), de acuerdo con la distribución.

El análisis de factores asociados a la aparición de acidemia metabólica se llevó a cabo mediante regresión, incorporando una variable de tiempo a través del cálculo de riesgo proporcional de Cox, con las variables de hipoperfusión e hipercloremia como factores independientes y, como variable de desenlace, la acidemia metabólica.

El protocolo fue evaluado por el Comité de Ética, que consideró, de acuerdo con la reglamentación en nuestro país, que correspondía a un estudio con un riesgo mínimo, por lo cual no se solicitó el consentimiento informado.

Respeto de la confidencialidad de la historia clínica, la identificación de cada paciente se realizó mediante un número interno en el protocolo, el cual no forma parte del registro clínico y no permite, bajo ninguna condición, determinar la identidad de los sujetos.

Resultados

En el período de estudio, ingresaron 1877 pacientes en la UCI, 753 de ellos tenían un pH dentro de límites normales el primer día de hospitalización en la Unidad.

La mediana de la edad fue de 60 años (RIQ: 40-71) y, en su mayoría, los participantes eran hombres (51,4%). El principal diagnóstico fue sepsis (40,4%). La mediana calculada para la estancia fue de 8 días

(RIQ: 6-13 días). En la Tabla 1, se detallan las características de los pacientes.

La mortalidad global fue del 12%, con una mayor frecuencia en el grupo neurocrítico (17,2%), seguido de los pacientes cardiovasculares (16,2%), sépticos (12,8%), con falla ventilatoria (8,2%); la menor mortalidad se observó en los pacientes con choque de un origen diferente de sepsis o choque cardiogénico (3,6%).

El análisis del equilibrio ácido-base demostró que hubo una alteración durante la estancia en la UCI en 316 pacientes (42%), con diagnóstico de acidemia en el 21,7% y de alcalemia en el 20,3%.

En el análisis estratificado por grupo de diagnóstico, se observó que la alteración del pH fue más frecuente en el grupo con falla ventilatoria (53%), seguido de los pacientes con choque de otro origen (44,5%), los del grupo cardiovascular (43,6%), con sepsis (39,4%) y, finalmente, los pacientes neurocríticos (33%) (Tabla 2).

En la población con diagnóstico de acidemia, el análisis de la presión parcial de CO₂, el bicarbonato, el exceso de base y la diferencia de iones fuertes permitió identificar que el trastorno era metabólico en el 49,7%, respiratorio en el 41,7% y mixto en el 8,6%. En este grupo, la mediana de la edad fue de 59 años (RIQ: 43-71); la mediana de la estancia, de 6 días (RIQ: 5-9) y la mortalidad, del 19%.

El análisis de supervivencia para acidemia permitió determinar que el evento se inicia entre los días 3 y 4 de la estancia en la UCI. La estratificación por grupos de diagnósticos demuestra una diferencia estadísticamente significativa, con mayor frecuencia de acidemia en el grupo de pacientes sépticos ($p = 0,0087$) (Figura 1).

TABLA 1
Características demográficas

	n = 753	(%)
Edad, mediana (RIQ)	60	(40-71)
Sexo		
Femenino	366	(48,6)
Masculino	387	(51,4)
Grupos de diagnósticos		
Cardiovasculares	142	(18,9)
Sépticos	304	(40,4)
Neurocríticos	99	(13,2)
Choque	110	(14,6)
Falla ventilatoria	98	(13,0)
Estancia, mediana (RIQ)	8	(6-13)

RIQ = rango intercuartílico.

TABLA 2
Alteraciones del pH en los grupos de diagnósticos

	Acidemia n = 163 (21,7)	Normal n = 437 (58,0)	Alcalemia n = 153 (20,3)
Edad, mediana (RIQ)	59 (43-71)	59 (40-70)	61 (42-74)
Estancia, mediana (RIQ)	6 (5-9)	9 (6-14)	9 (6-14)
Grupos de diagnósticos			
Cardiovasculares	24 (14,7)	80 (18,3)	38 (24,8)
Sépticos	74 (45,4)	184 (42,1)	46 (30,1)
Neurocríticos	12 (7,4)	66 (15,1)	21 (13,7)
Choque	23 (14,1)	61 (14,0)	26 (17,0)
Falla ventilatoria	30 (18,4)	46 (10,5)	22 (14,4)
Condición al egreso			
Vivo	132 (81,0)	405 (92,7)	125 (81,7)
Muerto	31 (19,0)	32 (7,3)	28 (18,3)

RIQ = rango intercuartílico.

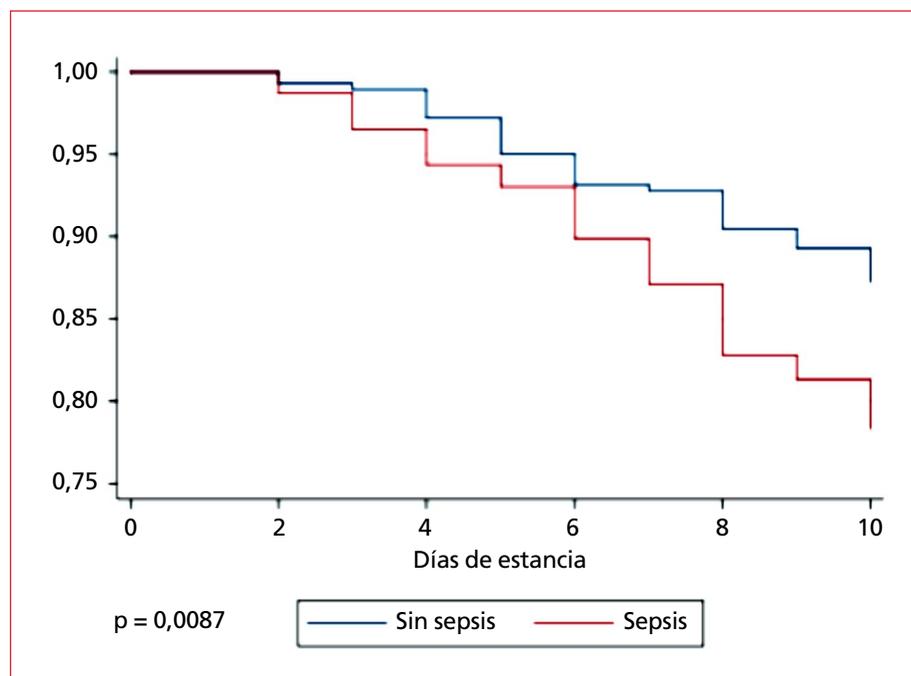


Figura 1. Tiempo de aparición de la acidemia en pacientes sépticos.

En los pacientes neurocríticos, el evento se presentó con menor frecuencia en relación con los demás grupos, con un valor $p = 0,012$ en la prueba del rango logarítmico (Figura 2). Los demás grupos no mostraron diferencias significativas.

En el extremo contrario de los valores del pH, se identificaron los pacientes con alcalemia, en quienes se definió el proceso como respiratorio en el 61%, me-

tabólico en el 33% y mixto en un 6%. En este grupo, la mediana de la edad fue de 61 años (RIQ: 42-74); la mediana de estancia, de 9 días (RIQ: 6-14) y la mortalidad, del 18,3%.

La mortalidad de los dos grupos con trastornos del equilibrio ácido-base fue más alta que en la población normal: 18,7% en pacientes con trastornos del equilibrio ácido-base y 7,32% en pacientes sin

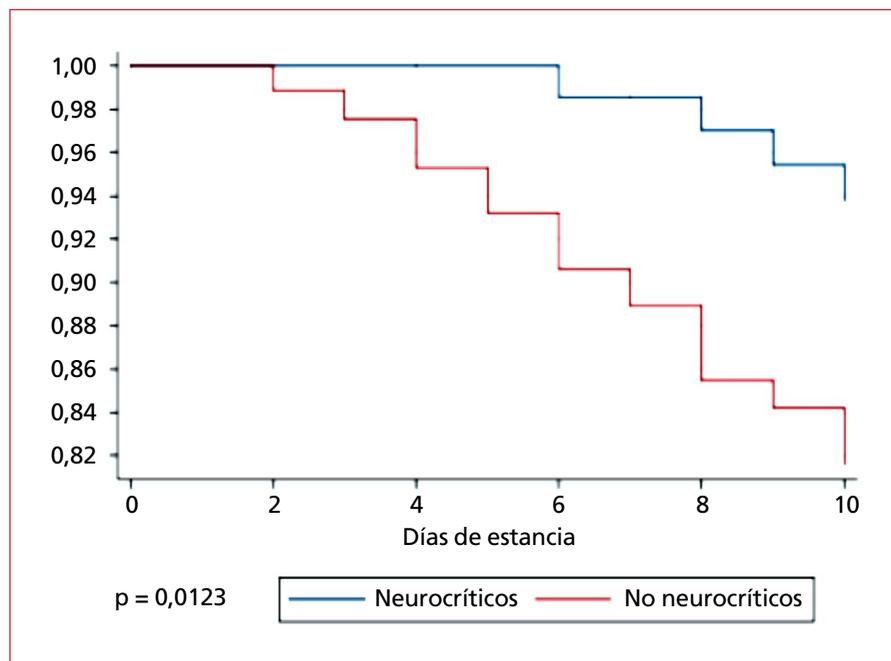


Figura 2. Tiempo de aparición de la acidemia en pacientes neurocríticos.

trastorno, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,000$).

Para establecer la posible causa de alteración primaria en pacientes con acidemia, se evaluaron dos factores principales: la hipercloremia y la hipoperfusión. A fin de determinar la participación de la hipercloremia, se analizó la DIFa, a partir de la fórmula antes descrita. Un valor inferior a 35 se consideró anormal para la población en estudio, refleja una elevación en la proporción de cloro frente a los cationes.

La variable de perfusión se analizó mediante el seguimiento de la saturación venosa central de oxígeno. Se estableció un valor inferior al 70% como anormal. Otros factores determinantes que se han propuesto como marcadores de perfusión, por ejemplo, el gradiente de hidrógeno, la diferencia venoarterial de CO_2 o el lactato, no estaban disponibles en todos los pacientes, razón por la cual no se incluyen en la ecuación.

El análisis se desarrolló mediante un modelo de regresión, con la propuesta del riesgo proporcional de Cox.

El factor que más peso tuvo en el desarrollo de acidemia metabólica fue la saturación venosa central de oxígeno $<70\%$, considerada para efectos clínicos como hipoperfusión con un cociente de riesgo (*hazard ratio*) de 2,05 (intervalo de confianza del 95% 1,19-3,53; $p = 0,009$).

De otro lado, el cociente de riesgo para la DIFa <35 fue de 1,48 (intervalo de confianza del 95% 0,89-2,53; $p = 0,127$). Las alteraciones se hicieron evidentes en el segundo día de estancia y no hubo diferencia signi-

ficativa en el tiempo de aparición del trastorno entre los grupos de diagnósticos ($p = 0,06$).

Discusión

La complejidad en la homeostasis que rige el equilibrio ácido-base se manifiesta en la gran dificultad que ha existido para unificar los conceptos fundamentales de la fisiología, la química y la física en los diferentes procesos de compensación frente a los cambios producidos por la enfermedad.²⁴

Determinar cuáles variables son independientes y cuáles cambian como consecuencia de las primeras, no ha sido fácil y representa la principal diferencia conceptual entre los defensores de los tres modelos de análisis, a saber, los propuestos por Henderson-Hasselbalch, Van Slyke y Stewart.^{16,17,25}

Las alteraciones del pH en los pacientes críticos, como representante de la concentración de hidrógeno, aparecen aún como objetivo principal de intervención en algunos estudios, mientras que, en otros estudios, solo se describe como un elemento que facilita el diagnóstico y el seguimiento de una alteración primaria que debe ser tomada en cuenta como la meta principal de tratamiento.²⁶

En el seguimiento de nuestra cohorte, pudo definirse la elevada frecuencia de alteraciones en el pH que ocurren durante la atención de los pacientes en la UCI.

El planteamiento inicial buscaba identificar factores relacionados con la terapéutica, entre los cuales la modificación de los valores de cloro, por la administración de soluciones cristaloides, se suponía era el más frecuente.

La incidencia del 42% para alteraciones en el pH parece superior a la de otras series,^{27,28} teniendo en cuenta que, por la metodología del estudio, se descartaron al ingreso todos los pacientes con una alteración definida, y se mantuvo únicamente a quienes presentaron el cambio durante la hospitalización en la UCI.

Por otro lado, es elevada la frecuencia de alcalemia en la serie y hemos considerado relevante la mortalidad en este grupo, similar a la del grupo de acidemia.

Se resaltó como un resultado significativo, al tener en cuenta, que dentro del seguimiento clínico, la acidemia siempre es estimada como un signo de alarma que amerita seguimiento e intervención, mientras que la alcalemia parece un dato de menor gravedad, con el potencial de generar eventos asociados a ella, tales como hipoxia tisular, alteraciones en el sensorio, riesgo de convulsiones y arritmias cardíacas.

En el análisis de la causa de la acidemia metabólica, llama la atención que la posibilidad de hipoperfusión supera a los trastornos del cloro. Por las características y el volumen administrado de las soluciones cristaloides durante la reanimación se planteó la hipótesis de que la situación sería contraria y que la hipercloremia representaría la mayor proporción. En otros estudios, se han detectado altos niveles de cloro e incluso se ha descrito la asociación de hipercloremia con trastornos del metabolismo celular y elevación de la temperatura, con estrategias de atención, dirigidas a un manejo racional de los líquidos y el desarrollo de soluciones con una menor concentración de cloro que eviten el cambio en la proporción entre sodio y cloro como causa de alteraciones en el pH.

En representación de la hipoperfusión, se presentó la caída de la saturación venosa cuyo seguimiento forma parte de los protocolos de atención en la UCI. Por corresponder a una cohorte retrospectiva, no fue posible documentar otro tipo de biomarcadores de perfusión, como el lactato, tampoco se disponía de la concentración de CO₂ venoso y arterial de todos los pacientes, a fin de estimar su diferencia.

La baja participación de la hipercloremia como factor determinante de acidemia metabólica podría estar relacionada con el hecho de que la estrategia de reposición de volumen siguió una dinámica racional en el uso de cristaloides durante la reanimación. Todos los líquidos de reposición en los pacientes analizados fueron cristaloides y solo se empleó solución salina normal o Ringer lactato.

El incremento de la mortalidad en el grupo de pacientes con trastornos del pH parece ser consecuencia de la gravedad de la enfermedad y el cambio en el pH, corresponde a una consecuencia de la movilización

de diferentes iones en compensación por los cambios en la homeostasis en estos pacientes; sin embargo, el cambio en este desenlace en los pacientes con alcalemia amerita un seguimiento prospectivo que evalúe variables relacionadas con la ventilación mecánica, la disnatremia y la deshidratación, las cuales por el diseño del estudio no son posibles de asociar.

Las fortalezas de este estudio son el número de pacientes incluidos y el soporte en un registro electrónico estandarizado para la inclusión de variables fisiológicas con un seguimiento en el tiempo que facilita la identificación de los cambios. Así mismo, la metodología de análisis con base en la supervivencia facilita la interpretación del comportamiento de las variables y la demostración de diferencia entre los grupos.

El principal sesgo está determinado por el carácter retrospectivo, con una mayor facilidad de perder información necesaria para el análisis.

Conclusiones

Los trastornos del equilibrio ácido-base en los pacientes críticos son frecuentes y parecen estar asociados a múltiples factores. Pese a que, por lo general, la atención se dirige hacia la acidemia; en este estudio, la alcalemia tuvo una elevada participación, con una tasa de mortalidad similar. Se necesitan nuevos estudios para ampliar la información a este respecto.

En la población analizada, a diferencia de otras series, la hipoperfusión parece ser la principal causa de acidemia por encima de la administración de cloro, presente en la mayoría de las soluciones utilizadas durante la reanimación; la alcalemia amerita un análisis prospectivo que permita identificar, con precisión, sus causas y el peso dentro de un análisis multivariado de la mortalidad.

Agradecimientos

A la División de Investigaciones de la Fundación Universitaria Ciencias de la Salud. Hospital San José.

Bibliografía

1. Robbins MR, Smith RS, Helmer SD. Serial pH measurement as a predictor of mortality, organ failure, and hospital stay in surgical patients. *Am Surg* 1999; 65(8): 715-9.
2. Hynes D, Bates S, Loughman A, Klim S, French C, Kelly AM. Arteriovenous blood gas agreement in intensive care patients with varying levels of circulatory compromise: a pilot study. *Crit Care Resusc* 2015; 17(4): 253-256.
3. Story DA, Morimatsu H, Bellomo R. Strong ions, weak acids and base excess: a simplified FencI-Stewart approach to clinical acid-base disorders. *Br J Anaesth* 2004; 92(1): 54-60.
4. FencI V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6): 2246-2251.

5. Mallat J, Barrailler S, Lemyze M, et al. Use of sodium-chloride difference and corrected anion gap as surrogates of Stewart variables in critically ill patients. *PLoS One* 2013; 8(2): e56635.
 6. Gennari FJ. Acid-base status and mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(3): 383-385.
 7. Gomez H, Kellum JA. Understanding acid base disorders. *Crit Care Clin* 2015; 31(4): 849-860.
 8. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and acid-base disturbances in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2015; 373(6): 548-559.
 9. Deitmer JW, Theparambil SM, Ruminot I, Becker HM. The role of membrane acid/base transporters and carbonic anhydrases for cellular pH and metabolic processes. *Front Neurosci* 2014; 8: 430.
 10. Collawn JF, Matalon S. CFTR and lung homeostasis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 307(12): L917-923.
 11. Henriksen JH, Bendtsen F, Møller S. Acid-base disturbance in patients with cirrhosis: relation to hemodynamic dysfunction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27(8): 920-927.
 12. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases* 2014; 2(10): 488-496.
 13. Crimi E, Taccone FS, Infante T, Scolletta S, Crudele V, Napoli C. Effects of intracellular acidosis on endothelial function: an overview. *J Crit Care* 2012; 27(2): 108-118.
 14. Häubi C, Moreno A, Diaz de Leon M, Briones C, Meneses J, Orenday M. Teoría ácido-básico de Stewart, un nuevo paradigma en medicina crítica. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2006; 29(4): 240-244.
 15. Carrillo Esper R, Visoso Palacios P. Equilibrio ácido-base. Conceptos actuales. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva* 2006; 20(4): 184-192.
 16. Berend K, de Vries AP, Gans RO. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. *N Engl J Med* 2014; 371(15): 1434-1445.
 17. Fidkowski C, Helstrom J. Diagnosing metabolic acidosis in the critically ill: bridging the anion gap, Stewart, and base excess methods. *Can J Anaesth* 2009; 56(3): 247-256.
 18. Gunnerson KJ. Clinical review: the meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit part I - Epidemiology. *Crit Care* 2005; 9(5): 508-516.
 19. Besen BA, Gobatto AL, Melro LM, Maciel AT, Park M. Fluid and electrolyte overload in critically ill patients: an overview. *World J Crit Care Med* 2015; 4(2): 116-129.
 20. Kaplan LJ, Kellum JA. Fluids, pH, ions and electrolytes. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16(4): 323-331.
 21. Scialla JJ. The balance of the evidence on acid-base homeostasis and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88(1): 9-11.
 22. Masevicius FD, Vazquez AR, Enrico C, Dubin A. Urinary strong ion difference is a major determinant of plasma chloride concentration changes in postoperative patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013; 25(3): 197-204.
 23. Zhang Z, Xu X, Fan H, Li D, Deng H. Higher serum chloride concentrations are associated with acute kidney injury in unselected critically ill patients. *BMC Nephrol* 2013; 14: 235.
 24. Berend K. Acid-base pathophysiology after 130 years: confusing, irrational and controversial. *J Nephrol* 2013; 26(2): 254-265.
 25. Smuszkiewicz P, Szrama J. Theoretical principles of fluid management according to physicochemical Stewart approach. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2013; 45(2): 99-105.
 26. Zampieri FG, Kellum JA, Park M, et al. Relationship between acid-base status and inflammation in the critically ill. *Crit Care* 2014; 18(4): R154.
 27. Szrama J, Smuszkiewicz P. An acid-base disorders analysis with the use of the Stewart approach in patients with sepsis treated in an intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2016; 48(3): 180-184.
 28. Jung B, Rimmelé T, Le Goff C, et al. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit Care* 2011; 15(5): R238.
-