

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

A. Mercieri¹, M. Mercieri²

¹ U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Seriate, Bergamo

² U.O.C. Anestesia e Rianimazione, Ospedale S. Andrea, Università La Sapienza, Roma

Stewart's approach

The concentration of H⁺ in blood plasma is one of the most finely regulated variables of the human physiology; acute changes of this concentration result in serious cellular and general consequences. An advanced understanding of the acid-base physiology is essential to the management of "acute" patients, and is as important as the exact understanding of the cardiac and pulmonary physiology. Stewart's approach to acid-base balance has come to the identification of three independent variables that regulate pH in blood plasma: carbon dioxide, relative concentration of strong ions, and total weak acid concentrations. All changes in blood pH occur through changes in these three variables. (G Ital Nefrol 2006; 23: 280-90)

KEY WORDS: Acid-base balance, Stewart's approach, Dependent and independent variables

PAROLE CHIAVE: Equilibrio acido-base, Approccio di Stewart, Variabili dipendenti e variabili indipendenti

Commento Editoriale

I disturbi dell'equilibrio acido-base costituiscono il campo d'interesse più importante per il Nefrologo e il Rianimatore. La correzione delle alterazioni metaboliche dell'acido base trova nell'approccio di STEWART uno strumento terapeutico aggiuntivo alla terapia tradizionale.

Introduzione

L'interpretazione ed il trattamento dei disordini acido-base sono parte integrante della strategia interventistica. È diffuso il concetto che una variazione della concentrazione di idrogenioni dipende dall'effetto di acidi volatili (pCO₂) o non volatili (es. lattico, HCl). Nel primo caso il disturbo è "respiratorio", nel secondo caso è "metabolico". Vi è un sostanziale accordo sulla componente "respiratoria", dipendente dalla ventilazione polmonare ma esistono divergenze su come descrivere e misurare la componente "metabolica". L'insegnamento tradizionale, basato sull'equazione di Henderson-Hasselbalch (H-H) è di tipo descrittivo e non consente una interpretazione fisiopatologica del disturbo

acido-base (1). Per una analisi dei meccanismi patogenetici è necessario superare H-H (2). Un metodo diverso, di tipo quantitativo, è stato sviluppato da Stewart (3), con l'obiettivo di fornire una base matematica per misurare e classificare i disordini acido-base. Le due teorie differiscono nella capacità di analisi chimico-fisica e patogenetica del disturbo acido-base.

Limiti dell'approccio tradizionale

Un limite dell'approccio di H-H è che la concentrazione del bicarbonato plasmatico non è misura indipendente della componente metabolica. Esaminiamo la nota equazione:

$$\text{pH} = \text{pK}_1 + \log [\text{HCO}_3^-]/\alpha\text{pCO}_2 \quad (1)$$

[HCO₃⁻] = Concentrazione del bicarbonato plasmatico

α = Coefficiente di solubilità della anidride carbonica

pCO₂ = Pressione parziale della anidride carbonica

K₁ = costante di dissociazione dell'acido carbonico

L'equazione lega matematicamente il pH, la pCO₂ e la [HCO₃⁻] ma non indica che il pH è fisicamente, oltre che matematicamente, determinato dai valori di [HCO₃⁻] e

pCO₂. Perché questo sia vero, la [HCO₃⁻] e la pCO₂ dovrebbero variare una indipendentemente dall'altra. In realtà, la [HCO₃⁻] è *calcolata* dalla pCO₂ secondo la formula:

$$[HCO_3^-] = \alpha pCO_2 * 10^{(pH-pK1)} \quad (2)$$

Data la dipendenza della [HCO₃⁻] dalla pCO₂ essa *non è misura indipendente della componente metabolica dei disturbi acido-base*. Altri metodi cercano di quantificare la componente metabolica.

- Bicarbonati Standard (4). È la [HCO₃⁻] nel plasma equilibrato con una pCO₂ di 40 mmHg. Il valore normale è di 24 mEq/L (VN 22-26 mEq/L). Un valore inferiore a 22 mEq/L indica una acidosi metabolica mentre se superiore a 26 mEq/L indica una alcalosi metabolica.

- Buffer Base (BB) (5). È la capacità tampone del sangue intero, somma del bicarbonato e dei tamponi non volatili (A⁻), albumina, fosfato ed emoglobina:

$$BB = [HCO_3^-] + [A^-] \quad (3)$$

Il valore normale è circa 40 mEq/l. Un incremento si ha nell'alcalosi metabolica ed una riduzione nella acidosi metabolica.

- Il Base Excess (BE) ed il BE Standard (SBE) (6). Il BE è la differenza tra il BB attuale ed il BB misurato a normale pH e pCO₂. L'equazione più comune è quella di Van Slyke (7) (Appendice, Eq 1). Il BE è accurato *in vitro* ma *in vivo* subisce variazioni causate dall'equilibrio tra sangue e fluido interstiziale, variazioni "attenuate" inserendo nella formula un valore "medio" di emoglobina di 5 gr/dL. Si ottiene così lo SBE (Standard Base Excess) (Appendice, Eq 2). Valori normali: 0 ± 2 mEq/L. Un BE > di 2 mEq/L indica alcalosi metabolica mentre un valore inferiore a -2 mEq/L indica acidosi metabolica. Il BE assume un normale assetto proteico, ma data l'incidenza di ipoalbuminemia nel paziente critico, Wooten (8) ha suggerito la correzione della formula (Appendice, Eq 3).

L'approccio CO₂-bicarbonato (Boston)

Si tratta di semplici relazioni matematiche tra anidride carbonica e bicarbonati sierici, validate con l'osservazione di pazienti portatori di disturbi noti e compensati. Le equazioni descrivono sei alterazioni primarie dell'assetto acido-base (Tab. I), relazionando:

- 1) La concentrazione di Bicarbonato con la pCO₂ per i disturbi respiratori
- 2) La pCO₂ con i bicarbonati per i disturbi metabolici.

Nella pratica clinica tali regole si dimostrano utili ma sono pur sempre approssimative. Infatti, in caso di variazione della pCO₂ avremo anche una modifica della [HCO₃⁻], pur non trattandosi di disordine metabolico. Di nuovo, la [HCO₃⁻] non può essere considerata una misura indipendente della componente metabolica del disturbo acido-base.

L'Anion Gap

Sommando le cariche positive dei maggiori cationi plasmatici (Na⁺ e K⁺) e sottraendo al valore ottenuto le cariche negative dei maggiori anioni presenti (Cl⁻ e HCO₃⁻) si ottiene un "gap" di cariche negative (10) (AG = Anion Gap):

$$([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-]) = 12 \pm 4 \text{ mEq/L} \quad (4)$$

L'AG indica un eccesso di cariche positive misurate, neutralizzate da cariche negative non comprese nel calcolo: albumina, fosfati ed anioni forti (lattato, solfati, ecc.). Una acidosi con AG aumentato indica la presenza di anioni non misurati di routine (lattato, ecc.) a spese di quelli calcolati, il cui valore si riduce. Una acidosi con un AG normale dipende da aumento della [Cl⁻] con riduzione della [HCO₃⁻]. Le proteine e i fosfati rappresentano tuttavia "l'identità" del normale AG. Nei pazienti critici è frequente l'i-

TABELLA I - REGOLE DI BOSTON (v. testo)

Approccio CO ₂ -bicarbonato	
Acidosi respiratoria acuta	[HCO ₃ ⁻] = 24 + (pCO ₂ -40)/10. Per ogni 10 mmHg di incremento della pCO ₂ , il bicarbonato aumenta di 1 mmol/L.
Acidosi respiratoria cronica	[HCO ₃ ⁻] = 24 + 4 (pCO ₂ -40)/10. Per ogni 10 mmHg di incremento della pCO ₂ , il bicarbonato aumenta di 4 mmol/L.
Alcalosi respiratoria acuta	[HCO ₃ ⁻] = 24 - 2 (pCO ₂ -40)/10. Per ogni 10 mmHg di riduzione della pCO ₂ , il bicarbonato si riduce di 2 mmol/L.
Alcalosi respiratoria cronica	[HCO ₃ ⁻] = 24 - 5 (pCO ₂ -40)/10. Per ogni 10 mmHg di riduzione della pCO ₂ , il bicarbonato si riduce di 5 mmol/L.
Acidosi metabolica	pCO ₂ = (1.5 x HCO ₃ ⁻) + 8 ± 2
Alcalosi metabolica	pCO ₂ = (0.7 x HCO ₃ ⁻) + 20 ± 5

Le equazioni descrivono sei alterazioni primarie dell'assetto acido-base, relazionando la concentrazione di Bicarbonato con la pCO₂ per i disturbi respiratori e la pCO₂ con i bicarbonati per i disturbi metabolici.

poalbuminemia e l'ipofosforemia, pertanto la presenza di anioni non misurati può essere nascosta da un AG normale. In questi casi è utile correggere l'AG per i valori attuali di albumina e P (Appendice, Eq. 4-6).

Sintesi pratica dell'approccio tradizionale

L'approccio di H-H riesce a *descrivere* il disturbo acido-base in maniera soddisfacente, soprattutto se integrato con correzioni adatte a situazioni particolari, ad esempio l'ipoalbuminemia. Tuttavia il metodo descrittivo non consente di formulare ipotesi patogenetiche e non si presta all'analisi quantitativa. Una ischemia rilevata al tracciato elettrocardiografico ci consente di descrivere l'evento, la sede, se acuto o meno; le alterazioni grafiche non sono "causa" ma conseguenza dell'evento. Analogamente, la $[\text{HCO}_3^-]$ descrive uno stato di acidosi/alcalosi senza nesso di causalità. Una relazione matematica non implica causalità dal punto di vista fisico.

Test di verifica

1) La $[\text{HCO}_3^-]$ è una misura indipendente della componente metabolica del disordine acido-base?

- Si, la $[\text{HCO}_3^-]$ varia in maniera indipendente dalla pCO_2
- No, la $[\text{HCO}_3^-]$ varia se varia la pCO_2
- Si, se corretta per l'ipoalbuminemia
- Si, se corretta per l'ipofosforemia
- Nessuna delle precedenti.

2) L'approccio di Henderson-Hasselbalch consente una precisa analisi quantitativa?

- Si
- No, si tratta di un approccio descrittivo del disordine acido-base
- No, ma consente di formulare ipotesi patogenetiche
- Si, perché considera lo stretto rapporto tra anidride carbonica e bicarbonato
- Nessuna delle precedenti.

3) L'Anion Gap esprime una reale differenza tra le cariche ioniche in soluzione?

- Si, si tratta di un eccesso di cationi sugli anioni effettivamente presenti in soluzione
- Si, si tratta di un eccesso di anioni sui cationi effettivamente presenti in soluzione
- No, si tratta di un deficit apparente di cariche negative non comprese nel calcolo
- Si, perché in una soluzione può non essere rispettata l'elettroneutralità
- Nessuna delle precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

L'approccio quantitativo di Stewart

Premessa

L'approccio quantitativo introdotto da Stewart (11, 12), e Fencel (13), ha l'obiettivo di identificare quali siano le *variabili indipendenti* (non influenzabili da eventi interni al sistema) e quali siano le *variabili dipendenti* (il cui valore è determinato dalle variabili indipendenti) che *determinano* (e non soltanto descrivono) la concentrazione di idrogenioni. Tre sono le variabili indipendenti che determinano la $[\text{H}^+]$: pCO_2 , differenza di ioni forti ($\text{SID} = \text{strong ion difference}$) e concentrazione totale di acidi deboli (A_{TOT}). Per seguire Stewart dobbiamo chiederci: in una soluzione acquosa da dove provengono gli idrogenioni?

Proprietà chimico-fisiche delle soluzioni biologiche

L'analisi fisico-chimica della fisiologia acido-base richiede l'applicazione di alcuni principi fondamentali:

- *Principio dell'elettroneutralità*: in soluzione acquosa la somma delle cariche positive deve essere uguale alla somma delle cariche negative.

- *Principio della conservazione della massa*: la quantità di una sostanza rimane uguale a meno che essa non sia aggiunta o generata, rimossa o distrutta.

Le soluzioni biologiche sono inoltre acquose ed alcaline ($\text{OH}^- > \text{H}^+$). Iniziamo l'analisi quantitativa dalla sostanza presente in maggiore concentrazione, l'acqua.

L'acqua

Le proprietà importanti dell'acqua sono le seguenti: elevata costante dielettrica, enorme concentrazione molare (55.5 M/L), scarsa dissociazione in H^+ ed OH^- . La piccola tendenza alla dissociazione, di grande importanza biologica, è espressa dalla seguente reazione:



La reazione raggiunge rapidamente l'equilibrio ed applicando la legge dell'azione di massa avremo:

$$[\text{H}^+] * [\text{OH}^-] = K_w * [\text{H}_2\text{O}] \quad (6)$$

K_w è la costante di dissociazione dell'acqua. La dissociazione ha un effetto trascurabile sulla concentrazione dell'acqua e tutto il secondo termine dell'equazione (6) può considerarsi costante, K_w o *prodotto ionico* dell'acqua.

$$[\text{H}^+] * [\text{OH}^-] = K_w \quad (7)$$

Il valore di K_w è sensibile alla temperatura, alla osmolarità ed alla presenza di ioni specifici. Nell'acqua pura, il rispetto della l'elettroneutralità (14) prevede che:

$$[\text{H}^+] = [\text{OH}^-] \text{ e che } [\text{H}^+] - [\text{OH}^-] = 0 \quad (8)$$

Le equazioni (7) e (8) sono due requisiti simultanei ed

indipendenti, che determinano $[H^+]$ ed $[OH^-]$ nell'acqua pura. La risoluzione algebrica è piuttosto semplice.

Per risolvere per $[H^+]$ noi possiamo usare la (8) e sostituire nella (7) per $[OH^-]$ ottenendosi:

$$[H^+]^2 = K'w \text{ ed } [H^+] = \sqrt{K'w}. \quad (9)$$

Con lo stesso procedimento potremo ottenere che:

$$[OH^-] = \sqrt{K'w}. \quad (10)$$

I valori finali sono dunque:

$$[H^+] = \sqrt{K'w} \text{ ed } [OH^-] = \sqrt{K'w}$$

La risposta alla domanda "cosa determina la $[H^+]$ nell'acqua pura?" è: " $K'w$ ", che determina, come è evidente, anche la $[OH^-]$. Il valore di $K'w$, a 25 °C è di 1×10^{-14} Eq² l⁻²; pertanto:

$$\sqrt{K'w} = [H^+] * [OH^-] = 10^{-14} \quad (11)$$

$$[H^+] = [OH^-] = 10^{-7}$$

Il rispetto della elettroneutralità nell'acqua pura a 25°C prevede quindi un pH 7.

Nei fluidi corporei a 37 °C, $K'w = 4.4 * 10^{-14}$ e pertanto:

$$[H^+] = 4.4 * 10^{-14} / [OH^-] \text{ Eq/L}$$

la situazione di *neutralità* prevede quindi che:

$$[H^+] = \sqrt{4.4 * 10^{-14}} = 2.1 * 10^{-7} \text{ (pH 6.68)}$$

La temperatura influenza la concentrazione di idrogenioni sempre *rispettando la elettroneutralità*.

Diamo alcune definizioni:

- Una soluzione è *neutra* se $[H^+] = \sqrt{K'w}$; $[OH^-]$ sarà anch'essa $= \sqrt{K'w}$
- Una soluzione è *acida* se $[H^+] > \sqrt{K'w}$; $[OH^-]$ sarà $< \sqrt{K'w}$
- Una soluzione è *basica* se $[H^+] < \sqrt{K'w}$; $[OH^-]$ sarà $> \sqrt{K'w}$

Ioni forti

Definizione di SID

Si definiscono ioni forti le sostanze completamente dissociate in soluzione acquosa. Nei fluidi corporei gli ioni forti maggiormente presenti sono Na^+ e Cl^- . Se essi fossero i soli ioni presenti in soluzione acquosa, applicando la legge dell'elettroneutralità, avremo che:

$$[Na^+] + [H^+] - [Cl^-] - [OH^-] = 0 \quad (12)$$

Se $[OH^-] = K'w/[H^+]$ (dalla 11):

$$[Na^+] + [H^+] - [Cl^-] - K'w/[H^+] = 0 \quad (13)$$

Se chiamiamo [SID] (strong ion difference) la differenza di carica tra cationi e anioni forti, possiamo riscrivere la (13) nel modo seguente:

$$[SID] + [H^+] - K'w/[H^+] = 0 \quad (14)$$

Il SID è la variabile indipendente che determina la concentrazione di idrogenioni.

Calcolo della $[H^+]$ in soluzioni di soli ioni forti

Una soluzione di ioni forti ottenuta miscelando appropriati volumi di HCl e NaOH contiene: Na^+ , Cl^- , H^+ e OH^- . "Cosa determina la $[H^+]$ in questa soluzione?". Per rispondere risolviamo l'equazione della dissociazione dell'acqua (7) e l'equazione della elettroneutralità di questa soluzione:

$$([Na^+] - [Cl^-]) + [H^+] - [OH^-] = 0 \quad (15)$$

Abbiamo 2 equazioni simultanee ed indipendenti, che determinano la $[H^+]$ e la $[OH^-]$. Sostituendo $K'w/[H^+]$ al posto di $[OH^-]$ avremo:

$$[Na^+] - [Cl^-] + [H^+] - K'w/[H^+] = 0 \quad (16)$$

$$[H^+]^2 + [H^+]*([Na^+] - [Cl^-]) - K'w = 0 \quad (17)$$

Alternativamente noi potremmo sostituire $K'w/[OH^-]$ al posto di $[H^+]$ e scrivere:

$$[OH^-]^2 - [OH^-]*([Na^+] - [Cl^-]) - K'w = 0 \quad (18)$$

Si tratta di equazioni quadratiche del tipo: $ax^2 + bx + c = 0$, facilmente risolvibili (Appendice, Eq 7, Eq 8). Queste equazioni determinano $[H^+]$ ed $[OH^-]$ in base al valore di $K'w$ e della differenza ($[Na^+] - [Cl^-]$). Se consideriamo costante $K'w$ allora il termine ($[Na^+] - [Cl^-]$), cioè [SID], è la quantità che determina il valore di $[H^+]$ ed $[OH^-]$. La soluzione delle equazioni (Appendice, Eq 9, Eq 10) ci dà la risposta generale: la $[H^+]$ in una soluzione di ioni forti è determinata dal [SID], variabile indipendente modificabile soltanto aggiungendo o rimuovendo ioni forti. D'altra parte $[H^+]$ ed $[OH^-]$ sono variabili dipendenti il cui valore dipende da precise equazioni che devono essere risolte contemporaneamente. Una variazione della $[H^+]$ o $[OH^-]$ indica che deve essere cambiato il [SID], non che siano stati aggiunti o rimossi H^+ od OH^- . Se gli anioni forti eccedono i cationi forti allora [SID] è negativo, $[H^+]$ eccede largamente su $[OH^-]$ e la soluzione è acida. Si può scrivere con buona approssimazione:

$$[H^+] = -[SID] \quad (19)$$

$$[OH^-] = -K'w/[SID] \quad (20)$$

In altre parole $[OH^-]$ è molto piccolo in soluzione fortemente acida e varia in maniera inversamente proporzionale al [SID] mentre $[H^+]$ equivale al [SID]. Il [SID] è positivo, d'altra parte, quando i cationi forti eccedono gli anioni forti. In questo caso $[OH^-]$ è maggiore di $[H^+]$, la soluzione è alcalina e avremo:

$$[OH^-] = [SID] \quad (21)$$

$$[H^+] = K'w/[SID] \quad (22)$$

Ora, $[H^+]$ è molto piccola e varia in maniera inversamente proporzionale con il [SID] mentre $[OH^-]$ equivale al

[SID]. Il punto di neutralità acido-base corrisponde al punto in cui $[H^+] = [OH^-]$ ed entrambe le quantità equivalgono a $\sqrt{K^*w}$. Una variazione del [SID] provoca una variazione di entrambi i valori, $[OH^-]$ ed $[H^+]$. Per le relazioni reciproche tra $[OH^-]$ ed $[H^+]$ imposte dall'equilibrio di dissociazione dell'acqua, $[OH^-]$ deve sempre ridursi se aumenta $[H^+]$ e viceversa.

Nota riassuntiva

Per riassumere concettualmente quanto espresso dalle relazioni matematiche possiamo dire che:

- In una soluzione acquosa di ioni forti la concentrazione $[H^+]$ è determinata dalla differenza di carica tra cationi ed anioni forti (SID).
- Il SID negativo indica un eccesso di anioni forti che deve essere bilanciato da cariche positive. I cationi disponibili derivano dalla dissociazione dell'acqua e pertanto $[H^+]$ deve avere un valore che avvicina il valore di [SID].
- Il SID positivo indica un eccesso di cationi forti che deve essere bilanciato da cariche negative. Gli anioni disponibili derivano dalla dissociazione dell'acqua e pertanto $[OH^-]$ deve avere un valore che avvicina il valore del [SID].
- Le $[H^+]$ ed $[OH^-]$ devono sempre rispettare il prodotto ionico dell'acqua, K^*w .
- Quando [SID] = 0 allora $[H^+] = [OH^-] = \sqrt{K^*w}$ e la soluzione è neutra.

Acidi deboli

$[A_{TOT}]$, $[A^-]$, K_a

Il termine $[A_{TOT}]$ indica la concentrazione totale degli acidi deboli (HA), parzialmente dissociati a pH fisiologico (H^+ ed A^-). Il grado di dissociazione è determinato dalla costante della reazione, K_a . Gli elettroliti deboli con K_a vicina alla $[H^+]$ di neutralità ($2,1 * 10^{-7}$ a $37^\circ C$), o pK_a vicina a pH, si comportano come "tamponi", resistendo ad un incremento della $[H^+]$ tramite la reazione di associazione di H^+ con A^- con riduzione della $[H^+]$. Per le proteine plasmatiche a $37^\circ C$:

$$[H^+] * [A^-] = (3 * 10^{-7}) * [HA] \text{ Eq/L} \quad (23)$$

Il calcolo di $[A_{TOT}]$ nel plasma umano deriva dalla concentrazione delle proteine totali (16):

$$[A_{TOT}] = 2.43 * [\text{Proteine totali in gr/dL}] \quad (24)$$

A valori di proteine totali di 7 gr/dL avremo che $[A_{TOT}] = 17$ mEq/L. I valori proposti da Constable (17), sperimentalmente determinati, sono: $K_a = 0.80 \pm 0.60 * 10^{-7}$; $pK_a = 7.1$; $[A_{TOT}] = 17.2 \pm 3.5$ mmol/L. Tali valori equivalgono a 0.224 mmol/gr di proteine ed a 0.378 mmol/gr di albumina. Il [SID] esprime un valore netto di carica positiva da bilanciare con cariche negative. Gli anioni disponibili nel plasma sono il bicarbonato, l'albumina ed il fosfato inorganico; la richiesta di elettroneutralità deve essere soddisfatta dalla somma delle cariche negative di $[HCO_3^-]$, $[Alb^-]$ e $[P^-]$ (18, 19):

$$SID = [HCO_3^-] + [Alb^-] + [P^-] \quad (25)$$

I valori di $[Alb^-]$ e $[P^-]$ sono calcolati dalle concentrazioni dell'albumina (gr/L) e del fosfato (mmol/L) e dal pH che determina la quota ionizzata anionica:

$$[Alb^-] = [Alb] * (0.123 * pH - 0.631) \quad (26)$$

$$[P^-] = [P] * (0.309 * pH - 0.469) \quad (27)$$

Se noi definiamo "apparente" il SID calcolato dalla differenza di concentrazione di ioni forti allora notiamo che la quantità di cariche negative che bilanciano il SID+ deve corrispondere a:

$$SID^- = [HCO_3^-] + \{[Alb^-] * (0.123 * pH - 0.631)\} + \{[P^-] * (0.309 * pH - 0.469)\} \quad (28)$$

Questo viene solitamente definito il SID "effettivo", definito dalla somma di $[HCO_3^-]$ e di $[A^-]$.

Calcolo degli anioni forti "X" non identificati (XA^-)

Si tratta di anioni forti diversi dal cloro, soprattutto lattati, chetoacidi, solfati. Se aumenta la concentrazione di queste sostanze, non misurate di routine, si sviluppa una acidosi metabolica non riconosciuta con il calcolo del SID apparente. Per il rispetto della elettroneutralità devono ridursi gli anioni tampone volatili e non volatili riducendo il SID effettivo. La differenza tra SID apparente e SID effettivo costituisce un gap che alcuni definiscono SIG (*strong ion gap*). Il SIG (20) o SIDGap (21) misura la presenza di anioni forti non misurati:

$$SID \text{ Gap (SIG)} = [XA^-] = [SID] \text{ apparente} - [SID] \text{ effettivo} \quad (29)$$

FencI (22) stimava per questo gap, ipoteticamente uguale a zero, un valore "normale" di 8 ± 2 mEq/L.

$[A_{TOT}]$ è una variabile indipendente

La quota dissociata (A^-) dei tamponi non volatili aumenta a spese della quota indissociata (HA) ma la somma delle due sostanze (A_{TOT}) è costante, secondo la legge di conservazione di massa:

$$[HA] + [A^-] = [A_{TOT}] \text{ Eq/L} \quad (30)$$

Dunque $[A_{TOT}]$ è una variabile indipendente da cui dipendono $[HA]$, $[A^-]$ ed $[H^+]$.

Soluzioni costituite da elettroliti forti e da acidi deboli "tamponi"

Aggiungiamo una quantità nota di un acido debole HA, alla soluzione di ioni forti. Dato che HA si dissocia soltanto parzialmente, $[H^+]$, $[A^-]$ ed $[HA]$ devono soddisfare l'equilibrio di dissociazione:

$$[H^+] * [A^-] = K_a * [HA]$$

Sappiamo che la quota totale di sostanza "A" cioè $[A_{TOT}]$, rimane costante (Equazione 30). Per l'analisi chimico-fisi-

ca aggiungiamo la reazione di dissociazione dell'acqua (7) e l'equazione della elettroneutralità, che ora comprende A⁻:

$$[\text{SID}] + [\text{H}^+] - [\text{A}^-] - [\text{OH}^-] = 0$$

Dobbiamo ora risolvere un sistema di 4 equazioni. Due delle quantità, [SID] ed $[\text{A}_{\text{TOT}}]$ sono le variabili indipendenti del sistema; $K'w$ e K_a sono le costanti. Le variabili dipendenti *determinate* dai valori di [SID] ed $[\text{A}_{\text{TOT}}]$ sono [HA], [A⁻], [OH⁻] e [H⁺] il cui valore può essere trovato risolvendo le quattro equazioni cubiche per ogni variabile (Appendice, Eq 11). Rispondiamo ora alla domanda standard: il valore di [H⁺] in una soluzione acquosa di ioni forti ed acido debole è determinato da [SID], $[\text{A}_{\text{TOT}}]$, $K'w$ e K_a .

Nota riassuntiva

Queste relazioni quantitative hanno delle importanti conseguenze:

- In una soluzione acquosa costituita da ioni forti ed acido debole, la concentrazione [H⁺] e di ogni altra variabile dipendente varia con [SID], $[\text{A}_{\text{TOT}}]$ o entrambi.
- Non può variare soltanto una variabile dipendente; la modifica di una variabile indipendente produce variazioni in tutte le dipendenti.
- Una variabile dipendente non può essere determinata da un'altra variabile dipendente. Una variazione del SID causerà una variazione sia di [H⁺] che di [A⁻]. Il fatto che [A⁻] cambi con [H⁺] non significa però che vi sia un rapporto di causalità bensì di sola correlazione.

Anidride carbonica

Soluzioni contenenti anidride carbonica

L'aggiunta di anidride carbonica ad una soluzione acquosa apporta quattro specie molecolari: CO₂ disciolta (CO₂d), acido carbonico (H₂CO₃), ione bicarbonato (HCO₃⁻), ione carbonato (CO₃⁻). Tali specie molecolari si impegnano in reazioni chimiche i cui equilibri fanno parte della nostra analisi (Appendice, Eq 12-17).

Soluzioni contenenti ioni forti, acido debole e anidride carbonica

Aggiungendo CO₂ alla soluzione contenente ioni forti ed acido debole, gli obblighi quantitativi imposti da equilibrio, conservazione di massa ed elettroneutralità richiedono 6 equazioni:

- Dissociazione dell'acqua: $[\text{H}^+] * [\text{OH}^-] = K'w$
- Dissociazione acido debole: $[\text{H}^+] * [\text{A}^-] = K_a * [\text{HA}]$
- Conservazione di massa per "A": $[\text{A}^-] + [\text{HA}] = [\text{A}_{\text{TOT}}]$
- Equilibrio bicarbonato: $[\text{H}^+] * [\text{HCO}_3^-] = K_c * p\text{CO}_2$
- Equilibrio carbonato: $[\text{H}^+] * [\text{CO}_3^-] = K_3 * [\text{HCO}_3^-]$
- Neutralità elettrica: $[\text{SID}] + [\text{H}^+] - [\text{HCO}_3^-] - [\text{A}^-] - [\text{CO}_3^-] - [\text{OH}^-] = 0$ (31)

Abbiamo dunque 6 incognite, variabili dipendenti: [HA], [A⁻], [HCO₃⁻], [CO₃⁻], [OH⁻], [H⁺]. Vi sono 3 note variabili

indipendenti, [SID], $[\text{A}_{\text{TOT}}]$, $p\text{CO}_2$. L'algebra necessaria è questa volta ancora più complicata, sviluppandosi un polinomio di quarto grado (Appendice, Eq 18). Il risultato dipende da 8 fattori, 3 variabili indipendenti e 5 costanti. L'equazione dice che in una soluzione contenente ioni forti, acido debole e CO₂ il valore di [H⁺] e di ogni altra variabile dipendente è determinato da [SID], $[\text{A}_{\text{TOT}}]$ e $p\text{CO}_2$.

Approccio quantitativo semplificato (23)

Il plasma contiene 3 tipi di entità cariche: SID⁺, HCO₃⁻, A⁻; la elettroneutralità prevede che:

$$\text{SID}^+ - \text{HCO}_3^- - \text{A}^- = 0 \quad (32)$$

Questa equazione differisce da quella di Stewart (Appendice, Eq 18), in cui vi sono entità espresse in mEq/L (SID, A_{TOT} , HCO₃⁻), altre in nEq/L (H⁺, OH⁻) ed altre in μEq/L (CO₃⁻). L'omissione delle cariche presenti in nEq/L e μEq/L non influisce sensibilmente sul risultato ma facilita i calcoli, dovendo combinare solo 4 equazioni:

- conservazione di massa: $[\text{A}_{\text{TOT}}] = [\text{HA}] + [\text{A}^-]$
- conservazione di carica: $\text{SID}^+ - \text{HCO}_3^- - \text{A}^- = 0$
- dissociazione per H₂CO₃: $[\text{H}^+] * [\text{HCO}_3^-] = K_c * p\text{CO}_2$
- dissociazione acidi deboli: $K_a = [\text{H}^+] * [\text{A}^-]/[\text{HA}]$

L'equazione logaritmica che ne risulta è più semplice rispetto a quella di Stewart, relazionando il pH a 3 variabili indipendenti ($p\text{CO}_2$, SID, A_{TOT}) e 3 costanti (Appendice, Eq 19). L'approccio semplificato si riduce all'approccio tradizionale di H-H per soluzioni acquose non proteiche (in cui $\text{A}_{\text{TOT}} = 0$ e $\text{SID} = \text{HCO}_3^-$) come indicato dal riarrangiamento della equazione semplificata:

$$\text{pH} = \text{pK1} + \log \left\{ \frac{\text{SID}^+ - [\text{A}_{\text{TOT}}/(1 + 10^{\text{pKa}-\text{pH}})]}{\text{SpCO}_2} \right\} \quad (33)$$

La (33) dovrebbe essere considerata l'equazione generale per l'equilibrio acido-base, che si semplifica alla H-H se $\text{A}_{\text{TOT}}=0$. In questo caso avremo che $\text{SID} = \text{HCO}_3^-$ e la (33) diventa:

$$\text{pH} = \text{pK1} + \log [\text{HCO}_3^-]/\text{SpCO}_2 \quad (34)$$

Test di verifica

1) Quali sono le variabili indipendenti che regolano la [H⁺]?

- a. SID, A_{TOT} , $p\text{CO}_2$
- b. Bicarbonati e $p\text{CO}_2$
- c. Elettroliti deboli
- d. Tutte le precedenti
- e. Nessuna delle precedenti.

2) L'approccio di Stewart è descrittivo o quantitativo?

- a. Si tratta di un approccio che può essere descrittivo o quantitativo a seconda delle situazioni
- b. Si tratta di un metodo descrittivo
- c. Si tratta di un metodo che quantifica le variabili dipendenti della soluzione

TABELLA II - CLASSIFICAZIONE DEI DISORDINI ACIDO-BASE SECONDO IL MODELLO STEWART

Alcalosi metabolica	Acidosi metabolica
<p>↓ A_{TOT}</p> <p>Ipoalbuminemia (Sindrome Nefrosica, Cirrosi)</p>	<p>↓ SID e ↑ SIG</p> <p>Chetoacidosi, acidosi lattica, salicilato, formato, metanolo (accumulo di anioni forti e deboli non misurati per cui $SIDa > SIDe$)</p>
<p>↑ SID</p> <p>- Perdita di cloro: Vomito, drenaggio gastrico, diuretici, postipercaemia, adenoma villosa con diarrea, eccesso di mineralcorticoidi, Cushing, Liddle, Bartter, liquirizia</p> <p>- Eccesso di Sodio: Ringer, TPN, Trasfusioni</p>	<p>↓ SID e ↓ SIG</p> <p>RTA, TPN, normosalina, resine a scambio anionico, diarrea e perdite di secrezioni pancreatiche (accumulo di anioni forti misurati per cui $SIDa < SIDe$)</p>

Il SIG dovrebbe essere 0 ma il valore esatto non è stato ben stabilito. Il SID è circa 35 mEq/L, tuttavia esistono diversi valori proposti in letteratura, come per A_{TOT} . Il lattato può anche essere misurato nel SID e quindi diventa un anione forte che riduce il SIDa.

- d. Si tratta di un metodo né descrittivo né quantitativo
e. Nessuna delle precedenti.

3) L'approccio di Stewart consente di formulare ipotesi sulla patogenesi del disturbo acido-base?

- a. No, è solo un metodo di calcolo
b. No, soltanto l'approccio di *Henderson-Hasselbalch* permette di formulare ipotesi patogenetiche
c. Sì, l'approccio di Stewart consente, evidenziando quali sono le variabili indipendenti, di capire la patogenesi del disordine acido-base
d. Sì, perché l'approccio di Stewart si basa sull'Anion Gap
e. Nessuna delle precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Fisiopatologia e approccio quantitativo

Fisiologia acido-base

Il Ruolo del rene

Il rene è l'organo principale nella regolazione della concentrazione di ioni forti. Ogni ione cloro filtrato e non riassorbito aumenta il SID e la regolazione renale dell'equilibrio acido-base renale si traduce in un controllo sulla escrezione del cloro. L'approccio tradizionale considera importante l'escrezione di H^+ come ione ammonio (NH_4^+) insieme al cloro (NH_4Cl). Tuttavia il rene elimina in quantità maggiore H^+ come acqua che come ammonio. Lo scopo del rene è dunque eliminare il cloro con un catione debole (NH_4^+) piuttosto che con cationi forti come sodio o potassio.

Ruolo del fegato

Il fegato metabolizza i gruppi azotati producendo urea,

glutamina o NH_4^+ . La glutamina è usata a livello renale per la sintesi di ammonio e quindi per allontanare il cloro (effetto alcalinizzante). L'acidosi favorisce la sintesi di glutamina e quindi la sintesi tubulare di ammonio. Aumenta l'escrezione del cloro ed aumenta il SID come compenso all'acidosi.

Ruolo del sistema gastrointestinale

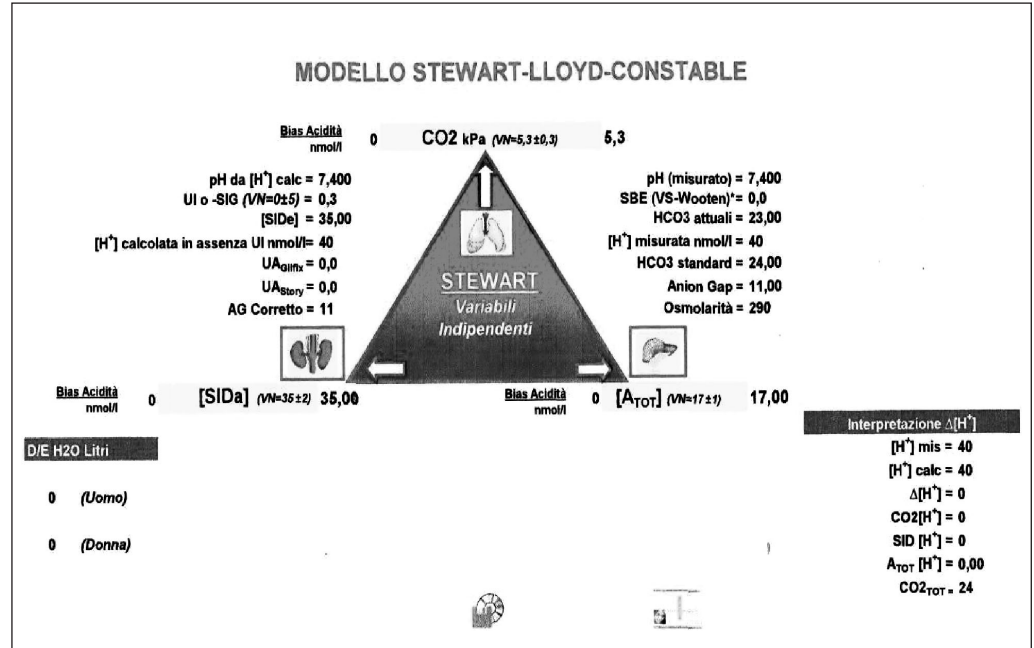
Nello stomaco il cloro è pompato dalle cellule parietali nel lume riducendo il SID ed il pH nel succo gastrico. Dal lato ematico la perdita di cloro aumenta il SID provocando alcalosi (marea alcalina). Nel duodeno il cloro viene riassorbito normalizzando il SID ed il pH nel plasma. Nel vomito ripetuto è la perdita di cloro che produce alcalosi e non la perdita di idrogenioni. Gli H^+ vengono persi in quantità molto maggiore con l'acqua che come HCl. Il pancreas produce un secreto povero in cloro, con un SID molto alto rispetto al plasma. Il sangue che percola la ghiandola, ricco in cloro, ha un SID ridotto (picco 1 ora dopo il pasto) ed un pH acido. Se vengono perse elevate quantità di secrezioni pancreatiche (drenaggi) ne deriva acidosi metabolica. Nel crasso il contenuto ha un elevato SID a causa del Cl rimosso nel tenue; i rimanenti elettroliti sono soprattutto sodio e potassio. La diarrea persistente causa perdita di cationi con riduzione del SID ed acidosi metabolica.

Fisiopatologia

Le basi dei disturbi acido-base

Secondo l'approccio di Stewart i disturbi acido-base derivano da alterazione delle variabili indipendenti. I disturbi respiratori conseguono ad alterazioni della pCO_2 ; acidosi ipercapnica ed alcalosi ipocapnica. I disturbi non respiratori o metabolici derivano da variazioni del SID e/o di $[A_{TOT}]$. I reni e l'intestino possono modificare la concentrazione degli ioni forti mentre il fegato è la sede di produzione dell'albumina, maggior componente di A_{TOT} . Considerando $[A_{TOT}]$ costante, al di fuori delle situazioni

Fig. 1 - L'interfaccia utente del modello computerizzato in cui si può verificare l'effetto della variazione delle tre variabili indipendenti, rappresentate agli apici del triangolo, sulla concentrazione di idrogenioni. Viene riportato anche il pH misurato ed altri parametri utili per lo studio dell'assetto acido-base.



critiche, il disordine metabolico dipende da variazioni del SID; una riduzione del SID causa acidosi ed un aumento del SID causa alcalosi. Una *riduzione del SID* (eccesso di anioni forti su cationi forti) causa acidosi metabolica perché aumentano i cationi deboli come gli H^+ per ristabilire l'elettroneutralità. La riduzione del SID può derivare da anioni organici (lattato, chetoni), perdita di cationi (diarrea), compromessa escrezione renale del cloro (acidosi tubulare) o intossicazioni. La somministrazione di notevoli quantità di soluzione normosalina causa acidosi perché il plasma deve equilibrarsi con un fluido che possiede un SID = 0 (154 mmol/L Cl e 154 mmol/L Na) e non per diluizione dei bicarbonati (variabile dipendente). Un *aumento del SID* (eccesso di cationi forti su anioni forti) causa alcalosi metabolica perché aumentano gli anioni deboli come gli OH^- per ristabilire la elettroneutralità. L'aumento del SID può derivare da una perdita di anioni (vomito, diuretici) o da somministrazione di cationi (trasfusioni). Di fatto la causa più frequente è l'ipocloremia (Tab. II). Nei pazienti critici è frequente l'alcalosi da ipoalbuminemia per riduzione degli anioni derivati dalla dissociazione proteica. L'iperfosforemia contribuisce all'acidosi metabolica nell'IRC per aumento degli H^+ necessari a mantenere l'elettroneutralità.

Reazione omeostatica ad una riduzione del SID

La riduzione del SID stimola un aumento della $[H^+]$. Una serie di reazioni omeostatiche alcalinizzanti tenderanno a compensare l'acidosi. Per esempio:

- Aumento dell'escrezione renale del cloro (compromesso negli uremici) (24).
- Associazione degli acidi deboli con formazione di HA e riduzione di $[A^-]$ ed $[H^+]$, fino a 3-4 mEq/L nei casi severi.

- Iperventilazione, con riduzione della pCO_2 di 12 mmHg ogni 10 mEq/L di riduzione del SID (25). Il compenso è spesso descritto come riduzione della pCO_2 in rapporto alla $[HCO_3^-]$.

Risposta omeostatica ad un aumento del SID

L'aumento del SID stimola una riduzione della $[H^+]$. Una serie di reazioni omeostatiche acidificanti tenderanno a compensare l'alcalosi. Per esempio:

- Ritenzione di cloro a livello tubulare renale (in pazienti normo-funzionali)
- Ingresso di sodio nelle cellule (limitato per la presenza delle pompe ioniche di membrana).
- Dissociazione degli acidi deboli in $[A^-]$ ed $[H^+]$.
- Ipoventilazione, con aumento della pCO_2 di 7 mmHg ogni 10 mEq/L di aumento del SID.

Aumento di $[A_{TOT}]$

Il valore di $[A_{TOT}]$ dipende dalle proteine plasmatiche ed in minima parte da altri acidi deboli. Un aumento di $[A_{TOT}]$ dipende da aumento delle plasmaproteine o dei fosfati ma incrementi maggiori di 2-3 mEq/L rari. La conseguenza è analoga ad una riduzione del SID, una acidosi metabolica.

Riduzione di $[A_{TOT}]$

Una riduzione delle proteine plasmatiche ridurrà $[A_{TOT}]$ e di conseguenza $[A^-]$. La conseguenza è analoga alla situazione di SID aumentato, cioè una alcalosi metabolica.

Aumento di pCO_2

L'aumento della pCO_2 dipende da ipoventilazione alveolare e causa aumento della $[H^+]$. Il meccanismo di

difesa è un aumento del SID, per riduzione della cloremia. Nelle situazioni acute lo *shift* del cloro nei globuli rossi rappresenta una risposta rapida e la $[Cl^-]$ si riduce di 1 mEq/L per un aumento di 10 mmHg della pCO_2 . Nelle forme croniche aumenta l'escrezione renale di cloro e la $[Cl^-]$ si riduce di 3-4 mEq/L per un incremento di 10 mmHg della pCO_2 . Tali variazioni sono associate ad incremento della $[HCO_3^-]$ (26).

Riduzione di pCO_2

La riduzione della pCO_2 dipende da iperventilazione e causa riduzione della $[H^+]$, specialmente nelle situazioni acute. Il meccanismo di difesa è una riduzione del SID, per ridotta eliminazione renale di cloro e piccola produzione di lattato per stimolo glicolitico nei globuli rossi e nel fegato, causato dallo spostamento a sinistra della curva di dissociazione dell'emoglobina.

Conferme delle ipotesi di Stewart

La letteratura fornisce alcune conferme sull'importanza del cloro nell'assetto acido-base. Mutazioni genetiche per il cotrasportatore $Na^+-HCO_3^-$ (NBC-1) e lo scambiatore Cl^-/HCO_3^- (AE1) sono associate con la acidosi tubulare renale (27) in cui un aumentato riassorbimento di cloro riduce il SID e causa acidosi metabolica. Mutazioni genetiche sono associate a pseudoipoadosteronismo di tipo II in cui un aumentato riassorbimento di cloro (28) riduce il SID ed causa acidosi metabolica. Il regolatore transmembrana (CFTR) funziona come canale del cloro. Nella fibrosi cistica la perdita di cloro con il sudore aumenta il SID e causa alcalosi metabolica ipocloremica (29). Mutazioni genetiche per il cotrasportatore $Na-K-2Cl$ (NKCC2), il canale del potassio (ROMK= rectifying outwardly potassium channel) o il canale del cloro (CLCNKB) (30) sono associate con la Sindrome di Bartter. La perdita di cloro con le urine aumenta il SID e causa alcalosi metabolica.

Applicabilità dell'approccio di Stewart

La teoria di Stewart segue un percorso chimico-fisico con lo strumento di una solida matematica. Abbiamo realizzato un programma che permette con una facile interfaccia di inserire i dati ematochimici richiesti e di osservare un report di conclusioni in cui si paragonano il modello tradizionale ed il modello quantitativo (Fig. 1). Tale strumento non ha valore diagnostico ma guardando gli stessi numeri da una prospettiva diversa è possibile verificare che un dato valore è determinato da alterazioni di una o più variabili indipendenti. Questo consente di formulare ipotesi patogenetiche del disturbo acido-base. Il modello computerizzato ha lo scopo di evitare il ricorso alle semplificazioni del metodo di Stewart con formule mentali "bedside", molto diffuse in letteratura ma poco adatte per un approccio "quantitativo".

Conclusioni

La regolazione dell'equilibrio acido-base è una delle aree della medicina senza confini e la sua comprensione è fondamentale nel trattamento dei pazienti "acuti". In queste situazioni la conoscenza della fisiologia acido-base è importante quanto la conoscenza della fisiologia cardiaca e respiratoria. I progressi nella comprensione dell'equilibrio acido-base hanno messo in evidenza l'esistenza di tre variabili indipendenti che regolano il pH: la pCO_2 , la concentrazione relativa degli ioni forti, [SID], e la concentrazione totale degli acidi deboli, $[A_{TOT}]$. La teoria di Stewart è equivalente dal punto di vista termodinamico all'approccio tradizionale (2) ma stimola il ragionamento a passare da un atteggiamento passivo di pura considerazione di dati analitici ad un esame più approfondito delle cause del disordine acido-base.

Test di verifica

1) Il rene, secondo Stewart, regola l'equilibrio acido-base attraverso:

- Eliminazione di idrogenioni
- Sintesi di ammonio
- Risparmio di bicarbonato
- Controllo sulla eliminazione del cloro
- Nessuna delle precedenti.

2) L'alcalosi da vomito prolungato, secondo Stewart, è causata da:

- Eliminazione di idrogenioni
- Iperventilazione
- Eliminazione di cloro con aumento del SID
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

3) L'acidosi metabolica, secondo Stewart, dipende da:

- Accumulo di anioni forti non misurati
- Riduzione del SID
- Iperfosforemia grave
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

4) L'alcalosi metabolica nei pazienti critici, secondo l'approccio Stewart, può dipendere da:

- Riduzione del SID
- Ipoalbuminemia
- Ipo fosforemia grave (raro)
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Riassunto

La concentrazione degli idrogenioni nel plasma sanguigno è uno dei meccanismi più finemente regolati e variazioni acute di tale concentrazione inducono importanti conseguenze sia a livello cellulare che dell'intero organismo. La comprensione della fisiologia acido-base è dunque centrale per il trattamento dei pazienti "acuti" ed è altrettanto importante della precisa conoscenza della fisiologia cardiaca e respiratoria. L'approccio di Stewart alla comprensione dell'equilibrio acido-base ha evidenziato tre variabili indipendenti che regolano il pH nel plasma. Tali variabili sono rappresentate dall'anidride carbonica, dalla concentrazione relativa di ioni forti e dalla concentrazione totale di acidi deboli. Le variazioni del pH dipendono esclusivamente da variazioni delle variabili indipendenti.

Appendice Chimico-Fisica e Matematica

1) Equazione di Van Slike:

$$BE = (HCO_3^- - 24.4 + [2.3 Hb + 7.7] [pH - 7.4]) (1 - 0.023 Hb) \quad (1)$$

2) BE standard (SBE) o BE_{ECF}

$$SBE = 0.9287 (HCO_3^- - 24.4 + 14.83 [pH - 7.4]) \quad (2)$$

3) SBE corretto secondo Wooten:

$$(HCO_3^- - 24.4) + ([8.3 Alb \text{ gr/dL} \cdot 0.15] + [0.29 P \text{ mg/dL} \cdot 0.32]) (pH - 7.4) \quad (3)$$

4) Correzione dell'AG

$$AGc = \{[Na^+ + K^+] - [Cl^- + HCO_3^-]\} - (2[Alb \text{ gr/dL}] + 0.5[Pmg/dL]) \quad (4)$$

$$AGc = \{[Na^+ + K^+] - [Cl^- + HCO_3^-]\} - (0.2[Alb \text{ gr/L}] + 1.5[Pmmol/L]) \quad (5)$$

$$AGc = AG + 2.5 ([Alb \text{ normale gr/dL}] - [Alb \text{ osservata gr/dL}]) \quad (6)$$

5) Soluzione di una equazione di secondo grado:

$$x = - (b/2a) + \sqrt{(b/2a)^2 - c}$$

$$[H^+] = \sqrt{\{K'w + ([Na^+] - [Cl^-])^2/4\} - ([Na^+] - [Cl^-])/2} \quad (7)$$

$$[OH^-] = \sqrt{\{K'w + ([Na^+] - [Cl^-])^2/4\} + ([Na^+] - [Cl^-])/2} \quad (8)$$

$$[H^+] = \sqrt{\{K'w + ([SID])^2/4\} - ([SID])/2} \quad (9)$$

$$[OH^-] = \sqrt{\{K'w + ([SID])^2/4\} + ([SID])/2} \quad (10)$$

6) Equazione polinomiale di 3° grado con soluzione per $[H^+]$ secondo l'approccio di Stewart:

$$[H^+]^3 + (Ka + [SID])[H^+]^2 + \{Ka([SID] - [A_{TOT}]) - K'w\}[H^+] - KaK'w = 0 \quad (11)$$

7) Reazioni chimiche che coinvolgono l'anidride carbonica

$$[CO_2d] = S_{CO_2} pCO_2 \quad (12)$$

$$[H_2CO_3] = S_{H_2CO_3} pCO_2 \quad (13)$$

$$[CO_2d] [OH^-] = K_1 [HCO_3^-] \quad (14)$$

$$[H^+] [HCO_3^-] = K_2 [H_2CO_3] \quad (15)$$

$$[H^+] [HCO_3^-] = Kc pCO_2 \quad (16)$$

$$[H^+] [CO_3^{2-}] = K_3 [HCO_3^-] \quad (17)$$

8) Equazione polinomiale di 4° grado con soluzione per $[H^+]$ secondo l'approccio di Stewart:

$$[H^+]^4 + [H^+]^3([SID] + Ka) + [H^+]^2\{Ka([SID] - [A_{TOT}]) - K'w - KcpCO_2\} - [H^+]\{Ka(K'w + KcpCO_2) - K_3KcpCO_2\} + KaK_3KcpCO_2 = 0$$

Risolviendo per $[H^+]$: $a[H^+]^4 + b[H^+]^3 + c[H^+]^2 - d[H^+] - e = 0$

$a=1$; $b=[SID]+Ka$; $c=Ka([SID]-[A_{TOT}])-K'w-(KcpCO_2)$;

$d=KaK'w + (KcpCO_2)-(K_3KcpCO_2)$; $e=KaK_3Kc pCO_2$

9) Soluzione per $[H^+]$ secondo l'approccio di Stewart semplificato:

$$pH = \log 2SID / [(K_1 SpCO_2 + KaA_{TOT} - KaSID) + \sqrt{(K_1 SpCO_2 + KaSID + KaA_{TOT})^2 - 4Ka^2SIDA_{TOT}}] \quad (19)$$

Indirizzo degli Autori:

Dr. Angelo Mercieri

U.O. Nefrologia e Dialisi

Ospedale di Sierate

P.le San Paolo, 20

24128 Bergamo

e-mail: mercangel@yahoo.com

Bibliografia

- Narins R, Emmet M. Simple and mixed acid-base disorders: A practical approach. *Medicine* (Baltimore) 1980; 59: 161-87.
- Corey HE. Stewart and beyond: new models of acid-base balance. *Kidney Int* 2003; 64: 777-87.
- Stewart PA. Independent and dependent variables of acid-base control. *Resp Physiol* 1978; 33: 9-26.
- Jorgensen K. and Astrup P. "Standard Bicarbonate, its Clinical Significance and a New Method for its Determination". *Scand J Clin Lab Invest* 1957; 9: 122.
- Singer RB, Hastings AB. An improved clinical method for estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood. *Medicine* 1948; 27: 223-42.
- Astrup P, Jorgensen K, Siggaard-Andersen O, et al. Acid-base metabolism: new approach. *Lancet* 1960; 14; 1: 1035-9.
- Siggaard-Andersen O. The Van Slike equation. *Scand J clin Lab Invest* 1977; 146: 15-20.
- Wooten EW. Quantitative acid-base physiology using the Stewart model. *Crit Care* 2004; 8: 448-52.

9. Schwartz W, Relman A. 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. *N Engl J Med* 1963; 268: 1382-8.
10. Emmet M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 38-54.
11. Stewart PA. How to understand acid-base. A quantitative acid-base primer for biology and medicine. New York: Elsevier North Holland, 1981.
12. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61: 1444-61.
13. Fencel V, Leith DE. Stewart's quantitative acid-base chemistry: applications in biology and medicine. *Respir Physiol* 1993; 91: 1-16.
14. Gugenheim, E.A. 1933. *Modern Thermodynamics*, Methuen & Co., Ltd., London.
15. Jones NL. A quantitative physicochemical approach to acid-base physiology. *Clin Biochem* 1990; 23: 189-95.
16. Van Leeuwen AM. Net cation equivalency (base binding power) of the plasma proteins. *Acta Med Scand Suppl* 1964; 442: 1-212.
17. Staempler HR, Constable PD. Experimental determination of net protein charge and A_{TOT} and K_a of non volatile buffers in human plasma. *J Appl Physiol* 2003; 95: 620-30.
18. Figge J, Mydosh T, Fencel V. Serum proteins and acid-base equilibria: a follow up. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 713-9.
19. Fencel V, Leith DE. Stewart's quantitative acid-base chemistry: applications in biology and medicine. *Respir Physiol* 1993; 91: 1-16.
20. Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR. Splanchnic buffering of metabolic acid during early endotoxemia. *J Crit Care* 1997; 12: 7-12.
21. Gilfix BM, Bique M, Magder S. A physical chemical approach to the analysis of acid-base balance in the clinical setting. *J Crit Care* 1993; 8: 187-97.
22. Fencel V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162: 2246-51.
23. Constable PD. A simplified strong ion model for acid-base equilibria: application to horse plasma. *J Appl Physiol* 1997; 83: 297-311.
24. Narins RG, Jones ER, Stom MC, Rudnick MR, Bastl CP. Diagnostic strategies in disorders of fluid, electrolyte and acid-base homeostasis. *Am J Med* 1982; 72: 496-520.
25. van Ypersele de Strihou C, Frans A. The respiratory response to chronic metabolic alkalosis and acidosis in disease. *Clin Sci Mol Med* 1973; 45: 439-48.
26. Brackett NC Jr, Cohen JJ, Schwartz WB. Carbon dioxide titration curve of normal man. *N Eng J Med* 1969; 272: 6-12.
27. Rodriguez-Soriano J. New insight into the pathogenesis of renal tubular acidosis-from functional to molecular studies. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1121-36.
28. Choate KA, Kahle KT, Wilson FH, et al. WNK1, a kinase mutated in inherited hypertension with hyperkalemia, localized to diverse Cl transporting epithelia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 663-8.
29. Bates CM, Baum M, Quigley R. Cystic fibrosis presenting with hypokalemia and metabolic alkalosis in a previously healthy adolescent. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 352-5.
30. Shaer AJ. Inherited primary renal tubular hypokalemic alkalosis: A review of Gitelman and Bartter syndromes. *Am J Med Sci* 2001; 322: 316-32.