

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Seconda Scuola di Specializzazione in Anestesiologia e Rianimazione

METABOLISMO ANAEROBICO DURANTE CIRCOLAZIONE  
EXTRACORPOREA: FATTORI DETERMINANTI E  
IMPATTO SULL'OUTCOME.

Relatore: Chiar. mo Prof. Ettore Bortolani  
Correlatrice: Chiar. ma Prof. ssa Daniela Conti

Tesi di specializzazione di:  
DE TOFFOL BARBARA  
Matr. Nr. S52450

Anno Accademico 2005-2006

*A mamma e papà*

Sempre caro mi fu quest' ermo colle  
E questa siepe, che da tanta parte  
De l'ultimo orizzonte il guardo esclude.  
Ma sedendo e mirando, l'interminato  
spazio di là da quella, e sovrumani  
silenzii, e profondissima quiete  
Io nel pensier mi fingo, ove per poco  
il cor non si spaura... E come il vento  
Odo stormir tra queste piante, io quello  
Infinito silenzio a questa voce  
Vo comparando: e mi sovvien l'eterno,  
E la morte stagioni, e la presente  
E viva, e il suon di lei. Così tra questa  
~~immensità~~<sup>infinita</sup> s'annega il pensier mio:  
E il naufragar m'è dolce in questo mare.

G. Leopardi

Un sentito ringraziamento al prof. Ettore Bortolani, alla prof. ssa Daniela Conti e

al dott. Marco Ranucci per la realizzazione di questa tesi.

# INDICE

<b>Scopo della tesi</b>	<b>2</b>
<b>Stato dell'arte</b>	<b>3</b>
<i>Metabolismo dell'acido lattico</i>	3
<i>Trasporto di ossigeno ed ossigenazione tissutale</i>	7
<i>Fisiopatologia</i>	9
<i>Iperlattacidemia nel paziente critico</i>	12
<i>Iperlattacidemia nel paziente cardiocirurgico</i>	17
<b>Materiali e metodi</b>	<b>21</b>
<b>Risultati</b>	<b>26</b>
<b>Discussione</b>	<b>28</b>
<b>Figure e tabelle</b>	<b>33</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>40</b>

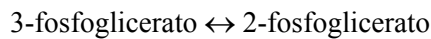
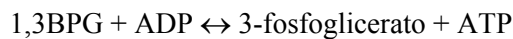
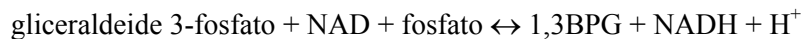
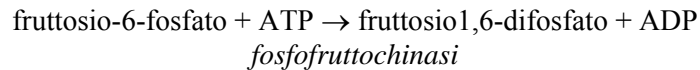
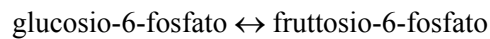
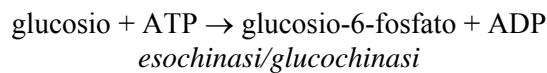
## **SCOPO DELLA TESI**

Lo scopo di questa tesi è di determinare i fattori associati ad iperlattacidemia durante CEC (circolazione extracorporea) in corso di interventi di cardiocirurgia, di verificare l'ipotesi sperimentale che l'iperlattacidemia in corso di CEC sia scatenata da una disossia tissutale dovuta ad un insufficiente apporto di ossigeno e di determinare l'impatto di questo fenomeno sull'outcome dei pazienti, in termini di morbidità e mortalità.

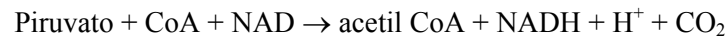
# STATO DELL' ARTE

## METABOLISMO DELL' ACIDO LATTICO

La glicolisi è la via metabolica che ossida il glucosio a piruvato (2 molecole) con produzione di 2 molecole di ATP e 2 molecole di NADH (glicolisi aerobia). Presente in tutti i tessuti, può funzionare anche in assenza o carenza di ossigeno, in questo caso si parla di glicolisi anaerobia. Il glucosio entra nelle cellule grazie ad un trasportatore proteico situato sulla membrana di tutte le cellule. L'insulina stimola il trasporto di glucosio in tutti i tessuti, tranne fegato, cervello e globuli rossi. Una volta entrato nella cellula, il glucosio viene subito fosforilato con consumo di molecole di ATP; il glucosio-6-fosfato non può uscire dalle cellule e viene ossidato nella glicolisi con le seguenti reazioni:



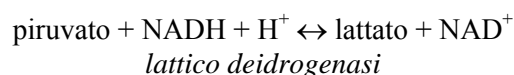
In presenza di O<sub>2</sub>, il piruvato viene ossidato nel ciclo di Krebs con produzione di ATP e coenzimi ridotti; il NADH viene riossidato nella catena respiratoria.



Questa reazione porta alla produzione di grandi quantità di molecole di ATP (36 molecole di ATP per ogni molecola di piruvato) [1, 2].

In mancanza di mitocondri o quando l'apporto di O<sub>2</sub> col sangue è insufficiente alle necessità metaboliche, il NADH non può essere riossidato nella catena respiratoria alla stessa velocità alla quale è prodotto nella glicolisi. Per definizione l'ipossia blocca la fosforilazione ossidativa a livello mitocondriale, inibendo la sintesi di ATP e la riossidazione del NADH. Questo comporta una riduzione del rapporto ATP/ADP e un incremento del rapporto NADH/NAD. Una riduzione del rapporto ATP/ADP induce sia un accumulo di piruvato, che non può però essere utilizzato nella via di stimolazione della fosfofruttochinasi, sia una riduzione nell'utilizzo del piruvato dovuta ad una inibizione della piruvato carbossilasi, che converte il piruvato in ossalacetato. Un aumento del rapporto NADH/NAD inoltre incrementa i livelli di piruvato dovuto ad una inibizione della piruvato deidrogenasi (PDH) e quindi la sua conversione in acetil-CoA [2].

Affinchè la glicolisi possa continuare, è necessario rigenerare il NAD (ossidato) attraverso la reazione di riduzione del piruvato a lattato:



Il piruvato viene essenzialmente prodotto per via glicolitica; dunque un incremento della glicolisi, indipendentemente dalla sua origine, può incrementare la lattacidemia. Di conseguenza, un aumento nella produzione dei lattati in un contesto di anaerobiosi è il

risultato di un accumulo di piruvato che viene convertito in lattato proveniente da un'alterazione del potenziale ossido-riduttivo delle cellule. Questa conversione porta alla rigenerazione del  $\text{NAD}^+$ , permettendo la produzione di ATP per via di una glicolisi anaerobia, tuttavia molto meno efficiente di quella aerobia dal punto di vista della produzione di energia (2 molecole di ATP al posto di 36). E' importante considerare che la modificazione del potenziale ossido-riduttivo indotto da un aumento del rapporto  $\text{NADH/NAD}$  attiva la trasformazione del piruvato in lattato e di conseguenza un incremento del rapporto lattato/piruvato. Quindi un metabolismo di tipo anaerobio è caratterizzato da iperlattacidemia associata ad un elevato rapporto lattato/piruvato aumentato utilizzo di glucosio e ridotta produzione di energia [2].

La concentrazione di lattati a livello arterioso dipende dal bilancio tra produzione ed eliminazione. In generale la concentrazione normale risulta minore di 2 mMoli/L, sebbene la sua produzione giornaliera sia pari a circa 1500 mMoli/L. In condizioni fisiologiche il lattato viene prodotto dal tessuto muscolare (25%), dalla cute (25%), dall'encefalo (20%), dall'intestino (10%) e dai globuli rossi (20%), che sono privi di mitocondri. Il lattato è essenzialmente metabolizzato dal fegato e dai reni [2].

Il lattato prodotto in periferia dalla reazione della lattico-deidrogenasi con il piruvato in condizioni di anaerobiosi, viene rilasciato nel circolo ematico e trasportato al fegato dove viene riconvertito in glucosio. A sua volta il glucosio prodotto torna in circolo per essere utilizzato dai tessuti come fonte di energia e al fine di ristabilire le riserve di glicogeno. Questo ciclo prende il nome di ciclo di Cori o ciclo del lattato. [Figura 1]. Il lattato rappresenta il maggiore substrato, come sorgente di atomi di carbonio, per la produzione ex novo di glucosio attraverso la gluconeogenesi. Il ciclo di Cori consiste quindi nell'utilizzo del lattato, prodotto dalla glicolisi nei tessuti extra-epatici, quali i muscoli e gli eritrociti, come fonte di atomi di carbonio per la gluconeogenesi epatica. In questo modo il fegato converte l'ultimo prodotto della glicolisi anaerobica in nuovo glucosio per l'utilizzo extra-



epatico. Tale ciclo è associato a consumo di energia attraverso utilizzo di molecole di ATP. Si comprende quindi come i livelli di glicemia e lattacidemia siano strettamente correlati tra loro. Il livello di lattato nel sangue (v.n.  $<2\text{mMoli/L}$ ) è dunque una misura indiretta del debito di  $\text{O}_2$  a livello tissutale [1].

### ***IPERLATTACIDEMIA***

L'iperlattacidemia (lattati ematici  $> 3\text{mMoli/L}$ ) può essere divisa in due gruppi fondamentali [figura 2]: l'acidosi lattica di tipo A è caratteristica delle situazioni in cui vi sia un'evidente ipossia tissutale, quali insufficienza circolatoria da shock o insufficienza cardiaca, anemia grave, colera, deficit di enzimi mitocondriali, presenza di inibitori di enzimi mitocondriali come monossido di carbonio o cianuro; l'acidosi lattica di tipo B, meno frequente della precedente, può essere associata a malattie abbastanza diffuse e note (sottotipo  $\text{B}_1$ ), a uso di farmaci o tossici (sottotipo  $\text{B}_2$ ) e a malattie congenite (sottotipo  $\text{B}_3$ ) [3].

Numerosi studi hanno dimostrato una correlazione inversa tra il livello di lattati e la sopravvivenza del paziente critico. Studi recenti hanno confermato questi risultati con un'associazione tra un precoce incremento dei lattati e l'insorgenza della MOF (multi organ failure) [4]. Anche la durata e il grado dell'iperlattacidemia si sono rivelati predittori importanti della morbilità e della mortalità [5].

## TRASPORTO DI OSSIGENO ED OSSIGENAZIONE TISSUTALE

### TRASPORTO DI OSSIGENO

Il trasporto di ossigeno (oxygen delivery =  $DO_2$ ) è il prodotto della gittata cardiaca (GC) e del contenuto arterioso di ossigeno ( $CaO_2$ ), il quale a sua volta dipende dal contenuto emoglobinico (Hb), dalla saturazione arteriosa di ossigeno ( $SaO_2$ ) e dalla pressione parziale arteriosa di ossigeno ( $PaO_2$ ):

$$DO_2 = GC \times CaO_2$$

$$CaO_2 = Hb \times 1,39 \times SaO_2 + 0,0031 \times PaO_2$$

$$\bullet 1,39 \text{ ml } O_2 / \text{gr Hb}$$

$$\bullet 0,0031 = \text{coefficiente di solubilità dell'ossigeno}$$

↓

$$DO_2 = GC \times (Hb \times 1,39 \times SaO_2 + 0,0031 \times PaO_2)$$

Il  $DO_2$ , essendo dipendente da più variabili, dà poche informazioni sullo stato metabolico del paziente quando è valutato isolatamente.

### CONSUMO DI OSSIGENO

Secondo l'equazione di Fick, il consumo di ossigeno ( $VO_2$ ) è uguale al prodotto fra la gittata cardiaca e la differenza artero-venosa di ossigeno ( $D_{(a-v)}O_2$ ):

$$VO_2 = GC \times D_{(a-v)}O_2$$

$$D_{(a-v)}O_2 = CaO_2 - CvO_2$$

Un  $VO_2$  basso può essere legato sia ad un'ipossia tissutale sia ad una ridotta richiesta di ossigeno senza che vi sia ipossia; anch'esso quindi dà poche informazioni utili in ambito metabolico se preso singolarmente.

### **FRAZIONE DI ESTRAZIONE DELL'OSSIGENO**

La frazione di estrazione dell'ossigeno ( $O_2ER$ ) correla il trasporto dell'ossigeno con il consumo che ne viene fatto e quindi esprime la capacità dei tessuti di consumare l'ossigeno disponibile:

$$O_2ER = VO_2 / DO_2$$

### **SATURAZIONE VENOSA DELL'OSSIGENO**

Anche la saturazione venosa dell'ossigeno ( $SvO_2$ ) può essere valutata per avere una stima rapida dell'equilibrio tra consumo e disponibilità dell'ossigeno. Bassi valori di  $SvO_2$  possono essere associati ad ipossia tissutale quando la gittata cardiaca e il contenuto arterioso di ossigeno ( $CaO_2$ ), che come sappiamo dipende sia dall'Hb sia dalla  $SaO_2$ , sono ridotti:

$$SvO_2 = SaO_2 - VO_2 / (1,39 \times Hb \times GC)$$

D'altra parte, anche gli alti valori di  $SvO_2$  possono essere associati ad una profonda ipossia tissutale, in relazione al venir meno delle capacità tissutali d'estrazione d'ossigeno con diminuzione del suo consumo. Anche questo parametro, quindi, deve essere valutato insieme agli altri.

## FISIOPATOLOGIA

L'ossigenazione tissutale dipende da tre fattori principali: l'uptake di ossigeno a livello polmonare, il legame di ossigeno nel sangue e il suo trasporto ai tessuti tramite il sistema cardiovascolare.

L'ossigeno passa dai polmoni al sangue, tramite il sistema cardiovascolare viene distribuito ai tessuti dell'organismo e attraverso i capillari diffonde alle cellule. Il trasporto dell'ossigeno deve essere considerato in termini di trasporto centrale e trasporto periferico. Il meccanismo centrale è dato dalla gittata cardiaca e dal rapporto tra ossigeno ed emoglobina. Il meccanismo periferico dipende invece dalla perfusione capillare locale e dalla distanza e dagli "ostacoli" tra capillare e cellula.

In condizioni fisiologiche il trasporto dell'ossigeno è regolato in modo da fornire la quantità adeguata a sostenerne il consumo necessario; il consumo dell'ossigeno ( $\text{VO}_2$ ) è circa il 25% della  $\text{DO}_2$  e tutta l'energia che viene prodotta proviene dal ciclo di Krebs e dalla fosforilazione ossidativa (metabolismo aerobico).

Quando le richieste metaboliche aumentano intervengono meccanismi fisiologici in grado di incrementarne da una parte il trasporto ( $\uparrow\text{DO}_2$ ) e dall'altra la frazione d'estrazione ( $\uparrow\text{O}_2\text{ER}$ ). In condizioni di riduzione della  $\text{DO}_2$  il consumo di ossigeno è perciò mantenuto costante da un aumento dell'estrazione ma, quando tale meccanismo di compenso viene meno, anche il  $\text{VO}_2$  comincia a diminuire e l'energia necessaria può essere prodotta solo attraverso il metabolismo anaerobico (produzione di ATP con conversione di piruvato in lattato). Inoltre il metabolismo anaerobico porta ad un eccesso di produzione di protoni, il cui tamponamento da parte degli ioni bicarbonato risulta in una produzione anaerobica di anidride carbonica [6].

Perciò, sotto la soglia critica di  $\text{DO}_2$ , si ha una discesa lineare sia del  $\text{VO}_2$  sia del  $\text{VCO}_2$ , ma a causa della produzione anaerobica di  $\text{CO}_2$ , il quoziente respiratorio aumenta ( $\text{QR}=\text{VCO}_2/\text{VO}_2$ ).

Durante esercizio fisico, quando la domanda supera il trasporto di  $O_2$ , la produzione di energia per via aerobica è associata anche ad un metabolismo anaerobio. Questo avviene ad un punto chiamato “soglia anaerobica”, quando si ha un elevato consumo di ossigeno associato ad un’acidosi lattica. In alcune situazioni patologiche di aumento del consumo di  $O_2$ , il  $DO_2$  non è sufficiente a soddisfare le richieste metaboliche tissutali e si verifica una situazione analoga con raggiungimento della soglia anaerobica. Anche i meccanismi di compenso periferici possono risultare alterati, come ad esempio nella sepsi, dove si verifica un blocco nell’estrazione periferica di  $O_2$ , dovuto ad un danno primariamente cellulare [7].

In un esperimento effettuato su cani, si è visto che quando il  $DO_2$  viene artificialmente ridotto, all’inizio non si hanno variazioni nel consumo di  $O_2$  (fase di plateau) e il  $VO_2$  è indipendente dal  $DO_2$  ( $DO_2$  independency); ma al di sotto del livello critico di  $DO_2$ , il consumo di  $O_2$  inizia anch’esso a ridursi. Il punto in cui ciò avviene è denominato *livello critico di  $DO_2$* , al di sotto del quale il  $VO_2$  decresce linearmente ed è strettamente dipendente dal  $DO_2$  ( $DO_2$  dependency). A questo punto si sviluppa acidosi lattica, che riflette l’inizio di un metabolismo di tipo anaerobio [Figura 3].

Queste considerazioni sono molto importanti per i pazienti in area critica, in cui la domanda tissutale di  $O_2$  è elevata, specialmente nei pazienti con sepsi, dove si associa anche un’alterazione nei meccanismi di estrazione dell’ $O_2$ . Un ruolo essenziale in queste circostanze è svolto dall’endotelio che, con la liberazione di sostanze vasoattive quali l’ossido nitrico, regola la microcircolazione nei diversi organi. Il danno endoteliale determina una maldistribuzione del flusso ematico tissutale e un aumento della distanza tra cellula e capillare, richiedendo un aumento del gradiente di diffusione dell’ $O_2$ .

Esiste una correlazione positiva tra  $DO_2$ ,  $VO_2$  e sopravvivenza in area critica. L’ipossia tissutale è la causa principale dello sviluppo di insufficienza multiorgano (MOF). Il monitoraggio metabolico, ai fini di determinare il debito di ossigeno dell’organismo, è fondamentale per inquadrare il paziente critico, valutare l’efficacia del trattamento e

prevenire il danno d'organo multiplo [8]. La lattacidemia, il trasporto d'ossigeno e il consumo dello stesso sono comuni variabili valutate per determinare la perfusione e l'ossigenazione tissutali [7].

## IPERLATTACIDEMIA NEL PAZIENTE CRITICO

La concentrazione ematica di lattati è largamente utilizzata nelle unità di terapia intensiva (ICU) come fattore prognostico nei pazienti critici. L'iperlattacidemia è un marker della risposta metabolica allo stress, la sua severità e durata sono strettamente correlate alla morbilità e mortalità di questi pazienti.

L'interpretazione di una singola misurazione dei lattati ha delle limitazioni, in quanto esistono diversi fattori che interferiscono sulla lattacidemia, quali la produzione, la capacità di eliminazione e clearance epatica ed extra-epatica. Quindi un'analisi seriata dei livelli di lattati ematici acquista maggiore valore prognostico nei pazienti critici con sepsi e shock settico.

Quando il  $DO_2$  si riduce al di sotto delle richieste metaboliche dei tessuti periferici, nel paziente critico si assiste ad un aumento compensatorio dell'estrazione dell' $O_2$ . Se tuttavia questo sbilancio tra  $DO_2$  e  $VO_2$  non viene corretto, il meccanismo compensatorio si esaurisce, risultando in una situazione di debito di  $O_2$ , ipossia tissutale globale, metabolismo anaerobio e conseguente produzione di lattati.

L'ipossia tissutale globale che accompagna la sepsi severa e lo shock settico contribuisce indipendentemente all'attivazione della risposta infiammatoria sistemica con attivazione dell'endotelio, vasodilatazione, rilascio di mediatori chimici dell'infiammazione, modulazione del sistema della coagulazione, risultando in una disfunzione multipla d'organo e morte. Come meccanismo compensatorio alla compromissione emodinamica si assiste ad un incremento delle catecolamine circolanti e ad un incremento della risposta del sistema nervoso periferico al fine di mantenere la pressione arteriosa a livelli accettabili, il tutto a scapito di una riduzione della perfusione tissutale. Queste variazioni rendono la pressione arteriosa sistemica uno scarso indice prognostico ed un inaffidabile target di terapia. La lattacidemia invece rappresenta un utilissimo marker di perfusione e ossigenazione tissutale e un indice di severità della patologia, indipendentemente dalla pressione arteriosa sistemica,

che può risultare nella norma. Una iperlattacidemia persistente è risultata il miglior indice in ambito di tasso di mortalità rispetto ai parametri derivati del trasporto di ossigeno tissutale ( $DO_2$ ,  $VO_2$  e coefficiente di estrazione dell' $O_2$ ). Nell'ambito dei pazienti settici, solo i sopravvissuti presentano una significativa riduzione della concentrazione ematica di lattati nel corso della malattia. Per contro i pazienti non sopravvissuti mantengono elevati livelli di lattati durante la fasi iniziale e finale dello shock [9, 10].

La sepsi di per sé induce un'alterazione del complesso enzimatico della piruvato-deidrogenasi, l'enzima strettamente coinvolto nella produzione di lattati [11].

Revelly e colleghi [12] hanno recentemente dimostrato una correlazione tra la presenza di shock cardiogeno o settico e alti valori di glicemia e lattacidemia, dovuti essenzialmente ad un aumento della produzione endogena rispetto ad un'alterata clearance. Durante shock settico si osserva un aumento del turnover di glucosio attraverso la glicolisi con aumento dei livelli di lattato da produzione anaerobica. In secondo luogo si ha un'insulino resistenza, dimostrata dalla presenza di elevati livelli ematici sia di glucosio sia di insulina. L'attivazione della cascata infiammatoria è la maggiore causa di insulino-resistenza in questi pazienti. Quest'ultima favorisce la glicolisi e il ciclo glucosio-lattato, perpetuando la produzione di lattati e quindi l'iperlattacidemia. Da ultimo i lattati vengono metabolizzati attraverso un processo di ossidazione oppure ritrasformati in glucosio tramite il ciclo di Cori. Lo stesso avviene in corso di shock cardiogeno, dove il metabolismo del glucosio risulta alterato rispetto al gruppo di controllo. La presenza di mediatori dell'infiammazione, associata alla somministrazione di agonisti adrenergici per il mantenimento di un'emodinamica stabile, contribuiscono ad un'attivazione della glicolisi e ad un aumento nella produzione di lattati.

In uno studio su topi, è stato dimostrato che l'iperlattacidemia cronica riduce l'uptake di glucosio alterando l'espressione di un gene coinvolto nel metabolismo del glucosio a livello



muscolare, suggerendo un ruolo del lattato nello sviluppo e nel mantenimento di insulino-resistenza [13].

I muscoli, che rappresentano il 40% del peso corporeo, in condizioni normali ossidano i lattati, mentre in presenza di shock diventano importanti produttori degli stessi, in quanto ipoperfusi. Il flusso ematico al fegato si riduce rapidamente durante lo shock, diminuendo la sua capacità di metabolizzare i lattati, fino a diventare un produttore di lattati se l'ipoperfusione risulta severa [14].

L'iperlattacidemia che si sviluppa nei pazienti con sepsi emodinamicamente instabili durante la fase iniziale del trattamento è un fattore predittivo di mortalità a breve termine e questa è indice di ipossia tissutale generalizzata. Tuttavia esistono evidenze che l'iperproduzione di lattati avviene anche dopo la risoluzione dell'iniziale episodio di instabilità emodinamica, quindi non dovuta a ipossia tissutale, bensì ad attivazione della via glicolitica da altre cause. Diversi fattori, come ad esempio l'attività delle pompe  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$ , la risposta ormonale allo stress o l'iperstimolazione beta-adrenergica, sono responsabili dell'attivazione di una glicolisi aerobica. Alcuni autori hanno infatti definito due situazioni di iperlattacidemia: lo "shock lattato" che deriva dall'ipossia tissutale e lo "stress lattato" che è invece proporzionale all'ipermetabolismo stress indotto. L'attivazione della pompa  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$ , una pompa ionica che preferenzialmente utilizza la via glicolitica per produrre ATP, risulta implicata in quanto un suo blocco indotto sperimentalmente inibisce l'iperproduzione di lattati sepsi-indotta [15]. James e colleghi hanno ipotizzato che a seguito di un danno tissutale, di un'emorragia imponente o di uno stato di shock settico, si ha un'attivazione del sistema endocrino con un'aumentata produzione di adrenalina. Alte concentrazioni di quest'ultima stimolano i recettori adrenergici a livello delle cellule muscolari aumentando la produzione di AMP-ciclico. Quest'ultimo determina una stimolazione coordinata dell'attività della pompa  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$  e della glicogenolisi, pur in assenza di un'ipossia tissutale. L'attivazione della pompa energetica accelera i processi di glicolisi aerobica, con aumento

del consumo energetico della cellula ed aumento dei livelli di lattato nel torrente circolatorio, aumento del potassio a livello intracellulare e ipokaliemia. Di conseguenza l'iperlattacidemia riscontrata nei pazienti con sepsi o nei pazienti traumatizzati che sono emodinamicamente stabili deriva non tanto da un'ipoperfusione o ipossia tissutale, quanto da una glicolisi aerobica adrenalina-indotta [16].

Alcuni autori hanno proposto un ruolo delle cellule fagocitarie nell'iperproduzione di lattati, riflettendo la loro iperattività durante la sepsi. Inoltre sono stati suggeriti due ulteriori meccanismi alla base dell'iperlattacidemia nei pazienti con sepsi: una riduzione nell'utilizzo dei lattati prodotti e una loro alterata clearance. Un'incapacità a produrre e utilizzare grandi quantità di lattato può alterare i meccanismi di risposta ad un danno settico, in quanto il lattato rappresenta un substrato metabolico importante per tessuti che hanno elevate richieste metaboliche. La clearance dei lattati risulta in una gluconeogenesi epatica con consumo di ATP e un'alterazione di questa fa presupporre un danno a livello del fegato. Ma il fegato non è l'unico organo che metabolizza i lattati in eccesso, anche i muscoli utilizzano il lattato come substrato energetico e in questo senso contribuiscono alla sua clearance. Ad esempio i muscoli a riposo possono ossidare i lattati prodotti dai muscoli in attività durante esercizio fisico. Questo processo è in parte mediato da un certo grado di insulino-resistenza che promuove l'ossidazione dei lattati [11]. La clearance dei lattati, che normalmente dipende dalla gluconeogenesi epatica, può dipendere, durante condizioni che inducono stress come ad esempio la sepsi, dall'ossidazione nei tessuti danneggiati, ischemici o a riposo. Un ulteriore meccanismo di alterazione della clearance dei lattati durante la sepsi è il danno mitocondriale indotto dalle endotossine [11].

Nguyen e colleghi [17] hanno recentemente evidenziato che la precoce ottimizzazione della clearance dei lattati in pazienti settici, definita come percentuale di riduzione della lattacidemia nelle prime sei ore dall'inizio dello stato settico, rappresenta una variabile indipendentemente associata al rischio di mortalità. I pazienti con elevata clearance di lattati

(>10% rispetto al valore di base) nelle fasi precoci dello shock settico presentano minore necessità di supporto inotropo, di farmaci vasopressori, uno score APACHE più favorevole e una ridotta mortalità.

## IPERLATTACIDEMIA NEL PAZIENTE CARDIOCHIRURGICO

Al termine degli interventi di cardiocirurgia il riscontro di elevati livelli di lattati nel sangue è molto comune [18-20]. Il meccanismo di insorgenza dell'iperlattacidemia è generalmente attribuito ad ipossia tissutale (iperlattacidemia di tipo A) [18, 20], ma in alcuni casi è stata riscontrata anche iperlattacidemia di tipo B, in assenza di ipossia tissutale [19].

E' stato osservato che la presenza di alti valori di lattati all'ammissione in terapia intensiva dei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca si associa ad un outcome peggiore [20]; lo sviluppo di acidosi lattica può avvenire sia durante l'immediato decorso postoperatorio oppure durante la circolazione extracorporea (CEC) [21]; anche in questo ultimo caso si ha un aumentato rischio di morbilità e mortalità [21].

L'iperlattacidemia osservata in seguito ad interventi cardiocirurgici è attribuibile ad una elevata produzione di lattati più che ad un'alterata clearance, ad eccezione di quei pazienti che presentano una severa disfunzione epatica. I fattori incriminati nell'instaurarsi di iperlattacidemia postoperatoria precoce in corso di CEC sono: una durata prolungata della stessa, il flusso non pulsatile e la conseguente ipoperfusione regionale che si genera, l'attivazione della cascata infiammatoria, specialmente durante interventi in urgenza [20, 22]. È stato inoltre osservato che l'utilizzo di farmaci vasoattivi intraoperatori è un fattore di rischio indipendente di iperlattacidemia precoce, riflettendo una difficoltà di svezzamento dalla CEC e un'instabilità emodinamica che potrebbero essere responsabili di un debito di ossigeno intraoperatorio [20]. E' noto che i farmaci  $\beta_2$ -agonisti possono indurre una severa acidosi lattica nei pazienti asmatici, e l'adrenalina ha una attività  $\beta$ -mimetica responsabile di un aumento della glicogenolisi, della gluconeogenesi, dell'attivazione del ciclo di Cori e della lipolisi. L'aumento della concentrazione intracellulare di acidi grassi liberi inibisce la conversione di piruvato in acetil-coenzima-A, portando ad un innalzamento della produzione

di lattati. Inoltre, la stimolazione dei recettori  $\beta$ -adrenergici aumenta la concentrazione ematica di glucosio, aumentando il substrato della glicolisi. L'iperglicemia postoperatoria è un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di iperlattacidemia tardiva dopo cardiocirurgia [20].

Ensinger e colleghi [23], in uno studio su volontari, hanno valutato l'effetto della somministrazione di noradrenalina e dobutamina sul metabolismo del glucosio, dimostrando che la prima determina un aumento transitorio della produzione di glucosio e della concentrazione di lattati pur nei range fisiologici, mentre la seconda è associata ad una lenta diminuzione della produzione di glucosio, mentre la concentrazione plasmatica di glucosio e lattati non cambia. Quindi, rispetto all'adrenalina, la dobutamina e la noradrenalina o la combinazione delle due non sono associate ad un effetto avverso sul flusso splancnico e sul metabolismo di glucosio e proteine.

Anche l'iperglicemia di per sè, riscontrata nei pazienti cardiocirurgici e attribuita alla secrezione endogena di ormoni dello stress e citochine responsabili di insulino-resistenza, può contribuire significativamente all'iperlattacidemia [20].

L'associazione tra la diminuzione della disponibilità di ossigeno durante CEC e l'aumento di morbilità e mortalità postoperatoria è stata studiata in recenti lavori scientifici dimostrando che l'eccessiva emodiluzione durante CEC rappresenta un importante fattore di rischio nell'insorgenza di insufficienza renale acuta postchirurgica [24, 25]. Il razionale dell'effetto renoprotettivo dell'emodiluzione durante CEC si basa su una riduzione della viscosità ematica e un conseguente aumento del flusso ematico renale [26]. Tuttavia la progressiva emodiluzione determina una proporzionale diminuzione della capacità di trasporto dell'ossigeno del sangue ( $DO_2$ ). Più il sangue risulta diluito, minore è la sua viscosità, il che determina un aumento del flusso sia nella macro che nella microcircolazione. Questo aumento di flusso compensa la riduzione del  $DO_2$ , però fino ad un *livello critico* di ematocrito in cui un'ulteriore emodiluzione determina una riduzione del trasporto di  $O_2$  ai

tessuti, con conseguente ipossia ed ischemia cellulare e attivazione di un metabolismo anaerobico [27]. L'emodiluzione spinta durante CEC, con un valore di Hct < 22%, si associa ad un elevato rischio di complicanze nel postoperatorio quali stroke, infarto miocardico, sindrome da bassa portata, arresto cardiaco, insufficienza renale, supporto ventilatorio prolungato, edema polmonare, reintervento da sanguinamento, sepsi e MOF con un conseguente aumento dei costi intra-ospedalieri, della degenza in terapia intensiva e in ospedale e della morbilità e mortalità. L'emodiluzione comporta un inadeguato DO<sub>2</sub> ai tessuti e una conseguente risposta infiammatoria da danno d'organo [28].

Ranucci e colleghi hanno individuato come maggiore fattore di rischio per l'insorgenza di IRA severa un valore di ematocrito inferiore a 25% durante CEC. Un'importante emodiluzione, con ematocrito minore di 15% è associato ad un 35% di rischio di sviluppare IRA severa, in quanto comporta una riduzione sia della pressione oncotica plasmatica sia del DO<sub>2</sub> renale e conseguente ipossia tubulare [29].

Gli stessi autori, in uno studio più recente [28], hanno individuato come miglior fattore predittivo di insorgenza di ARF (acute renal failure) e di picco postoperatorio di creatinina il più basso valore di DO<sub>2</sub>, con un valore critico di 272 mL•min<sup>-1</sup>•m<sup>-2</sup>. Questo in quanto il valore dell'ematocrito rappresenta soltanto uno dei due determinanti del DO<sub>2</sub>, insieme al flusso di pompa ( $DO_2 = \text{flusso pompa} \times (\text{Hb} \times 1,36 \times \text{SatO}_2\text{Hb} + 0,003 \times \text{PaO}_2)$ ). Questi dati confermerebbero l'ipotesi che alla base della disfunzione renale nel postoperatorio vi sia un danno ischemico durante la CEC. Per evitare questo sarebbe auspicabile ridurre l'emodiluzione minimizzando i circuiti della CEC e adattare il flusso di pompa non solo al valore di Hct, bensì al valore di DO<sub>2</sub> calcolato (>270-280 mL•min<sup>-1</sup>•m<sup>-2</sup>).

Il convenzionale monitoraggio metabolico effettuato in corso di intervento cardiocirurgico, costituito dalle emogasanalisi arteriosa e venosa mista, e la misurazione in continuo della saturazione venosa mista dell'ossigeno durante CEC, sono di grande aiuto nella valutazione dell'adeguatezza della perfusione tissutale. Comunque la misurazione della concentrazione

ematica di lattati resta il valore più adeguato per ottenere una stima corretta dell'equilibrio tra disponibilità e consumo di ossigeno durante CEC [30, 31].

La lattacidemia attualmente non è disponibile come monitoraggio continuo durante CEC, né nel paziente critico in generale. In quest'ultimo è stata riscontrata una buona correlazione tra lattacidemia e parametri derivati dalla  $CO_2$ , presi singolarmente [32], oppure associati a parametri derivati dall' $O_2$  [33]. In un recente studio, Ranucci e colleghi hanno testato parametri  $O_2$  e  $CO_2$  correlati, facilmente monitorizzabili in continuo durante la CEC, che sono risultati predittivi di ipoperfusione tissutale. Fattori predittivi di iperlattacidemia sono risultati una produzione di  $CO_2$  maggiore di  $60\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ , un quoziente respiratorio ( $QR=VCO_2/VO_2$ ) maggiore di 0,9 (comportamento che riflette la produzione di  $CO_2$  da parte del metabolismo anaerobico con la concomitante diminuzione del  $VO_2$ ) e un rapporto tra  $DO_2$  e produzione di  $CO_2$  minore di 5. Quest'ultimo valore è mantenuto fintanto che non venga raggiunta la soglia critica di  $DO_2$ , dal momento che in condizioni di aerobiosi il consumo di ossigeno resta costante e così anche la produzione di anidride carbonica. Quando il  $DO_2$  scende sotto il valore critico il consumo di ossigeno diminuisce e con questo la produzione aerobica di  $CO_2$ ; ma il contributo della  $CO_2$  prodotta a livello cellulare in corso di anaerobiosi fa sì che il  $VCO_2$  totale diminuisca meno del  $VO_2$ . In tali condizioni, quindi, il rapporto  $DO_{2i}/VCO_{2i}$  scende sotto 5. La semplice misurazione della  $CO_2$  eliminata a livello dell'ossigenatore della pompa da CEC durante l'intervento può quindi essere un metodo indiretto di valutazione dello stato metabolico del paziente [34].

## MATERIALI E METODI

Questo studio prospettico osservazionale è stato condotto presso l'IRCCS Policlinico di San Donato Milanese (MI) nel periodo compreso tra il 1° settembre 2005 e il 22 dicembre 2005.

### PAZIENTI

Sono stati ammessi allo studio 500 pazienti adulti (età > 18 anni) consecutivi che dovevano sottoporsi ad intervento cardiocirurgico. Non sono state applicate selezioni basate sul tipo di intervento, ad eccezione dei trapianti di cuore che non vengono effettuati presso il nostro Istituto.

Il solo criterio di esclusione è stato il rilevamento di un livello alterato di lattacidemia (>2 mMoli/L) prima della CEC. Tale condizione, generalmente associata a procedure di emergenza, ad instabilità emodinamica preoperatoria, e a necessità di supporto inotropo o con contropulsatore aortico pre o intraoperatori, è stata riscontrata in 30 pazienti, che sono stati quindi esclusi dalle analisi successive. I rimanenti 470 pazienti sono stati analizzati in accordo con lo scopo dello studio.

### ANESTESIA, CHIRURGIA E GESTIONE IN CEC

I pazienti sono stati premedicati con solfato di atropina (0,5 mg), prometazina (50 mg) e fentanyl (50 - 100 mg a seconda del peso corporeo) somministrati per via intramuscolo un'ora prima dell'induzione dell'anestesia generale. Quest'ultima è stata indotta con infusione endovenosa di remifentanyl (dose di partenza  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) e bolo di midazolam endovena pari a 0,2 mg/kg. Successivamente è stato somministrato cisatracurio besilato (0,2 mg/kg) per permettere l'intubazione tracheale. L'anestesia è stata poi mantenuta



con infusione continua di remifentanil (dose di mantenimento compresa tra  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  e  $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , titolata in base alla risposta emodinamica) e midazolam ( $0,1 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ).

La CEC è stata condotta tramite sternotomia mediana standard, cannulazione della radice aortica e cannulazione atriale singola o doppia per il ritorno venoso. Il valore più basso di temperatura corporea centrale durante CEC era compreso tra  $27$  e  $37^\circ\text{C}$  a seconda delle richieste del chirurgo. E' stata utilizzata una cardioplegia anterograda intermittente con soluzione cristalloide fredda o ematica fredda in accordo con le preferenze del chirurgo. Il circuito di CEC è stato riempito con  $700 \text{ mL}$  di colloide-gelatina (Eufusin; Bieffe Medical, Modena, Italia) e  $200 \text{ mL}$  di soluzione di triidrossimetilaminometano. A seconda della disponibilità sono state utilizzate pompe roller (Stockert, Monaco, Germania) o centrifughe (Medtronic Bio-Medicus, Eden Prairie, MN). Un circuito chiuso biocompatibile rivestito con fosforilcolina con separazione delle aspirazioni di sangue dal campo operatorio è stato utilizzato nel 20% dei pazienti. L'ossigenatore era del tipo a fibre cave D 905 Avant (Dideco, Mirandola, Italia). Il target del flusso di pompa era compreso tra  $2,0$  e  $2,4 \text{ L}\cdot\text{min}\cdot\text{m}^2$ , mentre quello della pressione arteriosa media circa  $60 \text{ mmHg}$ . Il flusso di gas è stato inizialmente settato con 50% di frazione di ossigeno/aria e con rapporto di flusso 1:2 col flusso di pompa indicizzato, successivamente adattato al fine di mantenere una  $\text{PaO}_2 > 150 \text{ mmHg}$  e una  $\text{PaCO}_2$  compresa tra  $33$  e  $38 \text{ mmHg}$ .

Il livello di anticoagulazione è stato ottenuto con una dose iniziale di eparina di origine porcina di  $300 \text{ UI}$  per chilogrammo di peso corporeo, iniettata attraverso una via venosa centrale 10 minuti prima dell'inizio della CEC, con un ACT (activated clotting time) di 480 secondi come target. I pazienti trattati con circuito chiuso e biocompatibile hanno ricevuto un dosaggio ridotto di eparina, con un target di ACT pari a 300 secondi. Al termine della CEC, l'eparina è stata antagonizzata da una dose di protamina pari al dosaggio eparinico iniziale (rapporto 1:1), rispetto al dosaggio totale di eparina utilizzata.

## RACCOLTA DATI E DEFINIZIONI

Sono stati raccolti ed analizzati i seguenti dati preoperatori:

- demografici: età (anni), sesso, peso (kg), altezza (cm)
- profilo cardiovascolare preoperatorio: frazione di eiezione, classe funzionale della New York Heart Association, infarto miocardico recente (<30 giorni), angina instabile, insufficienza cardiaca congestizia, pregressi interventi di chirurgia vascolare, pregressi interventi cardiocirurgici, shock cardiogeno, utilizzo di contropulsatore aortico, endocardite attiva
- comorbidità: insufficienza renale cronica, diabete in terapia, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), eventi cerebrovascolari
- dati di laboratorio: creatinina sierica (mg/dL), ematocrito (HCT,%).

I dati operatori comprendono: tipo di intervento (bypass aortocoronarico [CABG], procedura valvolare isolata, intervento combinato), durata della CEC (min), il valore più basso di temperatura corporea (°C), il più basso valore di flusso di pompa indicizzato in CEC. All'inizio della CEC e ogni 20 minuti circa è stata effettuata una emogasanalisi da sangue arterioso comprendente valori di glicemia (mg/dL) e lattacidemia (mMoli/L). Le emogasanalisi sono state ottenute utilizzando un analizzatore Nova Stat Profile (Nova Biomedical, Waltham, MA).

Sulla base dei dati delle emogasanalisi arteriose abbiamo individuato il più basso valore di HCT (%) in CEC, il più basso valore di  $DO_2$  ( $mL \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$ ) in CEC (calcolato in accordo con l'equazione standard sulla base della concentrazione arteriosa di emoglobina e la saturazione di  $O_2$ , e il flusso di pompa indicizzato), il picco ematico di glucosio e il picco di concentrazione ematica di lattati.

Le variabili dell'outcome postoperatorie includono: durata della ventilazione meccanica (ore), degenza in terapia intensiva (giorni), degenza postoperatoria in ospedale (giorni), picco postoperatorio di creatinina sierica (mg/dL), tasso di revisione chirurgica, tasso di

infarto miocardico perioperatorio (comparsa di onde Q nuove più criterio enzimatico), sindrome da bassa portata, insorgenza di fibrillazione atriale (non preesistente), presenza di aritmie ventricolari, insufficienza renale acuta (richiedente supporto dialitico), stroke, disfunzione polmonare severa, arresto cardiaco, sepsi, indice composto di morbilità (una delle seguenti complicanze maggiori: reintervento chirurgico, necessità di contropulsatore aortico, stroke, insufficienza renale acuta, sepsi), tasso di mortalità ospedaliera.

L'iperlattacidemia è stata definita come picco di lattati ematici  $> 3$  mMoli/L, in accordo con precedenti studi [20, 34].

#### ANALISI STATISTICA

Tutti i dati sono stati espressi come media +/- deviazione standard della media, o numeri assoluti e percentuali quando appropriato. Un valore di  $p < 0,05$  è stato considerato significativo per tutti i seguenti tests statistici.

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il programma per computer SPSS 11.0 (SPSS; Chicago, IL).

Sono stati condotti i seguenti tests statistici: l'associazione univariata col picco dei lattati plasmatici è stata testata con una matrice di correlazione. I fattori significativamente associati in questo passaggio preliminare sono stati introdotti in un'analisi di regressione lineare multivariata, con adeguate correzioni per evitare multicollinearità all'interno del modello.

Successivamente la popolazione è stata studiata in termini d'incidenza di iperlattacidemia ( $>3$  mMol/L).

E' stata poi creata un rappresentazione grafica della relazione tra variabili intraoperatorie e il picco di lattati plasmatici, utilizzando un'analisi di regressione non lineare basata sulla tecnica dei sottogruppi rolling decile [28, 36]. La popolazione dei pazienti è stata organizzata ponendo in ordine crescente i livelli di picco di glucosio plasmatico, il minimo  $DO_2$

raggiunto e la durata della CEC, e un totale di 37 sottogruppi (75% overlapping ranges) è stato analizzato tenendo conto dell'incidenza di iperlattacidemia.

Le stesse tre variabili intraoperatorie sono state testate per predittività di iperlattacidemia utilizzando un'analisi ROC (receiver operating characteristic).

L'outcome postoperatorio è stato inizialmente studiato nella popolazione con o senza iperlattacidemia durante CEC tramite un approccio univariato (Student t-test per dati non accoppiati o analisi del rischio relativo) e successivamente corretto per altre covariate in un'analisi di regressione multivariata lineare o logistica.

## RISULTATI

Dodici fattori pre e intraoperatori sono risultati significativamente associati con il picco di lattati plasmatici durante CEC [tabella 1]. L'età, la frazione di eiezione, l'intervento coronarico isolato, il valore del più basso flusso di pompa, la temperatura minima raggiunta, l'ematocrito e il DO<sub>2</sub> durante CEC risultano negativamente correlati al valore di picco di lattati raggiunto durante CEC; la presenza di endocardite attiva e insufficienza cardiaca congestizia, il livello sierico preoperatorio di creatinina, la durata della CEC e il picco di glucosio durante la CEC sono positivamente correlati al valore di picco di lattati durante CEC.

Alcuni di questi fattori mostrano un'importante intercorrelazione (frazione di eiezione con insufficienza cardiaca congestizia; più basso flusso di pompa e più basso valore di ematocrito con il minimo DO<sub>2</sub> durante CPB). Per evitare multicollinearità, il fattore più significativo (frazione di eiezione e DO<sub>2</sub> durante CEC) è stato incluso nell'analisi multivariata, mentre gli altri sono stati tralasciati.

Nella successiva analisi di regressione lineare multivariata [tabella 1], cinque fattori rimangono indipendentemente associati al valore di picco dei lattati (il livello preoperatorio di creatinina sierica, la presenza di endocardite attiva, la durata della CEC, il minimo DO<sub>2</sub> raggiunto e il picco di glucosio durante CEC). Gli ultimi tre fattori sono stati studiati usando un'analisi grafica rolling deciles [figura 4]. Quando analizzati con le più adeguate equazioni, la regressione non lineare quadratica è risultata la migliore.

Gli stessi fattori intraoperatori sono stati testati per predittività di iperlattacidemia [tabella 2] con un'analisi ROC. L'area sotto la curva risulta significativa per tutti e tre i fattori. Tuttavia, non è stato possibile identificare un valore di cut-off per il minimo DO<sub>2</sub> durante CEC; diversamente sono stati trovati valori di cut-off di 96 minuti per la durata della CEC

(sensibilità 74%, specificità 83%) e di 160 mg/dL per il picco di glucosio durante CEC (sensibilità 84%, specificità 83%).

Una condizione di iperlattacidemia è stata riscontrata in 27 pazienti (5,7% del totale). Le variabili di outcome associate con la presenza di iperlattacidemia durante CEC sono: tempo di ventilazione meccanica e necessità di ventilazione meccanica prolungata (> 48 ore); permanenza in unità di terapia intensiva ed eventuale suo protrarsi (> 7 giorni); picco postoperatorio di creatinina sierica; necessità di revisione chirurgica; necessità di contropulsatore aortico; incidenza di fibrillazione atriale; disfunzione polmonare severa; sepsi; indice composto di morbilità e mortalità ospedaliera [tabella 3].

Il modello univariato è stato poi corretto per le altre covariate determinanti il picco di lattati plasmatici (valore di creatininemia preoperatoria, presenza di endocardite attiva e durata della CEC). Dopo la correzione in un'analisi multivariata di regressione lineare o logistica, le variabili di outcome significativamente associate con l'iperlattacidemia durante CEC sono risultate essere la permanenza in terapia intensiva, la necessità di contropulsatore aortico e l'indice composto di morbilità. I pazienti con iperlattacidemia durante CPB risultano avere un tasso significativamente più alto di ventilazione meccanica prolungata e di permanenza in unità di terapia intensiva [tabella 3].

## DISCUSSIONE

Le principali conclusioni del nostro studio sono: (a) l'iperlattacidemia durante CEC sopravviene soprattutto in procedure richiedenti un prolungato tempo di CEC; (b) sembra essere indipendentemente associata ad un basso  $DO_2$ ; (c) è quasi inevitabilmente accompagnata da iperglicemia; (d) condiziona la qualità dell'outcome postoperatorio in termini di morbilità, anche se non è significativamente associata ad un aumentato tasso di mortalità.

La percentuale di pazienti che hanno presentato iperlattacidemia durante CEC è relativamente bassa (5,7%). Tuttavia, in questo studio ci siamo concentrati sull'iperlattacidemia progressivamente insorgente durante CEC ed abbiamo escluso 30 pazienti che sono stati avviati all'intervento in CEC con una iperlattacidemia pre-esistente. L'incidenza globale di iperlattacidemia è dell'11,4%, ancora più bassa di quelle riportate in studi precedenti [21].

Vari fattori preoperatori o comorbidità possono creare il giusto ambiente per lo sviluppo di iperlattacidemia durante CEC. Età, sesso femminile, insufficienza cardiaca congestizia, bassa frazione di eiezione del ventricolo sinistro, ipertensione, aterosclerosi, diabete, valore preoperatorio di emoglobina, interventi redo o chirurgia complessa e procedure d'emergenza sono fattori di rischio per l'iperlattacidemia dimostrati da Demers e colleghi [21], che hanno riscontrato un'incidenza di iperlattacidemia del 18%. Alcuni di questi fattori sono stati confermati dal nostro studio, altri nuovi sono stati identificati; tuttavia la nostra popolazione di studio ha avuto tempi significativamente più brevi di CEC e un minor grado di emodiluzione durante la stessa. Tenuto conto che entrambi questi fattori sembrano favorire l'insorgenza di iperlattacidemia, si spiega il più basso tasso d'incidenza del fenomeno nel nostro campione.

Il ruolo della durata della CEC nell'instaurarsi dell'iperlattacidemia durante CEC è già stato evidenziato da altri autori [21]. Tuttavia, l'associazione tra durata della CEC e picco dei lattati plasmatici non è lineare: noi abbiamo potuto identificare un valore cut off di 96 minuti, predittivo di iperlattacidemia durante CEC.

Sulla base dei nostri dati, il razionale per spiegare l'iperlattacidemia durante CEC è un  $DO_2$  inadeguato a garantire il  $VO_2$  richiesto dal paziente. L'associazione tra il minimo  $DO_2$  durante CEC e l'iperlattacidemia si mantiene all'interno del modello multivariato, e la predittività del minimo  $DO_2$  è confermata dall'analisi ROC. Non abbiamo potuto identificare un valore di cut-off, ma dalla relazione grafica ottenuta con la tecnica rolling deciles, il valore di  $DO_2$  sotto il quale i lattati plasmatici iniziano a crescere è localizzato attorno ai 260 mL/min/m<sup>2</sup>.

Non esistono studi precedenti indirizzati verso il rapporto tra  $DO_2$  e livello di lattati durante CEC. Tuttavia, Demers e colleghi [21] hanno riscontrato che un basso livello di emoglobina durante CEC è associato con l'iperlattacidemia, ed è ragionevole interpretare questa informazione all'interno di un quadro di basso  $DO_2$  durante CEC.

Il legame tra  $DO_2$  e iperlattacidemia dimostra che l'iperlattacidemia durante CEC è di tipo A. Pare ragionevole che in alcune circostanze (favorite da certe comorbidità preoperatorie) e in presenza di un prolungato tempo di CEC, il  $DO_2$  può scendere al di sotto del livello critico, il  $VO_2$  diviene dipendente dal  $DO_2$  ed inizia a diminuire, e si verifica acidosi lattica.

E' interessante sottolineare che in un precedente studio [25] Ranucci e colleghi hanno potuto dimostrare che l'incidenza d'insufficienza renale acuta dopo interventi di cardiocirurgia è significativamente aumentata in pazienti perfusi al di sotto del  $DO_2$  critico di 272 mL/min/m<sup>2</sup>, quadro che concorda pienamente con i dati del presente studio. Questa informazione, insieme alla nota associazione tra emodiluizione severa durante CEC e outcome negativo [26, 28], rinforza l'interpretazione che i pazienti con iperlattacidemia durante CEC soffrono di una sorta di shock circolatorio mascherato, che manifesterà i suoi



effetti deleteri sui diversi organi (soprattutto sulla funzione renale) durante le fasi precoci del decorso postoperatorio.

L'associazione tra iperglicemia e iperlattacidemia può essere interpretata all'interno di questo modello di insufficienza circolatoria durante CEC. In un modello di shock cardiogeno dopo cardiocirurgia, Chioléro e colleghi [14] hanno potuto dimostrare che l'iperlattacidemia è soprattutto dovuta ad un aumento di produzione più che ad un alterato utilizzo dei lattati. L'iperlattacidemia era quasi sempre accompagnata da iperglicemia, per lo più dovuta ad un' aumentata produzione di glucosio, probabilmente causata dal rilascio di ormoni dello stress e citochine inducenti insulino-resistenza [35]. La quantità extra di glucosio non riesce ad entrare nella via ossidativa e viene degradata a lattato dalla via glicolitica.

Nel nostro modello, una possibile interpretazione è che un ridotto  $DO_2$  dovuto ad un insufficiente flusso di pompa, a una grave emodiluizione, o a entrambe, crea una condizione simile allo shock cardiogeno, risultante da un lato nella diretta produzione di lattati negli organi in disossia, dall'altro nel rilascio di catecolamine, nella comparsa di insulino-resistenza, iperglicemia, iperproduzione di lattati (con successivo uptake epatico di lattati e riconversione a glucosio tramite il ciclo di Cori).

Il legame tra iperlattacidemia e iperglicemia attraverso i meccanismi sopra spiegati è stato confermato dallo stesso gruppo di ricercatori nel 2005, in un elegante studio riguardante lo shock settico o cardiogeno [12]. Il ruolo degli agonisti adrenergici in queste circostanze è ben definito: nello shock cardiogeno essi sono sia endogeni sia somministrati a fini terapeutici per mantenere la funzionalità cardiovascolare; nel nostro modello, essi sono di origine endogena nella maggior parte dei pazienti. Nessuno ha ricevuto adrenalina durante CEC e a pochi è stata somministrata noradrenalina; tuttavia, contrariamente all'adrenalina, la noradrenalina solitamente non aumenta la produzione di glucosio e non induce incrementi dei lattati plasmatici [23].

Nel nostro studio, l'iperlattacidemia durante CEC porta ad un' aumentata morbilità che, dopo correzione per altre plausibili variabili, appare soprattutto collegata ad uno stato di bassa portata. L' aumentata morbilità conduce ad una ventilazione meccanica e ad una permanenza in unità di terapia intensiva prolungate. Al contrario, la mortalità non risulta significativamente associata all'iperlattacidemia.

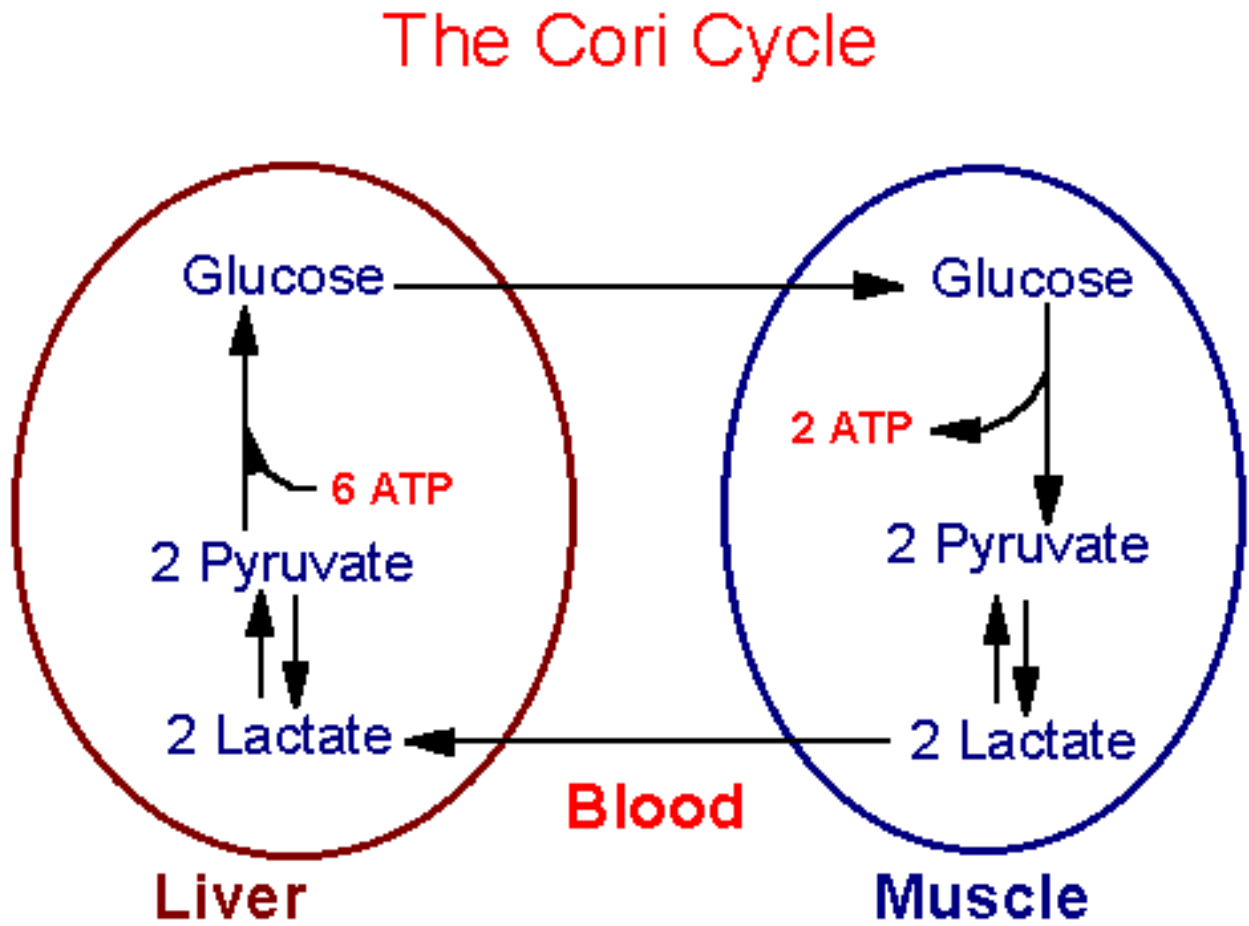
In letteratura esiste un solo articolo riguardante l'associazione tra iperlattacidemia durante CEC e outcome postoperatorio [21]. In quest'ultimo lavoro, l'iperlattacidemia è significativamente associata ad un numero di eventi morbosi e alla mortalità. Tuttavia, i dati sopraccitati non sono corretti per le altre variabili. Quando inclusi in un modello multivariato, la morbilità generale e la mortalità restano significativamente associate all'iperlattacidemia durante CEC; sfortunatamente, gli autori non riescono ad indicare un odds ratios per entrambe le regressioni logistiche multivariate applicate, rendendo impossibile un confronto tra i nostri e i loro risultati. I nostri dati suggeriscono che l'iperlattacidemia è associata alla morbilità ma non alla mortalità; dato che l'iperlattacidemia è più frequente in presenza di comorbidità e/o tempo prolungato di CEC, l'inclusione di queste covariate nei modelli predittivi riduce, ma non elimina, il ruolo dell'iperlattacidemia nel deteriorare l'outcome dei pazienti cardiocirurgici. Ovviamente, non possiamo escludere che, in una coorte più ampia di pazienti, l'iperlattacidemia durante CEC potrebbe essere confermata come fattore di rischio indipendente anche per la mortalità.

In conclusione, l'iperlattacidemia durante CEC è soprattutto dovuta ad un  $DO_2$  inadeguato a soddisfare le esigenze metaboliche del paziente, e questo valore critico è attorno ai 260 mL/min/m<sup>2</sup>; questa condizione di "shock circolatorio" attiva il rilascio di catecolamine ed è associato ad iperglicemia reattiva; la condizione sopraccitata gioca un ruolo determinante nel deterioramento dell'outcome postoperatorio. Quindi, ogni intervento dovrebbe essere volto ad evitare l'iperlattacidemia durante CEC, e il valore critico di  $DO_2$  di 260-270 mL/min/m<sup>2</sup>

dovrebbe essere tenuto in considerazione ogni volta che si imposta il valore del flusso di pompa e il grado massimo accettabile di emodiluizione.

# FIGURE e TABELLE

Figura 1. Il ciclo di Cori.

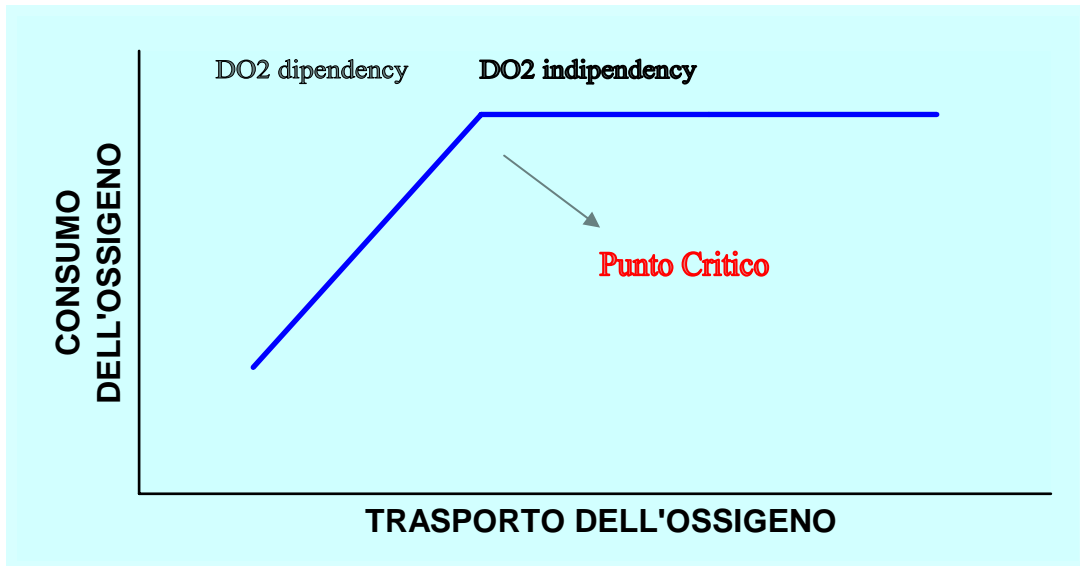


copyright M.W.King 1996

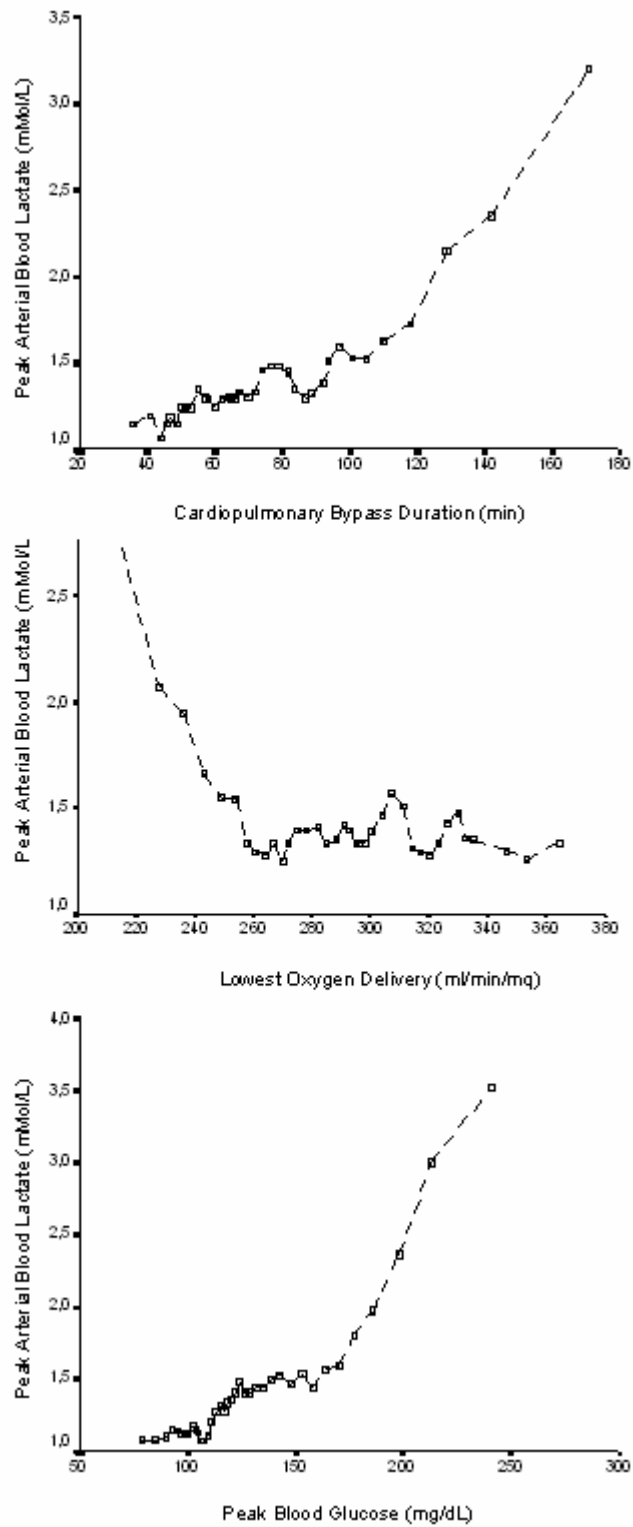
**Figura 2.** Acidosi lattica: vari sottotipi.

<b>Ac. lattica tipo A</b>	<b>Ac. lattica tipo B<sub>1</sub></b>	<b>Ac. lattica tipo B<sub>2</sub></b>	<b>Ac. lattica tipo B<sub>3</sub></b>
Shock	Epatopatie	Sostanze ipoglicemizzanti	Deficit glucosio-6-fosfatasi
Arresto cardiaco	Diabete mellito	Fruttosio	Deficit fruttosio-1,6-difosfatasi
Ostruzione arteriosa	Tumori	Adrenalina e noradrenalina	Deficit piruvato carbossilasi/deidrogenasi
Ipossemia grave	Insufficienza renale	Nitroprussiato sodico	Deficit fruttosio-1-fosfato aldolasi
Intossicazione da monossido di carbonio	Sepsi	Salicilati	Difetti di fosforilazione ossidativi
Convulsioni	Chetoacidosi alcolica	Etanolo, metanolo, glicol etilenico	Sindrome MELAS
Male asmatico		Alotano	

Figura 3.  $DO_2$  e  $VO_2$



**Figura 4.** Valori di picco dei lattati durante CEC in relazione alla durata della CEC, al più basso valore di DO<sub>2</sub> e al picco di glucosio ematico durante CEC.



**Tabella 1.** Analisi univariata e multivariata per l'associazione tra fattori pre e intraoperatori con il valore di picco dei lattati ematici.

Univariate analysis (correlation matrix)		
Factor	correlation coefficient	p value
Age (years)	- 0.099	0.032
Ejection fraction	- 0.181	0.001
Congestive heart failure	0.191	0.001
Preoperative serum creatinine value (mg/dL)	0.191	0.001
Active endocarditis	0.177	0.001
Isolated coronary operation	- 0.094	0.041
CPB duration (minutes)	0.523	0.001
Lowest temperature (°C) on CPB	- 0.312	0.001
Lowest hematocrit on CPB	- 0.158	0.001
Lowest pump flow ( $L \cdot \text{min}^{-1} \cdot m^{-2}$ ) on CPB	- 0.271	0.001
Lowest $Do_2$ ( $mL \cdot \text{min}^{-1} \cdot m^{-2}$ ) on CPB	- 0.276	0.001
Peak blood glucose (mg/dL) on CPB	0.517	0.001

Multivariable analysis (linear regression)		
Factor	b coefficient	p value
Constant	0.326	
Preoperative serum creatinine value (mg/dL)	0.123	0.032
Active endocarditis	0.177	0.001
CPB duration (minutes)	0.012	0.001
Lowest $Do_2$ ( $mL \cdot \text{min}^{-1} \cdot m^{-2}$ ) on CPB	- 0.004	0.004
Peak blood glucose (mg/dL) on CPB	0.009	0.001



**Tabella 2.** Analisi ROC per tre fattori predittivi intraoperatori di iperlattacidemia

Factor	AUC	c.i.95%	p	cut-off value	sensitivity	specificity
Lowest Do <sub>2</sub> on CPB	0.70	0.55-0.81	0.001	undetectable	-	-
Peak glucose on CPB	0.91	0.86-0.96	0.001	160 mg/dL	84 %	83 %
CPB duration	0.80	0.68-0.89	0.001	96 minutes	74 %	80 %

AUC: area under the curve; CPB: cardiopulmonary bypass; Do<sub>2</sub> : oxygen delivery

**Tabella 3.** Iperlattatemia durante CEC e outcome postoperatorio

Outcome variable	Univariate analysis (Student's t-test)			Corrected <sup>a</sup> values
	No HL (n=443)	HL (n=27)	p	p
Peak serum creatinine (mg/dL)	1.3 ± 1.1	2.1 ± 1.4	0.001	0.45
Mechanical ventilation time (hours)	22.6 ± 55	57.4 ± 68	0.015	0.41
ICU stay (days)	2.5 ± 3.4	5.3 ± 5.4	0.012	0.04

Outcome variable	Univariate analysis (relative risk)			Corrected <sup>b</sup> values
	No HL (n=443)	HL (n=27)	r.r (95% c.i.)	o.r. (95% c.i.)
Prolonged (> 7 days) ICU stay	18 (4.1%)	5 (18.5%)	5.3 (1.8-15.8)	4.2 (1.04-17)
Prolonged (> 48 hours) MV	21 (4.7%)	9 (33.3%)	10 (4 – 25 )	4.9 (1.6-15)
Surgical revision	19 (4.3%)	5 (18.5%)	5.1 (1.7–14.8)	2.5 (0.6-9.5)
Intra-aortic balloon pump	2 (0.4%)	3 (11.1%)	27.5 (4.4-172)	23 (2.7-207)
Atrial fibrillation	75 (17 %)	9 (33.3%)	2.4 (1.06-5.6)	1.6 (0.6-4.1)
Severe lung dysfunction	6 (1.3%)	2 (7.4%)	5.8 (1.1-30.3)	0.8 (0.1-8.5)
Sepsis	9 (2 %)	3 (11.1%)	6 (1.5-23.7)	3.6 (0.6-21)
Composite morbidity index	36 (8.1%)	9 (33.3%)	5.6 (2.4-13.5)	2.9 (1.03-8.5)
Hospital mortality	5 (1.1%)	3 (11.1%)	10.9 (2.5-48)	2.5 (0.37-18)

<sup>a</sup> values obtained including preoperative serum creatinine value, active endocarditis and CPB duration in a multiple linear regression. <sup>b</sup> values obtained including preoperative serum creatinine value, active endocarditis and CPB duration in a multiple logistic regression. c.i.: confidence interval; CPB: cardiopulmonary bypass; HL: hyperlactatemia; ICU: intensive care unit; MV: mechanical ventilation; o.r.: odds ratio; r.r.: relative risk.

## BIBLIOGRAFIA

1. Siliprandi N, Tettamanti G. **Biochimica medica**. Piccin ed. 2° edizione 1998
2. Levy B. **Lactate and shock state: the metabolic view**. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:315-321
3. Romano E. **Il malato critico**. Utet 2000; capitolo 3, pp 49-52
4. Sauaia A, Moore F.A, Moore E.E, Haenel J.B, Read R.A. **Early predictors of post-injury multiple organ failure**. *Arch Surg* 1994;129:39-45
5. Manikis P, Jankowsky S, Zhang H, Kahn R.J, Vincent J.L. **Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma**. *Am J Emerg Med* 1995; 13:619-622
6. Randall H.M. Jr, Cohen J.J. **Anaerobic CO<sub>2</sub> production by dog kidney in vitro**. *Am J Physiol* 1966; 211: 493-505
7. Soni N et al. **Beyond the lung: oxigen delivery and tissue oxygenation**. *Anaesthesia* 1993; 48:704-711
8. Wilson M, Daniel D, Raul C. **Diagnosis of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review**. *The journal of Emergency Medicine* 2003; 24 (4): 413-422
9. Bernardin G et al. **Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short-term survival in human septic shock**. *Int Care Med* 1996;22:17-25
10. Bakker J et al. **Blood lactate levels are superior to oxygen derived variables in predicting outcome in human septic shock**. *Chest* 1991;99:956-962
11. Levraut J et al. **Low exogenous clearance as an early predictor of mortality in normolactemic critically ill septic patients**. *Crit Care Med* 2003;31:705-710
12. Revelly JP et al. **Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock**. *Crit Care Med* 2005;33:2235-2240

13. Lombardi AM et al. **Hyperlactatemia reduces muscle glucose uptake and GLUT-4 mRNA while increasing (E1alpha) PDH gene expression in rat.** *Am J Physiol* 1999; 276:E922-E929
14. Chiolero RL, Revelly JP et al. **Effects of cardiogenic shock on lactate and glucose metabolism after heart surgery.** *Crit Care Med* 2000; 28:3784-3791
15. James JH et al. **Linkage of aerobic glycolysis to sodium-potassium transport in rat skeletal muscle: implication for increased muscle lactate production in sepsis.** *J Clin Invest* 1996;98:2388-2397
16. James JH et al. **Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis.** *Lancet* 1999;354:505-508
17. Nguyen HB et al. **Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock.** *Crit Care Med* 2004;32:8
18. Landow L. **Splanchnic lactate production in cardiac surgery patients.** *Crit Care Med* 1993; 21(2 suppl):S84-S91
19. Raper RF, Cameron G, Walker D, Bowey CJ. **Type B lactic acidosis following cardiopulmonary bypass.** *Crit Care Med* 1997; 25: 45-51.
20. Maillet JM, Le Besnerais P et al. **Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery.** *Chest* 2003;123:1361-1366
21. Demers P, Elkouri S, Martineau R, Couturier A, Cartier R. **Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac operation.** *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 2082-6.
22. Bellomo R, Ronco C. **Renal dysfunction in patients with cardiac disease and after cardiac surgery.** *New Horizons*. 1999. Vol 7, no.4: 524-531.
23. Ensinger H, Geisser W et al. **Metabolic effects of norepinephrine and dobutamine in healthy volunteers.** *Shock* 2002; 495-500

24. Fang W.C, Helm R.E, Krieger K.H, et al. **Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery.** *Circulation* 1997; 96(suppl II): 194-9
25. Ranucci M, Romitti F et al. **Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations.** *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2213-2220
26. Swaminathan M, Phillips-Bute BG et al. **The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery.** *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 784-792
27. Karkouti K, Beattie WS et al. **Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129(2): 391-400
28. Habib RH et al. **Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult:should current practice be changed?** *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1438-1450
29. Ranucci M et al. **Risk factors for renal dysfunction after coronary surgery: the role of cardiopulmonary bypass technique.** *Perfusion* 1994;9:319-326
30. Fiaccadori E, Vezzani A, Coffrini E, et al. **Cell metabolism in patients undergoing major valvular heart surgery: relationship with intra-and postoperative hemodynamics, oxygen transport and oxygen utilization patterns.** *Crit Care Med* 1989; 17: 1286-92.
31. Landow L, Phillips D.A, Heard S.O, Prevost D, Vandersalm T.J, Fink M.P. **Gastric tonometry and venous oximetry in cardiac surgery patients.** *Crit Care Med* 1991; 19: 1226-33.
32. Zhang H, Vincent J.L. **Arteriovenous differences in Pco<sub>2</sub> and pH are good indicators of critical hypoperfusion.** *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 867-71.

33. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, et al. **Combination of venoarterial PCO<sub>2</sub> difference with arteriovenous O<sub>2</sub> content difference to detect anaerobic metabolism in patients.** *Intensive Care Med* 2002; 28: 272-7.
34. Ranucci M et al. **Anaerobic metabolism during cardiopulmonary bypass: predictive value of carbon dioxide derived parameters.** *Ann Thorac Surg* 2006.
35. Nilsson F et al. **Splanchnic glucose balance and insulin resistance in the early postoperative phase of cardiac surgery.** *J Parenter Enteral Nutr* 1988;12:574-578
36. Schwann TA et al. **Effects of body size on operative, intermediate and long-term outcomes after coronary artery bypass operation.** *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 521-31