

L'equilibrio acido-base nel paziente in area critica

G. Rombolà, D. Parodi, M. Ardini

U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Andrea, La Spezia

Acid-base equilibrium in the critically ill

The reasons causing a patient to be hospitalized in the ICU, the degree of organs involvement and the subsequent therapeutic interventions, are all elements that can interfere with the acid-base homeostasis. It may be difficult to correctly evaluate the disturbances of the acid-base balance and to understand the underlying physiopathological process. Though, it is crucial to clarify the steps that resulted in the alteration, in order to increase the probability of detecting the correct diagnosis and therapy. Two other elements make the understanding more complex: first, it is difficult to estimate, even approximately, the degree of involvement of the 'structural' buffer systems (intracellular buffers, proteins, activation or inhibition of metabolic pathways, etc.) to calculate the total acid load and then quantify the bases necessary to restore the patient balance. Then, the disorder severity is too often assessed through the arterial blood gas analysis parameters, which limits observation to a restricted vascular area, and the disorder assessment to the bicarbonate-carbonic acid system. (G Ital Nefrol 2006; 23 (suppl 36): S103-11)

KEY WORDS: Acid-base equilibrium, Metabolic acidosis, Anion gap, Intensive care unit, Continuous hemofiltration, Acid-base and Stewart's Theory

PAROLE CHIAVE: Equilibrio acido-base, Acidosi metabolica, Gap anionico, Emofiltrazione continua, Terapia intensiva, Teoria di Stewart ed equilibrio acido-base

Introduzione

I motivi che portano un paziente in area critica, la possibilità che più organi e apparati siano coinvolti e gli interventi terapeutici messi in atto, sono tutti elementi che possono interferire con l'omeostasi acido-base. Ne consegue che la corretta valutazione di una alterazione dell'equilibrio acido-base (EAB) e la ricostruzione fisiopatologica di come questa alterazione si è venuta a determinare, in questa tipologia di pazienti, può risultare un'operazione particolarmente complessa. D'altra parte, ripercorrere le varie fasi che hanno determinato l'alterazione che noi fotografiamo in un certo momento, vuol dire aumentare la probabilità di una corretta diagnosi e di conseguenza una corretta impostazione terapeutica.

Nella Tabella I vengono riportate alcune condizioni che producono effetti opposti e che facilmente concomitano nel paziente "critico".

Altri due aspetti contribuiscono a rendere l'interpreta-

zione del disturbo ancora più complessa: il primo è dovuto alla difficoltà di effettuare una qualsiasi stima, ancorché approssimata, del grado di coinvolgimento dei sistemi tampone "strutturali" (tamponi intracellulari, proteine, metabolismo, ecc.), da cui derivare il carico acido complessivo e quindi calcolare le basi necessarie a ripristinare il patrimonio di quel paziente; il secondo è legato all'abitudine di stimare l'entità del disturbo così come appare dai parametri forniti dalla emogasanalisi arteriosa, limitando l'osservazione ad un distretto vascolare parziale e l'analisi del disturbo al solo sistema bicarbonato-acido carbonico.

Nel prosieguo di questa breve discussione affronteremo, anche se superficialmente, alcuni di questi punti. In particolare valuteremo in modo critico i limiti dei parametri normalmente utilizzati per la valutazione di un disturbo acido-base e i principi della terapia.

Non tratteremo, per limiti di spazio, la diagnostica differenziale delle acidosi in area critica.

TABELLA I - CONDIZIONI CLINICHE CON OPPOSTE INTERFERENZE SULL'EAB E CHE SPESSO CONCOMITANO NELLO STESSO PAZIENTE

Condizione clinica	Effetto sull'EAB
Digiuno	Acidosi
Gastrosuzione	Alcalosi
Addome acuto	Acidosi
Insufficienza renale	Acidosi
Insufficienza epatica	Variabile
Ipossia tissutale	Acidosi
Citolisi	Acidosi
Tossici	Variabile
Farmaci	Variabile
Sepsi	Acidosi
Catabolismo	Acidosi
Emotrasfusioni	Alcalosi
Soluzione fisiologica	Acidosi
Polipnea	Alcalosi
Infusione di basi	Alcalosi

Come misuriamo l'entità e il grado della acidosi

La gas-analisi arteriosa è considerata un mezzo affidabile per valutare l'efficienza degli scambi gassosi e lo stato acido-base. Tuttavia esistono delle condizioni cliniche di relativo frequente riscontro in area critica come la bassa portata cardiaca, lo stato di *shock*, gravi *deficit* di perfusione ematica distrettuale, ecc. in cui la valutazione dell'EAB effettuata nel sangue arterioso non descrive adeguatamente le reali condizioni e l'entità del disturbo (1-4). In queste condizioni, in cui gli scambi gassosi a livello alveolare polmonare sono relativamente conservati, potrebbe verificarsi una condizione di pseudo-alcalosi respiratoria: la riduzione severa del flusso ematico polmonare riduce fortemente la quantità totale di CO₂ che viene eliminata con l'attività respiratoria; d'altra parte, l'incremento del rapporto ventilazione/perfusione fa sì che venga rimossa una quantità sopra-normale di CO₂ per unità di volume di sangue che perviene ai capillari alveolari, dando origine, a livello arterioso, ad una condizione di eucapnia o di ipocapnia (1-4). Tuttavia, l'escrezione di CO₂ è, in assoluto, ridotta e il bilancio di acido carbonico a livello dell'organismo è positivo. Tali pazienti possono presentare un'acidosi grave, spesso mista, associata ad un pH arterioso solo lievemente inferiore alla norma o persino alcalino. Alcuni studi hanno dimostrato che la discrepanza fra i valori di pH, pCO₂, HCO₃⁻ e pO₂ valutati su sangue arterioso o su sangue venoso era minima nei soggetti normali, significativa in corso di insufficienza cardiaca grave, drammatica in pazienti

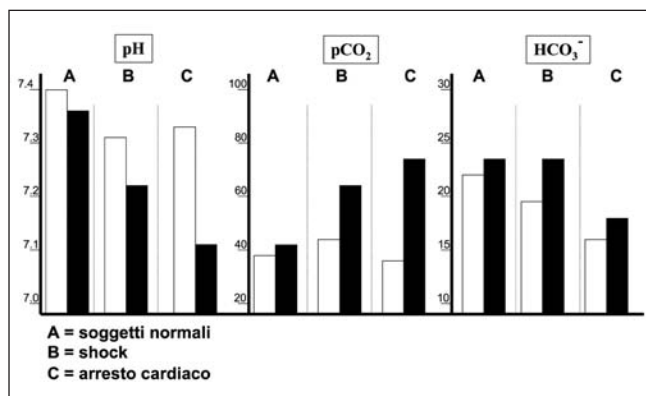


Fig. 1 - Le informazioni fornite da una gas-analisi effettuata su sangue arterioso (barre bianche) o misto venoso (barre piene) sono sensibilmente diverse. Le barre A, B, C rappresentano condizioni cliniche diverse (soggetti normali, shock, arresto cardiaco, rispettivamente). Per maggiori dettagli vedi testo. Modificata da (3).

sopravvissuti ad un arresto cardiaco (Fig. 1) (1-4). Pertanto, in un soggetto con scompenso di circolo, la valutazione dei gas ematici deve prevedere la contemporanea valutazione dei parametri dell'emogasanalisi sia nel sangue arterioso sia in quello venoso.

Un altro parametro largamente utilizzato nella valutazione dei disturbi dell'EAB è il GAP anionico (5). Esso si calcola facilmente e corrisponde alla differenza di concentrazione (mEq/L) tra gli anioni ed i cationi plasmatici normalmente misurati ($\text{Na}^+ - \text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$). Per la legge dell'elettroneutralità (la somma di tutti gli anioni presenti in un determinato liquido biologico deve essere uguale alla somma di tutti i cationi) il valore ottenuto corrisponde alla differenza fra i cationi e gli anioni che non vengono normalmente misurati [$(\text{Ca}^{2+} \text{ Mg}^{2+} \text{ K}^+) - (\text{PO}_4^{3-} \text{ SO}_4^{2-} + \text{anioni organici} + \text{proteine})$]. Ne consegue che le grosse variazioni di questo parametro si riferiscono prevalentemente alla concentrazione degli anioni organici e quindi possono implicare delle importanti alterazioni dell'EAB. La valutazione sistematica di questo parametro nel paziente in area critica può fornire importanti elementi sia per la comprensione fisiopatologica dell'alterazione dell'EAB sia di valutazione dell'efficacia terapeutica. Se in corso di acidosi metabolica ad alto GAP anionico (acidosi lattica, chetoacidosi diabetica, acidosi da intossicazione ecc.) le misure terapeutiche adottate sono seguite da una riduzione consistente del GAP anionico, vuol dire che la strategia terapeutica è corretta; viceversa, di fronte ad un suo aumento dobbiamo ritenere la terapia adottata inadeguata ed il paziente in realtà sta peggiorando (5). Purtroppo, l'utilità pratica di questo parametro, soprattutto nel paziente in area critica, è limitata dalla variabilità della concentrazione di albumina, dei fosfati, dalla concomitante insufficienza renale e quindi dall'accumulo di solfati, da importanti variazioni della calcemia ecc.

Inoltre, bisogna tenere presente che la validità delle

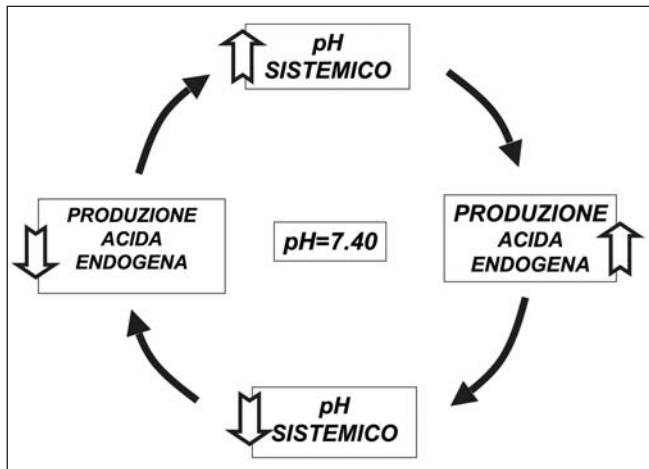


Fig. 2 - Il pH rappresenta uno dei sistemi regolatori dell'attività metabolica. L'acidosi riduce la sintesi di acidi organici (che comporterebbero il "consumo" di ulteriori basi) mentre l'alcalosi la stimola. In questo modo il metabolismo diventa uno dei sistemi di regolazione del bilancio e dell'equilibrio acido-base. Modificata da (10).

informazioni di questo parametro è subordinata alla verifica di alcuni presupposti teorici (5-8) che nel caso del paziente in area critica non sempre sono soddisfatti:

1. Un primo assunto è che l'anione che si forma dalla dissociazione dell'acido sia in rapporto stechiometrico 1:1 con i protoni dissociati e che questi ultimi a loro volta siano tamponati da bicarbonato.
2. Un altro assunto fondamentale perché il GAP anionico conservi validità, fornisca informazioni sul processo fisiopatologico responsabile e permetta di stimare la gravità dell'acidosi, è che il volume di distribuzione dell'anione formatosi dalla dissociazione dell'acido in questione sia uguale al volume di distribuzione del bicarbonato. Va sottolineato che la distribuzione intra/extra cellulare del bicarbonato, iono prevalentemente extracellulare, è asimmetrica ed è regolata da processi attivi, mentre quella dell'anione in questione non è nota ma verosimilmente non è paragonabile.
3. Un terzo assunto fondamentale è che la *clearance* dell'anione in questione e la "rigenerazione" di bicarbonato siano quantitativamente equivalenti.

A titolo puramente esemplificativo consideriamo il caso della chetoacidosi diabetica: questi pazienti sono molto spesso disidratati (effetto diuretico osmotico dell'iperglicemia) e nella fase conclamata si assiste ad una riduzione del filtrato glomerulare e della diuresi. L'acidosi è tipicamente definibile come acidosi ad elevato GAP anionico e l'aumento del GAP è spesso esattamente equivalente alla riduzione della bicarbonatemia. Quindi, l'entità dell'acidosi potrebbe essere espressa dalla variazione del GAP anionico. Se in questa condizione venisse ripristinata una volemia adeguata (senza somministrare insulina e/o bicarbonato)

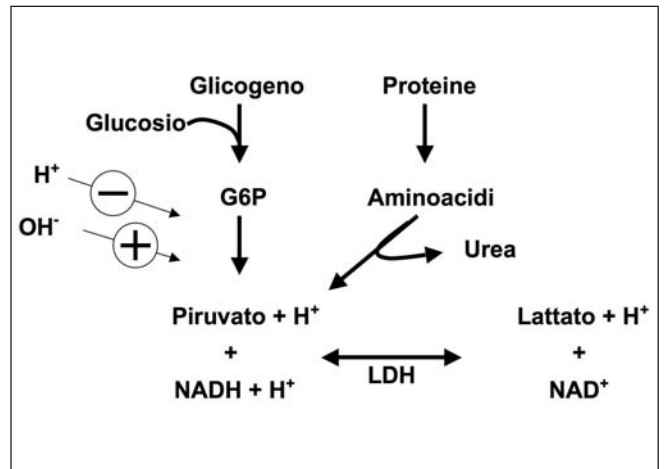


Fig. 3 - Rappresentazione schematica del ciclo metabolico ossidativo del glicogeno-glucosio e del livello dove lo stato acido-base può accelerare o ritardare la reazione che porta ad una maggiore o minore produzione di lattato. In questo modo il metabolismo può partecipare direttamente alla regolazione dell'omeostasi dell'organismo (vedi testo).

assisteremmo ad una ripresa della funzione renale, della diuresi e ad una progressiva riduzione del GAP anionico senza migliorare l'acidosi. La riduzione della concentrazione dell'anione è dovuta alla sua *clearance* renale e non al suo metabolismo (dal quale deriverebbe "generazione" di bicarbonato, come si ottiene con la somministrazione di insulina). Ne consegue che il GAP anionico si è normalizzato, l'acidosi non è stata corretta, ma non abbiamo più traccia dell'anione (5). Se vedessimo il paziente in una qualsiasi fase intermedia e calcolassimo il GAP anionico con l'idea di migliorare la comprensione del disturbo acido-base resteremmo delusi; infatti, avremmo una grave acidosi mista (iperclorémica e con un GAP anionico elevato) con impronta prevalente (iperclorémica o ad elevato GAP anionico) a seconda del momento in cui cade l'osservazione. Questo fa sì che il GAP anionico darà un'informazione incompleta che ci potrebbe indurre in una diagnostica differenziale fuorviante.

Un altro esempio che in area critica è di possibile riscontro è l'intossicazione da toluene, solvente largamente usato nelle colle e "sniffato" dai tossicodipendenti. In questo caso, la degradazione metabolica del tossico comporta la sintesi di acido ippurico la cui dissociazione genera un protone (che viene rapidamente tamponato dal bicarbonato, da cui l'acidosi metabolica) ed un anione, e cioè l'ippurato. La *clearance* renale dell'ippurato è equivalente al flusso plasmatico renale e cioè a 600 mL/min, quindi, a meno di una concomitante insufficienza renale, non avremo mai modo di rilevare la presenza dell'anione nel sangue. L'acidosi, che avrebbe tutte le caratteristiche per essere una acidosi ad alto GAP anionico, diventa una acidosi iperclorémica a GAP normale (5). È evidente che anche in questo caso il calcolo del GAP anionico darà un'informazione incompleta e ci

potrà indurre in una diagnostica differenziale fuorviante.

Ovviamente si possono fare altri esempi, quello che si vuole sottolineare è che le alterazioni riscontrabili a carico del sistema bicarbonato-acido carbonico, seppur integrate dalla valutazione dei parametri su sangue venoso e dal GAP anionico, possono, soprattutto nel paziente in area critica, risultare insufficienti.

Un altro aspetto che potrebbe sfuggire nella descrizione dell'alterazione dell'EAB, considerando solo il sistema bicarbonato-acido carbonico è l'intervento diretto del valore del pH sull'attività del metabolismo, sia come sistema tampone sia come sistema di *feedback* per il mantenimento dell'omeostasi corporea (9, 10). Infatti, nei mammiferi omeotermi il pH (attraverso un sistema di *feedback* negativo a livello degli enzimi chiave delle vie metaboliche interessate) rappresenta uno dei sistemi regolatori dell'attività metabolica: l'acidosi rallenta il metabolismo glucidico e quindi riduce l'ulteriore sintesi di acidi organici (che comporterebbero il "consumo" di ulteriori basi peggiorando la severità dell'acidosi stessa), mentre l'alcalosi stimola il metabolismo e quindi aumenta la produzione di acidi che vanno a compensare l'alcalosi. In questo modo il metabolismo diventa uno dei sistemi di regolazione del bilancio e dell'equilibrio acido-base (9, 10) (Fig. 2 e 3).

Per rendere più completa la valutazione di un disturbo dell'EAB Siggaard-Andersen sviluppò il concetto di "*base excess*" (misurazione per titolazione diretta dell'acidità del sangue intero equilibrato a $\text{pH} = 7.40$ e $\text{pCO}_2 = 40$ torr) e quello di "*standard base excess*" che tiene conto delle variazioni della pCO_2 nel calcolo del *base excess*, e considera un valore standard di emoglobina interstiziale di 5g/dL (11, 12). Questi parametri (*base excess* e *standard base excess*) dovrebbero far apprezzare la somma della concentrazione dei tamponi presenti nel sangue intero e cioè: il sistema bicarbonato-acido carbonico ed i tamponi anionici non volatili come l'emoglobina, l'albumina, ecc. (11, 12).

Tuttavia, anche il "*base excess*" (BE) (acquisito in un sistema chiuso "*ex vivo*" come la provetta) è stato criticato come inadeguato a descrivere quanto realmente accade in un sistema aperto, con regolazione attiva dei trasferimenti ionici e della concentrazione dei prodotti delle reazioni biochimiche riguardanti la produzione e il consumo delle valenze acide (cioè l'intero organismo). Inoltre, bisogna tenere presente che:

- Il sangue rappresenta circa il 7% del peso corporeo totale e quindi le informazioni aggiuntive sono riferite ad un distretto limitato
- Se da una parte è vero che il sangue è in equilibrio con gli altri distretti, è anche vero che la velocità di equilibrio fra i vari distretti risponde a modelli cinetici di trasferimento pluricompartimentali molto complessi; di conseguenza, in caso di alterazioni dell'EAB, parametri come il BE e lo *standard BE* subiscono delle alterazioni imprevedibili
- Il BE non fornisce alcuna indicazione sui meccanismi

fisiopatologici che potrebbero spiegare la natura delle alterazioni dell'EAB.

Pertanto, possiamo dire che il BE rappresenta sicuramente uno strumento utile, che arricchisce l'armamentario per la comprensione del disturbo dell'EAB più in termini quantitativi (anche se in modo impreciso) che qualitativi.

Per rendere chiaro il punto in cui ci troviamo, consideriamo il caso di un paziente in rianimazione affetto da shock settico complicato da "multi organ failure" (MOF). Il paziente è in ventilazione assistita, assume amine pressorie, antibiotici, 100 mL di bicarbonato 1M e 4 litri di soluzione fisiologica/nelle 24 ore.

Gli esami ematici documentano: Na 130 mmol/L, K 3.0 mmol/L, Cl 111 mmol/L, creatininemia 3 mg/dL, glicemia 230 mg/dL, albumina 1.5 g/dL, calcio 7 mg/dL, fosfato 2.0 mg/dL, $[\text{HCO}_3^-]$ 9.5 mmol/L, e PCO_2 30 mm Hg. Il paziente è in acidosi pH 7.10; BE -15 mEq/L; il GAP anionico $[\text{Na}] - [\text{Cl}] - [\text{HCO}_3^-] = 9.5$ mEq/L.

Sebbene in questo contesto il BE ci è particolarmente utile perché ci dà delle informazioni sulla gravità del disturbo acido-base, non abbiamo altri elementi per entrare più in dettaglio nei meccanismi fisiopatologici che hanno generato l'acidosi. Dalla presentazione del paziente ci si aspetterebbe uno stato di acidosi lattica con una possibile componente chetoacidotica (la glicemia è elevata, il paziente non assume insulina, non è in corso una nutrizione parenterale e quindi potrebbe esserci anche una quota di chetoacidi legata al digiuno) cioè una acidosi metabolica ad elevato GAP anionico, invece il GAP anionico è normale ed abbiamo ipercloremia.

Anche tenendo conto dell'ipoalbuminemia nel computo del GAP-anionico, cioè calcolare il "GAP-anionico corretto", avremmo un valore di circa 21 mEq/L e quindi un incremento reale di circa 7 mEq/L (mentre il valore di BE è più del doppio).

All'inizio degli anni '80 Stewart, ripartendo dai concetti della chimicofisica e basandosi sulle leggi di azione e conservazione di massa, sulla conservazione delle cariche e assumendo alcuni presupposti, attraverso complessi passaggi matematici, descrive un modo diverso di interpretare i disturbi dell'EAB (13-16).

In questo modello vengono introdotti due nuovi parametri: il concetto della "STRONG ION DIFFERENCE" (SID) e del "TOTAL WEAK ACIDS" (A_{Tot}). I presupposti teorici su cui si basa questa teoria sono i seguenti:

- Un acido è una sostanza che sciolta in una soluzione acquosa dà origine a ioni H^+ (definizione di Arrhenius). Si ricorda che secondo la teoria di Bronsted, successiva a quella di Arrhenius, un acido è una sostanza capace di cedere **protoni**
- La quantità di H^+ aggiunti o rimossi da un sistema biologico non è rilevante ai fini del pH finale; ne consegue che la concentrazione di H^+ liberi è una variabile dipendente e non, come normalmente considerata, una varia-

bile indipendente

- Il plasma umano è una soluzione dove vi sono ioni completamente dissociati (ioni forti tipo Na, K, Cl e lattato), ioni parzialmente dissociati (acidi deboli tipo albumina e fosfato), tamponi volatili (carbonati)
- La valutazione del comportamento dei tamponi non volatili è fondamentale per la comprensione dei disturbi dell'EAB
- Gli acidi deboli possono essere considerati globalmente come acidi monoprotici (cioè che possono assumere o rilasciare un solo protone)
- Le membrane cellulari sono permeabili agli ioni forti che costituiscono pertanto la variabile indipendente e condizionano anche il movimento transcellulare dei protoni.

Entrare ulteriormente nel dettaglio di questa teoria esula dagli obiettivi di questa rassegna; pertanto, verranno discussi solo gli aspetti rilevanti ai fini pratici e gli interessi potranno approfondire l'argomento con i riferimenti suggeriti nella bibliografia (13-18).

In pratica la SID è la differenza fra la somma delle cariche dei cationi forti e degli anioni forti che sono completamente dissociati e quindi non partecipano nelle reazioni di trasferimento dei protoni: $SID = (Na^+ + K^+ - Cl^- - \text{lattato}^-)$. Da notare che, a differenza del GAP anionico, nella formula non è preso in considerazione il bicarbonato. Questo parametro rappresenterebbe una variabile indipendente nei disturbi metabolici dell'EAB ed il determinante principale per gli scambi ionici attraverso le membrane cellulari, inclusi i cambiamenti della concentrazione di H^+ e HCO_3^- . Quindi, come prima detto, il pH rappresenterebbe, nei disturbi metabolici dell'EAB, una variabile dipendente. In altri termini, l'interpretazione dei disturbi metabolici dell'EAB subisce un cambiamento paradigmatico; l'enfasi viene posta sul principio dell'elettroneutralità e non sulla misurazione diretta della concentrazione dei protoni liberi (pH e grado di acidità).

L'equazione dell'elettroneutralità scritta secondo Stewart:

$$[SID] + [H^+] = [HCO_3^-] + [A^-] + [CO_3^{2-}] + [OH^-]$$

dove: $SID = (Na^+ + K^+ - Cl^- - \text{lattato}^-)$; $[A^-]$ = concentrazione degli acidi deboli dissociati.

In realtà questo parametro riprende e amplia il concetto di GAP anionico con l'idea di riflettere una misura più accurata degli anioni non misurati e si colloca a ponte anche con il concetto di "base excess". In una condizione dove i tamponi non bicarbonato sono mantenuti costanti il valore della SID è sovrapponibile a quello più noto di BE; viceversa, quando i tamponi non bicarbonato variano, come spesso accade nei pazienti in area critica con ipoalbuminemia e ipofosforemia (come l'esempio prima descritto dove si aveva una tripla acidosi metabolica severa: acidosi lattica, chetoacidosi e acidosi ipercloremica), il concetto di SID e A_{Tot} può acquistare rilevanza.

Questo approccio è stato molto criticato, ha avuto strenui sostenitori e violenti detrattori (17-20). È stato definito "rivoluzionario" dai primi e "assurdo e anacronistico" dai secondi. Di fatto, in parte per questo campanilistico contenzioso e in parte per la difficoltà dei calcoli, questo approccio è rimasto confinato in una cerchia ristretta di cultori della fisiopatologia dell'acido-base e non ha avuto una verifica della sua validità sul campo. Alcuni Autori hanno presentato degli studi effettuati in "ambito critico" che documenterebbero la validità e superiorità di questo modello rispetto al modello tradizionale (19). Altri Autori, pur confermando la validità del modello, non hanno trovato alcun miglioramento sia per quanto riguarda l'impostazione e condotta terapeutica sia come fattore predittivo di esito (20).

In altri termini, nei pazienti in area critica è spesso difficile capire quale sia la causa e quale l'effetto, la natura, l'origine e, con l'eccezione del lattato e dei chetoanioni, il vero significato degli anioni non misurati presenti nel sangue. Infatti, prescindendo dagli aspetti teorici per la comprensione dei meccanismi fisiopatologici dell'alterazione dell'EAB, esistono studi di esito che documentano come la concentrazione plasmatica del lattato, della BE, SBE, pH, GAP anionico, eccesso di basi misurato con il metodo della SID, e lo score APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) siano utili indicatori e predittori di mortalità; per gli altri anioni questo non è altrettanto chiaro (21-23).

Quale terapia

La necessità di intraprendere rapidamente una strategia efficace per la correzione del disturbo Acido-Base è dettata dagli effetti negativi dell'acidosi sul normale funzionamento di tutti gli organi e apparati (5). Gli effetti negativi dell'acidosi sul metabolismo, sulla stabilità cardio-vascolare, sul rischio di gravi aritmie cardiache, sulla sensibilità all'insulina, ecc. sono tutti elementi che impongono un atteggiamento terapeutico aggressivo.

Non sarà mai sottolineato abbastanza che per correggere l'acidosi del paziente in area critica la misura principale e "conditio sine qua non" perché le misure specifiche possano incidere è il ripristino e mantenimento della volemia con adeguata perfusione dei tessuti.

Nonostante esistano numerose evidenze sui possibili effetti sfavorevoli, il primo approccio per correggere l'acidosi nella pratica clinica ordinaria è la somministrazione di bicarbonato e.v. (5, 24, 25). L'obiettivo che ci si deve prefiggere nella correzione dell'acidosi metabolica non deve essere la correzione rapida e totale del disturbo, ma piuttosto l'uscita dall'area di pericolo ($pH > 7.15$, bicarbonatemia > 10 mmol/L) ed il mantenimento della stabilità dei parametri vitali (5). Non esistono ricette semplici e preconfezionate per conseguire tale obiettivo. Nel paziente in area

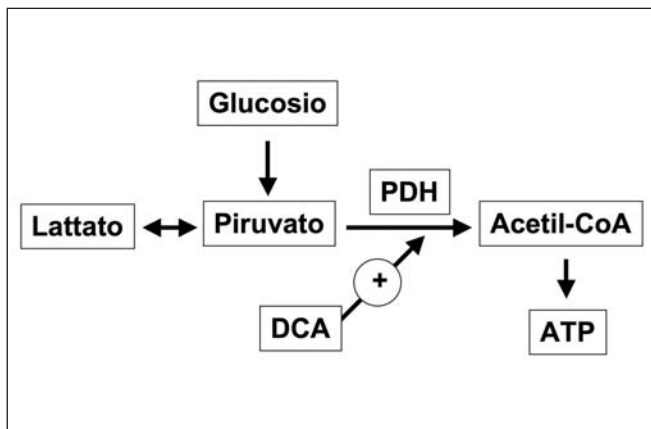


Fig. 4 - Rappresentazione schematica del ciclo metabolico attivato dal dicloroacetato (DCA). Il passaggio da piruvato ad Acetil-CoA, normalmente catalizzato dall'enzima piruvato-deidrogenasi (PDH), viene accelerato dalla presenza del DCA. Il consumo del piruvato comporta una accelerazione del metabolismo del lattato e quindi consumo di protoni, con effetto alcalinizzante.

critica coesistono diversi processi metabolici e terapeutici che agendo contemporaneamente e spesso in direzioni contrastanti influenzano lo stato acido-base; similmente, anche il volume apparente di distribuzione del bicarbonato può variare. Mentre i pazienti con concentrazioni molto basse di bicarbonato possono avere un volume di distribuzione di circa il 100%, altri con acidosi metaboliche meno severe hanno un volume di circa il 50% il valore normale (5). Tenendo in considerazione il rischio di "overtreatment", è raccomandabile considerare inizialmente il volume di distribuzione del bicarbonato pari al 50% del peso corporeo. Il monitoraggio nel tempo dello stato acido-base del paziente determinerà le necessità ulteriori di alcali. È buona regola attendere almeno 30 minuti dopo il completamento dell'infusione di bicarbonato per valutarne gli effetti.

I rischi della terapia con NaHCO_3 , soprattutto se la quantità somministrata è rilevante, comprendono (24-33):

- 1) Ipernatremia ed iperosmolarità, soprattutto nel caso di infusione di soluzioni molarli;
- 2) Sovraccarico di liquidi, soprattutto in pazienti con scompenso cardiaco congestizio e/o insufficienza renale;
- 3) Rischio di "overshoot alkalosis" cioè alcalosi che si verifica quando contemporaneamente alla somministrazione di significative quantità di alcali si verifica la rigenerazione endogena di bicarbonato a partire da anioni organici precedentemente accumulatisi (esempio tipico la chetoacidosi diabetica);
- 4) L'effetto alcalinizzante del bicarbonato può per contro essere limitato da alcuni processi: gli alcali stimolano l'attività dell'enzima 6-fosfofruttochinasi, aumentando così la produzione di acidi (Fig. 3), anche se contemporaneamente si verifica la rigenerazione di ATP nei tessuti ed organi vitali, promuovendo così la sopravvivenza dell'organismo;
- 5) Il processo attraverso il quale il bicarbonato ione tam-

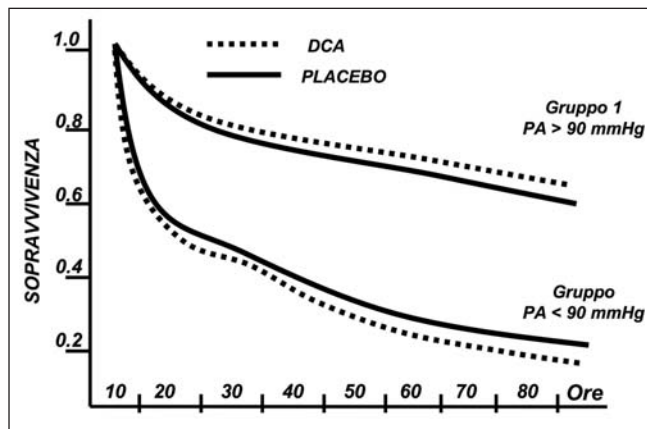


Fig. 5 - Rappresentazione grafica dei dati dello studio di Stacpoolle sull'effetto del dicloroacetato (DCA) sulla sopravvivenza nei pazienti con acidosi lattica. Lo studio ha dimostrato che non vi era alcuna differenza nella mortalità nei due gruppi trattati e non trattati. La differenza di mortalità era determinata alla presenza di shock e non dalla correzione dell'acidosi determinata dall'uso del DCA. Modificata da (38).

pona uno ione H^+ determina il rilascio di CO_2 : ($\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$) comportando un aumento del valore di pCO_2 nei liquidi corporei. Nei pazienti con precarie condizioni di perfusione dei tessuti, bassa portata cardiaca e limitata capacità respiratoria, l'aumento improvviso della pCO_2 tissutale comporta un peggioramento dell'acidosi intracellulare e, se l'incremento della pCO_2 supera quello dell' HCO_3^- , anche di quella extracellulare. Questo effetto controproducente può essere rilevato solo nel sangue venoso misto, che meglio riflette lo stato acido-base dei tessuti.

Il rischio di una eccessiva produzione di CO_2 da parte del bicarbonato ha determinato lo sviluppo di un composto che contiene concentrazioni equimolari di sodio bicarbonato e di sodio carbonato, noto con il nome di "CARBICARB".

Il sodio carbonato è una base più forte del bicarbonato ed è pertanto preferito a questo nel processo di tamponamento degli H^+ . Tale processo genera HCO_3^- anziché CO_2 ($\text{CO}_3^{2-} + \text{H}^+ \rightarrow \text{HCO}_3^-$). Inoltre, lo ione carbonato può reagire con l'acido carbonico, determinando così il consumo di CO_2 ($\text{CO}_3^{2-} + \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow 2\text{HCO}_3^-$). Pertanto, il Carbicarb limita la generazione di biossido di carbonio (24-33) mentre il rischio di sovraccarico idrico e di ipertonicità è simile per i due agenti alcalinizzanti. Infine, un dato sperimentale molto interessante è che né la somministrazione di bicarbonato né quella di Carbicarb erano in grado di prevenire la progressiva riduzione del pH nelle cellule miocardiche di animali con fibrillazione ventricolare. Questa osservazione ha, di fatto, indebolito il presupposto teorico che ne aveva legittimato l'uso ed il suo utilizzo non è mai stato proposto nell'abituale pratica clinica.

Un altro farmaco alcalinizzante la cui azione consiste nell'effetto tampone sui protoni e quindi determina consu-

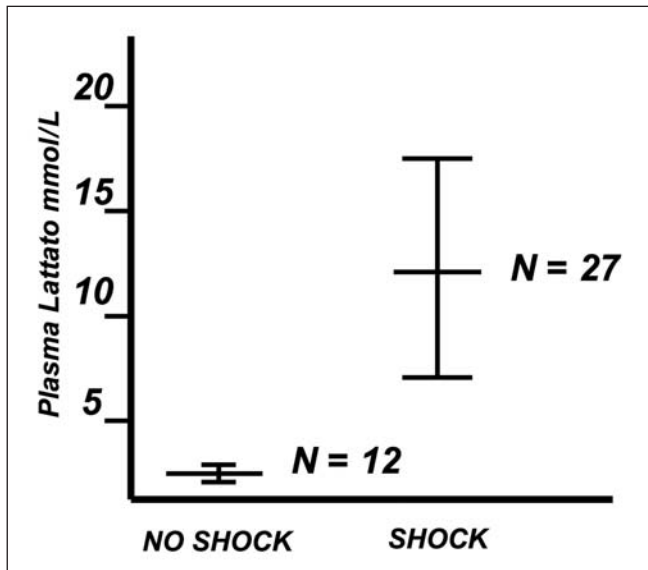


Fig. 6 - Concentrazione plasmatica di lattato in due gruppi di pazienti, entrambi con grave insufficienza epatica. Il primo gruppo con pressione arteriosa normale, il secondo con coesistente stato di shock. Modificata da (39).

mo anziché generazione di CO_2 è il tris-(idrossimetil)-amino-metano meglio conosciuto come THAM ($\text{pK} = 8$; PM 121.14) (34-37).

Questo tampone viene somministrato nella forma neutra e al pH fisiologico si trova nella forma cationica, cioè il gruppo aminico lega un protone (da cui l'effetto alcalinizzante). È nuovamente disponibile in commercio (con richiesta specifica e per uso sperimentale) alla concentrazione 0.3 N. Precedentemente, negli anni '65-'70, era stato proposto ad una concentrazione molto più elevata ed al pH di 10.2 (34); l'effetto irritativo dovuto al carico osmotico e l'elevata alcalinità avevano creato notevoli problemi (ipoglicemia, iperkaliemia, vomito, ipotensione, vasospasmo, necrosi tissutale e disturbi respiratori). Questa formulazione è stata pertanto abbandonata e non è più disponibile.

Alla nuova concentrazione il THAM (somministrato in un vaso centrale) si è dimostrato efficace e privo di effetti collaterali significativi; esso tampona sia gli acidi metabolici sia quelli respiratori:

$\text{THAM} + \text{H}^+ \rightarrow \text{THAM-H}^+$ in caso di acidosi metabolica
 $\text{THAM} + \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{THAM-H}^+ + \text{HCO}_3^-$ in caso di acidosi respiratoria.

Meno dell'1% del farmaco viene metabolizzato e circa il 25% della dose somministrata viene escreta per filtrazione glomerulare in circa 30 minuti (dati ottenuti in soggetti sani con funzione renale normale) (35, 36). Anche se si tratta di un farmaco promettente, esso è quasi completamente sconosciuto ed esistono pochissime esperienze cliniche.

Negli anni '90 è stato proposto un composto, il di-cloro-

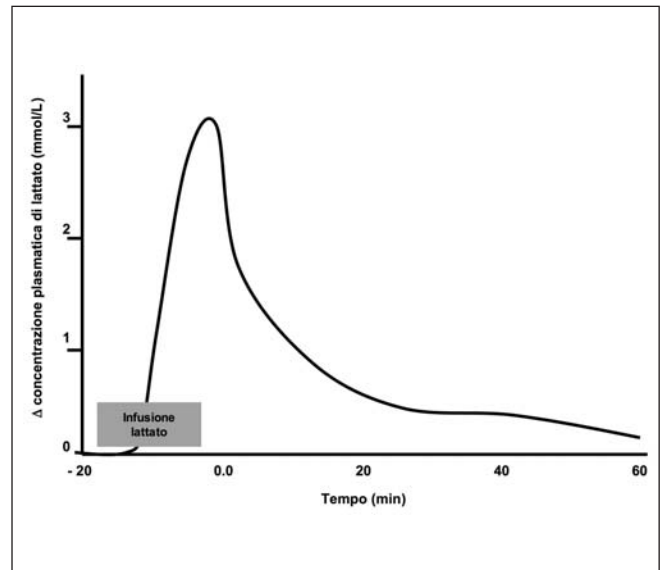


Fig. 7 - Variazioni della concentrazione plasmatica di lattato durante trattamento con emodiafiltrazione venovenosa continua (CVVHDF) e infusione di lattato (1 mmol/kg in 15 min). Lattatemia basale media 3 mmol/L. Filtro AN 69, QB 100 mL/min, Bagno dialisi (Qdi) 1 L/h, UF e soluzione di reinfusione 285-1380 mL/h (mediana 714 mL/h); tampone bicarbonato 35 mmol/L (bagno dialisi e soluzione di reinfusione). Modificata da (40).

acetato (DCA), capace di stimolare l'azione dell'enzima piruvato-deidrogenasi (PDH). Questo enzima catalizza la conversione del piruvato ad acetyl-CoA, e quindi comporta il consumo di piruvato con un'accelerazione del metabolismo del lattato (Fig. 4). Lo studio clinico più importante venne pubblicato nel 1992 (38). In quello studio vennero individuati 2 gruppi, uno con pressione sistolica superiore a 90 mmHg ed un secondo con pressione sistolica inferiore a 90 mmHg. I due gruppi vennero randomizzati in due sottogruppi, farmaco vs placebo. La mortalità nei due sottogruppi (farmaco vs placebo) era assolutamente sovrapponibile, anche se nel gruppo che assumeva il farmaco si aveva un migliore controllo del disturbo dell'EAB (Fig. 5). Questo farmaco non è più disponibile.

I pazienti che sviluppano insufficienza renale acuta in "area critica" molto spesso vengono sottoposti a trattamento emodialitico oppure ad emofiltrazione continua con scambio di elevati volumi di acqua plasmatica. Un problema che si pone in questo caso è se esistono delle chiare evidenze che controindicano l'uso di tamponi non bicarbonato nel bagno di dialisi o nei liquidi di sostituzione. La condizione clinica che possiamo definire paradigmatica per rispondere a questa domanda, è ovviamente l'insufficienza epatica.

I dati pubblicati da Kruse (39) documentano come l'elemento determinante la concentrazione plasmatica di lattato, anche in presenza di grave insufficienza epatica (ovviamente, esclusa l'insufficienza epatica che si ha dopo trapianto di fegato non ancora funzionante), sia la stabilità vascolare ed

il “*delivery*” di ossigeno ai tessuti (Fig. 6). Pertanto, dovremmo concludere che il fegato, se adeguatamente perfuso, conserva la capacità di *clearance* metabolica del lattato anche in condizioni critiche. In aggiunta, in uno studio (40) condotto più recentemente in pazienti “critici” sottoposti ad emodiafiltrazione venovenosa continua (tampono nel dialisato e nella soluzione di reinfusione: bicarbonato 35 mmol/L), l’infusione rapida di lattato (1 mmol/kg in 15 minuti), finalizzata ad ottenere un incremento rapido della lattatemia di circa 3 mmol/L, era seguita, a fronte di una *clearance* dialitica del lattato trascurabile (< 2% della *clearance* totale plasmatica), dalla scomparsa, nell’arco di 15 minuti, di più del 70% del lattato infuso e, dopo 60 minuti, dal ritorno della lattatemia ai valori di partenza. In altri termini, il 70% (circa 50 mmol) del lattato infuso era metabolizzato nei primi 15 minuti (Fig. 7) (40). Inoltre, in questa tipologia di paziente, anche se l’acidosi è molto frequente, solo nei casi più drammatici è molto grave (pH < 7.10). Pertanto, nella maggioranza dei casi non esistono controindicazioni assolute all’utilizzo di tamponi non bicarbonato nei liquidi di dialisi e/o di emofiltrazione. Da un punto di vista pratico è importante sottolineare, tuttavia, che non esistono controindicazioni all’uso del tampono bicarbonato. Possiamo concludere, pertanto, che l’impiego sempre più frequente di soluzioni con tampono bicarbonato rappresenta una scelta pragmatica condivisibile, anche se nella maggior parte dei casi, se si escludono condizioni di ipoperfusione tissutale ed epatica (*shock* cardiogeno, *shock* settico), non esistono evidenze incontrovertibili che controindicano l’uso di soluzioni con tampono lattato nelle terapie sostitutive renali continue (CRRT).

Riassunto

I motivi che portano un paziente in area critica, la possibilità che più organi e apparati siano coinvolti e gli interventi terapeutici messi in atto, sono tutti elementi che possono interferire con l’omeostasi acido-base. Ne consegue che la corretta valutazione di una alterazione dell’equilibrio acido-base e la ricostruzione fisiopatologica di come questa alterazione si è venuta a determinare, può risultare un’operazione particolarmente complessa. D’altra parte, ripercorrere le varie fasi che hanno determinato l’alterazione, che noi fotografiamo in un certo momento, vuol dire aumentare la probabilità di una corretta diagnosi e di conseguenza una corretta impostazione terapeutica. Altri due aspetti contribuiscono a rendere l’interpretazione del disturbo ancora più complessa. Il primo è dovuto alla difficoltà di effettuare una qualsiasi stima, ancorché approssimata, del grado di coinvolgimento dei sistemi tampone “strutturali” (tamponi intracellulari, proteine, stimolazione o inibizione di processi metabolici ecc.), da cui derivare il carico acido complessivo e quindi calcolare le basi necessarie a ripristinare il patrimonio di quel paziente. Il secondo è legato all’abitudine di stimare l’entità del disturbo così come appare dai parametri forniti dalla emogasanalisi arteriosa, limitando l’osservazione ad un distretto vascolare parziale e l’analisi del disturbo al solo sistema bicarbonato-acido carbonico.

Indirizzo degli Autori:
Dr. Giuseppe Rombola
Nefrologia e Dialisi
Ospedale S. Andrea
Via Vittorio Veneto, 197
19100 La Spezia
e-mail: giuseppe.rombola@asl5.liguria.it

Bibliografia

1. Weil MH, Rackow EC, Trevino R, Grundler W, Falk JL, Griffel MI. Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 1986; 315: 153-6.
2. Mathias DW, Clifford PS, Klopfenstein HS. Mixed venous blood gases are superior to arterial blood gases in assessing acid-base status and oxygenation during acute cardiac tamponade in dogs. *J Clin Invest* 1988; 82: 833-8.
3. Adrogué HJ, Rashad MN, Gorin AB, Yacoub J, Madias NE. Assessing acid-base status in circulatory failure. Differences between arterial and central venous blood. *N Engl J Med* 1989; 320: 1312-6.
4. Adrogué HJ, Rashad MN, Gorin AB, Yacoub J, Madias NE. Arteriovenous acid-base disparity in circulatory failure: studies on mechanism. *Am J Physiol* 1989; 257: F1087-93.
5. Toto RD, Alpern RJ. Metabolic acid-base disorders. In: Kokko JP, Tannen RL, editors. *Fluids and Electrolytes*. Philadelphia, W.B. Saunders Company; 1996. pp. 201-66.
6. Iberti TJ, Leibowitz AB, Papadakos PJ, Fischer EP. Low sensitivity of the anion gap as a screen to detect hyperlactatemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 1990; 18: 275-7.
7. Mikulaschek A, Henry SM, Donovan R, Scalea TM. Serum lactate is not predicted by anion gap or base excess after trauma resuscitation. *J Trauma* 1996; 40: 218-24.
8. Mecher C, Rackow EC, Astiz ME, Weil MH. Unaccounted for anion in metabolic acidosis during severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 1991; 19: 705-11.
9. Hood VL, Tannen RL. pH control of lactic acid and keto acid production: a mechanism of acid-base regulation. *Miner Electrolyte Metab* 1983; 9: 317-25.
10. Hood VL, Tannen RL. Protection of acid-base balance by pH regulation of acid production. *N Engl J Med* 1998; 339: 819-26.
11. Siggaard-Andersen O, Engel K. A new acid-base nomogram. An improved method for calculation of the relevant blood acid-base data. *Scand J Clin Lab Invest* 1960; 12: 177-86.
12. Siggaard-Andersen O. Blood acid-base alignment nomogram.

- Scales for pH, PCO_2 , base excess of whole blood of different hemoglobin concentrations, plasma bicarbonate, and plasma total CO_2 . *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15: 211-7.
13. Stewart PA. How to understand acid base balance. In: Stewart PA, edited. *A Quantitative Acid-Base Primer for Biology and Medicine*. New York, Elsevier, 1981.
 14. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61: 1444-61.
 15. Wooten EW. Analytic calculation of physiological acid-base parameters in plasma. *J Appl Physiol* 1999; 86: 326-34.
 16. Fencl V, Leith DE. Stewart's quantitative acid-base chemistry: applications in biology and medicine. *Respir Physiol* 1993; 91: 1-16.
 17. Fencl V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2246-51.
 18. Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N. Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of a non-respiratory acid-base disturbance. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 107 (Suppl): S123-8.
 19. Balasubramanian N, Havens PL, Hoffman GM. 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* 1999; 27: 1577-81.
 20. Cusack RJ, Rhodes A, Lochhead P, et al. The strong ion gap does not have prognostic value in critically ill patients in a mixed medical/surgical adult ICU. *Intensive Care Med* 2002; 28: 864-9.
 21. Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R. Unmeasured anions in critically ill patients: can they predict mortality? *Crit Care Med* 2003; 31: 2131-6.
 22. Smith I, Kumar P, Molloy S, et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 2001; 27: 74-83.
 23. Schlichtig R, Grogono AW, Severinghaus JW. Human PaCO_2 and standard base excess compensation for acid-base imbalance. *Crit Care Med* 1998; 26: 1173-9.
 24. Graf H, Leach W, Arieff AI. Evidence for a detrimental effect of bicarbonate therapy in hypoxic lactic acidosis. *Science* 1985; 227: 754-6.
 25. Ritter JM, Doktor HS, Benjamin N. Paradoxical effect of bicarbonate on cytoplasmic pH. *Lancet* 1990; 335: 1243-6.
 26. Sun JH, Filley GF, Hord K, Kindig NB, Bartle EJ. Carbicarb: an effective substitute for NaHCO_3 for the treatment of acidosis. *Surgery* 1987; 102: 835-9.
 27. Stacpoole PW. Lactic acidosis: the case against bicarbonate therapy. *Ann Intern Med* 1986; 105: 276-9.
 28. Graf H, Arieff AI. The use of sodium bicarbonate in the therapy of organic acidosis. *Intensive Care Med* 1986; 12: 285-8.
 29. Bersin RM, Arieff AI. Improved hemodynamic function during hypoxia with Carbicarb, a new agent for the management of acidosis. *Circulation* 1988; 77: 227-33.
 30. Kucera RR, Shapiro JI, Whalen MA, Kindig NB, Filley GF, Chan L. Brain pH effects of NaHCO_3 and Carbicarb in lactic acidosis. *Crit Care Med* 1989; 17: 1320-3.
 31. Leung JM, Landow L, Franks M, et al. Safety and efficacy of intravenous Carbicarb in patients undergoing surgery: comparison with sodium bicarbonate in the treatment of mild metabolic acidosis. *Crit Care Med* 1994; 22: 1540-9.
 32. Kette F, Weil MH, von Planta M, Gazmuri RJ, Rackow EC. Buffer agents do not reverse intramyocardial acidosis during cardiac resuscitation. *Circulation* 1990; 81: 1660-6.
 33. Shapiro JI. Functional and metabolic responses of isolated hearts to acidosis: effects of sodium bicarbonate and Carbicarb. *Am J Physiol* 1990; 258: H1835-9.
 34. Nahas GG, Reveillaud RJ, Strauss J, Schwartz I, Verosky M. Renal effects of tris-(hydroxymethyl)-aminomethane during CO_2 load. *Am J Physiol* 1963; 204: 113-8.
 35. Holmdahl MH, Wiklund L, Wetterberg T, et al. The place of THAM in the management of acidemia in clinical practice. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 524-7.
 36. Nahas GG, Sutin KM, Fermon C, et al. Guidelines for the treatment of acidemia with THAM. *Drugs* 1998; 55: 191-224.
 37. Weber T, Tschernich H, Sitzwohl C, et al. Tromethamine buffer modifies the depressant effect of permissive hypercapnia on myocardial contractility in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1361-5.
 38. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, et al. A controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis in adults. The Dichloroacetate-Lactic Acidosis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 1564-9.
 39. Kruse JA, Zaidi SA, Carlson RW. Significance of blood lactate levels in critically ill patients with liver disease. *Am J Med* 1987; 83: 77-82.
 40. Levraut J, Ciebiera JP, Jambou P, Ichai C, Labib Y, Grimaud D. Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 58-62.