

La regolazione dell'equilibrio acido-base nei pazienti in trattamento emodialitico

D. Cresseri, B. Ravasi, G. Valenti, G. Buccianti

*Servizio di Nefrologia e Dialisi IRCCS
Ospedale Maggiore Policlinico di Milano*

Fisiopatologia dell'acidosi metabolica uremica

La fase avanzata dell'uremia è caratterizzata da molteplici alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico ed in particolare da acidosi metabolica di grado progressivo.

La comparsa di tale anomalia determina una serie di effetti a carico di numerosi organi ed apparati (Tab. I): a carico del sistema cardiovascolare la diminuzione del pH plasmatico induce una riduzione della contrattilità miocardica, disturbi del ritmo, costrizione venosa e riduzione del tono arteriolare; a carico del sistema nervoso centrale (SNC) l'acidosi grave comporta un progressivo obnubilamento del sensorio fino allo stato di coma; mentre, dal punto di vista biochimico, sono state descritte numerose alterazioni quali la riduzione della sensibilità cellulare all'insulina (1), la depressione della glicolisi anaerobia e la ridotta utilizzazione celebrale della glutamina (2).

L'acidosi metabolica dell'uremico diviene clinicamente rilevante per valori di filtrato glomerulare (FG) inferiore a 30 ml/minuto, mentre per valori di FG progressivamente decrescenti dai livelli normali a 30 ml/min il pH plasmatico rimane relativamente costante (3). Con il progredire dell'insufficienza renale cro-

nica (IRC) il bilancio idrogenionico presenta una positivizzazione valutabile intorno a 20 mEq/24h, pari al 18-20% della quota globale degli acidi fissi prodotti dal metabolismo endogeno.

La relativa stabilità del pH plasmatico nelle fasi intermedie dell'IRC è garantita dall'esistenza di un sistema dotato di una grande disponibilità di tamponi in grado di neutralizzare i radicali acidi ritenuti cronicamente: tale sistema è rappresentato dal tessuto osseo contenente circa 35.000 mEq di tamponi disponibili. Il progressivo consumo di tali tamponi è il principale responsabile della progressiva demineralizzazione ossea favorita dalla ridotta attività dell'1 alfa idrossilasi renale con conseguente ridotta sintesi di 1,25 (OH)₂ D3 indotta dalla acidosi metabolica (4).

La patogenesi dell'acidosi metabolica uremica dipende da una insufficiente eliminazione dei radicali acidi o da una ridotta capacità tubulare di riassorbimento dei bicarbonati ???

L'osservazione che le urine prodotte dal soggetto con IRC di grado medio elevato sono abitualmente acide indicherebbe una conservata capacità dei nefroni superstiti residui di riassorbire il bicarbonato filtrato. Tuttavia, parallelamente alla distruzione nefronica si riduce l'escrezione urinaria di ioni ammonio nonostante che la presenza di acidosi metabolica rappresenti uno stimolo alla produzione endocellulare. La riduzione dell'e-

scresione ammoniacale procede in modo proporzionale alla caduta del filtrato e sembra essere indipendente alla malattia di base, mentre l'escrezione di acidità titolabile appare compromessa in minor misura rispetto all'ammoniogenesi.

Tecniche dialitiche e controllo dell'acidosi metabolica

L'IRC terminale è caratterizzata da una progressiva e crescente ritenzione di acidi generati dal metabolismo intermedio o assorbiti dall'intestino, come l'acido carbonico, gli acidi metabolizzabili (aceto-acetato e chetoacidi) e gli acidi non metabolizzabili (solforico, cloridrico e fosforico) (Tab. III).

Il trattamento sostitutivo soddisfa l'esigenza di eliminare o tamponare tali valenze acide, sia tramite trasporto diffusivo dal plasma al bagno di dialisi degli acidi non metabolizzabili sia aggiungendo nuove sostanze tampone al plasma.

La scelta del tampone da somministrare al paziente caratterizza le diverse strategie dialitiche ed ha subito nel corso degli anni adattamenti e miglioramenti allo scopo di raggiungere un equilibrio il più vicino possibile al fisiologico (Tab. IV). Il primo tampone proposto per la correzione dell'acidosi uremica risale al 1947,

TAB. I - EFFETTI DELLA ACIDOSI METABOLICA

Organi ed apparati	Effetti
<u>SISTEMA CARDIOVASCOLARE</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione della contrattilità miocardica • Disturbi del ritmo • Costrizione venosa • Riduzione del tono arteriolare
<u>SISTEMA NERVOSO CENTRALE</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Obnubilamento del sensorio fino al coma
<u>SISTEMA RESPIRATORIO</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Stimolazione del centro respiratorio e della ventilazione alveolare con diminuzione della pO₂ • Vasocostrizione delle arteriole polmonari • Alterazioni dell'affinità Hb/O₂
<u>SISTEMA DIGESTIVO</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Anoressia e vomito
<u>METABOLISMO OSSEO</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Ridotta sintesi di 1,25, (OH)₂ Vit. D3 • Aumento della secrezione di PTH • Aumento della sensibilità ossea al PTH • Demineralizzazione ossea
<u>BIOCHIMICA</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione della sensibilità cellulare all'insulina • Depressione della glicolisi anaerobia • Ridotta utilizzazione cerebrale di glutamina

ed era rappresentato dal bicarbonato. La scelta di tale tampone fisiologico venne tuttavia abbandonata a causa delle molteplici difficoltà tecniche di preparazione rappresentate dalla tendenza del calcio e del magnesio a precipitare a pH alcalino. Negli anni '60 venne proposta e successivamente ampiamente diffusa la sostituzione del tampone bicarbonato con l'acetato, che garantiva anch'esso una soddisfacente correzione dell'acidosi uremica evitando al tempo stesso gli inconvenienti tecnici precedentemente descritti (5). La grande diffusione e la semplificazione del trattamento dialitico che si ebbe negli anni '70 è probabilmente da attribuire per buona parte all'utilizzo del tampone acetato ed alla facilità di preparazione del bagno di dialisi che ne conseguono.

Acetato dialisi

Nonostante la semplificazione tecnica connessa con l'impiego del tampone acetato, tale tipo di dialisi comporta una serie di problemi biochimico-clinici di peso rilevante (Tab. II).

Per ottenere una correzione ottimale dell'acidosi metabolica uremica la cessione di acetato dal bagno di dialisi al paziente dovrebbe avvenire parallelamente al rimpiazzo dei bicarbonati perduti. In realtà in acetato-dialisi le possibilità di correzione dell'acidosi sono condizionate da diversi fattori:

1) la perdita dei bicarbonati dal plasma al dialisato che ne è privo, 2) la velocità del passaggio di acetato dal dialisato al plasma, 3) la velocità di metabolizzazione dell'acetato.

Nel soggetto normale la capacità di trasformare acetato a bicarbonato raggiunge le 300 mMol/h (6), mentre negli uremici tale possibilità è ridotta a 200-250 mMol/h (7,8). Con gli usuali flussi dialitici si raggiungono e si superano rapidamente le capacità metaboliche massime, ottenendosi elevati valori di acetatemia. Tale sovraccarico è responsabile di alcune complicanze intradialitiche, tra cui l'ipotensione per le proprietà vasodilatrici del tampone stesso, l'ipossia di non chiara origine e la diversione metabolica dell'acetato.

È stato infatti osservato che l'acetato infuso può sfuggire alla metabolizzazione ad acetyl-CoA ed essere deviato verso la sintesi finale di lipidi ed acidi organici, collaborando alla creazione di uno stato di dislipidemia favorente complicanze a livello dell'apparato cardiovascolare.

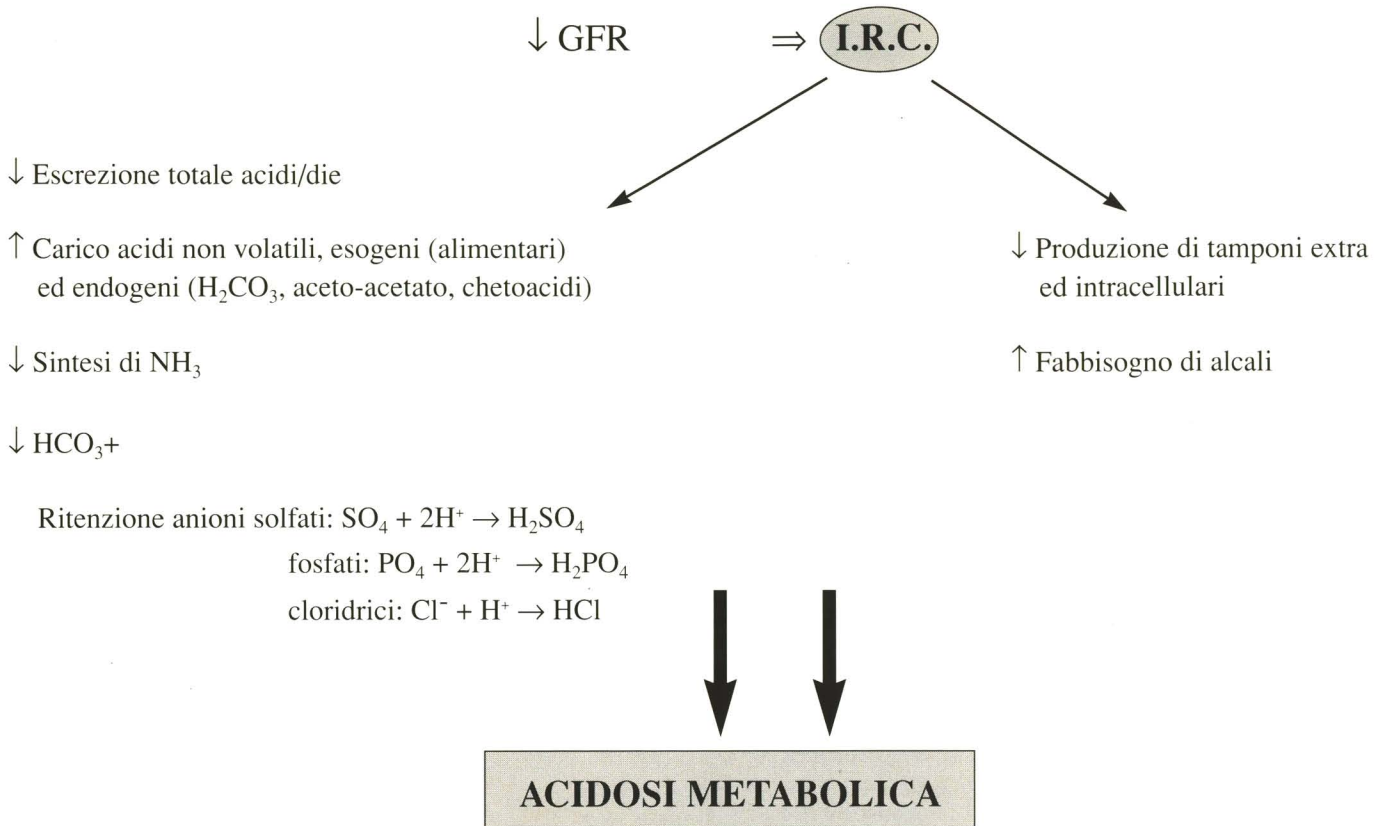
TAB. II - PROBLEMI BIOCHIMICO-CLINICI DELL'ACETATO-DIALISI

<ul style="list-style-type: none"> • Mancata correzione dell'equilibrio acido-base • Possibile diversione metabolica dell'acetato • Impossibilità di metabolizzare completamente l'acetato • Effetti cardiovascolari negativi • Ipossia sintomatica in taluni pazienti

Bicarbonato dialisi

La progressiva sostituzione del tampone acetato con il bicarbonato ha probabilmente rappresentato la maggiore innovazione tecnica degli anni '80 ed ha avuto una graduale espansione nella maggio-

TAB. III - ALTERAZIONI BIOCHIMICHE IN CORSO DI I.R.C. TERMINALE



ranza dei centri dialisi. Il suo impiego ha coinciso con una riduzione significativa di una serie di disturbi clinici intradialitici. L'incidenza degli episodi ipotensivi si è ridotta e sembra essere direttamente correlata con l'abbandono dell'acetato. Tale tampone infatti, somministrato per via venosa, induce vasodilatazione e depressione della contrattilità miocardica, accanto ad una alterata risposta dei recettori adrenergici. Tutto ciò si aggiunge all'ipotensione indotta dalla sottrazione volumica. L'adozione del bicarbonato elimina talune peculiarità metaboliche proprie dell'acetato e concorre a rendere più confortevole il trattamento dialitico mediante una riduzione anche di altri sintomi quali la nausea, il vomito, i crampi, la cefalea e l'astenia postdialitica. Questi sintomi si correlano direttamente con la concentrazione plasmatica dell'acetato e del suo metabolita isocitrato. Per quanto riguarda più da vicino gli effetti sull'equilibrio acido-base, il pH ematico e la bicarbonatemia aumentano progressivamente durante la seduta diali-

tica. Alla fine della dialisi è spesso evidenziabile una condizione di moderata alcalosi la cui entità dipende dal bilancio totale dei bicarbonati e dallo stato pre-dialitico del pH. Il pH plasmatico e la bicarbonatemia tendono a ridursi gradualmente nell'intervallo dialitico. La bicarbonato dialisi, infine, attraverso una migliore correzione dell'acidosi metabolica può avere un effetto benefico sulla mineralizzazione ossea riducendo il consumo di basi prelevate dal tessuto osseo per il tamponamento delle valenze acide.

Emodiafiltrazione e biofiltrazione

Negli ultimi anni il trattamento depurativo è stato oggetto di numerosi miglioramenti che hanno determinato la comparsa di metodiche sostitutive alternative al trattamento tradizionale. La prima dimostrazione della possibilità di utilizzare un trattamento depurativo

misto di ultrafiltrazione ed emodialisi si deve a Kunitomo nel 1977 (9); ma fu Leber nel 1978 che perfezionò una tecnica in grado di utilizzare contemporaneamente la depurazione diffusiva e convettiva superando i limiti di entrambe (10). Si diffuse quindi progressivamente l'emodiafiltrazione (EDF) caratterizzata dalla sottrazione di elevate quantità di acqua plasmatica grazie all'impiego di membrane ad elevata permeabilità idraulica ed all'infusione di liquidi di sostituzione in misura minore all'emofiltrazione (HF) utilizzando il trasporto diffusivo per la depurazione dei soluti a basso peso molecolare. La quantità di liquido reinfuso può variare in EDF oscillando dai 3 litri dei trattamenti "soft" ai 18 litri dei trattamenti "hard". Il tampone contenuto nel liquido di sostituzione è generalmente rappresentato dal lattato in concentrazioni di 40-42 mMol/l, mentre è consigliabile impiegare il tampone bicarbonato nel bagno di dialisi poiché, con l'impiego di membrane ad elevata permeabilità idrau-

TAB. IV - TRATTAMENTI SOSTITUTIVI EMODIALITICI ED ACIDOSI METABOLICA

	TIPI DI EMODIALISI (HD)			
	HD STANDARD	HD BICARBONATO	EMODIAFILTRAZIONE+ BIOFILTRAZIONE	BIOFILTRAZIONE (AFB)
Tampone bagno HD	Acetato	Bicarbonato + 4-5 mEq/L Acetato	Bicarbonato o Acetato	Nessuno
Tampone liquido di infusione	//	//	Bicarbonato o Lattato	Bicarbonato
<u>Vantaggi</u>	Semplicità di preparazione del bagno di dialisi Basso costo	Fisiologica correzione della acidosi ↓ Ipotensione intradialitica ↓ Episodi di nausea, vomito, crampi	Buona tolleranza dialitica Buona correzione dell'acidosi	Correzione personalizzata dell'acidosi metabolica Ottima tolleranza dialitica
<u>Svantaggi</u>	Rischio di incompleta metabolizzazione del tampone con conseguente ipossia, ipotensione intradialitica, diversione metabolica dell'acetato (iperlipemia), depressione contrattilità miocardica	Maggiore complessità della preparazione del bagno di dialisi ↓ Formazione di incrostazioni per precipitazione di sali insolubili di Ca_2HOC_3 Rischio di alcalosi post-HD	↑ Costo/seduta HD >complessità gestazionale	↑ Costo/seduta HD

lica il mass transfer di tamponi dal bagno di dialisi al compartimento ematico è estremamente elevato. Ciò comporta, utilizzando bagni ad acetato, il rischio di pericolosi innalzamenti della acetatemia per il superamento della soglia di metabolizzazione, con conseguente comparsa di effetti collaterali quali ipossia (11), riduzione delle resistenze periferiche ed ipotensione (12) e depressione della contrattilità miocardica (13).

Biofiltrazione

La biofiltrazione (BF) venne sperimentata e diffusa sin dall'inizio degli anni ottanta. Essa rappresentava una semplificazione della classica emodiafiltrazione ed era caratterizzata dalla riduzione dei volumi di reinfusione e dall'impiego quale tampone del liquido di reinfusione del bicarbonato. Dal punto di vista tecnico la BF consiste in una dialisi ad acetato con l'impie-

go di dializzatori di poliacrilonitrile ad elevata permeabilità idraulica ed infusione in post-diluizione di una soluzione di bicarbonato di sodio a concentrazione variabile.

La scelta della qualità della soluzione di infusione dipende in larga parte dall'entità della acidosi metabolica del paziente; pertanto nei soggetti francamente acidotici possono rendersi necessarie infusioni di circa tre litri per seduta con soluzioni a concentrazioni di bicarbonato di 100 mEq/l, mentre nei pazienti con una soddisfacente correzione dello stato acidotico possono essere impiegate con successo soluzioni a minor concentrazione di bicarbonato (40-60 mEq/l) eventualmente aumentando i volumi di infusione.

L'adozione di questa nuova metodica dialitica consente di raggiungere alcuni interessanti obiettivi: può essere ridotta la durata del trattamento a circa 3-3,30 ore (14) e grazie alla somministrazione intradialitica di una considerevole quota di bicarbonato è possibile ottenere un progressivo innalzamento dei valori di

pH e bicarbonatemia predialitici con correzione delle più gravi forme di acidosi scompensata.

La valutazione clinica dei risultati a lungo termine ottenuti con la biofiltrazione ha permesso di individuare un netto miglioramento della stabilità cardiovascolare con riduzione significativa degli episodi ipotensivi intradialitici (15), una riduzione delle aritmie intradialitiche ed un miglioramento della funzionalità miocardica valutato attraverso il calcolo della velocità media di accorciamento delle fibre circonfenziali del ventricolo sinistro (VCF) che appare significativamente aumentato (15). I pazienti caratterizzati da spiccato ipercatabolismo e marcata acidosi metabolica presentano generalmente un rapido miglioramento delle condizioni generali con miglioramento dell'anoressia, dell'astenia e dei crampi muscolari, e di conseguenza con possibile aumento del peso secco. Tra le complicanze conseguenti alla metodica in questione segnaliamo rari casi di alcalosi metabolica post-dialitica compensata

dalla assenza di bicarbonato nel bagno che permette la rimozione diffusiva dei bicarbonati qualora la loro concentrazione plasmatica sia eccessiva. È tuttavia consigliabile, soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento, uno stretto controllo dei parametri emogasanalitici al fine di adeguare l'infusione dei bicarbonati.

Biofiltrazione senza acetato (AFB)

La biofiltrazione senza acetato (AFB) rappresenta una evoluzione della emodiafiltrazione ed è caratterizzata dalla assenza di tamponi nel bagno di dialisi, mentre il fabbisogno in basi è garantito dalla infusione in post-diluizione di una soluzione a concentrazione nota di bicarbonato di sodio.

La AFB riunisce in sé i vantaggi metabolici della bicarbonato dialisi (prevenzione della ipossiemia intradialitica, buona correzione della acidosi uremica) ad una elevata semplicità tecnica ed esecutiva. L'assenza del tampone bicarbonato nel bagno di dialisi evita la precipitazione dei carbonati insolubili di calcio e magnesio nei circuiti del preparatore e viene inoltre evitata la presenza nel dialisato di quella piccola quota di acetato (4 mEq/l) indispensabile in bicarbonato dialisi per impedire la precipitazione dei bicarbonati.

La correzione dell'equilibrio acido-base è affidata completamente alla concentrazione dei bicarbonati infusi e pertanto esattamente prevedibile e quantificabile. Ne consegue che è possibile una personalizzazione del trattamento avvalendosi della conoscenza dei parametri emogasanalitici. È stato calcolato che la quota minima necessaria per compensare le perdite di bicarbonati garantendo un bilancio in pareggio è di circa 800 mEq per seduta. L'impiego di quantità comprese tra 900 e 1000 mEq garantisce un bilancio positivo delle basi. L'adozione della AFB permette quindi una correzione a lungo termine della acidosi soddisfacente ed una ottima tolleranza cardiovascolare del trattamento con riduzione degli episodi di ipotensione senza contemporaneo incremento della pressione predialitica. Inoltre l'impiego di dializzatori ad alta efficienza permette una riduzione dei tempi di trattamento mantenendo una ottima efficacia depurativa.

BIBLIOGRAFIA

1. De Fronzo RA, Becklis AD. Glucose intolerance following chronic metabolic acidosis in man. *Am J Physiol* 1979; 236: 328.
2. Tizianello A, De Ferrari G, Garibotto G, Gurrieri G. Effects of chronic renal insufficiency and metabolic acidosis on glutamine metabolism in man. *Clin Sci Mol Med* 1978; 55: 391.
3. Goodman AD, Lemann Jr, Relman AS. Production, excretion and net balance of fixed acid in patients with renal acidosis. *J Clin Invest* 1965; 44: 495.
4. Sauber B, Garabedian M, Fellot C, Mongin P, Balsan S. The effect of induced metabolic acidosis on vitamin D3 metabolism in rachitic chicks. *Calcif Tissue Res* 1977; 23: 121.
5. Mion CM, et al. Substitution of sodium acetate for sodium bicarbonate in the bath fluid for hemodialysis. *Trans ASAIO* 1964; 10: 110.
6. Lundquist S. Production and utilization of free acetate in man. *Nature* 1962; 193: 579.
7. Kveim M, et al. Utilization of exogenous acetate during hemodialysis. *Trans ASAIO* 1975; 21: 138.
8. Mausell MA, et al. Incidence and significance of rising blood acetate levels during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1979; 12: 22.
9. Kunitomo T, Lowrie EG, Kumazwo S, O'Brian M, Lazzarus JM, Gottlieb MN, Menil JP. Controlled ultrafiltration (UF) with hemodialysis (HD): analysis of coupling between convective and diffusive mass transfer in a new HD-UF system. *Trans ASAIO* 1977; 23: 234-43.
10. Leber WW, Wizemann V, Gaubeand G, Rawer P, Schutterle G. Simultaneous hemofiltration in hemodialysis: an effective alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis in the treatment of uremic patients. *Clin Nephrol* 1978; 9: 115-21.
11. Vreman MJ, Assomull VL, Kaiser BA, Blascke TF, Weiner MW. Acetate metabolism and acid-base homeostasis during hemodialysis. *Kidney Int* 1980; 18 (Suppl. 10): S62-74.
12. Wolff J, Pedersen T, Rossen M, Cleemann-Rasmussen K. Effects of acetate and bicarbonate dialysis on cardiac performance, transmural myocardial perfusion and acid-base balance. *Int J Artif Organs* 1986; 9: 105-10.
13. Aizawa Y, Ohmori T, Imai K, Nara Y, Matsuoka M, Mirazawa Y. Depressant action of acetate upon cardiovascular system. *Clin Nephrol* 1977; 8: 477-80.
14. Zucchelli T, Santoro A, Raggiotto G, Degli Esposti E, Sturania A, Capecci V. Biofiltration in Uremia: Preliminary observations. *Blood Purification* 1984; 2: 187-95.
15. Bordoni E, Carletti P, Fanculli E, Bibiano L, Lombardo V, Mioli V. Tecnica e clinica della biofiltrazione in: *Tecniche nefrologiche e dialitiche* 1987, Wichtig Editore 97-105.