

REVISIÓN

Bases para la terapia con líquidos y electrolitos. Modelos fisiológicos del equilibrio ácido-base (II): los nuevos modelos. Parte 1

S. Sánchez Zahonero, B. Ibáñez Clemente, S. Vidal Micó, E. Ibiza Palacios, V. Modesto i Alapont
 Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitari i Politècnic «La Fe». Valencia

Resumen

En las últimas dos décadas hemos asistido a una revolución en el conocimiento científico de la fisiología y las alteraciones del equilibrio ácido-base. En la primera parte de esta serie de artículos revisamos el modelo «tradicional», la aproximación centrada en el bicarbonato y basada en el trabajo pionero de Henderson y Halselbalch, que es aún la más utilizada en la práctica clínica diaria. En la segunda y la tercera parte revisamos la teoría de otros modelos más modernos, particularmente el de Stewart, derivado al final de los años setenta desde las leyes de la química física. Con este modelo, tal como fue desarrollado por Peter Stewart y Peter Constable, utilizando la presión parcial de dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$), la diferencia de iones fuertes (SID) y la concentración total de ácidos débiles ([A_{tot}]), somos capaces de predecir con exactitud la acidez del plasma y deducir el saldo neto de iones no medidos (NUI). La interpretación del equilibrio ácido-base no será nunca más un arte intuitivo y arcano. Se ha convertido en un cálculo exacto que puede realizarse automáticamente con ayuda del *software* moderno. En las últimas tres partes, utilizando a pie de cama el *strong ion calculator* y la historia clínica, mostraremos cómo el modelo fisicoquímico cuantitativo tiene ventajas sobre los tradicionales, principalmente en las situaciones fisiológicas extremas que se viven con los pacientes de la unidad de cuidados intensivos pediátrica o en las alteraciones congénitas del metabolismo.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Equilibrio ácido-base, Stewart, Henderson-Halselbalch, análisis fisicoquímico cuantitativo, diferencia de iones fuertes, saldo neto de iones no medidos

El «nuevo» modelo fisicoquímico de Stewart

El modelo tradicional, que describimos en el anterior artículo de esta serie, se emplea muy habitualmente en la práctica clínica, pero los datos empíricos experimentales indican que fracasa en la expli-

Abstract

Title: Basis for fluid and electrolyte therapy. Physiological models of acid-base balance (II): the new models. Part 1

A revolution has recently undergone in the last two decades in the scientific understanding of acid-base physiology and dysfunction. In the first part of this series we review the “traditional” model, the current bicarbonate-centered approach based on the pioneering work of Henderson and Halselbalch, still the most widely used in clinical practice. In the second and third part we review theoretically other modern approaches, particularly Stewart’s one, derived in the late 1970s from the laws of physical chemistry. With this approach, as developed by Peter Stewart and Peter Constable, using the partial pressure of carbon dioxide ($p\text{CO}_2$), the strong ion difference (SID) and the concentration of weak acids ([A_{tot}]) we can now predict accurately the acidity of plasma and deduce the net concentration of unmeasured ions (NUI). Acid-base interpretation has ceased to be an intuitive an arcane art and became an exact computation that can be automated with modern software. In the last three parts, using at the bedside the quantitative Strong Ion Calculator together with the medical history, we show how quantitative acid-base analysis has advantages over traditional approaches, mainly in the extreme physiological situations of clinical scenarios like the paediatric intensive care unit or the congenital metabolic diseases.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Acid-base balance, Stewart, Henderson-Halselbalch, quantitative physico-chemical acid-base analysis, strong ion difference, net unmeasured ions

cación de situaciones fisiológicas extremas¹ (p. ej., las que se dan en los enfermos críticos)^{2,3}. Así, ya en 1914, Koppel y Spiro describieron el efecto de los tampones no volátiles sobre la capacidad tampón⁴, pero el modelo de Siggaard-Andersen no ofrece ninguna explicación de estos hallazgos. Para este autor todo lo que altera el pH debe estar en la ecuación HH. Y aunque el exceso de bases (EB)

mide la magnitud de la alteración, no dice nada del mecanismo responsable. Para solucionar estos y otros problemas de complejidad creciente que planteaba el modelo tradicional, Peter Stewart construyó un nuevo modelo del equilibrio ácido-base buscando establecer las variables que verdaderamente determinan de manera independiente la $[H^+]$.

El nuevo modelo está basado en los conocimientos científicos modernos⁵, y considera el plasma humano como cualquier otro fluido biológico que siguiera los principios fundamentales de la química física, que son:

1. Electroneutralidad, o ley de conservación de la carga. En cualquier solución acuosa (de cualquier compartimento corporal), la suma de la carga positiva aportada por todos los cationes debe ser igual a la suma de la carga negativa aportada por todos los aniones.
2. Ley de acción de masas (de la que partió Henderson). La concentración de equilibrio de todas las sustancias que se disocian incompletamente debe satisfacer siempre esta ley química. De ella se derivan las constantes de equilibrio de las reacciones químicas.
3. Ley de conservación de la masa. A menos que se añada, se retire, se genere o se destruya una parte, la cantidad total de una sustancia debe mantenerse constante en las reacciones químicas en las que participe. El resultado relevante es que la concentración total de una sustancia que se disocia incompletamente es la suma de las concentraciones de sus formas disociada y no disociada.

El análisis realizado por Stewart^{6,7} consiste en examinar los componentes químicos que constituyen los fluidos humanos y aplicar estos principios partiendo de unos supuestos básicos:

1. El plasma humano consiste en iones completamente disociados (los llamados «iones fuertes», como Na^+ , K^+ , Cl^- y lactato), ácidos «débiles» parcialmente disociados (como la albúmina y el fosfato, que pueden describirse en general como un ácido pseudomonomolecular $[HA]$), y tampones volátiles (las especies carbonatadas, como el CO_2) diluidos en un disolvente «inacabable» que es el agua pura.
2. Para entender bien el equilibrio ácido-base es necesario contemplar en el modelo, de alguna forma, los tampones no volátiles.
3. Las membranas plasmáticas pueden ser (activamente) permeables a los iones fuertes, que van a constituir la variable independiente, denominada diferencia de iones fuertes (*strong ion difference* [SID]). Por ello, el transporte de iones fuertes a través de las membranas va a influir en el pH.
4. El pH de un fluido biológico es una variable de «resultado final» y, por tanto, la cantidad de H^+ añadidos o retirados fisiológicamente es irrelevante para determinar la $[H^+]$ que finalmente tendrá ese fluido (y, por ende, su pH).

Para describir matemáticamente este escenario biológico, Stewart escribió seis ecuaciones:

1. Ecuación del equilibrio de la disociación del agua pura

El agua, el disolvente universal del cuerpo, sufre una disociación débil en la que se forman iones oxidrilo (OH^-) y protones (H^+). Esta

disociación, que provoca que los compuestos disueltos en agua y formados por uniones electrostáticas se disocian en sus componentes iónicos, es un hecho conocido en la naturaleza (la llamada «constante dieléctrica» del agua), totalmente ignorado por el modelo tradicional y básico en el análisis de Stewart.



$$\text{luego } K \times [H_2O] = [H^+] \times [OH^-]$$

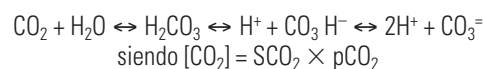
Ya que en los líquidos biológicos $[H_2O]$ es muchísimo mayor que $[H^+]$ y $[OH^-]$, el producto $K \times [H_2O]$ también puede considerarse una constante, así que:

$$[H^+] \times [OH^-] = K_{agua}$$

siendo K_{agua} la constante de disociación de este equilibrio, llamada «constante de autoionización del agua». Su valor en plasma a 37 °C es $4,4 \times 10^{-14}$. Depende de la temperatura y, en soluciones en que el agua no es pura, de la osmolaridad y de la fuerza iónica de la solución, pero se considera una constante porque su valor no está afectado por el resto de términos de la ecuación.

2. Ecuación de equilibrio de la formación del anión bicarbonato

En las soluciones acuosas que contienen CO_2 disuelto, en realidad se producen cuatro especies carbonatadas: dióxido de carbono, ácido carbónico, bicarbonato y carbonato ($CO_3^{=}$). Así:



Ya hemos visto cómo Henderson (aplicando la ley de acción de masas) describió el equilibrio de la disociación del bicarbonato en agua y CO_2 con la siguiente ecuación:

$$[H^+] \times [CO_3^{=}] = K \times S_{CO_2} \times p_{CO_2}$$

siendo K la constante de equilibrio K_4 que vimos en la ecuación HH (cuyo valor es $2,46 \times 10^{-11}$). S_{CO_2} era $S_{CO_2} = 0,0308 \text{ mM} / (L \times \text{torr})$ (véase la parte I de esta serie).

3. Ecuación de equilibrio de la formación del anión carbonato

Con la ley de acción de masas también puede deducirse el equilibrio de la disociación de bicarbonato en carbonato:

$$[H^+] \times [CO_4^{=}] = K_{bicarb} \times [CO_3^{=}]$$

siendo $K_{bicarb} = 6 \times 10^{-11}$ la constante de equilibrio de disociación del bicarbonato.

4. Ecuación de equilibrio de la disociación de ácidos débiles

Por definición, un ácido débil (HA) se disocia sólo parcialmente en sus iones constituyentes, satisfaciendo la ecuación de equilibrio:

$$[H^+] \times [A^-] = K_A \times [HA]$$

siendo K_A la constante de equilibrio de disociación de dicho ácido. El valor más aceptado de K_A en el plasma humano es $K_A = 3 \times 10^{-4} \text{ mEq/L}$ (un orden de magnitud significativamente mayor que el resto de constantes, como corresponde a un ácido débil).

TABLA 1	Clasificación de las especies iónicas presentes en el plasma		
	Iones fuertes	Iones débiles	
		Ácidos débiles no volátiles	Ácidos débiles volátiles
	<ul style="list-style-type: none"> • Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cl⁻, SO₄²⁻, lactato⁻, cetoácidos, NEFA • Carga fija negativa de proteínas y fosfato* 	<ul style="list-style-type: none"> • Carga de ácido débil de proteínas y fosfato* • Ácido úrico • (H⁺ y OH⁻ en cantidades nanomolares [nM/L]) • Gelatinas de expansión de volemia 	<ul style="list-style-type: none"> • CO₂, CO₃H⁻ [ecuación HH] • (CO₃⁼ en cantidades micromolares [μM/L])
	*Las proteínas y el fosfato tienen una carga negativa dependiente de su acidez (se comportan como ácido débil), pero también una pequeña cantidad de carga negativa independiente de su acidez (se comportan como ión fuerte). NEFA: <i>non-esterified free acids</i> (ácidos grasos no esterificados).		

5. Ecuación de conservación de la masa

Según la ley de conservación de la masa, si HA y A⁻ no toman parte en ninguna otra reacción en la solución, la suma de [HA] y [A⁻] permanecerá constante:

$$[HA] + [A^-] = [A_{total}]$$

siendo *A_{total}* la masa total del ácido débil. Los principales ácidos débiles del plasma humano son la albúmina ([Alb]= 0,5 mM/L, asumiendo 4 g/dL de albuminemia y un peso molecular de la Alb de 69.000 daltons), los grupos fosfato disociables ([fosfato]= 1,29 mM/L asumiendo fosfatemia de 4 mg/dL) y el citrato ([citrato] <0,6 mM/L). Estrictamente hablando (porque lo que se conserva en esta ecuación es la masa, no la carga) se considera que el plasma humano tiene una [A_{total}] de alrededor de 15 mM/L. Pero para facilitar el resto de los cálculos, se suele expresar (en forma de carga negativa neta) en mEq/L.

6. Ecuación de electroneutralidad de todos los iones en agua

Las soluciones acuosas que contienen «iones fuertes» en disolución, los presentan en una forma completamente disociada, debido a que sus equilibrios de disociación tienen pK muy diferentes del pH local. Estos «iones fuertes» siempre están presentes a la concentración a la que se añadieron, y no participan en ninguna reacción que se produzca dentro de la solución. En el líquido extracelular de los mamíferos sanos, los iones fuertes más abundantes son Na⁺ y Cl⁻, pero también K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, SO₄²⁻, lactato y otros ácidos orgánicos están completamente disociados y se comportan como iones fuertes (tabla 1).

Se denomina SID a la suma de las cargas eléctricas aportadas por las concentraciones de todos los iones fuertes del líquido biológico. Es decir, a la suma de las concentraciones de todos los cationes fuertes menos la suma de las concentraciones de todos los aniones fuertes, expresando todas las concentraciones en mEq/L para tener sólo en cuenta las diferentes cargas iónicas:

$$SID = ([Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] + [\text{resto de cationes fuertes}]) - ([Cl^-] + [lactato^-] + [SO_4^{2-}] + [\text{resto de aniones fuertes}])$$

El principio de electroneutralidad exige que, en las disoluciones biológicas (soluciones acuosas que contienen CO₂, iones fuertes y ácidos débiles), la suma de todas las cargas (fuertes y débiles) sea cero. Así:

$$SID + [H^+] = [CO_3H^-] + [CO_3^{=}] + [A^-] + [OH^-]$$

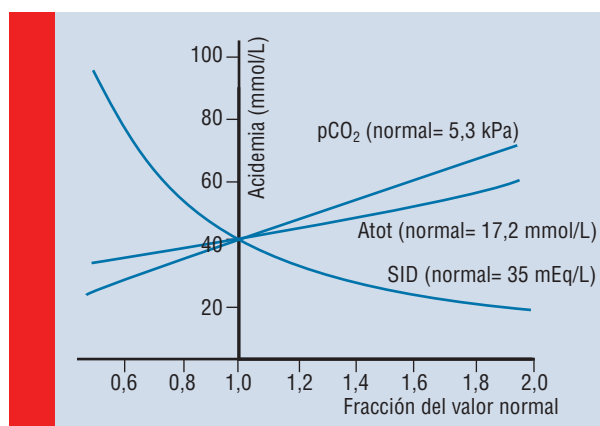


Figura 1. Efecto sobre la acidemia al variar los tres factores independientes

Observando con detenimiento esta ecuación, comprendemos que la SID representa el exceso neto de bases fuertes con respecto a los ácidos fuertes del plasma. La acidez mantiene una relación inversa con la SID: una disminución en la SID produce acidosis, y viceversa.

La ecuación de Stewart

Combinando algebraicamente las seis ecuaciones anteriores, Stewart dedujo el siguiente polinomio de cuarto grado:

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

siendo *a*= 1; *b*= SID + KA; KA= 10⁻⁴; *c*= {KA × (SID - [A_{total}]) - Kagua - (K × SCO₂ × pCO₂)}; Kagua= 10⁻¹⁴; K= 10⁻¹¹; SCO₂= 0,0308; *d*= - {KA × (Kagua + K × SCO₂ × pCO₂) - Kbicarb × K × SCO₂ × pCO₂}; Kbicarb= 10⁻¹¹, y *e*= - (KA × Kbicarb × K × SCO₂ × pCO₂).

En otras palabras, en las soluciones biológicas similares al plasma humano, para el modelo de Stewart las únicas variables independientes que determinan el pH son la SID, la [A_{total}] y la pCO₂ (figura 1). Cualquier cambio en el pH debe haber sido producido por un cambio en una o más de estas tres variables. Así, [HA], [A⁻], [CO₃H⁻], [CO₃⁼], [OH⁻] y también [H⁺] son variables dependientes: si alguna de las tres variables independientes cambia su valor, todas estas variables dependientes en ese compartimento corporal sufrirán como resultado un cambio. El hecho de que tanto

[CO₃H⁻] como [H⁺] sean variables de resultado es la principal diferencia entre el modelo tradicional y el moderno. Si el modelo de Stewart es correcto, no tiene sentido pensar en el bicarbonato como un fármaco a añadir para manipular el pH de un paciente, pues el bicarbonato no puede ser alterado individual o primariamente. A diferencia del modelo tradicional, el modelo moderno no sólo cuantifica el estado del equilibrio ácido-base, sino que indica además el mecanismo que está causando la alteración⁸⁻¹⁴. Por ejemplo, si cambia la SID se produce un desplazamiento en la disociación del agua que es el que cambia finalmente el pH.

Si ignoramos la contribución de los términos pequeños en la ecuación de electroneutralidad, podemos asumir que:

$$SID = [CO_3H^-] + [A^-]$$

siendo [A⁻] la concentración de ácido débil no carbónico, principalmente albúmina y fosfato inorgánico. Utilizando así la SID, podemos reducir la ecuación de Stewart a su «forma simplificada», desarrollada por Constable, que es la más utilizada en clínica:

$$\begin{aligned} pH &= pK + \log \frac{SID - [(KA \times [Atotal]) / (KA \times 10^{-pH})]}{SCO_2 \times pCO_2} \\ &= 6,1 + \log \frac{SID - [(KA \times [Atotal]) / (KA \times 10^{-pH})]}{0,03 \times pCO_2} \end{aligned}$$

Esta ecuación tiene una forma que nos es muy familiar, pero ahora: 1) incluye los iones fuertes SID y a los tampones no carbonatados [Atotal]; 2) ajusta mucho mejor los datos experimentales en situaciones fisiológicas límite, y 3) si se hace [Atotal]= 0 (y, por tanto, [A⁻]= 0 y SID= [CO₃H⁻]), se simplifica en la famosa ecuación HH.

La pCO₂

Esta variable independiente del modelo moderno es idéntica a la del modelo tradicional.

La [Atotal]

Aunque los tampones no carbonatados de la sangre son varias sustancias diferentes (albúmina, fosfato inorgánico, citrato...), el éxito del modelo de Stewart es que modeliza estas especies como constituyentes de una única sustancia ácida monomolecular «ideal» simbolizada por HA, cuya masa total es Atotal, su concentración compuesta total es [Atotal] y su carga negativa neta es [A⁻]. No se sabe con seguridad cuál es la [Atotal] del plasma humano, y las mediciones experimentales de su carga negativa neta varían entre 12 y 24 mEq/L, por lo que el valor más aceptado de [A⁻] para el plasma humano es [A⁻]= 20 mEq/L. En la práctica clínica¹⁵⁻²², la [A⁻] se calcula desde el pH y las concentraciones plasmáticas de albúmina (en g/dL) y fosfato (en mg/dL de fósforo inorgánico) con la fórmula de Figge, esto es:

$$[A^-] \text{ (mEq/L)} = [Alb^{x-}] + [Pi^{y-}] = [Alb \text{ (g/dL)}] \times (1,23 \times pH - 6,31) + [Pi \text{ (mg/dL)}] \times (0,097 \times pH - 0,13)$$

Para un pH= 7,4, esta ecuación da: [A⁻] mEq/L = 2,8 × [Alb (g/dL)] + 0,6 × [fósforo inorgánico (mg/dL)].

El valor de [Atotal] en unidades de masa puede estimarse desde la concentración plasmática de las proteínas totales o de la albúmina, con las fórmulas²³:

$$\begin{aligned} [Atotal \text{ (mM/L)}] &= (3,44 \pm 0,4) \times [Prot \text{ Tots (g/dL)}] \\ [Atotal \text{ (mM/L)}] &= (5,71 \pm 0,72) \times [Alb \text{ (g/dL)}] \end{aligned}$$

La SID: SID aparente y SID efectiva

Si simplificamos la definición de SID a los iones fuertes que tienen mayor importancia en los líquidos biológicos humanos, tenemos la denominada «SID aparente» (SIDap) (porque puede medirse fácilmente en cualquier laboratorio):

$$SIDap = [Na^+] + [K^+] + [Mg^{2+}] + [Ca^{2+}] - [Cl^-] - [lactato^-]$$

todo expresado en mEq/L (mM/L)

En esta fórmula deberían incluirse todo el resto de ácidos fuertes orgánicos (p. ej., cetoácidos), especialmente si la medición se hace en los extremos del pH fisiológico. Cuantos más constituyentes de la SID podamos medir, más exacto será nuestro cálculo (más cercano al valor real). Sin embargo, en la mayoría de laboratorios de urgencia o de unidades de cuidados intensivos (UCI), sólo pueden medirse los iones inorgánicos que hemos incluido en esta fórmula y el lactato. La adición de los cationes divalentes y del lactato prácticamente se cancelan mutuamente en los individuos sanos, por lo que su medición no altera el valor de la SID en esta población. Sin embargo, estos iones fuertes, sobre todo el lactato, pueden estar significativamente alterados en los sujetos enfermos, por lo que deben incluirse en el cálculo.

Por otra parte, como hemos visto anteriormente, la ley de electroneutralidad obliga a que:

$$SID + [H^+] - [OH^-] - [CO_3H^-] - [CO_3^{=}] - [A^-] = 0;$$

es decir, SID + [H⁺] = [A⁻] + [OH⁻] + [CO₃H⁻] + [CO₃⁼]

Desde el punto de vista de la carga aniónica total del plasma, los principales ácidos débiles del plasma (A⁻) son la albúmina (Alb) y el fosfato inorgánico (Pi); las globulinas tienen un papel desdeñable. Por otra parte, si observamos los órdenes de magnitud de las concentraciones de la fórmula de la SID, nos daremos cuenta de que, así como SID y [CO₃H⁻] suelen medirse en mEq/L, [H⁺] y [OH⁻] se miden en nanoEq/L y [CO₃⁼] en µEq/L. Así que en el plasma podemos aproximar la ecuación anterior con:

$$SID \approx [CO_3H^-] + [A^-] = [CO_3H^-] + [Alb^{x-}] + [Pi^{y-}]$$

donde los dos últimos términos se refieren a la contribución aniónica en forma de carga neta (en mEq/L) de la albúmina y del fosfato. Ésta es una medición de la SID plasmática distinta e independiente de la SIDap, que no hace referencia a ninguna asunción sobre qué iones fuertes forman parte de la SID. A esta versión de la SID plasmática se la denomina «SID efectiva» (SIDef). Su valor normal^{21,24,25} es 40 ± 2 mEq/L. Esta SIDef es la que se ha utilizado antes para obtener la ecuación simplificada de Stewart:

$$SIDef = [CO_3H^-] + [A^-]$$

Como hemos indicado antes, Figge y Fencl han desarrollado²⁶ una ecuación^{27,28} que permite calcular²⁹ la SIDef desde el valor del pH,

TABLA 2

Factores que afectan al anión gap y al saldo neto de iones no medidos (NUI o SIG)

Factor	Anión gap	NUI (SIG)
Lactato (L-lactato)	Aumentado	Sin efecto
Aumento [Cl ⁻] (hipercloremia)	Sin efecto	Sin efecto
Otros aniones/ácidos fuertes no medidos (sulfatos, cetoácidos, salicilatos, metanol, ácido fórmico, D-lactato, piroglutamato, oxalato, glicolato, NEFA...)	Aumentado	Disminuido (NUI <0)
Aniones/ácidos débiles no medidos (gelatinas, banda oligoclonal IgA del mieloma...)	Aumentado	Disminuido (NUI <0)
Cationes fuertes no medidos (litio, NH ₄ ⁺)	Disminuido	Aumentado (NUI >0)
Cationes débiles no medidos (THAM ⁺ , banda oligoclonal IgG del mieloma...)	Disminuido	Aumentado (NUI >0)
Aumento de fosfato (fósforo inorgánico)	Aumentado	Sin efecto
Disminución de fosfato (fósforo inorgánico)	Disminuido	Sin efecto
Aumento de pH (disminución de pCO ₂)	Aumentado	Sin efecto
Disminución de pH (aumento de pCO ₂)	Disminuido	Sin efecto
Aumento de [Ca ²⁺] y [Mg ²⁺]	Disminuido	Sin efecto
Disminución de [Ca ²⁺] y [Mg ²⁺]	Aumentado	Sin efecto
Aumento de [albúmina]	Aumentado	Sin efecto
Disminución de [albúmina]	Disminuido	Sin efecto
Valor normal	7-17 mEq/L Sustraer 4, si no se usa la [K ⁺]	0 (<5 mEq/L)

NUI: *net unmeasured ions* (saldo neto de iones no medidos); SIG: *strong ion difference gap* (hiato de diferencia de iones fuertes).

la pCO₂ y las concentraciones plasmáticas totales de albúmina (en g/L; normalmente se mide en g/dL) y fosfato (en mM/L; para obtenerlo desde la medición habitual en mg/dL de fósforo inorgánico, hay que multiplicar el valor medido por 10/30,97):

$$\text{SIDef (mEq/L)} = (0,0301 \times \text{pCO}_2 \times 10^{(\text{pH}-6,12)}) + \\ + [\text{Alb (g/L)}] \times (0,123 \times \text{pH} - 0,631) + [\text{fosfato (mM/L)}] \times (0,309 \\ \times \text{pH} - 0,469)$$

A la suma del bicarbonato y del resto de tampones ácidos débiles no volátiles, Figge y Fencl la llamaron SID efectiva, pero Singer y Hastings³⁰ la habían llamado «tampón base» en 1948.

El SIG («strong ion difference gap») o NUI («net unmeasured ions»): el saldo neto de iones no medidos

En 1990 Jones y, de manera independiente, Figge et al., en 1992, propusieron una nueva herramienta clínica basada en el modelo de Stewart. El concepto puede entenderse mejor si recordamos que existen dos maneras independientes de estimar la SID: la SIDap y la SIDef. La SIDap es una suma de las concentraciones individuales de aniones y cationes fuertes. Sin embargo, la SIDef puede entenderse como la contrapartida inversa a la SID en forma de iones débiles, porque se calcula la concentración plasmática total de aniones débiles [A⁻] + [CO₃H⁻] (siendo [A⁻] el componente ionizado de la albúmina y el fosfato). Así que, por el principio de electroneutralidad, la carga negativa de la SIDef debería contrarrestar completamente la carga neta positiva de los iones fuertes. Kellum et al. denominaron SIG (*strong ion difference gap*, hiato de diferencia de iones fuertes) a la diferencia cuantitativa entre SIDap y SIDef, un nombre poco afortunado porque los iones que pueden crear el gap pueden ser fuertes o débiles:

$$\text{SIG} = \text{SIDap} - \text{SIDef}$$

El SIG es una estimación de la presencia de iones no medidos similar al tradicional anión gap, y de ahí que Kellum et al. eligieran este nombre. De hecho, si repasamos la fórmula tradicional del anión gap = [Na⁺] + [K⁺] - [Cl⁻] - [CO₃H⁻], podemos concluir que:

$$\text{SIG} \approx \text{anión gap} - [\text{A}^-]$$

siendo, como hemos visto anteriormente, [A⁻] = 2,8 × [Alb (g/dL)] + 0,6 [fósforo inorgánico (mg/dL)] a un pH = 7,4.

Pero a diferencia del anión gap, el valor normal del SIG es cero^{25,31} (SIG = ± 3 mEq/L), porque en el plasma de los individuos sanos existen muy pocos iones fuertes que no sean Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cl⁻ y lactato⁻ (algunos sujetos sanos en situación de ejercicio vigoroso tienen niveles altos [>5 mM/L] de lactato)³² y, por tanto, que no entren en la fórmula de cálculo de la SIDap. Los aniones que pueden alterar el SIG son los que producen acidosis metabólica con anión gap elevado (normoclorémica) en el modelo tradicional: cetoácidos, sulfatos y ácidos exógenos (ácido fórmico, metanol, salicilatos...). Si el SIG es aproximadamente cero y el lactato normal, la acidosis será hiperclorémica. En los pacientes de la UCI, muy frecuentemente sépticos, hipoalbuminémicos y con pH normal o alcalótico, la presencia en plasma de otros aniones fuertes «no identificados» (como ocurre en las enfermedades hereditarias del metabolismo) puede ser detectada sólo mediante el cálculo del SIG. Este comportamiento tan específico hace del SIG una de las herramientas más potentes para la aplicación del modelo de Stewart a la práctica clínica (tabla 2).

Desafortunadamente, cuando en algunas situaciones clínicas aparecen en el plasma aniones no medidos, algunos autores ex-

presan el SIG como un número positivo (es decir, se comportaría como el anión gap), mientras que otros lo expresan como una cantidad negativa³³ (es decir, se comportaría como el EB). Como no existe aún acuerdo en la literatura para la utilización diaria del modelo de Stewart «a pie de cama», nos parece razonable seguir la recomendación de Lloyd^{34,35}, quien prefiere denominar al SIG como NUI (*net unmeasured ions*), o «saldo neto de iones no medidos»:

$$\text{SIG} = \text{NUI} = [\text{cationes no medidos}] - [\text{aniones no medidos}]$$

La ventaja de utilizar este concepto es que remeda el de SID (SID = cationes fuertes medidos – aniones fuertes medidos), pero además refleja el hecho de que los iones no medidos no son necesariamente iones fuertes. Así, el uso de gelatinas como expansores plasmáticos, tan frecuente en los enfermos de la UCI, produce una alteración en el SIG, y las gelatinas son aniones débiles³⁶. Un NUI negativo significa que la cantidad de aniones no medidos supera la de cationes no medidos. Como el SIG, el valor del NUI en individuos sanos normales es cero. ■

Bibliografía

- Constable PD. A simplified strong ion model for acid-base equilibria. Application to horse plasma. *J Appl Physiol.* 1997; 83: 297-311. Disponible en: <http://jap.physiology.org/content/83/1/297.full.pdf+html>
- Corey HE. Stewart and beyond: new models of acid-base balance. *Kidney Int.* 2003; 64: 777-787.
- Sirker AA, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Acid-base physiology: the “traditional” and the “modern” approaches. *Anaesthesia.* 2002; 57: 348-356.
- Roos A, Boron WF. The buffer value of weak acids and base: origin of the concept and first mathematical derivation and application to physico-chemical systems. The work of Koppel and Spiro (1914). *Respir Physiol.* 1980; 40: 1-32 [traducción de: Koppel M, Spiro K. Überdieirkung von moderatoren (puffern) bei der verschiebung des saurebasengleichgewichtes in biologischenflüssigkeiten. *Biochemische Zeitschrift.* 1914; 65: 409-439].
- Kellum JA, Elbers PWG. Stewart's textbook of acid-base, 2.^a ed. Amsterdam: Ed: Lulu.com para Acidbase.org, 2009.
- Stewart PA. How to understand acid-base. A quantitative primer for biology and medicine. Nueva York: Elsevier, 1981.
- Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol.* 1983; 61: 1.444-1.461.
- Jones NL. A quantitative physicochemical approach to acid-base physiology. *Clin Biochem.* 1990; 23: 189-195.
- Morfe J. Stewart's strong ion difference approach to acid-base analysis. *Respir Care.* 1999; 44: 45-52.
- Kowalchuk JM, Scheuermann BW. Acid-base regulation: a comparison of quantitative methods. *Can J Physiol Pharmacol.* 1994; 72: 818-826.
- Kellum JA. Metabolic acidosis in the critically ill: lessons from physical chemistry. *Kidney Int.* 1998; 66: 81S-86S.
- Kellum JA. Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care.* 2000; 4(1): 6-14.
- 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: 2.246-2.251. Disponible en: <http://ajrccm.atsjournals.org/content/162/6/2246.full.pdf+html>
- Fencel V, Leith DE. Stewart's quantitative acid-base chemistry: applications in biology and medicine. *Respir Physiol.* 1993; 91: 1-16.
- Constable PD. Clinical assesment of acid-base status. Strong ion difference theory. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 1999; 15: 447-471.
- Constable PD. Total weak acid concentration and effective dissociation constant of nonvolatile buffers in human plasma. *J Appl Physiol.* 2001; 91: 1.364-1.371. Disponible en: <http://jap.physiology.org/content/91/3/1364.full.pdf+html>
- Constable PD. Calculation of variables describing plasma nonvolatile weak acids for use in the strong ion approach to acid-base in cattle. *Am J Vet Res.* 2002; 63: 482-490.
- Jurado RL, Del Río C, Nassar G, Navarrete J, Pimentel JL. Low anion gap. *South Med J.* 1998; 91: 624-629.
- Rossing TH, Maffeo N, Fencel V. Acid-base effects of altering plasma protein concentration in human blood in vitro. *J Appl Physiol.* 1986; 61: 2.260-2.265.
- McAuliffe JJ, Lind LJ, Leith DE, Fencel V. Hypoproteinemic alkalosis. *Am J Med.* 1986; 81(1): 86-90.
- Wilkes P. Hypoproteinemia, strong ion difference and acid-base status in critically ill patients. *J Appl Physiol.* 1998; 84: 1.740-1.748. Disponible en: <http://jap.physiology.org/content/84/5/1740.full.pdf+html>
- Watson PD. Modeling the effects of proteins on pH in plasma. *J Appl Physiol.* 1999; 86: 1.421-1.427. Disponible en: <http://jap.physiology.org/content/86/4/1421.full.pdf+html>
- Staempfli HR, Constable PD. Experimental determination of net protein charge and Atot and Ka of non-volatile buffers in human plasma. *J Appl Physiol.* 2003; 95: 620-630. Disponible en: <http://jap.physiology.org/content/95/2/620.full.pdf+html>
- Skellert S, Mayer A, Duward A, Tibby SM, Murdoch IA. Chasing the base deficit: hyperchloraemic acidosis following saline resuscitation. *Arch Dis Child.* 2000; 83: 514-516. Disponible en: <http://adc.bmj.com/content/83/6/514.full.pdf+html>
- Kellum JA, Kramer DJ, Pinsky MR. Strong ion gap: a methodology for exploring unexplained anions. *J Crit Care.* 1995; 10: 51-55.
- Figge J. An educational web site about modern human acid-base physiology: quantitative physicochemical model. Disponible en: www.figgefencel.org
- Figge J, Rossing TH, Fencel V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med.* 1991; 117: 453-467.
- Figge J, Mydosh T, Fencel V. Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. *J Lab Clin Med.* 1992; 120: 713-719.
- Morgan TJ. Acid-base disorders. En: Albert RK, Slutsky A, Rinieri M, et al., eds. *Clinical Critical Care Medicine.* Filadelfia: Elsevier-Mosby, 2006; 445.
- Singer RB, Hastings AB. An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood. *Medicine (Baltimore).* 1948; 27: 223-242.
- Kellum JA. Metabolic acidosis in the critically ill: lessons from physical chemistry. *Kidney Int.* 1998; 66: 81S-86S.
- Lindinger MI, Heigenhauser GJF, McKelvie RS, et al. Blood ion regulation during maximal exercise and recovery in humans. *Am J Physiol.* 1992; 262: 126R.
- Constable PD. Iatrogenic hyperchloraemic acidosis due to large volume fluid administration. *Int J Intens Care.* 2005; 12: 111-122.
- Lloyd P, Freebairn R. Using quantitative acid-base analysis in the ICU. *Crit Care Res.* 2006; 8: 19-30.
- Lloyd P. Strong ion calculator: a practical bedside application of modern quantitative acid-base physiology. *Crit Care Res.* 2004; 6: 285-294.
- Kellum JA. Clinical review: reunification of acid-base physiology. *Crit Care.* 2005; 9(5): 500-507. Disponible en: <http://ccforum.com/inpress/cc3789>