

## L'approccio quantitativo di Stewart all'equilibrio acido-base

Caro Direttore,

un recente contributo di A. Mercieri, M. Mercieri, pubblicato su questo Giornale (1), riporta la procedura matematico-analitica proposta da Stewart (2) per lo studio dell'equilibrio acido-base (EAB). Sono definite variabili indipendenti: SID (*Strong Ion Difference*),  $A_{\text{tot}}$  (Proteine+fosforo) e  $\text{PCO}_2$  suddivise secondo criteri chimico-fisici in sistemi tampone ( $A_{\text{tot}}$  e  $\text{PCO}_2$ ) e non tampone (SID), in accordo con il principio di elettroneutralità e conservazione della massa. Il modello più semplice per lo studio dell'EAB nel plasma descrive quantitativamente pH,  $\text{HCO}_3^-$  e  $\text{PCO}_2$ . L'equazione di Stewart estende l'analisi a tutti gli elettroliti. Essa, tuttavia, pur essendo quantitativa, può soltanto descrivere le devianze che sottendono alle alterazioni dell'EAB. Il tentativo di individuare rapporti di causa-effetto tra le variazioni del SID e l'EAB, attribuito alla teoria di Stewart, non trova

supporto scientifico (3). Il SID, costituito da ioni "spettatori" (4), non è un'entità molecolare capace di interagire con l' $\text{H}_2\text{O}$  modificando il pH (5). Una teoria basata su condizioni di equilibrio, non è capace di produrre informazioni di tipo causa-effetto. L'aver ignorato questi principi, ha portato a penalizzare una teoria matematicamente corretta con deduzioni chimiche inaccettabili.

L'eliminazione renale di  $\text{NH}_4\text{Cl}$  si accompagna a ritenzione di  $\alpha$ Ketoglutarato- $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , con aumento del SID. L' $\alpha$ Ketoglutarato, a basso  $\text{pK}'$ , è metabolizzato a  $\text{HCO}_3^-$ , ad alto  $\text{pK}'$  con aumento del pH (6). L' $\text{NH}_4^+$  è un acido debole, non un catione debole. L'eliminazione renale di  $\text{H}_2\text{O}$  non elimina di  $\text{H}^+$  "acidi", perché l' $\text{H}_2\text{O}$  è un anfotilo.

Le soluzioni fisiologiche,  $\text{SID}=0$ , sono acidificanti perché diluiscono i sistemi tampone (SID). Rimanendo invariata la

$\text{PCO}_2/\text{H}_2\text{CO}_3$  nel paziente eupnoico, il rapporto  $\text{SID}/\text{H}_2\text{CO}_3$  si riduce assieme al Ph (7).

La dissociazione di  $\text{H}_2\text{O}$  nelle cellule parietali dello stomaco comporta secrezione di HCL, riassorbimento di NaOH con scambio  $\text{Cl}^-/\text{OH}^-$ , Na-H. Il SID non provoca, ma riflette questi processi. Nelle emazie lo scambio  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  non è provocato dal SID ma dall'azione tampone dell'Hb deossigenata.

### Dr. Roberto Mioni

Divisione di Nefrologia,  
Dialisi e Trapianto Renale  
Azienda Ospedaliero-Universitaria  
33100 Udine

✉ e-mail: mioni.roberto@aoud.sanita.fug.it

1. Mercieri A, Mercieri M. L'approccio quantitativo di Stewart all'equilibrio acido-base. G Ital Nefrol 2006; 3: 280-90.
2. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. Can J Physiol Pharmacol 1983; 61: 1444-61.
3. Wooten EW. Strong ion difference theory: more lesson from physical chemistry. Kidney Int 1998; 54: 1769-70.
4. Wooten E W. Analytical calculation of physiological acid-base parameters in plasma. J Appl Physiol 1999; 86 (1): 326-34.
5. Doberer D, Funk GC, Schneeweiss B. Dilutional acidosis: an endless story of confusion. Crit Care Med 2003; 31: 337-8.
6. Kildeberg P. Urinary ammonia. In: Quantitative acid-base physiology. Edited by Odense University Press. 1981; 90-3 (book).
7. Kildeberg P, Engel K. Metabolic alkalosis in infants: role of water depletion and changes in composition of stool. Acta Paediatr Scand 1971; 60: 637-41.

### RISPOSTA L'approccio quantitativo di Stewart all'equilibrio acido-base

Angelo Mercieri<sup>1</sup>, Marco Mercieri<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Medicina Interna e Pronto Soccorso,  
Azienda Ospedaliera Bolognini, Seriate, Bergamo

<sup>2</sup>Università degli Studi "La Sapienza", Roma,  
U.O.C. Anestesia e Rianimazione, Ospedale Sant'Andrea, Roma

Le considerazioni del Dr. Mioni, che ringraziamo per l'attenzione rivolta al nostro articolo, offrono un interessante motivo di discussione sull'approccio di Stewart, talora sottovalutato in ambito Nefrologico.

Secondo Stewart la concentrazione di idrogenioni è una variabile dipendente, come la concentrazione di bicarbonato e di ossidrilioni. Il valore delle variabili dipendenti è determinato da variabili indipendenti identificate nel SID,  $A_{\text{TOT}}$  e  $\text{PCO}_2$ .  $A_{\text{TOT}}$  non è la somma di proteine e fosfati, in quanto rappresenta la somma della forma indissociata e dissociata dell'acido debole, tampone non volatile (1). Le concentrazioni di proteine e fosfato non hanno valore nell'elettroneutralità se non in forma dissociata ( $[\text{A}^-]$ ).

Il metodo tradizionale è utilissimo nell'interpretazione clinica della maggior parte dei disturbi acido-base. Nei pazienti critici, tuttavia, il metodo di Stewart può rappresentare una valida alternativa che tiene conto quantitativamente e separatamente delle diverse variabili che spesso risultano fortemente alterate in tale contesto clinico (2).

Il metodo tradizionale è anche chiamato *descrittivo*, perché descrive l'alterazione senza rapporti di causa-effetto. Al contrario, il metodo di Stewart viene definito in letteratura *quantitativo* perché identifica le variabili indipendenti e quantifica l'effetto sulle variabili dipendenti, come la concentrazione di idrogenioni.

Il SID effettivo è costituito da *ioni spettatori*, ma non lo è il SID apparente.

Il bicarbonato prodotto dall' $\alpha$ Ketoglutarato non altera il pH perché ( $\text{HCO}_3^-$ ) è una variabile dipendente (1).

Secondo Stewart  $\text{NH}_4^+$  è il catione debole che consente l'eliminazione dell'anione forte  $\text{Cl}^-$  (3).

L'acqua ha proprietà anfotere e può comportarsi da acido o da base a seconda delle circostanze, ma rispettando il prodotto ionico  $K_w'$ , cioè prodotto della ( $\text{H}_2\text{O}$ ) e della costante di dissociazione  $K_w$ .

Nella acidosi diluizionale i liquidi con  $\text{SID} = 0$  si confrontano con il  $\text{SID} = 40$  del plasma riducendolo (4). L'acqua, sulla spinta dell'elettroneutralità, produce un incremento di  $\text{H}^+$ . Il  $\text{SID}$  non è un "tampone".

L'alcalosi da vomito è dovuta a perdita di  $\text{Cl}^-$  e non di  $\text{H}^+$  con aumento del  $\text{SID}$  che causa una ridotta produzione di  $\text{H}^+$  dall'acqua (1).

La relazione cloro-bicarbonati è meno forte della relazione  $\text{SID}$ -bicarbonati (5).

Circa il 30% dell'effetto Bohr è eliminato quando viene inibito il legame del cloro all'emoglobina (6).

1. Stewart PA. How to understand acid-base. A quantitative acid-base primer for biology and medicine. New York: Elsevier North Holland, 1981.
2. Fencel V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2246-51.
3. Kellum JA. Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care* 2000; 4: 6-14.
4. Kellum JA. Saline-induced hyperchloremic metabolic acidosis. *Crit Care Med* 2002; 30: 259-61.
5. Story DA, Morimatsu H, Bellomo R. Hyperchloremic acidosis in the critical ill: one of the strong ion acidoses? *Anesth Analg* 2006;103 (1):144-8.
6. O'Donnell S, Mandaro R, Schuster TM, Arnone A. X-ray diffraction and solution studies of specifically carbamylated human hemoglobin A. Evidence for the location of a proton and oxygen linked binding site at valine 1 $\alpha$ . *J Biol Chem* 1979; 254: 12204-8.

## Effetti pro ed anti-neoplastici dei principali farmaci immunosoppressori usati nella pratica clinica trapiantologica

Caro Direttore,

la recente, ottima rassegna di Infante et al. (1) forse solo su 2 punti richiederebbe qualche ulteriore discussione:

1) i dati della letteratura sul tacrolimus ed incidenza di neoplasie, visto che non tutti sembrano concordi sull'aumentata incidenza di neoplasie. Per esempio i *trials* multicentrici Europeo e USA che confrontano TAC vs CyA in trapiantati di rene non evidenziano differenze significative nella incidenza di neoplasie (2, 3).

Lo studio OPTN/UNOS condotto su 18404 trapiantati di fegato evidenzia un significativo ridotto rischio di tutti i tumori e dei tumori cutanei in pazienti in monoterapia con TAC e di tutti i tumori e dei tumori solidi non cutanei nei pazienti in TAC + MMF (4).

Infine uno studio OPTN/UNOS sull'incidenza di neoplasie "de novo" su 62896 trapiantati di rene, ha evidenziato una

minor incidenza nei pazienti in TAC vs CyA per tutti i tumori, i tumori non cutanei, i tumori solidi non linfoidi e i tumori cutanei non melanoma, mentre era sovrapponibile l'incidenza di PTLD (5);

2) se la dose di rapamicina usata per l'immunosoppressione sia anche efficace nel controllare la progressione tumorale. Sono state testate, nell'animale, varie dosi (da 1.5 a 4.5 mg/kg/die) e l'effetto anti-neoplastico veniva osservato anche con la dose minore (6) che però è mediamente, una dose superiore a quella correntemente impiegata nella pratica clinica trapiantologica, specie quando la rapamicina viene utilizzata insieme ad altri immunosoppressori. Sarà pertanto interessante verificare se l'effetto antineoplastico si otterrà anche con dosi più basse di rapamicina.

Infine, a supporto di quanto già ampiamente è stato osservato nella rassegna, mi

pare interessante notare come l'effetto antitumorale della rapamicina sembra indipendente da un sistema immunocompetente pienamente funzionante e quindi perfettamente adattabile al paziente trapiantato (6).

**Dr. Francesco Marchini**

Divisione di Nefrologia 2  
Centro Trapianti di Rene  
Azienda Ospedaliera  
Università degli Studi,  
35100 Padova

✉ e-mail: d.zanemarchini@alice.it

1. Infante B, Stallone G, Schena A, et al. Effetti pro ed anti-neoplastici dei principali farmaci immunosoppressori usati nella pratica clinica trapiantologica. *G Ital Nefrol* 2006; 23: 389-95.
2. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997; 64: 436-43.
3. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, et al. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric transplantation. *FK 506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation* 1997; 63: 977-83.
4. Cherikh WS, Kauffman HM, Shames BD, et al. Association of different immunosuppressive regimens with post-transplant de novo malignancies in liver recipients. *Am J Transplant* 2005; 5 (Suppl. 11): S392.
5. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, et al. Post transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and the present. *Transpl Int* 2006; 19: 607-20.
6. Koehl GE, Andrassi J, Guba M, et al. Rapamycin protects allografts from rejection while simultaneously attacking tumors in immunosuppressed mice. *Transplantation* 2004; 77 (9): 1319-26.