

AGGIORNAMENTI IN NEFROLOGIA,
IPERTENSIONE ARTERIOSA E DIABETE

XI Edizione

*Centro Convegni La Biodola,
Isola d'Elba, Livorno 3-5 Ottobre, 2014*

L'acidosi metabolica

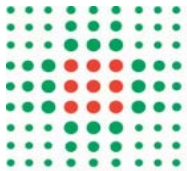
Giuseppe Regolisti

Terapia Intensiva

Dipartimento di Emergenza-Urgenza e Area Medica

Generale e Specialistica

Azienda Ospedaliero-Universitaria
e Università degli Studi di Parma



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**

Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma



Acid–base disturbances in intensive care patients: etiology, pathophysiology and treatment

Mohammed Al-Jagheer and John A. Kellum

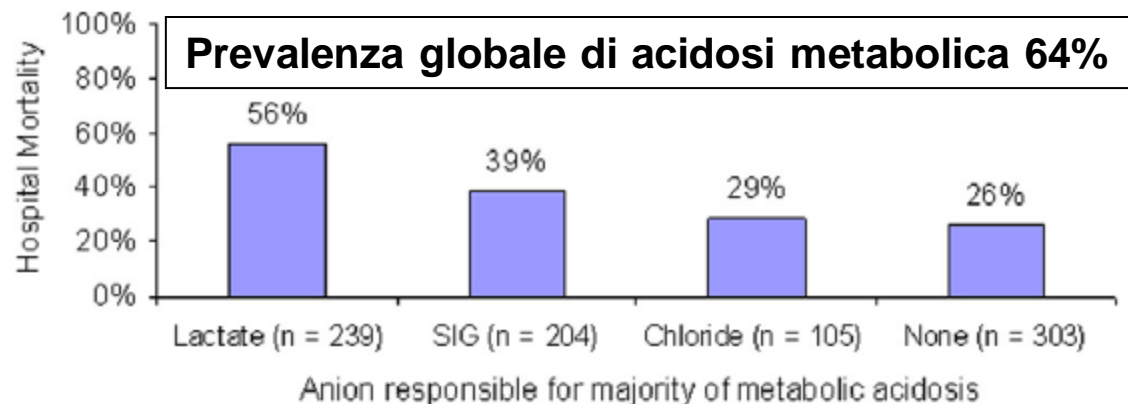
Nephrol Dial Transplant (2014) 0: 1–8

Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients

Kyle J Gunnerson¹, Melissa Saul², Shui He³ and John A Kellum⁴

Critical Care 2006, **10**:R22

Hospital Mortality Associated with Type of Metabolic Acidosis



Effetti negativi dell'acidosi acuta

- Cardiovascolari (inotropismo negativo, riduzione portata cardiaca e flusso renale, aritmie, attenuazione effetto vasopressori, venocostrizione con centralizzazione dei volumi)
- Respiratori (ridotta performance muscoli respiratori, deplezione 2,3 – DPG eritrocitario)
- Cerebrali (alterazioni del sensorio)
- Gastrointestinali (atonìa gastrica)
- Epatici (riduzione del flusso epatico)
- Metabolici (iperpotassiemia, resistenza insulinica, iperglicemia, catabolismo proteico)

Origine degli H⁺ nell'organismo: acidi volatili ed acidi fissi

Acidi fissi

Inorganici

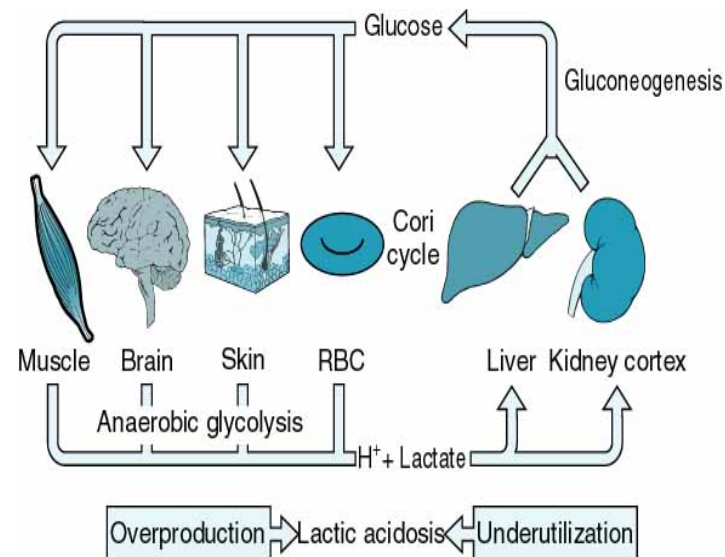
- H₃PO₄ (Fosfati organici, proteine)
- H₂SO₄ (AA solforati)

Organici

- Intermedi del metabolismo (Acido lattico, chetoacidi)
- Tossici
- Farmaci

Acidi volatili

Metabolismo substrati energetici



Il bilancio degli acidi fissi

1) Sintesi

Dieta

AA solforati (H_2SO_4)
Fosfosteri (H_2PO_4)

Ossidazione substrati
→ Intermedi → Acidi organici

**PRODUZIONE
NETTA ACIDI**

1 mEq/Kg/die

2) Tamponamento (e trasporto acidi fissi)

→ consumo di basi
1 mEq/Kg/die

Bicarbonati
Albumina
Emoglobina

3) Escrezione renale

Secrezione H^+
(→ titolazione
tamponi urinari e
risintesi basi
consumate)

**ESCREZIONE
NETTA ACIDI**

1 mEq/Kg/die

(acid.titolab. e NH_4^+)

Acidosi metabolica

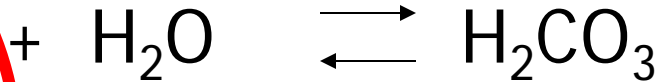
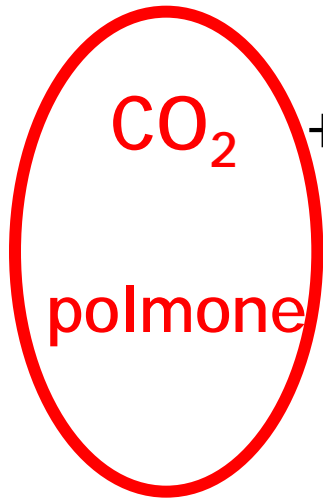
Condizione caratterizzata da primitiva riduzione della concentrazione di bicarbonati, ed eventuale riduzione del pH (**acidosi metabolica con acidemia**), che conseguono ad un bilancio positivo di acidi fissi (acidi organici e/o inorganici)

Acidosi metabolica

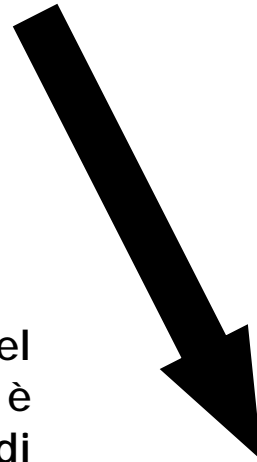
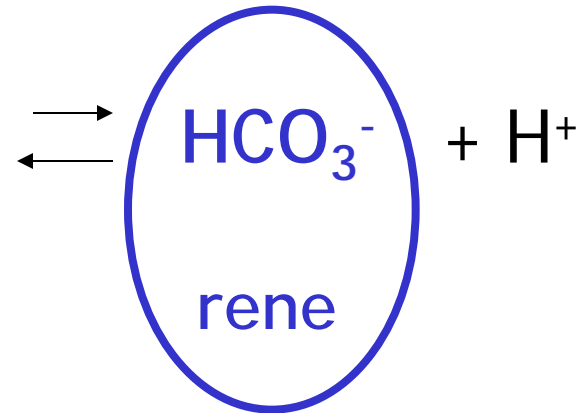
Le risposte adattative dell'organismo

- **Sistemi tampone**: Utilizzazione dei sistemi tampone **extracellulari** (ad es. *bicarbonato/acido carbonico*), ed **intracellulari** (*emoglobina, proteine, fosfati* etc.). Rappresentano la prima linea di difesa (minuti – ore), volta a minimizzare in tempi brevi gli effetti delle variazioni di concentrazione idrogenionica)
- **Compenso respiratorio**: Aumento della ventilazione alveolare secondaria a stimolazione dei centri del respiro da parte degli H^+ , con conseguente riduzione della $PaCO_2$ (la $PaCO_2$ si riduce in media di 0.85-1.2 mmHg per riduzioni della bicarbonatemia di 1 mEq/L)
- **Compenso renale**: escrezione netta di H^+ e ricostituzione dei tamponi consumati (bicarbonati), *in gran parte attraverso l'escrezione di ioni ammonio* (costituisce fino al 90% dell'escrezione acida in condizioni di acidosi metabolica, ed è strettamente regolata dallo stato dell'equilibrio acido-base)

**Ruolo centrale del sistema
tampone bicarbonato/acido
carbonico (CO₂)**



Tamponi cellulari

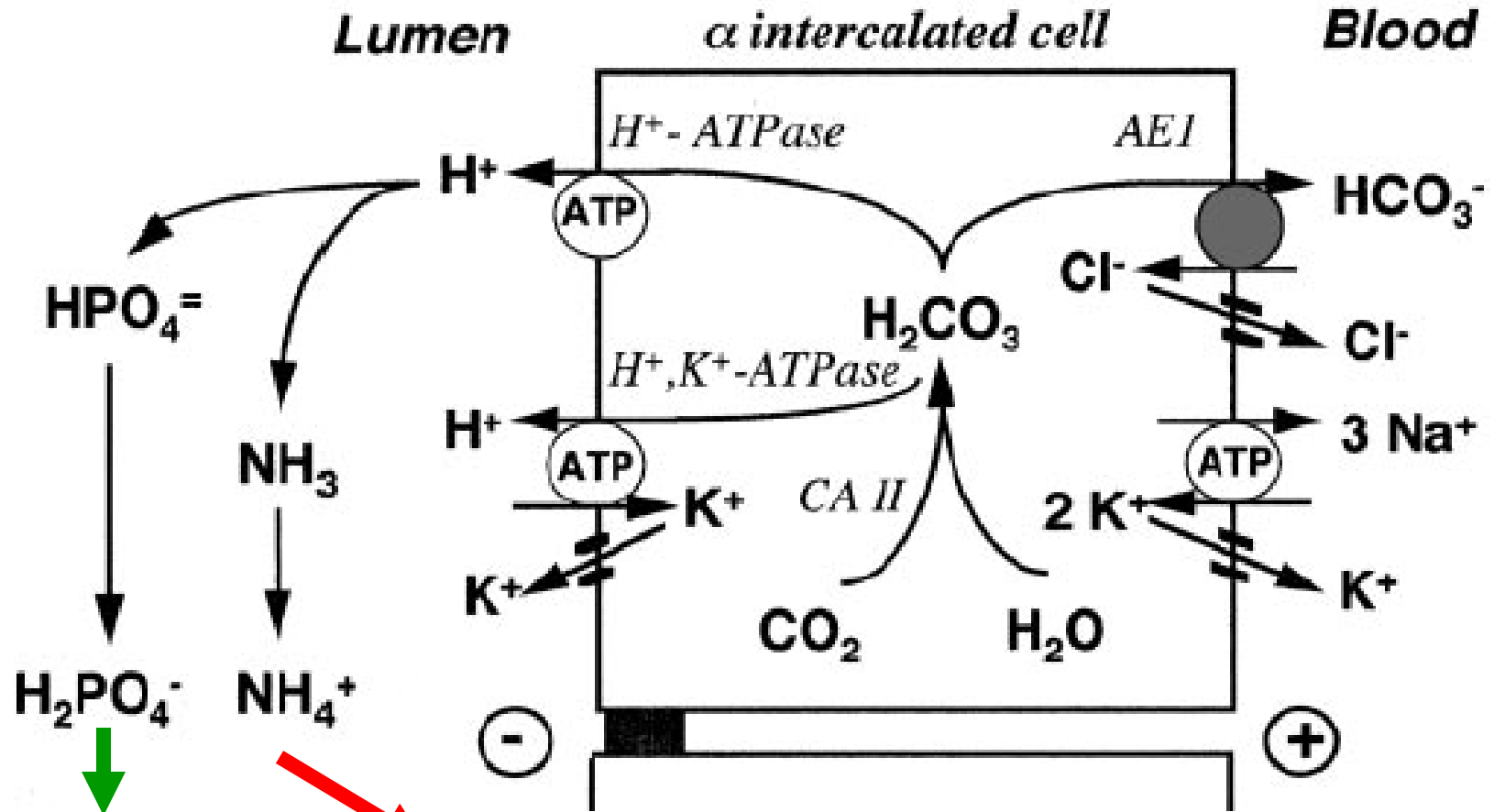


L'equilibrio di dissociazione del sistema tampone $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ è descritto dalla legge d'azione di massa, che può essere espressa anche come equazione di Henderson-Hasselbach, nella quale l' H_2CO_3 è inserito sotto forma di PaCO_2 moltiplicata per un coefficiente di solubilità della CO_2 in H_2O (si ottiene un dato in mEq/L)

$$\text{pH} = 6.1 + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{0.0301 \text{ PaCO}_2}$$

La rigenerazione renale di HCO_3^- : ammoniuria e acidità titolabile

CORTICAL COLLECTING TUBULE



H^+ escreti come acidità titolabile

H^+ escreti come ammoniuria

Acidosi metabolica: eziopatogenesi

1) Accumulo di acidi

Aumentata produzione endogena

- Acidosi lattica
- Chetoacidosi

Apporto esogeno di acidi o precursori di acidi

- Farmaci
- Tossici

2) Perdita di bicarbonati

a) Perdita diretta

- Via gastroenterica (**diarrea**, fistole biliari, pancreatiche, intestinali etc.)
- Via renale (acidosi tubulari *prossimali*)

b) Perdita indiretta

ridotta capacità di rigenerazione renale dei bicarbonati per deficit di escrezione urinaria netta di H⁺
insufficienza renale acuta o cronica, acidosi tubulari *distali*

Diagnosi differenziale dell'acidosi metabolica: due categorie da individuare al letto del malato

- **Acidosi metaboliche da aumentata produzione di acidi (endogena o da precursori esogeni):**

c'è accumulo di acidi non volatili?

→ *(calcolo del gap anionico plasmatico)*

- **Acidosi da perdita di bicarbonati:**

c'è perdita di bicarbonati e da dove avviene → è diretta (tratto gastroenterico o rene) o indiretta (rene)?

→ *(valutazione indiretta dell'ammoniuria)*

Gap anionico plasmatico

Come si calcola (in mEq/L o mmol/L)

- $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$

Cosa occorre per calcolarlo

- Emogasanalisi arteriosa
- Sodiemia
- Cloremia

Valore normale

- 12 ± 2

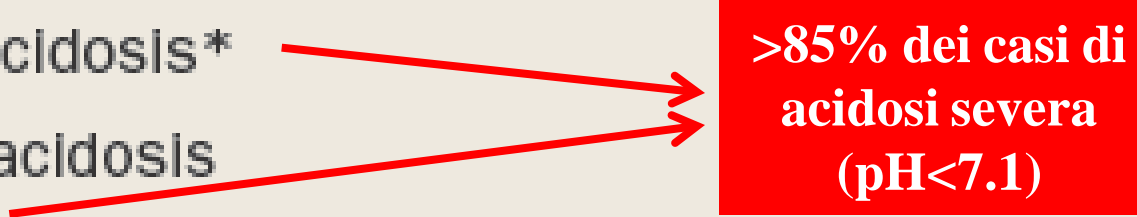
Cosa significa

- Quantifica gli anioni non misurati nella routine di laboratorio (in condizioni fisiologiche costituiti in gran parte dai siti anionici dell'albumina)
- Se è aumentato, esprime l'**accumulo di anioni derivanti da acidi endogeni o esogeni** → di solito viene utilizzato per individuare le acidosi da *aumentata produzione endogena* o secondarie ad *ingestione di tossici* che sono precursori di acidi organici (**acidosi a gap anionico aumentato**)

In caso di ipoalbuminemia AG è sottostimato!

Aggiungere ad AG calcolato 2.5 mEq/l per g albumina al di sotto di 4 g/dl

Acidosi metabolica ad elevato gap anionico

- Acute kidney injury
 - Chronic kidney disease
 - Diabetic ketoacidosis*
 - Alcoholic ketoacidosis
 - Lactic acidosis (L-lactic acidosis and D-lactic acidosis*)
 - Salicylate intoxication
 - Toxic alcohol intoxication (methanol, ethylene glycol, diethylene glycol or propylene glycol)
 - Pyroglutamic acidosis
 - Fasting ketoacidosis
 - Toluene intoxication*
- 
- >85% dei casi di
acidosi severa
(pH<7.1)**

Cause di acidosi lattica

AUMENTATA PRODUZIONE DI ACIDO L-LATTICO

Inadeguato apporto di O_2

- Ridotta gittata cardiaca, shock
- Sepsi

Eccessiva domanda di O_2

- Convulsioni (grande male)
- Utilizzo di isoniazide con deficit di tiamina (aumentata eccitabilità neuromuscolare)

Aumentata produzione di acido L-lattico senza ipossia

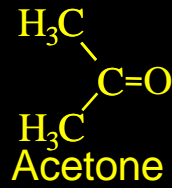
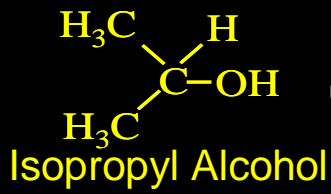
- Metabolismo dell'etanolo
- Deficit di tiamina (ridotta attività della piruvato deidrogenasi)
- Compromissione del trasporto degli elettroni a livello mitocondriale (deficit di riboflavina)
- Fosforilazione ossidativa non accoppiata alla rigenerazione di ATP (biguanidi)

RIDOTTA RIMOZIONE DI ACIDO L-LATTICO

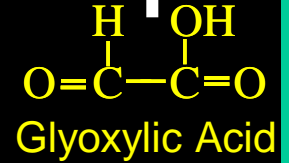
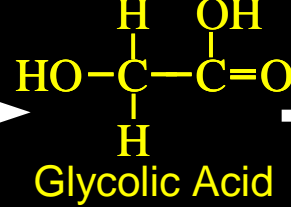
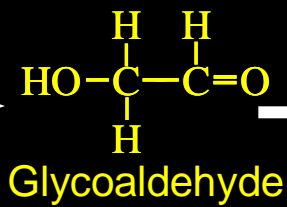
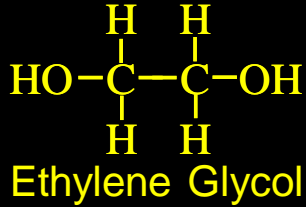
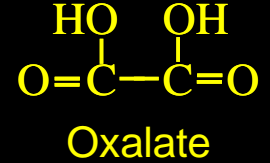
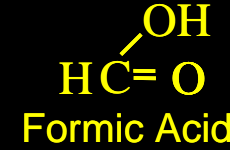
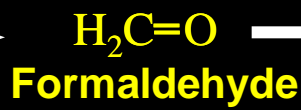
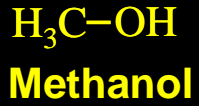
- Insufficienza epatica (acuta e cronica)

COMBINAZIONE DI AUMENTATA PRODUZIONE E RIDOTTA RIMOZIONE

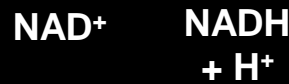
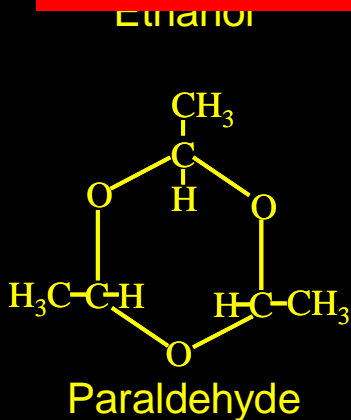
- Farmaci antiretrovirali (inibizione del trasporto mitocondriale di elettroni + steatosi epatica)
- Tumori metastatici (tumori con aree ipossiche + coinvolgimento epatico)



Formic Acid
Glycine
OH Ketoadipate
OH Ketoglutarate



Calcolo del gap osmolare: Osmolarità misurata – Osmolarità calcolata
Osmolarità calcolata = $[\text{Na}^+] \times 2 + \text{glicemia (mg/dL)}/18 + \text{BUN (mg/dl)}/2.8$



Depolymerization

Acidosi metabolica da accumulo di acidi fissi secondario ad ingestione di precursori di acidi (tossici esogeni)

Diagnosi differenziale dell'acidosi metabolica a gap anionico normale

- **GAP ANIONICO NORMALE**

Acidosi da “perdita” di bicarbonati (diretta o indiretta)

Perdite renali o extrarenali (è il rene responsabile della “perdita” di bicarbonati)?

→ valutazione risposta adattativa renale all'acidosi metabolica

Presupposto fisiopatologico: il principale meccanismo di compenso all'acidosi metabolica è rappresentato dall'aumento dell'ammoniuria (aumenta la rigenerazione di HCO_3^-) → nell'acidosi metabolica, se la causa non è renale, l'ammoniuria dovrà essere elevata

Escrezione urinaria di ioni ammonio (NH_4^+) in presenza di acidosi metabolica

Elevata (appropriata alla presenza di acidosi) → il rene risponde appropriatamente all'acidosi → **l'acidosi è di origine extrarenale**

Bassa (inappropriata alla presenza di acidosi) → il rene non risponde in maniera adeguata alla presenza di acidosi → **l'acidosi è di origine renale**

L'escrezione di H^+ sotto forma di ioni NH_4^+ ammoniuria può essere misurata direttamente (ammoniuria) oppure stimata indirettamente (gap anionico urinario)

Il calcolo del gap anionico urinario (carica urinaria netta) consente di stimare la risposta renale all'acidosi metabolica (presenza ed adeguatezza della risposta ammoniurica) senza misurare direttamente l'ammoniuria

CAUSE ACIDOSI A NORMALE GAP ANIONICO (IPERCLOREMICHE)

- **Cause extrarenali**

- Diarrea
- Fistola pancreatica
- Ureteroenterostomie
- HCl & precursori dell'HCl
(CaCl₂; NH₄Cl, etc.)

- **Cause renali**

- Insuff renale cronica
- Acidosi tubulari renali
 - Prossimali (Tipo II)
 - Distali (Tipo I)
 - Tipo IV –
Ipoaldosteronismo

Acidosi metabolica da perdita diretta di bicarbonati dal tratto gastroenterico

- Diarrea
- Drenaggi chirurgici
- Fistole enteriche
- Ureterosigmoidostomia

Composizione dei fluidi bilio-pancreatici ed enterici

	HCO₃ mEq/L	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L
Plasma	22-26	135-145	3.5-5	98-106
Bile	30-40	130-140	4-6	95-105
Pancreas	80-100	130-140	4-6	40-60
Intestino tenue	80-100	130-140	4-6	40-60
Colon	30-50	80-140	25-45	80-100

Acidosi tubulari renali

Some causes of renal tubular acidosis (RTA)

Proximal RTA

Congenital (Fanconi syndrome, cystinosis, Wilson's disease)
Paraproteinaemia (e.g. myeloma)
Hyperparathyroidism
Drugs (carbonic anhydrase inhibitors)

**Perdita diretta di HCO_3^-
per difetto di
riassorbimento**

Distal RTA ('classic' type)

Congenital
Hyperglobulinaemia
Autoimmune connective tissue diseases (e.g. systemic lupus erythematosus)
Toxins and drugs (toluene, lithium, amphotericin)

**Perdita indiretta di
 HCO_3^- per ridotta
secrezione distale di H^+
e ridotta generazione di
 NH_4^+**

Hyperkalaemic distal RTA

Hypoaldosteronism
Obstructive nephropathy
Renal transplant rejection
Drugs (amiloride, spironolactone)

**Deficit di aldosterone,
farmaci, danno tubulo-
interstiziale con ridotta
generazione di NH_4^+**

Acidosi metaboliche: semeiotica di laboratorio

SANGUE

- Emogasanalisi arteriosa
- **Gap anionico plasmatico** (Na^+ , Cl^- , HCO_3^-)
- Gap osmolare (osmolarità misurata, osmolarità calcolata)
- Acido lattico
- Screening tossicologico (tossici e farmaci)

URINE

- pH urinario
- (Acidità titolabile)
- (Ammoniuria)
- **Gap anionico urinario** (Na^+ , K^+ , Cl^-)
- Gap osmolare urinario
(osmolarità misurata, osmolarità calcolata)

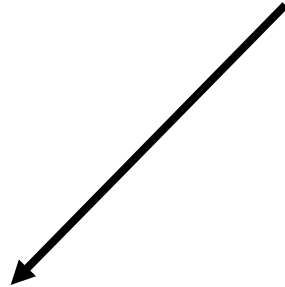
Misurazione diretta NH_4^+

Valutazione indiretta NH_4^+

Bicarbonatemia < 22 mEq/L, pH < 7.36



Acidosi metabolica

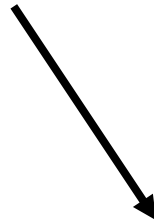


Aumentato

→ Acidosi a gap anionico elevato

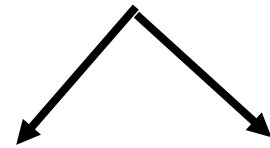


Ricerca acidi organici endogeni o esogeni (intossicazioni)



Normale

→ Acidosi a gap anionico normale o ipercloremiche



Carica urinaria netta negativa ($Na+K < Cl$)
→ Cause extrarenali (ad es diarrea, fistole intestinali etc.)

Calcolo gap anionico e osmolare urinario

Carica urinaria netta positiva ($Na+K > Cl$)
→ Cause renali (ad es insufficienza renale, acidosi tubulari)

Donna di 23 anni, danzatrice. Da alcune settimane lamenta affaticabilità e astenia. Nega assunzione di farmaci, vomito o diarrea. Ipotensione ortostatica. Peso corporeo 54 Kg, Altezza 1.70 m, BMI 18,7

	Plasma	Urine
[Na ⁺], mmol/L	137	9
[K ⁺], mmol/L	3.1	24
[Cl ⁻], mmol/L	108	83
[HCO ₃ ⁻], mmol/L	19	-
pCO ₂ , mmHg	35	-
pH	7.35	5.6

Gap anionico plasmatico 10 mEq/L

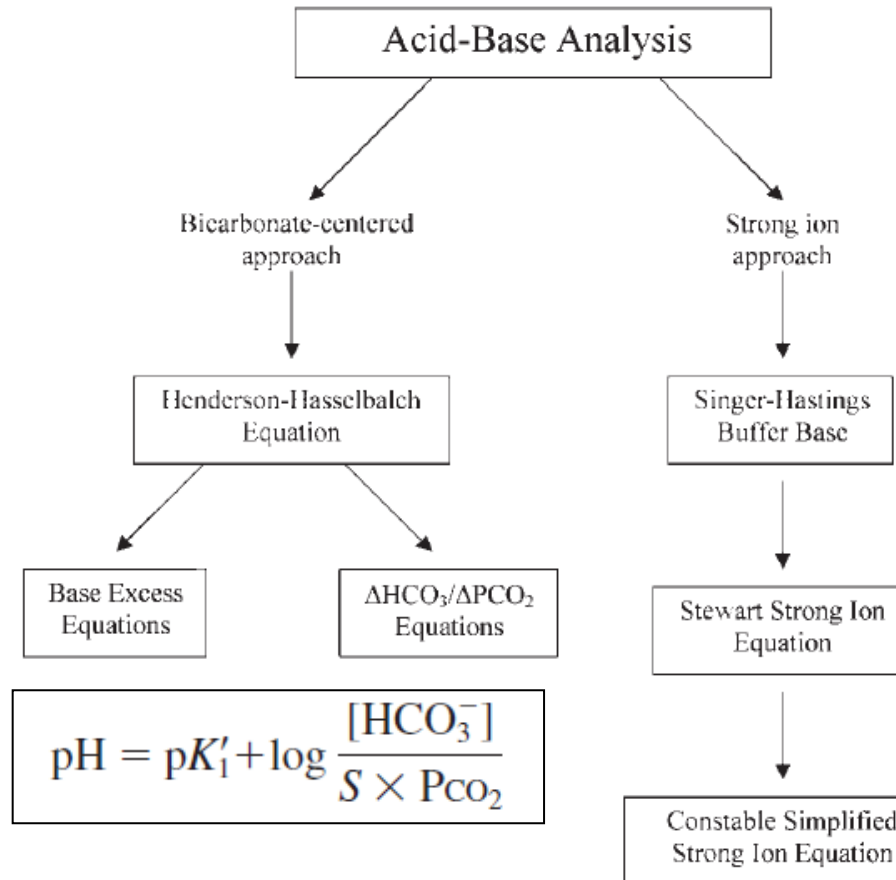
Carica netta urinaria -50 mEq/L

Un caso di acidosi metabolica da abuso di lassativi

Acid-base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches

Ira Kurtz,¹ Jeffrey Kraut,² Vahram Ornekian,¹ and Minhtri K. Nguyen¹

Am J Physiol Renal Physiol 294: F1009–F1031, 2008



$$\text{pH} = \text{p}K'_1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{S \times \text{Pco}_2}$$

$$\text{pH} = \text{p}K'_1 + \log \frac{([\text{SID}] - K_a[\text{A}_{\text{TOT}}]) / (K_a + 10^{-\text{pH}})}{S \times \text{Pco}_2}$$

Approccio tradizionale:
pH determinato dal bilancio di HCO_3^- e pCO_2

Approccio di Stewart:
pH determinato dal valore di SID ($[\text{Na}^+] - [\text{Cl}^-]$), dalla concentrazione degli acidi deboli ($[\text{A}_{\text{TOT}}]$, albumina, fosfato) e da pCO_2

Acid-base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches

Ira Kurtz,¹ Jeffrey Kraut,² Vahram Ornekian,¹ and Minhtri K. Nguyen¹

Am J Physiol Renal Physiol 294: F1009–F1031, 2008

Table 2. The Henderson-Hasselbalch and strong ion equations are equivalent quantitatively

the Stewart formulation does not provide any diagnostic or prognostic advantage (35). Simply stated, given the precision of the bicarbonate (or Tco₂) assay and the complexity and potential inaccuracies in correctly calculating $[SID] = K_a[A_{TOT}]/(K_a + 10^{-pH})$, which is numerically equal to the bicarbonate concentration, the assessment of the latter parameter becomes redundant. Importantly, the lack of a mechanistic basis to justify the use of the Stewart formulation is critical. In this regard, the hypothesis that in a given compartment, SID (a mathematical construct and not a physicochemical property) mechanistically influences $[H^+]$ to maintain electroneutrality has no experimental basis.

Approccio terapeutico all'acidosi metabolica

1) Individuazione di eventuali situazioni di urgenza/emergenza che richiedano provvedimenti di terapia intensiva

Possono essere legate direttamente o indirettamente all'acidosi metabolica, come ad esempio la necessita' di iniziare la rianimazione cardiopolmonare, la ventilazione meccanica, o la terapia sostitutiva della funzione renale (emodialisi etc.);

2) Diagnosi patogenetica

Tre obiettivi:

- a) Valutazione del ritmo di produzione degli acidi in questione, che in alcune condizioni puo' essere particolarmente elevato (ad es. fino a circa 70 mmol/min in caso di acidosi lattica in condizioni di anossia totale)
- b) Individuazione delle cause di acidosi metabolica che di per sé potrebbero costituire un pericolo di vita per il paziente (ad es. intossicazione da alcool metilico);
- c) Avviare provvedimenti terapeutici specifici ed eziopatogenetici (ad es. chetoacidosi diabetica)

3) Somministrazione di alcali

Deve essere valutata in base all'eziopatogenesi dell'acidosi metabolica, al fine di evitare interventi inappropriati e possibili effetti negativi, e dovrebbe tenere conto di tre variabili principali: pH arterioso, valori di bicarbonatemia, e ritmo di produzione degli H⁺

Somministrazione di bicarbonato di sodio

- Fiale di sodio bicarbonato (10 mEq/10 ml)
- Bicarbonato M/6 o 1.4% (flaconi da 500 ml, 166 mEq/L)
- Emodialisi con bagno di dialisi bicarbonato (acidosi metabolica in corso di insufficienza renale acuta o cronica)

Effetti positivi del trattamento con bicarbonato nell'acidosi metabolica

- Può prevenire o ridurre gli effetti negativi dell'acidosi
- Consente di guadagnare tempo per iniziare misure specifiche e/o dare tempo a processi endogeni di avviarsi
- Fornisce una protezione nei confronti di ulteriori stress acidificanti

Possibili complicanze del trattamento con bicarbonato nell'acidosi metabolica

- Alcalosi da rebound (di solito nelle acidosi organiche)
- Iperventilazione post-correzione (rischio di alcalosi respiratoria o mista)
- Ipopotassiemia da shift potassio nell'intracellulare → aritmie, ipoventilazione muscoli respiratori
- Sovraccarico di volume
- Ipersodiemia
- Ipocalcemia sintomatica
- Aumentata produzione di acido lattico
- Shift a sx della curva di dissociazione dell'emoglobina → aumentata affinità dell'Hb per l'O₂

Calcolo del fabbisogno di HCO_3^- :

$[\text{HCO}_3^-]$ desiderata – $[\text{HCO}_3^-]$ attuale \times spazio di distribuzione di HCO_3^-

Lo spazio di distribuzione di HCO_3^- può variare da 50% del peso corporeo quando $[\text{HCO}_3^-] = 10 \text{ mEq/L}$ a circa 100% del peso corporeo quando $[\text{HCO}_3^-] = 5 \text{ mEq/L}$

Può essere calcolato più precisamente come:

Spazio di distribuzione di $\text{HCO}_3^- = [0.4 + (2.6/[\text{HCO}_3^-])] \times \text{peso corporeo (kg)}$

Al fine di minimizzare potenziali complicanze, intraprendere l'infusione di NaHCO_3 calcolando inizialmente uno spazio di distribuzione pari a 50% del peso corporeo; aggiustamenti successivi potranno essere fatti basandosi sulla formula mostrata

Raccomandazioni per il trattamento dell'acidosi metabolica acuta

- In patients with ketoacidosis, consider administration of base if acidemia is severe ($\text{pH} < 7.1$), there is evidence of cardiovascular compromise, and insulin and fluids fail to rapidly improve acidemia; aim to maintain blood pH at ~ 7.2 and monitor patient carefully
- In patients with lactic acidosis, consider administration of base if blood pH is < 7.1 in patients with evidence of cardiovascular compromise; aim to maintain blood pH at ~ 7.2 , while carefully monitoring patient
- In patients with ketoacidosis or lactic acidosis, administer the minimum quantity of base necessary to achieve the goal
- Monitor acid–base status extremely carefully, including a determination of central or mixed venous acid–base data, particularly in patients with severe circulatory failure
- In patients with renal impairment or evidence of volume overload, consider utilization of hemofiltration or dialysis
- In patients with CO_2 retention and adequate renal function, consider administration of THAM
- In patients with hyperchloremic acidosis, administer base if blood pH is < 7.1 ; aim to maintain blood pH ~ 7.2 , while carefully monitoring patient

BACK-UP SLIDES

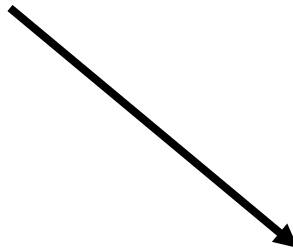
Lo ione idrogeno: una specie ionica altamente reattiva



Legame con le proteine
(enzimi, recettori,
proteine contrattili etc.)



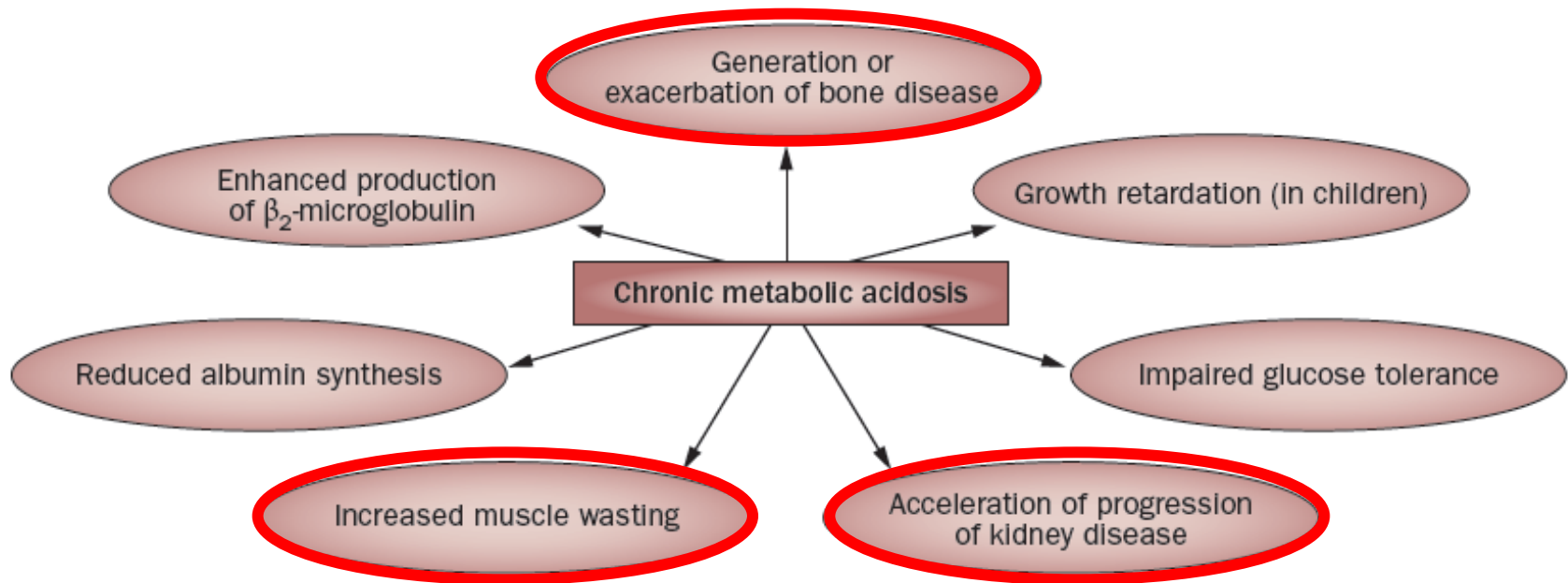
Alterazioni strutturali



Alterazioni funzionali

**Il controllo
dell'equilibrio acido-base
ha un ruolo centrale
nell'omeostasi dei fluidi
corporei, assicurando il
mantenimento della
concentrazione
idrogenionica entro limiti
stretti**

Effetti negativi dell'acidosi cronica



Kraut, J. A. & Madias, N. E. *Nat. Rev. Nephrol.* 6, 274–285 (2010);

Acidosi metabolica

- Origine e bilancio degli acidi nell'organismo
- I meccanismi patogenetici dell'acidosi metabolica
- La diagnosi differenziale dell'acidosi metabolica
- Il trattamento dell'acidosi metabolica

Controversies in fluid therapy: Type, dose and toxicity

Robert C McDermid, Karthik Raghunathan, Adam Romanovsky, Andrew D Shaw, Sean M Bagshaw

World J Crit Care Med 2014 February 4; 3(1): 24-33

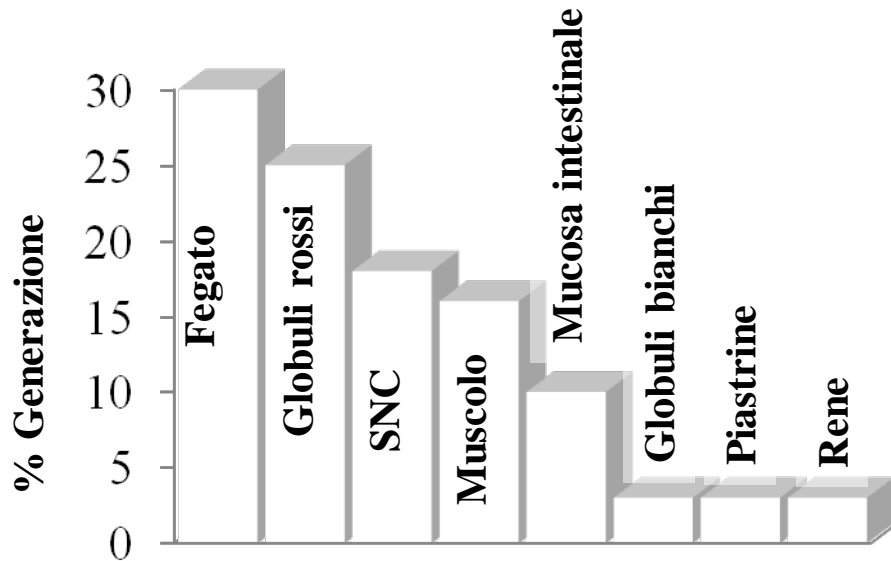
Table 2 Summary of studies comparing isotonic saline to balanced crystalloid solutions

Study	Design	Population	Solutions	Outcome
McFarlane <i>et al</i> ^[59]	RCT	Elective hepatobiliary/ pancreatic surgery	0.9% saline <i>vs</i> PL-148	Iatrogenic metabolic acidosis with 0.9% saline
Wilkes <i>et al</i> ^[47]	RCT	Major abdominal surgery	0.9% saline <i>vs</i> Hartmann's (in HES)	Iatrogenic metabolic acidosis with 0.9% saline
O'Malley <i>et al</i> ^[48]	RCT	Kidney transplant recipients	0.9% saline <i>vs</i> RL	Iatrogenic metabolic acidosis and hyperkalemia with 0.9% saline
Yunos <i>et al</i> ^[56]	Prospective before-and-after	Critically ill patients	Chloride-rich <i>vs</i> chloride-poor fluid strategy	More acidosis with chloride-rich; more alkalosis and reduced cost with chloride-poor
Chowdbury <i>et al</i> ^[26]	RCT (cross-over)	Healthy volunteers	0.9% saline <i>vs</i> PL-148 (2 L infusion)	↑ Δ [Cl ⁻]; ↑ Strong ion difference; ↓ RBF; ↑ weight gain; ↑ extravascular volume; ↑ time to micturation
Chua <i>et al</i> ^[49]	Retrospective	Critically ill with DKA	0.9% saline <i>vs</i> PL-148	More rapid resolution of acidosis with PL-148
Shaw <i>et al</i> ^[55]	Retrospective	Major abdominal surgery	0.9% saline <i>vs</i> PL-148	↑ Major infection; ↑ composite of complications; ↑ blood transfusions; and ↑ RRT with 0.9% saline
Yunos <i>et al</i> ^[57]	Prospective before-and-after	Critically ill patients	Chloride-rich <i>vs</i> chloride-poor fluid strategy	↑ AKI (KDIGO stage II / III); ↑ RRT with chloride-rich strategy

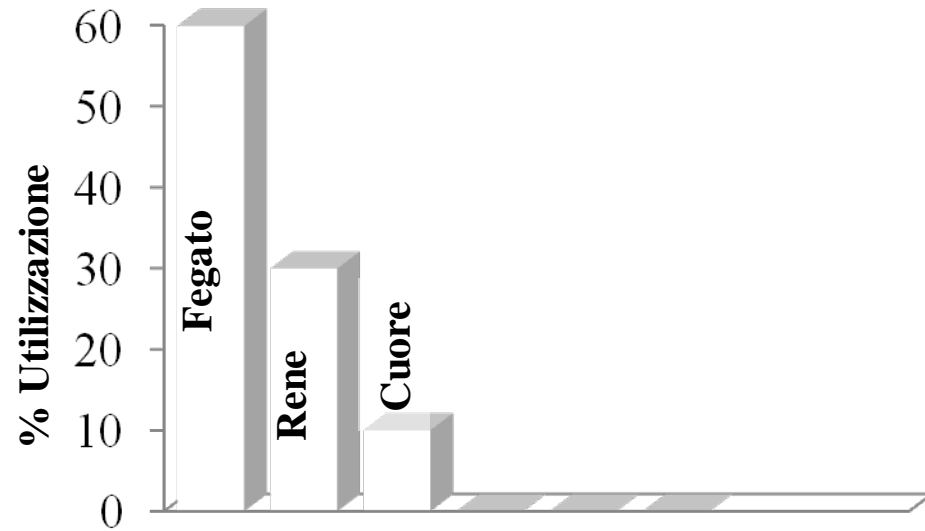
Fisiologia dell'acido lattico

Generazione = utilizzazione = ~ 1 mmol/min = 1500 mmoli/die

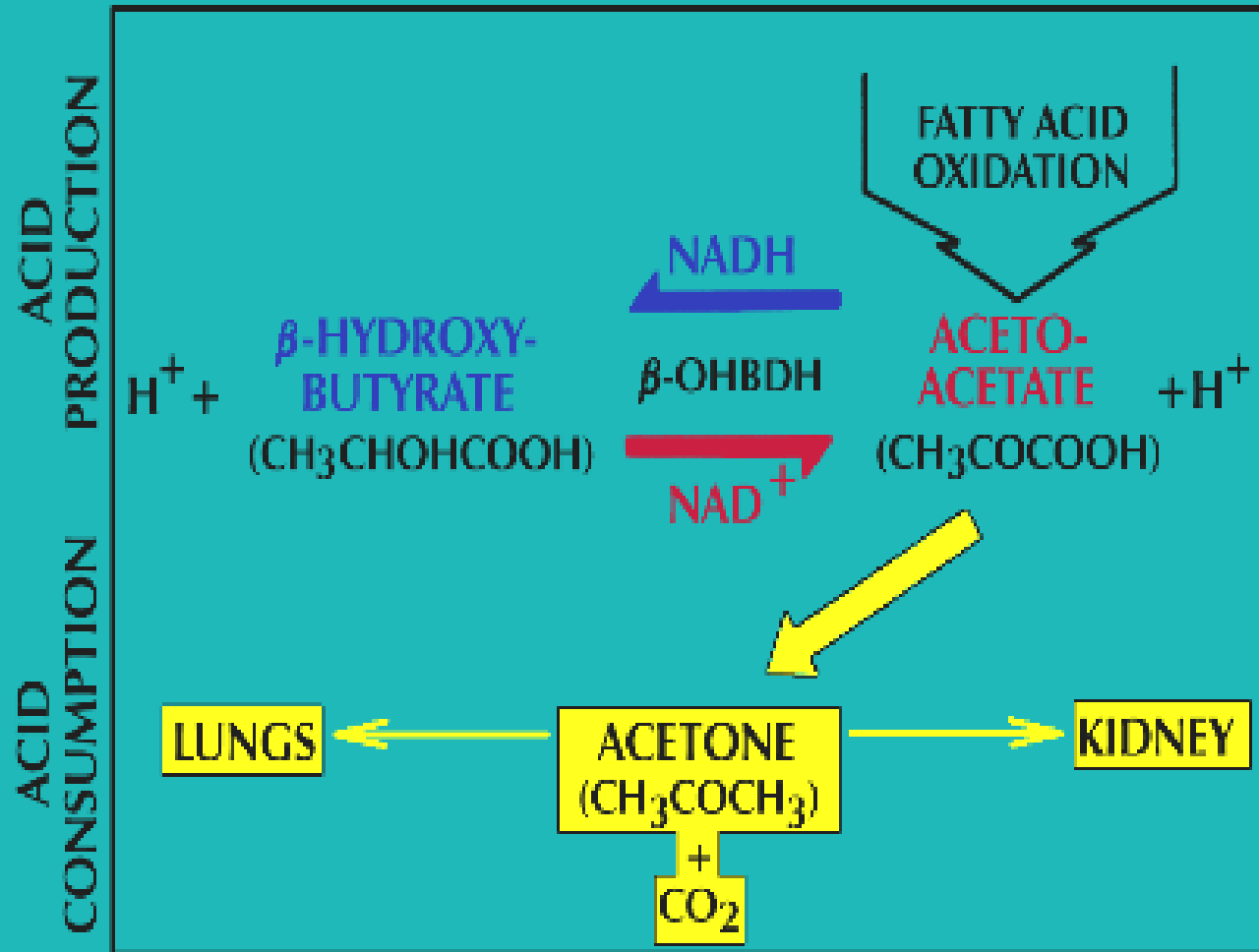
Generazione



Utilizzazione



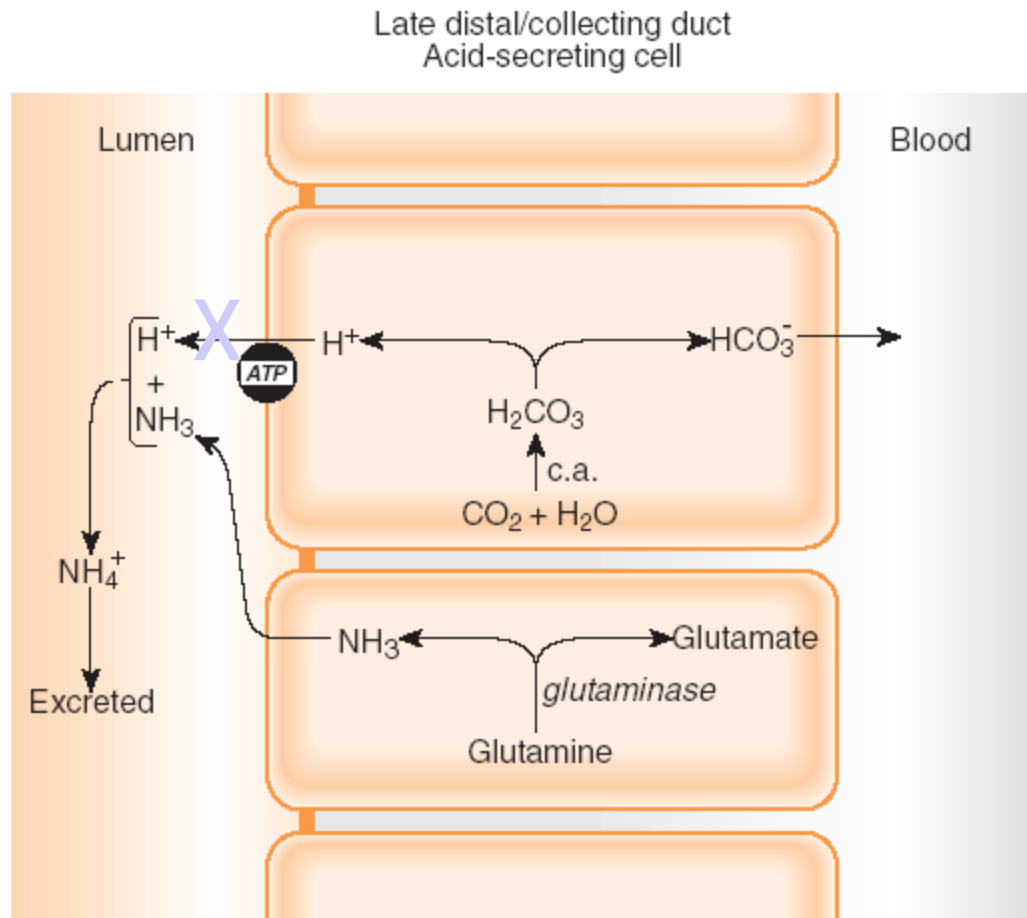
ACID-BASE INTERPLAY AMONG THE KETONE BODIES



Velocità massima di produzione epatica di chetoni 1.3 mmol/min

Velocità massima di ossidazione a livello cerebrale e renale 0.8 mmol/min

Acidosi metabolica da perdita indiretta di bicarbonati (ridotta capacità di rigenerazione renale): acidosi tubulari distali da ridotta secrezione distale di H^+ per difetto della pompa protonica H^+ -ATPasi \rightarrow ridotta escrezione urinaria di ioni ammonio



Caso P.B. Donna di 29 anni. Anoressia nervosa nell'età 21-25 anni (peso corporeo minimo raggiunto 42 Kg).

Benessere negli anni successivi.

Ricovero per astenia, affaticabilità al minimo sforzo, insorte nelle ultime 4 settimane.

PA 90/60 mmHg.

**Gap anionico
plasmatico
10.5 mEq/L**

**Carica netta
urinaria
+60 mEq/L**

Plasma

[Creatininemia], mg/dL 1.0

[glicemia], mg/dL 80

[Na⁺], mEq/L 126

[K⁺], mEq/L 5.6

[Cl⁻], mEq/L 101

pH 7.31

pCO₂, mmHg 30

HCO₃⁻ 14.5

Urine

[Na⁺], mEq/L 150

[K⁺], mEq/L 45

[Cl⁻], mEq/L 135

pH 5.5

Caso P.B.

VN

CLU, $\mu\text{g}/24\text{ h}$	6	20-90 $\mu\text{g}/24\text{ h}$
ACTH base, pg/mL	1800	5-75 pg/mL
Cort base, ng/mL	12	50-250 ng/mL
Cort post-ACTH 30 min	12	
Cort post-ACTH 60 min	12	
PRA, ng/mL/h	28	
Aldosterone, pg/mL	<15	

Un caso di acidosi tubulare tipo IV in corso di iposurrenalismo



Caso P.B.

Stima indiretta semiquantitativa della escrezione urinaria di NH_4^+ : Gap osmolare urinario

Presupposti

La carica elettrica urinaria non riflette l'escrezione di NH_4^+ se aumenta la quota di anioni non misurati (es. KA^-) escreta in associazione a NH_4^+

- $\text{Cl}^- + \text{A}^- \text{ (non misurato)} = \text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{NH}_4^+$
- $\text{Cl}^- < \text{Na}^+ + \text{K}^+$

Gap osmolare urinario

Campione di urina

[Na⁺]	50 mEq
[K⁺]	50 mEq
[Cl⁻]	25 mmol
[glucosio]	0 mmol
[urea]	250 mmol
Carica elettrica urinaria	Cl⁻ < (Na⁺) + [K⁺)
Osmolarità calcolata: (Na⁺ + K⁺) X 2 + glucosio + urea	450 mosm/L
Osmolarità misurata	850 mosm/L
Gap osmolare	400 mosm/L
[NH₄⁺] stimata	200 mEq/L

Urgenze/emergenze acidosiche

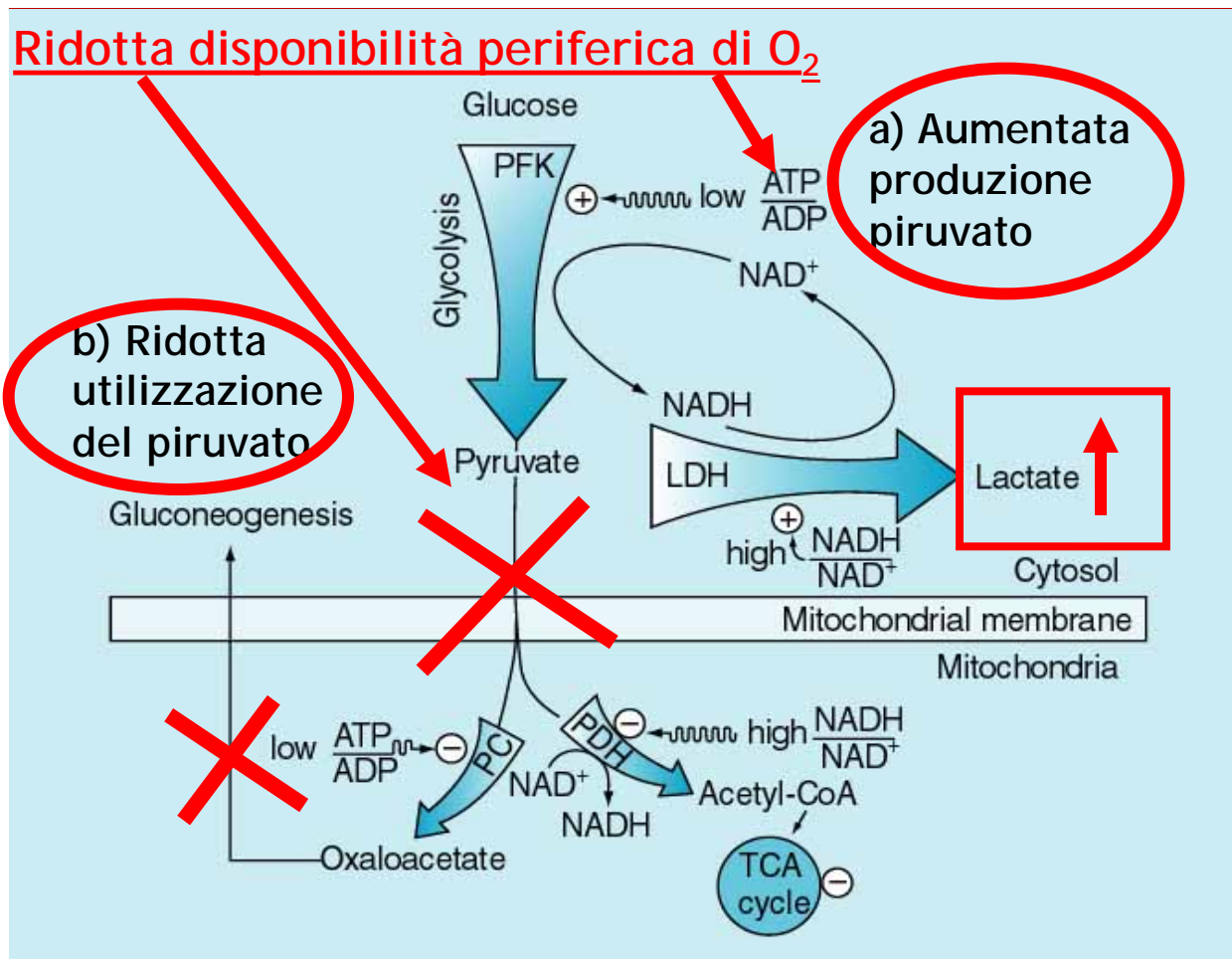
Causa	Situazione di emergenza/urgenza
Acidosi lattica	Patologia di base (arresto cardiaco, sepsi, insufficienza epatica, neoplasia etc.)
Chetoacidosi	Contrazione di volume, ipopotassiemia, edema cerebrale in ambito pediatrico
Metanolo, glicole etilenico	Aldeidi tossiche, insufficienza renale acuta, edema polmonare
Insufficienza renale acuta o cronica	Iperpotassiemia, edema polmonare acuto
Overdose di acetaminofene e acidosi piroglutamica	Accumulo di specie reattive dell'ossigeno a livello mitocondriale
Tossicità da anioni	Chelazione del Ca^{++} nell'acidosi da acido citrico

Terapia alcalinizzante nell'acidosi metabolica

- **Bicarbonato di sodio**
- THAM (Trometamina)
- Carbicarb (Nabicarb/NaCarb)

**Terapia alcalinizzante:
effetti positivi ed effetti negativi!**

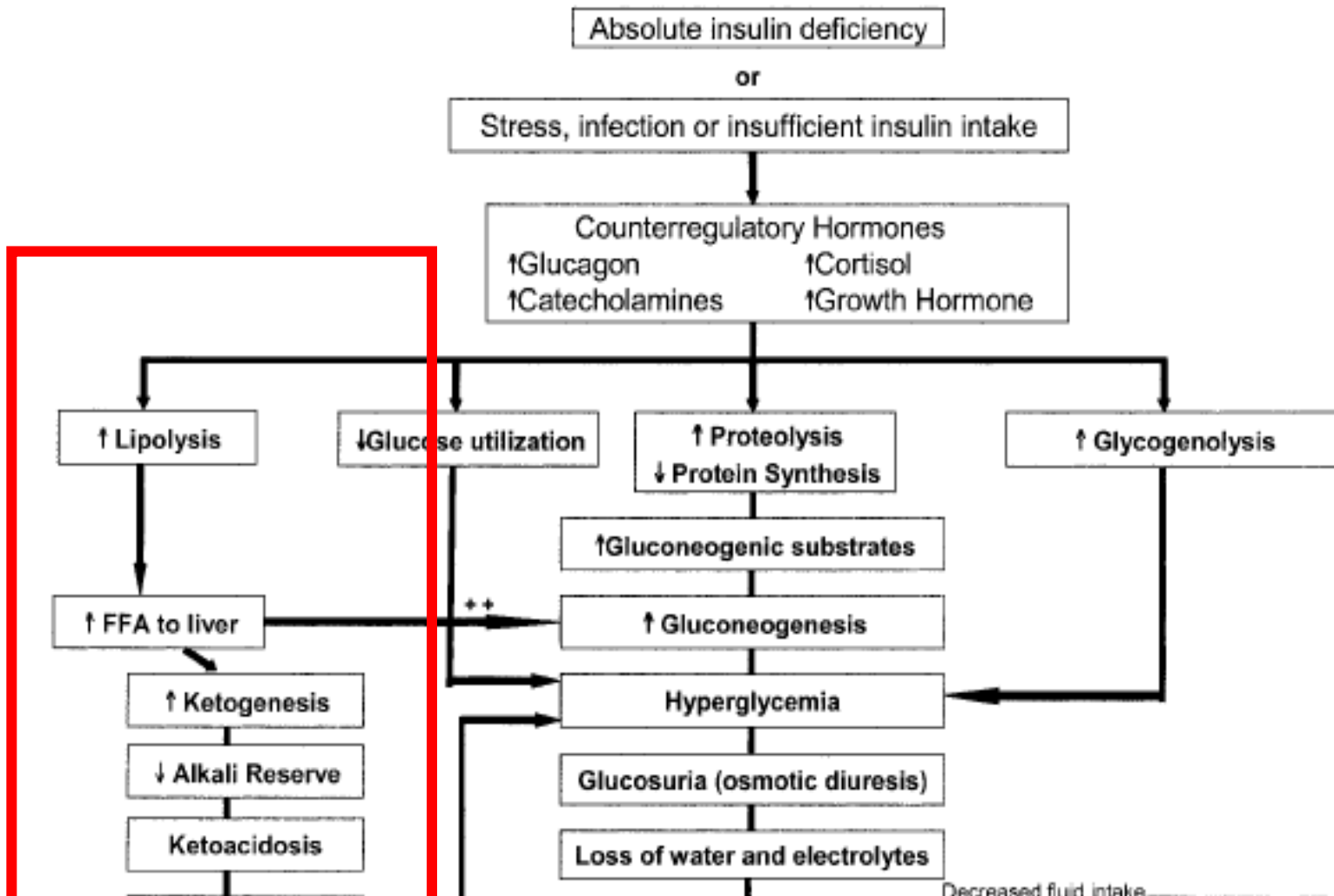
Acidosi da aumentata produzione endogena di acidi organici: acidosi lattica tipo A



Generazione di lattato in condizioni normali= utilizzazione = ~1 mmol/min = 1500 mmoli/die

Massima velocità di produzione di lattato (anossia)= 70 mmol/min

Patogenesi della chetoacidosi diabetica



Velocità massima di produzione epatica di chetoni 1.2-2.4 mmol/min
Velocità massima di ossidazione a livello cerebrale e renale 0.8 mmol/min