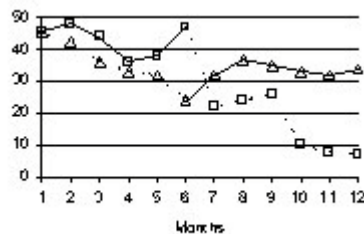


Correzione dell'equilibrio acido-base: soluzioni e prospettive

Mauro Ragaiole – Ascoli Piceno

Trattandosi di un trattamento fortemente invasivo, ma non più mirato alla mera sopravvivenza del paziente, un miglioramento del quadro clinico del paziente non può prescindere dall'utilizzo di metodiche che comportino il minor impatto possibile, pongano come obiettivo il benessere del paziente e mirino alla realizzazione di un organo artificiale in grado di riprodurre tutte le funzioni del sistema biologico, considerando ogni possibile reazione del corpo, per mantenerlo in condizioni stazionarie ed ottimali. Nella terapia dialitica, un dispositivo che risponda alla definizione di organo artificiale deve prevedere l'impiego di materiali più biocompatibili, il ripristino dell'equilibrio idro-elettrolitico e acido base in modo fisiologico ed, infine, la depurazione ad ampio spettro delle tossine uremiche. La biocompatibilità dei materiali ha una forte incidenza sulla mortalità e sulla morbilità del paziente con una riduzione del 20% del rischio relativo di mortalità [4] ed una diminuzione della severità delle sintomatologia associata [5], come verificato da studi di Hakim e Levin. Tuttavia, compromessa la capacità renale di regolare l'equilibrio acido base attraverso l'eliminazione di acidi ed il riassorbimento di bicarbonato a livello del tubulo, nonostante il tentativo di compensazione da parte dell'apparato respiratorio, nel paziente si sviluppa uno stato di acidosi metabolica cronica, con una serie di complicanze rilevanti per l'organismo. L'assunzione di liquidi e l'ingestione di cibi nel periodo interdialitico, oltre ai relativi prodotti del metabolismo, provocano oscillazioni dei fluidi corporei, in particolare a livello ematico, e dello spazio apparente di distribuzione del bicarbonato, poiché l'acqua introdotta diluisce i tamponi fisiologici, abbassando il loro potere ed aumentando lo spazio apparente di distribuzione del bicarbonato, gli acidi prodotti neutralizzano i bicarbonato, non immediatamente ripristinati, mentre le basi titolabili introdotte dall'ingestione sostituiscono i bicarbonati preesistenti. Le analisi biochimiche cliniche di 911 pazienti con insufficienza renale, per un periodo di sette anni, hanno evidenziato come il rapporto tra le variazioni di ematocrito, CO₂ ed urea per unità di creatinina possano essere superiori in pazienti affetti da un primo stadio di insufficienza renale cronica (livello di creatinina inferiore a 5 mg/l), rispetto a pazienti con livelli moderati (creatinina tra 5 e 10 mg/l) od avanzati (creatinina superiore a 10 mg/l) di uremia. In particolare, il rapporto di variazione dell'ematocrito (% volume/volume [v/v]) è risultato pari a $-2.15 \pm 0.15\%$ per ogni 1 mg/dL di creatinina nel primo gruppo di pazienti, mentre solo $-0.48 \pm 0.06\%$ ($P < 0.001$) per il terzo gruppo e, similmente, il rapporto di variazione TCO₂ pari a -1.68 ± 0.09 per ogni 1 mg/dL di creatinina nel primo gruppo e 0.19 ± 0.09 mEq/L nel terzo ($P < 0.001$). Le concentrazioni di cloro, inizialmente aumentate in funzione della creatinina nel primo gruppo di pazienti, sono via via scemate nel terzo gruppo, fino ad assestarsi ad un livello inferiore a 20 mmEq/l, come i livelli di fosfati, pur al di sotto della soglia superiore del range di normalità (4,7 mg/dl) nel primo gruppo di pazienti, mentre l'anion gap è aumentato con l'avanzare dell'insufficienza renale, evidenziando come ogni parametro biochimico venga modificato differentemente a seconda dei livelli di severità della disfunzione renale e come l'iperfosfatemia non possa essere considerato un marker per i pazienti affetti da un primo stadio insufficienza renale [6]. L'acidosi uremica, comunque, se non adeguatamente corretta dal trattamento renale sostitutivo, compromette la crescita, provoca una progressiva perdita di carbonato di calcio e di sodio da parte dell'osso, oltre a ripercuotersi a livello cardiovascolare, con una riduzione della contrattilità miocardica, delle resistenze vascolari ed del flusso ematico epatico, provocando aritmia e vasocostrizione, mentre, a livello endocrino, con la diminuzione degli ormoni tiroidei e l'incremento dei livelli di mineral/gluco-corticoidi. Stimolando il catabolismo delle cellule muscolari ed inibendo i processi metabolici di ossidazione degli aminoacidi, che si instaurano per supplire i periodi di inappetenza o dieta ipoproteica, ma che si riducono al minimo quando l'apporto proteico scende a valori inferiori a 0.6 g/ kg/die, contribuisce alla riduzione della massa muscolare corporea, provocando la degradazione proteica del muscolo, arrestabile solo mediante un'adeguata correzione (May et al.), determinante sia per il ripristino dell'equilibrio acido-base, che per la riduzione della morbilità. Il ripristino dell'equilibrio acido-base può essere raggiunto cercando di rendere il funzionamento dell'apparecchiatura per dialisi simile a quello dell'organo naturale, regolando, ad esempio, in modo semplice il bilancio di massa del solo ione idrocarbonico, con un metodo che più si avvicina al controllo renale dell'acidosi. Valutando l'effetto di tre differenti trattamenti dialitici, emodialisi ad alti flussi, emodiafiltrazione con postdiluizione e

prediluizione, sui livelli di bicarbonatemia pre-dialisi, non si sono notate differenze significative, né una compensazione eccessiva dell'acidosi, mentre la tecnica di biofiltrazione senza acetato, nata con tale obiettivo, consente di correggere e personalizzare il livello di bicarbonato plasmatico, non contenendo tampone nel bagno dialisi e separando i meccanismi di sottrazione del bicarbonato, attraverso la membrana di dialisi, per trasporto convettivo e diffusivo, e di infusione della dose di bicarbonato, al livello stabilito dall'operatore. La completa assenza del tampone acetato nel bagno contribuisce ad una maggiore stabilità cardiovascolare del paziente, con conseguente consistente riduzione dei sintomi intradialitici dal 45.6 % al 22.3 % [8-9]. Passando dalla tecnica tradizionale di bicarbonato dialisi in AFB, tali sintomi risultano particolarmente ridotti, anche in pazienti particolarmente critici, come i diabetici, pur presentando uguali valori di natremia e pressione arteriosa media [10], che in pazienti anziani, in cui si assiste ad un calo delle ipotensioni in corso di trattamento del 13.8 % ed una diminuzione della intolleranza alla terapia del 66 % [11].



Comparison of frequency distribution of collapses in dialysis in two groups of critical patients (squares and triangles) in bicarbonate dialysis (straight line) and AFB (dotted line).

Naturalmente non si deve incorrere nel rischio di una correzione eccessiva dei livelli di acidosi, per non ricadere negli stati di morbilità legati all'alcalosi, quali sintomi di fatica muscolare, problemi cardiovascolari e possibili calcificazioni dei tessuti molli, ma il rischio di morte in pazienti in trattamento renale sostitutivo può essere anche predetto e valutato in base alle variazioni dal livello di bicarbonatemia di riferimento [12].

Controllo del potassio in biofiltrazione senza acetato.

Poiché la regolazione dell'equilibrio elettrolitico nel medio e lungo termine avviene principalmente a livello renale, pazienti con insufficienza terminale presentano alterazioni dei livelli degli elettroliti ed il trattamento sostitutivo deve ricoprire un ruolo fondamentale ripristino della loro omeostasi, in particolare del potassio. La frequenza di disturbi correlati all'elettrolita, soprattutto l'iperpotassemia [13], è stata più volte riportata in letteratura con valori variabili a seconda della popolazione esaminata e discriminanti le classi di popolazione, ma, trattandosi di fattori aritmogenici e cause primarie, anche se non uniche, di eventi aritmici [14], l'incidenza di aritmie nella popolazione dialitica è riportata variabile dal 17 al 76%. [15; 16]. In ogni caso, età, presenza di diabete mellito, ipertensione, ipertrofia ventricolare, ischemia e valvulopatie contribuiscono ad aumentare le aritmie e spesso è stato riscontrato un aumento della frequenza di tali eventi sia durante il trattamento, che nelle 6-12 ore successive [17]. A sua volta, la terapia stessa può ulteriormente incrementare sia la severità sia la frequenza di aritmie, a causa dello stato di ipokaliemia transitoria, dovuto al decremento del potassio plasmatico indotto dal gradiente di concentrazione tra plasma e bagno di dialisi, ed alla distribuzione transcellulare di potassio fortemente asimmetrica con conseguente alterazione delle correnti transcellulari, sebbene un maggiore gradiente di concentrazione tra plasma e bagno dialisi consenta una migliore rimozione di potassio e, quindi, il ripristino di uno stato normokalemico [18; 19; 20; 21]. Un compromesso tra velocità di rimozione di potassio e quantità rimossa sarebbe attuabile mediante una strategia dialitica in grado di modificare la cinetica della rimozione di potassio, limitandola nella prima parte della dialisi, ma favorendola nel restante tempo di trattamento, per conseguire una depurazione efficiente del potassio e, contemporaneamente, ridurre il rischio di sindrome da squilibrio [22]. La modulazione di potassio del bagno può essere ottenuta in biofiltrazione senza acetato, tramite due soluzioni di concentrato madre a diverso contenuto di potassio, la cui opportuna miscelazione in corso di terapia consente la modifica del contenuto finale di potassio del bagno dialisi [23; 24]. Il rene

artificiale è, quindi, in grado di utilizzare un profilo decrescente del potassio del bagno, per mantenere costante il gradiente tra plasma e bagno stesso, senza alterare lo stato dei rimanenti elettroliti (sodio, cloro, magnesio, calcio e glucosio), il cui contenuto è identico nei due concentrati madre, costante ed indipendente dall'andamento del potassio nel tempo. I risultati ottenuti nelle prime sperimentazioni [25] hanno mostrato che, a parità di rimozione di potassio (88 mMol senza profilo e 89 con profilo di potassio), il numero di complessi ventricolari prematuri in AFBK è risultato inferiore rispetto alla tecnica AFB, con una riduzione pari a circa il 30% (308±116 in AFBK vs 423±145 in AFB, p=0.023).

Conclusioni.

Nonostante la popolazione dialitica sia in costante aumento e le risorse disponibili rimangano pressoché invariate, occorre assicurare a tutti l'accesso alla terapia, razionalizzando le risorse e contenendo i costi delle strutture, che oggi rappresentano circa il 70 % dei trattamenti, sia ottimizzando il processo di erogazione del servizio, che riducendo i costi indotti relativi alla morbilità della metodica nel lungo periodo (esami strumentali non di routine, interventi chirurgici, ricoveri e giorni di degenza) ossia migliorando la qualità dei trattamenti.

Bibliografia

1. R.M. Hakim, et al. Effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients, *Kidney Int.*, 1996, 50: 566-570.
2. N. W. Levin, G. Zasuwa, Relationship between dialyzer type and signs and symptoms, *ND&T*, 1993, 2: 30-39.
3. Hakim RM, Lazarus JM: Biochemical parameters in chronic renal failure, Department of Medicine, Vanderbilt University, Nashville, TN 37232.
4. Ahrenholz P, Winkler RE, Ramlow W, Tiess M, Thews O: On-line hemodiafiltration with pre- and postdilution: impact on the acid-base status BioArtProducts GmbH, Rostock, Germany.
5. P. Zucchelli, A. Santoro, M. Spongano, Acetate-free biofiltration: acidosis correction and cardiovascular stability, *Contrib Nephrol*, 1994, 108: 105-113.
6. A. Amore, et al., Acetate intolerance is mediated by enhanced synthesis of nitric oxide by endothelial cells, *JASN*, 1997, 12: 255-258.
7. Verzetti et al., Acetate-free biofiltration versus bicarbonate dialysis in the treatment of patients with diabetic nephropathy: a cross-over multicentric study, *ND&T*, 1998, 13: 955-961.
8. Movilli et al, A prospective comparison of bicarbonate dialysis, hemofiltration and acetate-free biofiltration in the elderly, *Am. J. Kidney Dis.*, 1996, 27, 4: 541-547.
9. Lowrie EG, Lew NL Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities *Am J Kidney Dis.* 1990 May; 15(5):458-82
10. Katz AM. The cardiac action potential. In: Katz AM, editor. *Physiology of the heart*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 478-516.
11. Ahmed J, Weisberg LS. Hyperkalemia in Dialysis Patients. *Seminars in Dialysis* 2001; 14(5):348-56.
12. Rombola G, Colussi G, De Ferrari ME, Frontini A, Minetti L. Cardiac arrhythmias and electrolyte changes during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(4):318-22.
13. Shapira OM, Bar-Khayim Y. ECG changes and cardiac arrhythmias in chronic renal failure patients on hemodialysis. *J Electrocardiol* 1992; 25(4):273-9.
14. Karnik JA, Young BS, Lew NL, Herget M, Dubinsky C, Lazarus JM, Chertow GM. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int* 2001; 60(1):350-7.
15. Abe S, Yoshizawa M, Nakanishi N, Yazawa T, Yokota K, Honda M, Sloman G. Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. *Am Heart J* 1996; 131(6): 1137-44.
16. Meier P, Vogt P, Blanc E. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in end-stage renal disease patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 2001; 87(3):199-214.
17. Morrison G, Michelson EL, Brown S, Morganroth J. Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1980; 17(6):811-9.
18. Fuenmayor AJ, Vasquez CJ, Fuenmayor AM, Winterdaal DM, Rodriguez D. Hemodialysis changes the QRS amplitude in the electrocardiogram. *Int J Cardiol* 1993; 41(2):141-5.
19. Suzuki R, Tsumura K, Inoue T, Kishimoto H, Morii H. QT interval prolongation in the patients receiving maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 1998; 49(4):240-4.
20. Redaelli B, Locatelli F, Limido D, Andrulli S, Signorini MG, Sforzini S, Bonoldi L, Vincenti A, Cerutti S, Orlandini G. Effect of a new model of hemodialysis potassium removal on the control of ventricular arrhythmias. *Kidney Int* 1996; 50(2):609-17.
21. Tzamaloukas AH, Avasthi PS. Temporal profile of serum potassium concentration in nondiabetic and diabetic outpatients on chronic dialysis. *Am J Nephrol* 1987; 7(2):101-9.
22. Santoro A, Mancini E, Fontanazzi F, Paolini F. Potassium profiling in acetate-free biofiltration. In: Ronco C, La Greca G, editors. *Contrib Nephrol*; Basel: Karger; 2002. p. 260-7.

23. Severi S, Vecchiotti S, Cavalcanti S, Mancini E, Santoro A. Electrocardiographic changes during hemodiafiltration with different potassium removal rates. *Blood Purif* 2003;21(6):381-8. A. Santoro et al., Blood volume regulation during hemodialysis, *Am. J. Kidney Dis.*, 1998, 32, 5:739:748.