

# L'emogasanalisi: un'indagine affascinante in continua evoluzione

Mario Tarantino

Già primario del Laboratorio di Analisi chimico-cliniche dell'Ospedale di Saronno, Varese

È intendimento della Direzione di questa rivista rivolgere una costante attenzione alla patologia e alla clinica dei disturbi acido-base, e lo annuncia con questo editoriale dedicato all'emogasanalisi, protagonista dal lato del laboratorio nella diagnostica di questi disturbi. La scelta della dedica può sembrare banale, tanto è scontata l'importanza, anzi l'indispensabilità dell'emogasanalisi nella patologia acido-base, ma questa apparente ovvietà maschera alcuni aspetti che tanto banali non sono.

Tra questi l'aspetto più importante è che la triade che compone il profilo acido-base (pH,  $pCO_2$ ,  $HCO_3^-$ ) non fornisce di per sé dati inequivocabili, come invece ad esempio l'aumento della creatinina o un'iperglicemia, ma necessita sempre di un'attenta interpretazione. Infatti, anche se è vero che la combinazione dei tre parametri definisce profili tipici per i quattro disturbi acido-base semplici (diminuzione del pH, della  $pCO_2$  e dell' $HCO_3^-$  nell'acidosi metabolica, diminuzione del pH con aumento della  $pCO_2$  e dell' $HCO_3^-$  nell'acidosi respiratoria e modificazioni opposte nelle rispettive alcalosi), la frequenza dei disturbi acido-base misti, ossia l'associazione di due o più disturbi acido-base semplici tra loro indipendenti, è tutt'altro che trascurabile, specialmente nei pazienti in condizioni critiche, dove possono presentarsi anche nelle forme assai complesse dei disturbi tripli e quadrupli. Come è noto, i disturbi acido-base misti costituiscono un importante problema clinico, perché si presentano col profilo di un disturbo semplice – quello del componente prevalente – e sono spesso di seria severità clinica; quelli additivi (due acidosi, metaboliche o metabolica più respiratoria, due alcalosi, metabolica più respiratoria, quest'ultimo caso particolarmente frequente nei pazienti in condizioni critiche di tipo chirurgico) causano quasi sempre una marcata deviazione del pH del sangue; quelli contrastanti (un'acidosi più un'alcalosi) sono spesso subdoli, presentandosi falsamente con il profilo del componente semplice prevalente in forma

attenuata fino a un profilo del tutto normale se i due componenti sono equipotenti. Se tali disturbi non vengono correttamente diagnosticati, il trattamento terapeutico inappropriato del solo componente apparente può scatenare l'altro componente in tutta la sua gravità, con conseguenze cliniche anche gravi.

La serietà clinica e la difficoltà diagnostica dei disturbi misti, nonché la loro incidenza elevata, che nei reparti di terapia intensiva è valutata dalle indagini epidemiologiche ad oltre il 30%, formano la motivazione più importante dell'esigenza dell'attenta e approfondita interpretazione del profilo emogasanalitico, cui più sopra accennavamo, e spiegano il succedersi dei criteri interpretativi via via proposti negli scorsi decenni e che ancora attualmente sono in continua evoluzione, conferendo un fascino particolare a questa indagine di laboratorio. Descriveremo nei dettagli la storia di questa evoluzione in appositi articoli che saranno pubblicati in questo giornale, qui ci limitiamo a riassumerla per sommi capi.

L'importanza dei disturbi misti e la necessità di distinguere tra *componente metabolica* e *componente respiratoria* del profilo emogasanalitico acido-base furono sentite intorno agli anni Cinquanta del secolo scorso, dopo l'esperienza drammatica dell'epidemia di poliomielite a Copenhagen, dove l'acidosi respiratoria fu confusa con l'alcalosi metabolica, basandosi solamente sul dosaggio del bicarbonato plasmatico, che aumenta in entrambi i disturbi acido-base. Per primo Astrup propose nel 1956 il *bicarbonato standard*, ossia la concentrazione del bicarbonato plasmatico corretta a una  $pCO_2$  di 40 mmHg. Questa correzione è utile per distinguere quanto di una modificazione del bicarbonato è dovuta alla componente metabolica e quanto alla componente respiratoria. La concentrazione del bicarbonato plasmatico risente infatti delle modificazioni della  $pCO_2$ , ossia della  $[CO_2]_d$  plasmatica:

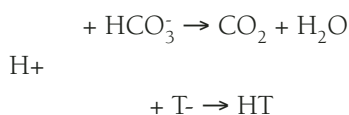


Pertanto, in un disturbo acido-base di tipo metabo-

lico, la modificazione del bicarbonato plasmatico è la risultante della sua attività come tampone e del compenso respiratorio; in un disordine di tipo respiratorio, la modificazione del bicarbonato plasmatico è la risultante dell'alterazione primaria della  $p\text{CO}_2$  e dell'intervento dei tamponi *non bicarbonato* e del compenso renale a difesa del pH del sangue: la correzione alla  $p\text{CO}_2$  di 40 mmHg consente di escludere la componente respiratoria e di valutare più accuratamente se la componente metabolica sia dovuta solo ai fattori di compenso o se vi possa contribuire l'associazione di un disordine di tipo metabolico.

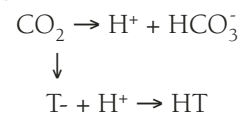
Un indicatore che incontrò maggiore interesse e più larga diffusione, tuttora in uso, è il *Base Excess* (BE) elaborato da Siggaard-Andersen nel 1960. Questo indice prende origine dagli studi di Singer e Hastings, che nel 1948 avevano analizzato la capacità tampone del sangue mediante titolazione con acidi e basi forti, dimostrando una concentrazione media normale delle basi tampone totali del sangue di 48 mEq/l. Come è noto, queste basi tampone sono distribuite in concentrazione pressoché equivalente nel plasma (bicarbonato, proteine, fosfati inorganici) e negli eritrociti (emoglobina): le basi tampone del sangue vengono distinte nel *tampone bicarbonato* e nei *tamponi non bicarbonato*, che riuniscono sia l'emoglobina eritrocitaria sia le proteine e i fosfati inorganici del plasma. Siggaard-Andersen approfondì queste misurazioni, ne valutò la variabilità biologica e analitica ed espresse il valore medio normale delle basi tampone del sangue in termini relativi, ossia indicò con 0 (zero) il valore medio normale, così da potere esprimere con maggiore facilità e immediatezza un eccesso o un difetto delle basi tampone: perciò egli denominò il suo indice *Base Excess* =  $0 \pm 2$  mEq/l. Per una maggiore praticità d'uso Siggaard-Andersen costruì un nomogramma che permette di estrapolare facilmente il BE dai dati emogasanalitici.

Il significato fondamentale e importante del BE, oggi utilizzato con varie finalità, soprattutto come succedaneo più affidabile del bicarbonato plasmatico, era in origine ben più nobile, poiché intendeva distinguere tra componente metabolica e componente respiratoria, proponendosi come indice di utilità diagnostica differenziale nei disordini acido-base misti. Il principio razionale di questa proposizione sta nel diverso meccanismo chimico delle reazioni tampone nei disordini acido-base di tipo metabolico e di tipo respiratorio. Nei disordini di tipo metabolico partecipano alla difesa tampone sia il tampone bicarbonato sia i tamponi non bicarbonato: così per esempio nell'acidosi metabolica:



dove T- e HT simboleggiano i tamponi non bicarbonato. Quindi sia  $\text{HCO}_3^-$  sia T- diminuiscono per consumo nella reazione tampone e di conseguenza BE, che è la somma dei due, diminuisce. Analogamente, nell'alcalosi metabolica BE aumenta.

La situazione è completamente diversa nei disordini di tipo respiratorio, dove solo i tamponi non bicarbonato partecipano alla difesa tampone, mentre il tampone bicarbonato non può certo esercitare attività di difesa giacché uno dei suoi componenti è proprio la causa del disordine acido-base. Così ad esempio nell'acidosi respiratoria il meccanismo della reazione tampone è il seguente:



Si noti che la diminuzione di T- per consumo nella reazione tampone è stechiometricamente equivalente all'aumento di  $\text{HCO}_3^-$  prodotto dall'idratazione della  $\text{CO}_2$  (tralasciata nello schema) assieme agli  $\text{H}^+$ : di conseguenza BE rimane invariato e uguale a 0. Nell'alcalosi respiratoria la reazione decorre in direzione opposta con lo stesso risultato finale, per quanto concerne BE. Pertanto, sosteneva Siggaard-Andersen, il BE è un indice che permette di distinguere tra la componente metabolica e la componente respiratoria e può essere utilmente impiegato nella diagnosi differenziale dei disordini misti: quando per esempio in un disordine di tipo respiratorio il BE è diverso da 0, vi è l'indicazione dell'associazione di una componente metabolica in forma di disordine misto.

Tuttavia, tra il 1963 e il 1965, una serie di lavori di Autori di scuola americana, tra cui Schwarz, Relman, Engel, Dell, Winters, dimostrarono l'inaffidabilità del BE quale indice diagnostico nei disordini acido-base misti, perché l' $\text{HCO}_3^-$  non rimane confinato nel settore intravascolare, bensì diffonde in parte nel settore interstiziale, di spazio ben superiore a quello vascolare, e da questo anche nel settore intracellulare: pertanto la concentrazione del bicarbonato plasmatico può variare imprevedibilmente, influenzando in misura altrettanto imprevedibile il BE. Ne seguì una controversia tra la scuola danese e quella americana, nota come *dibattito transatlantico*, dove, tramite scambio di articoli che presentavano esempi di casi clinici, venivano discussi i pro e i contro del BE.

Il risultato importante di questa controversia fu soprattutto l'elaborazione dei *"limiti di compenso in vivo"*, proposti dai sopra menzionati Autori della scuola di Boston. Come è noto, questi indici si basano sul confronto, nel profilo emogasanalitico, tra la severità del disordine e l'entità della risposta compensatoria in vivo e forniscono quindi una realistica valutazione della risposta compensatoria attesa per un certo grado di severità del

disordine acido-base. Se la risposta compensatoria non è quella attesa, è lecito sospettare un disordine misto. Questi indici diagnostici hanno resistito alla prova del tempo di oltre un quarantennio e costituiscono oggi l'ausilio più affidabile nell'interpretazione diagnostica dell'emogasanalisi nei disordini acido-base. Correzioni del BE, elaborate da Siggaard-Andersen in seguito alla critica americana e intese a tenere conto dello spazio di distribuzione del bicarbonato, non hanno sostanzialmente risolto la limitatezza di questo indice *in vitro*.

Ma, come abbiamo detto più sopra, il fascino dell'emogasanalisi, oltre alla complessità del suo significato, è anche quello di essere soggetto a una continua evoluzione non solo dovuta al progresso delle conoscenze come in ogni campo della medicina, ma anche nei suoi principi fondamentali. Negli anni Ottanta del secolo scorso infatti i concetti fondamentali che definiscono il profilo emogasanalitico subirono una scossa non indifferente, quando Stewart mise in rilievo che il pH, considerato nella letteratura medica il protagonista della biochimica acido-base da cui tutto il resto dipende, in realtà è una variabile *dipendente*, così come pure il bicarbonato plasmatico. Cosa determina allora l'equilibrio acido-base? La composizione degli ioni forti, ossia quelli completamente dissociati, nel plasma soprattutto sodio e cloro, la  $pCO_2$ , il complesso degli acidi deboli. Non sorprende che queste affermazioni siano state accolte nella letteratura medica come una rivoluzione. Non è questa la sede per discutere nei dettagli queste teorie, basti dire che in realtà Stewart non ha scoperto niente di nuovo, bensì ha precisato in termini fisico-chimici esatti i principi della chimica acido-base. I principi della fisiopatologia e della clinica dei disordini acido-base non sono stati sovvertiti e il risultato pratico più importante consiste nella maggiore attenzione rivolta all'importanza delle gravi ipoalbuminemie, frequenti nei pazienti in condizioni critiche, nella patogenesi dell'acidosi metabolica. Attualmente è sempre più evidente la tendenza all'assimilazione e alla riunificazione delle teorie proposte nel campo della biochimica e della fisiologia acido-base, conservando ciascuna meriti e difetti: certo la teoria interpretativa di Stewart è più utile per la conoscenza dei meccanismi patogenetici del disordine dell'equilibrio acido-base, mentre la teoria tradizionale basata sull'equazione di Siggaard-Andersen ha più utilità pratica ed è più adatta all'impiego degli indici basati sui limiti di compenso sopra accennati.

La complessità dell'interpretazione del profilo emogasanalitico acido-base non si limita tuttavia ai criteri interpretativi dei suoi componenti. È noto infatti come la fisiologia acido-base sia strettamente connessa con la regolazione dell'equilibrio idrico-elettrolitico, cosicché i disordini acido-base sono pressoché inva-

riabilmente associati a disordini di uno o più elettroliti. L'esempio più dimostrativo è l'alcalosi metabolica, il cui gruppo più importante, noto come *cloro-sensibile*, individua la terapia appropriata del disordine acido-base nella correzione del disordine idrico-elettrolitico che lo accompagna. Pertanto l'interpretazione del profilo emogasanalitico acido-base deve essere sempre associata all'esame del profilo elettrolitico plasmatico e spesso anche di quello urinario.

Una considerazione utile per la corretta interpretazione del profilo emogasanalitico acido-base è poi di ordine terminologico. La consuetudine di esprimere la concentrazione degli idrogenioni in termini di pH è utile e comoda, ma può offuscare le reali dimensioni quantitative, perché sono espresse in scala esponenziale. Così per esempio può non essere del tutto evidente che una differenza di 0,2 U pH significa una variazione di *due volte* della concentrazione degli idrogenioni. Inoltre, la differenza in unità pH non corrisponde alla stessa differenza in termini di Eq/L, a diversi livelli della scala. Per esempio la differenza di 0,2 U pH tra pH 7,00 e pH 7,20 vuol dire una differenza di 40 nEq/L; la stessa differenza di 0,2 U pH tra pH 7,50 e pH 7,30 equivale a una differenza di 20 nEq/L; ancora, la stessa differenza di 0,2 U pH tra pH 7,30 e pH 7,10 vuol dire una differenza di 10 nEq/L. Infine, una considerazione di ordine analitico. Oltre all'esigenza della massima precisione e accuratezza possibile, indispensabile nell'emogasanalisi, uno dei componenti, l' $HCO_3^-$ , non è ottenuto per misura diretta ma è derivato per calcolo. Come tutti i dati ottenuti in questo modo, risente della somma delle variabilità analitiche e biologiche dei componenti impiegati per calcolarlo. Per una corretta interpretazione del profilo emogasanalitico, è quindi raccomandato praticare il controllo di qualità con assiduità giornaliera. In un'indagine di solo qualche anno fa, condotta da chi scrive quest'editoriale tra diversi laboratori sulla qualità analitica dell'emogasanalisi, i risultati complessivi dimostravano una qualità buona, ma non ancora entro i valori raccomandati dal *goal analitico*.

## Bibliografia di riferimento

- Kellum JA. Clinical review; reunification of acid-base physiology. *Crit Care* 2005; 9: 500.
- Schwarz WB, Relman AS. A critique of the parameters used in the evaluation of acid-base disorders. *New Eng J Med* 1963; 1382: 268.
- Siggaard-Andersen O. A new acid-base nomogram. An improved method for the calculation of the relevant acid-base data. *Scand J Clin Lab Invest* 1960; 12: 177.
- Singer RB, Hastings AB. An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood. *Medicine* 1948; 27: 223.
- Stewart PA. Independent and dependent variables of acid-base control. *Respir Physiol* 1978; 33: 9.
- Story DA. Bench-to-bedside review: a brief history of clinical acid-base. *Crit Care* 2004; 8: 253-258.