

A. Durward
S. Skellett
A. Mayer
D. Taylor
S.M. Tibby
I.A. Murdoch

Il valore del rapporto cloro/sodio nella differenziazione eziologica delle acidosi metaboliche

Ricevuto il 29 Maggio 2000
Revisione finale ricevuta l'11 Gennaio 2001
Pubblicato on line il 18 Aprile 2001
© Springer-Verlag 2001

Riassunto *Scopo:* l'approccio biochimico di Steward all'equilibrio acido-base definisce l'eziologia dell'acidosi metabolica attraverso la quantificazione degli anioni degli acidi tissutali (TA) che consistono in anioni non misurati (UMA) e/o lattati. Abbiamo ipotizzato che l'incremento di TA durante acidosi metabolica determini, al fine di preservare l'elettro-neutralità, una caduta compensatoria del cloro plasmatico *relativamente* al sodio (rapporto cloro:sodio). Quindi il rapporto Cl:Na potrebbe essere utilizzato come semplice alternativa al calcolo del gap anionico per identificare gli incrementi di TA.

Pazienti: sono stati arruolati nel nostro studio 280 pazienti ammessi consecutivamente nella nostra Terapia Intensiva Pediatrica.

Interventi: abbiamo prelevato 540 campioni (ammissione $n=282$, 24 ore $n=258$) per l'analisi chimica del sangue, dei lattati e la quantificazione di TA e UMA. I campioni sono stati quindi divisi in sottogruppi con acidosi metabolica (bicarbonati standard < 22 mmol/l) sia con sia senza incremento di UMA (>3 mEq/l).

Misurazioni e risultati: nel 46% dei campioni è stata rilevata acidosi metabolica, il 53% di questi (120/230) presentava incremento degli UMA. La componente predominante di TA è stata di UMA piuttosto che di lattati e

spesso queste due componenti non sono aumentate in tandem. La nostra ipotesi di ipocloremia relativa è stata supportata, nel sottogruppo con acidosi e rialzo degli UMA, da un rapporto Cl:Na minore ($p < 0.0001$) senza diminuzione assoluta di Cl ($p = 0.5$) e dalla relazione inversa tra TA e rapporto Cl:Na [coefficiente di determinazione (r^2) = -0.37 , $p < 0.0001$]. Il miglior discriminatore della presenza di TA aumentati è stato il calcolo del gap anionico corretto per l'albuminemia. (AG_{corr}) che, comunque, non segnala le variazioni di TA con accuratezza clinica. Il rapporto Cl:Na ha una capacità discriminativa ragionevolmente buona, un rapporto < 0.75 identifica TA [valore predittivo positivo (PPV) 88%] con un rapporto di verosimiglianza (LR) simile a quello di AG (7.8 vs 7.4). Per contro un rapporto alto (> 0.79) esclude la presenza di TA (PPV 81%, LR 4.5). Il deficit di basi (BD) e i lattati hanno dimostrato scarsa capacità discriminativa.

Conclusioni: nell'acidosi metabolica determinata da TA, la concentrazione plasmatica di cloro diminuisce relativamente al sodio. In questo caso il rapporto Cl:Na è una alternativa semplice all'AG per determinare TA.

Parole chiave Rapporto cloro/sodio · Lattati · Acidosi metabolica ipercloremica · Pediatria

A. Durward (✉) · S. Skellett · A. Mayer · D. Taylor · S.M. Tibby · I.A. Murdoch
Paediatric Intensive Care Unit,
9th Floor (Guy's Tower), Guy's Hospital,
St Thomas Street, London, SE1 9RT, UK
E-mail: adurward@doctors.org.uk
Tel.: +44 (207) 9552564
Fax: +44 (207) 9558828

Introduzione

Uno dei principali obiettivi nella pratica della terapia intensiva è il mantenimento di un'adeguata ossigenazione tissutale bilanciando apporto e richiesta di ossigeno [1-4]. Per raggiungere questo scopo sono utilizzati vari strumenti, invasivi e non invasivi, come il monitoraggio della gittata cardiaca [1, 2, 5-7] e la tonometria gastrica [8-10]. Anche se, per valutare l'efficacia della terapia, vengono utilizzati segni surrogati (indiretti) dell'ossigenazione tissutale come i lattati plasmatici o la saturazione del sangue venoso misto, la correzione dell'acidosi metabolica con risoluzione del deficit di basi (BD) è frequentemente utilizzato come indice di miglioramento [1, 6, 11-13].

In generale, l'acidosi metabolica può essere causata da acidi metabolici tissutali (TA), ipercloremia o da una combinazione dei due. Gli acidi tissutali comprendono acido lattico e/o acidi non misurati, che sono rappresentati dai rispettivi anioni non misurati (UMA), cioè $TA = \text{acido lattico} + \text{UMA}$. Gli UMA noti includono chetoacidi e acidi organici; comunque molti UMA restano sconosciuti.

Il deficit di basi è calcolato con il metodo di Henderson-Hasselbach e può definire solamente il grado di acidosi piuttosto che delinearne la causa. Un'alternativa è il calcolo del gap anionico che, se aumentato, indica la presenza di una quantità anormale di TA. Però l'affidabilità del gap anionico è stata messa in discussione in quanto è sottostimato nei pazienti con ipoalbuminemia, alterazione che spesso si riscontra nei pazienti critici. La correzione del gap anionico per l'albuminemia migliora l'accuratezza di questo parametro [14].

Contrariamente al metodo di Henderson-Hasselbach, il metodo biochimico di Stewart quantifica accuratamente il contributo diretto di UMA (e anche di TA, se vengono misurati i lattati) all'acidosi metabolica, definendone quindi le cause [15, 16]. Questo vantaggio è, comunque, parzialmente controbilanciato dalla scomoda equazione matematica richiesta per calcolare UMA [17-19].

Utilizzando il modello di Stewart, abbiamo ipotizzato che l'acidosi metabolica associata ad aumento di UMA o TA dovesse essere associata ad una caduta del cloro plasmatico (Cl) *relativamente* al sodio (Na). Se questo è vero allora, in caso di acidosi metabolica, il rapporto tra sodio e cloro (rapporto cloro/sodio) o la differenza assoluta tra Cl e Na ($\text{Diff}_{\text{NaCl}}$) possono essere segnali utili della presenza di TA.

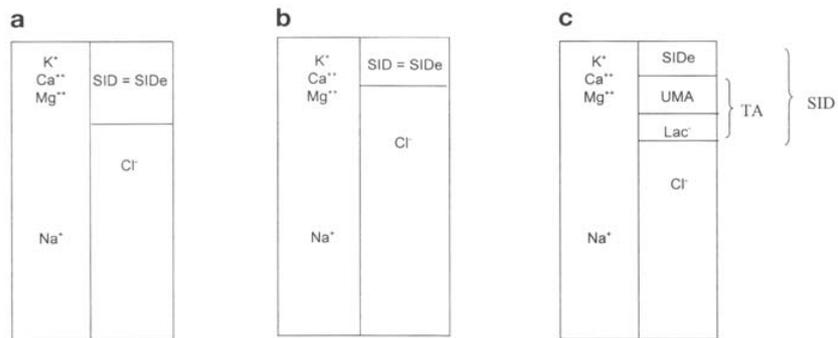
Gli scopi di questo studio sono stati tre: primo, documentare l'incidenza e il tipo di acidosi metabolica (UMA, lattati, ipercloremia) in una popolazione pediatrica in terapia intensiva (PICU), secondo, verificare se le acidosi metaboliche con aumento di UMA fossero associate a ipocloremia relativa e terzo comparare la capacità dei parametri sopra menzionati (BD, AG corretto per l'albuminemia, rapporto Cl:Na, $\text{Diff}_{\text{NaCl}}$) nell'identificare la presenza di incrementi di TA nel quadro dell'acidosi metabolica.

Teoria biochimica di Stewart

La teoria di Stewart stabilisce che il pH plasmatico è determinato da tre variabili *indipendenti* che variano il grado di dissociazione dell'acqua in idrogenioni. Le tre variabili sono la $p\text{CO}_2$, la differenza di ioni forti (SID) e gli acidi deboli (A_{TOT}), cioè albumina e fosfati. Ad esempio sia la diminuzione del SID sia l'incremento della $p\text{CO}_2$ e di A_{TOT} hanno un effetto acidificante sul pH plasmatico. La componente metabolica di un disordine dell'equilibrio acido-base è determinata da SID, che è la differenza netta di cariche tra la somma dei cationi plasmatici forti (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , e Mg^{2+}) e gli anioni plasmatici forti (Cl^- , lattati). Viene definito ione forte uno ione che a pH fisiologico si dissocia quasi completamente. In un paziente con quadro acido-base normale la SID è abitualmente 38-42 mEq/l (Fig. 1a) [15, 18, 19]. Questa differenza di cariche di 38-42 mEq/l può essere completamente imputata al grado in cui le altre variabili indipendentemente misurate (pH, $p\text{CO}_2$, A_{TOT}) influenzano la SID ed è chiamata SID effettiva (SIDE). Quindi SIDE rappresenta la proporzione di SID determinata da queste variabili misurate (pH, $p\text{CO}_2$, A_{TOT}) usando l'equazione di Figge [20]. La differenza tra SID e SIDE quantitativamente rappresenta gli UMA. Anche se l'esatta natura e la composizione chimica di questi UMA resta sconosciuta, si è visto che la loro presenza nell'acidosi metabolica rispecchia accuratamente la produzione acida tissutale e da qui la loro importanza clinica. La clearance tissutale degli UMA è comunque differente da quella dei lattati, con la captazione tissutale che avviene principalmente nel muscolo scheletrico e nel tratto gastrointestinale [16, 18, 19, 21, 22].

Nelle acidosi metaboliche ipercloremiche, come dimostrato nella Figura 1b, la SID è ridotta ma è uguale a SIDE perché non ci sono acidi non quantificati sotto forma di UMA o lattati. Nelle acidosi metaboliche associate a produzione di acidi tissutali, la presenza di UMA o lattati può essere diagnosticata dalla differenza tra SID e SIDE (Fig. 1c). Noi abbiamo ipotizzato che quando la concentrazione di UMA o lattati è sufficientemente elevata da causare acidosi dovrebbe determinarsi una ipercloremia compensatoria *relativa* alla concentrazione di sodio plasmatico. UMA e lattati non sono normalmente presenti nel plasma. Siccome la teoria di Stewart è quantitativa, la somma delle cariche di UMA e lattati (in altre parole degli acidi tissutali) deve essere considerata quando s'interpretino le variazioni della cloremia. Allo stesso modo abbiamo utilizzato il rapporto Cl:Na e $\text{Diff}_{\text{NaCl}}$ per differenziare le forme di acidosi metabolica in base alla sua capacità di rivelare gli acidi tissutali. Per lo scopo di questo studio, i chetoni plasmatici sono classificati come UMA perché non sono misurati nella pratica clinica di routine.

Fig. 1 a-c Diagramma illustrante il concetto di ipercloremia compensatoria nell'acidosi metabolica. **a** Normale stato acido-base. **b** Acidosi metabolica ipercloremica senza acidi tessutali (TA). **c** Acidosi metabolica ipercloremica con TA



Pazienti e metodi

Nel periodo tra Giugno e Dicembre 1999 sono stati studiati, dopo approvazione da parte del nostro Institutional Ethics Committee, 282 bambini e lattanti ammessi consecutivamente in PICU. Non è stato necessario il consenso da parte dei genitori perché le misurazioni sono state effettuate su campioni di sangue prelevati per l'analisi clinica di routine. L'età mediana (interquartile) è stata 4.7 mesi (1.6-24.6) e il peso 7 Kg (3-15) rispettivamente. Le categorie diagnostiche hanno incluso chirurgia cardiaca ($n = 89$) e malattie cardiache mediche ($n = 55$), disordini respiratori ($n = 61$), alterazioni neurologiche ($n = 28$), sepsi ($n = 27$) e un gruppo eterogeneo ($n = 26$) che includeva tre pazienti con chetoacidosi diabetica. L'unico criterio d'inclusione è stato la presenza di un catetere arterioso, non ci sono stati criteri di esclusione. Sono stati raccolti 540 campioni di sangue arterioso, 282 al momento dell'ammissione in PICU e 258 a 24 ore. I campioni sono stati analizzati per la chimica, parametri emogas e lattati utilizzando l'approccio di Henderson-Hasselbach e di Stewart. In 24 pazienti non sono stati ottenuti campioni di sangue appaiati a causa della mancanza di accesso arterioso ($n = 9$), dati incompleti ($n = 7$), dimissione precoce dalla PICU ($n = 5$) o morte entro 24 ore ($n = 3$) dall'ammissione. La mortalità globale di tutti i pazienti è stata del 7.6%.

Misurazioni e calcoli

Tutti i campioni di sangue sono stati prelevati con tecnica anaerobica da cateteri arteriosi a permanenza e la misurazione è stata fatta immediatamente. I gas e il pH sono stati misurati e calcolati con un analizzatore automatico dei gas/pH (Radiometer ABL-30, Copenhagen, Denmark) e corretti per la temperatura del paziente. Gli esami chimici completi del sangue comprendevano la misurazione degli ioni forti (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , lattati) e degli acidi deboli cioè fosfati e albumina. Le concentrazioni di Na^+ , K^+ , Cl^- sono state misurate con elettrodi automatici ion-specifici e l'albumina attraverso il legame con il colorante verde di bromocresolo. I lattati del sangue intero sono stati misurati con metodo enzimatico (YSI 2300 STAT più analizzatore, Yellow Springs Instruments, Ohio, USA). L'AG è stato calcolato come differenza tra $(Na+K)$ e (bicarbonati effettivi + Cl^-). Per una maggior accuratezza AG è stato corretto per l'albuminemia (AG_{corr}) come suggerito da Figge [14], utilizzando la formula $[AG_{corr} = AG + 0.25 \times (44 - Alb)]$.

Il rapporto $Cl:Na$ è stato calcolato dividendo il Cl plasmatico per la concentrazione di Na e la differenza tra Na e Cl ($Diff_{NaCl}$) sottraendo il cloro plasmatico dalla concentrazione di Na plasmatico. L'effetto cumulativo degli elettroliti, lattati, albumina, fosfati e CO_2 sul bilancio acido-base è stato valutato quantitativamente con l'approccio biochimico di Stewart [15]. Il SID è stato calcolato dalla differenza tra la somma dei cationi forti (Na , K , Ca , Mg) e degli anioni forti (Cl , lattato). Il $SIDe$ è stato calcolato con la formula $SIDe = (12.2 \times pCO_2/10^{pH}) + 10 \times [Alb] \times (0.123 \times pH - 0.631) + [PO_4] \times (0.309 \times pH - 0.469)$ [20]. Gli anioni non misurati sono stati calcolati con $UMA = SID - SIDe$.

È stata definita acidosi metabolica una concentrazione di bicarbonati standard inferiore a 22 mEq/l. L'AG e AG_{corr} erano aumentati se >18 mmol/l [14]. Siccome non esistono dati convalidati per i valori di UMA in

pediatria, abbiamo scelto come indice di anomalità un valore >3 mmol/l, in accordo con i dati dei pazienti critici adulti [19]. La concentrazione di lattato è stata definita anormale se >2 mmol/l [12]. Abbiamo stabilito arbitrariamente il valore di anomalità di TA >5 mEq/l. Il valore è stato derivato aggiungendo il valore superiore per UMA (3 mEq/l) a quello del lattato (2 mmol/l).

Lo studio è stato riportato in tre sezioni.

A Tutti i campioni ($n = 540$)

Dati descrittivi per i parametri acido-base convenzionali e secondo Stewart che documentavano l'incidenza e il tipo di acidosi metabolica per la popolazione della PICU come un unico gruppo.

B Campioni con acidosi metabolica ($n = 230$)

Comparazione tra rapporto $Cl:Na$ e di $Diff_{NaCl}$ nel sottogruppo di campioni con e senza aumenti degli UMA (>3 mEq/l) per accertare se il rialzo di UMA avveniva con ipocloremia relativa.

C Campioni con acidosi metabolica ($n = 230$)

L'abilità dei parametri sopra menzionati (BD, AG, AG_{corr} , lattati, rapporto $Cl:Na$, e $Diff_{NaCl}$) nel discriminare tra la presenza e l'assenza di aumenti di TA. Inoltre volevamo verificare se gli stessi parametri potessero tracciare accuratamente le variazioni delle grandezze di TA.

Analisi statistica

Abbiamo assunto che i dati fossero non parametrici e la comparazione tra gruppi indipendenti è stata fatta con il test di Mann-Whitney. La discriminazione è stata quantificata dall'area sottostante la curva ROC. Per analizzare la relazione tra variabili continue è stata utilizzata l'analisi della regressione lineare. I dati sono presentati come mediana con 1° e 3° quartile. È stato considerato significativo un valore di $p < 0,05$.

Risultati

Dati descrittivi acido-base per tutti i campioni

Nella Tabella 1 sono riportati i dati di tutti i campioni relativi agli elettroliti e al bilancio acido-base. Acidosi metabolica ($SB < 22$ mEq/l) era presente in 230 dei 540 campioni (45.5%). Di quelli con acidosi metabolica il 52.2% (120/230) aveva UMA aumentati. Meno della metà dei campioni con UMA aumentati aveva lattati elevati (47.5%, 57/230). Nella Figura 2 è mostrata la debole associazione (coefficiente di determinazione (r^2) = p 0.16; $p = 0.003$) tra UMA e lattati nell'acidosi.

Tra i campioni con acidosi senza aumento degli UMA, l'acidosi metabolica iperlattacidemica "pura" (lattati >2

Tabella 1 Parametri emogasanalitici (convenzionali e secondo Stewart) ed elettroliti per tutti i campioni e per il sottogruppo con acidosi metabolica con o senza incremento degli anioni non misurati (UMA). I valori sono espressi come mediana (1° e 3° quartile). Il valore di p è per la comparazione del sottogruppo di campioni con acidosi con o senza incrementi di UMA. AB bicarbonati effettivi, rapporto Cl:Na rapporto fra cloro e sodio plasmatici, $Diff_{NaCl}$ differenze tra le concentrazioni plasmatiche di cloro e sodio, SB bicarbonati standard, TA anioni degli acidi tessutali

	Tutti i campioni ($n = 540$)	Acidosis metabolica UMA 3 mEq/l ($n = 110$)	Acidosis metabolica UMA > 3 mEq/l ($n = 120$)	Valore p
Elettroliti				
Na (mmol/l)	141 (138 - 145)	140 (138 - 144)	145 (139 - 149)	< 0.0001
K (mmol/l)	3.9 (3.4 - 4.3)	3.8 (3.5 - 4.3)	3.9 (3.3 - 4.7)	0.49
Cl (mmol/l)	107 (103 - 112)	110 (106 - 114)	110 (105 - 115)	0.51
Albumina (g/l)	30 (25 - 35)	34 (28 - 38)	26 (21 - 31)	< 0.0001
Ca (mmol/l) (mEq/l)	2.2 (2 - 2.37)	2.1 (1.9 - 2.3)	2.2 (2 - 2.4)	0.18
Mg (mmol/l) (mEq/l)	0.8 (0.7 - 1.0)	0.9 (0.8 - 1)	0.9 (0.8 - 1.1)	0.62
Fosfati (mmol/l) (mEq/l)	1.8 (1.3 - 2.3)	1.8 (1.4 - 2.3)	2 (1.4 - 2.6)	0.11
Dati acido-base convenzionali				
pH	7.38 (7.31 - 7.43)	7.36 (7.31 - 7.43)	7.32 (7.24 - 7.38)	0.02
pCO ₂ (mmHg)	4.9 (4.1 - 5.8)	4.5 (3.9 - 5.1)	4.3 (3.7 - 5.1)	0.26
SB (mmol/l)	22.7 (20.1 - 25.1)	20.2 (18.6 - 21.1)	18.8 (16 - 20.5)	< 0.0001
AB (mmol/l)	21 (18.4 - 23.7)	19.1 (17.3 - 20.1)	17.1 (14.4 - 19)	< 0.0001
Deficit di basi	1.7 (0.8 - 4.5)	4.0 (2.7 - 6.3)	5.7 (3.5 - 10.2)	< 0.0001
Gap anionico	14.9 (11.8 - 18.1)	15.1 (12.8 - 17.3)	20.3 (16.6 - 25.4)	< 0.0001
Gap anionico _{corr}	22.4 (19.5 - 25.7)	22.5 (20.5 - 24.5)	28.5 (25 - 33.3)	< 0.0001
Lattati (mmol/l)	1.0 (0.6 - 1.8)	1.0 (0.6 - 1.8)	1.8 (0.9 - 5)	< 0.0001
Variabili acido base secondo Stewart e parametri derivati dal cloro				
TA (mEq/l)	2.0 (-1.1 - 5.9)	1.1 (-1.5 - 2.9)	9.2 (5.9 - 15.6)	< 0.0001
UMA (mEq/l)	1.1 (-2.3 - 4.1)	0 (-2.7 - 1.8)	6.7 (4.3 - 10.2)	< 0.0001
Rappor- Cl:Na	0.8 (0.7 - 0.8)	0.78 (0.76 - 0.8)	0.76 (0.73 - 0.78)	< 0.0001
$Diff_{NaCl}$ (mmol/l)	34 (31 - 38)	31 (28 - 34)	34 (32 - 38)	< 0.0001

Tabella 2 Relazione tra anioni degli acidi tessutali e parametri convenzionali e secondo Stewart nell'acidosis metabolica. La comparazione è stata fatta con l'analisi della regressione logistica, vengono mostrati il coefficiente di determinazione (r^2) e l'errore standard del valore. Tutti i valori di $p < 0.0001$. SEE errore standard del valore, TA anioni degli acidi tessutali, UMA anioni non misurati, AG_{corr} gap anionico corretto per l'albuminemia, AG gap anionico, $Diff_{NaCl}$ differenza tra le concentrazioni plasmatiche di Na e Cl

Variabile	r^2	SEE
TA vs UMA	0.88	2.6
TA vs lattati	0.48	5.5
TA vs AG_{corr}	0.86	2.9
TA vs AG	0.68	4.3
TA vs $Diff_{NaCl}$	0.44	5.7
TA vs Cl:Na Ratio	0.37	6.1
TA vs deficit di base	0.34	6.2
TA vs cloro	0.05	7.3

mmol/l) si è verificata in soli 22 casi (9.6% del totale dei campioni con acidosis) e acidosis ipercloremica isolata (UMA e lattati normali) si è verificata in 88 casi (38.2% del totale dei campioni con acidosis).

La componente dominante di TA è stata UMA. Nella Tabella 2 si evidenzia come TA abbia una relazione più stretta con UMA che con i lattati (r^2 0.88 vs 0.48) e la Figura 2 dimostra che l'aumento degli UMA si verifica spesso in presenza di lattati normali o marginalmente aumentati.

Valutazione del rapporto Cl:Na e di $Diff_{NaCl}$ nel sottogruppo con acidosis metabolica ($n = 230$)

Nel sottogruppo di campioni con acidosis e UMA aumentati il rapporto Cl:Na era più basso ($p < 0.0001$) e la $Diff_{NaCl}$ maggiore ($p < 0.0001$). Questo era dovuto ad una maggior differenza tra la concentrazione assoluta di Na ($p < 0.0001$) piuttosto che alla concentrazione assoluta di Cl ($p = 0.51$) (Tab. 1).

La nostra ipotesi di ipocloremia compensatoria è stata ulteriormente supportata dalla significatività della relazione inversa tra TA e rapporto Cl:Na ($r^2 = -0.37$, $p < 0.0001$, Fig. 3a) e $Diff_{NaCl}$ ($r^2 = 0.44$, $p < 0.0001$, Tab. 2). L'importanza della valutazione del Cl in relazione al Na è dimostrata dalla debole relazione tra TA e valore assoluto di Cl ($r^2 = 0.05$, $p = 0.003$).

Valori predittivi di BD, AG, Ag_{corr} , rapporto Cl:Na, $Diff_{NaCl}$ e lattati nell'identificazione dell'aumento dell'acido tessutale nel quadro dell'acidosis metabolica

Tutti i parametri eccetto BD hanno dimostrato capacità di predire aumentati TA, l'area sottesa alla curva ROC variava da 0.75 a 0.95 (Tab. 3). Comunque nessuno di questi parametri è stato in grado di tracciare le variazioni di TA con accuratezza sufficiente da essere utile in termini clinici (gli

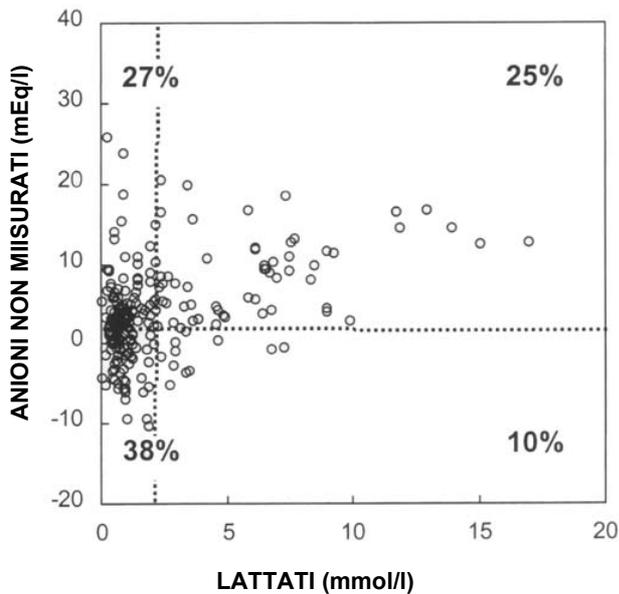


Fig. 2 Scatter plot dei lattati vs anioni non misurati (UMA) per i campioni con acidosi metabolica ($n = 230$). Le linee tratteggiate rappresentano il limite normale per lattati e UMA. Le percentuali dei campioni sono riportate in ciascun quadrante. Si noti come l'incremento di UMA con lattati normali è stato più comune ($n = 63, 27\%$) dell'aumento dei lattati con UMA normali ($n = 22, 10\%$)

errori standard di regressione stimati variavano da 2.9 a 7.3; Tab. 2). Di tutti l' AG_{corr} ha dimostrato la maggior capacità discriminativa (area sottesa alla curva 0.95) e il più stretto coefficiente di determinazione ($r^2 = 0.86$). Nonostante ciò anche questo parametro non è in grado, nel contesto clinico, di tracciare variazioni di TA a causa dell'errore standard di regressione stimato di 2.9. In altre parole, se la pendenza della curva di regressione è 1, per essere sicuri di determinare una reale variazione di TA in misurazioni consecutive, l' AG_{corr} deve variare di almeno 11.4 mmol/l (Fig. 3b).

I parametri derivati dal cloro (rapporto Cl:Na, e $Diff_{Na-Cl}$) dimostrano una capacità di discriminazione comparabile

nel predire TA. Ad ogni modo il rapporto Cl:Na ha il rapporto di verosimiglianza più alto (7.8 vs 1.7) e questo è più applicabile alle popolazioni che al singolo, dove la prevalenza di TA aumentati può variare. Il rapporto Cl:Na è stato utile anche nell'escludere TA aumentati: un rapporto alto (> 0.79) aveva un valore predittivo positivo dell'81% e un rapporto di verosimiglianza di 4.5.

Il lattato ha dimostrato un basso rapporto di verosimiglianza con un valore predittivo ottimale molto conservativo > 1.3 mmol/l (sotto il limite di normalità) rendendone difficile l'interpretazione nel contesto clinico.

Discussione

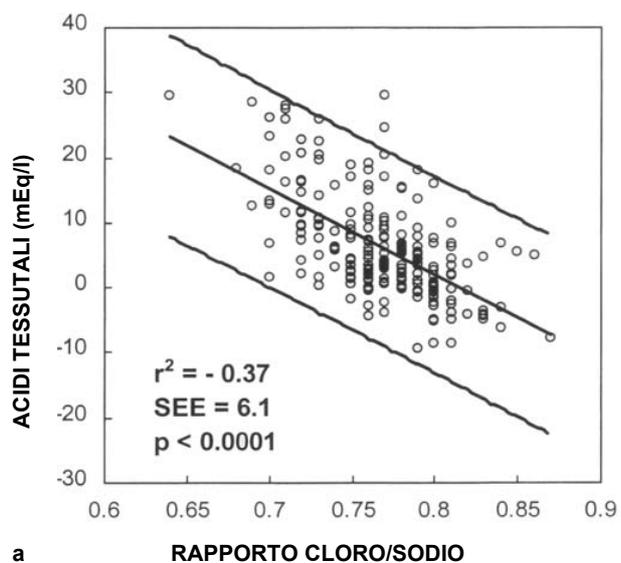
Nonostante gli avanzamenti tecnologici nel monitoraggio del circolo, il BD è ancora ampiamente utilizzato dai clinici come un indice globale dello stato di salute dei tessuti [24]. Il BD ha inoltre importanza prognostica essendo una variabile chiave nei due maggiori sistemi a punteggio per il calcolo del rischio di mortalità pediatrica [25, 26]. Comunque le limitazioni dell'approccio Henderson-Hasselbach/Sigaard-Andersen sono che il BD può demarcare unicamente *la grandezza* dell'acidosi piuttosto che definirne la causa primaria [16, 17, 27]. Questo è stato rilevato dai nostri dati che dimostrano come il BD abbia, tra i parametri presi in esame, la minor capacità discriminativa nell'identificare aumenti di TA.

Il metodo di Stewart verifica l'eziologia dell'acidosi metabolica, quantificando il contributo al pH delle tre variabili indipendenti misurabili direttamente (pCO_2 , SID e A_{TOT}), in cui ogni discrepanza è determinata da TA. Anche se questo approccio è stato convalidato nei pazienti critici adulti [19] la sua utilità clinica è limitata a causa della sua relativa complessità matematica.

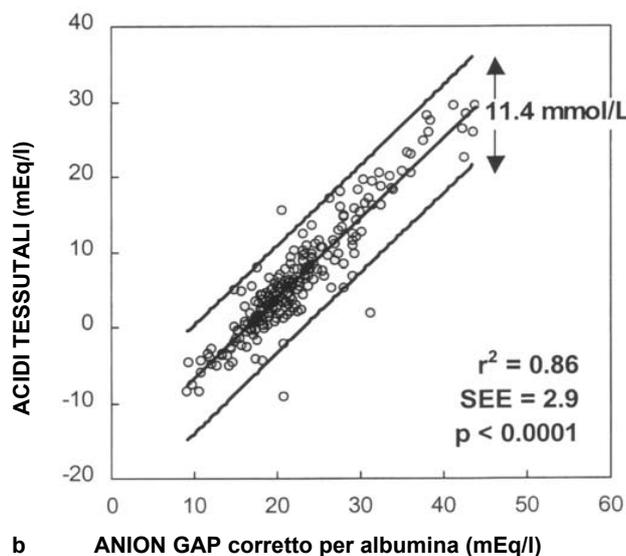
Gli scopi di questo studio sono stati tre. Primo, utilizzare il metodo di Stewart per documentare l'incidenza e i tipi di acidosi metabolica osservate nella popolazione della PICU. Secondo, se questo approccio è valido per la popolazione pediatrica ne segue che l'acidosi metabolica con TA aumentati dovrebbe essere accompagnata da una relativa

Tabella 3 Valori predittivi e di discriminazione per la capacità di svelare aumenti di TA utilizzando l'analisi delle curve ROC per i parametri acido base ed elettroliti (AG gap anionico, AG_{corr} gap anionico corretto per l'albuminemia, AUC area sottesa alla curva ROC, Cl cloro, $Diff_{NaCl}$ differenza tra Na e Cl, LR rapporto di verosimiglianza, Na sodio, NPV valore predittivo negativo, PPV valore predittivo positivo, $Sens$ sensibilità, $Spec$ specificità)

Parametri	AUC (95% CI)	Valore ottimale	Sens	Spec	PPV	NPV	LR
AG_{corr}	0.95 (0.91 to 0.97)	> 21	89	88	88	89	7.4
AG	0.86 (0.81 to 0.91)	> 20	62	93	90	70	8.9
$Diff_{NaCl}$	0.78 (0.72 to 0.84)	> 35	89	49	89	64	1.7
Cl:Na ratio	0.75 (0.68 to 0.80)	< 0.75	39	95	88	60	7.8
Lattati	0.77 (0.71 to 0.84)	> 1.3	69	79	77	71	3.3
Deficit di base	0.71 (0.65 to 0.78)	> 7.7	41	92	84	60	5.1



a



b

Fig. 3 Plot di regressione per **a** rapporto Cl:Na contro acidi tissutali e **b** gap anionico corretto per l'albuminemia contro acidi tissutali per i campioni con acidosi metabolica ($n = 230$). Le linee superiore e inferiore rappresentano il margine di errore per ogni valore di acidi tissutali sia dal rapporto Cl:Na sia dal gap anionico corretto, calcolati come $\pm [1.96 \times \text{errore standard del valore (SEE)}]$

diminuzione del Cl. Terzo, esaminare se altri parametri potessero essere sostituiti come approccio di Stewart "abbreviato" accettando una lieve perdita di accuratezza a favore di una più facile applicabilità clinica.

In quasi la metà dei campioni, prelevati nelle prime 24 ore dopo il ricovero, è stata dimostrata acidosi metabolica.

Approssimativamente la metà di questi presentava rialzi di UMA; la maggior parte dei rimanenti campioni presentava ipercloremia. L'acidosi metabolica da iperlattacidemia pura si è dimostrata un'evenienza rara (9.6% delle acidosi metaboliche). L'aumento dei lattati è stato abitualmente accompagnato ad incrementi di UMA; mentre l'inverso non sempre è stato vero ($r^2 = 0.16$, Fig. 2). Questa evenienza, riportata anche da altri [19, 28] potrebbe essere causata dal fatto che la produzione e la clearance degli UMA non sempre sono accoppiate. Kellum e coll. hanno dimostrato un significativo uptake di UMA da parte dei muscoli scheletrici e dal tratto gastrointestinale, per contro i lattati sono metabolizzati per via epatica [28, 29]. Una più stretta relazione tra TA e UMA ($r^2 = 0.88$) se comparata a quella tra TA e lattati ($r^2 = 0.48$) suggerisce che, nei pazienti con acidosi metabolica, gli UMA siano quantitativamente più importanti. L'esatta composizione biochimica degli UMA resta sconosciuta. In ogni modo la loro importanza nell'acidosi metabolica è sottolineata dalla loro significatività prognostica. Uno studio precedente aveva dimostrato che gli UMA erano superiori alle altre variabili convenzionali (pH, BD e lattati plasmatici) nell'identificare i non-sopravvissuti tra i pazienti pediatrici critici [21]. Il disegno del nostro studio non ha permesso di valutare specificatamente la predittività per la mortalità.

I risultati di questo lavoro supportano la nostra ipotesi che in caso di acidosi metabolica con UMA o lattati aumentati si sviluppi ipocloremia compensatoria (Tab. 1, Fig. 3a). Noi abbiamo dimostrato il valore sia del rapporto Cl:Na sia di $\text{Diff}_{\text{NaCl}}$, che sono gli ioni forti più importanti nel plasma, come semplice alternativa ad AG nell'identificare TA aumentati. La relazione tra Cl e Na è cruciale, come mostrata dalla debole associazione tra TA e valori assoluti di Cl ($r^2 = 0.05$), risultato questo riportato anche da altri autori [30]. Questo si verifica perché altri fattori che influenzano sia Cl sia Na possono coesistere con acidosi metabolica. Per esempio l'interpretazione dell'acidosi metabolica associata a iponatremia da diluizione dovuta a sovraccarico idrico, non può essere fatta basandosi sui "normali" valori di riferimento per il Cl, in quanto sia Na che Cl sono diminuiti dalla diluizione dei liquidi extracellulari (ECF) da parte dell'acqua.

Riguardo all'identificazione di aumenti di TA indubbiamente AG_{corr} e AG hanno la maggior capacità di discriminazione. Ad ogni modo nessuno dei due possiede sufficiente accuratezza per essere utilizzato clinicamente (Fig. 3b). Come alternativa, il rapporto Cl:Na possiede alcune caratteristiche interessanti. Richiede la misurazione di solamente due variabili e quindi è un metodo velocemente applicabile al letto. Se si focalizzano gli estremi maggiore e minore del range del rapporto, può essere utilizzato sia per diagnosticare che per escludere la presenza di rialzi di TA. Un rapporto Cl:Na < 0.75 identifica i rialzi di TA (valore predittivo positivo (PPV) 88%, rapporto di verosimiglianza (LR) 7.8) e un rapporto Cl:Na > 0.79 esclude la presenza di TA aumentati (PPV 81%, LR 4.5). Ad ogni modo bisogna sottolineare che un basso rapporto Cl:Na si verifica anche

nell'alcalosi metabolica dovuta ad aumento dei bicarbonati piuttosto che a TA. Infine è utile anche per ricordare al clinico l'importanza del Cl nelle alterazioni dell'equilibrio acido-base che ha anche importanti implicazioni terapeutiche. Un'acidosi metabolica "ipocloremica" è probabilmente associata ad aumento delle concentrazioni di UMA o lattati e richiede l'identificazione della causa di disossia o di ipoperfusione o la fonte di TA (per esempio chetoacidi, intossicazione da farmaci). Il trattamento della causa che ha determinato acidosi e l'ottimizzazione dell'ossigenazione tessutale e della perfusione diventano quindi gli obiettivi terapeutici primari [4, 6, 7]. Per contro un'acidosi metabolica "ipercloremica" può essere causata da un numero di processi che determinano un aumento, relativo al Na, del Cl plasmatico, il più frequente dei quali, nei pazienti critici, è la somministrazione per il rimpiazzo idrico di grandi quantità di soluzione salina allo 0.9% o di albumina.

L'acidosi metabolica ipercloremica da soluzione salina è sempre più riconosciuta [16, 17, 22, 31, 32] e potrebbe essere causata alle concentrazioni non fisiologiche di Cl nelle soluzioni saline allo 0.9% (154 mmol/l) o nelle soluzioni di albumina umana al 4.5% (fino a 160 mmol/l di Cl). L'uso per il rimpiazzo volumico di queste soluzioni ricche di Cl porterà quindi ad un progressivo aumento del Cl relativamente al Na e al mantenimento del BD [33].

L'interpretazione del rapporto Cl:Na che cade nei valori intermedi (0.75-0.79) implica il riconoscimento della possibilità di due patologie che hanno effetti sul rapporto Cl:Na uguali ma opposti. Due esempi sono lo shock settico e la chetoacidosi diabetica in cui i pazienti sono trattati con grandi quantità di soluzioni ricche in Cl. Il grado con cui si presenta l'ipocloremia compensatoria in risposta all'incremento degli acidi tissutali (UMA, chetoni o lattati) è ridotto a causa del guadagno di Cl, relativamente al Na, che segue la somministrazione di soluzione salina che determina una normalizzazione del rapporto Cl:Na. In questo contesto un rapporto Cl:Na entro valori normali, quando associato ad acidosi metabolica, dovrebbe essere visto come la prova della presenza di acidosi metabolica mista (UMA e acidosi metabolica ipercloremica).

Che nell'acidosi metabolica si verifichi ipocloremia

compensatoria, è un concetto non riconosciuto precedentemente nelle conoscenze correnti della fisiologia dell'equilibrio acido-base. La regolazione intracellulare di Cl è strettamente accoppiata non solamente alla regolazione intracellulare del pH attraverso la pompa Cl-bicarbonato ma anche alla regolazione del volume cellulare [17, 34, 35]. Il ruolo centrale del Cl nella regolazione intra ed extra cellulare dell'equilibrio acido-base potrebbe quindi anche implicare una risposta di adattamento osmolare all'accumulo di TA che può minacciare l'integrità cellulare [22, 31, 32]. In questa luce, la regolazione intracellulare del pH potrebbe essere molto più complicata del semplice sistema CO₂-bicarbonato proposto da Hasselbach, che si focalizza essenzialmente sul compartimento ECF. Principio fondamentale della teoria di Stewart è che le variazioni di ioni forti come il Cl sono molto più importanti quantitativamente nella regolazione dell'equilibrio acido-base delle variazioni del bicarbonato (che è approssimativamente 4 della concentrazione del Cl plasmatico). L'associazione tra ritenzione renale di Na da stress (secondaria all'azione dell'aldosterone) e l'aumento dell'escrezione renale di Cl potrebbe essere, teoricamente, un meccanismo di compenso, nell'acidosi metabolica, per aumentare la differenza degli ioni forti e quindi ridurre la concentrazione idrogenionica.

Un limite importante di questo studio è il valore conservativo (bicarbonati standard minori di 22 mmol/l) scelto per definire la componente metabolica dell'acidosi. Nonostante ciò, come da fonti di riferimento riconosciute [23], questo valore conservativo serve ad assicurare la valutazione dei parametri scelti (BD, AG, AG_{corr}, rapporto Cl:Na, Diff_{NaCl}) nell'intero spettro delle alterazioni dell'equilibrio acido-base che si incontrano tipicamente nei pazienti in PICU.

Come clinici, noi siamo guidati dall'accuratezza e dalla affidabilità dei nostri strumenti di monitoraggio. Siccome l'aumento di BD aumenta il rischio di mortalità [1, 5, 11, 12], la corretta interpretazione di questa alterazione rimane un obiettivo molto importante. In conclusione: il rapporto Cl:Na è un test semplice applicabile al letto che può differenziare le cause di acidosi metabolica, permettendo al clinico la razionalizzazione dello schema terapeutico e quindi il ripristino dell'omeostasi tissutale.

Bibliografia

1. Mooney CB Jr, Melton SM, Croce MA, Fabian TC, Proctor KG (1999) Prognostic value of blood lactate, base deficit, and oxygen-derived variables in an LD₅₀ model of penetrating trauma. *Crit Care Med* 27: 154-161
2. Niinikoski J, Kuttilla K (1993) Adequacy of tissue oxygenation in cardiac surgery: regional measurements. *Crit Care Med* 21 [Suppl]:77-83
3. Dantzker DR (1993) Adequacy of tissue oxygenation. *Crit Care Med* 21 [Suppl]:40-43
4. Gutierrez G (1991) Cellular energy metabolism during hypoxia. *Crit Care Med* 19: 619-626
5. Bakker J, Coffermils M, Leon M, Gris P, Vincent JL (1991) Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 99: 956-962
6. Shoemaker WC (1996) Goal-oriented hemodynamic therapy. *N Engl J Med* 334: 799-800
7. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. (1995) A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 333: 1025-1032
8. Boyd O, Mackay CJ, Lamb G, Bland JM, Grounds RM, Bennett ED (1993) Comparison of clinical information gained from routine blood-gas analysis and from gastric tonometry for intramural pH. *Lancet* 341: 142-146
9. Hatherill M, Tibby SM, Evans R, Murdoch IA (1998) Gastric tonometry in septic shock. *Arch Dis Child* 78:

- 155–158
10. Marik PE (1993) Gastric intramucosal pH. A better predictor of multiorgan dysfunction syndrome and death than oxygen-derived variables in patients with sepsis. *Chest* 104: 225–229
 11. Davis JW, Shackford SR, Holbrook TL (1991) Base deficit as a sensitive indicator of compensated shock and tissue oxygen utilization. *Surg Gynecol Obstet* 173: 473–476
 12. Hatherill M, Sajjanhar T, Tibby SM, Champion MP, Anderson D, Marsh MJ, Murdoch IA (1997) Serum lactate as a predictor of mortality after paediatric cardiac surgery. *Arch Dis Child* 77: 235–238
 13. Vincent JL (1996) End-points of resuscitation: arterial blood pressure, oxygen delivery, blood lactate, or...? *Intensive Care Med* 22: 3–5
 14. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencl V (1998) Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 26: 1807–1810
 15. Stewart PA (1983) Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 61: 1444–1461
 16. Kellum JA (1998) Metabolic acidosis in the critically ill: lessons from physical chemistry. *Kidney Int Suppl* 66: 81–86
 17. Gillix BM, Bique M, Magder S (1993) A physical chemical approach to the analysis of acid-base balance in the clinical setting. *J Crit Care* 8: 187–197
 18. Kellum JA, Kramer DJ, Pinsky MR (1995) Strong ion gap: a methodology for exploring unexplained anions. *J Crit Care* 10: 51–55
 19. Wilkes P (1998) Hypoproteinemia, strong-ion difference, and acid-base status in critically ill patients. *J Appl Physiol* 84: 1740–1748
 20. Figge J, Rossing TH, Fencl V (1991) The role of serum proteins in acid-base equilibrium. *J Lab Clin Med* 117: 453–467
 21. Balasubramanyan N, Havens PL, Hoffman GM (1999) 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. *Crit Care Med* 27: 1577–1581
 22. Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR (1998) Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. *Shock* 9: 364–368
 23. Anonymous (1992) Normal reference values. *N Engl J Med* 327: 718–724
 24. Siegemund M, van Bommel J, Ince C (1999) Assessment of regional tissue oxygenation. *Intensive Care Med* 25: 1044–1060
 25. Shann F, Pearson G, Slater A, Wilkinson K (1997) Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med* 23: 201–207
 26. Thomson AP, Sills JA, Hart CA (1991) Validation of the Glasgow Meningococcal Septicemia Prognostic Score: a 10-year retrospective survey. *Crit Care Med* 19: 26–30
 27. Jennings DB (1994) The physicochemistry of $[H^+]$ and respiratory control: roles of pCO_2 , strong ions, and their hormonal regulators. *Can J Physiol Pharmacol* 72: 1499–1512
 28. Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR (1995) Hepatic anion flux during acute endotoxemia. *J Appl Physiol* 78: 2212–2217
 29. Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR (1997) Fixed acid uptake by visceral organs during early endotoxemia. *Adv Exp Med Biol* 411: 275–279
 30. Leyraud J, Bounatirou T, Tchai C, Ciais J-F, Jambou P, Hechema R, Grimaud D (1997) Reliability of anion gap as an indicator of blood lactate in critically ill patients. *Intensive Care Med* 23: 417–422
 31. Moon PF, Kramer GC (1995) Hypertonic saline-dextran resuscitation from hemorrhagic shock induces transient mixed acidosis. *Crit Care Med* 23: 323–331
 32. Scheingraber S, Rehm M, Schmisch C, Finsterer U (1999) Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 90: 1265–1270
 33. Skellett S, Mayer A, Durward A, Tibby SM, Murdoch IA (2000) Chasing the base deficit: hyperchloraemic acidosis following 0.9% saline fluid resuscitation. *Arch Dis Child* 83: 514–516
 34. Sterling D, Casey JR (1999) Transport activity of AE3 chloride/bicarbonate anion-exchange proteins and their regulation by intracellular pH. *Biochem J* 344: 221–229
 35. Jentsch TJ (1999) The CLC chloride channel family. *Pflügers Arch* 437: 783–795