

VEDI L'EDITORIALE A PAG. 349

LA TERAPIA EMODIALITICA DEI DISORDINI ELETTROLITICI

Diego Galli, Emiliano Staffolani, Natascia Miani, Massimo Morosetti, Nicola Di Daniele

Scuola di specializzazione in Nefrologia, Dialisi e Ipertensione, Università degli Studi di Tor Vergata, Roma

Treatment of electrolyte disorders by hemodialysis

Electrolyte disorders may constitute a life-threatening emergency. Sometimes they can be treated with medical therapy but there are cases where emergency dialysis will be necessary. An important role is played by the dialysate (including different concentrations of electrolytes), which removes uremic toxins and balances the electrolyte disorders in patients with end-stage renal disease. The choice of dialysate is also important for control of the patient's vital functions during the dialysis session and in the period between sessions. Sodium is strongly related to weight gain between dialysis sessions and its concentration causes fluid overload or, on the contrary, hypotension. The choice of the buffer takes into account any possible bicarbonate- or acetate-related systemic effects. Potassium is very important for heart contraction and its fast removal could be associated with cardiac arrhythmias. The role of magnesium is still controversial. Calcium is related to hemodynamic stability, mineral bone disease and also cardiac arrhythmias.

A correctly balanced dialysate is important to prevent and reduce intradialytic and interdialytic complications. The dialysate should be tailored to the needs of the individual patient.

Conflict of interest: None

Financial support: The Authors have not received any financial support for the preparation of this paper.

KEY WORDS:

Electrolyte disorders, Dialysate, Cardiac arrhythmias

PAROLE CHIAVE:

Aritmie cardiache, dialisi, disordini elettrolitici

Indirizzo degli Autori:Dr. Diego Galli
U.O. Nefrologia e Dialisi
Policlinico Universitario Tor Vergata
Viale Oxford 81
00133 Roma
e-mail: gallidiego4@gmail.com**INTRODUZIONE**

I disordini elettrolitici rappresentano alterazioni che occasionalmente si manifestano in maniera acuta e che possono mettere il paziente in pericolo di vita. A volte, in presenza di una funzione renale conservata, possono essere corretti con la terapia medica, mentre altre necessitano di un intervento con trattamento emodialitico urgente, rappresentando vere e proprie emergenze nefrologiche. Quando si interviene con il trattamento dialitico, lo strumento di terapia diviene il liquido di dialisi: una soluzione elettrolitica acquosa che, posta a contatto con il sangue del paziente attraverso una membrana semipermeabile, determina il gradiente necessario per rimuovere soluti tossici accumulati dall'uremico e ripristina le normali concentrazioni plasmatiche di elettroliti. La scelta del contenuto degli elettroliti nel bagno di dialisi diviene il principale strumento di terapia in queste circostanze.

Oltre a influenzare la concentrazione finale dei so-

luti nel sangue, il dialisato può influenzare vari sistemi come il metabolismo intermedio di proteine e carboidrati, il sistema vasomotorio, la contrattilità e il ritmo cardiaco, lo scambio dei gas a livello polmonare e il turnover osseo. Pertanto, la scelta delle concentrazioni dei vari soluti nel dialisato è influenzata da problematiche diverse dalla clearance. Sono attualmente disponibili vari tipi di dialisato (Tab. I) e molti possono essere modificati per ciò che concerne la concentrazione di determinati elettroliti anche durante il trattamento dialitico.

La maggior parte delle sedute dialitiche è ben tollerata; tuttavia, a volte, si possono riscontrare sintomi intra- e/o interdialitici: ipotensione e ipertensione arteriosa, crampi, nausea e vomito, astenia, cefalea e altri disturbi neurologici, aritmie, dolore toracico, scompenso cardiaco, edema polmonare, prurito, febbre e brivido. Queste complicanze possono essere di varia severità, fino a rappresentare delle vere e proprie emergenze.

Tra le misure preventive per risolvere i disagi che si possono verificare durante la dialisi è, quindi, di fondamentale importanza la scelta del bagno, personalizzando, dunque, la seduta dialitica.

SODIO

Gli squilibri del sodio sono rappresentati da ipernatriemie e iponatriemie che possono essere reali o dovute ad artefatti di misurazione, assoluti e relative.

I segni clinici fondamentali dell'emergenza ipernatremica derivano dall'alterazione delle funzioni del SNC dovuta alla disidratazione delle cellule cerebrali. Possono derivarne stato confusionale, ipereccitabilità neuromuscolare, convulsioni o coma; un danno cerebrovascolare con emorragia subcorticale o subaracnoidea e le trombosi venose sono reperti autoptici frequenti nei pazienti deceduti con una grave ipernatriemia.

Ulteriori segni e sintomi clinici dell'ipernatriemia comprendono sete, shock, edema periferico, miocloni, tremore muscolare ed espansione del volume intravascolare.

Le manifestazioni cliniche dell'iponatriemia possono essere sfumate e consistere principalmente in modificazioni dello stato mentale, tra le quali alterazioni della personalità, letargia e stato confusionale. Quando l'iponatriemia è accompagnata da alterazioni del contenuto totale corporeo di Na, sono anche presenti segni di deplezione o di sovraccarico di volume. Quando i livelli plasmatici di Na scendono al di sotto di 115 mEq/L, possono manifestarsi *stupor*, ipereccitabilità neuromuscolare, convulsioni, coma prolungato e morte. Raramente, un miglioramento iniziale in risposta alla terapia può essere seguito da una sintomatologia neurologica ritardata che culmina nel coma, in uno stato vegetativo persistente o nella morte. Sono state osservate diverse alterazioni anatomiche, compresi l'edema cerebrale, l'erniazione delle tonsille cerebrali e le lesioni demielinizzanti (sia pontine sia extrapontine). Sono state descritte le mo-

dificazioni neuropatologiche caratteristiche della mielinosi pontina centrale associata all'iponatriemia, in particolare nei pazienti con alcolismo, malnutrizione o altre malattie croniche debilitanti.

Lo scopo di ciascuna seduta dialitica, per quanto riguarda il bilancio idrosalino, consiste nell'ottenere che la rimozione risulti esattamente corrispondente all'accumulo idrico e sodico interdialitico.

La scelta della concentrazione sodica del liquido di dialisi è resa problematica da due contrastanti obiettivi: la riduzione del pool sodico e il mantenimento di una stabile osmolarità plasmatica efficace. Considerando i concetti di sodio ultrafiltrabile e sodio diffusibile, possiamo rilevare clinicamente, in caso di insufficiente rimozione, un aumento della percezione della sete, un aumento del peso interdialitico e sovraccarico idrosalino generalizzato (ipertensione, scompenso cardiaco, edema polmonare). Di contro, un'eccessiva rimozione può associarsi a una maggiore predisposizione a episodi ipotensivi intradialitici (crampi) e a una sintomatologia neurologica, correlate alla sindrome da disequilibrio (cefalea, nausea, vomito). La variazione di sodio nel bagno di dialisi può, quindi, influenzare la conduzione della seduta emodialitica stessa (1). Quindi, una dialisi ipernatrica può associarsi a maggiore stabilità nel corso della seduta, ma con il rischio di incrementare l'eccesso ponderale interdialitico. Una dialisi iponatrica può essere associata a episodi intradialitici ipotensivi, ma permette una riduzione e un miglior controllo della pressione arteriosa. Un compromesso è offerto dalla dialisi a concentrazione di sodio profilato (o "a sodio variabile") nel corso della seduta, permettendo, all'inizio, il bilanciamento della riduzione dell'osmolarità con alte concentrazioni e permettendo la rimozione di sodio in seguito grazie al gradiente di concentrazione. La tecnica di "adattamento del sodio" può avvenire secondo due schemi: la concentrazione di Na⁺ nel dialisato, inizialmente elevata (>145 mEq/L), durante la seconda metà della seduta dialitica può essere rapidamente ridotta (≤135 mEq/L) oppure può essere ridotta secondo un gradiente lineare (2).

La predisposizione agli episodi ipotensivi intradialitici, per quanto concerne il metabolismo del sodio, è associata al rapido declino dell'osmolarità plasmatica, all'alterazione della vasocostrizione periferica durante la rimozione di volume, all'esacerbazione dell'insufficienza del sistema nervoso autonomo, all'alterazione degli impulsi autonomi mediati dal sistema nervoso centrale e, infine, all'accumulo venoso per elaborazione di prostaglandine E₂ (3).

Il gradiente sodico, definito come la differenza tra il sodio plasmatico predialitico e il sodio impostato nel bagno di dialisi, è strettamente correlato all'incremento ponderale interdialitico (4). L'allineamento

TABELLA I - COMPOSIZIONE DELL'EMODIALISATO

Elettrolita	Acetato	Bicarbonato
Sodio (mEq/L)	130-145	137-143
Potassio (mEq/L)	0-4	0-4
Cloruro (mEq/L)	96-111.5	100-111
Calcio (mEq/L)	0-4	0-3.5
Magnesio (mEq/L)	0-1.5	0.5-1.5
Acetato (mEq/L)	33-42	2-4.5
Bicarbonato (mEq/L)	0	30-35

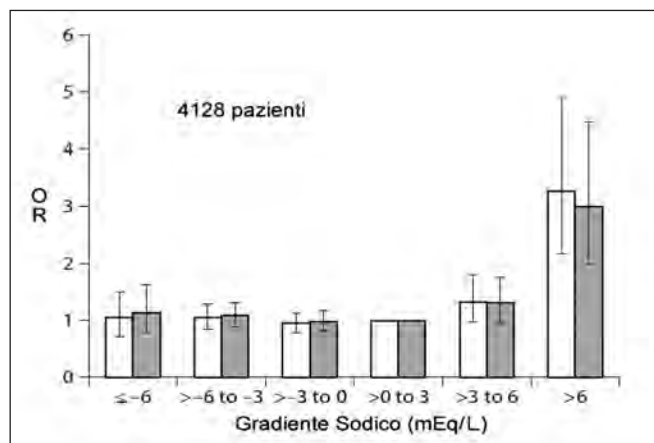


Fig. 1 - Episodi intradialitici ipotensivi e correlazione con il gradiente sodico. Adattata da: Lars Penne E and Sergeyeva O. Sodium Gradient: A Tool to Individualize Dialysate Sodium Prescription in Chronic Hemodialysis Patients. *Blood Purif* 2011; 31: 86-91 (con il permesso di S. Karger AG, Basel). Hazard ratio di episodi frequenti patologici intradialitici definito dalle infusioni di soluzioni saline in più del 32% dei trattamenti, suddivisi per gradiente sodico. Il gradiente sodico 0-3 mEq/L è il gruppo di riferimento. Le colonne in bianco rappresentano l'OR grezzo; le colonne in grigio rappresentano l'OR dopo aggiustamento per sesso, età, diabete e ultrafiltrazione oraria normalizzata per il peso corporeo. Le barre di errore rappresentano il 95% CI.

del sodio al punto di equilibrio del sodio stesso permette una riduzione nella terapia antipertensiva (5) e la riduzione del sodio durante il trattamento emodialitico si associa a un minor incremento ponderale interdialitico (6). Inoltre, il numero di episodi intradialitici risulta maggiore nei pazienti che presentano un gradiente sodico largamente positivo (7) (Fig. 1). La riduzione del sodio nella prescrizione dialitica in combinazione con la valutazione del paziente nel periodo interdialitico e intradialitico consente, dunque, una riduzione della sintomatologia correlata al sovraccarico idrosalino, riducendo, così, la mortalità. Nei pazienti con gradiente di sodio largamente negativo, va presa in considerazione la concomitante presenza di patologie che possono ridurre i valori di natriemia come l'insufficienza cardiaca (4). La risposta pressoria all'aumentata concentrazione di Na⁺ nel dialisato è variabile. Nei pazienti ipertesi, a causa dell'iperreninemia durante l'ultrafiltrazione, una più alta concentrazione di Na⁺ nel dialisato potrebbe essere associata a una riduzione dei valori pressori. Nella maggioranza dei pazienti, comunque, con una concentrazione fisiologica di Na⁺ nel dialisato non si verificano significativi aumenti pressori (1).

POTASSIO

Le alterazioni acute della potassiemia sono universalmente riconosciute come gli eventi più aritmogeni in assoluto e, quindi, più pericolosi per la vita. Inol-

tre, le iperpotassiemie possono far parte del corteo sintomatologico di disturbi più generalizzati: citolisi massiva (rhabdmiolisi, lisi tumorale, ecc.).

L'ipokaliemia lieve raramente produce sintomi. Nell'ipokaliemia grave, sintomi comuni sono dati da astenia, ipostenia, confusione mentale e crampi muscolari dovuti all'alterazione della funzione muscolare scheletrica. L'ipokaliemia grave (<2.5 mEq/L) può provocare una paralisi franca della muscolatura anche del tratto gastrointestinale con conseguente ileo paralitico, stipsi e distensione addominale. Il coinvolgimento del muscolo cardiaco può portare alla comparsa di battiti ectopici ventricolari e atriali, tachicardia atriale e ventricolare, fibrillazione atriale e morte improvvisa, particolarmente nei pazienti in terapia digitalica. L'ECG mostra spesso un sottoslivellamento del tratto ST, un appiattimento dell'onda T e un'onda U prominente.

I segni e i sintomi dell'iperkaliemia sono legati alla riduzione del rapporto K⁺ intracellulare/K⁺ extracellulare, che comporta alterazioni funzionali dei tessuti eccitabili. La gravità dipende dalla velocità di instaurazione e dall'entità della riduzione di tale rapporto ma anche dalla coesistenza di acidosi metabolica e da alterazioni elettrolitiche come ipermagnesemia e ipocalcemia.

Sebbene occasionalmente si verifichi una paralisi flaccida, con un'iniziale astenia che può progredire fino alla paralisi franca, l'iperkaliemia è, di solito, asintomatica fino a che non sopravviene la tossicità cardiaca. Le prime alterazioni dell'ECG osservate nell'iperkaliemia progressiva (K plasmatico >5.5 mEq/L) sono un accorciamento dell'intervallo QT e la presenza di onde T alte, simmetriche e appuntite. L'ulteriore progressione dell'iperkaliemia (K plasmatico >6.5 mEq/L) determina aritmie nodali e ventricolari, slargamento del complesso QRS, prolungamento dell'intervallo PR e scomparsa dell'onda P. Infine, il complesso QRS degenera in un aspetto di onda sinusale e ne conseguono un'asistolia o una fibrillazione ventricolare.

A differenza dell'urea, che generalmente si comporta come un soluto con volume di distribuzione variabile, solo l'1-2% dei 3000-3500 mEq di potassio è presente nello spazio extracellulare. Il passaggio di K⁺ dal compartimento intracellulare a quello extracellulare e, successivamente, attraverso la membrana di dialisi al compartimento di dialisato è variabile (8).

Pertanto, il controllo della potassiemia nei pazienti emodializzati è ancora un dei principali obiettivi poiché, interferendo sulla contrattilità miocardica, può, in base a variazioni del rapporto potassio extracellulare/potassio intracellulare, predisporre il paziente ad arresto cardiaco, rischio di morte improvvisa o aritmie. La mortalità cardiovascolare resta, dunque, nonostante i progressi, la principale causa di morte nei pazienti ESRD (9). Nella valutazione di dati simu-

lati del potenziale di membrana si può evincere una stretta correlazione tra l'aumento del rapporto potassio intracellulare-extracellulare e l'aumento dell'intervallo QT e della sua dispersione, *markers* strettamente correlati alla predisposizione alle aritmie cardiache e alla morte cardiaca improvvisa (10). È evidente che la rimozione di potassio risulta maggiore con l'utilizzo di bagni di dialisi a ridotto contenuto di potassio (11), ma l'uso dei suddetti bagni è associato alla maggiore insorgenza di aritmie cardiache gravi (12) e all'allungamento dell'intervallo QT e della sua dispersione (13). Confrontando metodiche con potassio profilato e potassio costante, la rimozione di tale elettrolita risulta più graduale nelle metodiche a potassio variabile (14), riducendo, inoltre, l'incremento dell'intervallo QT e la dispersione del QT e rendendo, quindi, più omogenea la ripolarizzazione ventricolare, riducendo, infine, il rischio aritmico (15). L'esperienza di Ebel dimostrò l'impatto favorevole sulla severità e sulla frequenza dei battiti ectopici ventricolari, valutati con indagine elettrocardiografica di 11 ore (da un'ora prima della seduta a sei ore dopo il trattamento), della profilazione del potassio; tale correlazione risultava più forte di quella evidenziata dalla profilazione della sola ultrafiltrazione o dalla profilazione dell'ultrafiltrazione e del sodio (16).

Santoro et al., nel 2008, valutando l'insorgenza di complessi prematuri ventricolari in metodiche a potassio variabile vs potassio costante, dimostrarono una significativa riduzione nel numero di tali variazioni elettrocardiografiche, nelle metodiche a potassio profilato, sia durante la dialisi che nel periodo interdialitico, con rimozione graduale durante la seduta con un'omogenea ripolarizzazione ventricolare (Fig. 2) (17).

BASI

I sintomi e i segni dello squilibrio acido-base sono spesso mascherati e difficili da distinguere da quelli della malattia di base. L'acidosi lieve può essere asintomatica o può essere accompagnata da vaga astenia, nausea e vomito associati spesso a iperventilazione (compenso respiratorio); l'acidosi grave può determinare shock cardiocircolatorio dovuto alla compromissione della contrattilità miocardica e della risposta vascolare periferica alle catecolamine; si verifica frequentemente anche un progressivo ottundimento del sensorio.

Le più comuni manifestazioni cliniche dell'alcalosi metabolica sono l'irritabilità e l'ipereccitabilità neuromuscolare fino alla tetania (ipossia e ipocalcemia secondarie).

I sistemi tampone largamente più utilizzati compren-

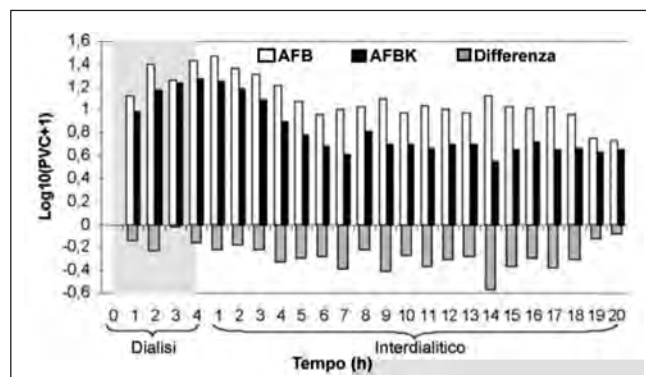


Fig. 2 - Complessi prematuri ventricolari in scala logaritmica in AFB vs AFBK con potassio profilato.

Adattata da Santoro et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (4): 1415-21 (con il permesso di Oxford University Press).

Analisi dei complessi prematuri ventricolari (battiti isolati, coppie, runs) espressi in scala logaritmica, nei due trattamenti, nelle 24 ore, in 12 pazienti selezionati. Le barre sotto lo zero rappresentano la differenza tra il \log_{10} (PVC+1) in AFBK e il \log_{10} (PVC+1) in AFB, la quale è risultata essere statisticamente significativa (sing test, $P=0.002$).

dono il bicarbonato e l'acetato.

Il bicarbonato è stato inizialmente utilizzato da Kolff e Merrill come tampone nel dialisato. Tuttavia, nei primi anni '60 (Scribner), è stato sostituito dall'acetato, perché più stabile nelle soluzioni acquose a un pH neutro e in presenza di cationi bivalenti. L'acetato viene metabolizzato nel muscolo scheletrico e, in minor misura, nel fegato ad acetil-coenzima A, che viene, successivamente, metabolizzato attraverso il ciclo di Krebs ad anidride carbonica e acqua. Successivamente, viene consumato uno ione H^+ e viene liberata una molecola di bicarbonato. Durante la dialisi convenzionale, specialmente con filtri di grande superficie e ad alta permeabilità, può verificarsi un flusso di acetato verso il paziente di 300 mmol/h o più, con il conseguente accumulo di acetato. Tale complicanza si manifesta più frequentemente nelle donne, nei pazienti anziani e nei pazienti malnutriti (18). Le conseguenze cliniche risultanti dall'accumulo di acetato sono nausea, vomito, cefalea, astenia, vasodilatazione periferica, riduzione della contrattilità miocardica, acidosi metabolica e ipossiemia (19). Inoltre, la paradossale acidosi metabolica che si verifica con l'acetato-dialisi avviene a causa della perdita intradialitica di HCO_3^- da sangue al dialisato, che supera la capacità di produrre alcali dall'acetato metabolizzato. Un'aumentata concentrazione di HCO_3^- nel dialisato attenua il gradiente di diffusione per l' HCO_3^- dal sangue al dialisato. Non sorprende, quindi, che l'instabilità cardiovascolare sia più un problema nell'acetato-dialisi che nella bicarbonato-dialisi. Tale instabilità emodinamica dovuta all'acetato peggiora con un dialisato iponatriemico, mentre migliora con un normonatriemico (20).

Nell'emodialisi che utilizza come tampone il bicarbonato, tali complicanze non insorgono, anche se una piccola quantità di acido acetico (da 3 a 6 mEq/L) è presente nel concentrato acido e serve a titolare l' HCO_3^- ad acido carbonico e ad anidride carbonica per il controllo del pH del dialisato finale. La concentrazione di HCO_3^- nel dialisato *standard* è di 30-35 mEq/l. Concentrazioni di HCO_3^- superiori a 35 mEq/L potrebbero causare alcalosi metabolica con ipoventilazione secondaria, ipercapnia e ipossiemia.

Il bicarbonato consente una maggiore stabilità emodinamica e una possibilità di correggere la bicarbonatemia solitamente ridotta nei pazienti uremici e si correla con una minore mortalità intradialitica, ma si associa a un'instabilità delle soluzioni, fenomeno non presente nell'utilizzo dell'acetato che, però, risulta maggiormente associato a instabilità emodinamica da vasodilatazione e ipossiemia.

MAGNESIO

I sintomi di una carenza di magnesio possono includere disturbi gastrointestinali, mancanza di coordinazione, debolezza, cambiamenti di personalità, apprensione, spasmi muscolari, tremori, confusione, ritmo cardiaco irregolare, depressione, irritabilità e disorientamento e altri disturbi neurologici maggiori. L'ipermagnesiemia sintomatica è un fenomeno piuttosto raro associato a sintomatologia neurologica (crampi muscolari, paralisi, atassia, stato confusionale) e ad alterazioni cardiovascolari (vasodilatazione con ipotensione, bradicardia, aritmie cardiache) e respiratorie (ipoventilazione, depressione respiratoria e narcosi fino all'arresto cardiorespiratorio).

La concentrazione di Mg^{2+} del siero, come quella del K^+ , non è indicativa della quantità di Mg^{2+} corporeo. Solo l'1% circa del Mg^{2+} totale corporeo è presente, infatti, nel compartimento extracellulare e solo il 60% di questo (circa 25 mEq) è libero e diffusibile.

Il ruolo del magnesio nei pazienti ESRD è piuttosto controverso, ma sembra associato a *deficit* di mineralizzazione dell'osso e nella patogenesi dell'osteodistrofia uremica (21), a riduzione del paratormone (22), con riduzione delle calcificazioni vascolari e dell'ipertrofia ventricolare sinistra (23), e associato alla prevenzione nelle aritmie cardiache. Numerosi studi suggeriscono, inoltre, il ruolo protettivo del magnesio nell'aterosclerosi (24).

Solitamente, i pazienti ESRD si presentano con ipermagnesiemia esacerbata da farmaci a contenuto di magnesio. Un bilancio negativo può essere ottenuto con un eccessivo introito di diuretico o associato alla riduzione dell'assorbimento gastrointestinale di tale

catone divalente o con l'utilizzo di concentrati di dialisi a basso contenuto di magnesio.

L'emodialisi è la principale via di eliminazione del Mg^{2+} . Il flusso di Mg^{2+} durante un trattamento dialitico è difficile da prevedere, anche se sono note le concentrazioni di Mg^{2+} nel siero e nel dialisato. Tuttavia, quando viene utilizzata una bassa concentrazione di Mg^{2+} nel dialisato, il declino post-dialitico del Mg^{2+} sierico si risolve entro 24h.

La concentrazione reale di Mg^{2+} nel dialisato non è stata ancora definita. Molti centri hanno utilizzato la concentrazione di 1 mEq/L contribuendo a una lieve ipermagnesiemia interdialitica. Anche se elevate concentrazioni di Mg^{2+} influiscono sulla crescita ossea *in vitro* e *in vivo* non se ne è ancora compresa l'effettiva rilevanza clinica (25). Tuttavia, la riduzione del Mg^{2+} a 0.5 mEq/L o meno sembra migliorare l'osteomalacia e i sintomi a questa correlati.

CALCIO

Le variazioni del calcio possono accompagnarsi a una costellazione di segni e sintomi di entità variabile in relazione al grado di anormalità e alle condizioni generali di salute del paziente. Le manifestazioni cliniche dell'ipercalcemia comprendono stitichezza, nausea, iperacidità gastrica, dolori addominali, vomito, disturbi psicologici (depressione, stato confusionale, apatia, letargia fino al coma), debolezza, sete, poliuria, disidratazione e dolori ossei. Mentre, nei pazienti con ipercalcemia modesta, la condizione può essere asintomatica, nelle forme gravi tale condizione si accompagna a sintomi abbastanza severi, fino a costituire una vera e propria emergenza medica. L'ipercalcemia grave è, infatti, associata a un accorciamento dell'intervallo QTc all'ECG e possono verificarsi aritmie cardiache, shock e morte.

L'ipocalcemia provoca un aumento dell'eccitabilità muscolare, con la comparsa della cosiddetta sindrome tetanica. Tra i più precoci sintomi di ipocalcemia ricordiamo la sensazione di intorpidimento o formicolio attorno alla bocca e torpore delle estremità; se l'ipocalcemia è più severa, i formicolii si trasformano in crampi tetanici (mano da ostetrico, segno di Trousseau), fino alle convulsioni. Nelle condizioni più gravi, insorgono palpitazioni e aritmie cardiache severe che, insieme al laringospasmo, possono mettere in pericolo la vita stessa del paziente. I sintomi di una lieve ipocalcemia cronica possono precipitare in condizioni quali gravidanza, stress emotivo o fisico e allattamento. Le manifestazioni cliniche dell'ipocalcemia sono dovute alle alterazioni del potenziale elettrico della membrana cellulare. Aritmie o blocco cardiaco possono, occasionalmente, svilupparsi nei pazienti

con ipocalcemia grave. L'ECG mostra tipicamente un prolungamento degli intervalli QTc e ST con varie alterazioni della ripolarizzazione.

Nelle fasi avanzate di IRC si sviluppa l'ipocalcemia, conseguenza di deficit di Vitamina D e acidosi metabolica. L'aumento del calcio ionizzato ottenibile con la dialisi migliora l'osteodistrofia uremica. Nell'insufficienza renale che necessita di terapia sostitutiva, il 61% del Ca^{2+} non è legato alle proteine plasmatiche e durante l'emodialisi si trova in equilibrio diffusivo (26).

Durante il trattamento dialitico, per molti anni si è preferito un bilancio Ca^{2+} positivo per il controllo della patologia metabolica dell'osso. Per prevenire una perdita di Ca^{2+} durante il trattamento dialitico, era necessaria una concentrazione di Ca^{2+} nel dialisato di almeno 3.5 mEq/L (7.0 mg/dL) (27). Tali concentrazioni di Ca^{2+} sono state utilizzate fino a poco tempo fa perché, determinando un'ipercalemia transitoria, riducevano temporaneamente la secrezione dell'ormone paratiroideo (28). A causa dell'utilizzo di sali di calcio somministrati come chelanti dei fosfati e grazie alla perfezionata conoscenza della fisiopatologia dell'osteodistrofia renale, la maggior parte dei centri dialisi oggi utilizza, nel dialisato, una concentrazione di Ca^{2+} di 1.25-1.75 mEq/L.

L'utilizzo di bagni ad alto contenuto di calcio (>1.75 mMol/L) si associa a una migliore stabilità emodinamica nei trattamenti di bicarbonato-dialisi (29), ma anche di emofiltrazione in prediluizione (30); di contro, aumenta il rischio di ipercalemia, ipertensione arteriosa, calcificazione dei tessuti molli e vascolari e *adynamic bone disease*.

L'utilizzo di bagni a basso contenuto di calcio (<1.25 mMol/L) riduce il rischio di ipercalemia e si associa a benefici contro *adynamic bone disease*, ma si correla a un aumentato rischio di ipotensioni e a predisposizione ad aritmie cardiache.

In particolare, l'uso di bagni a bassa concentrazio-

ne di calcio si associa all'aumento dell'intervallo QT e della dispersione del QT stesso (13).

Inoltre, il gruppo di Genovesi ha dimostrato come l'utilizzo di bagni di dialisi K:2; Calcio 1.25 si associ a un aumento dell'intervallo QT e alla dispersione dello stesso intervallo sia prima che durante il trattamento (Tab. II), predisponendo a tachicardia ventricolare e a torsione di punta, predisponendo i pazienti a elevato rischio aritmogeno e cioè pazienti anziani e con diabete mellito, ipertrofia ventricolare sinistra, cardiomiopia dilatativa, fibrillazione atriale parossistica o preesistente, grave anemia, malnutrizione-infiammazione-aterosclerosi, dislipidemia, iperpotassiemia predialitica, a insorgenza di aritmie talora letali e a rischio, quindi, a morte improvvisa cardiaca (31).

CONCLUSIONI

In determinate circostanze, la terapia dialitica può essere l'unico strumento salvavita di pazienti con disordini acuti degli elettroliti.

La conoscenza della fisiopatologia di queste alterazioni e dei relativi protocolli di correzione è alla base delle scelte di intervento terapeutico che si possono adottare in questi casi.

Dovendo esemplificare, riportiamo i seguenti punti chiave:

nella scelta della concentrazione del sodio nel dialisato va tenuto conto, quindi, del gradiente sodico, considerando che l'allineamento di tale elettrolita al punto di equilibrio del sodio stesso permette una riduzione nella terapia antipertensiva, associandosi a un minore incremento ponderale interdialitico con una riduzione del numero di episodi intradialitici.

La riduzione del sodio nella prescrizione dialitica in combinazione con la valutazione del paziente nel periodo interdialitico e intradialitico consente, dunque, una riduzione della sintomatologia correlata al

TABELLA II - INTERVALLO QT CORRETTO PER LA FREQUENZA CARDIACA QT (QTc, ms), VARIAZIONI SECONDO IL BAGNO DI DIALISI (mmol/L)

	Pre-HD	I h	II h	III h	IV h	Post-HD
K ⁺ 2,Ca ²⁺ 1.25	434±14	442±18*	448±20*	458±19	460±26*	452±19*
K ⁺ 2,Ca ²⁺ 1.5	427±22	430±24	432±25	439±25**	440±28*	435±25
K ⁺ 2,Ca ²⁺ 1.75	428±25	424±24	424±23	428±22**	428±24**	432±26
K ⁺ 3,Ca ²⁺ 1.25	427±19	425±20	432±24	444±28*	447±24*	449±26*
K ⁺ 3,Ca ²⁺ 1.5	423±24	424±22	426±22	430±20**	432±24	438±28
K ⁺ 3,Ca ²⁺ 1.75	430±27	425±28	423±29	424±26**	424±28**	425±32**

* P<0.05 vs Pre-HD (analisi univariata)

** P<0.05 vs K⁺2,Ca²⁺1.25 (analisi multivariata)

sovraccarico idrosalino, riducendo, così, la mortalità. Nei pazienti con gradiente di sodio largamente negativo, va tenuto conto di possibili concomitanti patologie che possono ridurre i valori di natriemia, come l'insufficienza cardiaca.

La rimozione di potassio risulta maggiore con l'utilizzo di bagni di dialisi a ridotto contenuto di potassio, ma l'uso dei suddetti bagni è associato alla maggiore insorgenza di aritmie cardiache gravi e all'allungamento dell'intervallo QT e della sua dispersione. L'uso di metodiche con potassio profilato ha evidenziato come la rimozione di tale elettrolita risulti più graduale riducendo le alterazioni elettrocardiografiche, rendendo più omogenea la ripolarizzazione ventricolare e riducendo, infine, il rischio aritmico.

La scelta della concentrazione di calcio deve tenere conto delle comorbidità esistenti nei pazienti con insufficienza renale cronica. Oltre all'impatto che tale elettrolita mostra nei confronti della *mineral bone disease* (MBD) va tenuto conto anche dell'aumentato rischio, nell'uso di dialisato a basso contenuto di calcio, di ipotensioni e di aritmie cardiache correlate all'aumento dell'intervallo QT e della dispersione del QT stesso, predisponendo a tachicardia ventricolare e a torsione di punta. Pertanto, la scelta del dialisato deve essere personalizzata, particolarmente nei pazienti a elevato rischio aritmogeno e a maggior rischio, quindi, di morte improvvisa cardiaca.

Negli ultimi venti anni, il trattamento sostitutivo dell'insufficienza renale ha avuto un notevole processo evolutivo che ha portato significativi progressi sia nell'efficacia clinica che nella gestione tecnica/operativa della terapia. Oggi disponiamo di apparecchiature evolute e di membrane avanzate che consentono un monitoraggio sempre più completo del processo depurativo intradialitico. La soluzione di dialisi può essere personalizzata alle necessità individuali del paziente sia attraverso la scelta del concentrato più idoneo sia attraverso l'uso di sistemi di profilazione della concentrazione dei singoli elettroliti durante la seduta emodialitica stessa.

In riferimento al trattamento dialitico nel paziente cronico, il miglioramento della qualità della vita dei pazienti in emodialisi è associato (anche) alla riduzione degli squilibri idroelettrolitici che avvengono nel corso della seduta ed è auspicabile l'utilizzo di *monitor* in grado di gestire indipendentemente i profili di tutti gli elettroliti.

RIASSUNTO

I disturbi elettrolitici rappresentano alterazioni che occasionalmente si manifestano in maniera acuta e che possono mettere il paziente in pericolo di vita. A volte, possono essere corretti con la terapia medica, mentre altre necessitano di un intervento con trattamento emodialitico urgente, rappresentando vere e proprie emergenze nefrologiche. Quando si interviene con il trattamento dialitico, lo strumento di terapia diviene il bagno di dialisi, che è una soluzione in cui sono disciolti elettroliti in diverse concentrazioni, la cui funzione è quella di rimuovere le tossine uremiche e di ristabilire le concentrazioni di elettroliti nei pazienti ESRD. La scelta del dialisato è importante non solo per fini depurativi, ma anche per il controllo delle funzioni vitali, sia nel periodo interdialitico che durante la seduta stessa.

Il sodio è strettamente correlato all'incremento ponderale interdialitico e variazioni nella scelta di concentrazione di tale elettrolita possono predisporre a sintomatologia correlata al sovraccarico idrico o, viceversa, a episodi ipotensivi. La scelta del sistema tampone prende in considerazione gli effetti sistemici che bicarbonato o acetato possono avere. Il potassio è un elettrolita fondamentale nel processo di contrattilità cardiaca e repentine variazioni intradialitiche possono predisporre in alcuni pazienti all'insorgenza di gravi aritmie cardiache. Il ruolo del magnesio è tuttora controverso. Il calcio presente nei bagni di dialisi a varie concentrazioni è correlato alla stabilità emodinamica e influenza in maniera importante il metabolismo dell'osso, oltre ad avere un ruolo nell'insorgenza delle aritmie cardiache.

La scelta del bagno di dialisi, tenendo conto dei fattori di rischio, è, quindi, fondamentale per ridurre le complicanze intradialitiche e interdialitiche personalizzando, dunque, la seduta dialitica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non avere ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Henrich WL, Woodard TD, McPhaul JJ. The chronic efficacy and safety of high sodium dialysate : Double-blind, crossover study. *Am J Kidney Dis* 1982; 2 (3): 349-53.
2. Daugirdas JT, Al-Kudsi RR, Ing TS, Norusis MJ. A double-blind evaluation of sodium gradient hemodialysis. *Am J Nephrol* 1985; 5 (3): 163-8.
3. Biff F, Palmer. Composizione del dialisato nell'emodialisi e nella dialisi peritoneale. In: William L. Henrich, ed. *Principles and practice of dialysis* 1996; 8-17.
4. Penne EL, Sergejeva O. Sodium gradient: a tool to individualize dialysate sodium prescription in chronic hemodialysis patients? *Blood Purif* 2011; 31 (1-3): 86-91.
5. Murisasco A, France G, Leblond G, et al. Sequential sodium therapy allouds correction of sodium-volume balance and reduces morbidity. *Clin Nephrol* 1985; 24 (4): 201-8.
6. Santos SF, Peixoto AJ. Revisiting the dialysate sodium prescription as a tool for better blood pressure and interdialytic weight gain management in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (2): 522-30.
7. Penne EL, Usvyat L, Raimann JG, et al. Intradialytic sodium gradient is a potential modifiable risk factor for intradialytic morbid events in chronic hemodialysis (abstract). June 2010: XLVII ERA-EDTA Congr, Munich.
8. Sherman RA, Hwang ER, Bernholz AS, Eisinger RP. Variability in potassium removal by hemodialysis. *Am J Nephrol* 1986; 6 (4): 284-8.
9. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, et al. US Renal Data System 2010 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2011; 57 (1 Suppl. 1): A8, e1-526.
10. Santoro A, Basile C. Cardiac arrhythmias in patients with renal insufficiency treated with periodic hemodialysis. *G Ital Nefrol* 2006; 23 (6): 552-9.
11. Zehnder C, Gutzwiller JP, Huber A, Schindler C, Schneditz D. Low-potassium and glucose-free dialysis maintains urea but enhances potassium removal. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (1): 78-84.
12. Hou S, McElroy PA, Nootens J, Beach M. Safety and efficacy of low-potassium dialysate. *Am J Kidney Dis* 1989; 13 (2): 137-43.
13. Severi S, Grandi E, Pes C, Badiali F, Grandi F, Santoro A. Calcium and potassium changes during haemodialysis alter ventricular repolarization duration: in vivo and in silico analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (4): 1378-86.
14. Santoro A, Mancini E, Fontanazzi F, Paolini F. Potassium profiling in acetate-free biofiltration. *Contrib Nephrol* 2002; (137): 260-7.
15. Buemi M, Aloisi E, Coppolino G, et al. The effect of two different protocols of potassium haemodiafiltration on QT dispersion. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (6): 1148-54.
16. Ebel H, Saure B, Laage C, et al. Influence of computer-modulated profile haemodialysis on cardiac arrhythmias. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5 (Suppl. 1): 165-6.
17. Santoro A, Mancini E, London G, et al. Patients with complex arrhythmias during and after haemodialysis suffer from different regimens of potassium removal. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (4): 1415-21.
18. Vinay P, Prud'Homme M, Vinet B, et al. Acetate metabolism and bicarbonate generation during hemodialysis: 10 years of observation. *Kidney Int* 1987; 31 (5): 1194-204.
19. Henrich WL. Hemodynamic instability during hemodialysis. *Kidney Int* 1986; 30 (4): 605-12.
20. Velez RL, Woodard TD, Henrich WL. Acetate and bicarbonate hemodialysis in patients with and without autonomic dysfunction. *Kidney Int* 1984; 26 (1): 59-65.
21. Brautbar N, Gruber HE. Magnesium and bone disease. *Nephron* 1986; 44 (1): 1-7.
22. Brunner FP, Thiel G. Re: the use of magnesium-containing phosphate binders in patients with end-stage renal disease on maintenance haemodialysis. *Nephron* 1982; 32 (3): 266.
23. Kanbay M, Goldsmith D, Uyar ME, Turgut F, Covic A. Magnesium in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Blood Purif* 2010; 29 (3): 280-92.
24. Efstratiadis G, Tziomalos K, Mikhailidis DP, Athyros VG, Hatzitolios A. Atherogenesis in renal patients: a model of vascular disease? *Curr Vasc Pharmacol* 2008; 6 (2): 93-107.
25. Gonella M, Ballanti P, Della Rocca C, et al. Improved bone morphology by normalizing serum magnesium in chronically hemodialyzed patients. *Miner Electrolyte Metab* 1988; 14 (4): 240-5.
26. Wing AJ. Optimum calcium concentration of dialysis fluid for maintenance haemodialysis. *Br Med J* 1968; 4 (5624): 145-9.
27. Raman A, Chong YK, Sreenevasan GA. Effects of varying dialysate calcium concentrations on the plasma calcium fractions in patients on dialysis. *Nephron* 1976; 16 (3): 181-7.
28. Bouillon R, Verberckmoes R, Moor PD. Influence of dialysate calcium concentration and vitamin D on serum parathyroid hormone during repetitive dialysis. *Kidney Int* 1975; 7 (6): 422-32.
29. Fellner SK, Lang RM, Neumann A, Spencer KT, Bushinsky DA, Borow KM. Physiological mechanisms for calcium-induced changes in systemic arterial pressure in stable dialysis patients. *Hypertension* 1989; 13 (3): 213-8.
30. Karamperis N, Sloth E, Jensen JD. The hemodynamic effect of calcium ion concentration in the infusate during predilution hemofiltration in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (3): 470-80.
31. Genovesi S, Dossi C, Viganò MR, et al. Electrolyte concentration during haemodialysis and QT interval prolongation in uraemic patients. *Europace* 2008; 10 (6): 771-7.