

L'alcalosi metabolica: patogenesi e fisiopatologia

Mario Tarantino, Elena Vitale*, Ivo Casagrande*

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

*Dipartimento Emergenza, Alessandria

SINTESI

L'alcalosi metabolica è un disordine acido-base frequente nella popolazione ospedalizzata, in particolare nei pazienti in condizioni critiche, non infrequentemente complicato in disordini acido-base misti. È un disordine che può avere serie conseguenze cliniche, soprattutto a carico dell'apparato cardiovascolare e nervoso centrale. La serietà del disordine è dovuta anche alla precarietà dei processi di difesa e compenso che l'organismo può mettere a disposizione per contrastare la deviazione del pH del sangue.

L'alcalosi metabolica fa parte di un complesso disordine dell'equilibrio idrico ed elettrolitico, da cui dipende il

mantenimento del disordine acido-base, che ne è solo una componente e neppure la più importante.

L'alcalosi metabolica può essere complicazione di numerose patologie di assai diversa natura, spesso di occorrenza assai comune nella clinica ospedaliera.

Molteplici fattori fisiopatologici contribuiscono a mantenere il disordine acido-base: questi fattori si influenzano reciprocamente alimentandosi a vicenda. Poiché la risoluzione del disordine acido-base dipende dalla correzione di questi fattori, è indispensabile conoscerne accuratamente i meccanismi al fine di intraprendere l'appropriato provvedimento terapeutico.

L'alcalosi di tipo metabolico è il disordine acido-base contraddistinto all'emogasanalisi dall'aumento della $[HCO_3^-]$ e della pCO_2 oltre, ovviamente, all'aumento del pH del sangue. Tra i disordini acido-base è di particolare interesse per molteplici aspetti. Prima di tutto è un'evenienza clinica frequente, specialmente nei pazienti in condizioni critiche. Spesso presenta serietà clinica non trascurabile, sia per le possibili conseguenze cliniche (Tabella 1), sia per la limitata capacità dei processi compensatori, come vedremo. Infine, l'alcalosi metabolica è in realtà un complesso disordine che coinvolge il volume e la composizione elettrolitica dei compartimenti idrici sia intra- sia extracellulare, di cui il disordine acido-base è solo una componente, e neppure la più importante. L'alcalosi metabolica è, infatti, l'esempio più dimostrativo delle strette relazioni tra la regolazione dell'equilibrio acido-base e la regolazione dell'equilibrio idrico-elettrolitico a livello renale, mettendo in risalto l'importanza di quest'organo nel mantenimento omeostatico della composizione dei liquidi corporei.

Le conseguenze cliniche dell'alcalosi metabolica sono elencate nella Tabella 1.

TAB. 1

Conseguenze cliniche dell'alcalosi metabolica.

Cardiovascolari

- Costrizione arteriolare
- Diminuzione del flusso coronarico
- Abbassamento della soglia anginica
- Aritmie sopraventricolari e ventricolari

Respiratorie

- Ipoventilazione, ipercapnia, ipossiemia

Metaboliche

- Stimolazione della glicolisi anaerobia
- Ipotassiemia
- Diminuzione della frazione ionizzata della calcemia
- Ipomagnesiemia e ipofosfatemia

Sistema Nervoso Centrale

- Diminuzione del flusso cerebrale
- Tetania, convulsioni, letargia, delirio, stato stuporoso

L'alcalemia grave ($pH > 7,60$) può causare vasocostrizione arteriolare nel distretto miocardico e ce-

TAB. 2

Fattori eziologici dell'alcalosi metabolica.

Causa	Esempi clinici
Perdita di acidi dal compartimento extracellulare	
• Perdita di liquido gastrico	• Vomito
• Perdita di H ⁺ nell'urina: aumentato afflusso distale di Na ⁺ in presenza di iperaldosteronismo	• Iperaldosteronismo primario, diuretici
• Spostamento di H ⁺ dall'ECF all'ICF	• Deficit di potassio
• Perdita di H ⁺ nelle feci	• Diarrea cloro-disperdente
	• Sindrome latte-alcalini
Eccesso di HCO₃⁻	• Somministrazione di lattato, acetato, citrato
• Assoluto	• Dialisi con HCO ₃ ⁻
– HCO ₃ ⁻ orale o parenterale	
– Conversione metabolica di sali di acidi organici a HCO ₃ ⁻	• Correzione di un'ipercapnia cronica in presenza di dieta a basso tenore salino o insuff. cardiaca congestizia
• Relativo	
Condizioni post-ipercapniche	

rebrale, anche se in misura meno pronunciata che nell'alcalosi respiratoria. La diminuzione della frazione ionizzata della calcemia, causata dall'aumento del pH del sangue, può contribuire alla sintomatologia neurologica, specialmente le manifestazioni tetaniche. La depressione della ventilazione polmonare, causata dall'alcalemia quale compenso respiratorio, può condurre a ipossemia. Di rilevante serietà possono essere le conseguenze dell'ipopotassemia e del deficit di potassio, frequente concausa dell'alcalosi metabolica, tra cui in particolare le aritmie cardiache e l'aumento dell'ammoniogenesi. L'alcalemia stimola la glicolisi anaerobia con aumento della produzione di acido lattico¹ che, assieme alla titolazione alcalemica delle proteine plasmatiche, si manifesta nell'aumento, sia pure modesto, del gap anionico plasmatico².

Sebbene l'alcalemia acuta possa aumentare l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno ostacolandone la liberazione a livello dei tessuti, questo effetto non si osserva nell'alcalosi cronica perché l'alcalemia prolungata aumenta la produzione del 2-3-difosfoglicato eritrocitario.

L'incidenza e la prevalenza dell'alcalosi metabolica non sono note con certezza per diverse ragioni. La maggior parte dei pazienti che hanno episodi acuti o cronici di alcalosi metabolica di grado moderato non vengono ospedalizzati e in molti di questi pazienti tali episodi non sono nemmeno diagnosticati. Anche nei pazienti ospedalizzati l'insorgenza del-

l'alcalosi metabolica è spesso un fenomeno secondario di un'altra patologia, che può quindi essere tralasciata nella documentazione clinica rilasciata alla dimissione del paziente³. Non infrequentemente l'alcalosi metabolica ha una causa iatrogena (insufficiente trattamento con antiemetici, drenaggio mediante sondino naso-gastrico, trattamento con diuretici, uso del citrato come anticoagulante), che può quindi indurre a una certa reticenza nella segnalazione epidemiologica. Cionondimeno, recenti indagini epidemiologiche accurate evidenziano che l'alcalosi metabolica occupa più della metà di tutti i disordini acido-base nei servizi di medicina critica e terapia intensiva, con mortalità relativamente elevata, specialmente quando il pH del sangue è > 7,60⁴⁻⁶.

Risposta di difesa all'alcalosi metabolica

Difesa tampone del pH del sangue

Le cause cliniche dell'alcalosi metabolica sono elencate nelle Tabelle 2 e 3, ma possono essere ricondotte a due fattori eziologici fondamentali: 1) perdita di acidi dai liquidi corporei, 2) eccesso di basi (HCO₃⁻), per cause esogene o per produzione endogena^{3,7}. Quando la causa primaria dell'alcalosi è la perdita di H⁺, sia il tampone "bicarbonato" CO₂/HCO₃⁻ sia i tamponi "non bicarbonato" HT/T⁻ (proteine e fosfati intra- ed extracellulari) concorrono alla difesa

TAB. 3

Cause cliniche dell'alcalosi metabolica.

NaCl-sensibili (con contrazione di volume)

- Vomito
- Sondino naso-gastrico
- Terapia con diuretici
- Post-ipercapnia
- Enteropatie cloro-disperdenti

NaCl-resistenti (con espansione di volume)

- Iperaldosteronismo primario
- S. di Cushing
- Steroidi esogeni o farmaci con attività mineralcorticoidi
- Iperaldosteronismo secondario (stenosi dell'arteria renale, ipertensione accelerata, tumori renina-secerenti)
- Deficienza 11- o 12-idrossilasi surrenale
- S. di Liddle

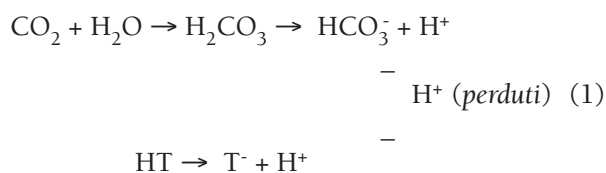
Somministrazione o ingestione di alcalini

- S. latte-alcalini
- HCO₃⁻ orale o parenterale in insufficienza renale
- Conversione di precursori HCO₃⁻ dopo acidosi organiche

Diverse

- Rialimentazione dopo digiuno
- Ipercalcemia con iperparatiroidismo secondario
- Penicilline ad alte dosi
- Grave deficit di K⁺ o di Mg⁺⁺
- S. di Bartter

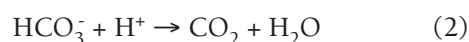
del pH del sangue, secondo le seguenti reazioni tampone:



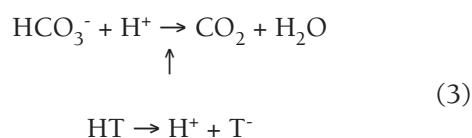
In questo gruppo di alcalosi metaboliche, dunque, l'aumento dell'[HCO₃⁻] plasmatico è il risultato della reazione tampone e ha il significato di *difesa* del pH del sangue: come si vede nella reazione (eq. 1) la perdita di H⁺ sposta l'equilibrio della "coppia acido-base" CO₂/HCO₃⁻ verso la formazione dell'acido carbonico H₂CO₃ che, essendo un acido forte al pH fisiologico, si dissocia prontamente in HCO₃⁻, la cui concentrazione plasmatica quindi aumenta, e H⁺,

che vanno a rimpiazzare, sia pure in parte, gli H⁺ perduti, limitando così la deviazione del pH del sangue in direzione alcalina. Analogamente aumentano le basi T⁻, che assieme all'HCO₃⁻ concorrono ad aumentare il BE, segno diagnostico tipico dell'alcalosi metabolica.

Quando la causa dell'alcalosi è, invece, un eccesso primario di HCO₃⁻, l'aumento della [HCO₃⁻] nel sangue ha il significato di *causa* del disordine acido-base (eq. 2); l'aumento primario della *base* HCO₃⁻ sposta l'equilibrio della "coppia acido-base" CO₂/HCO₃⁻ verso la formazione di CO₂ con consumo di H⁺, causandone quindi la diminuzione della concentrazione nel sangue (aumento del pH):



Pertanto in questa eventualità eziologica il "tampone bicarbonato" non può partecipare alla difesa del pH, perché proprio un suo componente – l'HCO₃⁻ – è la causa dell'alcalosi: la difesa tampone rimane quindi affidata soltanto ai tamponi "non bicarbonato" HT/T⁻ secondo la reazione (eq. 3):



Anche in questo caso il BE aumenta, ma con un significato diverso, essendo espressione composita della *causa* dell'alterazione acido-base (aumento dell'HCO₃⁻) e della *difesa tampone* (aumento delle basi tampone T⁻).

Dunque l'aumento dell'HCO₃⁻, pur essendo un segno distintivo del profilo emogasanalitico dell'alcalosi di tipo metabolico, ha un significato diverso a seconda dell'eziologia del disordine acido-base e non può essere semplicisticamente definito come *l'alterazione primaria che caratterizza l'alcalosi metabolica*, come spesso si legge nella letteratura medica. Analoghe considerazioni valgono per l'interpretazione del BE, come abbiamo sopra precisato.

Sia nell'una sia nell'altra forma eziologica gli H⁺ prodotti nelle reazioni tampone, pur limitando la deviazione del pH del sangue in direzione alcalina, non sono tuttavia sufficienti a rimpiazzare tutti gli H⁺ perduti o consumati: la difesa tampone non riesce, cioè, a riportare il pH del sangue nei valori normali, ma soltanto a limitare il grado dell'alcalemia. Dopo l'intervento della difesa tampone, raggiunto il nuovo equilibrio, la diminuzione della [H⁺] del sangue è proporzionale alla diminuzione del rapporto pCO₂/[HCO₃⁻] dovuta all'aumento del



denominatore $[\text{HCO}_3^-]$ dell'equazione di Henderson mod Bleich-Kassirer⁸:

$$[\text{H}^+] = 24 \frac{\text{pCO}_2}{[\text{HCO}_3^-]} \quad (4)$$

Compenso respiratorio

Per correggere la diminuzione del rapporto $\text{pCO}_2/[\text{HCO}_3^-]$ (eq. 4), e quindi la diminuzione di $[\text{H}^+]$, occorre aumentare il numeratore del rapporto, pCO_2 . È infatti ciò che avviene nell'alcalosi metabolica col compenso respiratorio: l'alcalemia deprime i centri respiratori e l'ipoventilazione che ne consegue causa l'aumento della pCO_2 nel sangue. Se l'aumento della pCO_2 fosse in misura esattamente proporzionale all'aumento della $[\text{HCO}_3^-]$ la correzione della $[\text{H}^+]$ sarebbe completa fino a ritornare ai valori normali. Così però non è, anzi, a questo riguardo l'alcalosi metabolica è il disordine acido-base peggio compensato, il che è uno dei fattori che contribuiscono alla serietà clinica di questo disordine: infatti i *limiti fisiologici di compenso* consentono solamente un aumento della pCO_2 di 0,4-0,7 mmHg per ogni mEq/l di aumento della $[\text{HCO}_3^-]$ (per fare un confronto, rammentiamo che nell'acidosi metabolica la diminuzione compensatoria della pCO_2 è pressoché doppia, 1,2-1,3 mmHg per ogni mEq/l di diminuzione della $[\text{HCO}_3^-]$)⁹⁻¹².

Questa precarietà del compenso respiratorio nell'alcalosi metabolica è dovuta soprattutto all'effetto della pO_2 , la cui diminuzione tende progressivamente a contrastare lo stimolo dell'alcalemia all'ipoventilazione. Ne risulta un limite dell'ipercapnia compensatoria che non supera i 50-55 mmHg, cosicché un aumento della pCO_2 oltre questi limiti è segno più probabile di un disordine misto, alcalosi metabolica con acidosi di tipo respiratorio, piuttosto che di un'efficace risposta compensatoria¹³. A ciò si aggiunge l'aumento dell'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno conseguente all'alcalemia, che può costituire, soprattutto nelle forme acute dell'alcalosi metabolica, un ostacolo al rilascio dell'ossigeno a livello dei tessuti periferici. È superfluo dire che anche il compenso respiratorio, come la difesa tampone, non consente di riportare il pH del sangue entro i valori normali.

Il ruolo del rene nell'alcalosi metabolica

Avremmo dovuto intitolare questa sezione "Compenso renale", analogamente alla sezione precedente, come in tutti i disordini acido-base. Come principio, il rene dovrebbe contribuire alla corre-

zione dell'alcalosi metabolica eliminando il bicarbonato in eccesso (ossia trattenendo H^+ così da riportare il pH del sangue verso i valori normali). E in realtà il rene ha una grandissima capacità di fare fronte a un carico alcalino. Se a un soggetto in condizioni normali vengono somministrati 1000 mEq di bicarbonato al giorno per due settimane, non si riesce a produrre un'alcalosi: la concentrazione del bicarbonato plasmatico e il pH del sangue arrivano a sfiorare i limiti superiori dei valori normali, mentre si assiste a una massiccia eliminazione del bicarbonato nell'urina marcatamente alcalina¹⁴. Se nulla osta, quindi, un'alcalosi comunque generatasi si autocorregge in breve tempo. Pertanto, affinché un'alcalosi si mantenga nel tempo, deve essere impedito al rene di provvedere ai processi correttivi appropriati: infatti è ciò che avviene in tutte le forme cliniche dell'alcalosi metabolica. Non a causa di una intrinseca patologia renale che ne comprometta la funzionalità, bensì a causa delle alterazioni del metabolismo dell'acqua e degli elettroliti dei liquidi corporei, che pressoché invariabilmente, con diversi meccanismi patogenetici, sono associati all'alcalosi metabolica. Ecco perché nel decorso patogenetico dell'alcalosi metabolica è appropriata consuetudine distinguere una prima fase della *generazione* del disordine acido-base, che ne comprende i fattori eziologici propriamente detti, e una successiva fase del *mantenimento*, che riguarda i fattori che impediscono la correzione dell'alcalosi (Figura 1). Poiché dalla rimozione di questi fattori dipende la risoluzione del disordine acido-base, la precisa conoscenza dei meccanismi patologici che ne sono all'origine è importante non solo ai fini fisiopatologici, ma anche ai fini clinici e terapeutici. Affronteremo i fattori che mantengono l'alcalosi metabolica dopo avere descritto le diverse cause che possono generare questo disordine acido-base. Anche se questa non è la sede per una trattazione esauriente della fisiologia del rene nell'equilibrio acido-base, è utile tuttavia premettere alcuni concetti fondamentali, per una migliore comprensione dei meccanismi patogenetici dell'alcalosi metabolica. Prima di tutto è importante avere presente che ogni operazione del rene sul bicarbonato sottintende un'operazione reciproca sugli H^+ : un aumento del riassorbimento dell' HCO_3^- vuol dire un aumento dell'eliminazione degli H^+ e viceversa.

Pure importante è che il riassorbimento dell' HCO_3^- non è un vero e proprio processo diretto di trasferimento dal filtrato alla cellula, bensì gli HCO_3^- riassorbiti si formano nella cellula tubulare dall'idra-

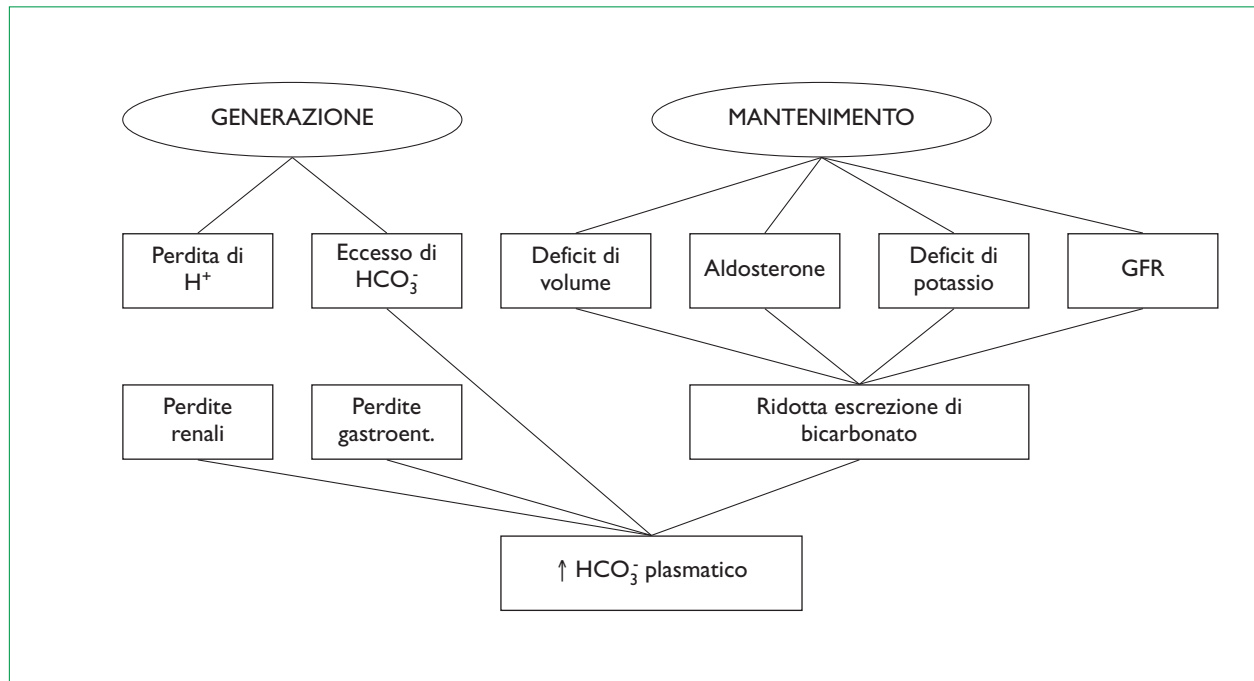


Fig. 1 - Fattori di generazione e di mantenimento dell'alcalosi metabolica NaCl-sensibile.

tazione della CO_2 con simultanea produzione di H^+ , che sono secreti nel lume tubulare in scambio col riassorbimento del Na^+ (Figura 2). Gli HCO_3^- filtrati dal glomerulo si combinano nel lume del tubulo prossimale con gli H^+ secreti, formando H_2O e CO_2 , che diffonde nella cellula tubulare andando ad alimentare il processo intracellulare della idratazione della CO_2 . Così il tubulo prossimale recupera (termine più appropriato di "riassorbimento") circa il 90% dei 4500 mEq di bicarbonato filtrati giornalmente.

Lo stesso processo continua nelle cellule dei successivi settori del nefrone tubulare anche dopo che tutto il bicarbonato filtrato è stato recuperato: gli HCO_3^- che così si formano vanno a reintegrare quelli consumati nel sangue e negli altri liquidi corporei nella reazione tampone di difesa del pH verso gli acidi prodotti dal metabolismo, processo che viene chiamato *rigenerazione* del bicarbonato. Gli H^+ che simultaneamente si formano dalla idratazione della CO_2 sono eliminati in forma di *acidità titolabile* e di ammonio: anche questi H^+ non sono gli stessi prodotti dagli acidi metabolici, ma la quantità complessivamente eliminata è equivalente a quella prodotta dal metabolismo cellulare (circa 1 mEq/kg di peso corporeo).

Questi processi del riassorbimento del bicarbonato (e dell'acidificazione dell'urina) sono influenzati o

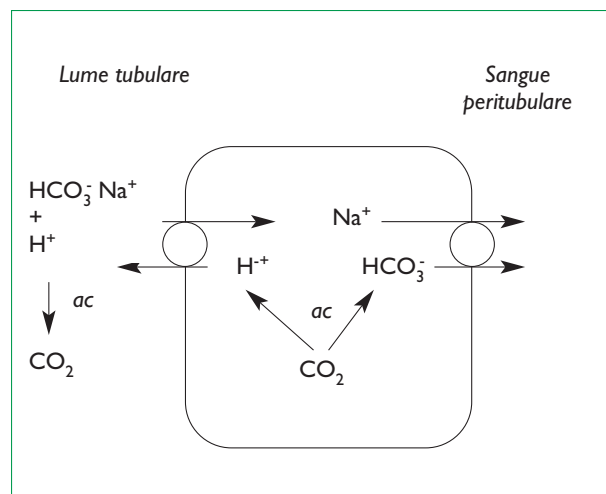


Fig. 2 - Recupero del bicarbonato nel tubulo prossimale. ac = anidrasi carbonica.

regolati da diversi fattori che, come vedremo, assumono importanza nel mantenimento dell'alcalosi metabolica.

Tra i più importanti è lo stato del volume extracellulare, e in particolare del volume circolante effettivo (VCE): una contrazione del VCE aumenta il riassorbimento del bicarbonato e, viceversa, un'espansione del VCE aumenta l'escrezione del bicarbonato.

Pure importante è la regolazione da parte del sistema renina-angiotensina-aldosterone. L'angiotensina II stimola il riassorbimento del bicarbonato nel tubulo prossimale. L'aldosterone ha un effetto diretto, stimolando nel nefrone distale l'attività secretoria della $H^+ATPasi$, e un effetto indiretto aumentando il riassorbimento distale del sodio (in condizioni di deficit del VCE), accentua, in tal modo il potenziale elettronegativo nel lume tubulare che, specialmente se vi è carenza di cloro nel lume, favorisce la secrezione di H^+ e di K^+ .

Infine, il potassio ha diverse importanti influenze sull'eliminazione renale degli H^+ : la potassiemia ha una relazione reciproca sul riassorbimento del bicarbonato; il deficit potassico e l'ipopotassiemia causano acidosi intracellulare, in seguito alla fuoriuscita del K^+ dal compartimento intracellulare, sostituito da H^+ e Na^+ ; infine, l'ipopotassiemia stimola, e l'iperpotassiemia deprime, l'ammoniogenesi.

Le alcalosi NaCl-sensibili

Alcalosi da perdita gastrica

La Tabella 2 elenca i fattori eziologici dell'alcalosi metabolica: come si vede e come abbiamo già detto, questi sono distinguibili nella perdita di H^+ o nell'eccesso di basi, in pratica HCO_3^- . La classificazione riportata nella Tabella 3 è clinicamente utile, non solo perché contraddistingue le forme cliniche in cui l'alcalosi metabolica può presentarsi, ma anche perché le suddivide in base al trattamento terapeutico appropriato. In un gruppo di alcalosi – tra l'altro le più comuni – il fattore più importante che mantiene il disordine acido-base è il deficit del volume circolante effettivo: in questo gruppo, quindi, il trattamento appropriato è soprattutto la reintegrazione del deficit di acqua e di elettroliti. Questo gruppo di alcalosi è perciò denominato *NaCl-sensibili* (o anche *cloro-sensibili*, o *salina-sensibili*), mettendo in evidenza l'importanza primaria del disordine idrico-elettrolitico nella patogenesi del disordine acido-base.

La forma clinica più comune di questo gruppo è quella conseguente a una perdita di liquido gastrico col vomito grave e persistente. La perdita di acido cloridrico causa alcalosi, ma anche deplezione di sodio, cloro e potassio.

È da tenere presente che di consueto in queste condizioni l'alimentazione è impedita o assai limitata. In un primo tempo l'aumento del bicarbonato plasmatico conseguente all'alcalosi è seguito da un au-

mento della bicarbonaturia, che tuttavia aggrava il deficit di volume e di elettroliti: queste perdite urinarie sono anzi la causa principale del deficit di volume e della deplezione di potassio. Col procedere di questi deficit si attiva il sistema renina-angiotensina-aldosterone. L'urina è pressoché priva di cloro e il pH urinario acido (*aciduria paradossa*) contrasta con l'alcalosi sistemica. L'ipocloremia e l'ipopotassiemia, assieme all'aumento del bicarbonato, formano il profilo elettrolitico plasmatico tipico dell'alcalosi metabolica NaCl-sensibile

A questo punto si sono stabilite tutte le premesse per il *mantenimento* dell'alcalosi (Tabella 4). Prima di tutto vi è una diminuzione della GFR, dovuta a diversi fattori tra cui i più importanti sono il deficit del volume extracellulare e la diminuzione del flusso ematico renale causato dalla deplezione di potassio.

Pure multifattoriale è l'aumento del riassorbimento del bicarbonato nel tubulo prossimale, nonostante l'alcalosi e l'aumento del carico filtrato: vi concorrono il deficit di volume, il deficit di potassio, la diminuzione della GFR. Oltre che direttamente, il potassio vi ha anche un'influenza indiretta conseguente all'acidosi intracellulare che il deficit di questo elettrolita causa, come abbiamo accennato precedentemente. Un altro effetto di questo deficit è l'aumento dell'ammoniogenesi.

Nel nefrone distale l'aumento dell'escrezione di H^+ è multifattoriale. L'aldosterone stimola l'attività della $H^+ATPasi$. L'aumento del riassorbimento del sodio, pure stimolato dall'aldosterone come risposta al deficit di volume, nonché la carenza di cloro causano un aumento del potenziale elettronegativo nel lume tubulare, che favorisce la secrezione sia degli ioni potassio sia degli idrogenioni. La carenza di cloro contribuisce, inoltre, alla ridotta secrezione del bicarbonato nelle cellule beta-intercalate del nefrone distale mediante lo scambiatore HCO_3^-/Cl^- .

Alcalosi da diuretici

Sia le tiazidi sia i diuretici attivi sull'ansa di Henle possono causare alcalosi metabolica attraverso diversi meccanismi, che in gran parte ripetono quelli che abbiamo descritto, per effetto diretto del farmaco sull'eliminazione di acidi nel rene. La secrezione distale di H^+ e K^+ può aumentare quale risultato di un maggiore afflusso di sodio al nefrone distale. L'iperaldosteronismo secondario alla deplezione di volume aumenta, come abbiamo visto, l'escrezione distale di H^+ e K^+ . Vi è deficit di volume

TAB. 4

Fattori renali di mantenimento nell'alcalosi NaCl-sensibile.

Fattori prossimali	Fattori distali
Diminuzione della GFR	Aumento della secrezione di H⁺
• Deplezione di volume	• Aldosterone
• Ipotassiemia	• Deplezione di K ⁺ con acidosi intracellulare
Aumento del riassorbimento prossimale dell'HCO₃⁻	• Carezza di Cl ⁻ nel lume tubulare
• Aumento dell'HCO ₃ ⁻ nel lume	Aumento dell'ammoniogenesi
• Angiotensina II	• Aumento della secrezione H ⁺
• Deplezione di potassio con acidosi intracellulare	• Aumento dell'ammoniogenesi
Aumento del riassorbimento prossimale del Cl⁻	Ridotta secrezione HCO₃⁻
• Deplezione di volume con ↓ GFR	• Carezza di Cl ⁻ nel lume tubulare
• Angiotensina II	
Aumento della produzione di NH₄⁺	
• Ipotassiemia	

e può esservi deplezione di cloro. Il deficit di potassio è evenienza comune nei trattamenti prolungati con questi farmaci, contribuendo all'alcalosi metabolica con diversi meccanismi, come abbiamo detto prima.

Anche i fattori che mantengono l'alcalosi da diuretici sono gli stessi che abbiamo visto nell'alcalosi da perdita gastrica. Soprattutto importante è il deficit del volume extracellulare, ma anche la deplezione di potassio. In generale, l'alcalosi da diuretici è di moderata severità, sia perché è solitamente controllata dal medico curante, sia perché il deficit di volume che ne consegue è un importante fattore limitante.

Il profilo elettrolitico plasmatico è pure quello comune delle alcalosi NaCl-sensibili, mentre nell'urina il cloro può essere elevato in corso di trattamento farmacologico, il deficit di cloro evidenzandosi soltanto un certo tempo dopo la sospensione del trattamento

Alcalosi post-iperapnica

È una forma di alcalosi frequente nei pazienti con malattia polmonare cronica ostruttiva. L'acidosi respiratoria cronica stimola un aumento compensatorio dell'eliminazione di H⁺ sia nel nefrone prossimale sia nel distale. Negli animali sperimentali l'iperapnia cronica causa alcalosi con bilancio negativo di cloro. Se gli animali sono tenuti ad alto tenore dietetico di NaCl, la risoluzione dell'iperapnia è seguita dalla rapida risoluzione dell'alcalosi

con marcata bicarbonaturia; la risoluzione dell'alcalosi è invece solo parziale se gli animali sono in carezza di NaCl. Nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica vi è spesso insufficienza cardiaca destra, che induce a un basso apporto di sale con la dieta e anche a terapia con diuretici: si riproducono quindi le condizioni che ostacolano la risoluzione completa dell'alcalosi metabolica compensatoria.

Alcalosi da perdite enteriche

Mentre le comuni diarree sono accompagnate da perdita di bicarbonato e causano pertanto acidosi, alcune forme cloro-disperdenti causano alcalosi^{15,16}. Queste sono soprattutto la diarrea congenita cloro-disperdente e l'adenoma villosa del colon. In queste enteropatie vi è perdita di idrogenioni, di cloro e di sali di ammonio. Nelle forme gravi può conseguire un'alcalosi metabolica importante.

Alcalosi NaCl-resistenti

Le alcalosi da ipermineralcorticoidismo

Per definizione le alcalosi metaboliche NaCl-resistenti non vengono corrette dalla somministrazione di soluzione fisiologica. Questo gruppo comprende quindi tutte le alcalosi nelle quali non vi è un deficit del volume extracellulare, o tutt'al più la diminuzione di volume non è un fattore patogenetico determinante. Come si vede nella Tabella 5, molte delle alcalosi NaCl-resistenti sono anzi associate a espansione del volume extracellulare.

TAB. 5

Alcalosi metaboliche NaCl-resistenti.

Con espansione di volume

Iperensione, aldosterone elevato, renina bassa

- S. di Conn (adenoma surrenale)
- Iperplasia surrenale bilaterale

Iperensione, aldosterone elevato, renina elevata

- Iperensione renovascolare
- Iperensione accelerata
- Tumori renina-secernenti

Iperensione, basso aldosterone, bassa renina

- S. di Cushing
- Deficienza di 11-idrossilasi
- Deficienza di 17-idrossilasi
- S. di Liddle
- Sostanze esogene ad azione mineralcorticoide

Con volume normale o ridotto

Dispersione renale di cloro

- S. di Bartter
- Grave deplezione di potassio e magnesio

Ipercalcemia

- Tossicità da vit. D
- Metastasi ossee

Iperparatiroidismo

Alcali esogeni

- S. latte-alcalini
- Trasfusioni massicce

Eliminazione di anioni non riassorbibili

Queste alcalosi hanno in comune, quale fattore patogenetico fondamentale, un'elevata attività mineralcorticoide. Altra manifestazione che le contraddistingue è l'ipertensione. Caratteristica comune è pure l'ipopotassiemia^{17,18}.

L'iperattività mineralcorticoide riconosce diversi meccanismi eziopatogenetici. L'iperaldosteronismo primitivo, che si distingue per l'aumento dell'aldosterone circolante senza aumento della renina, è dovuto più frequentemente ad adenoma o a iperplasia bilaterale del surrene, più raramente a carcinoma surrenale.

Nell'ipertensione renovascolare, nell'ipertensione accelerata e nei più rari tumori renina-secernenti l'iperaldosteronismo è secondario all'ipersecrezione primaria di renina.

L'alcalosi metabolica non è manifestazione frequente nella sindrome di Cushing, dove non è dovuta ad aumento dell'aldosterone, bensì correla col cortisolo plasmatico, ma vi è anche aumento del desossicorticosterone e del corticosterone.

Nella deficienza genetica di 11- e 17-β-idrossilasi il difetto della sintesi del cortisolo causa aumento dell'attività ACTH con aumento della produzione di altri steroidi, tra cui corticosterone e desossicorticosterone.

La sindrome di Liddle è dovuta a un difetto del canale per il sodio nel nefrone distale. Si manifesta con ipertensione, dispersione renale di potassio e alcalosi metabolica, mimando un eccesso mineral-

corticoide anche se la secrezione della renina e dell'aldosterone è invece soppressa.

Oltre al possibile trattamento terapeutico con ormoni surrenalici o loro metaboliti, effetti simil-mineralcorticoidi possono essere il risultato della terapia con carbenoxolone, un farmaco impiegato nel trattamento dell'ulcera peptica, o dell'assunzione di liquirizia, che contiene acido glicirrizico dotato di attività simile al desossicorticosterone.

La patogenesi delle alcalosi da attività mineralcorticoide è illustrata nella Figura 3. L'attività di questi ormoni surrenalici si svolge sostanzialmente a livello del tubulo collettore. Nelle cellule principali l'aldosterone aumenta il riassorbimento del sodio e la secrezione del potassio. Nelle cellule alfa-intercalate è stimolata l'attività della pompa degli idrogenioni H⁺ATPasi. Questi effetti causano espansione del volume extracellulare, deplezione di potassio e alcalosi metabolica. Inoltre, il riassorbimento del sodio accentua il potenziale elettronegativo nel lume tubulare, che favorisce la secrezione del potassio e degli idrogenioni. Tutte queste alterazioni, assieme alla persistenza dell'iperattività mineralcorticoidi concorrono al mantenimento dell'alcalosi.

Alcalosi da tubulopatie con dispersione di potassio

Diversi difetti tubulari sono associati con deficit di potassio e alcalosi metabolica. Abbiamo già visto la sindrome di Liddle.

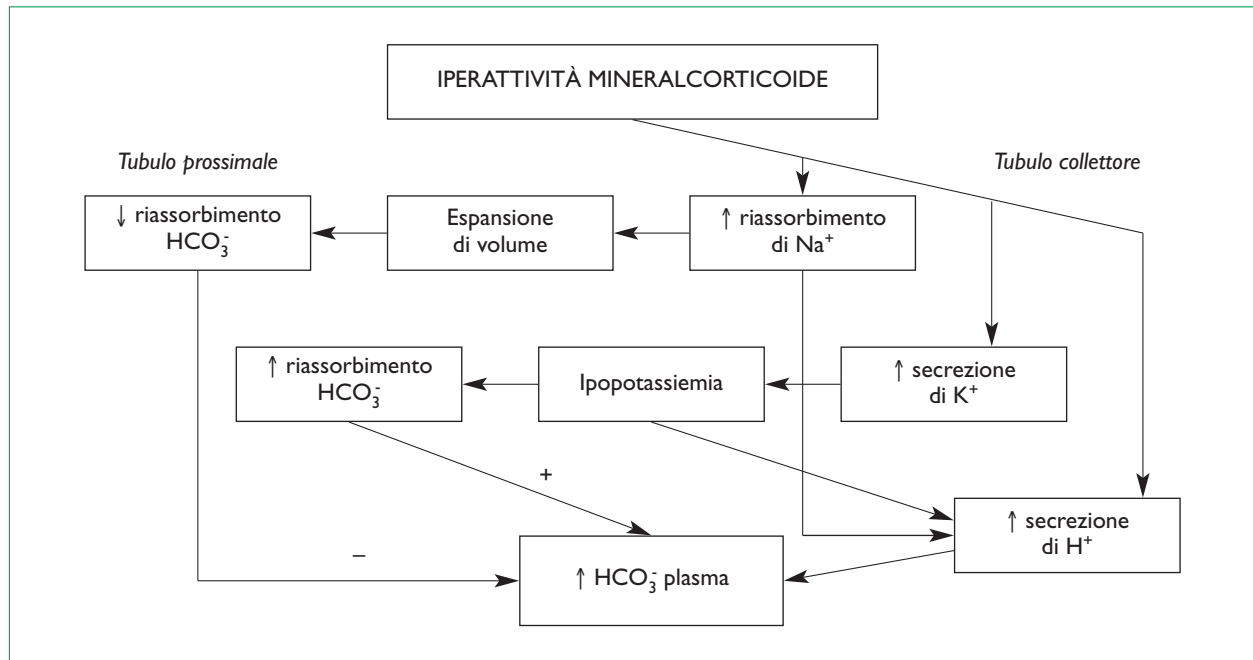


Fig. 3 - Patogenesi dell'alcalosi da attività mineralcorticoide.

La sindrome di Bartter è caratterizzata da grave ipopotassiemia, alcalosi metabolica, deficit di volume, assenza di ipertensione ed evoluzione a insufficienza renale. Studi recenti hanno rivelato che il disordine può essere dovuto a diversi difetti genetici: del co-trasportatore dell'ansa di Henle $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ (tipo I); del canale luminale per il potassio (tipo II); del canale basolaterale per il cloro CLCNKB (tipo III); di una subunità del canale per il cloro denominata *barttina*^{19,20}.

La sindrome di Gitelman è molto simile alla sindrome di Bartter, ma presenta anche ipercalcemia e ipercalciuria, nonché dispersione renale di magnesio con ipomagnesemia. È dovuta a difetti genetici del co-trasportatore tiazide-sensibile per il Na^+ e il Cl^- nel tubulo distale²⁰.

Alcalosi da somministrazione o ingestione di alcalini

Una somministrazione o assunzione eccessiva di bicarbonato è dovuta solitamente a errori di natura iatrogena. La sindrome latte-alcalini conseguente a trattamento terapeutico dell'ulcera peptica è oggi infrequente, dopo l'introduzione dei più recenti provvedimenti terapeutici per questa patologia; tuttavia si assiste a un certo ritorno con l'introduzione dei regimi ad alto tenore di calcio per la prevenzione dell'osteoporosi.

Un eccesso di basi può essere il risultato di un trattamento troppo generoso con bicarbonato nella correzione di un'acidosi metabolica, o di una errata interpretazione di un basso bicarbonato plasmatico da alcalosi respiratoria, inteso invece quale segno di un'acidosi metabolica.

Infine, l'adozione del citrato come anticoagulante nella terapia sostitutiva renale cronica può causare alcalosi da conversione metabolica del citrato a bicarbonato: se completamente trasformato, 1 mmole di citrato produce 3 mmoli di bicarbonato.

Bibliografia

1. Jacobson H. Chloride-resistant metabolic alkalosis. In: Seldin DW, Giebisch G (eds.). *Regulation of Acid-Base Balance*. Raven, New York, 1989, cap. 18, p. 459.
2. Madias NE, Azus GC, Adroguè HJ. Increased anion gap in metabolic alkalosis: the role of plasma proteins equivalency. *N Eng J Med* 1979; 300: 1421-23.
3. Laski ME, Sabatini S. Metabolic Alkalosis: Bedside and bench. *Semin Nephrol* 2006; 26: 404-421.
4. Hodgkin JE, Soepron FF. Incidence of metabolic alkalosis in hospitalized patients. *Crit Care Med* 1998; 8: 725-728.
5. Wilson RF, Gibson D, Percinel AK. Severe alkalosis in critically ill surgical patients. *Arch Surg* 1972; 105: 197-203.
6. Anderson LE, Henrich WL. Alkalemia - associated morbidity and mortality in medical and surgical patients. *South Med J* 1987; 80, 729-733.
7. Khanna A, Kurtzman NA. Metabolic Alkalosis. *J Nephrol* 2006; 19(Suppl 9): S86-S96.
8. Kassirer JP, Bleich HL. Rapid estimation of plasma carbon dioxide content. *N Eng J Med* 1965; 272: 1067-68.
9. Rose BD. *Metabolic Alkalosis*. In: Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of acid-base and electrolyte disorders*. Mc Graw-Hill, New York, 1994, cap. 18, p. 515.

10. Halperin ML, Goldstein MB. *Metabolic Alkalosis*. In: Halperin ML, Goldstein MB. *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology*. WB Saunders, Philadelphia, 1994.
11. Tarantino M. *Lequilibrio Acido-Base in Condizioni Normali e Patologiche*. Sorbona, Napoli, 1994.
12. Casagrande I, Guariglia A, Sbrojavacca R et al. *Acqua e Sali, Acidi e Basi*. C.G. Edizioni Medico-Scientifiche, Torino, 2004.
13. Narins RG, Emmett M. Simple and mixed acid-base disorders. *Medicine* 1980; 59: 161-187.
14. Van Goidsenhoven G, Gray OV, Price AV et al. The effect of prolonged administration of large doses of sodium bicarbonate in man. *Clin Sci* 1954; 13(3): 383-401.
15. Bieberdorf FA, Gordon P, Fortran JS. Pathogenesis of congenital alkalosis with diarrhea. *J Clin Invest* 1972; 51(8): 1958-68.
16. Aichbichler BW, Zen CH, Santa Ana CA. Proton pump inhibition of gastric chloride secretion in congenital chloridorrhea. *N Eng J Med* 1997; 336(2): 106-109.
17. Hays SR. Mineralocorticoid modulation of apical and basolateral membrane $H^+/OH^-/HCO_3^-$ transport processes in rabbit inner stripe of outer medullary collecting duct. *J Clin Invest* 1992; 90(1): 180-187.
18. Higashiuhara E, Carter NW, Pucacco L et al. Aldosterone effect on papillary collecting duct pH profile in the rat. *Am J Physiol* 1984; 246: F725-F731.
19. Simon DB, Karet FE, Hamden JM. Bartter syndrome, hypokalemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutation in the $Na^+ K^+ Cl^-$ transporter NKCC2. *Nat Genet* 1996; 13(2): 183-188.
20. Simon DB, Nelson-Williams C, Bio MG. Gitelman's variant of Bartter syndrome, inherited hypokalemic alkalosis, is caused by mutation in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996; 12(1): 24-30.
- Capasso G, Jaeger P, Giebisch G et al. Renal reabsorption of bicarbonate in the rat. II: distal tubule load dependence and effect of hypokalemia. *J Clin Invest* 1987; 80(2), 409-414.
- Damasco MC, Malnic G. Effect of corticosteroids on proximal tubule acidification in the rat. *Miner Electrol Metab* 1987; 13(1): 26-32.
- Galla JH. *Metabolic Alkalosis*. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(2): 369-375.
- Galla GH, Luke RG. *Metabolic Alkalosis*. In: Massry SJ, Glasscock RJ. *Electrolyte and Acid-Base Disorders*. Lippincott William&Wilkins, Philadelphia, 2001.
- Giebisch G, Windhager E. *Transport of acids and bases*. In: Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. Elsevier, Philadelphia, 2005.
- Hamm LL. *Renal acidification mechanisms*. In: Brenner BM (ed.). *Brenner and Rector's The Kidney*. VII ed. Saunders, Philadelphia, 2004, p. 497.
- Jacobson H. *Chloride-responsive metabolic alkalosis*. In: Seldin DW, Giebisch G (eds.). *Regulation of Acid-Base Balance*. Raven, New York, 1989, cap. 17, p. 431.
- Kurtzman NA. Regulation of bicarbonate reabsorption by the extracellular volume. *J Clin Invest* 1970; 49(3): 586-595.
- Kutsojannis DJ, Noel Gibsey RT, Stollery D. Regional citrate versus systemic Heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int* 2005; 67(6), 2361-67.
- Mercieri A, Mercieri M. *Acqua, Elettroliti, pH*. CESI, Roma, 2007.
- Narins R, Emmett M. Simple and mixed acid-base disorders. *Medicine* 1980; 59: 161.
- Rector FJ jr, Carter NW, Seldin DW. The mechanism of bicarbonate reabsorption in the proximal and distal tubule of the kidney. *J Clin Invest* 1965; 44: 278.
- Sabatini S, Kurtzman NA. The maintenance of metabolic alkalosis: factors which decrease HCO_3^- excretion. *Kidney Int* 1984; 25(2): 357-361.
- Sabatini S, Kurtzman NA. *Overall acid-base regulation by the kidney*. In: Seldin DW, Giebisch G (eds.). *The Regulation of Acid-Base Balance*. Raven Press, New York, 1989, p. 185.
- Sabatini S. The cellular basis of metabolic alkalosis. *Kidney Int* 1996; 49: 906-917.
- Seldin DW, Rector FC jr. The generation and maintenance of metabolic alkalosis. *Kidney Int* 1972; 1: 306-321
- Swan RC, Axelrod DS, Seip M et al. Distribution of sodium bicarbonate infused into nephrectomized dogs. *J Clin Invest* 1955; 34(12): 1795-801.
- Towani AG, Campbell RC, Shenk MB. Simplified citrate anticoagulation for continuous renal replacement. *Kidney Int* 2001; 60(1): 370-374.

Lecture consigliate

- Adrogue HJ, Madias NE. Management of life-threatening Acid-Base disorders, II. *N Eng J Med* 1998; 338: 107-111.
- Bhandari S, Turney JH. The molecular basis of hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman Syndromes. *Nephron* 1998; 80(4): 373-379.
- Bidet M, Merot J, Tauc M. Na^+/H^+ exchanger in proximal cells isolated from kidney. *Am J Physiol* 1987; 253: F945-F951.
- Brunner FP, Frick PG. Hypokalemia, metabolic alkalosis, and hypernatremia due to massive sodium penicillin therapy. *BMJ* 1968; 4: 550-552.
- Capasso G, Kinne R, Malnic G et al. Renal bicarbonate reabsorption in the rat. I: effect of hypokalemia and carbonic anhydrase. *J Clin Invest* 1986; 78(6): 1558-67.

ABSTRACT

Metabolic alkalosis is an acid-base disorder frequently encountered in hospitalised patients, particularly those in critical conditions and is not infrequently complicated by mixed acid-base disorders. This disorder can have serious clinical consequences, especially on the cardiovascular and central nervous systems. The disorder's gravity is partly due to the precarious nature of the defence and compensation processes the body is able to provide to combat the alteration in the blood's pH.

Metabolic alkalosis is just one, secondary component of a complex water and electrolyte balance disorder, on which

the maintenance of the acid-base disorder depends. Metabolic alkalosis can be a complication of various somewhat diverse conditions and is often common in hospital settings.

A multitude of pathophysiological factors contribute to maintaining the acid-base disorder: these factors influence and feed one another.

As the resolution of the acid-base disorder depends on the correction of these factors, it is essential to know their exact mechanisms in order to undertake the most appropriate therapeutic action.