

FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

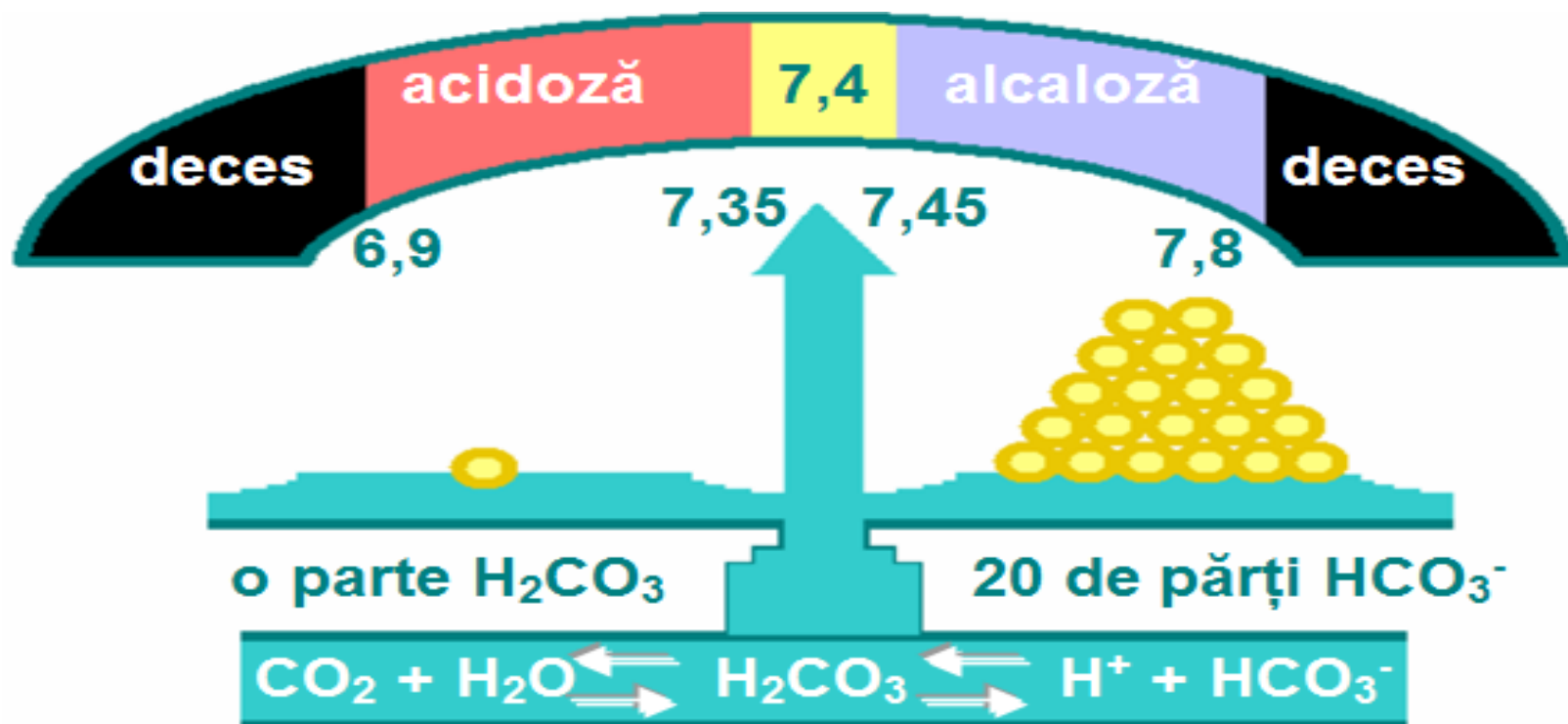
Prof. univ. dr. habil. CRISTIAN NEAMȚU

- ianuarie 2021 -

Echilibrul acido-bazic (EAB) reprezintă mecanismele ce intervin în menținerea în limite normale a **concentrației ionilor de hidrogen (H^+)**, în mediul intern al organismului, ceea ce are un rol esențial în cadrul homeostaziei prin reacții ce generează, tamponează și elimină atât acizii, cât și bazele. Concentrația fiziologică a H^+ , în sânge este foarte mică, astfel încât valoarea acesteia, va putea fi reflectată sub termenul de pH, care este logaritmul negativ al concentrației H^+ .

Valoarea normală a pH-ului este între 7,35-7,45 și are o relație invers proporțională cu H^+ , astfel încât:

- creșterea pH-ului reprezintă scăderea concentrației H^+
- scăderea pH-ului înseamnă creșterea concentrației H^+ .



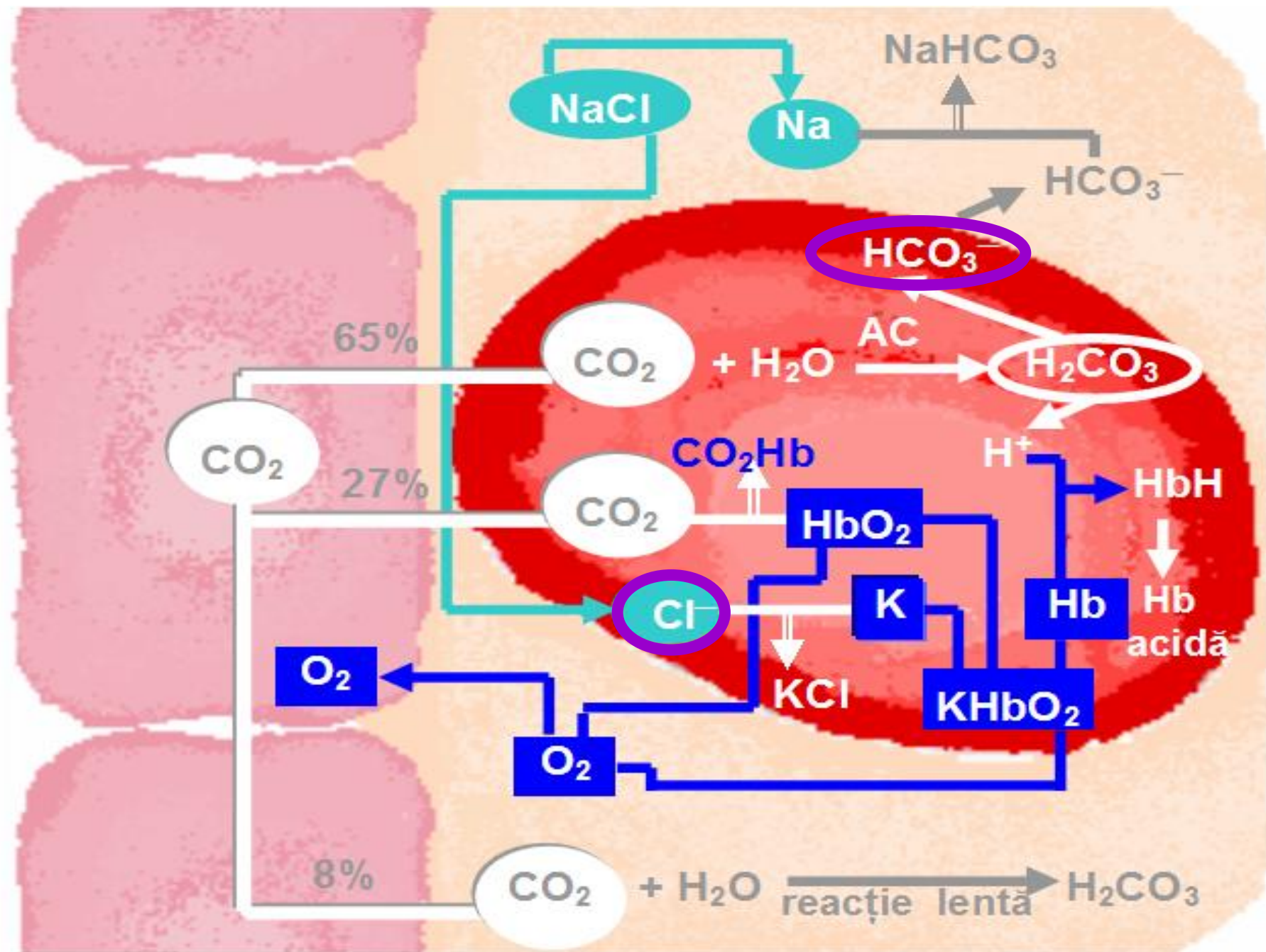
SISTEMELE TAMPON

Reprezintă prima linie de apărare împotriva variațiilor pH-ului, având o capacitate rapidă de intervenție, dar cu o eficiență limitată. Sunt formate, în special, dintr-un acid slab și o bază tare și mai puțin dintr-o bază slabă și un acid tare.

Sistemul tampon bicarbonat/acid carbonic ($\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$) – are o viteză de tamponare instantanee, fiind principalul sistem tampon extracelular din organism.

La nivel tisular, prin arderea substraturilor energetice, în prezența O_2 , se formează CO_2 , principalul catabolit acid din organism, care difuzează rapid în sânge unde:

- ~8% rămâne în plasmă și se transformă în forma hidratată de H_2CO_3 , reacția desfășurându-se lent, ca urmare a absenței anhidrazei carbonice (AC)
- ~ 92% pătrunde în eritrocite și se hidratează rapid, datorită prezenței AC, formându-se H_2CO_3 , ce disociază spontan în H^+ și în ionul bicarbonat (HCO_3^-), ce tind să reducă pH-ul.



La nivelul capilarelor pulmonare, PO_2 crescută din plasmă, generează transferul O_2 în hematie, ceea ce va dizloca H^+ legat de Hb, astfel încât H^+ se va lega de HCO_3^- , formând H_2CO_3 , ce disociază în H_2O și CO_2 , care va difuza din capilar în alveolă. Prezența AC, la acest nivel, favorizează eliminarea CO_2 . Transportorul va funcționa în sens invers, introducând HCO_3^- în hematie și eliminând Cl^- în plasmă.

Ecuatia Henderson-Hasselbalch: $\text{pH} = \text{pKa} + \log [\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$



- este factor metabolic
- concentrația de bicarbonat = 24 mmol/l
- este reglat prin intervenția renală
- $\downarrow \text{HCO}_3^-$ = acidoză metabolică
- $\uparrow \text{HCO}_3^-$ = alcaloză metabolică



- este factorul respirator
- concentrația de H_2CO_3 nu poate fi măsurată direct, fiind apreciată ca produsul dintre PaCO_2 în sângele arterial (40mm Hg) și coeficientul de solubilitate al CO_2 (0,03)
- este reglat prin intervenția pulmonară
- $\uparrow \text{PaCO}_2$ = acidoză respiratorie
- $\downarrow \text{PaCO}_2$ = alcaloză respiratorie

pKa – constanta de disociere a $\text{H}_2\text{CO}_3 = 6,1$

$$\text{pH} = 6.1 + \log 24/0.03 \times 40$$

$$\text{pH} = 6.1 + \log 24/1.2 = 6.1 + 1.3 = 7.4$$

=> pH-ul este determinat de valorile HCO_3^- și PaCO_2

Sistemul tampon al proteinelor este principalul sistem tampon intracelular, proteinele fiind superioare cantitativ față de celelalte sisteme tampon în celule. Totodată, pentru difuziunea din spațiul extracelular în cel intracelular a excesului de H^+ și HCO_3^- , sunt necesare mai multe ore, timp după care devine eficient sistemul tampon al proteinelor.

Constanta de disociere (**pKa**) a proteinelor este **7,4** ceea ce reprezintă o valoare apropiată de cea a pH-ului normal.

Proteinele sunt amfotere, având capacitatea de tamponarea a excesului atât de acizi cât și de baze, astfel încât ele se comporta:

- fie ca acid slab, care eliberează H^+ , atunci când în molecula proteinei există mai mulți aminoacizi dicarboxilici
- fie ca bază slabă care acceptă H^+ , atunci când în molecula proteinei predomină aminoacizii diaminați.

Sistemul tampon al fosfaților este format din **dihidrogenofosfat** (H_2PO_4^-), un acid slab și **monohidrogenofosfat** (HPO_4^{2-}), o bază slabă, ce funcționează la valoare pK_a de **6,8**.

Capacitatea de tamponare și eficiența sistemului tampon al fosfaților sunt direct proporționale cu concentrația fosfaților și cu valoarea pH-ului.

Sistemul fosfaților are o concentrație plasmatică mică (2mEq/l), ceea ce generează o capacitate mică de tamponare în mediul extracelular.

În lichidul intracelular și în urină, concentrația fosfaților este mult mai mare decât în mediul extracelular, iar valoarea normală a pH-ului acestor medii este mai mică decât a mediului extracelular, fiind mai apropiată de valoare pK_a , ceea ce determină un rol important și o eficiență crescută de tamponare a sistemului fosfaților în aceste medii.

Este **principalul sistem tampon** urinar, deoarece la nivel glomerular este filtrat fosfatul disodic (Na_2HPO_4), care fixează H^+ generând fosfatul monosodic (NaH_2PO_4) ce este eliminat în urina finală.

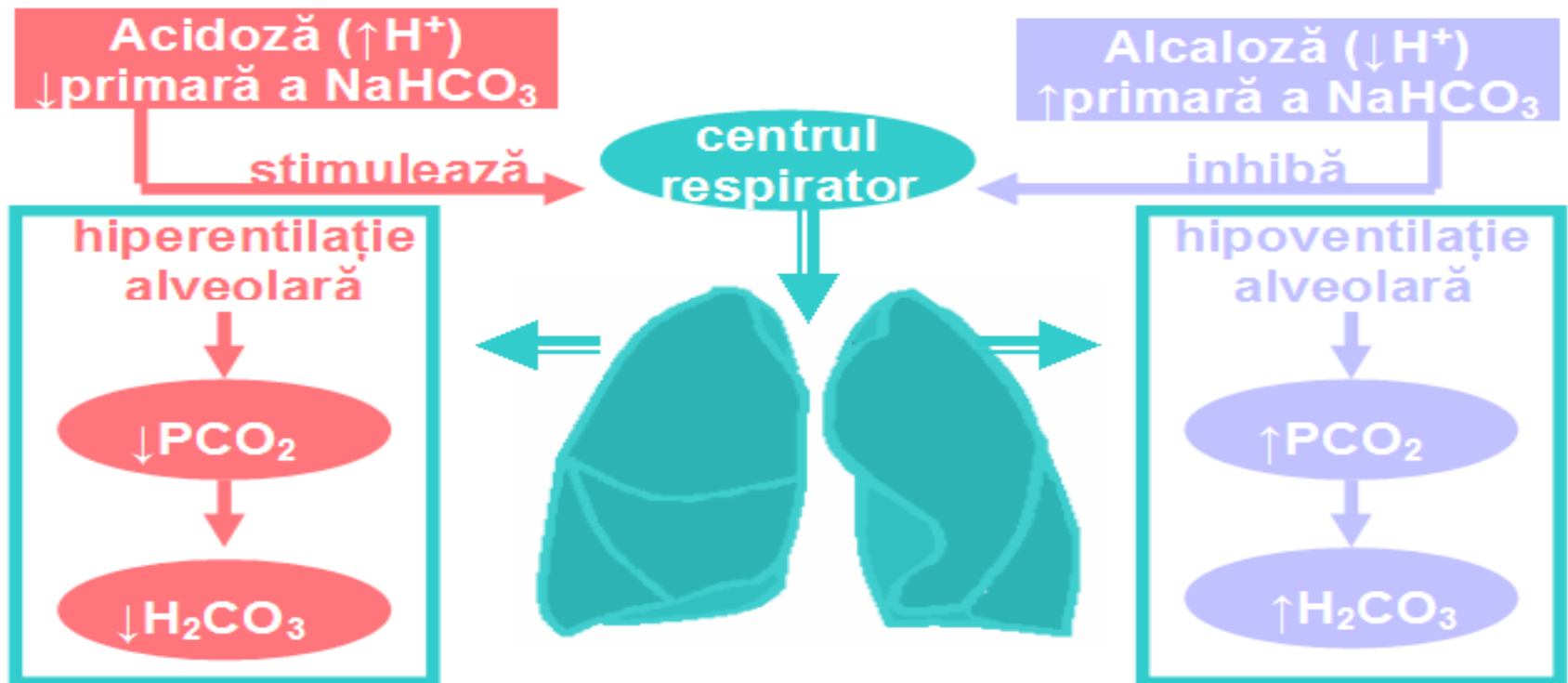
Sistemul de schimb transcelular H^+/K^+ , determină:

- în acidoză, transferul excesului de H^+ din mediul extracelular, în mediul intracelular, la schimb cu K^+ , ceea ce generează hiperpotasemie
- în alcaloză, transferul de H^+ din mediul intracelular, în mediul extracelular, la schimb cu K^+ , pentru a compensa deficitul de H^+ , ceea ce generează hipopotasemie

MECANISME COMPENSATORII ALE EAB

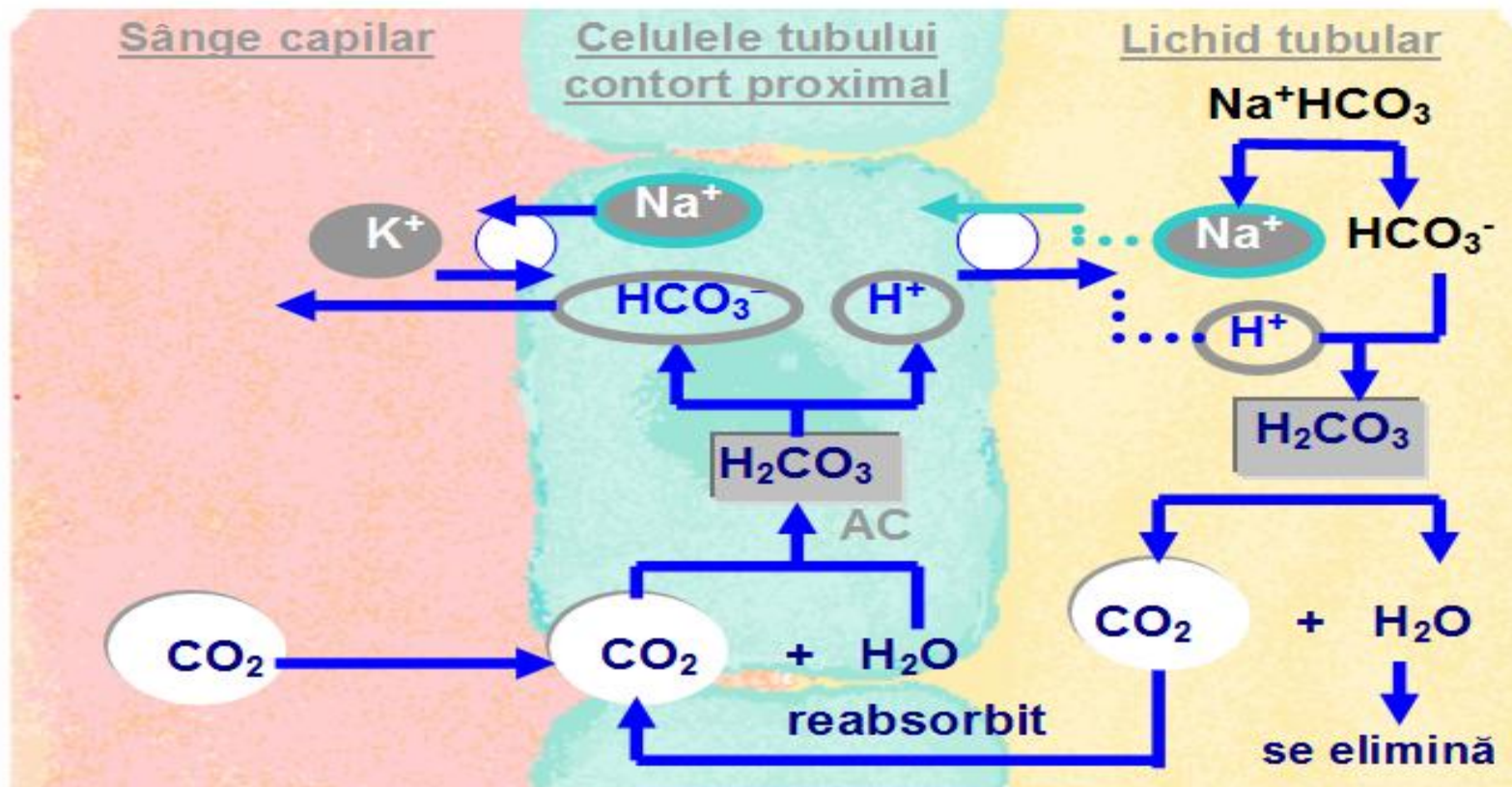
Sistemul respirator reprezintă cea de a doua linie de apărare împotriva modificărilor pH-ului, de cauză metabolică. Generează o compensare rapidă, cu eficiență maximă după 12-24h, dar cu rezultat parțial de 50-75%.

Fiziologic, producția de CO_2 rezultat din metabolismul celular, este egală cu eliminarea de CO_2 , datorită ventilației pulmonare, care menține constantă PCO_2 , ce este direct corelată cu cantitatea de CO_2 din sânge. Ventilația alveolară se adaptează permanent la variațiile pCO_2 , prin intermediul chemoreceptorilor din sinusul carotidian și crosa aortei.



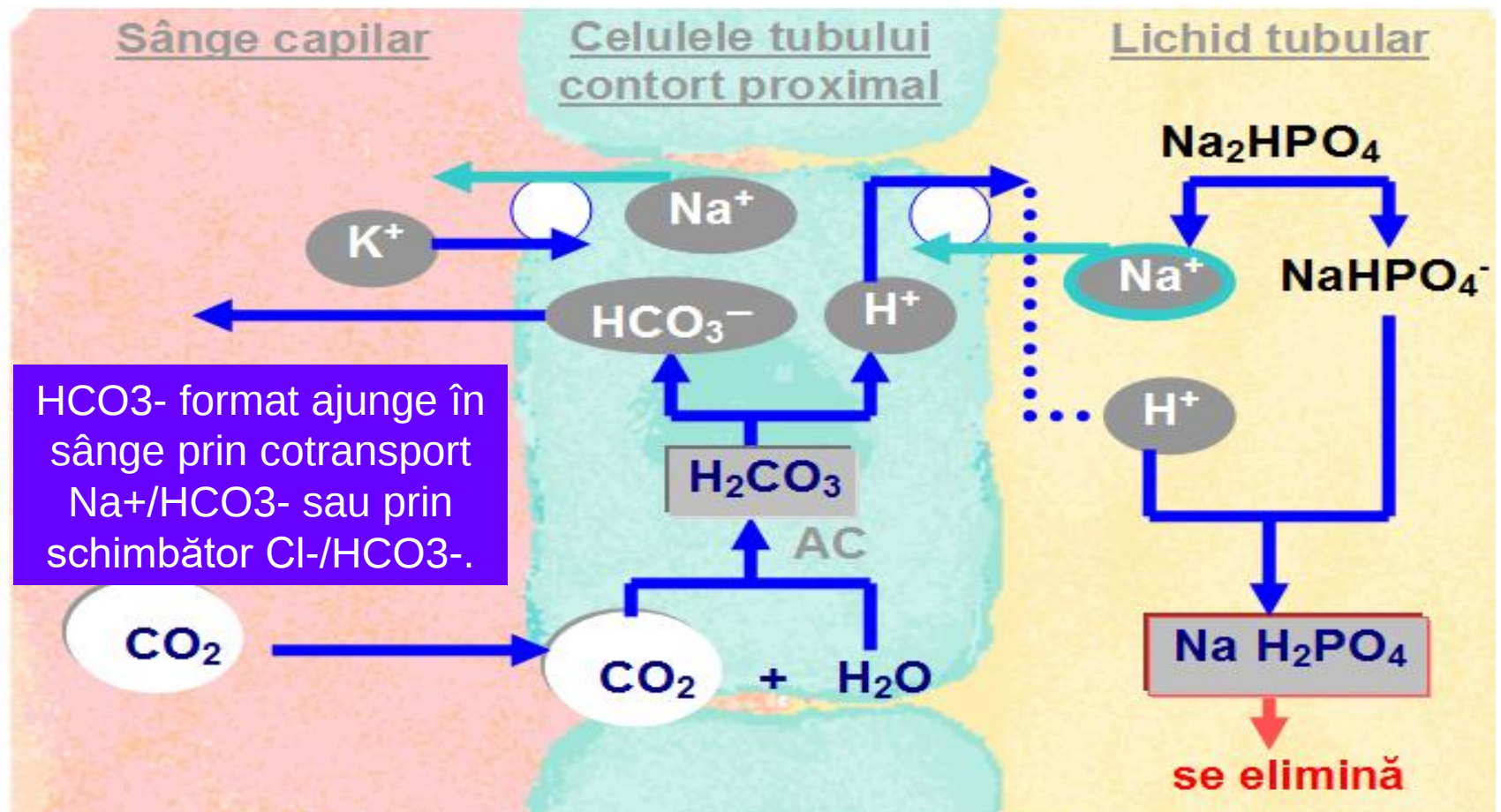
Rinichii reprezintă cea de a treia linie de apărare împotriva modificărilor pH-ului, de cauză respiratorie, având o intervenție lentă și tardivă. Aceștia intervin prin 3 mecanisme

Secreția de H^+ și reabsorbția de HCO_3^- , se realizează în special la nivelul tubului proximal (80-90%).

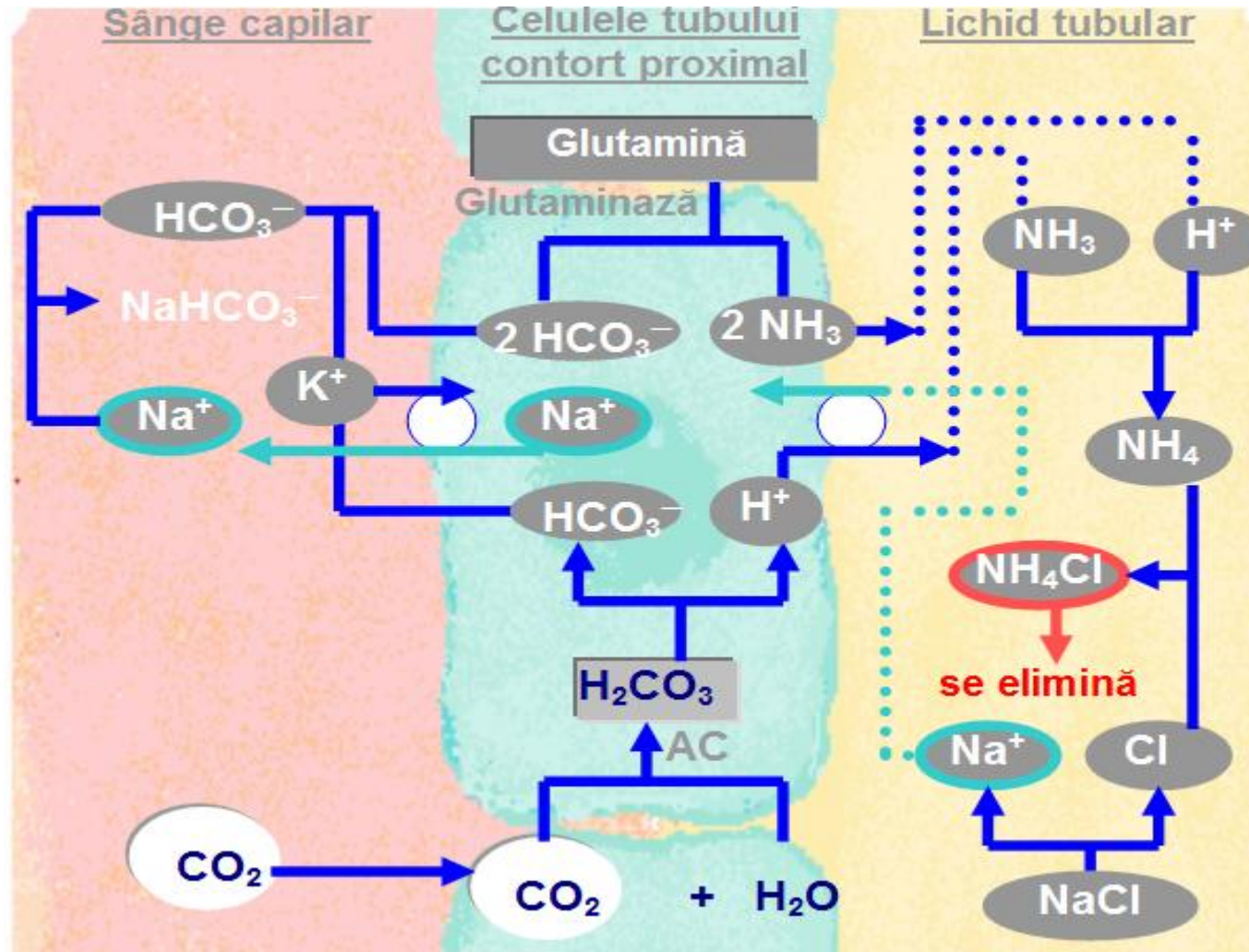


Excreția de sarcini acide (H^+) și generarea de HCO_3^- , se realizează prin acidifierea și aminogeneza urinei.

Acidifierea urinei, prin procesul de excreție a acidității titrabile (concentratia de NaOH ce trebuie adăugată în urină ca pH-ul să atingă valoarea de 7,4), asigură eliminarea a 1/3 din H^+ secretați. Procesul este redus la nivelul tubului contort proximal, iar la nivelul tubului contort distal și colector, datorita reabsorbției apei și sărurilor minerale procesul are un rol important.



Amoniogeneza asigură eliminarea a 2/3 din H^+ secretați tubular.



Ficatul intervine în EAB prin:

- neutralizeaza produşilor acizi de absorbţie intestinală, veniti pe calea venei porte,
- transformarea aminoacizilor în glucoză prin gluconeogeneză,
- dezaminarea aminoacizilor,
- resintetizeaza glicogenului din acid lactic
- transformarea acidului aceto-acetic si beta hidroxibutiric în acetonă.

Tubul digestiv intervine în EAB prin:

- utilizarea H^+ in sinteza HCl , ceea ce alcalinizează mediul intern
- producţia de bicarbonat de către pancreas, ceea ce acidifică mediul intern
- eliminarea fecalelor, ce conţin produşi de catabolism proteic.

Tegumentul intervine în EAB, prin secreţie sudorală, prin care se elimină acidului lactic, ce se formează în timpul efortului fizic.

ACIDOZA METABOLICĂ

Este cea mai frecventă și gravă, perturbare a EAB. Se caracterizează prin scăderea pH-ului ($<7,36$) și scăderea primară a concentrației plasmatice a HCO_3^- ($<22\text{mmol/L}$). Are la bază 3 mecanisme:

Productia crescută de acizi

Cetoacitoza diabetică se caracterizează prin creșterea sintezei de **acid acetoacetic** și **acid betahidroxibutiric** ca urmare a:

- deficitului de insulină, se reduce utilizarea glucidelor ca substrat energetic și a epuzării depozitelor de glicogen
- intensificării cetogenezei hepatice, prin amplificarea β -oxidării AGL, în urma utilizării AGL ca substrat energetic

Acidoză lactică se caracterizează prin acumularea de acid lactic ca urmare a:

- hipoxiei celulare ce generează amplificarea producției de acid lactic
- disfuncției mitocondriale ce generează reducerea metabolizării acidului lactic

Șoc, infarct

Scăderea eliminării de acizi

Insuficiența renală determină:

- retenție de acizi nevolatili ca urmare a oligoanuriei generate de reducerea ratei filtrării glomerulare
- reducerea secreției tubulare de H^+ și un deficit de refacere a HCO_3^- , ca urmare a disfuncției tubulare

Acidoza tubulară renală distală (din bolile autoimune) determină scăderea secreției de H^+

Hiperpotasemia generează o scădere a transportului de HCO_3^- , în afara celulei, iar la nivelul tubilor contorți proximali scade secreția de H^+ și producția de HCO_3^- .

Hipoaldosteronism determină o scădere a reabsorbției de HCO_3^- în tubii contorți distali și colectori

Hiperparatiroidism, determină inhibarea absorbției renale de HCO_3^- , în tubii contorți, ca urmare a creșterii eliberărilor de parathormon

Pierderea de baze

Pierderile digestive de bicarbonat sunt generate de pierderea de sucuri digestive bogate în HCO_3^- , ca urmare a prezenței diareei infecțioase, vărsăturilor intestinale sau a drenajului unor fistule

Acidoza tubulară renală proximală determină scăderea secreției de H^+ asociată cu scăderea reabsorbției tubulare de HCO_3^- în tubul contort proximal

Inhibitorii AC, (acetazolamida), determină o eliminare intensă de HCO_3^- , deoarece AC este cea care generează în tubi contorți proximali absorbția de HCO_3^- ,

Gapul anionic (GA, deficitul anionic) reprezintă concentrația anionilor plasmatici, ce participă în plasmă la electroneutralitate, dar nu sunt determinați în mod uzual.

$$GA = [Na^{+} + K^{+}] - [Cl^{-} + HCO_3^{-}] = 12 \pm 4 \text{ mmol/L}$$

Acidozele metabolice cu GA crescut

- acidoza lactică
- cetoacidoza diabetică, alcoolică, din inaniție
- intoxicațiile cu acid acetilsalicilic, metanol, etilenglicol
- acidoza din insuficiența renală

Acidozele metabolice cu GA normal

- acidoza prin pierderile digestive de bicarbonat
- acidoza tubulară renală
- acidoza din hipoaldosteronism
- acidoza din administrarea de inhibitori de AC
- acidoza hipercloremică

Compensarea acidozei metabolice se realizează:

- hiperventilație, care scade PaCO_2 (respirație Kussmaul)
- eliminarea de urini acide, ca urmare a intensificării secreției de H^+ , reabsorbției și generării de HCO_3^- , secreția acidă fiind tamponată în special de fosfat și amoniac și mai puțin de bicarbonat
- acumularea intracelulară de H^+ asociată cu ieșirea K^+ din celulă, ce generează hiperpotasemie
- declanșarea mecanismelor tampon osoase, ce presupun pătrunderea H^+ în os și eliberare de NaHCO_3 și carbonat de calciu (CaCO_3), ce tamponează excesul de H^+ , din mediul extracelular, dar care produc în acidoza cronică demineralizare osoasă

Manifestările clinice ale acidozei metabolice sunt:

- manifestările declanșate de mecanismele compensatorii
- scăderea contractilității cardiace, a debitului cardiac, tonusului vascular, hipotensiune
- creșterea presiunii intracerebrale, edem cerebral, comă
- diminuarea tonusului muscular, slăbiciune musculară
- deshidratări și pierderi de Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , datorită scăderii bicarbonatului

ALCALOZA METABOLICĂ

Este o perturbare a EAB, caracterizează prin creșterea pH-ului ($>7,44$) și a concentrației plasmatice a HCO_3^- ($>26 \text{ mmol/L}$). Se produce prin:

Creșterea concentrație bicarbonatului plasmatic secundar excesului de baze sau pierderilor de H^+

Tratamentul prelungit cu :

- medicație antiacidă (NaHCO_3), în ulcer
- soluție Ringer, în acidoze, ce conține lactat care se metabolizează hepatic, consumând H^+
- transfuzii masive, cu sânge conservat, care conține citrat, ce se metabolizează hepatic, consumând H^+

Demineralizarea osoasă din imobilizarea prelungită la pat, mobilizează sărurilor alcaline din oase

Ingestia de sodă caustică (NaOH)

Dieta săracă în proteine scade formarea metabolică a H^+

Pierderi digestive prin vărsături, splăături aspirații, cu conținut gastric, ce produc pierderi de H^+

Pierderi renale din hiperaldosteronismul primar determină creșterea excreției de H^+ și K^+

Insuficiența hepatică generează o sinteză scăzută de uree, utilizându-se astfel mai puțin HCO_3^-

Deficitul de excreție renală de bicarbonat

Hipercapnia determină creșterea compensatorie a bicarbonatului plasmatic, iar rinichii sunt incapabili să elimine în mod rapid bicarbonatul acumulat, generând o alcaloză tranzitorie

Hipopotasemia, secundară pierderilor digestive sau renale, prin acțiunea aldosteronului, stimulează secreția acidă distală renală și crește reabsorbția de bicarbonat

Hipovolemia secundară edemelor și pierderilor digestive și renale, determină stimularea:

- schimburilor $\text{Na}^+ - \text{H}^+$
- reabsorbției renale de HCO_3^- , ceea ce împiedică astfel eliminarea de HCO_3^-

Hipoparatiroidismul generează un deficit de parathormon, care în mod fiziologic are rolul de a inhiba absorbția de HCO_3^- , la nivelul tubilor contorți proximali

Tratamentul diureticele tiazidice și de ansă: determină scăderea volumului extracelular, ceea ce generează hiperaldosteronism secundar, care crește reabsorbția de Na și bicarbonat

Compensarea alcalozei metabolice se realizează prin:

- hipoventilație, care determină acumularea de CO_2 (crește PaCO_2), ce se transformă în H_2CO_3
- eliminarea de urini alcaline, ca urmare a reabsorbției de Na și bicarbonat, ce este asociată cu secreția de H^+
- acumularea intracelulară de K^+ ce este asociată cu ieșirea H^+ din celulă, generează hipopotasemie

Manifestările clinice ale alcalozei metabolice sunt:

- manifestările declanșate de mecanismele compensatorii
- tetanie, hiperexcitabilitate, ca urmare a alcalozei, care favorizează legarea Ca de albumine, ceea ce determină reducerea Ca ionic liber
- hipoxie tisulară, ca urmare a creșterii afinității Hb pentru O_2
- hipotensiune, aritmii, ca urmare a hipopotasemiei
- hipoglicemie, ca urmare a inhibării gluconeogenezei

ACIDOZA RESPIRATORIE

Este o perturbare a EAB, caracterizată prin scăderea pH-ului ($<7,36$) și creșterea primară a PaCO_2 ($>45\text{mmHg}$), ca urmare a hipoventilației pulmonare acute sau cronice. CO_2 se acumulează și formează H_2CO_3 în exces.

Acidoza respiratorie acută = hipoventilație acută

Deprimarea centrilor respiratori bulbari în:

- supradozajul cu barbiturice, morfină, hipnotice
- accidente vasculare, traumatisme, tumori cerebrale

Paralizia mușchilor respiratorii,

Afecțiuni ale cutiei toracice: fracturi costale

Afecțiuni ale parenchimului pulmonar: pneumonii, atelectazii, tumori

Afecțiuni pleurale: pneumotorax, pleurezii

Obstrucția căilor respiratorii prin:

- aspirația de corpi străini, astm bronșic, tumori traheale sau ale bronhiilor

Concentrația mare a CO_2 în aerul inspirat

Acidoza respiratorie cronică = hipoventilație cronică

Fibroză pulmonară, bronșită cronică, emfizem pulmonar, BPCO

Deformări ale cutiei toracice: cifoscolioză

Obezitate (sindrom Pickwick)

Compensarea acidozei respiratorii se realizează prin:

- eliminarea de urini acide, ca urmare a excreției de H^+ și a amplificării reabsorbției de HCO_3^- , a cărei valoare crește:
 - în acidoza acută cu 1mmol/L pentru fiecare creștere cu 10 mmHg a $PaCO_2$, ceea ce determină scăderea accentuată a pH-ului
 - în acidoza cronică cu 3,4 mmol/L pentru fiecare creștere cu 10 mmHg a $PaCO_2$, ceea ce determină o scădere redusă a pH-ului
- acumularea intracelulară de H^+ , ce este asociată cu ieșirea K^+ din celulă, pentru a menține electroneutralitatea intracelulară, ceea ce generează o hiperpotasemie relativă

Manifestările clinice ale acidozei respiratorii sunt:

- manifestările declanșate de mecanismele compensatorii
- hipercapnia (creșterea $PaCO_2$), care determină:
 - cefalee, somnolență, confuzie, ca urmare a reducerii pH-ului LCR
 - vasodilatație cerebrală, hipertensiune intracraniană și evoluție spre comă, deoarece CO_2 traversează bariera hemato-encefalică
- semne de hipoxemie, care le preced pe cele de acidoză deoarece CO_2 difuzează de 20 ori mai rapid decât O_2
- creșterea frecvenței respiratorii inițial și ulterior scăderea acesteia, ca urmare a adaptării centrului respirator la valorile crescute ale $PaCO_2$.

ALCALOZA RESPIRATORIE

Este o perturbare a EAB, caracterizată prin creșterea pH-ului ($>7,44$) și scăderea primară a PaCO_2 (<38 mmHg), ca urmare a hiperventilației pulmonare acute sau cronice, în urma căreia se elimină o cantitate de CO_2 superioară celei produse, ceea ce induce scăderea concentrației plasmatice a H_2CO_3 .

Alcaloza respiratorie = hiperventilație

Stimularea centrului respirator bulbar:

- analeptice respiratorii
- prin hipoxie: în altitudinile cerscute, embolia pulmonară, anemie severă
- în mod direct: febră, stări septice,
- prin estrogeni și progesteron, în ultimul trimestru de sarcină
- prin factori psihologici: anxietate, durere, isterie

Efort fizic moderat

Ventilație mecanică excesivă

Compensarea alcalozei respiratorii se realizează prin:

- eliminare de urini alcaline, ca urmare a scăderii secreției de H^+ și a reducerii reabsorbției de HCO_3^- , a cărei valoare scade:
 - în alcaloza acută cu 2 mmol/L pentru fiecare scădere cu 10 mmHg a $PaCO_2$
 - în acidoza cronică cu 5 mmol/L, pentru fiecare scădere cu 10 mmHg a $PaCO_2$
- acumularea intracelulară de K^+ , ce este asociată cu ieșirea H^+ din celulă, ceea ce generează o hipopotasemie
- activarea glicolizei cu amplificarea producției de acid piruvic și lactic

Manifestările clinice ale alcalozei respiratorii sunt:

- manifestările declanșate de mecanismele compensatorii
- hipocapnia (scăderea $PaCO_2$), care determină: vasospasme cerebrale, reducerea fluxului sanguin cerebral, cefalee, amețeli, tulburări vizuale și de concentrare, pierderea cunoștinței
- paretezii, tetanie, generate de hipocalcemie:
- hipofosfatemie, deoarece hipocalcemia induce un hiperparatiroidism secundar
- reducerea pragului convulsivant

Perturbarea EAB	pH	pCO ₂	HCO ₃ ⁻
Acidoză metabolică acută	↓	N	↓
Acidoză metabolică compensată	N	↓	↓
Acidoză respiratorie acută	↓	↑	N
Acidoză respiratorie compensată	N	↑	↑
Alcaloza metabolică acută	↑	N	↑
Alcaloza metabolică cronică	↑	↑	↑
Alcaloza respiratorie acută	↑	↓	N
Alcaloza respiratorie compensată	N	↓	↓