

CAPITOLO 1

Fisiopatologia dell'equilibrio acido-base

(L. Zamperone)

1.1 Aspetti generali

In questo capitolo sono riportate le definizioni di alcuni concetti fondamentali dell'interpretazione dell'equilibrio acido-base. La valutazione dell'equilibrio acido-base è un aspetto basilare nella gestione dei pazienti critici ed esistono due approcci differenti nella sua lettura: il cosiddetto approccio tradizionale, basato sull'equazione di Handerson-Hasselbalch, e quello non tradizionale o fisico-chimico, di Stewart. L'approccio tradizionale offre il vantaggio di un'analisi rapida e facile, basata su parametri clinici facilmente reperibili.

1.2 Importanza del pH

Il metabolismo delle proteine e dei fosfolipidi porta ogni giorno alla produzione di 50-100 mmol/L di ioni idrogeno (H^+ , acidi fissi o non volatili), quello dei carboidrati e dei grassi tra 10.000 e 15.000 millimoli di anidride carbonica (CO_2 , acido volatile). La CO_2 è potenzialmente un acido per la sua abilità di combinarsi con acqua in presenza di anidrasi carbonica per formare acido carbonico (H_2CO_3). La CO_2 è continuamente rimossa dalla ventilazione alveolare in modo tale che la pressione parziale di CO_2 (pCO_2) nel sangue sia mantenuta approssimativamente costante a 40 mmHg.

Convenzionalmente, il simbolo H^+ viene usato per riferirsi a protoni in soluzione acquosa. L'acidità di una soluzione si riferisce all'attività chimica dei suoi ioni H^+ . La concentrazione dei più importanti elettroliti nei fluidi corporei (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^-) è espressa in mmol/L, mentre la concentrazione degli H^+ è nell'intervallo di nmol/L. Questo significa che gli H^+ sono la milionesima parte rispetto ad altri elettroliti.

Per quale motivo quindi gli H^+ sono così importanti in biologia e in medicina? La risposta risiede nel fatto che gli H^+ sono altamente reattivi. Le proteine corporee hanno molti gruppi dissociabili: possono quindi guadagnare o perdere protoni in base ai cambiamenti nella concentrazione di H^+ e questo fa sì che subiscano dei cambiamenti di carica e configurazione molecolare che possono impattare negativamente sulla struttura e funzione della proteina stessa. La concentrazione di H^+ (riportata con il simbolo $[H^+]$) deve essere mantenuta costante nei fluidi corporei per evitare cambiamenti deleteri sulla funzione enzimatica o sulla struttura cellulare.

L'intervallo della concentrazione degli H^+ compatibile con la vita è di 16-160 nmol/L a cui corrisponde un pH compreso tra 8 e 6.8, rispettivamente; per convenzione la concentrazione degli H^+ è definita come pH, ovvero una misura senza dimensione che è calcolata come logaritmo negativo dell'attività degli H^+ . La regolazione della concentrazione degli H^+ è essenziale per l'omeostasi, e il riconoscimento di disordini acido-base può avere un significato in termini diagnostici e prognostici, nonché essere un valido aiuto nel guidare la terapia^(1,2).

1.3 Equazione di *Henderson-Hasselbalch*

L'approccio tradizionale si basa sull'equazione di *Henderson-Hasselbalch* per l'acido carbonico H_2CO_3 e usa il pH, la pCO_2 e la concentrazione di bicarbonati $[HCO_3^-]$:

$$pH = 6.1 + \log \left(\frac{[HCO_3^-]}{0.03 \times pCO_2} \right)$$

dove 6.1 è la pK_a (ovvero la costante di dissociazione dell'acido carbonico) nei fluidi corporei, HCO_3^- è la concentrazione di bicarbonati misurata in mmol/L, 0.03 è il coefficiente di solubilità della CO_2 nel plasma e pCO_2 è la pressione parziale della CO_2 espressa in mmHg. Da questa equazione è chiaro che il pH è direttamente proporzionale alla concentrazione di HCO_3^- e inversamente proporzionale alla pCO_2 . Gli emogasanalizzatori moderni misurano il pH e la pCO_2 del sangue o del plasma e usano l'equazione di *Henderson-Hasselbalch* per estrapolare la concentrazione di HCO_3^- .

L'organismo possiede tre meccanismi principali per mantenere l'equilibrio acido-base:

- 1) regolazione della pCO_2 attraverso la ventilazione alveolare;
- 2) sistemi tampone bicarbonato e non-bicarbonato per tamponare gli acidi;
- 3) cambiamento nell'escrezione renale di acidi o di basi.

La pCO_2 rappresenta la componente respiratoria, controllata dai polmoni, mentre la concentrazione di HCO_3^- rappresenta la componente metabolica, influenzata sia dai sistemi tampone, sia dalla regolazione renale degli acidi⁽³⁾. Come si evince dall'equazione di *Henderson-Hasselbalch*, il pH è conseguenza del rapporto tra bicarbonati e pCO_2 , piuttosto che da una specifica pCO_2 o concentrazione di bicarbonati. Per esempio, un paziente può avere un'elevata concentrazione di bicarbonati, ma fino a quando la pCO_2 cresce con la stessa proporzione, il rapporto tra HCO_3^- e pCO_2 rimarrà normale e quindi il pH rimarrà nell'intervallo di normalità. L'obiettivo è mantenere l'elettroneutralità, ovvero mantenere il pH in un intervallo accettabile per

conservare i normali processi fisiologici nell'organismo. Quando è presente un disturbo che fa sì che uno dei due sistemi (metabolico o respiratorio) abbiano delle alterazioni, l'altro sistema reagisce in modo compensatorio, al fine di far ritornare il pH nella norma. Come regola generale, i sistemi di compensazione non riescono a far ritornare il pH nei range fisiologici e nemmeno riescono a sovracompensare un disturbo primario presente^(1,2).

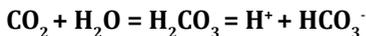
1.4 Sistemi tampone

Una **sostanza** tampone è un composto che può accettare o donare protoni (ovvero H⁺) e quindi minimizzare i cambiamenti del pH.

Una **soluzione** tampone è costituita da un acido debole e il suo sale ad esso coniugato: se aggiungiamo un acido forte alla soluzione, il protone dissociato da questo acido andrà a legarsi al sale coniugato all'acido debole e questo farà sì che il cambiamento sul pH di quella soluzione sarà minimo⁽¹⁾.

I sistemi tampone dell'organismo sono divisi in bicarbonati e non bicarbonati: i bicarbonati sono i principali sistemi tampone dello spazio extracellulare (LEC), mentre i non bicarbonati, ovvero proteine e fosfati organici e inorganici, sono i principali sistemi tampone intracellulari. L'osso ne costituisce la principale risorsa, in forma di calcio carbonato e fosfato e contribuisce fino al 40% nel tamponare un carico di acidi nel cane⁽¹⁾.

Il bicarbonato è strettamente legato al valore di pCO₂, come si evince dall'equazione:



L'equazione descrive il sistema bicarbonato-acido carbonico, dove la pCO₂ dissolta nei fluidi corporei, legandosi con una molecola di acqua, ha la capacità di formare acido carbonico (reazione catalizzata dall'anidrasi carbonica) e che quest'ultimo ha la possibilità di dissociarsi in bicarbonato e ione idrogeno. Un aumento nell'organismo della pCO₂ porta ad uno spostamento a destra dell'equazione e, quindi, ad aumento di bicarbonati, mentre una diminuzione della pCO₂ porta a una loro diminuzione^(1,2).

I sistemi tamponi intracellulari, ovvero i non bicarbonati, sono rappresentati per la maggior parte dalle proteine, che esprimono la loro capacità tampone attraverso il loro gruppo dissociabile, e da fosfati inorganici che esprimono la loro capacità tampone prevalentemente a livello tubulare renale, tamponando acidi nelle urine. Delle proteine, l'emoglobina è responsabile di più dell'80% della capacità tampone di questo sistema, mentre le proteine plasmatiche (soprattutto l'albumina) contribuiscono per il 20%^(1,2).

1.5 Regolazione renale del bilancio acido-base

I reni mantengono la normale concentrazione di bicarbonati extracellulari **riassorbendo** i bicarbonati filtrati attraverso il tubulo contorto prossimale e **rigenerando** i bicarbonati usati per la produzione giornaliera degli acidi non volatili. Questo è possibile attraverso l'escrezione di sali di fosfato e di ammonio, quest'ultimo prodotto a partire dalla glutammina ed escreto nel tubulo contorto prossimale, permettendo così anche l'eliminazione degli acidi fissi prodotti quotidianamente impedendo un'eccessiva acidificazione delle urine. Attraverso il metabolismo della glutammina e del glutammato che porta alla produzione di glucosio o di H_2O e CO_2 attraverso il ciclo di Krebs, vengono prodotti HCO_3^- , che rappresentano la rigenerazione dei bicarbonati che ritorneranno nel fluido interstiziale⁽¹⁾.

1.6 Linee fisiologiche di difesa nei disturbi acido-base

Cosa succede nell'organismo in risposta a un carico di acido fisso (o non volatile), come ad esempio HCl , e cosa succede, invece, in risposta all'acido volatile CO_2 ?

Nel caso dell'acido fisso, gli H^+ vengono immediatamente tamponati dai bicarbonati nel LEC e dai fosfati e dalle proteine intracellulari: questo meccanismo inizia immediatamente e protegge il pH del LEC. Contemporaneamente viene stimolata la ventilazione alveolare per far sì che la pCO_2 scenda ed il rapporto tra pCO_2 e HCO_3^- venga mantenuto normale, in modo tale da non impattare sul pH. Anche questo meccanismo inizia nell'arco di pochi minuti e prosegue nell'arco delle ore successive. Infine, il rene risponde rigenerando HCO_3^- ; tale risposta inizia ore dopo e necessita da due a cinque giorni per arrivare al massimo della sua efficacia.

La CO_2 invece non può essere titolata dai bicarbonati (ovvero non può avvenire una reazione di neutralizzazione tra CO_2 e HCO_3^-), pertanto gli H^+ derivanti dalla sua dissociazione dall'acido carbonico dovranno essere tamponati dai tamponi intracellulari, soprattutto le proteine, di cui l'emoglobina rappresenta la parte preponderante. Anche in questo caso ci sarà la risposta renale con eliminazione di acidi e riassorbimento di bicarbonati in 2-5 giorni⁽¹⁾.

1.7 Punti fondamentali del capitolo

1. L'emogasanalisi è strumento di fondamentale importanza nella valutazione dei pazienti critici ed esistono due principali diversi approcci per interpretarlo: il metodo tradizionale e quello di Stewart.

2. Il valore del pH ematico e quindi la concentrazione degli ioni H^+ vanno mantenute costanti per garantire l'omeostasi del paziente. I valori di pH compatibili con la vita vanno da 6.8 a 8.

3. Il metodo tradizionale d'interpretazione dell'emogasanalisi si basa sull'equazione di *Handerson-Hasselbalch*, secondo la quale il pH è direttamente proporzionale alla concentrazione di HCO_3^- e inversamente proporzionale alla pCO_2 .

4. Le sostanze tamponi sono divise in bicarbonati (tamponi del LEC) e non-bicarbonati (tamponi intracellulari); entrambi sono in grado di accettare o donare protoni (ioni H^+).

5. Secondo l'equazione $CO_2 + H_2O = H_2CO_3 = H^+ + HCO_3^-$, un aumento della pCO_2 porterà ad aumento dei bicarbonati, mentre una sua diminuzione, porterà una diminuzione dei bicarbonati.

6. L'organismo mantiene l'equilibrio acido-base attraverso tre meccanismi principali, ovvero la regolazione della pCO_2 attraverso la ventilazione alveolare, i sistemi tampone bicarbonato e non-bicarbonato per tamponare gli acidi e il cambiamento nell'escrezione renale di acidi o di basi.

7. I tamponi intracellulari sono costituiti da proteine e fosfati organici e inorganici. Per le proteine, l'emoglobina rappresenta l'80% di questo sistema tampone e l'albumina il restante 20%. Per i fosfati, l'osso contribuisce per il 40%.

8. I reni contribuiscono a mantenere l'equilibrio acido-base attraverso il riassorbimento di bicarbonati dal tubulo contorto prossimale e attraverso la rigenerazione di bicarbonati mediante il metabolismo della glutammina.

9. Le risposte compensatorie a un disturbo primario (per esempio, somministrazione di un acido) avvengono in diversi momenti, in particolare: i tamponi intra e extracellulari in pochi secondi-minuti, l'aumento della ventilazione alveolare in pochi minuti-ore, il riassorbimento-rigenerazione dei bicarbonati in 2-5 giorni.

Bibliografia

1. DiBartola SP. Introduction to acid-base disorders. In DiBartola SP, editor: Fluid, electrolyte and acid-base disorders, edition 4th, St. Louis, Elsevier, 2012:230-252.

2. Silverstein DC, Hopper K. Small Animal Critical Care Medicine, edition 3rd, St. Louis, Elsevier, 2022:350-355.

3. Masoro EJ, Siegel PD. Acid-base regulation: its physiology, pathophysiology and the interpretation of blood-gas analysis, edition 2nd, Philadelphia, WB Saunders, 1977:1-25.