

## Emogasanalisi

**Paola Pezzati, Michele Tronchin e Gianni Messeri**

Dipartimento Diagnostica di Laboratorio-Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

### ABSTRACT

#### Blood gas analysis

Blood gas analysis is a very important tool in diagnosing and monitoring respiratory parameters. Critical patients, which require rapid therapeutic interventions, are often monitored with these analyzers. As a matter of fact, blood gas analysis is particularly important in two main kind of respiratory pathology (ipoxemia/hypercapnia and acidosis/alkalosis) but present technology widens dramatically the original panel (pH, PaCO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub>) making blood gas analyzers seem "small laboratories" typical of a POC. In this paper, we will first recall respiratory physiopathology. Clinical indication for blood gas analysis, data usage and interpretation will follow. After treating the technology of this kind of devices critical factors will be exposed and indications for decentralization will be discussed.

### RIASSUNTO

L'emogasanalisi risulta di particolare importanza nella diagnosi e nel monitoraggio dei parametri respiratori, in particolare nei pazienti critici che richiedono interventi terapeutici rapidi. L'emogasanalisi fornisce informazioni principalmente, ma non esclusivamente, su due grandi capitoli di fisiopatologia: ipossiemia/ipercapnia ed acidosi/alcalosi. L'attuale tecnologia alla base dell'emogasanalisi ha notevolmente allargato il pannello degli analiti rispetto all'originale (pH, PaCO<sub>2</sub> e PaO<sub>2</sub>) rendendo l'emogasanalizzatore un "piccolo laboratorio" tipico dei POC. Dopo alcuni richiami di fisiopatologia respiratorio propedeutici alle indicazioni ed all'utilizzo clinico, in questo articolo si parlerà dell'interpretazione del dato emogasanalitico, della tecnologia alla base degli emogasanalizzatori, dei fattori critici e della decentralizzazione di questi strumenti.

### INTRODUZIONE

La definizione di emogasanalisi come semplice "analisi dei gas nel sangue arterioso, venoso o capillare" risulta ormai superata rispetto alla tecnologia che il mercato dei diagnostici offre e che ha portato l'allargamento del pannello degli analiti fondamentali costitutivi dell'emogasanalisi: pH, PaCO<sub>2</sub> e PaO<sub>2</sub>. Attualmente, il referto emogasanalitico include una serie di parametri, utilizzati al letto del paziente per gli approfondimenti diagnostici e per il monitoraggio, variabili da strumentazione a strumentazione e in parte scelti dall'operatore nella fase di personalizzazione dell'apparecchio, misurati direttamente, tramite elettrodi specifici e metodi spettrofotometrici, oppure ricavati per calcolo.

L'emogasanalisi viene richiesta dal clinico per ottenere informazioni circa la funzione cardiorespiratoria del paziente, considerata nel suo insieme. Pur non trattandosi di dati sensibili alle precoci alterazioni cardiorespiratorie, o specifici per singole patologie, essi forniscono informazioni cruciali in un tipo di paziente generalmente definito come "malato critico"(1). Si può affermare, schematizzando, che le situazioni cliniche che richiedono la conoscenza dei dati emogasanalitici si rifanno ai seguenti due grandi capitoli di fisiopatologia: 1) ipossiemia e ipercapnia ed 2) acidosi ed alcalosi, condizioni

che di per sé mettono a rischio la sopravvivenza del paziente e che richiedono interventi terapeutici rapidi, modulabili in base alla risposta clinica e monitorizzati.

#### Indicazioni cliniche

Per avere un'idea più concreta del contesto nel quale si ricorre all'emogasanalisi, si possono ricordare le indicazioni classiche per l'esecuzione dell'esame:

1. diagnosi e inquadramento della gravità dell'insufficienza respiratoria
2. gestione del paziente ammesso in U.O. Terapia Intensiva per  
insufficienza respiratoria  
insufficienza cardiaca  
insufficienza renale  
insufficienza epatica  
politrauma  
chetoacidosi diabetica  
sepsi  
ustioni  
avvelenamenti
3. indicazioni alla terapia in pazienti ricoverati in U.O. Terapia Intensiva  
ossigenoterapia  
ventilazione meccanica

- terapie con alcali
- 4. monitoraggio dei pazienti in corso di chirurgia cardiovascolare
- test di funzionalità cardiopolmonare
- studi sul sonno
- 5. determinare la prognosi nei pazienti critici

Come tutte le analisi di laboratorio anche l'emogasanalisi può non essere l'esame più indicato per il singolo paziente e la decisione di eseguire una emogasanalisi non può prescindere da una serie di considerazioni, quali: utilità dell'esame in termini di outcome per il paziente, valutazione rischio beneficio, disagio per il

**Tabella 1**

Intervalli di riferimento dei principali parametri emogasanalitici su sangue arterioso Tietz Textbook of clinical chemistry-3rd Edition by Burtis CA, Ashwood ER, Tietz NW.WB Saunders Company. Philadelphia

Parametri misurati	descrizione	unità di misura	Maschio	Maschio/ Femmina	Femmina
pH	logaritmo negativo concentrazione ioni H <sup>+</sup>			7.35-7.45	
pCO <sub>2</sub>	pressione parziale di anidride carbonica	mmHg kPa	4.67-6.40		32-45 4.27-6.00
pO <sub>2</sub>	pressione parziale di ossigeno	mmHg kPa		83-108 11.07-14.40	
ctH b	concentrazione totale di emoglobina	g/dL mmol/L	13.5-17.5 8.4--10.9		12.0-16.0 7.4-9.9
sO <sub>2</sub>	saturazione di O <sub>2</sub>	%		95-99	
FCO <sub>2</sub> Hb	frazione di carbossiemoglobina nella Hb totale	%		0.0-0.8	
FMet Hb	frazione della metaemoglobina nella Hb totale	%		0.2-0.6	
K <sup>+</sup>	concentrazione degli ioni potassio nel plasma	meg/L		3.5-5.0	
Na <sup>+</sup>	concentrazione degli ioni sodio nel plasma	meg/L		136-146	
Ca <sup>++</sup>	concentrazione degli ioni calcio nel plasma	meg/L		2.30-2.58	
Cl	concentrazione degli ioni cloro nel plasma	meg/L		98-106	
gluc (digiuno)	concentrazione di glucosio nel plasma	mg/dL		70-105	
Lac	concentrazione acido lattico nel plasma	meg/L		0.5/1.6	
<b>Parametri calcolati</b>					
SBE	concentrazione di base titolabile nel sangue eccesso di base standard	mmo/L	-1.5-+3		-3.0-+2.0
ABE	concentrazione di base titolabile nel sangue eccesso di base effettivo	mmo/L		-2-+3	
pX	pressione parziale dell'estrazione di O <sub>2</sub> dal sangue arterioso	mmHg kPa		32-43 4.3-5.7	
p50	valore di PaO <sub>2</sub> a cui la Hb è saturata al 50 %	mmHg kPa		24-28 3.2-3.8	
HCO <sub>3</sub>	concentrazione dello ione bicarbonato nel plasma	mmo/L		21-28	
ctO <sub>2</sub>	concentrazione totale dell'ossigeno nel sangue	mmo/L	8.4-9.9		7.1-8.9
Anion Gap	differenza di concentrazione tra Na <sup>+</sup> e Cl-HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	mmo/L		7-16	
Anion Gap	differenza di concentrazione tra K <sup>+</sup> Na <sup>+</sup> e Cl				
K <sup>+</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	mmo/L		10-20	

paziente. Come esempio si pensi ai pulsossimetri impiegati in tutti i casi in cui debba essere studiata esclusivamente l'ossigenazione del sangue e che evitano i ripetuti prelievi arteriosi.

### Utilizzo Clinico

L'emogasanalisi fornisce un referto molto ricco di dati, anche se non di immediata interpretazione.

I valori di riferimento, comunemente accettati (2), dei singoli parametri per gli adulti, sono riportati nella tabella 1. Negli ultimi anni tali valori sono stati oggetto di ripensamento ed alcuni Autori hanno affrontato il problema della stratificazione degli intervalli di riferimento in base alle fasce di età e al sesso (3). Sono pubblicati dati relativi a pazienti delle Unità di Terapia Intensiva Neonatale (4) e, recentemente, a soggetti anziani sani (5), con interessanti implicazioni metodologiche, soprattutto in riferimento alla scelta dei criteri di inclusione.

Ciò che rende peculiare il referto di una emogasanalisi è la necessità di interpretare i dati, al di là del valore di normalità, nel loro insieme e nella loro interdipendenza.

Questa operazione è, ovviamente, facilitata dalla conoscenza della specifica situazione clinica, tuttavia la possibilità di interpretare un referto di emogasanalisi, non può prescindere da alcuni concetti fondamentali di fisiopatologia.

## RICHIAMI DI FISIOPATOLOGIA (6)

### Equilibrio acido-base

Il metabolismo cellulare porta alla produzione di sostanze acide, classificate, tradizionalmente, come "acidi volatili" e "acidi non volatili" o "fissi". L'acido carbonico, "acido volatile" in quanto presente sempre in forma dissociata



eliminabile per via respiratoria, è quantitativamente superiore agli acidi non volatili, derivanti dal metabolismo di aminoacidi, lipidi, nucleoproteine. La  $\text{CO}_2$  diffonde rapidamente attraverso la membrana cellulare e la  $\text{PaCO}_2$  rappresenta la pressione parziale di  $\text{CO}_2$  nella fase gassosa in equilibrio con il sangue.

Nell'individuo sano il pH del sangue arterioso (ovvero il logaritmo negativo della concentrazione degli ioni  $\text{H}^+$ ), viene mantenuto entro i limiti ristretti di 7.35-7.45. Le variazioni del pH intracellulare sono più ampie, ovviamente, (6.50-7.35) e dipendenti dalla funzione fisiologica svolta. Il valore del pH viene mantenuto entro il range fisiologico attraverso il continuo controllo della  $\text{PaCO}_2$  (range 35-48 mmHg) e della concentrazione plasmatica dei bicarbonati (range 21-28 mmol/L), come

descritto dall'equazione di Henderson-Hasselbalch

$$\text{pH} = \text{pK}_1 + \log [\text{HCO}_3^- / (\alpha \times \text{PaCO}_2)]$$

Tale equazione mostra che la concentrazione degli  $\text{H}^+$ , e quindi del pH, non dipende né dal valore assoluto della  $\text{PaCO}_2$ , né da quello degli  $\text{HCO}_3^-$ , ma dal rapporto tra i due.

Quando il valore di pH tende a muoversi al sopra o al disotto del valore normale 7,40 si parla di acidosi o alcalosi rispettivamente. Questi termini descrivono solamente la direzione verso cui il pH tenderebbe, se non intervenissero i meccanismi di correzione, cioè se il disturbo non fosse compensato. Il valore attuale del pH del sangue invece si indica con i termini di acidemia (pH inf a 7,35) e alcalemia (pH sup a 7,45). Da queste definizioni risulta chiaro che può esistere una situazione di acidosi senza acidemia, quando cioè il pH è mantenuto nei limiti di normalità da un meccanismo fisiologico di compenso, come pure può esistere una acidosi con acidemia, qualora il meccanismo di compenso non sia stato efficace. Lo stesso si può dire per l'alcalosi.

L'acidosi (e rispettivamente l'alcalosi) si definisce "respiratoria" quando l'alterazione dell'omeostasi interressa primitivamente la  $\text{PaCO}_2$ ; si dice "metabolica" quando interessa primitivamente gli  $\text{HCO}_3^-$ . Ogni disturbo primario dell'equilibrio acido base è accompagnato sempre da un disturbo secondario (o di compenso) di segno opposto. Come già accennato, il sistema di neutralizzazione è svolto dai sistemi tampone del sangue, (acidi deboli in presenza della loro base coniugata oppure basi deboli e loro acidi coniugati). Nel plasma e nei fluidi extracellulari il sistema bicarbonato-acido carbonico è quello più efficace. Altri sistemi tampone sono dati da: sistema emoglobinato/emoglobina; proteine e fosfati.

Un disturbo acido base si definisce "semplice" quando l'alterazione è unica ed accompagnata dal corrispondente processo fisiologico di compenso; si definisce "complesso" o "misto" quando si associano due o più disturbi semplici.

### Acidosi Metabolica

Nell'acidosi metabolica l'evento primario è la riduzione della concentrazione plasmatica di  $\text{HCO}_3^-$ , quindi qualsiasi evento che provochi una riduzione dei bicarbonati porta ad una acidosi metabolica. In pratica :

1. perdita di bicarbonati (diarrea; acidosi tubulare renale prossimale)
2. aumento della produzione di acidi (chetoacidi nella chetoacidosi diabetica ed acido lattico nello shock)
3. ridotta eliminazione di acidi (acidosi uremica nell'insufficienza renale, acidosi renale tubulare)

La diminuzione dei bicarbonati fa salire in base all'equazione di Henderson-Hasselbach la concentrazione degli ioni  $H^+$  plasmatici, cosa che a sua volta stimola il respiro, con secondario abbassamento della  $PaCO_2$ . Ciò tende a riportare a valori vicini alla norma il pH. Il valore finale del pH dipende, comunque da vari fattori:

1. gravità della riduzione dei bicarbonati
2. possibilità di sviluppare il compenso
3. entità del compenso
4. presenza di altri disturbi dell'equilibrio acido-base.

Come precedentemente accennato, la risposta immediata alla caduta degli  $HCO_3^-$  è l'iperventilazione. La fase successiva di compenso è realizzata dal rene con netto aumento della escrezione di acidi, inizialmente fosfati e, dopo alcuni giorni, con l'aumento della produzione di ammoniaca.

L'acidosi ha importanti ripercussioni sulla concentrazione del  $K^+$  che viene in genere trasferito dal comparto intracellulare a quello extracellulare con aumento del  $K^+$  plasmatico, anche se l'entità di tale fenomeno è difficilmente prevedibile. Aumenta anche la quota di calcio ionizzato, per liberazione dal legame con le proteine.

La diagnosi differenziale delle acidosi metaboliche si basa, inizialmente, sul parametro Anion Gap ( $K^+$ ). L'Anion Gap ( $K^+$ ) è la differenza tra la somma delle concentrazioni dei cationi misurati (sodio e potassio) e la somma degli anioni misurati (cloro e bicarbonato). Il valore normale dell'Anion Gap è di 10-20 mmol/L. Questo parametro è una misura indiretta degli anioni plasmatici non misurati (proteine, anioni organici, solfati e fosfati).

Si distinguono acidosi metaboliche con aumento dell'Anion Gap o con Anion Gap normale. Le prime sono causate da un aumento degli acidi organici, come nel caso di acidosi lattica, chetoacidosi diabetica, acidosi uremica ed intossicazioni da salicilato, metanolo, paraldeide. Le acidosi metaboliche con Anion Gap normale sono causate dalla perdita di bicarbonato; il consumo di  $HCO_3^-$  viene compensato dall'aumento dell'anione cloro, cosicché la somma dei due è invariata. Si tratta di situazioni meno frequenti.

### Acidosi lattica

La carenza di  $O_2$  tissutale, indipendentemente dalla causa che la provoca, (shock, ipossiemia etc) comporta la produzione di lattato. Esso può essere usato come substrato energetico da vari tessuti, dopo riconversione ad acido piruvico e ossidazione nel ciclo di Krebs; il miocardio lo utilizza anche in condizioni normali, come substrato. Il lattato, inoltre, attraverso il ciclo di Cori, può essere riconvertito a glucosio dal fegato e dalla corticale del rene. Quindi la concentrazione

del lattato dipende anche dalla capacità dell'organismo di riutilizzare la molecola (si pensi ad un grave danno epatico che limita l'entità del Ciclo di Cori).

### Chetoacidosi diabetica

Nel paziente diabetico con carente azione insulinica, si verifica uno spostamento dell'approvvigionamento energetico dagli zuccheri ai lipidi, con conseguente liberazione di acidi grassi liberi che divengono il substrato per la sintesi epatica di corpi chetonici. Questi ultimi però non possono essere metabolizzati a livello del fegato e vengono eliminati con le urine. Del quadro della chetoacidosi diabetica fanno anche parte i disturbi idroelettrolitici (disidratazione, iposodiemia, ipopotassiemia, ipercloremia), l'iperglicemia e la glicosuria.

### Alcalosi Metabolica

E' data dall'aumento della concentrazione plasmatica di bicarbonati, dovuta all'aumento effettivo di bicarbonati oppure ad un aumento relativo alla diminuzione degli acidi non volatili (HCl), principalmente per perdite a livello gastrico. Il range di variazione normale per i bicarbonati è 21-28 mmol/L. Le possibili cause quindi possono essere:

1. vomito prolungato o aspirazione gastrica prolungata
2. terapia diuretica (diuretici dell'ansa) (perdita di  $H^+$ )
3. somministrazione di alcalinizzanti

Si presenta con pH alcalino, aumento di  $PaCO_2$ ,

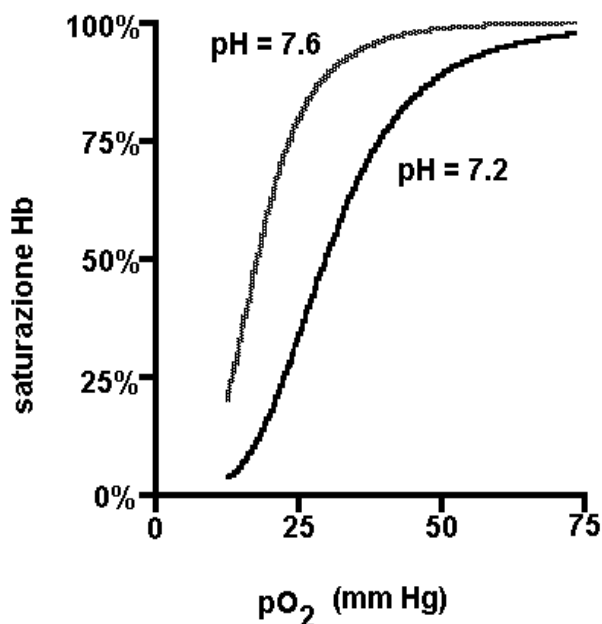


Figura 1  
Curva di dissociazione dell'emoglobina in funzione del pH

ipocloremia ed ipopotassiemia.

La comparsa di alcalosi dipende dal verificarsi di due condizioni: 1) un meccanismo che genera l'alcalosi, che può essere renale (da perdita di H<sup>+</sup> importante e continua) od extra renale (assunzione di bicarbonati) 2) un meccanismo o una serie di meccanismi che mantengono lo stato di alcalosi metabolica. Quindi bisogna distinguere tra la causa scatenante la alcalosi metabolica e le cause che mantengono il fenomeno. Queste ultime si identificano con i fattori che controllano il riassorbimento del bicarbonato nel tubulo prossimale renale, principalmente volemia, ipocloremia e ipopotassiemia.

Il rene può far fronte all'aumento dei bicarbonati fino ad un carico di 10 mmol/kg al giorno. Il rene controlla il pH attraverso due meccanismi: 1) il recupero del 80-90% del bicarbonato filtrato c/o tubulo prossimale e 2) la rigenerazione di nuovo bicarbonato presso il tubulo distale. Il recupero è stimolato dalla ipovolemia.

L'alcalosi metabolica di per sé porta all'attivazione di una serie di vie metaboliche quali, ad esempio l'attivazione dell'enzima fosfofruttochinasi che accelera la

glicolisi e la produzione di acido lattico, fenomeni che comportano la complicazione del disturbo acido-base.

### Fisiologia della respirazione

Può essere utile richiamare brevemente i seguenti concetti.

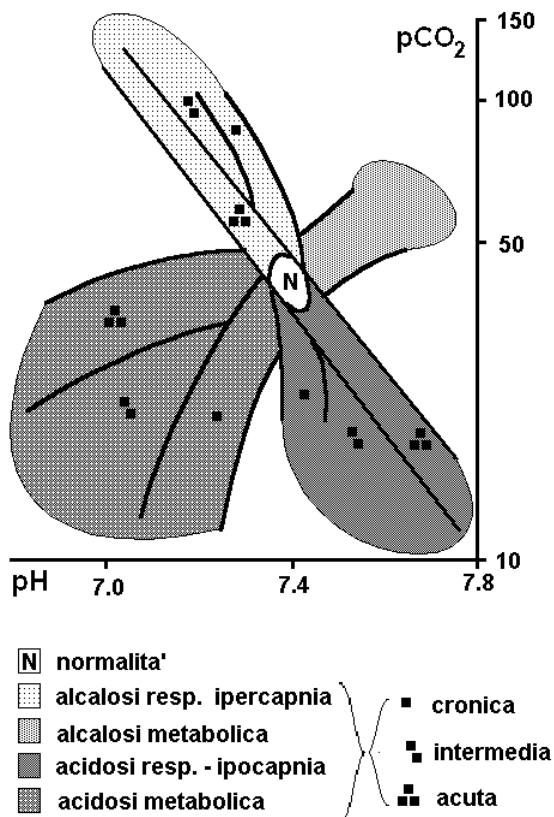
In condizioni normali la ventilazione polmonare assicura l'eliminazione di CO<sub>2</sub> prodotta dal metabolismo cellulare; i limiti di normalità per la pressione parziale di anidride carbonica nella fase gassosa in equilibrio con il sangue (PaCO<sub>2</sub>) sono 35-48 mmHg; l'accumulo di CO<sub>2</sub>, ovvero l'ipercapnia (PaCO<sub>2</sub> superiore a 48 mmHg) si realizza nel quadro dello scompenso ventilatorio; dal punto di vista dell'equilibrio acido base, ciò significa accumulo di H<sup>+</sup> (tramite la reazione dell'anidrasi CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O → H<sup>+</sup> + HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) e quindi spostamento del pH verso valori acidi.

L'iperventilazione alveolare e l'ipocapnia si realizza quando il polmone, a causa di un processo primitivo o secondario, elimina in maniera eccedente il normale la CO<sub>2</sub> e, di conseguenza la PaCO<sub>2</sub> è inferiore a 35 mmHg. Lo scompenso ventilatorio e la iperventilazione sono definiti esclusivamente dal valore di PaCO<sub>2</sub>; per tale definizione non è necessario valutare la PaO<sub>2</sub>.

Il fenomeno dell'ossigenazione può essere schematicamente suddiviso in tre momenti, al fine di una più immediata interpretazione dei parametri emogasanalitici: assunzione, trasporto e rilascio di O<sub>2</sub>.

L'assunzione di ossigeno da parte dei polmoni può essere valutata in base al valore di PaO<sub>2</sub> nel sangue arterioso, ovvero alla pressione parziale di O<sub>2</sub> nella fase gassosa in equilibrio con il sangue. Si considerano accettabili valori di PaO<sub>2</sub> superiore a 80 mmHg. Si definisce ipossiemia la condizione in cui la PaO<sub>2</sub> è inferiore a 70 mmHg. L'assunzione di O<sub>2</sub> dipende da vari fattori: la pressione parziale di O<sub>2</sub> nell'aria alveolare, a sua volta dipendente dalla pressione ambientale e dalla percentuale di O<sub>2</sub> nell'aria inspirata (FO<sub>2</sub>), il grado di shunt intra ed extrapolmonare e la capacità di diffusione nel tessuto polmonare.

Il trasporto dell'O<sub>2</sub>, ovvero la quantità di O<sub>2</sub> trasportato per litro di sangue arterioso, dipende da concentrazione di emoglobina (Hb), presenza di eventuali Hb anomale, percentuale di saturazione arteriosa e naturalmente dal valore della PaO<sub>2</sub>. La maggior parte dell'O<sub>2</sub> trasportato dal sangue è veicolato dall'emoglobina (HbO<sub>2</sub> ossiemoglobina), mentre una piccola parte si trova fisicamente disciolto. Il parametro frazione di ossiemoglobina, FO<sub>2</sub>Hb, individua, per calcolo, la frazione di Hb legata all'O<sub>2</sub>, rispetto alle varie forme di Hb che possono essere presenti. La saturazione in O<sub>2</sub> dell'Hb (sO<sub>2</sub>), ovvero la percentuale di Hb ossigenata in rapporto alla quantità di Hb effettivamente in grado di legare ossigeno, varia in maniera non lineare con la



**Figura 2**  
 Diagramma di Siggaard-Andersen  
 Adattato da: Siggaard-Andersen O, Scand. J. Clin Lab Invest 1971 27: 239

PaO<sub>2</sub> e tale variazione è descritta da una curva sigmoide: curva di dissociazione della ossiemoglobina (fig.1). In condizioni di pH, PaCO<sub>2</sub>, e temperatura corporea normali, ad una PaO<sub>2</sub> di 27 mmHg (P50), corrisponde una percentuale di ossiemoglobina del 50%. La P50 trovandosi nella parte più ripida della curva di dissociazione, definisce la posizione della Hb rispetto alla pressione parziale di O<sub>2</sub> nel sangue e quindi descrive l'affinità della Hb per l'O<sub>2</sub> in condizioni note. In prossimità della P50 la saturazione della Hb cambia considerevolmente per piccole variazioni di PaO<sub>2</sub>. L'ipocapnia, l'alcalosi e l'ipotermia determinano un aumento dell'affinità dell'Hb per l'O<sub>2</sub>, ovvero uno spostamento a sinistra della curva, che può determinare o far precipitare uno stato di ipossia tissutale. Viceversa, le condizioni di ipercapnia, acidosi e aumento della temperatura producono una diminuzione dell'affinità dell'Hb per l'O<sub>2</sub>, cioè uno spostamento a destra della curva. Sulla base della temperatura corporea del paziente e del suo pH plasmatico sono necessarie correzioni dei dati emogasanalitici, al fine di evitare sovrastime o sottostime dei valori di PaO<sub>2</sub> ematici, che potrebbero condurre ad interpretazioni erronee sull'utilizzazione dell'O<sub>2</sub> da parte dell'organismo.

Infine, il rilascio di O<sub>2</sub> presso i tessuti dipende principalmente da: affinità per l'O<sub>2</sub> dell'Hb, dai valori di PaO<sub>2</sub>, dalla concentrazione totale di O<sub>2</sub> nel sangue (ctO<sub>2</sub>) e dal valore della pressione parziale di O<sub>2</sub> all'estremità terminale del capillare.

## INTERPRETAZIONE DEI DATI EMOGASANALITICI

La valutazione dei risultati dell'emogasanalisi deriva, come precedentemente discusso, dall'integrazione di varie informazioni, tuttavia dal punto di vista didattico (1), l'operatore che debba interpretare il referto può servirsi della seguente scaletta di lettura:

1. interpretazione dei rapporti tra pH e PaCO<sub>2</sub>:
  - a) classificazione dei valori di pH
  - b) valutazione della PaCO<sub>2</sub> e ipotesi di classificazione del disturbo in funzione del valore di questa
  - c) valutazione degli HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> e classificazione definitiva del disturbo
- 2) calcolo del valore dell'Anion Gap e perfezionamento della classificazione del disturbo
- 3) interpretazione dei valori di PaO<sub>2</sub> alla luce del valore di FO<sub>2</sub>.

E' inoltre possibile interpretare graficamente l'EGA tramite una serie di diagrammi, il più noto ed utilizzato è il diagramma di Siggaard-Andersen che rappresenta il quadro previsto nelle varie alterazioni primarie e compensate dell'equilibrio acido base (fig.2).

Esso è costituito da 5 bande: ciascuna banda descrive un disturbo acido base semplice ed indica

quali sono i limiti entro i quali ci si deve attendere che essi si muovano, nell'organismo in toto, i tre parametri pH (o H<sup>+</sup>), PaCO<sub>2</sub> e HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

Tutte le coppie di valori pH-PaCO<sub>2</sub> che cadono all'interno della banda assumono il significato della banda medesima, ad un livello di probabilità del 95%. Il grafico deriva da studi condotti in vivo, nell'organismo in toto.

## Caratteristiche tecniche degli emogasanalizzatori

La moderna strumentazione impiegata nel POCT è progettata per utilizzare quantità molto ridotte di campione, fornire i risultati in tempi brevi e provvedere automaticamente e senza intervento dell'operatore alle operazioni di lavaggio e di ricalibrazione. In particolare gli emogasanalizzatori, finalizzati originariamente alla misura dei gas nel sangue, ed oggi veri e propri "laboratori decentrati", utilizzano tre tecnologie fondamentali:

- a. La tecnologia degli elettrodi/optodi
- b. La tecnologia fluidica
- c. I microprocessori

Per gli emogasanalizzatori, i principali progressi sono consistiti:

- a. nella scoperta e nell'utilizzo di membrane selettive in grado di garantire all'elettrodo la necessaria specificità
- b. la diminuzione della frequenza con cui si rende necessario l'intervento dell'operatore: cambio e manutenzione delle parti consumabili (membrane, tampone), calibrazione
- c. l'aumento in genere dell'affidabilità dei risultati

Nonostante questi progressi, l'approccio elettrochimico alla misura dei gas e degli elettroliti presenta alcuni inconvenienti per cui nuove proposte tecnologiche sono state introdotte di recente sul mercato. In particolare sono stati introdotti sistemi a cartuccia, contenenti tutti i componenti necessari al test. Le cartucce contraddistinte da una determinata durata (n. di test) possono essere sostituite con estrema facilità, senza richiedere nessun intervento da parte dell'operatore. Le più recenti soluzioni prevedono cartucce "a perdere" che comprendono sensori, calibratori e contenitori dei liquidi lavaggio. In questo caso la cartuccia sostituisce tutti i componenti ed i consumabili previsti dagli strumenti tradizionali: contenitori dei gas, reagenti, tubi di connessione, sensore.

## Strumenti che impiegano Elettrodi

### a. misure potenziometriche

Vengono di norma utilizzate per la misura di: pH, pCO<sub>2</sub>, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>

Alla base delle misure potenziometriche sono gli

elettrodi ad Ag/AgCl. Nel caso della misura del pH, quando la membrana di vetro contenente l'elettrodo entra in contatto con una soluzione acquosa, lo scambio di H<sup>+</sup> fra il campione e la membrana dà luogo ad un cambiamento di potenziale. Il cambio di potenziale viene convertito in concentrazione mediante l'Equazione di Nernst:

$$E = E_0 + (K/n) \cdot \log a_{H^+}$$

Dove:

E = potenziale misurato

E<sub>0</sub> = potenziale standard

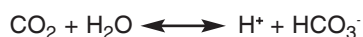
K = costante dipendente dalla temperatura

N = carica dello ione (+1)

a<sub>H<sup>+</sup></sub> = attività di H<sup>+</sup>

Con principio analogo, l'elettrodo, corredato di opportune membrane ione-selettive può essere impiegato anche per la misura della concentrazione di elettroliti (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>).

La misura della pCO<sub>2</sub> viene invece realizzata attraverso la capacità della CO<sub>2</sub> di modificare il pH della soluzione:



Il conseguente cambiamento di pH, misurato sulla base della variazione indotta sul potenziale, viene convertito in pCO<sub>2</sub> attraverso l'Equazione di Hendersen-Hasselbalch:

$$pH = pK_a - \log [HCO_3^-] / a_{CO_2} pCO_2$$

### *b. misure amperometriche*

Vengono di norma utilizzate per la misura di pO<sub>2</sub> e di metaboliti (glucosio, lattato etc.). In questo caso gli elettrodi misurano la corrente prodotta durante una reazione elettrochimica ad un elettrodo.

In particolare per quanto riguarda la misura della pO<sub>2</sub>:

1. l'O<sub>2</sub> permea la membrana ed è ridotto al catodo di Platino (Pt)
2. l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> prodotta da O<sub>2</sub> non completamente ridotto viene decomposta dal catalizzatore Nero di Pt
3. il flusso di elettroni prodotto dalla riduzione dell'O<sub>2</sub> è proporzionale alla quantità di O<sub>2</sub>
4. per completare il circuito elettrico, l'Ag è ossidato all'anodo ad Ag<sup>+</sup>
5. la corrente misurata è convertita in pO<sub>2</sub> da un microprocessore

Per quanto riguarda la misura di metaboliti (es.: glucosio, lattato):

1. le molecole dei metaboliti sono trasportate attraverso lo strato esterno della membrana
2. reagiscono con catalisi enzimatica (es.: glucosio ossidasi, lattato ossidasi) producendo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

3. l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> è trasportata all'anodo dove viene ossidata ad O<sub>2</sub>

4. un flusso di elettroni e quindi una corrente viene generato

5. l'intensità di corrente è correlata alla concentrazione del metabolita

### Strumenti che impiegano Optodi

La tecnologia degli optodi (sensori che sfruttano un segnale ottico anziché elettrico come gli elettrodi) viene utilizzata per la misura del pH, della pCO<sub>2</sub> e della pO<sub>2</sub>. In questo caso vengono impiegati fluorofori. Quando opportunamente eccitati, questi emettono luce e, se accoppiati a membrane selettive, costituiscono la cella di misura dello strumento. Infatti i sensori per pH e pCO<sub>2</sub> utilizzano lo stesso fluoroforo, la cui intensità di emissione è inversamente proporzionale alla concentrazione di ioni H<sup>+</sup>. La cella per la pCO<sub>2</sub> prevede una membrana permeabile alla CO<sub>2</sub> ma non agli ioni H<sup>+</sup>: quando la CO<sub>2</sub> attraversa la membrana ed entra in contatto con il tampone abbassa il pH e quindi la fluorescenza aumenta in maniera proporzionale alla quantità di CO<sub>2</sub>. Per quanto riguarda la pO<sub>2</sub> viene utilizzato un altro fluoroforo la cui emissione è inversamente proporzionale alla quantità di ossigeno.

Con la tecnica degli optodi possono essere misurati anche sodio, potassio, cloruro, calcio.

### Ossimetria

La cosiddetta ossimetria, di norma eseguibile con gli stessi strumenti dedicati all'emogasanalisi consiste nella misura dei seguenti parametri:

- . concentrazione totale di emoglobina (tHb)
- . % saturazione di ossigeno (sO<sub>2</sub>)
- . frazione di ossiemoglobina (FO<sub>2</sub>Hb)
- . frazione di carbossiemoglobina (FCO<sub>2</sub>Hb)
- . frazione di deossiemoglobina (FHHb)
- . frazione di Metaemoglobina (FmeHb)
- . frazione di emoglobina fetale (FHHbF)

La determinazione dei suddetti parametri viene realizzata mediante studio dello spettro di assorbimento del campione utilizzando in genere la tecnologia Diode Array, in grado di misurare contemporaneamente l'assorbimento del campione a più lunghezze d'onda (più di 100). L'elevato numero di lunghezze d'onda consente di ottenere uno spettro di assorbimento più accurato e di rilevare eventuali interferenze da parte di sostanze che assorbono nell'intervallo studiato

### CRITICITÀ

Sono disponibili in letteratura una serie di linee guida (7,8) relative, all'esecuzione di emogasanalisi e

di analisi decentrate, emesse da rilevanti società scientifiche. Tutti i gruppi di lavoro sono concordi nell'affermare che le criticità che caratterizzano l'esecuzione dell'emogasanalisi sono fondamentalmente di tipo pre-analitico. Tra queste, devono essere citate, in quanto potenzialmente in grado di fornire risultati distorti e di invalidare l'esame:

1. presenza di coaguli nel campione (scarsa agitazione del campione o insufficiente concentrazione di anticoagulante)

2. contaminazione del campione (bolle d'aria, terapia parenterale, sangue venoso in prelievo arterioso, fluidi di calibrazione o controllo dello strumento)

3. alterazione dei parametri secondariamente a ritardo nell'analisi, errori nella manutenzione dello strumento

Tra le possibili fonti di errore analitico si possono citare:

1. alterazione della temperatura corporea del paziente

2. variazione della temperatura del campione prelevato

3. iperlipidemia

4. presenza di Hb patologiche (dal punto di vista strutturale o funzionale).

Alcuni degli errori pre-analitici sopraelencati sono correggibili con la stesura e l'osservanza di rigorosi protocolli relativi alle modalità di prelievo (9), sufficientemente dettagliati da fornire indicazioni su sede e attrezzatura idonea al prelievo, modalità di agitazione del campione nonché di eventuale trasporto e conservazione. Tali protocolli devono essere adattati alla realtà operativa interessata: si pensi infatti alle variabili in gioco semplicemente in base alla sede del prelievo.

Il prelievo è, tipicamente, eseguito su sangue arterioso tramite siringa eparinata con eparina bilanciata, e i punti di prelievo possono essere, negli adulti, l'arteria brachiale, radiale o femorale. Tuttavia, nei neonati viene preferito il campione capillare, ottenuto per puntura del calcagno oppure, nei bambini più grandi, per puntura del lobo dell'orecchio o del polpastrello di un dito.

In alcuni casi, a scopo di monitoraggio, può essere utile il prelievo venoso. Infine, nel corso di operazioni di cardiocirurgia può essere necessario ottenere ed analizzare campioni prelevati da catetere.

Il fattore tempo gioca un ruolo critico nella qualità dell'emogasanalisi, infatti il metabolismo dei globuli rossi, avendo luogo anche nel campione prelevato, porta consumo di O<sub>2</sub>, produzione di CO<sub>2</sub>, diminuzione del pH e dei livelli di glucosio, ed aumento della concentrazione di Calcio ione e del lattato, quindi implica una modificazione, in tempi brevi, dei parametri emogasanalitici. L'esecuzione dell'analisi immediatamente dopo il prelievo, ovviamente, mette al riparo o minimizza

questo tipo di errore. Il raffreddamento del campione rallenta il metabolismo e riduce i fenomeni descritti, tuttavia, provoca anche un blocco della pompa Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> che mantiene la differenza di concentrazione tra il K<sup>+</sup> all'interno ed all'esterno del globulo rosso. E' quindi possibile, ma generalmente sconsigliato, conservare il campione a 0°/+4°C per un periodo superiore ai 30 minuti, prima dell'analisi (9).

La contaminazione del campione rappresenta una delle più comuni cause di errore preanalitico, in particolare, la presenza di bolle di aria nel campione per alcuni minuti può influenzare in maniera significativa i valori degli analiti gassosi (10,11) ed è mandatorio rimuovere accuratamente tutte le bolle dalla siringa non appena effettuato il prelievo. Infine deve essere ricordato che i gas presenti nel campione possono diffondere attraverso la parete in plastica della siringa, portando un'ulteriore errore (12). L'analisi va eseguita direttamente dalla siringa in quanto anche il vuoto del vacutainer potrebbe influire sulla stima della concentrazione dei gas ematici.

L'eventuale presenza di coaguli nei campioni rende non valido il prelievo dal punto di vista analitico, oltre a provocare problemi strumentali. La siringa del prelievo deve essere convenientemente agitata, al fine di sciogliere e distribuire uniformemente l'anticoagulante e di evitare l'analisi su campione disomogeneo. Deve essere altresì evitato il riscaldamento della siringa, tramite la mano dell'operatore, in fase di agitazione, dati i noti effetti della temperatura sui parametri emogasanalitici.

Malgrado il rispetto delle norme per la corretta esecuzione del prelievo, la formazione di microcoaguli è sempre possibile, ed anche per questo motivo la performance analitica dello strumento deve essere tenuta strettamente sotto controllo.

Una serie di potenziali errori preanalitici può essere limitata grazie alla evoluzione tecnologica degli attuali strumenti per emogasanalisi. Ormai su tutti i modelli, ad esempio, è possibile introdurre il reale valore della temperatura corporea del paziente ed ottenere il valore dei parametri sia per tale temperatura che per la teorica temperatura di 37°C.

La presenza di filtri sugli strumenti, in grado di bloccare i microcoaguli, dovrebbe minimizzare i tempi di fermo macchina per interventi di manutenzione straordinaria. Infine, la contaminazione del campione da parte di fluidi di calibrazione, controllo o lavaggio dello strumento, dovrebbe essere ormai solo una evenienza teorica, grazie alla presenza sulle apparecchiature, di sistemi di verifica, automatica e programmata, della performance strumentale.

Più interessanti per il professionista del laboratorio, e senza dubbio fonte di criticità, possono essere gli aspetti legati alla realizzazione e alla gestione del controllo di qualità, sia interno che esterno (8,13). Per quanto riguarda il primo, sono disponibili in commercio

strumenti il cui software è in grado di programmare, eseguire e gestire i dati del controllo interno ad intervalli di tempo prestabiliti e in base a regole decise ed impostate dall'operatore, di archiviare i dati per successive consultazioni e di attivare sullo strumento una serie di allarmi o blocchi funzionali. L'impostazione di un programma di controllo in automatico mette al riparo dalle possibili variazioni inter-operatore e consente la supervisione della performance analitica da parte di un responsabile decentrato rispetto alla collocazione dello strumento. L'adesione ad un programma di qualità esterno è ovviamente parte della buona norma di laboratorio e deve essere non solo eseguito sotto la responsabilità di un professionista specificamente incaricato, ma deve essere oggetto di attenta revisione da parte del responsabile del servizio, come indicato dalle linee guida dell'American Association for Respiratory Care (7). Secondo un gruppo di Autori statunitensi, infatti, le misurazioni emogasanalitiche, eseguite su campioni appartenenti a cicli di controllo di qualità esterno, variano non solo tra i vari strumenti commercializzati da ditte diverse, ma anche nell'ambito di modelli diversi delle stesse ditte (14). Poiché, secondo gli stessi Autori, tale variazione non appare dipendere da una sorta di effetto matrice, ma pare riproporsi anche sui campioni di sangue intero, può essere importante valutare le differenze fra i vari modelli nelle realtà operative in cui devono essere gestiti vari strumenti.

### DECENTRALIZZAZIONE

Da quanto esposto, risulta ovvio l'interesse dimostrato dai clinici negli ultimi anni, per una strumentazione emogasanalitica collocata non tanto presso il Laboratorio Centrale del Presidio Ospedaliero, ma "al letto del paziente", realizzando cioè un Point of Care (POC), in grado di fornire molteplici informazioni, di facile utilizzo e che garantisca un tempo di risposta analitica (turnaround time, TAT) appropriato alle situazioni cliniche proprie delle Rianimazioni, delle Terapie Intensive e Subintensive, delle Sale Operatorie.

L'urgenza clinica non è l'unico fattore che motiva la presa in carico della strumentazione da parte dei reparti; a tale scelta concorrono infatti anche le considerazioni di tipo prettamente pre-analitico già esaminate e considerazioni relative alla tutela del paziente.

Le prime avvalorano l'esigenza di effettuare immediatamente dopo il prelievo l'analisi del campione, come unico modo per tagliare drasticamente l'intervallo di tempo intercorrente tra il momento del prelievo e il momento dell'analisi; l'uso di posta pneumatica per ridurre il TAT non sembra portare vantaggi, nel caso dell'emogasanalisi, ma addirittura, secondo alcuni Autori, potrebbe tradursi in un bias con conseguenze potenzialmente gravi (15).

Dal punto di vista della tutela del paziente, il POC emogasanalitico offre il vantaggio dell'analisi diretta su capillare, un tipo di prelievo che, per definizione, può essere analizzato solo al letto del paziente. Il prelievo capillare consente di ridurre il volume di sangue richiesto per il test e di conseguenza, l'incidenza dell'anemia iatrogena tipica dei ricoverati critici lungodegenti e/o pediatrici, in particolare dei neonati.

A fronte di una serie di vantaggi, la collocazione degli strumenti per emogasanalisi presso i reparti, riserva anche una serie di punti critici, che devono essere valutati nella fase di scelta del modello organizzativo che si intende adottare (9).

Come criterio generale le analisi decentrate presentano costi maggiori rispetto a quelle centralizzate (8,16). Tuttavia, nel caso dei parametri propriamente emogasanalitici non esiste strumentazione alternativa all'emogasanalizzatore. La scelta quindi si pone tra il collocare la medesima strumentazione in una sede, il laboratorio Centrale, oppure in una sede o sedi diverse, cioè direttamente nei reparti.

In situazioni particolari, quali presidi ospedalieri del tipo monoblocco, di piccole dimensioni e dotate di un sistema di trasporto campioni efficiente, in grado di garantire l'analisi dei campioni entro 15 minuti dal prelievo (8), può essere esaminata la possibilità di collocare uno o più strumenti nel laboratorio centrale con lo scopo di servire all'intero complesso.

I moderni emogasanalizzatori non si limitano a fornire i tipici tre parametri ( $pO_2$ ,  $pCO_2$ , pH), ma misurano automaticamente anche altri analiti (elettroliti, glucosio, lattato, bilirubina) fondamentali, come illustrato in precedenza, per il monitoraggio del paziente critico. Per questi analiti "aggiuntivi" si pone il problema dell'uso improprio dell'emogasanalizzatore come di un "laboratorio miniaturizzato", al quale chiedere parametri che potrebbero essere richiesti routinariamente e rientrare così nel complesso dell'attività laboratoristica, sia dal punto di vista economico che dell'assicurazione di qualità.

Una riflessione a sé meritano i problemi relativi alla gestione della strumentazione analitica da parte del personale infermieristico del reparto. Il personale dei reparti di terapia intensiva ha, per propria formazione professionale, familiarità con le problematiche relative alla gestione di apparecchi elettromedicali (pompe per infusione, respiratori), per le funzioni di propria competenza, tuttavia l'introduzione di un POC fra la dotazione strumentale del reparto può incontrare delle resistenze (17). Qualora il POC non venga considerato parte integrante delle routinarie attività del reparto, si può riscontrare scarso impegno nell'eseguire le procedure ordinarie di gestione strumentale e nel cercare di raggiungere gli obiettivi di qualità prestabiliti.

I moderni emogasanalizzatori presentano un alto

grado di integrazione e/o automazione, riducendo al minimo le operazioni manuali necessarie, ciononostante non viene annullata la necessità di un impegno "aggiuntivo" da parte del personale.

Può essere ipotizzare un modello organizzativo in cui l'integrazione reparto-laboratorio centrale possa risolvere alcune delle problematiche gestionali descritte; tuttavia, potrebbe emergere il problema della responsabilità medico legale del referto. Se infatti è il personale di reparto che esegue le analisi e la manutenzione ordinaria, il laboratorio dovrebbe poter garantire l'affidabilità dei risultati e farsi così carico della qualità globale del dato prodotto. Queste problematiche sono affrontate in modo più approfondito in questa stessa monografia.

## BIBLIOGRAFIA

- Romano E. (a cura di ) Il malato critico ed. 2000 UTET Torino
- Tietz Textbook of clinical chemistry-3rd Edition by Burtis CA, Ashwood ER , Tietz NW.WB Saunders Company. Philadelphia
- Crapo RO, Jensen RL, Hegewald M, Tashkin DP. Arterial blood gas reference values for sea level and an altitude of 1400 meters. *Am J respir Crit Care Med* 1999; 160:1525-1531.
- Soldin SJ, Brugnara C, Wong EC, Pediatric reference ranges. Washington DC AACC Press 2003
- Hardie JA, Vollmer WM, Buist AS, Ellingsen I, Morkve O. Reference values for arterial blood gases in the elderly. *Chest* 2004; 125:2053-2060
- Harrison's: Principles of internal medicine- 15th edition by Braunwald E (ed), Fauci AS(ed), Kasper DL (ed), Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (ed) Mc Graw-Hill Book Company-New York
- National Guideline Clearinghouse Blood gases analysis and hemoximetry:2001 revision and update. [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
- Briedigkeit L, Müller-Plathe O, Schlebusch, Ziems J. Recommendations of the german working group medical laboratory testing (AML) on the Introduction and quality assurance of procedures for point-of-care testing (POCT) in hospitals. [www.dgkc.de](http://www.dgkc.de)
- IFCC Committee on pH, Blood Gases and Electrolytes "Approved IFCC Recommendations on Whole Blood Sampling, Transport and Storage for Simultaneous Determination of pH, Blood Gases and Electrolytes" *Eur. J Clin Chem Clin Biochem* 33 (1995) 247-253
- Biswas CK, Ramos JS, Agroyannis B, Kerr DNS "Blood gas analysis: effects of air bubbles in syringe and delay in estimation" *Brit Med J* 284 (1982) 923-927
- Harsten A, Berg B, Inerot S, Muth L "Importance of correct handling of samples for the results of blood gas analysis" *Acta Anaesthesiol Scand* 32 (1988) 365-368
- Maas AHJ "IFCC Reference Methods for Measurement of pH, Gases and Electrolytes in Blood: Reference materials" *Eur. J Clin Chem Clin Biochem* 29 (1991) 253-261
- Tronchin M, Targioni G, Rubaltelli FF, Messeri G "A one year experience of centrally managed POCT in a large hospital: the "Big Brother" approach for blood gas analysis" *Clin Chem & Lab Med* 41
- Hansen JE, Casaburi R. Patterns of dissimilarities among instrument models in measuring PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, and pH in blood gas laboratories.*Chest* 1998; 113:780-787.
- Astles JR, LubarskyD, Loun B, Sedor FA, Toffaletti JG "Pneumatic transport exacerbates interference of room air contamination in blood gas samples" *Arch Pathol Lab Med* 16. 120 (1996) 642-647
- Scott MG. Faster is better-It's rarely that simple! *Clin Chem* 2000;46:441-442
- Gray TA, Freedman DB, Burnett D, Szczepura A, Price CP. Evidence Based Practice: clinician's use and attitudes to near patient testing in hospitals. *J Clin Pathol* 1996;49:903-8
- Kallner A. Benchtop Technology. Point-of-Care-Testing, Price CP and Hicks JM (eds.), AACC Press 1999, 67-98
- Durst RA, Siggaard-Andersen O. Electrochemistry. Tietz Textbook of Clinical chemistry. Burtis CA, Ashwood ER (eds), 3rd ed, WB Saunders 1999; 133-49