

El Residente

REVISIÓN - OPINIÓN

Los gaps, una inteligente herramienta para interpretar el desequilibrio ácido base

Horacio Márquez-González,* José Cárdenas-Fragoso,** Mireya Muñoz-Ramírez,***
Alma Mota-Nova,**** Miguel Ángel Otero-Vergara,*** Eduardo Almeida-Gutiérrez,*****
Lucelli Yáñez-Gutiérrez*

RESUMEN. La interpretación del estado ácido base es clave en la práctica médica. Los trastornos primarios son la acidemia o alcalemia y sus componentes metabólico o respiratorio son detectados por medio de la gasometría arterial. Sin embargo, la evaluación se limita exclusivamente al bicarbonato y presión arterial de dióxido de carbono. Para ello se han creado diversas fórmulas basadas en el principio de la electroneutralidad que complementan la información y detallan el diagnóstico. En el presente trabajo se explican a detalle la construcción, indicación e interpretación de las diferentes ecuaciones.

Palabras clave: Desequilibrio ácido-base, anión gap, delta gap, ácido base Stewart, diferencia de iones fuertes.

ABSTRACT. The interpretation acid base status is key in medical practice. Primary disorders are acidemia or alkalemia; and their metabolic or respiratory components are detected via the arterial blood gases. However, evaluation is limited exclusively to baking and arterial pressure of carbon dioxide. For this purpose, various formulas have been created based on the principle of electroneutrality complement information and detailed diagnosis. In this paper explains in detail the construction, display and interpretation of the different equations.

Key words: Acid base disorders, anion gap, delta gap, Stewart acid base, strong ion difference.

El desequilibrio ácido-base (A-B) representa un tópico médico que abarca todas las esferas y sus grados de conocimiento. Está presente en la comprensión de las enfermedades e interfiere en la evolución y pronóstico de las mismas. La gasometría es la herramienta más útil para entenderlo.¹

El conocimiento del estado A-B no ha permanecido estático y se añaden cada vez más piezas al rompecabezas que facilitan su análisis.

BREVES ANTECEDENTES

La palabra ácido proviene del vocablo latín *acidus* que significa «sabor agrio». Arrhenius describió al ácido como una sustancia que al ser disuelta en agua incrementa la cantidad de hidrogeniones (H⁺); a principios del siglo XX Naunyn definió por primera vez el término de cationes (sustancias cargadas positivamente).

* Cardiopatías Congénitas, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

** Facultad de Medicina, Universidad Panamericana.

*** Terapia Intensiva Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

**** Nefrología Pediátrica, Hospital de Pediatría «Silvestre Frenk Freund», Centro Médico Nacional Siglo XXI.

***** Coordinación de Investigación, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:

Horacio Márquez-González

UMAE Hospital de Cardiología. Av. Cuauhtémoc No. 330, Col. Doctores, CP. 06720. México, D.F. Conmutador: 56276900, ext. 22203.

E-mail: horacioinvestigacion@hotmail.com

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 9 de marzo de 2015. Aceptado con modificaciones: 16 de junio de 2015.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

te) y aniones (con carga negativa). Más tarde, Bronsted y Lowry acuñaron el concepto actual como una sustancia capaz de donar un protón.²

Posteriormente, la «era del bicarbonato» revolucionó por completo su entendimiento, basándose en el principio de la siguiente fórmula reversible: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3 = \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$. De la cual, Henderson propuso la fórmula que luego fue modificada por Hassebalch (ecuación de H-H), en la que propone una ecuación logarítmica de la relación inversamente proporcional entre el bicarbonato (HCO_3^-) y el dióxido de carbono (CO_2) expuesta a continuación:³

$$\text{pH} = \frac{\text{pK} + \log (\text{HCO}_3^-)}{\text{SCO}_2 \times \text{PaCO}_2}$$

Emmett y Nairns propusieron por primera vez el término de «electroneutralidad» como la proporción que se mantiene entre la cantidad de aniones y cationes, en la cual una desmedida relación a favor de los aniones ocasionaría alteraciones en el pH.⁴

El principio es sencillo, el comportamiento del pH no puede ser explicado únicamente por el CHO_3^- y la PCO_2 , ya que hay una considerable cantidad de aniones no medibles responsables de la disminución del pH. La fórmula de Emmett proponía la estimación entre los principales aniones y cationes séricos; cuando el valor era mayor al esperado, podía suponerse que el trastorno era responsable por estos ácidos no medidos.

A partir de ese momento se presentaron una serie de estudios y fórmulas que buscaban una

Cuadro I. Cuadro de las diversas fórmulas *gaps*: fórmulas, resultados e interpretaciones.

	Ecuación	Resultado	Causa
Anión <i>gap</i>	$(\text{Na} + \text{K}) - (\text{Cl} + \text{CHO}_3^-)$	> 15 < 14	MUDPILES*
Anión <i>gap</i> urinario	$\text{Na (urinario)} + \text{K (urinario)} - \text{Cloro (urinario)}$	Positivo Negativo	Pérdidas renales y gastrointestinales Acidosis tubular renal Pérdidas gastrointestinales, diuréticos
Δ <i>gap</i>	$\text{AG real} - \text{AG ideal}$ $\text{CHO}_3^- \text{ ideal} - \text{CHO}_3^- \text{ real}$	0.4 0.5-1 1.1-1.6 > 1.6	Hipercloremia Acidosis metabólica Acidosis láctica Alcalosis metabólica
Gap osmolar	osmolaridad sérica medida-osmolaridad calculada	> 10 < 9	MAE DIE** Salicilatos, lactato, cetoacidosis diabética
DIF	$(\text{Na} + \text{K} + \text{Mg} + \text{Ca}) - (\text{Cl} + \text{lactato})$	> 40 < 39	Cetoacidosis, acidosis láctica, salicilatos, metanol Acidosis tubular renal, solución salina, diarrea, nutrición parenteral
GIF	$\text{SID} - (2.46 \times 108 \times \text{PCO}_2/10 \text{ pH} + [\text{albumina en g/dL}] [0.123 \times \text{pH} - 0.631] + [\text{PO}_4^- \text{ in mmol/L} \times \{\text{pH} - 0.469\}])$	> 42 < 41	MUDPILES Pérdidas renales, enterales o dilucionales
EBv Giffix	Efecto de aniones y cationes principales = $\{[\text{Na}^+] - [\text{Cl}^-]\} - 38$ Efecto de principales <i>buffers</i> = 0.25 (42-albumina en g/dL) Diferencia aniónica (DA) = (efecto de aniones y cationes) – (efecto de principales <i>buffers</i>) Verdadero déficit de base = EB por gasometría-DA	> 9	Acidosis metabólica

respuesta que resolviera el enigma de los clínicos «¿quién es el responsable de la acidemia?».

A continuación se realizará una revisión de las fórmulas *gaps* empleadas en la actualidad en la práctica médica diaria. Para el entendimiento de todas las ecuaciones se presenta el *cuadro I* y la *figura 1*.

ANIÓN GAP

Históricamente fue la primera propuesta, se calcula a partir de la diferencia existente entre los aniones y cationes más abundantes en el líquido extracelular.⁵ La fórmula es la siguiente:

$$AG = (Na + K) - (Cl + CHO_3)$$

Las indicaciones para el cálculo del AG son trastornos primarios de acidemia o acidosis de componente metabólico en sospecha de intoxicaciones o estados de hipoperfusión. No se recomienda en la alcalemia o trastornos de componente respiratorio.⁶

Los rangos de referencia normales son hasta 15 puntos. Habitualmente se excluye el K del cálculo; si esto sucede, puede interpretarse como anormal a partir de 12 puntos.

Si el AG es elevado, debe entenderse la presencia de ácidos no medibles responsables del desequilibrio A-B;⁷ existe una mnemotecnica basada en el acrónimo MUDPILES que facilita recordarlo y que significa: M = metanol, U = uremia, D = diabetes, cetoacidosis diabética o cuerpos cetónicos, P = paraldehído, I = isoniácida o hierro (*iron*), L = lactato, E = etanol y S = salicilatos.

Los resultados en rangos normales no excluyen la existencia del desorden A-B, sino más bien que la causa se debe a pérdidas intestinales o renales. Para complementar esta información es necesario el cálculo del AG urinario.

Los valores negativos pueden deberse a desnutrición, hipoalbuminemia o dislipidemia severas, por lo que se recomienda una nueva toma sérica para recalcularla.

La ecuación presenta considerables debilidades en los problemas respiratorios, ya que

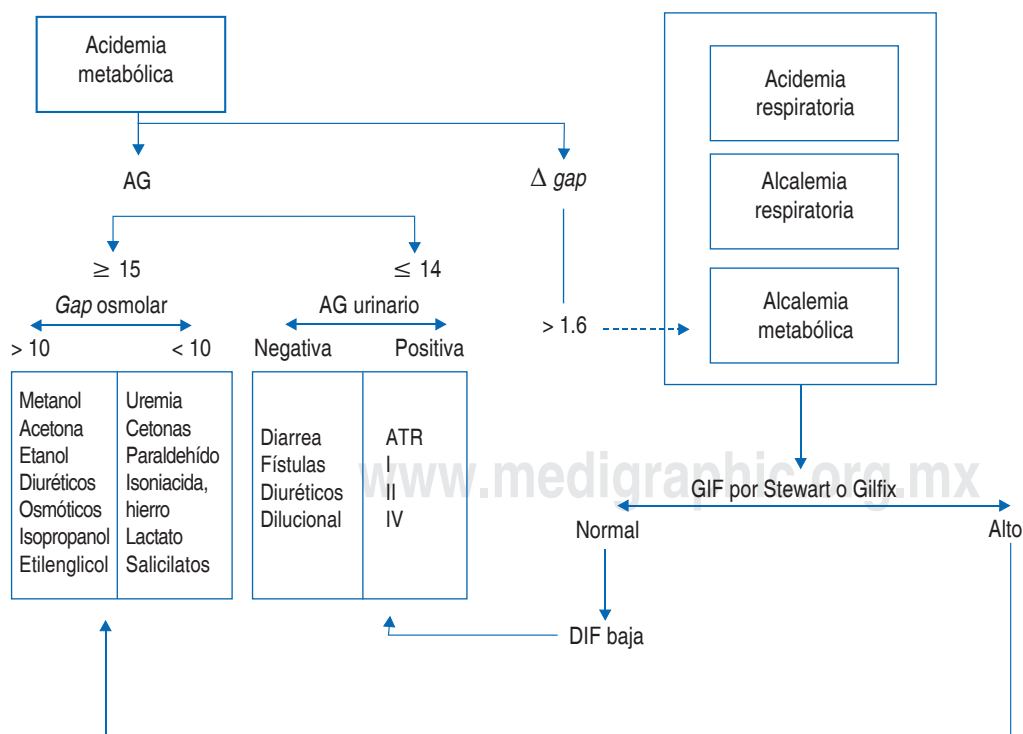


Figura 1.

Diagrama de uso e interpretación de las fórmulas de gaps.

el CO_2 no se considera dentro de la misma; en consecuencia, en estudios de correlación el coeficiente resulta no significativo y por lo tanto no aplicable a la clínica.⁸

Cuando se correlaciona con la fórmula de Stewart en los trastornos de acidemia metabólica el resultado es mayor de 0.85.

ANIÓN GAP URINARIO

Se recomienda que su cálculo sea a través de la medición de electrolitos urinarios en orina de 24 horas, pero puede hacerse en muestra única.⁹ La ecuación es la siguiente:

$\text{AG urinario} = \text{Na (urinario)} + \text{K (urinario)} - \text{Cloro (urinario)}$

Debe aplicarse en situaciones en las que el AG sérico sea normal, ante la sospecha de acidosis tubular renal o trastornos digestivos de tipo quirúrgico.

Más allá del resultado cuantitativo, su interpretación debe hacerse a partir del valor final, sea positivo o negativo. Cuando el AG urinario es positivo orienta a pérdidas renales como la acidosis tubular renal; en cambio cuando es negativo, lo más probable es que se trate de pérdidas intestinales como fístulas, vómito o diuréticos.¹⁰

Debe tenerse cautela cuando el paciente se encuentra en terapia sustitutiva renal o con alto aporte de electrolitos intravenosos.

DELTA GAP ($\Delta \text{ GAP}$)¹¹

Se trata de una fórmula complementaria que aporta información adicional sobre el efecto terapéutico y el diagnóstico de trastornos mixtos. La fórmula es:

$$\Delta \text{ gap} = \frac{\text{AG real} - \text{AG ideal}}{\text{CHO}_3 \text{ ideal} - \text{CHO}_3 \text{ real}}$$

La recomendación es primordialmente en acidemias metabólicas. La información aportada puede entenderse como «¿cuántas bases ten-

go para corregir el AG?», el resultado se interpreta como:¹²

< 0.4 = acidemia hiperclorémica.

$0.5-1$ = acidosis metabólica.

$1.1-1.5$ = acidemia láctica.

> 1.6 = alcalosis metabólica.

Por lo tanto, el $\Delta \text{ gap}$ sirve para el diagnóstico mixto de la acidemia metabólica o acidosis metabólica con alcalosis metabólica. Es información adicional que sirve al clínico para determinar si las maniobras terapéuticas han sido suficientes o se han excedido. Por ejemplo, un paciente con acidemia metabólica secundaria que cuente con un patrón compensatorio adecuado (determinado por las fórmulas de Winter), que se encuentre en terapia hídrica o incluso con aporte exógeno de bicarbonato de sodio, si presenta un $\Delta \text{ gap}$ menor a 1.6 sugiere una persistencia del estado acidótico, pero cuando el resultado supera 1.6, se infiere que las maniobras han llevado a la alcalosis y que muy probablemente, de continuar con el tratamiento, el paciente puede pasar de trastorno y componente a la alcalemia metabólica.

El $\Delta \text{ gap}$ es útil en enfermedades como ceoacidosis diabética, trastornos renales con sustitución, tubulopatías o cualquier entidad patológica que se encuentre en corrección con electrolitos.

OSMOLAR GAP¹³

Aunque no se trata estrictamente de una fórmula que tenga el propósito de diagnóstico del desequilibrio A-B, es una herramienta complementaria para el abordaje de los sujetos con acidemia metabólica con AG elevado y para determinar de cuál de los componentes del MUD-PILES se trata.¹⁴

La fórmula es la siguiente: osmolaridad sérica medida-osmolaridad calculada, mismas que se calculan a continuación:

Osmolaridad sérica: $2(\text{Na}) \times \text{glucosa} / 18 \times \text{BUN} / 2.8$

Osmolaridad calculada: $2(\text{Na}) \times \text{glucosa} / 18 \times \text{BUN} / 2.8 + \text{etanol} / 4.6$

Se considera osmolaridad elevada si el resultado es superior a 10. Existe otro acrónimo MAE DIE (M = metanol, A = acetona, E = etanol, D = diuréticos como el manitol y sorbitol, I = isopropanol y E = etilenglicol).¹⁵ que facilita su memorización,

Debe interpretarse con reservas en pacientes con falla renal crónica en estado urémico.¹⁶

En caso de que no se cuente con los reactivos suficientes para calcular la presencia del etanol o de algún otro alcohol, puede realizarse la siguiente fórmula: osmolalidad medida-osmolaridad calculada.

La osmolalidad se obtiene del resultado que arroja el aparato de laboratorio empleado y la osmolaridad se calcula exactamente con la misma fórmula mostrada anteriormente. Al realizarse la sustracción pueden estimarse los mg/dL de metanol responsables, al multiplicarlos por 3.2.¹⁷

FÓRMULA DE STEWART

En 1981, Peter Stewart tomó como base el principio de la electroneutralidad para exponer su radical teoría, misma que causó controvertidas opiniones antagónicas. Proponía la aplicación de las leyes físico-químicas en los compartimentos corporales de la siguiente manera:^{18,19}

- Ley de la electroneutralidad: la suma de todas las partículas cargadas positivamente (cationes) debe ser igual a la suma de las partículas con carga negativa (aniones).
- Ley de la conservación de la masa: las partículas de una sustancia disuelta se mantienen constantes a menos que la materia sea añadida, removida, generada o destruida.
- Ley de la acción de masas: el equilibrio disociativo de una sustancia puede conocerse en todo momento.

Con lo anterior, el comportamiento del pH se explicaba mediante tres tipos de variables:²⁰

- CO_2 = en contraste con la ecuación de H-H, el HCO_3 presentaba una concentración consecuente o dependiente del CO_2 , refutando por completo la validez de la fórmula previamente mencionada.
- La diferencia iónica: el pH no depende por completo de los aniones o cationes más abundantes del compartimiento extracelular, sino de la relación o divergencia entre los aniones más potentes (lactato, cloro, cetonas) y los cationes más «poderosos» (Na, K, Mg, Ca).
- Los sistemas *buffers* (albumina, globulina y fosfatos) son modificadores indiscutibles del pH y deben tomarse en cuenta.

La ecuación de Stewart está compuesta de dos fases, la primera correspondiente a la diferencia de iones fuertes (DIF):²¹

$$\text{DIF} = (\text{Na} + \text{K} + \text{Mg} + \text{Ca}) - (\text{Cl} + \text{lactato})$$

y la segunda que considera la sustracción del efecto modificador de los *buffers*:

$$\text{Gap de iones fuertes (GIF)} = \text{SID} - (2.46 \times 108 \times \text{PCO}_2 / 10 \text{ pH} + [\text{albumina en g/dL}] [0.123 \times \text{pH} - 0.631] + [\text{PO}_4 - \text{in mmol/L} - \times \{\text{pH} - 0.469\}]).$$

El valor fisiológico del GIF es entre 40 y 42 mEq. Las causas de elevación del GIF son prácticamente las incluidas en la mnemotecnica MUDPILES.

Cuando el resultado del GIF es elevado debe en todo momento entenderse que el trastorno es la acidosis metabólica, pero si el GIF es normal con resultado de DIF normal (< 40), debe interpretarse que la causa es una acidosis tubular renal, pérdidas gastrointestinales o el aporte elevado de cationes y aniones por solución salina o nutrición parenteral.²²

Esta fórmula debe emplearse en aquellos casos de acidemia respiratoria, alcalemia metabólica y respiratoria, entendiéndose que la diferencia de aniones ocasiona una acidemia metabólica no manifiesta. Es decir, además de sugerir la causa, diagnostica trastornos mixtos

de acidemia respiratoria-acidosis metabólica, alcalemia metabólica-acidosis metabólica y alcalemia respiratoria-acidosis metabólica.

FÓRMULA DE GIF POR GILFIX²³

Debido a la complejidad para calcular la ecuación de Stewart, un nutrido grupo de investigadores se dio a la tarea de replantear la fórmula de GIF; en consecuencia, Gilfix estratégicamente conjuntó los principios de las leyes físico-químicas y los mantuvo en su modelo. Inicialmente planeó mantener los iones y cationes más abundantes que además pudieran modificarse con los tratamientos médicos, es decir, mantuvo al Na y Cl. Posteriormente, seleccionó a la albúmina como el principal *buffer* y le dio un efecto aditivo con el apartado de los aniones y cationes. Hasta aquí podría suponerse que la fórmula es limitada comparada con la de Stewart; sin embargo, decide calcular la diferencia entre el déficit o exceso de bases calculado por la gasometría con el resultado final del GIF; con lo anterior se obtiene un resultado que estima el déficit real de bases (o exceso de cationes).

- Efecto de aniones y cationes principales = $\{[Na^+] - [Cl^-]\} - 38$
- Efecto de principales *buffers* = 0.25 (42-albúmina en g/dL)
- Diferencia aniónica (DA) = (efecto de aniones y cationes) – (efecto de principales *buffers*)
- Verdadero déficit de base = EB por gasometría-DA

Se sugiere que el punto de corte es de 8 ± 2 . Esta fórmula ha demostrado una correlación con el GIF de Stewart entre 0.86 y 0.98; por lo tanto puede utilizarse en las mismas circunstancias que la fórmula de Stewart, con la ventaja de un fácil cálculo y un menor número de variables medidas.

Un ejemplo vale más que mil palabras

Caso 1: Un lactante de siete meses de edad que acude al Servicio de Urgencias de un pe-

diátrico. Su madre refiere que seis horas después de jugar en la sala, el paciente presentó vómito, irritabilidad y respiración agitada. Al explorarlo, el médico lo encuentra con los siguientes signos vitales: frecuencia cardiaca de 140 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 65 por minuto, temperatura de 37 °C, palidez, diaforesis y tinte icterico. Se solicitan estudios de laboratorio que se muestran a continuación:

- Gasometría: pH = 7.20, pCO₂ de 25 mmHg, HCO₃ de 15 mEq/L, pO₂ de 95 mmHg, lactato de 3 mmol/L, déficit de base de -8 mEq.
- Electrolitos: Na de 135 mEq/L, K de 3.5 mEq/L, Ca de 9 g/L, Mg de 1.9 mg/dL, Cl de 100 mg/dL y PHO₄ de 2 mmol/L.
- Química sanguínea con: creatinina de 0.7 mg/dL, BUN de 19 mmol/L, glucosa de 130 mg/dL y albumina de 45g/L.

Con base en lo anterior se hace el diagnóstico de acidemia metabólica; no obstante, se tienen muchas interrogantes sobre la etiología del caso. Dado que el paciente tiene un trastorno primario de acidemia con componente metabólico, se decide realizar el abordaje calculando el AG.

Paso 1, calcular el AG: al sustituir los valores $(135 + 3.5) - (100 + 15)$ el resultado es de 23.5, que es elevado.

Paso 2, determinar la causa del AG elevado: pensar siempre en MUDPILES y empezar a descartarlas. De acuerdo con el laboratorio, la función renal se encuentra conservada, las cifras de glucosa y lactato son elevadas, pero justifican la alteración del pH. Queda la labor de identificar si se trata de metanol, etanol, paraldehído o salicilatos.

Paso 3, el *gap* osmolar: el cálculo del mismo facilita su comprensión. Se calcula inicialmente la osmolaridad plasmática sustituyendo en la fórmula $2(135) + 130/18 + 19/2.8$ con un resultado final de 283 mOsm. El *gap* osmolar se obtiene finalmente al restar del valor final reportado por el laboratorio de 290 mOsm, siendo de 7. Lo cual debe ser entendido como normal.

En consecuencia, la causa más probable es que el niño haya ingerido accidentalmente un medicamento como salicilatos.

Caso 2: Escolar de seis años de edad con neumonía complicada con empiema. Se encuentra bajo ventilación mecánica asistida. Cuenta con los siguientes laboratorios:

- Gasometría: pH = 7.50, pCO₂ = 35 mmHg, pO₂ = 80 mmHg, CHO₃ = 26 mmol/L, lactato = 5 mmol/L, exceso de base = 2 mEq.
- Electrolitos: Na = 142 mmol/L, K = 3.2 mmol/L, Ca = 10 mg/dL, Mg = 2 mg/dL, Cl = 85 mmol/L, Pho4 = 2mg/dL.
- Química sanguínea = creatinina = 0.4 mg/dL, BUN = 15 mg/dL, glucosa = 110 mg/dL, albumina = 40 mg/dL.

El trastorno primario es de alcalemia y el componente es metabólico, en caso de que se quiera calcular el AG, el resultado sería poco confiable por razones previamente expuestas. Por tal motivo se decide utilizar el GIF de Stewart o el simplificado de Gilfix por su simplicidad:

- - Efecto de aniones y cationes principales = {[142] - [85]} - 38 = 19

- Efecto de principales *buffers* = 0.25 (42-albumina en g/dL) = 0.5
- DIF corregida = 0.5 + 19 = 19.5
- EB = 2-19.5 = -17.5

Se interpreta que el paciente tiene un verdadero déficit de bases de -17.5, por lo que existe de fondo una acidosis metabólica secundaria a otro proceso, probablemente la hiperlactatemia condicionada por el estado séptico del paciente.

CONCLUSIONES

Los *gaps* son fórmulas que complementan el entendimiento del desequilibrio A-B y aportan información sobre trastornos mixtos y sus causas.

El principio de la electroneutralidad se explica mejor mediante la ecuación de Stewart o su fórmula simplificada, la cual debe ser difundida y aplicada en la clínica, ya que ofrece un panorama general.

Se esquematiza el uso de las diversas fórmulas; básicamente se recomienda que cuando el trastorno sea acidemia metabólica se aplique el AG, AG urinario, *gap* osmolar y delta *gap*. Cuando el trastorno primario sea alcalemia o el componente principal se deba a la alteración respiratoria, deberán utilizarse el GIF de Stewart o el DBv de Gilfix.

BIBLIOGRAFÍA

1. Relman A. What are "acids" and "bases"? Am J Med. 1954; 17: 435-437.
2. Corey HE. Fundamental principles of acid-base physiology. Crit Care. 2005; 9: 184-192.
3. Henderson LJ. The theory of neutrality regulation in the animal organism. Am J Physiol. 1908; 21: 427-448.
4. Emmett M, Nairns RG. Clinical use of anion gap. Medicine (Baltimore). 1977; 56 (1): 38-54.
5. Hertford JA, McKenna JP, Chamovitz BN. Metabolic acidosis with an elevated anion gap. Am Fam Physician. 1989; 39: 159-168.
6. Feldman M, Soni N, Dickson B. Influence of hypoalbuminemia or hyperalbuminemia on the serum anion gap. J Lab Clin Med. 2005; 146: 317-320.
7. Jeffrey AK, Nicolaos EM. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. Clin J Am Soc Nephrol. 2007; 2: 162-174.
8. Kim HY, Han JS, Jeon US, Joo KW, Earm JH, Ahn C et al. Clinical significance of the fractional excretion of anions in metabolic acidosis. Clin Nephrol. 2001; 55: 448-452.
9. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer, Caironi P. Strong ion difference in urine: new perspectives in acid-base assessment. Critical Care. 2006; 10: 137-140.
10. Whittier WL, Rutecki GW. Primer on clinical acid-base problem solving. Dis Mon. 2004; 50 (3): 117-162.
11. Wallia R, Greenberg A, Piraino B, Mitro R, Puschett JB. Serum electrolyte pattern in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis. 1986; 8: 98-104.
12. Rastegar A. Use of the $\Delta\text{AG}/\Delta\text{HCO}_3$ Ratio in the diagnosis of mixed acid-base disorders. J Am Soc Nephrol. 2007; 18: 2429-2431.
13. Erstad BL. Osmolality and osmolarity: narrowing the terminology gap. Pharmacotherapy. 2003; 23 (9): 1085-1086.
14. Glaser DS. Utility of the serum osmol gap in the diagnosis of methanol or ethylene glycol ingestion. Ann Emerg Med. 1996; 27: 343-346.

15. Purssell RA, Lynd LD, Koga Y. The use of the osmole gap as a screening test for the presence of exogenous substances. *Toxicol Rev.* 2004; 23: 189-202.
16. Haviv YS, Rubinger D, Zamir E, Safadi R. Pseudo-normal osmolal and anion gaps following simultaneous ethanol and methanol ingestion. *Am J Nephrol.* 1998; 18: 436-438.
17. Rurssell RA, Pudek M, Brubacher J, Abu-Laban RB. Derivation and validation of a formula to calculate the contribution of ethanol to the osmolal gap. *Ann Emerg Med.* 2001; 38: 653-659.
18. Stewart PA. Independent and dependent variables of acid-base control. *Respir Physiol.* 1978; 33: 9-26.
19. Gunnerson KJ. Clinical review: the meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit-epidemiology. *Critical Care.* 2005; 9: 508-516.
20. Kaplan LJ, Kellum JA. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med.* 2004; 32 (5): 1120-1124.
21. Kellum JA. Clinical review: reunification of acid-base physiology. *Crit Care.* 2005; 9 (5): 500-507.
22. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova R, Carrillo-Córdova LD. Abordaje del equilibrio ácido-base de acuerdo al modelo fisicoquímico de Stewart. *Rev Médica Sur.* 2007; 14 (2): 56-63.
23. Gilfix BM, Bique MN, Magder S. A physical chemical approach to the analysis of acid-base balance in the clinical setting. *J Crit Care.* 1993; 8 (4): 187-119.