

# Gap anionico: un ponte tra i due equilibri

F. Sgambato, S. Prozzo  
*Dipartimento di Medicina, Unità Operativa  
Complessa di Medicina Interna, Ospedale  
"Sacro Cuore di Gesù" Fatebenefratelli,  
Benevento*  
**GIMI 2003;2(1):20-27**

## INTRODUZIONE

Il "gap (o divario) anionico" ("anion gap" nella letteratura anglosassone) è un banale parametro laboratoristico ricavabile dalla misurazione degli elettroliti sierici (quasi sempre già presenti in cartella) e rappresenta un indice importante della condizione sia dell'equilibrio idroelettrolitico (EIE) che di quello acido-base (EAB). Esso è utilizzabile come un indizio per la presenza di molte malattie, anche potenzialmente fatali, che, diversamente, potrebbero passare misconosciute.

Praticamente, con lo studio e l'acquisizione del semplice concetto di "anion gap" si possono cogliere alcuni "fondamentali" della Medicina Interna e, in particolare, si possono capire, una volta per tutte, i rapporti intercorrenti tra l'equilibrio acido-base, quello idroelettrolitico e quello osmolare. Basterebbe solo questo fine autodidattico a giustificare un maggiore impegno nell'approfondimento di questo argomento, al di là anche dei suoi reali risvolti pratici (grandi o piccoli che siano) nella gestione di molte patologie nei pazienti critici.

Per la corrispondenza:  
Francesco Sgambato  
E-mail [sgambato@lycos.it](mailto:sgambato@lycos.it)  
[sergioprozzo@inwind.it](mailto:sergioprozzo@inwind.it)

## PREMESSA METODOLOGICA

Il razionale del gap anionico si basa essenzialmente sul principio di elettroneutralità secondo cui, nel nostro organismo, in ogni istante deve essere presente una situazione di elettroneutralità, ossia la somma dei cationi (sostanze a carica positiva) deve essere uguale alla somma degli anioni (sostanze a carica negativa), anche se la concentrazione di qualche singolo componente può modificarsi temporaneamente.

Spesso si fa confusione sul concetto di "elettroneutralità", che non deve essere frainteso con quello di "neutralità" utilizzato dal punto di vista acido-base; nell'EAB, infatti, per neutralità s'intende la presenza di un pH = 7, cioè né acido né basico, bensì neutro (diverso, poi, dal pH normale o fisiologico, che è pari a 7,4, cioè tendenzialmente basico [o alcalino]). Con il termine elettroneutralità s'intende, invece, che le cariche negative (anioni = alfa privativa, senza ioni) devono essere controbilanciate da un pari numero di cariche positive (cationi), in modo da annullarsi scambievolmente dal punto di vista ionico.

La composizione ionica normale è diversa tra liquido intracellulare (LIC) e liquido extracellulare (LEC) ed esistono ulteriori differenze, nel contesto dello stesso LEC, tra plasma e liquido interstiziale.

Nella presente relazione faremo riferimento alla situazione del plasma o del siero, perché, nel curare i nostri pazienti, dobbiamo basarci per forza solo su quegli elementi facilmente otte-

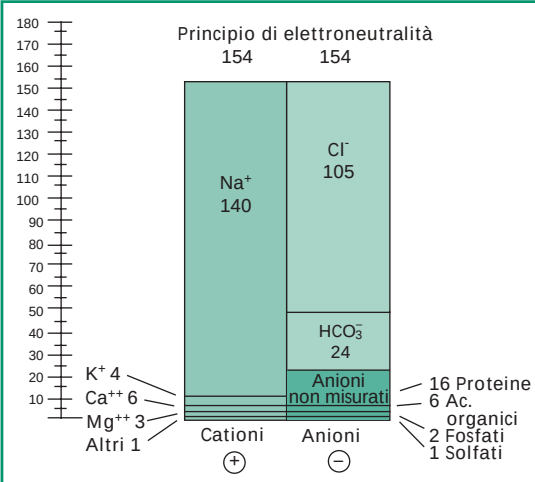


Figura 1. Ionogramma di Gamble.

nibili e misurabili. La normale composizione del liquido extracellulare plasmatico viene chiaramente espressa nella Fig. 1 e nella Tab. 1.

Nel calcolo degli anioni (Fig. 1, colonna di destra) bisogna misurare e tenere conto non solo degli elettroliti a carica negativa (cloro, bicarbonati, fosfati, solfati), ma anche delle cariche negative delle proteine circolanti e degli acidi organici (anioni). Sotto la voce “acidi organici” sono compresi: l’acido urico, l’acido lattico, l’acido citrico e i chetoacidi. Nel calcolo dei cationi (Fig. 1, colonna di sinistra) sono compresi il Na<sup>+</sup> (in quantità preponderante), il K<sup>+</sup>, il Ca<sup>++</sup> e il Mg<sup>++</sup>, e sotto la voce “altri” si intendono: il litio<sup>+</sup>, gli H<sup>+</sup> e le paraproteine a carica positiva. (Goldberger sostiene che, per memorizzare che i cationi hanno una carica positiva, si può sfruttare il fatto che sia

presente una “T” nel loro nome, e la T può essere paragonabile al simbolo “+”).

Queste cariche, positive e negative, vengono misurate in termini di milliequivalenti presenti in ogni litro di soluzione (mEq/l). Per poter confrontare i contributi dei singoli ioni alla somma delle cariche (positive o negative), è ovviamente indispensabile che venga utilizzata la stessa unità di misura (appunto mEq/l) per tutti gli elettroliti. Se, in qualche caso, il dosaggio viene espresso in mg/100 ml, è necessario procedere alla conversione in mEq/l (in base alle note tabelle esistenti in tutti i libri di chimica e di fisiologia). Dalla Tab. 1 si evince chiaramente che la somma dei cationi (Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup> + Ca<sup>++</sup> + Mg<sup>++</sup> + altri) corrisponde a 154 mEq/l e che la somma degli anioni (cloro + bicarbonati + proteine + fosfati + solfati + acidi organici) raggiunge lo stesso valore totale di 154 mEq/l (questo è il motivo per cui la soluzione fisiologica contiene 9 g di cloruro di sodio per ogni litro, in modo da avere 154 mEq di Na<sup>+</sup> e 154 mEq di Cl<sup>-</sup> per ogni litro).

Normalmente tutti i cationi elencati potrebbero essere misurati; tuttavia, nella pratica clinica vengono dosati di routine solo il Na<sup>+</sup> e il K<sup>+</sup>, i quali esprimono il 94% di tutti i cationi presenti nel liquido extracellulare. Gli anioni, invece, vengono comunemente trascurati in toto. Nel nostro stesso reparto è uno sforzo continuo convincere definitivamente tutti gli infermieri, in particolare quelli più anziani, che, quando richiediamo “gli elettroliti”, intendiamo dire almeno: sodio, potassio e cloro. Immane, se non abbiamo l’attenzione di indicarlo specificamente (“mi raccomando, con gli elettroliti, anche il cloro”!), si corre il rischio che il cloro venga omissso nella richiesta. Per qualche motivo inconscio esso deve essere antipatico a tutti, per cui si tende ad attuare la rimozione involontaria o volontaria. Eppure, come vedremo, è molto importante, non fosse altro perché rappresenta l’elettrolita quantitativamente più significativo tra gli anioni e, insieme ai bicarbonati, esprime l’84% di tutti gli anioni presenti nel LEC (per tale motivo il cloro deve rientrare nella routine diagnostica e, se vengono frapposte questioni di costi, si può tranquillamente eliminare l’azotemia).

Il bicarbonato, poi, comunemente non viene misurato, tranne quando si effettua un’emogas-

TABELLA 1  
Valori numerici dello ionogramma

| Cationi<br>mEq/l               |     |                                                                               |
|--------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------|
| Na <sup>+</sup>                | 140 |                                                                               |
| K <sup>+</sup>                 | 4   |                                                                               |
| Ca <sup>++</sup>               | 6   |                                                                               |
| Mg <sup>++</sup>               | 3   |                                                                               |
| Altri <sup>+</sup>             | 1   | H <sup>+</sup><br>Litio <sup>+</sup><br>Paraproteine <sup>+</sup>             |
| 154                            |     |                                                                               |
| Anioni<br>mEq/l                |     |                                                                               |
| Cl <sup>-</sup>                | 105 |                                                                               |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>  | 24  |                                                                               |
| Proteine <sup>-</sup>          | 16  |                                                                               |
| Ac. organici <sup>-</sup>      | 6   | Ac. urico <sup>-</sup><br>Ac. lattico <sup>-</sup><br>Chetoacidi <sup>-</sup> |
| HPO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> | 2   |                                                                               |
| SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>  | 1   |                                                                               |
| 154                            |     |                                                                               |

analisi. È bene ricordare, però, che anche durante l'esame emogasanalitico esso non viene misurato, bensì viene solo "calcolato" in base all'equazione di Henderson (viene cioè ricavato attraverso un calcolo matematico effettuato automaticamente dagli apparecchi in dotazione). Infatti, normalmente, l'emogasanalisi dosa solamente la concentrazione degli idrogenioni (da cui si ricava il pH), oltre alla pressione dell'anidride carbonica ( $p\text{CO}_2$ ) e dell'ossigeno ( $p\text{O}_2$ ).

Dall'equazione di Henderson, che esprime l'equilibrio acido-base:

$$[\text{H}^+] = K \frac{p\text{CO}_2}{\text{HCO}_3^-}$$

conoscendo almeno due dei tre attori in scena (ioni idrogeno, ioni bicarbonato e pressione della  $\text{CO}_2$ ), è semplicissimo ricavare il terzo, per cui, avendo a disposizione le misure della  $[\text{H}^+]$  e della  $p\text{CO}_2$ , diventa un gioco elementare calcolare i bicarbonati (cosa che il computer dell'emogasanalizzatore fa contestualmente al dosaggio della  $[\text{H}^+]$  e della  $p\text{CO}_2$ ).

Da tempo si sta tentando di ottenere il dosaggio "affidabile" dei bicarbonati con metodo diretto su sangue venoso. Gli Autori americani parlano di dosaggio della cosiddetta  $\text{CO}_2$  totale (che può essere intesa, praticamente, quale equivalente del dosaggio dei bicarbonati). Per ulteriori chiarimenti è utile ricordare che la  $\text{CO}_2$  prodotta dal metabolismo cellulare, prima della sua eliminazione, si trova nel sangue sotto tre forme:

- libera e disciolta in acqua, sotto forma di acido carbonico ( $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3$ ) = 5%;
- legata all'emoglobina nelle emazie, sotto forma di carbossiemoglobina ( $\text{CO}_2\text{Hb}$ ) = 20%;
- veicolata sotto forma di bicarbonati ( $\text{HCO}_3^-$ ) = 75%.

La  $\text{CO}_2$  totale include non solo quella "contenuta" nei bicarbonati, ma anche quella dell'acido carbonico e quella disciolta, ma le ultime due componenti rappresentano solo una minima frazione della  $\text{CO}_2$  totale, per cui, per gli scopi clinici, quest'ultima può essere considerata paragonabile o equivalente al solo bicarbonato sierico.

Gli altri anioni (i fosfati, i solfati, gli acidi organici e le proteine) non vengono comunemente

dosati e, nella pratica clinica corrente, non è necessario dosarli tutti, oltre al fatto che sarebbe indaginoso e costoso farlo sempre. In definitiva, quindi, lo studio della configurazione ionica del plasma viene in genere limitata, di routine, al sodio e al potassio (come cationi) e al cloro e al bicarbonato (come anioni).

Per il principio di elettroneutralità:

$$\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{CNM} = \text{Cl}^- + \text{HCO}_3^- + \text{ANM}$$

dove *CNM* e *ANM* sono rispettivamente i cationi e gli anioni non misurabili.

Da questa formula si può ricavare che:

$$\begin{array}{cc} (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = (\text{ANM} - \text{CNM}) \\ 94\% \qquad \qquad \qquad 84\% \end{array}$$

Si intuisce, quindi, volendo semplificare, che se la somma di tutti i cationi misurati ( $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ ) è sempre superiore alla somma degli anioni misurati, la loro differenza esprimerà una quota importante degli altri anioni presenti ma non misurati (si veda la Fig. 1).

Questa differenza (o disavanzo) viene detta gap o divario anionico e in termini numerici la formula matematica è la seguente:

$$\begin{array}{l} (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) \\ (140 + 4) - (105 + 24) = 15 \pm 3 \end{array}$$

Questo valore ( $15 \pm 3$ ) esprime una quota importante di quegli anioni che comunemente non vengono misurati (ovviamente, non è che tale quota non sia "misurabile", ma lo è grazie a metodiche complesse, costose e non alla stregua di tutti i laboratori). Raccomandazione importante è quella di tener conto di un'eventuale ipoalbuminemia (per ogni grammo di diminuzione dell'albumina/100 ml bisogna aumentare il gap anionico riscontrato di un valore pari a 2,5): l'ipoalbuminemia, infatti, "libera spazio" nella colonna degli anioni e fa aumentare i bicarbonati o il cloro con conseguente diminuzione del gap anionico. Questo fatto può mascherare un'eventuale concomitante acidosi causata da un aumento degli anioni non misurati.

TABELLA 2  
**Cause di acidosi metabolica con gap anionico normale**

- Perdita gastrointestinale di  $\text{HCO}_3^-$   
Diarrea  
Fistola pancreatica  
Uretero-sigmoidostomia
- Perdita renale di  $\text{HCO}_3^-$   
Acidosi tubulare renale di tipo 2 (prossimale)
- Disfunzione renale  
Insufficienza renale (raramente)  
Ipoaldosteronismo  
Acidosi tubulare renale di tipo 1 (distale)  
Idronefrosi
- Ingestione o terapie con  
Cloruro di ammonio  
Cloruro di calcio  
Sostanze ipercaloriche  
Arginina cloridrato  
Lisina cloridrato  
Acetazolamide  
Colestiramina
- Alcuni casi di chetoacidosi, in particolare in trattamento con insulina
- Rapida idratazione endovenosa
- Post-ipocapnia

APPLICAZIONI PRATICHE

Dopo la teoria, inevitabilmente ancora fumosa, veniamo a qualche esempio pratico per mostrare l'utilità dello studio del "gap anionico" nella pratica clinica corrente.

La concentrazione elettrolitica dei fluidi organici è sempre la risultante di un bilancio fra le entrate e le uscite dei liquidi e dei soluti e, in ogni caso, introiti e perdite non devono alterare la stretta elettroneutralità per la quale l'organismo è progettato (o programmato) affinché questa stessa venga sempre mantenuta. Per esempio, se nella colonna di sinistra dei cationi viene meno una quota di calcio, il suo posto deve essere rimpiazzato da un altro catione, che risulterà aumentato (es. il  $\text{Na}^+$  o il  $\text{K}^+$ ).

L'applicazione di questo stesso ragionamento alla colonna di destra ci permette di capire facil-

mente uno dei principi fondamentali degli equilibri idroelettrolitico e acido-base, e come essi siano strettamente interconnessi. Per esempio, se diminuiscono i bicarbonati, devono per forza aumentare gli altri anioni nel rispetto dell'elettroneutralità e, in genere, se il gap anionico è normale, vuol dire che è aumentato il cloro. Per tale motivo, cloro e bicarbonati sono strettamente interconnessi e la loro somma rimane costante, per cui, in questi casi, non si altera il gap anionico. Se invece il cloro e/o i bicarbonati sono diminuiti, il gap anionico aumenterà, e questo ci fa capire che esiste un patologico aumento di uno (o anche più di uno) degli anioni non misurati.

Ne derivano, di conseguenza, alcune regole mnemoniche e pratiche per orientarsi nel labirinto degli equilibri e delle loro patologie.

ESEMPI CON GAP ANIONICO NORMALE

Se in un paziente con acidosi metabolica il gap anionico si mantiene normale, esso può essere di aiuto per la diagnosi differenziale e indirizzare il curante solo verso quelle forme di acidosi incluse nella Tab. 2. Successivamente, con l'ausilio della potassiemia, si possono distinguere due diversi tipi di acidosi nell'ambito delle acidosi metaboliche con gap anionico normale (quelle con ipopotassiemia e quelle con iperpotassiemia) (Tabb. 2 e 3).

Un esempio di questo tipo di acidosi è dato dall'acidosi che si sviluppa in caso di diarrea acuta, condizione in cui si può avere un'eccessiva perdita di bicarbonati attraverso l'intestino. Il cloro aumenterà di conseguenza, perché è l'anione

TABELLA 3  
**Acidosi metabolica con gap anionico normale**

- |                                            |                         |
|--------------------------------------------|-------------------------|
| • Diarrea                                  | $\text{K}^+ \downarrow$ |
| • Acidosi tubulare renale                  |                         |
| • Uretero-sigmoidostomia                   |                         |
| • Acetazolamide                            |                         |
| • $\text{NH}_4\text{Cl}$ . $\text{CaCl}_2$ | $\text{K}^+ \uparrow$   |
| • Insufficienza surrenalica                |                         |
| • Nefrite interstiziale                    |                         |
| • Ipoaldosteronismo                        |                         |

che viene normalmente scambiato con l'anione bicarbonato con un rapporto 1:1. Per rispettare l'elettro-neutralità, la loro somma non deve variare e il gap anionico si manterrà normale, perché all'ipobicarbonatemia corrisponderà un'ipercloremia. L'equilibrio acido-base, però, verrà modificato per la carenza dei bicarbonati, per cui si avrà un'acidosi metabolica con ipercloremia e il gap anionico apparirà normale.

Infatti, tenendo presente la formula di Henderson che regola l'EAB:

$$[H^+] = K \frac{pCO_2}{[HCO_3^-]}$$

si può facilmente intuire che la riduzione dei bicarbonati al denominatore farà sì che aumentino gli idrogenioni  $[H^+]$  e quindi si generi un'acidosi.

Questa perdita netta di bicarbonati non può essere rimpiazzata dall'organismo in tempi rapidi, perché in questo caso il recupero naturale dei bicarbonati può avvenire solamente per generazione dei "nuovi" bicarbonati renali. Dal momento che questo meccanismo renale è lento e richiede molte ore e/o anche giorni per divenire ottimale, è indispensabile che, se la bicarbonatemia è inferiore a 15 mEq/l, si provveda, frattanto, a rimpiazzarne la carenza con alcalinizzanti esogeni (bicarbonati di sodio). Tutto ciò fa "guadagnare tempo" nell'attesa sia del compenso naturale renale, sia dell'efficacia della terapia causale e sintomatica instaurata e volta a eliminare anche l'eziologia scatenante.

Tuttavia, somministrando bicarbonato di sodio vengono infuse parti bilanciate di cationi ( $Na^+$ ) e anioni ( $HCO_3^-$ ) per cui, se da un lato è vero che l'elettro-neutralità non viene compromessa, dall'altro va sempre ricordato che il  $Na^+$  possiede una grande responsabilità nell'equilibrio osmotico. Nel calcolo dell'osmolarità, infatti, si può facilmente evincere dalla formula regolatrice:

$$P_{osm} = 2[Na^+] + \frac{[Glucosio]}{18} + \frac{[N \text{ ureico}]}{2,8}$$

che il  $Na^+$  rappresenta oltre il 95% della pressione osmotica, essendo quindi molto importante nel mantenimento dell'osmolarità e della vole-

mia. Di conseguenza, un suo aumento può far aumentare la volemia, con tutte le ripercussioni sul circolo o sull'apparato cardiocircolatorio di cui bisogna sempre tener ben conto.

Un altro esempio clinico molto comune e calzante, nel senso inverso, è dato dal disturbo acido-base che si presenta in un paziente che, a causa di vomito persistente, perde elevate quantità di acido cloridrico ( $H^+$  e  $Cl^-$ ). Per lo stesso meccanismo precedente, ma all'inverso, la perdita di cloro verrà rimpiazzata da una corrispondente quantità di ioni bicarbonato (con un rapporto 1:1), senza alterare il gap anionico. La perdita degli idrogenioni e l'aumento dei bicarbonati faranno emergere un'alcalosi metabolica con ipocloremia e il gap anionico continuerà ad essere normale. In questi casi la terapia prevede la somministrazione di cloruro di sodio (soluzione fisiologica), che ha la duplice funzione di reintegrare le perdite di cloro e, contemporaneamente, di correggere il deficit di volume. Anche in questo caso, somministrando soluzione fisiologica vengono infuse parti bilanciate di cationi ( $Na^+$ ) e anioni ( $Cl^-$ ) senza alterare l'elettro-neutralità sierica. Non a caso nella soluzione fisiologica sono presenti 154 mEq di  $Na^+$  e 154 mEq di  $Cl^-$  per ogni litro, praticamente lo stesso numero di cationi e anioni che si trovano in un litro di LEC.

ESEMPI CON GAP ANIONICO  
ELEVATO

In questi casi viene esaltata ancor di più l'importanza del gap anionico ai fini diagnostici.

Fatta eccezione per pochissime eventualità di raro riscontro, un aumento del gap anionico è di norma sinonimo di un accumulo di acidi nel sangue. Se si riscontra, per esempio, un gap anionico di 25 al posto del normale 15 vuol dire, nella maggior parte dei casi, che il cloro e/o i bicarbonati sono diminuiti a causa di un aumento degli anioni non misurati. Questi anioni sono tutti capaci di determinare acidosi metabolica con due distinti meccanismi correlati tra loro:

- perché possiedono intrinsecamente caratteristiche di acidità;
- perché, in quanto anioni, sottraggono spazio ai bicarbonati, la cui diminuzione è causa di acidosi.

TABELLA 4  
Acronimo per le acidosi metaboliche con gap anionico elevato

|   |                                         |
|---|-----------------------------------------|
| K | = Chetoacidosi                          |
| U | = Uremia                                |
| S | = Salicilati                            |
| M | = Metanolo/etanolo                      |
| A | = Paraldeide                            |
| L | = Lattacidemia (acidosi lattica)        |
| E | = Etilene glicole                       |
| R | = Rabbdomiolisi                         |
| P | = Proteinemia (es. massiva fibrinolisi) |

Quindi, dinanzi a un'acidosi metabolica con gap anionico elevato, bisogna pensare alle numerose condizioni in cui aumentano gli anioni non misurati. Le cause più frequenti sono riassunte dall'acronimo KUSMALERP (forse coniato da Narins e aggiornato recentemente), facilmente memorizzabile perché richiama il respiro di Kussmaul, tipico dell'acidosi metabolica (Tab. 4).

La chetoacidosi e l'uremia trovano facile possibilità di diagnosi anche attraverso il quadro clinico-anamnestico e gli esami di laboratorio più comuni, ma le altre ipotesi previste nel KUSMALERP sono diagnosticabili solo se specificamente ricercate. Può essere utile, al riguardo, la nostra semplice flow-chart utilizzata sfruttando il nostro foglio di refertazione interno alla cartella (Fig. 2).

|                  |                      |                |                               |
|------------------|----------------------|----------------|-------------------------------|
| Glicemia         |                      | Lattacidemia   | GAP<br>anionico               |
| Creatininemia    |                      |                |                               |
| pCO <sub>2</sub> | pH [H <sup>+</sup> ] |                | HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> |
|                  | pO <sub>2</sub>      |                |                               |
| Na <sup>+</sup>  |                      | K <sup>+</sup> | Cl <sup>-</sup>               |
|                  |                      |                |                               |

Figura 2. Foglio di refertazione e flow-chart.

Partendo dalla casella del sodio si calcola il gap anionico lungo la griglia evidenziata nella Fig. 2; se esso è elevato, si valutano la condizione glicemica (glicemia), quella renale (creatininemia) e i valori dell'emogasanalisi. Se non si trovano spiegazioni esaurienti per giustificare il gap anionico elevato, si dosa l'acido lattico e, se esso è normale, si scandagliano le altre ipotesi del KUSMALERP. Pertanto, in maniera quasi elementare e avendo a disposizione queste tabelle, si può fare velocemente una prima disamina delle potenziali ipotesi.

Tuttavia, oltre che alle cause di acidosi metabolica sintetizzate nel KUSMALERP, un gap anionico elevato può essere dovuto, più raramente, anche ad altre cause quali:

- una riduzione dei cationi non dosati (ipocalcemia, ipomagnesiemia): in tali casi le variazioni del gap anionico sono tuttavia di modesta entità, scarsamente significative (2-3 mEq);
- la disidratazione: in tale condizione la concentrazione sierica degli elettroliti aumenta e in particolare quella del sodio, con un conseguente aumento del gap anionico;
- una terapia con sali di sodio contenenti anioni non misurati, in pazienti in fase di ipossia o di ridotta perfusione tissutale. Infatti, alcuni alcalinizzanti utilizzati nelle acidosi metaboliche sono il citrato di sodio, il lattato di sodio, l'acetato di sodio, etc. Tali composti non hanno un potere alcalinizzante diretto, ma sfruttano la loro capacità di poter essere convertiti in bicarbonati attraverso varie tappe metaboliche di tipo ossidativo. In caso di ipossia o di ridotta perfusione tissutale, queste tappe metaboliche non avvengono con regolarità e si hanno due conseguenze deleterie:
  - un aumento della concentrazione di sodio, senza corrispondente aumento del bicarbonato, per cui il gap anionico aumenta;
  - la liberazione, nei liquidi corporei, degli anioni non misurati non ancora metabolizzati, che tra l'altro sono acidi (citrato, lattato e acetato) e fanno diminuire i bicarbonati, con corrispondente ulteriore aumento dell'anion gap;
- una terapia con antibiotici a forti dosi contenenti sodio, come la carbenicillina e la penicillina-G sodica. La carbenicillina, tra l'altro,



ha un suo metabolita che si comporta come un anione non misurato.

Nella Tab. 5 vengono sintetizzate tutte le possibilità menzionate.

ESEMPI CON GAP ANIONICO DIMINUITO

Con certa frequenza, però, il curante si trova a dover affrontare situazioni in cui viene reperato un gap anionico diminuito, e le cause sono elencate nella Tab. 6; come è possibile rilevare, tra queste sono incluse anche patologie capaci di evoluzione fatale, il cui riconoscimento adeguato può essere di vitale importanza.

È ovvio che, come sempre, non sono le tabelle standardizzate quelle che contano e, in definitiva, saranno sempre la clinica, l'anamnesi e l'esame obiettivo a dire l'ultima parola; tuttavia, per cominciare a restringere il campo delle ipotesi possibili può essere di grande ausilio questa consultazione veloce al letto del paziente.

TABELLA 5  
Cause di elevato gap anionico

- Acidosi metabolica
  - Acidosi lattica
  - Chetoacidosi
  - Insufficienza renale
  - Intossicazioni
    - Salicilati
    - Metanolo o formaldeide
    - Glicole etilenico
    - Paraldeide
    - Toluene
    - Solfuro
  - Rabdomiolisi massiva
  - Proteinemia elevata (es. massiva fibrinolisi)
- Disidratazione
- Terapia con sali di sodio contenenti anioni non misurati e non metabolizzati adeguatamente
- Terapia con alcuni antibiotici ricchi di sodio
- Riduzione dei cationi non dosati (ipocalcemia, ipomagnesiemia)

TABELLA 6  
Cause di diminuzione del gap anionico

- Diminuzione degli anioni non dosati
  - Emodiluizione
  - Ipoalbuminemia
- Sottostima della natriemia
  - Ipernatremia sottostimata dallo spettrofotometro a fiamma
  - Iperviscosità (inadeguatezza delle pompe aspiranti e diluenti degli analizzatori automatici)
  - Iperlipidemia
- Sovrastima della cloremia
  - Bromismo (pseudoipercloremia)
  - Intossicazione da iodio
  - Iperlipidemia
- Aumento dei cationi non dosati (calcio, magnesio, litio, paraproteine)
- Paraproteinemie (aumento dei cationi non dosati e diminuzione del sodio)

CONCLUSIONI

È esperienza comune che, nella pratica clinica, si ritenga esagerato essere troppo attenti a questa particolare e puntigliosa analisi dei dati laboratoristici; un'analisi di questo tipo spesso può apparire solo come una fine disquisizione scarsamente calata nella fisiopatologia reale, ma siamo convinti che tale atteggiamento derivi essenzialmente da una scarsa conoscenza di tutta la problematica, che non ci è stata mai illustrata adeguatamente nella sua semplicità e nella sua pratica utilità.

Sulla base dell'esperienza quotidiana siamo convinti che sia un peccato non sfruttare alcuni parametri semplici, già esistenti in cartella, che possono segnalarci (come la lucetta rossa sul cruscotto) qualche anomalia nel motore uomo. Non occuparsene può compromettere, in alcuni casi, una diagnosi precisa e, di conseguenza, anche la vita stessa delle persone.

Lo spirito autentico della nostra relazione è far appassionare a un tema spesso sottovalutato, frettolosamente ritenuto ostico, che invece, con poco dispendio di energie, può aprire la mente alla comprensione di numerose piccole interconnessioni tra l'EAB, l'EIE, l'equilibrio osmola-

re, la fisiopatologia generale, le patologie multiorgano correlate, etc.

In definitiva, il "gap anionico" può rappresentare un "fondamentale" nella cultura medica ed è uno dei principi unificanti nella formazione generale in Medicina Interna, sempre più orientata alla cura delle patologie gravi nei pazienti critici.

## LETTURE CONSIGLIATE

1. Vulterini S. Le basi fisiologiche dell'equilibrio acido-base. Il Policlinico sezione pratica 1994 Nov;101(21):729-752.
2. Vulterini S, Colloca A, Chiappino MG, Bolignari P. L'equilibrio acido-base e il suo studio mediante il dosaggio degli elettroliti del sangue venoso. Ediz Instr Labor, 1992.
3. Rose BD. Fisiologia clinica dell'equilibrio acido-base e dei disordini elettrolitici. Milano: Mc Graw Hill Italia, 1991.
4. Davenport HW. The ABC of acid-base chemistry. Padova: Piccin Ed., 1973.
5. Manfellotto D. Acidosi metabolica. In: Atti del primo seminario in "Equilibrio acido-base e idroelettrolitico". Incontri al Fatebenefratelli, Benevento, ottobre 1992:59-71.
6. Goldberger E. Sindromi da squilibri idroelettrolitici e acido-base. Il pensiero Scientifico Editore, 1982.
7. Halperin ML, Goldstein MB. Emergenze negli squilibri idroelettrolitici e acido-base. Torino: Centro Scientifico Editore, 1990.
8. Emmett M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. Medicine 1977;56(1):38-54.
9. Narins RG, Emmett M. Simple and mixed acid-base disorders: a practical approach. Medicine Analytical Reviews 1980 May;59(3):161-187.
10. Borghetti A. Acidosi lattica. In: Atti del secondo seminario in "Equilibrio acido-base e idroelettrolitico". Incontri al Fatebenefratelli, Benevento, 1994:113-122.
11. Sgambato F, Pedicini A, Prozzo S. Atti del terzo seminario in "Equilibrio acido-base e idroelettrolitico". Incontri al Fatebenefratelli, Benevento, 1995.
12. Sgambato F. Le basi fisiopatologiche dell'acidosi metabolica. In: Atti del quarto seminario in "Equilibrio acido-base e idroelettrolitico". Incontri al Fatebenefratelli, Benevento, 1997:57-66.
13. Sgambato F, Prozzo S, Caporaso C. L'equilibrio acido-base nella pratica clinica senza logaritmi. In: Atti del quinto seminario in "Equilibrio acido-base e idroelettrolitico". Incontri al Fatebenefratelli, Benevento, 1998:51-65.
14. Prencipe L, Brenna S. Equilibrio acido-base: aspetti teorici e pratici. IL 1992.
15. Narins RG, Cohen JJ. Bicarbonate theory for organic acidosis: the case for its continued use. Ann Intern Med 1987;106:615-618.
16. Stacpoole PW. Lactic acidosis: the case against bicarbonate therapy. (Editorial) Ann Intern Med 1986; 105:276-279.
17. DiNubile MJ. The increment in the anion gap: overextension of a concept? The Lancet 1988 October 22:951-953.
18. Zucchelli P, Santoro A. How to achieve optimal correction of acidosis in end-stage renal failure patients. Blood Purif 1995;13:375-384.
19. Gamble JL. Moving more closely to acid-base relationships in the body as a whole. Perspect Biol Med 1996 Summer;39(4):593-600.
20. Sack C, Berridge JC. Acid-base management during cardiopulmonary bypass. Current trends in the United Kingdom. Anaesthesia 1996;51:396-398.
21. Horl WH. Is it necessary to treat metabolic acidosis in chronic renal insufficiency? Nephrol Dial Transplant 1995;10:1542-1543.
22. Nahas GG, Sutin KM, Fermon C, Streat S, Wiklund L, et al. Guidelines for the treatment of acidemia with THAM. Drugs 1998 Feb;55(2):191-224.
23. Faber MD, Kupin WL, Heilig CW, Narins RG. Common fluid-electrolyte and acid-base problems in the intensive care unit: selected issues. Seminars Nephrol 1994 Jan;14(1):8-22.
24. Standards and guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiac care (ECC). JAMA 1986;225:2905-2984.
25. Adrogue HJ, Madias NE. Medical progress: management of life-threatening acid-base disorders (first of two parts). (Review) N Engl J Med 1998 Jan;338:26-34.
26. Adrogue HJ, Madias NE. Medical progress: management of life-threatening acid-base disorders (first of two parts). (Review) N Engl J Med 1998 Jan;338:107-111.
27. Hood VL, Tannen RL. Mechanism of disease: protection of acid-base balance by pH regulation of acid production. (Review) N Engl J Med 1998 Sept;339:819-826.
28. Nahas GG, Sutin KM, Fermon C, Turndor FH. More on acid-base disorders. (Letter) N Engl J Med 1998 Oct;339:1005-1006.
29. 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(6):2246-2251.
30. Tobin MJ. Critical care medicine in AJRCCM 2000. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1347-1361.
31. Wilkes P. Hypoproteinemia, strong-ion difference, and acid-base status in critically ill patients. J Appl Physiol 1998;84(5):1740-1748.
32. Wilson WC. Clinical approach to acid-base analysis. Importance of the anion gap. Anesth Clin North Am 2001;19(4):907-12.
33. Lolekha PH, Vanavanan S, Lolekha S. Update on value of the anion gap in clinical diagnosis and laboratory evaluation. Clin Chim Acta 2001;307(1-2):33-36.
34. Balasubramanyan N, Havens PL, Hoffman GM. Unmeasured anions identified by the Fencel-Stewart method predict mortality better than base excess, anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive care unit. Crit Care Med 1999;27(8):1577-81.