

Impacto de la acidosis en la evolución de la cohorte de pacientes del Programa de Salud Renal del Uruguay

Dres. Liliana Gadola*, Pablo Ríos†, Orlando Canzani‡, Nancy Perg‡, Alejandra Canon§, Marcela Daglio‡, Nancy De Souza‡, Verónica Lamadrid‡, Laura Solá¶, Óscar Noboa**, Francisco González-Martínez††, Emma Schwedt††, Nelson Mazzuchi††

Centro de Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Programa de Salud Renal. Comisión Honoraria de Salud Renal del Uruguay

Resumen

Objetivo: evaluar la frecuencia de acidosis metabólica en la enfermedad renal crónica (ERC) y su impacto en la evolución.

Material y método: se realizó un estudio retrospectivo de pacientes del Programa de Salud Renal del Uruguay (octubre de 2004 a octubre de 2011) con dos controles separados por seis o más meses y al menos un dato de bicarbonatemia. Se analizaron: creatininemia, proteinuria, bicarbonatemia venosa y tratamiento alcalinizante. Se consideró evento final el ingreso a diálisis o trasplante y/o fallecimiento. Análisis estadístico: test de t, chi², ANOVA, Kaplan-Meier y análisis multivariado de Cox (significativo p < 0,05).

Resultados: se analizaron 921 pacientes con al menos un dato de bicarbonatemia (232 pacientes con dos o más datos). La creatininemia fue mayor en las nefropatías túbulo intersticiales y en los grupos con bicarbonatemia menor a 23 mEq/l (acidosis) o mayor a 32 mEq/l versus grupo intermedio. La bicarbonatemia fue menor en los estadios IV-V versus I-II de ERC. En estadios I-II, la bicarbonatemia fue menor si tenía proteinuria. Recibían alcalinizantes al inicio 7,3% y al final

31%. En el grupo con acidosis, el aumento de creatininemia/año (n = 232) fue mayor y la supervivencia (combinada) fue menor. Los niveles de bicarbonatemia, creatininemia y proteinuria se correlacionaron independientemente con el evento final combinado (ingreso a tratamiento de sustitución renal /muerte).

Conclusiones: la acidosis metabólica se puede observar desde estadios iniciales de ERC y es un factor independiente de progresión y muerte, por lo que se recomienda su detección precoz y corrección.

Palabras clave: ACIDOSIS
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA
EVALUACIÓN
EVOLUCIÓN CLÍNICA

Keywords: ACIDOSIS
RENAL INSUFFICIENCY CHRONIC
EVALUATION
CLINICAL EVOLUTION

* Profesora Agregada de Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

† Nefrólogo, Fondo Nacional de Recursos, Comisión Honoraria de Salud Renal. Uruguay.

‡ Nefrólogo. Uruguay.

§ Asistente del Centro de Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

¶ Profesora Adjunta de Medicina Preventiva, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

** Profesor Agregado de Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

†† Profesor de Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Correspondencia: Liliana Gadola. 18 de Julio 2103/802 Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: lilianagad@gmail.com

Recibido: 10/9/12

Aceptado: 15/12/12

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Introducción

La acidosis metabólica es una consecuencia frecuente de la enfermedad renal crónica (ERC). En el estudio NHANES encontró una prevalencia de 19% de acidosis metabólica en los individuos con filtrado glomerular entre 15 y 29 ml/min/1,73 m²(1,2). Tiene graves y conocidas consecuencias sistémicas: agrava las alteraciones del metabolismo óseo-mineral, deteriora el estado nutricional, produce cambios hormonales y retardo del crecimiento, disfunción miocárdica, insulino-resistencia y contribuye al estado inflamatorio de la uremia⁽³⁾. Por lo tanto, la acidosis es considerada una toxina urémica por sus múltiples consecuencias sistémicas. Además, la acidosis metabólica contribuiría a la progresión de la ERC a la luz de datos experimentales^(4,5) y clínicos.

Farber y colaboradores⁽⁶⁾ demostraron que disminuye el filtrado glomerular, y Nath y colaboradores^(7,8) que el amonio estimula la vía alterna del complemento y produce inflamación túbulo intersticial e injuria tubular y logró disminuir la proteinuria en un modelo de nefrectomía 5/6 en ratas (NFX 5/6) con el aporte de bicarbonato de sodio. Wesson y colaboradores^(9,10) demostraron que las endotelinas (ET) mediarían el aumento de la excreción de H⁺, en situación de ERC o modelos experimentales de nefropatía crónica por ablación, frente a una carga ácida, por el aumento de la acidificación en las nefronas remanentes. En un modelo experimental, una dieta hiperproteica (y por lo tanto generadora de una carga ácida elevada) produciría un aumento de la acidificación distal mediado por el aumento de óxido nítrico (NO) y endotelina (pues se bloquea al utilizar bosentan, antagonista de receptores A/B de ET). En cultivos de células tubulares humanas inmortalizadas (HK2) observamos que al acidificar el medio de cultivo se produce transdiferenciación o transición epitelio-mesenquimal (TEM)⁽¹¹⁾. El agregado de un agente alcalinizante (citrato) al medio ácido disminuyó significativamente la TEM. En modelos experimentales de nefropatía crónica (nefrectomía 5/6 y uropatía obstructiva unilateral) el aporte de citrato también disminuye la TEM, la proliferación celular, la esclerosis glomerular y la fibrosis túbulo intersticial^(12,13). El citrato es captado selectivamente por el parénquima renal y su metabolismo produce bicarbonato, por lo que puede ser un agente efectivo en alcalinizar las células tubulares. Tanner y Tanner⁽¹⁴⁾ han demostrado el efecto beneficioso de diferentes sales de citrato en la función renal de ratas con poliquistosis renal, probablemente debido a su efecto alcalinizante, así como Toblii⁽¹⁵⁾ en la nefropatía por ácido úrico; sin embargo, el mecanismo exacto aún no ha sido definido. En conjunto estos datos experimentales plantean que la acidosis puede agravar la progresión de la ERC, por lo que su corrección tendría varios beneficios.

A nivel clínico, en nuestro medio hemos demostrado la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica como manifestación de daño tubular en glomerulopatías proteinúricas en estadios iniciales⁽¹⁶⁾.

En los últimos años, varias comunicaciones⁽¹⁷⁻²⁵⁾ han reportado que los pacientes con acidosis metabólica tenían una mayor progresión a la ERC terminal y que la corrección con bicarbonato de sodio lograba mejorar la evolución. Se han discutido estos resultados al considerar difícil separar causa de efecto, de la caída del filtrado glomerular con la acidosis consecuente, por lo que varios autores plantean el interés de realizar estudios prospectivos⁽²²⁻²⁷⁾ para determinar si las intervenciones terapéuticas orientadas a optimizar los niveles de bicarbonatemia mejoran la evolución de esta población.

Los objetivos del presente estudio fueron: evaluar la frecuencia de acidosis metabólica en diferentes nefropatías y estadios de la ERC, su impacto en la progresión, así como el de su corrección.

Material y método

Se realizó un estudio retrospectivo de la cohorte de pacientes del Registro del Programa de Salud Renal del Uruguay. Este programa se inició en el año 2004, elaborado por el Centro de Nefrología y la Sociedad Uruguaya de Nefrología en consenso con todos los nefrólogos del país y cuenta con el apoyo del Ministerio de Salud Pública y el Fondo Nacional de Recursos http://www.nefroprevencion.org.uy/prog_salud_renal.pdf. El objetivo es mejorar la prevención primaria, secundaria y terciaria de las enfermedades renales mediante actividades de promoción de salud, un diagnóstico oportuno y de la capacitación continua de los recursos humanos en salud. En el subprograma Mejora de la Calidad Asistencial de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica estadios I a V, se realiza un registro de pacientes que ingresan al mismo en forma voluntaria. Se incluyen pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica, o sea que presenten por más de tres meses: proteinuria mayor o igual a 0,3 g/día (o microalbuminuria positiva en diabéticos) y/o filtrado glomerular estimado menor a 60 ml/min y/o anomalía morfológica renal. Al ingreso al Programa de Salud Renal, el paciente es informado y firma el consentimiento correspondiente (www.fnr.gub.uy). La asistencia se realiza por el equipo de salud nefrológica de su institución, integrado por nefrólogo, licenciada de enfermería, nutricionista y asistente social. La base de datos se asienta en el Fondo Nacional de Recursos bajo la legislación vigente. A partir del 2009 se incluyó en el registro el dato de bicarbonatemia venosa así como la indicación de agentes alcalinizantes.

En el estudio se incluyeron los pacientes del registro del Programa de Salud Renal (PSR) en el período octu-

Tabla 1. Características de la población global del Programa de Salud Renal y del subgrupo analizado (con datos de bicarbonatemia), que demuestran que el subgrupo es representativo del total.

	<i>Global</i>	<i>Analizado</i>	
Número de pacientes	8.732	921	
Nefrop. vascular (%)	49,5	40,5	* p < 0,05
Nefrop. diabética (%)	15,1	17,4	NS
Glomerulopatía (%)	4,7	4,9	NS
Nefrop. túbulo interst. (%)	7,6	9,5	NS
Edad (años, promedio ± DS)	68 ± 14	67 ± 14	** p < 0,05
Sexo (hombres, %)	55	54	NS
IMC (promedio ± DS)	29,1 ± 6,5	28,8 ± 6,5	NS

* Comparación de proporciones para muestras independientes.

** Test de t para muestras independientes.

bre de 2004 a octubre de 2011 que tuvieron, al menos, dos controles separados por seis o más meses y al menos un dato de bicarbonatemia. En el período ingresaron 8.732 pacientes mayores de 20 años, con edad media de 68 ± 14 años, de los cuales 55% son hombres. Desde el segundo semestre de 2009 se incluyó el registro de bicarbonatemia del que se dispone en 921 individuos (edad media 67 ± 14 años, 54% hombres) con un tiempo de seguimiento (del ingreso a último control) total de $30,6 \pm 19$ meses (mediana 26, entre 6 y 93 meses) y desde la primera determinación de bicarbonato al último control de 8 ± 6 meses (mediana 2, entre 0 y 21 meses) y una distribución de nefropatías y prevalencia de comorbilidades similares a la población global, por lo que se consideró representativo del total (tabla 1).

Se analizaron los datos iniciales y evolutivos de índice de masa corporal (IMC), creatininemia, filtrado glomerular estimado por fórmula de Levey abreviada⁽²⁸⁾, proteinuria, bicarbonatemia venosa y tratamiento alcalinizante.

Las determinaciones fueron realizadas en distintos laboratorios, pero el seguimiento de cada paciente fue realizado en el mismo laboratorio de su institución. Las creatininemias se determinan por método colorimétrico y con el apoyo de financiación internacional obtenida por el PSR y la coordinación del Comité de Estandarización y Control de Calidad (CECC), se inició la estandarización de la determinación de creatinina a nivel nacional. La determinación de proteinuria se realizó por métodos de tinción-fijación de rojo de pirogallol o método turbidimétrico de cloruro de bencetonio. A partir del dato de creatininemia se calculó filtrado glomerular estimado por la fórmula de Levey abreviada⁽²⁸⁾. Los valores

mayores a $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ no se precisan (solo se definen como mayores) dado que dicha fórmula no está validada en ese rango de filtrado glomerular. La creatininemia se utilizó para evaluar filtrado glomerular dado que 98,9% de la población estudiada tiene un IMC mayor a 18.

La medida de la presión arterial en consultorio se realiza según pautas internacionales, las que se han difundido en numerosos talleres y jornadas en todas las instituciones que participan del programa y en las guías clínicas⁽²⁹⁾.

Finalmente, el diagnóstico de acidosis metabólica se basa en la determinación de bicarbonatemia en sangre venosa, obtenida y transportada en anaerobiosis, la que se realiza en gasómetros controlados en las instituciones participantes. Se considera que el valor de bicarbonatemia venosa normal es de $26 \pm 3 \text{ mEq/l}$ ⁽³⁰⁾.

Se analizaron los datos coincidentes con el primer y último registro de bicarbonatemia, así como la bicarbonatemia promedio de cada individuo. Se definió acidosis cuando la bicarbonatemia venosa era menor a 23 mEq/l. Se consideró evento final el ingreso a tratamiento de sustitución renal (diálisis o trasplante) y/o fallecimiento.

La población con dos o más datos de bicarbonatemia (232 pacientes) se dividió, para el análisis evolutivo, en cuatro grupos: “acidosis”, si todos los datos de bicarbonatemia eran menores a 23 mEq/l; “nunca acidosis”, si todos los datos de bicarbonatemia eran superiores o iguales a 23 mEq/l; “acidosis corregida”, si la bicarbonatemia inicial era inferior a 23 mEq/l y la final era superior o igual a 23 mEq/l, y “variable” si no se cumplían las condiciones anteriores. Se analizó el cambio en el nivel

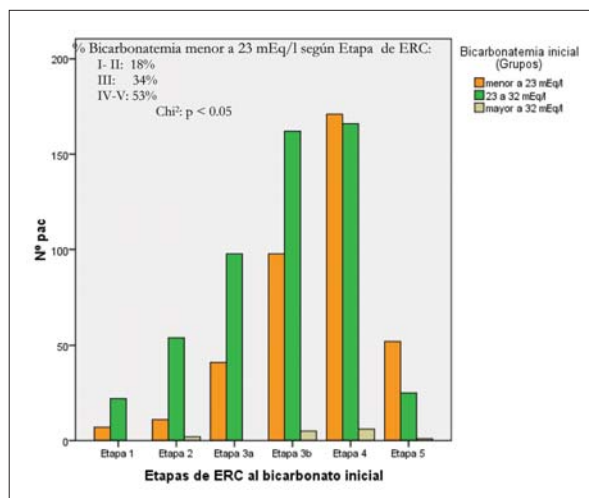


Figura 1. Niveles de bicarbonatemia según etapas de enfermedad renal crónica. Grupos de bicarbonatemia venosa: 1: < 23 mEq/l, 2: \geq 23 mEq/l y < 32 Eq/l, 3: \geq 32 mEq/l.

de creatininemia coincidente con el primer y último dato de bicarbonatemia y el tiempo de evolución (delta creatininemia/tiempo) en los grupos así definidos.

Aspectos éticos

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República. Se preservó la confidencialidad de todos los datos sensibles y se mantuvo el anonimato de los pacientes registrados durante todo el procedimiento.

Análisis estadístico

Los datos continuos se expresaron como medias y desvío estándar o medianas y rangos, según correspondiera. Se realizó análisis estadístico con test de t, χ^2 , ANOVA con postest Bonferroni, según correspondiera, curva de supervivencia de Kaplan-Meier y análisis multivariado de Cox (incluyendo las variables que fueron significativas en el análisis univariado para el evento final combinado). Se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS versión 11.2 y EPIDAT versión 2.1. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados

En los 921 pacientes analizados, la creatininemia inicial promedio fue de $2,19 \pm 1$ mg/dl y la bicarbonatemia venosa simultánea promedio fue de $24,3 \pm 4$ mEq/l. La creatininemia fue mayor ($2 \pm 1,2$ versus $1 \pm 0,8$ mg/dl) ($p < 0,05$) y la bicarbonatemia menor (NS) en las nefropatías túbulo intersticiales comparado con las glomerulopatías o las nefropatías diabética y vascular. Se observó que la creatininemia simultánea era significativa-

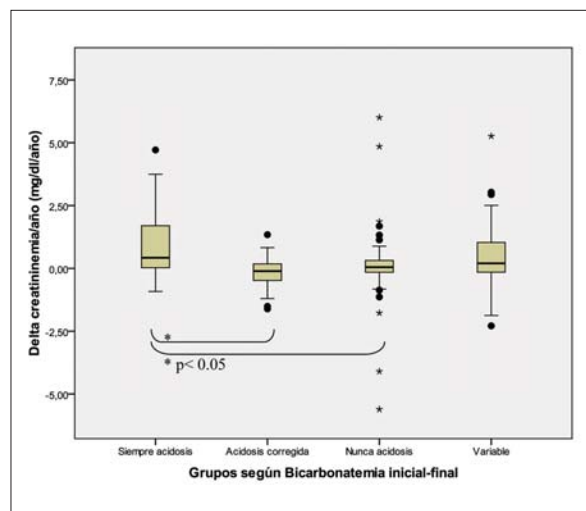


Figura 2. Variación anual de creatininemia según evolución de bicarbonatemia venosa inicial y final. El grupo que se mantuvo con acidosis (bicarbonatemia menor a 23 mEq/l) presentó un aumento de creatininemia anual significativamente mayor que los grupos con bicarbonatemia igual o superior a 23 mEq/l en toda la evolución o al final de la misma (nunca acidosis y acidosis corregida, respectivamente) ANOVA / postest Bonferroni

mente mayor en los grupos con bicarbonatemia inicial menor a 23 mEq/l ($2,5 \pm 1,15$ mg/dl, $n = 380$) o mayor a 32 mEq/l ($2,59 \pm 1,98$ mg/dl, $n = 14$) comparado con el grupo intermedio ($1,95 \pm 0,9$ mg/dl, $n = 527$) ($p < 0,05$). La bicarbonatemia fue significativamente menor en los pacientes en etapas IV-V de ERC ($23,3 \pm 4$ mEq/l, $n = 304$) comparado con aquellos en etapa I-II ($25,4 \pm 3,9$ mEq/l, $n = 90$) (ANOVA $p < 0,05$). Se observó acidosis (bicarbonatemia menor a 23 mEq/l) en 18% ($n = 16$) de pacientes en etapas I-II, 34% ($n = 210$) en etapa III y 53% ($n = 161$) en etapa IV-V ($\chi^2 p < 0,05$) (figura 1). En los pacientes con filtrado glomerular estimado (FGe) mayor a 60 ml/min/1,73 m² (etapas I-II), la bicarbonatemia fue menor si tenían proteinuria ($22,6 \pm 2,9$ versus $24,8 \pm 3,2$ mEq/l) (test de t, $p < 0,05$). Recibían agentes alcalinizantes al inicio 7,3% ($n = 17/232$) y al final del período 31% ($n = 72/232$) de los pacientes con dos datos de bicarbonatemia. Todos los pacientes recibían apoyo por nutricionista con indicación de dieta, según guías del programa (www.nefroprevención.org.uy)⁽²⁹⁾.

En el subgrupo en que se disponía de al menos dos datos de bicarbonatemia se calculó el incremento de creatininemia ($n = 232$). Fue significativamente mayor en el grupo que permaneció con bicarbonatemia menor de 23 mEq/l (acidosis) en todos sus controles (Δ creati-

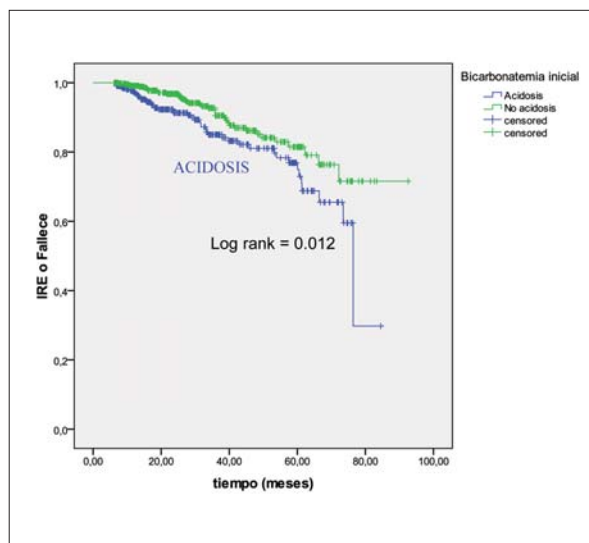


Figura 3. Curva de progresión a la insuficiencia renal extrema o muerte de acuerdo a presencia de acidosis metabólica (bicarbonatemia menor a 23 mEq/l). Log Rank test 0,01.

nemia $0,85 \pm 1,3$ mg/dl/año, $n = 44$) comparado con el grupo que corrigió la acidosis (una bicarbonatemia inicial baja y mayor a 23 mEq/l en la evolución) ($-0,15 \pm 0,67$ mg/dl/año, $n = 27$) y el grupo sin acidosis ($0,7 \pm 1,1$ mg/dl/año, $n = 107$) (ANOVA/Bonferroni, $p < 0,05$) (figura 2).

La sobrevida combinada (ingreso a tratamiento de sustitución y fallecidos) fue significativamente menor en el grupo con acidosis (curva de sobrevida de Kaplan-Meier, figura 3). La media de sobrevida del grupo sin acidosis fue de 79,7 meses (intervalo de confianza 95%: 75,6 a 83,7 meses) y en el grupo con acidosis fue de 66,6 meses (intervalo de confianza 95%: 61,7 a 71,4 meses). La sobrevida a cinco años fue de 81% en el grupo sin acidosis y de 75% en el grupo con acidosis.

En el análisis multivariado de Cox (ajustado para edad, sexo, diabetes, comorbilidad y factores de riesgo cardiovascular) las variables continuas creatininemia inicial, proteinuria promedio y bicarbonatemia inicial se asociaron independiente y significativamente con mayor riesgo de ingreso a Tratamiento de Sustitución Renal / Insuficiencia Renal Extrema (TSR)/(IRE) o muerte. De su análisis, surge que la acidosis es un factor de riesgo independiente de la creatininemia y proteinuria. El nivel de bicarbonatemia se asoció con una disminución del riesgo relativo de 8,8% de ingreso a tratamiento de sustitución renal o muerte por cada aumento de 1 mEq/l (análisis multivariado de Cox, $p < 0,05$) (tabla 2).

Discusión

Se han descrito⁽²⁴⁻²⁷⁾ varios mecanismos para explicar la aceleración de la progresión de la ERC en respuesta a la acidosis metabólica: el aumento de la concentración de amonio medular, que estimularía la vía alternativa del complemento y determinaría mayor inflamación y daño túbulo intersticial, el aumento del bicarbonato en el intersticio renal que facilitaría los depósitos de calcio locales, el aumento de la producción de NO y la injuria nitro-oxidativa resultante, el aumento de la secreción de endotelina y aldosterona con la consecuente injuria túbulo intersticial y caída del filtrado glomerular^(6,7,31,32).

Como analizamos en la introducción, se ha postulado que ya en estadios iniciales de la ERC existiría un balance positivo de hidrogeniones⁽³³⁾ que determinaría un aumento de NO / endotelina y aldosterona, las que a su vez contribuirían al aumento de la secreción de hidrogeniones por las nefronas remanentes (la endotelina a través de la Na^+/H^+ y la aldosterona a través de la H^+ ATPasa) estableciendo un círculo de agravación progresiva. Wesson y colaboradores^(34,35) demostraron que el aporte de agentes alcalinizantes contribuiría a minimizar el daño parenquimatoso renal al antagonizar una toxina urémica (H^+) y al mismo tiempo a la endotelina, dos de los recursos que han generado mayor investigación en los últimos años en el campo de la progresión de la ERC.

Si bien existen varias comunicaciones observacionales e intervencionistas, aún persiste la discusión en los estudios clínicos⁽²¹⁾ sobre si el efecto de la acidosis es realmente independiente del deterioro progresivo del filtrado glomerular, por lo que consideramos pertinente el estudio realizado, a pesar de las limitaciones de ser un estudio retrospectivo a partir de un registro voluntario, multicéntrico y observacional, que solo permite establecer asociaciones y no verdaderas relaciones causales. Varios de los estudios citados presentan las mismas limitaciones, pero dada la evidencia existente puede ser éticamente complejo o cuestionable diseñar un estudio prospectivo randomizado.

Destacamos que la corrección de los niveles de bicarbonatemia hasta lograr niveles por encima de 23 mEq/l, no se lograron en el estudio del PSR solo con aporte de agentes alcalinizantes, sino que un porcentaje elevado de pacientes no los recibía y probablemente corrigieron la acidosis por el cumplimiento de una dieta hipoproteica ($0,8$ g/k/d) con proteínas de alto valor biológico, ricas en aminoácidos esenciales, que es la indicada a los pacientes con ERC estadios III-V de acuerdo a las guías, sumado al seguimiento por nutricionistas como lo establece el PSR⁽²⁹⁾.

Del análisis de los resultados destacamos:

Tabla 2. Análisis multivariado con regresión de Cox.

	B	Sig	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
				Lower	Upper
Proteinuria promedio	0,384	0,014	1,468	1,080	1,995
Creatininemia inicial	0,790	0,000	2,204	1,856	2,617
Bicarbonatemia inicial	-0,092	0,021	0,912	0,843	0,986

- 1. Correlación bicarbonatemia/creatininemia.** Se observó una curva en U, con mayores niveles de creatininemia asociados a niveles de bicarbonatemia inferiores a 23 mEq/l y superiores a 32 mEq/l. Este hallazgo es coincidente con lo observado por varios autores⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Ya analizamos los diferentes mecanismos propuestos para el efecto deletéreo de la acidosis. Kovesdy⁽¹⁸⁾ señala como posibles explicaciones para el efecto negativo de los valores elevados de bicarbonato, el efecto confundente de morbilidades no registradas como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), hipovolemia, el uso de medicamentos como furosemide, factores nutricionales, o tal vez traduzca realmente un efecto perjudicial de la alcalemia: directo o a través de disonías como hipokaliemia, hipocalcemia o hipomagnesemia que resulten en arritmias cardíacas, por ejemplo. Asimismo se observó una correlación entre la etapa de ERC y los niveles de bicarbonatemia que eran significativamente menores en los estadios avanzados, como es bien conocido.
- 2. Proteinuria y acidosis.** La observación de que en las etapas I y II (filtrado glomerular superior a 60 ml/min/1,73 m²) la presencia de proteinuria se correlaciona significativamente con la presencia de acidosis (bicarbonatemia significativamente menor en el grupo con proteinuria), es coincidente con estudios previos, en los que tanto a nivel experimental⁽¹²⁾ como clínico observamos acidosis metabólica hiperclorémica como posible evidencia de daño tubular⁽¹⁶⁾ causado por la proteinuria. Wesson y colaboradores⁽³³⁻³⁵⁾ observaron mayor acidosis en pacientes proteinúricos en etapas iniciales de ERC, pero no refieren los niveles de bicarbonatemia encontrados en las etapas iniciales no proteinúricos.
- 3. Deterioro de filtrado glomerular y acidosis.** El aumento de creatininemia (y el descenso de filtrado glomerular estimado correspondiente) fue significativamente mayor en el grupo que se mantuvo acidótico durante el período de observación en compara-

ción con el grupo que corrigió una acidosis inicial y el grupo que no presentó acidosis (figura 1). Este hallazgo es coincidente con la observación de De Brito⁽²⁰⁾, en que la corrección con alcalinizantes retarda el ingreso a tratamiento de sustitución renal. En el presente estudio esta corrección se logró en la mayoría de los pacientes con dieta y solo en 14% (4/27) por aporte de alcalinizantes. El apoyo de nutricionistas previsto en el PSR cobra relevancia con esta observación. Recientemente varios autores⁽³⁶⁻³⁸⁾ han destacado que una dieta hipoproteica (pero con aporte suficiente de aminoácidos esenciales) y rica en frutas y verduras sería de fundamental importancia para limitar la sobrecarga ácida y así prevenir la acumulación de hidrogeniones en pacientes con ERC. En todo caso corresponde evitar un aumento de la bicarbonatemia por encima de 32 mEq/l, de acuerdo a los hallazgos ya mencionados.

- 4. Sobrevida y acidosis.** La sobrevida combinada fue significativamente menor en el grupo con bicarbonato inferior a 23 mEq/l. El nivel de bicarbonatemia promedio, así como la proteinuria, la creatininemia al ingreso se correlacionaron independiente y significativamente con la sobrevida combinada (ingreso a diálisis o trasplante y fallecimiento) (análisis multivariado de Cox, $p < 0,5$). El hecho de que la bicarbonatemia sea un factor de riesgo independiente de la creatininemia coincidente reafirma los hallazgos de Shah y colaboradores⁽¹⁷⁾, y enfatiza en la importancia de la detección precoz y el tratamiento de la acidosis en este grupo de pacientes desde los estadios iniciales.

No hay evidencia clínica suficiente para iniciar el aporte de alcalinizantes antes de la aparición de acidosis sistémica (hipobicarbonatemia) aunque se ha demostrado que ya existiría un balance positivo de hidrogeniones en esta etapa⁽³²⁾. Consideramos que este aspecto amerita realizar estudios prospectivos.

Conclusiones

- La acidosis metabólica se observa con mayor frecuencia en las etapas finales de ERC y en las etapas I-II, si cursan con proteinuria.
- La acidosis metabólica se correlaciona con mayor tasa de ingreso a tratamiento de sustitución renal y muerte, por lo que se recomienda su detección precoz y corrección oportuna.
- Su corrección se asocia a un menor deterioro del filtrado glomerular en la evolución.

Summary

Objective: to evaluate the prevalence of metabolic acidosis in chronic kidney disease and its impact on the evolution of the condition.

Method: we conducted a retrospective study of patients in the Renal Health Program of Uruguay (from October, 2004 through October, 2011) with two control groups six months or longer apart, and at least one bicarbonatemia datum. We analysed: creatininemia, proteinuria, venous bicarbonatemia and alcalinizing treatment. The start of dialysis, transplant and/or death were considered final events. Statistical analysis: t test, χ^2 , ANOVA, Kaplan-Meier and multivariate analysis using Cox method (meaningful $p < 0,05$).

Results: we analyzed 921 patients with at least one bicarbonatemia datum (232 patients with two or more data). Creatininemia was greater in the tubulo-interstitial nephritis and in the groups with bicarbonatemia lower than 23 mEq/l (acidosis) or greater than 32 mEq/l, rather than in the intermediate group. Bicarbonatemia was lower in the IV-V stages than in the I-II stages of chronic kidney disease. In stages I-II bicarbonatemia was lower in the presence of proteinuria. Seven point three percent of patients received alkalizers at the start, and 31% at the end. In the group with acidosis, increase of creatininemia/year ($n = 232$) was greater and survival (combined) was lower. Bicarbonatemia, creatininemia and proteinuria levels were independently correlated with the combined final event (entering the renal substitution treatment/death).

Conclusions: metabolic acidosis may be observed since initial stages of the chronic kidney disease and it constitutes an independent factor of progression and death. Thus, early detection and correction are advisable.

Resumo

Objetivo: avaliar a frequência da acidose metabólica na doença renal crônica (DRC) e o impacto desta na evolução dessa patologia.

Material e método: um estudo retrospectivo de pacientes do Programa de Saúde Renal do Uruguai no período outubro de 2004 a outubro de 2011, como dois controles separados por seis ou mais meses e com pelo menos um dado de bicarbonatemia foi realizado. Foram analisados: creatininemia, proteinuria, bicarbonatemia venosa e tratamento alcalinizante. Foram considerados como evento final a entrada a tratamento de substituição da função renal (diálise ou transplante) ou morte. A análise estatística foi realizada empregando teste de t, χ^2 , ANOVA, Kaplan-Meier e análise multivariada de Cox (significativo $p < 0,05$).

Resultados: foram analisados 921 pacientes com pelo menos uma bicarbonatemia, dos quais 232 tinham dois ou mais resultados. A creatininemia foi maior nas nefropatias túbulo intersticiais e nos grupos com bicarbonatemia menor a 23 mEq/l (acidose) ou maior a 32 mEq/l comparado com o grupo intermediário. A bicarbonatemia foi menor nos estádios IV-V quando comparados com I-II de DRC. Nos estádios I-II a bicarbonatemia foi menor se havia proteinuria. No início 7,3% receberam alcalinizantes e 31% ao final. No grupo com acidose, o aumento da creatininemia/ano ($n=232$) foi maior e a sobrevivência (combinada) foi menor. Os níveis de bicarbonatemia, creatininemia e proteinuria estavam correlacionados de forma independente com o evento final combinado (ingresso a tratamento de substituição renal/morte).

Conclusões: a acidose metabólica pode ser observada desde estádios iniciais da DRC e é um fator independente de progressão e morte, por essa razão se recomenda sua detecção precoce e correção.

Bibliografía

1. **Inker LA, Coresh J, Levey AS, Tonelli M, Muntner P.** Estimated GFR, albuminuria, and complications of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(12):2322-31.
2. **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(3):1031-40.
3. **Kraut JA, Madias NE.** Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(1):19-28.
4. **Ling H, Ardjomand P, Samvakas S, Simm A, Busch GL, Lang F, et al.** Mesangial cell hypertrophy induced by NH₄Cl: role of depressed activities of cathepsins due to elevated lysosomal pH. *Kidney Int* 1998; 53(6):1706-12.
5. **Throssel D, Harris KP, Bevington A, Furness PN, Howie AJ, Walls J.** Renal effects of metabolic acidosis in the normal rat. *Nephron* 1996; 73(3):450-5.
6. **Farber MO, Szwed JJ, Dowell AR, Strawbridge RA.** The acute effects of respiratory and metabolic acidosis on renal function in the dog. *Clin Sci Mol Med* 1976; 50(3):165-9.

7. **Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH.** Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 1985; 76(2):667-75.
8. **Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH.** Increased ammoniogenesis as a determinant of progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1991; 17(6):654-7.
9. **Wesson DE, Simoni J.** Increased tissue acid mediates a progressive decline in the glomerular filtration rate of animals with reduced nephron mass. *Kidney Int* 2009; 75(9):929-35.
10. **Wesson DE, Simoni J.** Acid retention during kidney failure induces endothelin and aldosterone production which lead to progressive GFR decline, a situation ameliorated by alkali diet. *Kidney Int* 2010; 78(11):1128-35.
11. **Gadola L, Noboa O, Rodríguez M, Sierra M, Márquez M, Ravaglio S.** Transdiferenciación de células tubulares humanas (HK2) en cultivo en medio ácido. En: Libro de Resúmenes. III Congreso Latinoamericano de IRA. Montevideo: IRA, 2003. p 81.
12. **Gadola L, Noboa O, Márquez MN, Rodríguez MJ, Nin N, Boggia J, et al.** Calcium citrate ameliorates the progression of chronic renal injury. *Kidney Int* 2004; 65(4):1224-30.
13. **Gadola L, Noboa O, Márquez M, Rodríguez MJ, Ferrreiro A, Vallega A, et al.** Calcium citrate attenuates tubulointerstitial damage in the rat model of obstructive nephropathy. [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:703A.
14. **Tanner GA, Tanner JA.** Dietary citrate treatment of polycystic kidney disease in rats. *Nephron Physiol* 2003; 93(1):P14-20.
15. **Toblli JE, DeRosa G, Lago N, Angerosa M, Nyberg C, Paganano P.** Potassium citrate administration ameliorates tubulointerstitial lesions in rats with uric acid nephropathy. *Clin Nephrol* 2001; 55(1):59-68.
16. **Noboa O, Gadola L, Márquez M, Nin N, Ferreiro A, Sessler P, et al.** Tubular function and tubulointerstitial lesion in chronic glomerulopathies. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:77A.
17. **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(2):270-7.
18. **Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K.** Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(4):1232-7.
19. **Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K.** Oral bicarbonate: renoprotective in CKD? *Nat Rev Nephrol* 2010; 6(1):15-7.
20. **de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM.** Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(9):2075-84.
21. **Menon V, Tighiouart H, Vaughn NS, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, et al.** Serum bicarbonate and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(5):907-14.
22. **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(10):2395-402.
23. **Chiu YW, Mehrotra R.** What should define optimal correction of metabolic acidosis in chronic kidney disease? *Semin Dial* 2010; 23(4):411-4.
24. **Couser WG, Nangaku M.** Mechanism of bicarbonate effect in CKD. *Kidney Int* 2010; 78(8):817; author reply 817-8.
25. **Raphael KL, Wei G, Baird BC, Greene T, Beddhu S.** Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans. *Kidney Int* 2011; 79(3):356-62.
26. **Yaqoob MM.** Acidosis and progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19(5):489-92.
27. **Kraut JA, Madias NE.** Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(1):19-28.
28. **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(6):461-70.
29. **Schwedt E, Solá L, Ríos P, Mazzuchi N.** Guía clínica para identificación, evaluación y manejo del paciente con enfermedad renal crónica en el primer nivel de atención. Montevideo: Fondo Nacional de Recursos, 2006. Disponible en: <http://www.nefroprevencion.org.uy/Guias.pdf>. [Consulta: 15 de jun de 2012]
30. **Adrogué HE, Adrogué HJ.** Acid-base physiology. *Respir Care* 2001; 46(4):328-41.
31. **Phisitkul S, Hacker C, Simoni J, Tran RM, Wesson DE.** Dietary protein causes a decline in the glomerular filtration rate of the remnant kidney mediated by metabolic acidosis and endothelin receptors. *Kidney Int* 2008; 73(2):192-9.
32. **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(7):617-23.
33. **Wesson DE, Simoni J, Prabhakar S.** Endothelin-induced increased nitric oxide mediates augmented distal nephron acidification as a result of dietary protein. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(2):406-13.
34. **Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, Broglio KR, Rajab MH, Wesson DE.** Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2010; 78(3):303-9.
35. **Wesson DE.** Endothelin role in kidney acidification. *Semin Nephrol* 2006; 26(5):393-8.
36. **Turner JM, Bauer C, Abramowitz MK, Melamed ML, Hostetter TH.** Treatment of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 81(4):351-62.
37. **Goraya N, Simoni J, Jo C, Wesson DE.** Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2012; 81(1):86-93.
38. **Uribarri J, Oh MS.** The key to halting progression of CKD might be in the produce market, not in the pharmacy. *Kidney Int* 2012; 81(1):7-9.