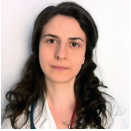


## IN DEPTH REVIEW

# Considerazioni sui parametri di valutazione, tradizionali e non, delle acidosi metaboliche



Caterina Urso, Salvatore Brucculeri, Caterina Carollo, Gregorio Caimi

Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università di Palermo

Corrispondenza a: Dott.ssa Caterina Urso; Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università di Palermo, Via del Vespro-129, 90127 Palermo, Italy;

Tel: +39 091 655 4406; Fax: +39 091 655 4535; E-mail: [ursocat@gmail.com](mailto:ursocat@gmail.com)

## Abstract

Nonostante gli enormi progressi avvenuti nella conoscenza della fisiopatologia acido-base, diversi punti rimangono ancora in parte confusi e controversi. I disordini dell'equilibrio acido-base sono stati generalmente valutati attraverso il tradizionale metodo di Henderson-Hasselbach e il BE i quali sembrano inadeguati in quanto definiscono l'entità dell'acidosi metabolica piuttosto che la sua causa.

Alcuni studi hanno mostrato che l'approccio tradizionale non è spesso in grado di definire i disturbi acido-base più complessi specie nei pazienti critici; in questi soggetti, la possibilità di identificare la presenza di acidi tissutali offrirebbe un maggior valore prognostico rispetto alla valutazione dei parametri tradizionali. A riguardo, un approccio alternativo è il modello fisiochimico di Stewart in grado di definire l'eziologia dell'acidosi metabolica e di quantificare gli acidi tissutali, ma l'utilità clinica di questo metodo è limitata dalla sua complessità matematica.

Pertanto, sono stati proposti alcuni parametri semplificativi al fine di consentire una maggiore applicabilità clinica dell'approccio di Stewart. In particolare, è stato osservato che in corso di acidosi metabolica, il rapporto cloro/sodio ( $\text{Cl}^- / \text{Na}^+$  ratio) o la differenza sodio - cloro (DiffNa-Cl) sarebbero utili indicatori della presenza di anioni non misurati (UMA) e / o di lattato.

Parole chiave: acidosi metabolica, disordini acido-base, metodo di Stewart, rapporto cloro/sodio

## Analysis of the parameters, traditional or not, for the evaluation of the metabolic acidosis

Despite huge progress in acid-base knowledge, several confusing, irrational and controversial issues still remain. Acid-base disturbances have been usually evaluated with the traditional Henderson-Hasselbach method and with BE evaluation that seem inadequate since they define the magnitude of metabolic acidosis rather than its cause.

Some studies have shown that the traditional approach is often not able to highlight the complicated acid-base disorders in critically ill patients; in these subjects, the possibility to identify tissue acids could offer a greater prognostic value than the evaluation of traditional parameters. An alternative approach is the Stewart's physiochemical method that defines the aetiology of a metabolic acidosis by quantifying the tissue acids. But the clinical utility of this method is limited due to its mathematical complexity.

Therefore, some parameters of simplification were proposed in order to allow greater clinical applicability of this system. Specifically, it was observed that in the presence of metabolic acidosis, the chloride/

sodium ratio (Cl<sup>-</sup>/Na<sup>+</sup> ratio) or the sodium-chloride difference (DiffNa-Cl) would be useful indicators of the presence of unmeasured anions (UMA) and/or lactate.

Key words: acid-base imbalances, chloride and sodium ratio, metabolic acidosis, Stewart's method

## Abbreviazioni

A<sup>-</sup>: anioni tampone non volatili

AG: anion gap  $([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-]) = 12 \pm 4$  mEq/L

AGc: anion gap corretto  $AGc = AG + 2,5 ([Alb \text{ normale gr/dl}] - [Alb \text{ osservata gr/dl}])$

A<sub>TOT</sub>: concentrazione totale di acidi deboli, indica la somma della forma dissociata e indissociata ( $[A^-] + [HA]$ ) degli acidi deboli non volatili (proteine, specie l'albumina, globuline e fosfati).

BE: base excess. Quantità di acido forte o base forte necessaria per riportare a 7,40 il pH di un litro di sangue intero, a pCO<sub>2</sub> di 40 mmHg e temperatura di 38°C

BB: buffer base  $BB = [HCO_3^-] + [A^-]$

Equazione di H-H: equazione di Henderson-Hasselbalch

ECF: fluidi extracellulari

SBE: base excess standard

SID: strong ion difference. Indica la differenza tra i cationi e gli anioni dissociati in soluzione;

$SID = ([Na^+] + [K^+] + [Ca^{++}] + [Mg^{++}]) - [Cl^-] = 40$  mEq/L

SIDe: strong ion difference effettivo  $SIDe = ([Na^+] + [K^+] + [Ca^{++}] + [Mg^{++}]) - ([Cl^-] + [X^{A-}])$  dove  $[X^{A-}]$  indica la differenza tra le cariche assegnate ai cationi e agli anioni forti non misurati.

SIG: strong ion gap  $SIG = SID - SIDe = [X^{A-}]$

TA: acidi tissutali = UMA + lattati

UMA: anioni non misurati (idrossibutirrato, acetoacetato, anioni uremici quali i solfati...)

## Introduzione

I disordini acido-base sono di frequente riscontrati nelle unità di Medicina Interna e intensiva e il loro riconoscimento risulta essenziale soprattutto nella gestione dei pazienti critici. La severità di tali disordini, soprattutto delle acidosi metaboliche, sembra in genere correlare con una prognosi infausta [1] (full text) [2] [3].

Nonostante il sostanziale progresso nella comprensione della fisiopatologia del bilancio idrogenionico, avvenuto nel corso degli anni, e il tentativo da parte di diversi autori di mettere ordine nella vasta mole di definizioni, termini e concetti talvolta contrastanti, alcuni meccanismi restano non completamente noti ed esistono ancora diversi punti controversi [4].

Gli squilibri acido-base possono essere descritti attraverso differenti approcci, ognuno dei quali presenta alcuni limiti. Il metodo tradizionale, prevede la misurazione della concentrazione plasmatica di bicarbonato e la valutazione dell'eccesso di base (BE) [5].

Il noto metodo di Henderson-Hasselbalch è però strettamente dipendente dai valori di bicarbonato e dalla pCO<sub>2</sub>. Il BE, seppur parametro semplice e di comune impiego, definisce

l'entità dell'acidosi ma non fornisce informazioni riguardo l'eziologia. L'anion gap (AG), soprattutto quando corretto per i valori di albumina ( $AG_c$ ) spesso alterati nei soggetti critici, costituisce un ulteriore utile approccio diagnostico [6] [7]. Un metodo alternativo prevede di applicare al sangue, i principi fisico-chimici di base delle soluzioni acquose, sulla base dei quali Stewart descrisse un modello matematico in cui tre "variabili indipendenti" ( $pCO_2$ , strong ion difference-SID, concentrazione degli anioni deboli non volatili- $A_{TOT}$ ) determinano la concentrazione di idrogenioni  $[H^+]$ . Tale modello permetterebbe, inoltre, una migliore analisi della patogenesi dell'acidosi [8].

I disordini dell'equilibrio acido-base possono essere determinati da disturbi primari nella regolazione polmonare della  $CO_2$ , da variazioni della concentrazione di bicarbonati e/o degli altri tamponi o dalla combinazione di entrambi. Alcuni studi hanno evidenziato che l'analisi tradizionale spesso non è in grado di evidenziare i disordini acido-base più complessi, riscontrati nei pazienti critici; in tali soggetti, la possibilità di identificare la presenza di acidi tissutali (lattato, idrossibutirrato, acetoacetato, solfati) offrirebbe un maggiore valore prognostico rispetto alla valutazione dei parametri tradizionali [9] [10] [11].

## Le acidosi di tipo metabolico

Per acidosi metabolica si intende un disordine primitivo dell'equilibrio acido-base caratterizzato da una primaria riduzione della  $[HCO_3^-]$  associata a una riduzione secondaria della  $pCO_2$  e a una riduzione del pH.

Le cause di acidosi possono essere distinte in quattro gruppi [12]:

1. Aumentata produzione endogena di acidi fissi
2. Ridotta eliminazione renale degli acidi fissi (insufficienza renale)
3. Difetti della secrezione renale degli  $H^+$  (acidosi tubulare renale distale o tipo 1)
4. Perdita di  $HCO_3^-$  per via enterica o per via renale (acidosi tubulare renale prossimale o tipo 2)

Le acidosi sono di solito raggruppate in base alla presenza o assenza di anioni non misurati, valutati attraverso il calcolo dell'anion gap (Tabella 1) [6] [13] [14] (full text).

L'accumulo di acidi fissi è riscontrato in corso di insufficienza renale (ridotta eliminazione di acidi inorganici quali solfati e fosfati), in corso di acidosi da aumentata produzione di acidi organici (chetoacidi, lattati) e in caso di introduzione di tossici (intossicazione da metanolo, etilenglicole, salicilati ecc.); tali acidosi sono riunite nel gruppo delle AG-Acidosi (acidosi a gap anionico elevato). L'accumulo dei suddetti acidi determina l'incremento della  $[H^+]$  ma anche degli anioni associati; mentre gli  $H^+$  sono tamponati da  $HCO_3^-$  e dagli altri tamponi, gli anioni rimangono nel plasma sostituendosi stechiometricamente alle basi tampone consumate e aumentando l'AG [15] [16] (full text) [17].

Le acidosi a gap anionico normale (acidosi non-AG), solitamente definite ipercloremiche, sono causate da perdita di bicarbonato (per via enterica o renale) e/o da difetti della secrezione tubulare di  $H^+$ . Per il principio di elettroneutralità, la diminuzione di  $HCO_3^-$ , conseguente alla neutralizzazione degli  $H^+$  in eccesso, si associa all'incremento del cloro [18].

Nell'ambito delle acidosi ipercloremiche si distinguono disordini associati a elevati o bassi valori di potassio [19].

Le acidosi ipercloremiche iperkaliemiche possono essere determinate dalla somministrazione di sostanze dal cui metabolismo si genera HCl, quali l'ammonio cloruro (impiegato come test di acidificazione dell'urina), diversi aminoacidi cationici (arginina, lisina, istidina) somministrati in forma di sali cloridrati e le soluzioni utilizzate per la nutrizione parenterale [20]. Anche la somministrazione di soluzioni saline 0.9 % può determinare acidosi ipercloremica in seguito all'eccessivo carico di cloro e alla conseguente riduzione del SID [21].

Più comunemente l'iperkaliemia si osserva in corso di disordini caratterizzati da alterata escrezione tubulare di acidi e potassio (insufficienza renale, ipoaldosteronismo iporeninamico, pseudoipoaldosteronismo; quest'ultimo è riscontrato di frequente in corso di uropatia ostruttiva. L'epitelio tubulare danneggiato dall'ostruzione parziale non è più completamente responsivo all'aldosterone e ciò ne compromette la capacità di escrezione di potassio e idrogenioni) [22] (full text) [23] (full text).

L'acidosi metabolica ipercloremica ipokaliemica è causata di frequente dalla presenza di diarrea. Altre cause includono le fistole pancreatiche o intestinali, la diversione ureterale (specie l'ureterosigmoidostomia) e alcune acidosi tubulari renali; nello specifico l'acidosi tubulare renale prossimale (caratterizzata da un deficit del riassorbimento di bicarbonato a livello del tubulo prossimale) e l'acidosi tubulare distale (determinata da alterata secrezione di H<sup>+</sup>) [24] [25].

L'acidosi ipercloremica può essere, inoltre, secondaria all'utilizzo degli inibitori dell'anidrasi carbonica. L'acidosi post-ipocapnica è una acidosi transitoria dovuta al ritardo della normalizzazione dell'ipobicarbonatemia, rispetto alla correzione della pCO<sub>2</sub> in seguito alla risoluzione dell'alcalosi respiratoria, in particolare nella forma cronica; la persistenza di

Tabella 1. Classificazione delle acidosi metaboliche

AG elevato	AG normale
<b>Insufficienza renale</b>	<b>Acidosi ipokaliemiche</b>
<b>Ketoacidosi</b>	A - Acidosi tubulari renali
A - Diguno	• 1 - Prossimali
B - Diabete mellito	• 2 - Distali
C - Alcol associata	• 2 - Buffer deficit (ammonio, fosfato)
D - Glicogenosi tipo I	B - Diarrea
E - Difetti gluconeogenetici	C - Acidosi post-ipocapnica
<b>Acidosi lattica</b>	D - Inibitori dell'anidrasi carbonica
A - L-lattica	E - Diversione ureterale
B - D-lattica	<b>Acidosi iperkaliemiche</b>
<b>Tossici</b>	A - Insufficienza renale all'esordio
A - Metanolo	B - Nefropatia ostruttiva
B - Glicole etilenico	C - Somministrazione HCl
C - Salicilati	• 1 - NH <sub>4</sub> Cl
D - Paraldeide	• 2 - Arginina-HCl
	• 2 - Lisina-HCl
	D - Tossicità da solfuro

una  $[\text{HCO}_3^-]$  ridotta di fronte ad una  $\text{pCO}_2$  normale aumenta il rapporto  $\text{pCO}_2/[\text{HCO}_3^-]$  con conseguente aumento della  $[\text{H}^+]$  [12] [19].

L'acidosi metabolica è frequentemente riscontrata come parte di disordini acido-base misti, specie nei soggetti critici. L'acidosi metabolica acuta è evidenziata in circa il 64 % dei pazienti in ICU, mentre la forma cronica è meno comune e si associa assai spesso a IRC. Essa ha marcati effetti avversi sulla funzione cellulare e contribuisce all'incremento della morbidità e mortalità [26]. Gli effetti avversi dell'acidosi metabolica acuta coinvolgono soprattutto il sistema cardiovascolare (diminuzione dell'output cardiaco, ipotensione, alterata disponibilità di ossigeno, minore produzione di ATP, predisposizione alle aritmie), mentre le conseguenze dell'acidosi cronica riguardano il sistema muscolo-scheletrico [26]. L'acidosi è associata inoltre ad alterazione della risposta immunitaria [27] (full text).

## Modelli di valutazione del bilancio acido-base

Gli sviluppi nella teoria dell'equilibrio acido-base furono effettuati assai prima della nota definizione di Bronsted-Lowry [28] (full text).

Nel 1909 Henderson coniò il termine "bilancio acido-base" sottolineando il ruolo primario dell'acido carbonico. Hasselbalch modificò successivamente l'equazione di Henderson adottando la notazione del pH e sviluppando, quindi, l'equazione che porta il loro nome:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log [\text{HCO}_3^-] / \alpha \text{pCO}_2$$

L'equazione legava matematicamente le variabili pH,  $\text{pCO}_2$  e  $[\text{HCO}_3^-]$  e quindi la relazione tra pH e il rapporto tra le concentrazioni dell'anione non coniugato ( $\text{A}^-$ ) e dell'acido indissociato (HA) [28] (full text).

Kassirer e Bleich hanno riarrangiato l'equazione di H-H, derivando una espressione di utilità clinica. Essa sottolineava l'interdipendenza dei tre fattori dell'equazione di H-H e mostrava come la conoscenza di due fattori permettesse di calcolare in modo rapido il terzo [29].

$$[\text{H}^+] = 24 \times \text{pCO}_2 / \text{HCO}_3^-$$

Dal 1955, la definizione di acido e base di Bronsted-Lowry risultò essere quella più in uso; l'attenzione venne riservata ai meccanismi di controllo del pH, agli acidi deboli ed agli anioni coniugati come gli ioni bicarbonato; tuttavia non erano ancora chiari i meccanismi di regolazione della componente metabolica e il ruolo del bicarbonato [30] (full text).

L'utilizzo della concentrazione di bicarbonato (total  $\text{CO}_2$ ) come il solo indicatore della componente metabolica ha portato per decenni ad interpretare erroneamente l'incremento della  $\text{pCO}_2$  secondario all'insufficienza respiratoria come alcalosi metabolica piuttosto che come acidosi respiratoria. Venne proposto, quindi, un metodo in cui fossero determinate almeno due delle tre componenti della equazione di H-H (pH e  $\text{pCO}_2$ ) per potere calcolare la terza (concentrazione plasmatica di bicarbonato) [31].

Nel 1948 Singer ed Hastings introdussero il concetto di Buffer Base (BB) con l'obiettivo di identificare variazioni dell'assetto acido-base indipendenti dalla  $\text{pCO}_2$ ; il BB è la somma degli anioni degli acidi deboli (sostanze tampone) e del bicarbonato. Alla fine degli anni '50 Siggaard-Andersen, sviluppò la teoria del Base Excess (BE); il BE può essere definito come la quantità di acido forte da aggiungere al campione di sangue per ristabilire un pH di 7,40 mantenendo la  $\text{pCO}_2$  a 40 mmHg. Per definizione quindi ad un pH di 7.40 e ad una  $\text{pCO}_2$  di 40 mmHg il BE sarà 0 mmmol/L [5].

Per determinare il valore di BE nella pratica clinica, venne sviluppato un nomogramma, successivamente trascritto matematicamente al fine di consentire i calcoli attraverso le apparecchiature utilizzate per emogasanalisi [32].

L'utilità del BE fu messa in discussione da Schwartz e Relman che proposero sei regole (meglio note come *regole di Boston* o *regole del compenso atteso*) per identificare la componente metabolica attraverso la correzione del bicarbonato e del pH in rapporto alle variazioni della  $p\text{CO}_2$ . Tali regole risultano utili nel descrivere i compensi fisiologici alle modificazioni acido-base. Al di fuori del compenso, le variazioni della  $p\text{CO}_2$  e dei bicarbonati rappresentano il meccanismo che sta alla base delle variazioni dello stato acido-base [33].

Tale interpretazione venne poi completata con il concetto dell'Anion Gap (AG), parametro utile nell'identificazione delle acidosi metaboliche in presenza di valori emogasanalitici apparentemente normali.

Tra la fine degli anni '70 ed i primi anni '80, Stewart sosteneva che l'approccio centrato sul bicarbonato era da ritenersi impreciso e inadeguato. Utilizzando alcuni principi fisico-chimici (elettroneutralità, conservazione di massa, dissociazione degli elettroliti) Stewart propose un modello caratterizzato da tre variabili indipendenti:  $p\text{CO}_2$ , strong ion difference (SID) e concentrazione totale di acidi deboli non volatili ( $A_{\text{TOT}}$ ) dalle quali dipendono le concentrazioni di idrogeno e bicarbonato in associazione con le costanti di dissociazione dell'acqua e degli acidi deboli [8].

Figge et al hanno poi completato l'approccio di Stewart; è stato quindi introdotto un fattore di correzione dell'anion gap per il valore di albumina ed è stato codificato il metodo dello strong ion gap (SIG) [7].

## Approccio quantitativo (modello fisico chimico di Stewart)

L'approccio tradizionale basato sull'equazione di Henderson-Hasselbach è descrittivo e non consente una interpretazione fisiopatologica del disturbo del bilancio acido-base.

Nel 1983, Stewart, fisiologo canadese, affermava che una più approfondita comprensione della fisiologia acido-base richiedesse considerazioni di tipo quantitativo in cui i fluidi biologici fossero intesi come un complesso sistema dinamico, considerando le interazioni di tutte le specie chimiche coinvolte. Stewart fonda la sua analisi sulla definizione di Arrhenius, che considera acida una sostanza che in soluzione aumenta la concentrazione di ioni idrogeno. Secondo questo approccio la  $[\text{H}^+]$  è determinata da tre variabili matematicamente e fisicamente indipendenti che variano il grado di dissociazione dell'acqua: la  $p\text{CO}_2$ , la differenza di ioni forti o SID (strong ion difference) e la concentrazione totale di acidi deboli ( $A_{\text{TOT}}$ ) [8].

La  $[\text{H}^+]$  e  $[\text{HCO}_3^-]$ , così come  $[\text{OH}^-]$ ,  $[\text{CO}_3^-]$  e  $[\text{A}^-]$ , sono considerate variabili dipendenti dalle precedenti e sarebbe quindi errato sottolinearne il ruolo primario nella regolazione del pH.

Applicando i principi fisico-chimici di *elettroneutralità* e *conservazione di massa* e sottolineando che tutti gli idrogenioni e ossidrioni derivano dalla dissociazione dell'acqua, Stewart costruisce un modello matematico che permette di comprendere come viene determinata la  $[\text{H}^+]$  in soluzione. Partendo dall'acqua, elemento principale delle soluzioni biologiche, e aggiungendo ioni forti, acidi deboli e  $\text{CO}_2$ , viene ricostituito l'ambiente chimico plasmatico e sono identificate sei equazioni che risolte contemporaneamente descrivono l'effetto delle sostanze disciolte:

- Dissociazione dell'acqua:  $[H^+] \times [OH^-] = K'w$
- Dissociazione acido debole:  $[H^+] \times [A^-] = K_a \times [HA]$
- Conservazione di massa per "A":  $[A^-] + [HA] = [A_{TOT}]$
- Equilibrio bicarbonato:  $[H^+] \times [HCO_3^-] = K_c \times pCO_2$
- Equilibrio carbonato:  $[H^+] \times [CO_3^{2-}] = K_3 \times [HCO_3^-]$
- Neutralità elettrica:  $[SID] + [H^+] - [HCO_3^-] - [A^-] - [CO_3^{2-}] - [OH^-] = 0$

Dalla analisi delle 6 equazioni simultanee e delle 6 incognite (variabili dipendenti) risulta che in ogni soluzione contenente ioni forti, un acido debole e  $CO_2$ , il valore di  $[H^+]$  e delle altre variabili dipendenti, è determinato soltanto da  $[SID]$ ,  $[A_{TOT}]$  e  $pCO_2$  [34].

La concentrazione totale di acidi deboli  $[A_{TOT}]$  indica la somma della forma indissociata e dissociata degli acidi deboli non volatili (albumina, emoglobina e fosfati).

$$[A_{TOT}] = [AH] + [A^-] = 17-19 \text{ mEq/L}$$

Il metodo impiegato per calcolare  $[A_{TOT}]$  nel plasma deriva dalla concentrazione delle proteine totali:

$$[A_{TOT}] = 2,43 \times [\text{proteine totali in gr/dl}]$$

Lo strong ion difference (SID) indica la differenza tra i cationi e gli anioni dissociati in soluzione;

$$SID = ([Na^+] + [K^+] + [Ca^{++}] + [Mg^{++}]) - [Cl^-] = 40 \text{ mEq/L}$$

La  $[H^+]$  in una soluzione è determinata dalla variazione del SID che varia soltanto aggiungendo o rimuovendo ioni forti. Quando il SID è negativo significa che è presente un eccesso di anioni forti che deve essere bilanciato da cariche positive; i cationi disponibili sono quelli derivati dalla dissociazione dell'acqua quindi  $[H^+]$  eccede su  $[OH^-]$  e la soluzione è acida. Quando i cationi forti eccedono gli anioni forti il SID è positivo, in questo caso  $[OH^-]$  è maggiore di  $[H^+]$  e la soluzione è alcalina [8].

Il SID misurato, come sopra riportato, dalla concentrazione degli ioni forti, esprime un valore netto di carica positiva che è definito SID "apparente" (SIDa). Tale carica deve essere bilanciata da cariche ioniche negative per rispettare l'elettro-neutralità, che è soddisfatta dalla somma delle cariche negative di bicarbonato, albumina e fosfato;

Il SID "effettivo" (SIDE) viene quindi definito dalla somma di  $[HCO_3^-]$  e di  $[A^-]$ . Esso è matematicamente equivalente al BB di Singer e Hastings [35].

$$SIDE = ([Na^+] + [K^+] + [Ca^{++}] + [Mg^{++}]) - ([Cl^-] + [X^{A-}])$$

In condizioni normali SIDa e SIDE hanno uguale valore; la loro differenza identifica il SIG (strong ion gap) che rappresenta la differenza tra le cariche assegnate ai cationi e agli anioni forti non misurati ( $[X^{A-}]$ ).

$$SIG = SIDa - SIDE = [X^{A-}]$$

$$SIG = SIDa - [HCO_3^-] + 0,28 \times [Alb \text{ gr/l}] + 1,8 \times [P \text{ mmol/l}]$$

$$[X^{A-}] = ([Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}]) - [Cl^-] - SIDE$$



L'accumulo di anioni forti non misurati (anioni forti diversi dal cloro: lattato, chetoacidi, solfati) riduce il SIDe (a spese degli anioni calcolati) e darà un SIG positivo.

Il SIG non è da confondere con AG; infatti a un SIG pari a zero corrisponde un AG di 8-12 mmol/L e quindi  $SIG = AG - A^-$  [8]. (Figura 1)

L'approccio di Stewart, così come quello tradizionale, conferma il ruolo del polmone nella regolazione del bilancio acido-base attraverso l'eliminazione di  $CO_2$  e la regolazione della  $pCO_2$ . È, invece, il ruolo del rene nella regolazione del pH plasmatico ad essere rivisitato [36].

I disordini non respiratori o metabolici derivano da variazioni del SID e/o di  $[A_{TOT}]$ ; nello specifico una acidosi metabolica deriva da una riduzione del SID mentre un'alcalosi da un aumento del SID stesso, considerando sempre l'influenza degli anioni deboli tamponi non volatili (specie albumina e fosfato). È noto, infatti, che una ipoalbuminemia avrà effetto alcalinizzante, mentre elevati valori di fosforo, determinando alterazioni della concentrazione di idrogenioni, possono contribuire per esempio all'acidosi metabolica tipica della insufficienza renale cronica [8]. (Figura 2)

Il rene è l'organo primario nella regolazione del SID. Secondo Stewart, la regolazione dell'equilibrio acido-base renale si traduce in una fine regolazione dell'equilibrio del cloro. Ogni ione cloro filtrato e non riassorbito, infatti, aumenterà il SID che compenserà l'acidosi. L'approccio tradizionale ha centrato l'attenzione sull'escrezione di  $H^+$  insieme a  $NH_3$  come

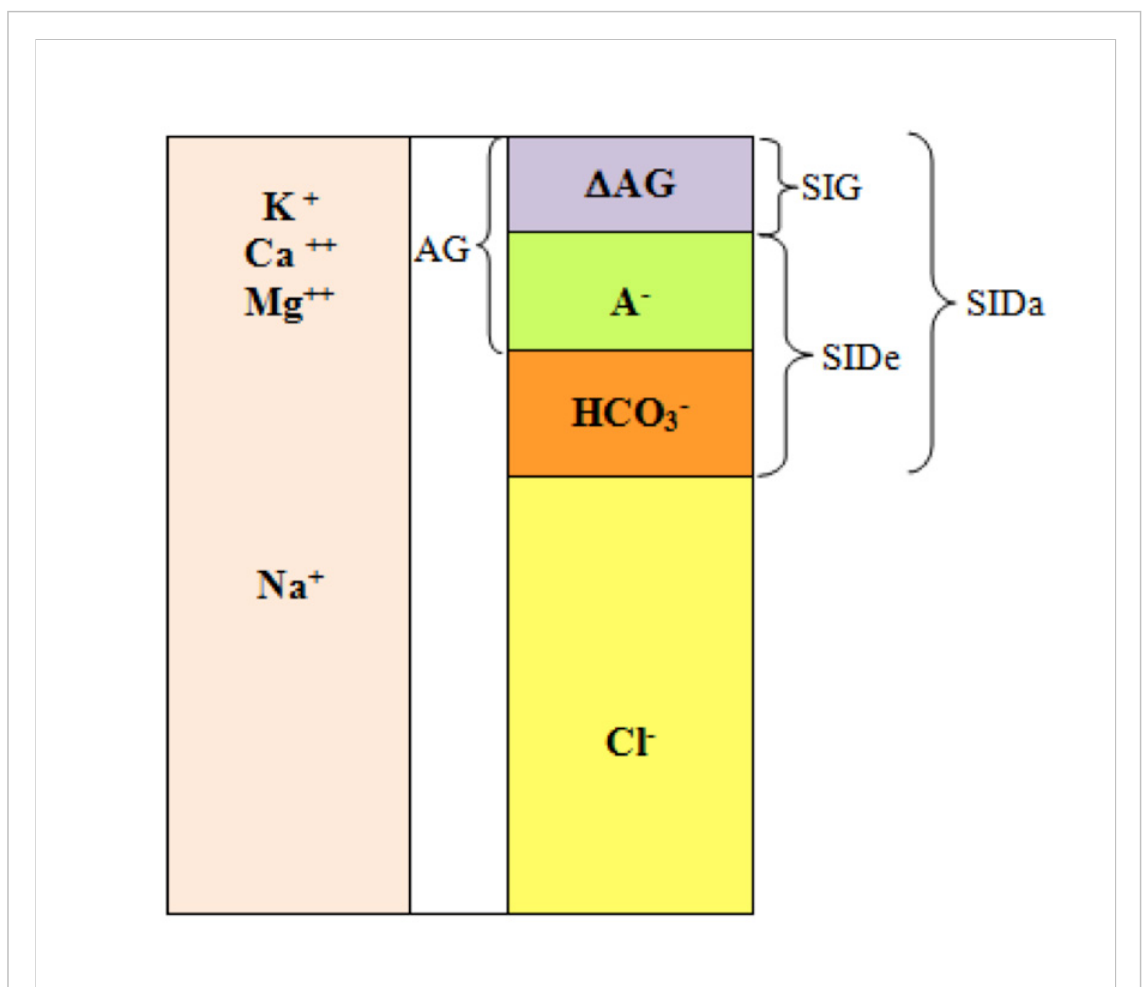


Figura 1.  
Diagramma illustrante il concetto di AG, SID e SIG

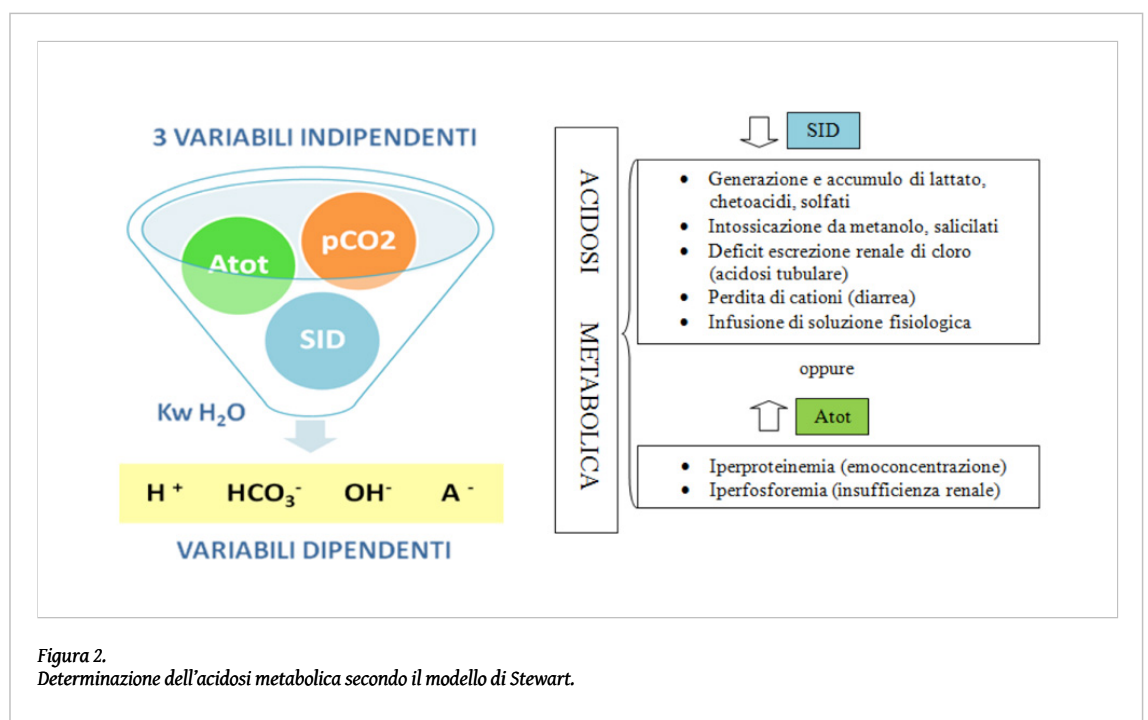


ione ammonio ( $\text{NH}_4^+$ ); lo scopo sarebbe, invece, quello di eliminare cloro con un catione debole come ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) e il ruolo di  $\text{NH}_4^+$  sarebbe quello della co-secrezione del cloro e non dell'eliminazione di  $\text{H}^+$  [8]. In corso di acidosi tubulare, il modello tradizionale spiega l'acidosi con la ridotta escrezione di acidi mentre secondo il modello di Stewart essa sarebbe determinata dall'ipercloremia secondaria alla ritenzione di cloro da parte del tubulo.

Nella pratica clinica ad una riduzione del SID (a causa di riduzione del sodio, aumento del cloro, produzione di anioni forti come lattati e chetoacidi, ridotta eliminazione di anioni come i solfati nell'IRC, avvelenamento da salicilati, glicole etilenico, metanolo) segue un aumento della  $[\text{H}^+]$  dalla dissociazione dell'acqua. In risposta a tale evento si osserverà un'aumentata escrezione renale di cloro, reazioni di associazione degli acidi deboli con formazione di HA, stimolazione della ventilazione polmonare con riduzione della  $\text{pCO}_2$ . Un aumento del SID (aumento di cationi forti, riduzione del cloro) si traduce invece in una riduzione della  $[\text{H}^+]$  [8].

L'approccio di Stewart spiega anche gli effetti della fluido-terapia sul bilancio acido-base. Per esempio durante la somministrazione di bicarbonati sarà il SID elevato che correggerà l'acidosi metabolica. È stato riportato che ampie infusioni di soluzione fisiologica inducono acidosi metabolica; il meccanismo responsabile non sarebbe, come supposto, la diluizione del bicarbonato, essendo il bicarbonato una variabile dipendente, ma la riduzione del SID del plasma e del LEC, poiché il SID della soluzione salina 0.9 % è zero così come quello delle soluzioni ipotoniche e di quelle contenenti destrosio e mannitolo [34].

La  $[\text{A}_{\text{TOT}}]$  è la seconda variabile indipendente da cui dipende il bilancio acido-base. Un incremento della  $[\text{A}_{\text{TOT}}]$  determina acidosi metabolica; esempi sono l'iperfosfatemia nell'insufficienza renale e l'iperalbuminemia nell'emoconcentrazione. Una diminuzione della  $[\text{A}_{\text{TOT}}]$ , invece, determina alcalosi metabolica come nel caso dell'ipoalbuminemia. Basandosi sul concetto di variabili indipendenti e dipendenti l'approccio di Stewart permette di formulare ipotesi sulla patogenesi del disturbo acido-base [34]. Come descritto, ogni variazione del pH è causato dalla variazione di una o più variabili indipendenti. L'approccio basato sul bicarbonato invece sembra meno capace di identificare con buona approssima-



zione l'eziologia dei disordini acido-base. Stewart conclude che la  $[\text{HCO}_3^-]$  è marker di squilibrio acido-base ma non fattore causativo [8].

Invece dei quattro disturbi primari, identificati con l'approccio tradizionale, il metodo di Stewart classifica i disordini acido-base in sei categorie: acidosi respiratoria (incremento  $\text{pCO}_2$ ), alcalosi respiratoria (diminuzione  $\text{pCO}_2$ ), strong ion acidosi (diminuzione del SID), strong ion alcalosi (incremento del SID), acidosi da tamponi non volatili (incremento  $A_{\text{TOT}}$ ), alcalosi da tamponi non volatili (diminuzione  $A_{\text{TOT}}$ )

2 DA CANCELLARE: [37] (full text) [38] [39].

## Utilità dei diversi parametri nella valutazione delle acidosi metaboliche

Una combinazione dei diversi approcci dovrebbe essere utilizzata al fine di raggiungere una completa comprensione della fisiologia acido-base (Tabella 2). La diagnosi di acidosi metabolica può essere misconosciuta se viene valutato solo il pH e la bicarbonatemia senza considerare le variazioni dell'ECF. Inoltre le regole del compenso respiratorio atteso si basano soltanto sulla  $\text{pCO}_2$  arteriosa e non considerano quella capillare che è un marker dell'efficacia del sistema tampone bicarbonato nella rimozione degli idrogenioni [37] (full text).

L'approccio basato sull'equazione di H-H è descrittivo; tuttavia nella valutazione a letto del paziente, la causa dell'acidosi è più importante della stessa acidosi nel determinarne l'outcome [1] (full text) [11] [38]. Tale approccio, inoltre, può essere applicato solo a normale temperatura, pH, concentrazione plasmatica di proteine e sodio [39]. L'eccesso di base standard (SBE) è stato utilizzato per identificare l'acidosi metabolica e determinare la prognosi dei pazienti critici all'ammissione in terapia intensiva. SBE è un parametro utile, sebbene da solo, non è idoneo a fornire una corretta valutazione dei disordini acido-base complessi [40] [41].

Fin dalla iniziale descrizione di SBE sono stati suggeriti diversi approcci matematici per semplificarne il calcolo e sono descritti due differenti cut-off ( $\text{SBE} < -2 \text{ mEq/L}$  o  $< -5 \text{ mEq/L}$ ) per identificare una acidosi metabolica

[31] [32] [33] [34] [35] [36] [37] (full text) [38] [39] [40] [41] [42] [43] (full text) [44] (full text).

Molti degli emogasanalizzatori presenti in commercio calcolano SBE attraverso l'equazione di Van Slyke [32]:

$$\text{SBE}_{\text{VS}} (\text{Van Slyke's equation}) = 0.9287 \times (\text{HCO}_3^- - 24.4 + 14.83 \times \text{pH} - 7.4)$$

Recentemente Wooten ha sviluppato una nuova correzione del SBE in relazione ai valori di albumina e fosfato, spesso alterati nei pazienti critici [45] (full text).

$$\text{SBE}_{\text{W}} (\text{Wooten's equation}) = (\text{HCO}_3^- - 24.4) + [(8.3 \times \text{albumin (g/dL)} \times 0.15) + (0.29 \times \text{phosphate (mg/dL)} \times 0.32)] \times \text{pH} - 7.4$$

Un recente studio ha tuttavia mostrato che i valori di SBE calcolati con le due differenti equazioni, correlano allo stesso modo con la severità delle condizioni cliniche.  $\text{SBE}_{\text{VS}}$  è ritenuto uno strumento appropriato per la diagnosi di acidosi metabolica e correla con il modello di Stewart [46] (full text).

L'approccio tradizionale è stato criticato in quanto qualitativo e non quantitativo e spesso non in grado di riconoscere alcuni disordini complessi. Inoltre le misurazioni di BE e BB possono risultare alterate da variazioni dei valori di emoglobina, albumina e fosfati. Nonostante i tanti studi presenti in letteratura, i vantaggi dell'approccio fisico-chimico o quantitativo di Stewart sulla diagnosi e prognosi dei disordini acido-base rimangono controversi 10 [35] [44] (full text) [45] (full text) [46] (full text) [47]. Alcuni infatti dimostrano che tale approccio consente di esaminare la patogenesi dell'alterazione acido-base e di identificare disordini spesso non riconosciuti con l'approccio tradizionale soprattutto quando i valori dell'albumina e/o dei fosfati risultano alterati [11] [40]

1 DA CANCELLARE [48]

NON RICHIAMATE NEL TESTO [49] (full text) [50] (full text)

[51] [52] [53]. Altri, invece, suggeriscono che la semplice correzione dell'AG per i valori dell'albumina, sarebbe in grado di fornire gli stessi vantaggi dell'approccio fisico-chimico [54] (full text) [55].

Uno studio clinico condotto su 935 pazienti critici ha evidenziato che l'approccio di Stewart era in grado di identificare una condizione di acidosi metabolica nel 14 % dei soggetti con  $\text{HCO}_3^-$  e BE normali; tuttavia, quando l'AG corretto per l'albumina ( $\text{AG}_c$ ) veniva aggiunto all'analisi, l'approccio di Stewart non mostrava vantaggi in termini di diagnosi e prognosi.

Tabella 2. Differenti approcci e parametri utilizzati nella valutazione del bilancio acido-base

Approccio	Variabile	Determinazione	Osservazione
Fisiologico	$[\text{HCO}_3^-]$ plasmatica	pH e $\text{PCO}_2$ misurati	Approccio basato sulla equazione di H-H; criticato in quanto descrittivo e non quantitativo.
Base excess	BE	Quantità di acido forte o base forte necessaria per riportare a 7,40 il pH di un litro di sangue intero, a $\text{pCO}_2$ di 40 mmHg e temperatura di 38°C. Calcolato attraverso blood acid-base nomogram	Definisce l'entità dell'acidosi ma non fornisce informazioni sull'eziologia. Utilizzato da solo, non identifica i disordini più complessi.
	Standard BE (SBE)	Calcolato dalla misurazione di pH, $\text{PCO}_2$ ed emoglobina o blood nomogram posto che Hb: 5 g/dl)	Misura della componente metabolica dello stato acido base nell'ambito del ECF. Utilizzato da solo, non identifica i disordini più complessi.
Anion Gap	AG	$([\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])) = 12 \pm 4 \text{ mEq/L}$	Utile nell'identificazione di acidosi in presenza di valori emogasanalitici apparentemente normali.
	$\text{AG}_c$ (AG corretto per i valori di albumina)	$\text{AG}_c = \text{AG} + 2,5 ([\text{Alb normale gr/dl}] - [\text{Alb osservata gr/dl}])$	Permette migliore definizione di AG, il cui valore è di frequente sottostimato in corso di ipoalbuminemia.
Fisico-chimico quantitativo di Stewart	SIDa (strong ion difference apparente)	$([\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{++}] + [\text{Mg}^{++}]) - [\text{Cl}^-] = 40 \text{ mEq/L}$	Sarebbe in grado di identificare disordini acido-base più complessi spesso riscontrati nei pazienti critici.
	SIDe (strong ion difference effettivo)	$([\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{++}] + [\text{Mg}^{++}]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{XA}^-])$ dove $[\text{XA}^-]$ indica la differenza tra le cariche assegnate ai cationi e agli anioni forti non misurati.	È inteso anche come la somma di $[\text{HCO}_3^-]$ e $[\text{A}^-]$ . Quindi corrisponde al Buffer Base già descritto da Singer ed Hasting.
	SIG (strong ion gap)	$\text{SIDa} - \text{SIDe} = [\text{XA}^-]$	Stima la concentrazione di anioni non misurati ed equivale al DAG.
	Atot (concentrazione totale di acidi deboli: proteine, fosfati)	$2.43 \times [\text{total protein, g/dl}]$	somma della forma dissociata e indissociata ( $[\text{A}^-] + [\text{HA}]$ ) degli acidi deboli non volatili. Nella pratica clinica dipende dalla concentrazione di albumina.
Rapporto cloro/sodio	$\text{Cl}^-/\text{Na}^+$	calcolato dal rapporto delle concentrazioni plasmatiche degli elettroliti; parametro semplificato del complesso metodo di Stewart.	In corso di acidosi metabolica $\text{Cl}^-/\text{Na}^+ < 0.75$ sarebbe in grado di identificare la presenza di UMA e lattati.

Secondo questi dati, l'uso combinato di  $\text{HCO}_3^-$ , BE e  $\text{AG}_c$  potrebbe essere sufficiente per una adeguata valutazione dello stato acido-base nei pazienti critici [56].

Gunnerson e Kellum ritengono che il metodo tradizionale e il modello di Stewart portano agli stessi risultati nonostante il differente approccio concettuale ai meccanismi patogenetici che ne stanno alla base, mentre Siggaard-Andersen e Fogh-Anders ritengono tale approccio "anacronistico" in quanto il SIDe risulta equipollente al BB precedentemente descritto da Singer e Hastings [57] [58]. Inoltre non sembrerebbe esserci un pratico vantaggio nell'utilizzo del SIDe rispetto al BE [59] (full text) [60] (full text) [61].

Anche il valore prognostico di tale approccio risulta controverso; mentre in alcuni studi clinici gli elevati valori di anioni non misurati identificati attraverso il SIG sarebbero maggiormente associati alla mortalità, altri non riscontrano chiari vantaggi nella valutazione dell'outcome [10] [38] [48].

È da sottolineare, inoltre, che l'approccio di Stewart è complesso e la potenziale variabilità dei parametri misurati, e soprattutto di quelli calcolati, può portare a risultati non corretti; tuttavia se la procedura analitica è standardizzata, la ripetibilità dei parametri risulta essere accettabile [61] [62] [63] [64].

Nonostante tale modello sia di non facile applicazione nella pratica quotidiana, esso permette una migliore comprensione di alcuni disordini quali l'acidosi da diluizione, l'alcalosi da concentrazione, l'acidosi ipercloremica, l'alcalosi ipocloremica, l'alcalosi ipoalbuminica e l'acidosi iperfosfatemica [65].

## Ruolo del rapporto cloro/sodio e della differenza sodio-cloro nelle acidosi metaboliche

Il dosaggio degli elettroliti plasmatici dovrebbe accompagnare l'indagine emogasanalitica, essendo supporto indispensabile nella valutazione dei disordini dell'equilibrio acido-base. Il semplice profilo elettrolitico plasmatico può infatti fornire utili indizi sulla presenza di un disordine acido-base che sarà poi accertato da indagini mirate. Il sodio e il cloro, suo principale anione di accompagnamento, hanno un ruolo in tal senso. Il cloro, dopo il sodio, è l'elettrolita plasmatico maggiormente rappresentato; esso ha un ruolo indiscusso nella regolazione del bilancio osmotico, dei fluidi corporei, della neutralità elettrica e del bilancio acido-base [66] [67] (full text).

Nei disordini del bilancio idro-elettrolitico, la  $[\text{Cl}^-]$  varia proporzionalmente alla variazione della  $[\text{Na}^+]$  senza variazione del loro rapporto. Una variazione della  $[\text{Cl}^-]$  indipendente dalla  $[\text{Na}^+]$  indica la presenza di un disordine acido-base [68]. Nello specifico una diminuita cloremia indica acidosi respiratoria cronica o alcalosi metabolica, mentre una aumentata cloremia indica alcalosi respiratoria o acidosi metabolica ipercloremica [12] [69]. La  $[\text{Cl}^-]$  è inversamente correlata alla  $[\text{HCO}_3^-]$ , per cui una diminuzione della  $[\text{Cl}^-]$  si associa a un maggiore riassorbimento tubulare di bicarbonato e viceversa [68].

In generale, l'acidosi metabolica può essere causata dalla presenza di acidi metabolici tissutali, da ipercloremia o dalla combinazione di entrambi. Contrariamente al metodo di H-H, l'approccio biochimico di Stewart all'equilibrio acido-base definisce l'eziologia dell'acidosi attraverso la quantificazione degli anioni degli acidi tissutali (TA), rappresentati dagli anioni non misurati (UMA) e/o dai lattati [8]. Tale metodo prevede però l'utilizzo di una complessa equazione matematica per il calcolo di UMA, il cui valore è uguale alla differenza tra SID e SIDe [70].

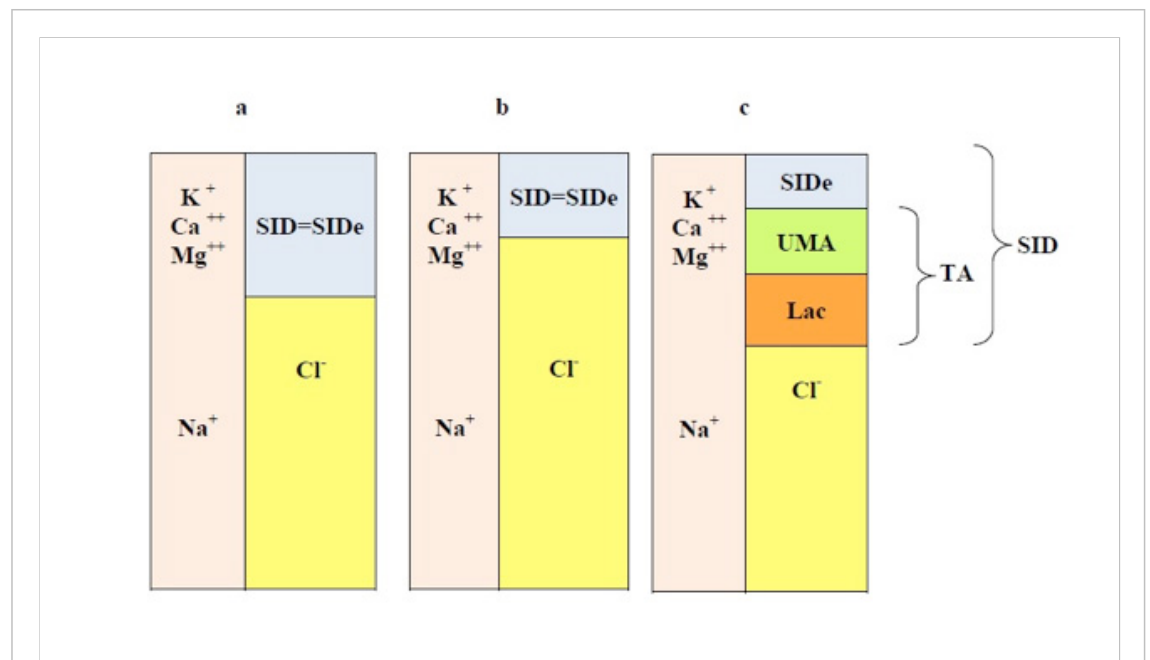
Nell'acidosi ipercloremica, si osserva una riduzione del SID, che tuttavia risulta essere uguale al SIDe [71] (Figura 3).

Utilizzando l'approccio di Stewart, è stato ipotizzato che l'incremento di TA durante acidosi metabolica, al fine di preservare l'elettro-neutralità, determini una riduzione compensatoria del cloro relativamente al sodio. In ossequio a tale presupposto, il rapporto cloro/sodio o la differenza assoluta tra sodio e cloro ( $\text{Diff}_{\text{NaCl}}$ ) potrebbero essere indicatori della presenza di TA e quindi utilizzati come alternativa al calcolo di AG. A tal proposito Durward et al, valutando un gruppo di pazienti critici con acidosi metabolica, hanno osservato che quelli con acidosi associata a incremento di UMA presentavano un rapporto  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$  più basso (in assenza di diminuzione assoluta del Cl) e una  $\text{Diff}_{\text{NaCl}}$  maggiore; è stata inoltre osservata una relazione inversa tra TA e rapporto  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$  [71].

La  $\text{Diff}_{\text{NaCl}}$  e in particolare il rapporto  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$  avrebbero una apprezzabile capacità discriminativa nella valutazione dell'acidosi; nello specifico, individuati gli estremi del range di tale rapporto, il riscontro di un rapporto  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+ < 0,75$  identificerebbe la presenza di TA con un profilo di verosimiglianza simile a quello di AG, mentre un rapporto  $> 0,79$  tenderebbe ad escluderla [71].

È stata osservata, invece, una relazione modesta tra TA e valore assoluto della cloremia; ciò sottolinea l'importanza della valutazione del cloro in relazione al sodio. Infatti, in caso di acidosi metabolica associata a iponatremia da sovraccarico idrico, la valutazione non può essere effettuata basandosi sui normali valori di riferimento per il cloro, in quanto sia la  $[\text{Na}^+]$  che la  $[\text{Cl}^-]$  sono ridotte a causa della diluizione di ECF [71] [72].

Nonostante l'eccesso di basi sia ancora il parametro di valutazione più utilizzato nella pratica quotidiana, esso non risulterebbe utile nella valutazione di TA; l'AG e l'AG<sub>corr</sub> permettono invece di identificare una acidosi da incremento di TA con maggiore accuratezza.



**Figura 3.**

Diagramma illustrante il concetto di ipercloremia compensatoria nell'acidosi metabolica.

a. Normale stato acido-base. b. Acidosi metabolica ipercloremica senza acidi tissutali (TA).

c. Acidosi metabolica ipocloremica con TA (da Durward A 2001 modificato).

In alternativa il rapporto  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$ , richiedendo la misurazione di sole due variabili, sarebbe un metodo di facile ed immediato impiego clinico. Bisogna sottolineare, però, che un basso rapporto, oltre ad indicare acidosi da TA, è possibile osservarlo anche in corso di alcalosi metabolica a causa dell'incremento della  $[\text{HCO}_3^-]$  [71].

In sintesi un'acidosi metabolica associata a ipocloremia è possibilmente associata ad un aumento della concentrazione di UMA o di lattati; al contrario un'acidosi metabolica ipercloremica sarà causata da una serie di processi che determinano un aumento del cloro, rispetto al sodio, come per esempio in caso di somministrazione di elevate quantità di soluzione salina allo 0,9 % [21]. Un rapporto  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$  entro il range (0,75-0,79), allorché associato ad acidosi metabolica, indicherebbe la presenza di acidosi mista (acidosi da TA associata ad acidosi ipercloremica). Per esempio in corso di chetoacidosi diabetica o di shock settico, il grado di ipocloremia compensatoria, in risposta all'incremento di UMA, chetoni e lattati, è ridotto a causa dell'incremento del cloro, rispetto al sodio, determinato dalla somministrazione di soluzioni saline; si osserverà, quindi, una normalizzazione del rapporto  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$  [71].

Lazzeri et al hanno valutato l'assetto acido-base in un gruppo di pazienti con infarto miocardico STEMI non critici al fine di identificare quelli a più alto rischio di complicanze intraospedaliere [73]. Come è noto, l'acidosi metabolica è di facile riscontro in seguito all'evento infartuale, specie se complicato da shock, ed essa tende ad associarsi a prognosi infausta [74] [75] [76] [77].

Nel 5 % dei soggetti studiati da Lazzeri et al è stato riscontrato un AG >12, mentre un rapporto  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+ < 0,79$  nel 38,5 %. Tra i soggetti che presentavano AG normale, il 33% mostrava un rapporto  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+ < 0,79$ . È stata inoltre osservata una stretta correlazione tra AG e rapporto  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$ , suggerendo che quest'ultimo parametro potrebbe essere usato anche in pazienti clinicamente stabili come alternativa al calcolo di AG. I pazienti con elevati livelli di lattati e quelli con rapporto  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+ < 0,79$  presentavano una più bassa frazione di eiezione e una maggiore incidenza di complicanze [73]. Inoltre il rapporto  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+ < 0,79$ , così come il BE, risultava essere predittore indipendente di eventi avversi intraospedalieri [78].

Uno studio successivo, ha valutato un gruppo di neonati con acidosi metabolica e ha mostrato che i livelli di AG,  $\text{AG}_{\text{corr}}$ , SID,  $\text{Diff}_{\text{NaCl}}$  e TA erano significativamente più elevati nel sottogruppo con rapporto  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+ < 0,75$ . Il rapporto  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$  correlava negativamente con SID,  $\text{AG}_{\text{corr}}$  e TA, mentre la  $\text{Diff}_{\text{NaCl}}$  correlava positivamente con gli stessi parametri. Secondo tali risultati, la  $\text{Diff}_{\text{NaCl}}$  e il rapporto  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$  sarebbero strumenti idonei per l'identificazione di acidosi tissutale anche in caso di acidosi metabolica e normali livelli di lattato. Il BE e i bicarbonati attuali, invece non risulterebbero essere in grado di svelare TA [78]. In accordo con il principio di elettroneutralità, il rapporto di proporzionalità tra sodio e cloro sarebbe l'effettivo modulatore dell'equilibrio acido-base. In presenza di iponatremia può essere riscontrata una acidosi metabolica ipercloremica con normali valori di cloro, viceversa in caso di ipernatremia possono essere riscontrati elevati livelli di cloro in assenza di acidosi; bisognerebbe quindi evitare nel glossario comune il termine "acidosi ipercloremica", definendola in modo più corretto come "acidosi e ipercloremia" sottolineando quindi la relazione inversa che intercorre tra cloro e  $[\text{HCO}_3^-]$  allo scopo di conservare l'elettroneutralità [79].

Il calcolo del SIDa permette, un chiaro riconoscimento dell'acidosi ipercloremica nei soggetti disnatremici. Uno studio condotto in pazienti critici ha mostrato che sia la  $\text{Diff}_{\text{NaCl}}$  che



il rapporto  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$  mostrano una stretta correlazione con SIDa ed entrambi permettono di identificare con buona accuratezza diagnostica una SIDa-acidosi (acidosi metabolica da ioni inorganici). Nello specifico, il rapporto  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$  correla inversamente con SIDa, comunque diversamente dalla  $\text{Diff}_{\text{NaCl}}$ , il rapporto  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$  non è da ritenersi un parametro affidabile nella valutazione della SIDa-acidosi nei soggetti iper o iponatremici [80].

Havlin et al ritengono, però, che il rapporto  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$  sarebbe uno strumento atto a chiarire la causa della variazione della  $\text{Diff}_{\text{NaCl}}$ ; in caso di diluizione/contrazione del VEC, infatti, il rapporto resta invariato, mentre la  $\text{Diff}_{\text{NaCl}}$  diminuisce in seguito a diluizione e aumenta in caso di contrazione [81].

I risultati di ulteriori studi confermano che la  $\text{Diff}_{\text{NaCl}}$  potrebbe sostituire il calcolo del SIDa poiché essa avrebbe una netta correlazione con la più complessa equazione di Stewart e potrebbe essere, quindi, utilizzata al fine di individuare alterazioni acido-base non causate da ritenzione di anioni indeterminati [20] [82] (full text) [83]; mentre secondo altri autori la semplificazione di tale equazione porterebbe a una migliore riproducibilità ma anche a risultati non veri [61].

Secondo altri autori, poiché esiste una ampia variazione dei normali livelli di sodio e cloro, non sarebbe giustificato l'utilizzo della relazione tra cloro e sodio come valutazione indiretta dello stato acido base; inoltre l'uso della differenza o del rapporto  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$  non sempre permetterebbe, da solo, di distinguere le variazioni della  $[\text{HCO}_3^-]$  dovute al normale compenso dalle variazioni patologiche e potrebbe erroneamente indurre a valutare come acidosi ipercloremica una riduzione della  $[\text{HCO}_3^-]$  secondaria a iperventilazione cronica [84].

Il rapporto  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$  risulterebbe, invece, essere utile nel contesto di una significativa acidosi metabolica come dimostrato da Durward et al. [71]. Principio fondamentale della teoria di Stewart è che le variazioni di ioni forti come il cloro sono più importanti nella regolazione dell'equilibrio acido-base rispetto alle variazioni del bicarbonato. Nell'acidosi metabolica, l'aumentata escrezione renale di cloro risulterebbe essere un meccanismo di compenso per aumentare il SID e quindi ridurre la concentrazione idrogenionica [8].

L'ipercloremia è di frequente riscontro nei pazienti con insufficienza renale cronica, con una prevalenza compresa tra il 30 e il 50%. Essa è comune sia nelle nefropatie tubulo-interstiziali (45 %) che nelle glomerulonefriti croniche (39%) e si associa ad acidosi metabolica; la prevalenza tende a ridursi negli stadi più avanzati dell'insufficienza renale [84].

Esaminando un gruppo di soggetti affetti da insufficienza renale cronica e acidosi in trattamento conservativo, è stato evidenziato che la riduzione della  $[\text{HCO}_3^-]$  si correlava con il SID e con la  $\text{Diff}_{\text{NaCl}}$ . [85].

Una ricerca clinica non recente ha valutato lo stato acido-base e il bilancio del cloro in pazienti critici con insufficienza renale acuta e cronica in trattamento dialitico. Prima del trattamento dialitico tutti i soggetti presentavano acidosi metabolica caratterizzata, da ipercloremia, iperfosfatemia e da anioni non misurati con conseguente incremento del SIG.

Applicando il metodo di Stewart il ruolo della dialisi nella correzione dell'acidosi sarebbe relato alla clearance di fosfati e UMA e al ripristino di un normale SID e SIG.

Comparando i pazienti aventi valori di cloro predialisi elevati al sottogruppo con livelli ridotti, è stato riscontrato che dopo tre minuti dalla dialisi, il  $\Delta$  % SBE era maggiore nel sottogruppo con cloremia elevata ed inoltre il  $\Delta$  % SBE correlava significativamente con il  $\Delta$  % del cloro e il  $\Delta$  % del SIG. La correzione dell'acidosi potrebbe dipendere quindi dalla clo-



remia predialisi e dalla concentrazione di cloro presente nel bagno dialitico; i soggetti con cloremia inferiore alla concentrazione di cloro presente nel dialisato mostravano infatti una minore correzione dell'acidosi. In tale circostanza il trattamento dialitico correggerebbe l'acidosi normocloremica da elevato SIG ma indurrebbe ipercloremia perpetuando l'acidosi (riduzione del SID). Secondo tali risultati, i livelli di cloremia avrebbero un ruolo nel determinare gli effetti della dialisi sullo stato acido-base e il rapporto tra la concentrazione plasmatica di cloro e quella del dialisato avrebbe un significativo impatto sulla correzione dell'acidosi. Particolare attenzione dovrebbe essere quindi rivolta alla composizione del dialisato la cui concentrazione di cloro varia in genere da 90 a 125 mEq/L [86].

Secondo l'approccio di Stewart è da sottolineare, quindi, il ruolo del cloro quale importante elettrolita nella regolazione del bilancio acido-base e il ruolo del rapporto  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$  come più semplice test alternativo da utilizzare per discriminare le cause di acidosi metabolica.

## Conclusioni

Gli squilibri acido-base possono essere definiti attraverso approcci differenti, ognuno dei quali presenta alcuni limiti. L'analisi tradizionale spesso non è in grado di evidenziare i disordini acido-base più complessi, riscontrati assai spesso nei pazienti critici; in tali pazienti, la possibilità di identificare la presenza di acidi tissutali offrirebbe un maggiore valore prognostico rispetto alla valutazione dei più noti parametri tradizionali [9] [10] [11].

A tale riguardo, nonostante i diversi studi che recentemente hanno preso in considerazione il contributo di Stewart, il suo valore diagnostico e prognostico rimane incerto; inoltre l'impiego di tale metodo risulta limitato dalla necessità di un complesso sistema di calcoli matematici [38] [51] [52] [56] [86] [87].

Sono stati, quindi, proposti dei parametri semplificativi che consentano una maggiore applicabilità clinica. Nello specifico è stato osservato che in presenza di acidosi metabolica, il rapporto cloro/sodio o la differenza sodio-cloro sarebbero utili indicatori della presenza di anioni non misurati e/o lattati [71].

Nonostante si disponga ormai di diversi parametri, una attenta valutazione clinica deve comunque rappresentare il primo step dell'approccio ai disordini dell'equilibrio acido-base, essendo il corretto inquadramento diagnostico indispensabile per un corretto management.

---

## Bibliografia

[1] Gunnerson KJ, Saul M, He S et al. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Critical care* (London, England) 2006 Feb;10(1):R22 (full text)

[2] Maciel AT, Park M Differences in acid-base behavior between intensive care unit survivors and nonsurvivors using both a physicochemical and a standard base excess approach: a prospective, observational study. *Journal of critical care* 2009 Dec;24(4):477-83

[3] Antonini B, Piva S, Paltenghi M et al. The early phase of critical illness is a progressive acidic state due to unmeasured anions. *European journal of anaesthesiology* 2008 Jul;25(7):566-71

[4] Berend K Acid-base pathophysiology after 130 years: confusing, irrational and controversial. *Journal of nephrology* 2013 Mar-Apr;26(2):254-65

[5] Siggard-Andersen O. *The acid-base status of the blood*. Fourth Edition. Munksgaard, Copenhagen, 1976.

[6] Emmett M, Narins RG Clinical use of the anion gap. *Medicine* 1977 Jan;56(1):38-54

[7] Figge J, Jabor A, Kazda A et al. Anion gap and hypoalbuminemia. *Critical care medicine* 1998 Nov;26(11):1807-10

[8] Stewart PA *Modern quantitative acid-base chemistry*. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 1983 Dec;61(12):1444-61

- [9] Martin M, Murray J, Berne T et al. Diagnosis of acid-base derangements and mortality prediction in the trauma intensive care unit: the physiochemical approach. *The Journal of trauma* 2005 Feb;58(2):238-43
- [10] Cusack RJ, Rhodes A, Lochhead P et al. The strong ion gap does not have prognostic value in critically ill patients in a mixed medical/surgical adult ICU. *Intensive care medicine* 2002 Jul;28(7):864-9
- [11] Balasubramanyan N, Havens PL, Hoffman GM et al. Unmeasured anions identified by the Fencl-Stewart method predict mortality better than base excess, anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive care unit. *Critical care medicine* 1999 Aug;27(8):1577-81
- [12] Casagrande I, Guariglia A, Sbrojavacca R, Tarantino M. *Acqua e sale acidi e basi*. Edizioni medico scientifiche s.r.l. 2004.
- [13] Berend K, de Vries AP, Gans RO et al. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. *The New England journal of medicine* 2014 Oct 9;371(15):1434-45
- [14] Morris CG, Low J Metabolic acidosis in the critically ill: part 2. Causes and treatment. *Anaesthesia* 2008 Apr;63(4):396-411 (full text)
- [15] Brucculeri S, Urso C, Caimi G et al. [The role of lactate besides the lactic acidosis]. *La Clinica terapeutica* 2013 May-Jun;164(3):e223-38
- [16] Kraut JA, Madias NE Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2007 Jan;2(1):162-74 (full text)
- [17] Cohen RD. *Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis*. Blackwell Scientific Publ, London 1976; p.47-57.
- [18] Al-Jaghbeer M, Kellum JA Acid-base disturbances in intensive care patients: etiology, pathophysiology and treatment. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2015 Jul;30(7):1104-11
- [19] Kraut JA, Madias NE Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nature reviews. Nephrology* 2010 May;6(5):274-85
- [20] Chan JC, Asch MJ, Lin S et al. Hyperalimentation with amino acid and casein hydrolysate solutions. Mechanism of acidosis. *JAMA* 1972 Jun 26;220(13):1700-5
- [21] Kellum JA Saline-induced hyperchloremic metabolic acidosis. *Critical care medicine* 2002 Jan;30(1):259-61
- [22] DuBose TD Jr Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis: pathophysiologic insights. *Kidney international* 1997 Feb;51(2):591-602 (full text)
- [23] Karet FE Mechanisms in hyperkalemic renal tubular acidosis. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2009 Feb;20(2):251-4 (full text)
- [24] Hall MC, Koch MO, McDougal WS et al. Metabolic consequences of urinary diversion through intestinal segments. *The Urologic clinics of North America* 1991 Nov;18(4):725-35
- [25] Narins RG, Goldberg M Renal tubular acidosis: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Disease-a-month* : DM 1977 Mar;23(6):1-66
- [26] Kraut JA, Kurtz I Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation 2005 Jun;45(6):978-93
- [27] Kellum JA, Song M, Li J et al. Science review: extracellular acidosis and the immune response: clinical and physiologic implications. *Critical care (London, England)* 2004 Oct;8(5):331-6 (full text)
- [28] Story DA Bench-to-bedside review: a brief history of clinical acid-base. *Critical care (London, England)* 2004 Aug;8(4):253-8 (full text)
- [29] KASSIRER JP, BLEICH HL RAPID ESTIMATION OF PLASMA CARBON DIOXIDE TENSION FROM PH AND TOTAL CARBON DIOXIDE CONTENT. *The New England journal of medicine* 1965 May 20;272:1067-8
- [30] Story DA, Morimatsu H, Bellomo R et al. Strong ions, weak acids and base excess: a simplified Fencl-Stewart approach to clinical acid-base disorders. *British journal of anaesthesia* 2004 Jan;92(1):54-60 (full text)
- [31] Astrup P, Severinghaus JW. *The history of blood gases, acids and bases*. Copenhagen: Munksgaard 1986:1-332.
- [32] Siggaard-Andersen O The van Slyke equation. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. Supplementum* 1977;146:15-20
- [33] SCHWARTZ WB, RELMAN AS A critique of the parameters used in the evaluation of acid-base disorders. "Whole-blood buffer base" and "standard bicarbonate" compared with blood pH and plasma bicarbonate concentration. *The New England journal of medicine* 1963 Jun 20;268:1382-8
- [34] Mercieri A, Mercieri M. *Acqua, elettroliti e pH*. Seconda edizione, C.E.S.I Roma, 2011.
- [35] Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of a non-respiratory acid-base disturbance. *Acta anaesthesiologica Scandinavica. Supplementum* 1995;107:123-8
- [36] Hickish T, Framery A. Acid-base physiology: new concepts. *Anesthesia and intensive care medicine* 2012; 13:567-572.
- [37] Halperin ML, Kamel KS Some observations on the clinical approach to metabolic acidosis. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2010 Jun;21(6):894-7 (full text)
- [38] Kaplan LJ, Kellum JA Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Critical care medicine* 2004 May;32(5):1120-4
- [39] Constable PD Clinical assessment of acid-base status: comparison of the Henderson-Hasselbalch and strong ion approaches. *Veterinary clinical pathology* 2000;29(4):115-128
- [40] Fencl V, Jabor A, Kazda A et al. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000 Dec;162(6):2246-51
- [41] Smith I, Kumar P, Molloy S et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive care medicine* 2001 Jan;27(1):74-83
- [42] ASTRUP P, JORGENSEN K, ANDERSEN OS et al. The acid-base metabolism. A new approach. *Lancet (London, England)* 1960 May 14;1(7133):1035-9
- [43] Gunnerson KJ Clinical review: the meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit part I - epidemiology. *Critical care (London, England)* 2005 Oct 5;9(5):508-16 (full text)

- [44] Kellum JA Clinical review: reunification of acid-base physiology. *Critical care* (London, England) 2005 Oct 5;9(5):500-7 (full text)
- [45] Wooten EW Calculation of physiological acid-base parameters in multicompartiment systems with application to human blood. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985) 2003 Dec;95(6):2333-44 (full text)
- [46] Park M, Taniguchi LU, Noritomi DT et al. Clinical utility of standard base excess in the diagnosis and interpretation of metabolic acidosis in critically ill patients. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas* 2008 Mar;41(3):241-9 (full text)
- [47] Carreira F, Anderson RJ Assessing metabolic acidosis in the intensive care unit: does the method make a difference? *Critical care medicine* 2004 May;32(5):1227-8
- [48] Cuhaci B Unmeasured anions and mortality in the critically ill: the chicken or the egg? *Critical care medicine* 2003 Aug;31(8):2244-5
- [49] Rastegar A Clinical utility of Stewart's method in diagnosis and management of acid-base disorders. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009 Jul;4(7):1267-74 (full text)
- [50] Kurtz I, Kraut J, Ornekian V et al. Acid-base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches. *American journal of physiology. Renal physiology* 2008 May;294(5):F1009-31 (full text)
- [51] Boniatti MM, Cardoso PR, Castilho RK et al. Acid-base disorders evaluation in critically ill patients: we can improve our diagnostic ability. *Intensive care medicine* 2009 Aug;35(8):1377-82
- [52] Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S et al. Unmeasured anions in critically ill patients: can they predict mortality? *Critical care medicine* 2003 Aug;31(8):2131-6
- [53] Dondorp AM, Chau TT, Phu NH et al. Unidentified acids of strong prognostic significance in severe malaria. *Critical care medicine* 2004 Aug;32(8):1683-8
- [54] Hatherill M, Waggle Z, Purves L et al. Correction of the anion gap for albumin in order to detect occult tissue anions in shock. *Archives of disease in childhood* 2002 Dec;87(6):526-9 (full text)
- [55] Mallat J, Michel D, Salaun P et al. Defining metabolic acidosis in patients with septic shock using Stewart approach. *The American journal of emergency medicine* 2012 Mar;30(3):391-8
- [56] Dubin A, Meneses MM, Masevicius FD et al. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Critical care medicine* 2007 May;35(5):1264-70
- [57] SINGER RB, HASTINGS AB An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood. *Medicine* 1948 May;27(2):223-242
- [58] Gunnerson KJ, Kellum JA Acid-base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millennium? *Current opinion in critical care* 2003 Dec;9(6):468-73
- [59] Kellum JA Determinants of blood pH in health and disease. *Critical care* (London, England) 2000;4(1):6-14 (full text)
- [60] Wooten EW Analytic calculation of physiological acid-base parameters in plasma. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985) 1999 Jan;86(1):326-34 (full text)
- [61] Nguyen BV, Vincent JL, Hamm JB et al. The reproducibility of Stewart parameters for acid-base diagnosis using two central laboratory analyzers. *Anesthesia and analgesia* 2009 Nov;109(5):1517-23
- [62] Morimatsu H, Rocktäschel J, Bellomo R et al. Comparison of point-of-care versus central laboratory measurement of electrolyte concentrations on calculations of the anion gap and the strong ion difference. *Anesthesiology* 2003 May;98(5):1077-84
- [63] Zander R, Lang W Base excess and strong ion difference: clinical limitations related to inaccuracy. *Anesthesiology* 2004 Feb;100(2):459-60
- [64] Mallat J, Barrailler S, Lemyze M et al. The repeatability of Stewart's parameters and anion gap in a cohort of critically ill adult patients. *Intensive care medicine* 2012 Dec;38(12):2026-31
- [65] Rinaldi S, De Gaudio A.R. Strong ion difference and strong anion gap: the Stewart approach to acid base disturbances. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2005;16:395-402.
- [66] Berend K, van Hulsteijn LH, Gans RO et al. Chloride: the queen of electrolytes? *European journal of internal medicine* 2012 Apr;23(3):203-11
- [67] Yunos NM, Bellomo R, Story D et al. Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. *Critical care* (London, England) 2010;14(4):226 (full text)
- [68] Powers F The role of chloride in acid-base balance. *Journal of intravenous nursing : the official publication of the Intravenous Nurses Society* 1999 Sep-Oct;22(5):286-91
- [69] Koch SM, Taylor RW Chloride ion in intensive care medicine. *Critical care medicine* 1992 Feb;20(2):227-40
- [70] Figge J, Rossing TH, Fencel V et al. The role of serum proteins in acid-base equilibria. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 1991 Jun;117(6):453-67
- [71] Durward A, Skellett S, Mayer A et al. The value of the chloride: sodium ratio in differentiating the aetiology of metabolic acidosis. *Intensive care medicine* 2001 May;27(5):828-35
- [72] Levraut J, Bounatirou T, Ichai C et al. Reliability of anion gap as an indicator of blood lactate in critically ill patients. *Intensive care medicine* 1997 Apr;23(4):417-22
- [73] Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M et al. Acid-base imbalance in uncomplicated ST-elevation myocardial infarction: the clinical role of tissue acidosis. *Internal and emergency medicine* 2010 Feb;5(1):61-6
- [74] Kirby BJ, McNicol MW Acid-base status in acute myocardial infarction. *Lancet* (London, England) 1966 Nov 12;2(7472):1054-6
- [75] Neaverson MA Metabolic acidosis in acute myocardial infarction. *British medical journal* 1966 Aug 13;2(5510):383-5
- [76] MACKENZIE GJ, FLENLEY DC, TAYLOR SH et al. CIRCULATORY AND RESPIRATORY STUDIES IN MYOCARDIAL INFARCTION AND CARDIOGENIC SHOCK. *Lancet* (London, England) 1964 Oct 17;2(7364):825-32
- [77] Sahu A, Cooper HA, Panza JA et al. The initial anion gap is a predictor of mortality in acute myocardial infarction. *Coronary artery disease* 2006 Aug;17(5):409-12
- [78] Kurt A, Ecevit A, Ozkiraz S et al. The use of chloride-sodium ratio in the evaluation of metabolic acidosis in critically ill neonates. *European journal of pediatrics* 2012 Jun;171(6):963-9
- [79] Story DA Hyperchloraemic acidosis: another misnomer? *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine* 2004 Sep;6(3):188-92

[80] Nagaoka D, Nassar Junior AP, Maciel AT et al. The use of sodium-chloride difference and chloride-sodium ratio as strong ion difference surrogates in the evaluation of metabolic acidosis in critically ill patients. *Journal of critical care* 2010 Sep;25(3):525-31

[81] Havlin J, Matousovic K, Schuck O et al. The use of sodium-chloride difference and chloride-sodium ratio in the evaluation of metabolic acidosis in critically ill patients. *European journal of pediatrics* 2012 Nov;171(11):1719; author reply 1721-2

[82] 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 (full text)

[83] Opatrná S, Matousovic K, Klaboch J et al. Importance of serum [Na<sup>+</sup>] and [Cl<sup>-</sup>] difference in acid-base status classification. *Anesthesia and analgesia* 2010 Jul;111(1):243; author reply 243-4

[84] Enia G, Catalano C, Zoccali C et al. Hyperchloraemia: a non-specific finding in chronic renal failure. *Nephron* 1985;41(2):189-92

[85] Havlín J, Matousovic K, Schück O et al. [Pathophysiology of metabolic acidosis in patients with reduced glomerular filtration rate according to Stewart-Fencl theory]. *Vnitřní lékařství* 2009 Feb;55(2):97-104

[86] Libório AB, da Silva Alexandre C, Noritomi DT et al. Impact of chloride balance in acidosis control: the Stewart approach in hemodialysis critically ill patients. *Journal of critical care* 2006 Dec;21(4):333-8

[87] Funk GC, Doberer D, Sterz F et al. The strong ion gap and outcome after cardiac arrest in patients treated with therapeutic hypothermia: a retrospective study. *Intensive care medicine* 2009 Feb;35(2):232-9