

LA DIALISI DEL PROSSIMO FUTURO PREVEDE ANCORA LA PRESENZA DI ACETATO NEL BAGNO DI DIALISI?

Piergiorgio Bolasco¹, Vincenzo Panichi², Sabrina Paletti², Elena Mancini³

¹S.C. Territoriale di Nefrologia e Dialisi, ASL di Cagliari, Cagliari

²U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Sezione Dialisi ASL 12 di Viareggio, Ospedale Versilia, Lido di Camaiore (LU)

³U.O.C. Nefrologia Dialisi Ipertensione, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Riassunto

Gli effetti biologici in vivo e in vitro del dialisato in emodialisi sono ormai ampiamente noti. La dialisi in cui viene utilizzato l'acetato come tampone principale è ormai quasi del tutto abbandonata in Italia dall'introduzione nel trattamento dialitico del bagno di dialisi, avvenuto a cavallo tra gli anni '70 e '80. Oggi, la quasi totalità dei dialisati contiene, con la possibilità di variare le sue concentrazioni, come tampone principale, il bicarbonato (da 30 a 34 mmol/L) ma, spesso, ci si dimentica che, per evitare la precipitazione dei sali di calcio nel dialisato e per stabilizzare la soluzione dialitica, sono presenti abitualmente dai 3 ai 5 mmol/L di acetato. Tale controversia è molto attuale, soprattutto a fronte delle crescenti e sempre più diffuse introduzioni delle metodiche cosiddette "acetate-free", allo scopo di migliorare la stabilità e l'efficienza emodinamica, di alleggerire la microinfiammazione e di evitare ulteriori danni vascolari. Da molti nefrologi, negli ultimi anni, è stato sottovalutato il concetto che, nonostante queste basse concentrazioni di acetato nel bagno di dialisi, si possa avere un significativo transfer di massa dal dialisato al sangue, specialmente nei pazienti cosiddetti "lenti metabolizzatori" dell'acetato, come gli anziani, specialmente con basse masse muscolari, nelle quali avviene principalmente la metabolizzazione di questo tampone, i pazienti malnutriti e gli epatopatici. Ciò è particolarmente spiccato oggi con l'introduzione di grandi volume di infusato nelle metodiche miste convettivo-diffusive nelle quali, oltre alla quota diffusiva, si aggiunge una rapida immissione di acetato direttamente nel torrente circolatorio. Soprattutto questi pazienti subiscono l'effetto inevitabile di accumulo/intossicazione da acetato che può estrinsecarsi in varie forme: produzione di ossido nitrico con danno endoteliale, vasodilatazione, azione miocardio-depressiva e lesiva con rialzo della troponina cardiaca, instabilità pressoria, dislipidemia e innesco-accen-tuazione della micro-infiammazione intra-dialitica.

Per tutti questi motivi, il compito di difendere l'acetato in dialisi è arduo, considerando che, comunque, è sempre ingeneroso generalizzare, poiché oggi, al mondo, centinaia di migliaia di pazienti in dialisi effettuano la dialisi bicarbonato con la presenza di acetato senza evidenti conseguenze cliniche sintomatiche, anche con il possibile prolungamento nella correzione dell'acidosi nel periodo post-dialitico, proprio per la trasformazione dell'acetato in bicarbonato; tuttavia, ormai proliferano gli studi che esaltano gli effetti positivi intra-extra-dialitici delle metodiche acetate-free.

La somma di questa interessante controversia penderà inevitabilmente a sfavore dell'acetato che non dimostra di avere un futuro in dialisi sia per la facilità di produzione da parte dell'industria di tali soluzioni acetate-free sia per l'abbattimento del loro costo.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Piergiorgio Bolasco
S.C. Territoriale di Nefrologia e Dialisi
ASL di Cagliari
Via Turati 4/C1
09045 Quartu Sant'Elena (CA)
e-mail: pg.bolasco@fin.it

Will there be acetate in the dialysate of the future?

The biological effects in vitro and in vivo of acetate as the main dialysate buffer have been well documented since the introduction of bicarbonate dialysis in the late 1970s. Bicarbonate dialysis solutions have become the standard but still contain 3-5 mmol/L of acetate for chemical stability. This is an important controversy given the recent introduction in numerous hemodialysis techniques of totally acetate-free solutions in an attempt to improve the hemodynamic efficiency and prevent inflammatory and cardiovascular damage. The issue is particularly relevant with the use of on-line techniques, in which, by summing the quota diffused from the dialysate and the quota infused directly into the blood, elevated quantities of acetate can be transferred to the patient's blood. In spite of the relatively small concentration of acetate in the bicarbonate dialysate, the acetate mass transfer is underestimated, leading to various and serious side effects especially in malnourished patients and/or patients with a low muscle mass or with hepatocellular dysfunction. These patients do not have the capacity to effectively and rapidly metabolize the acetate, leading inevitably to acetate intoxication and accumulation. As the acetate cannot be transformed, it will follow alternative metabolic pathways, with worsening of the acidosis, and will induce the production of nitric oxide with negative hemodynamic effects such as vasodilation. The hemodynamic consequences are myocardial disease with contractile dysfunction and hemodynamic instability. Other problems triggered by acetate include cytokine production with higher microinflammation, dyslipidemia, arterial hypotension, and myocardial dysfunction with a rise in troponin.

The use of acetate is hard to defend. Bicarbonate dialysate with a low acetate concentration can be used in patients with a good acetate tolerance. In such patients acidosis adjustment can be continued in the post-dialysis period. Some broad scientific documentation on the benefits of convective-diffusive treatments, almost all of which performed with non-acetate-free techniques, seems to contradict the negative effects of acetate but several studies have shown better hemodynamic stability during dialysis sessions with totally acetate-free dialysate.

In conclusion, the future of hemodialysis is likely to be without acetate because acetate-free solutions are easy to produce and their cost will diminish.

Conflict of interest: None

Parole chiave:

Acetato,
Effetti sfavorevoli dell'acetato,
Emodialisi,
Emodialisi senza acetato

Key words:

Acetate,
Acetate adverse effects,
Hemodialysis,
Acetate-free hemodialysis

L'acetato di sodio è stato introdotto a metà degli anni '60 come tampone finalizzato alla correzione dello stato di acidosi metabolica secondaria alla CKD. Nelle soluzioni attuali, le concentrazioni di acetato, grazie all'introduzione del tampone bicarbonato, si sono ridotte a piccole quantità (3-5 mmol/L). Questa quantità apparentemente bassa è stata spesso sottovalutata dalla clas-

se nefrologica, poiché i trasferimenti di massa di questa sostanza, pur in basse concentrazioni, possono causare effetti collaterali sintomatici, nel passato attribuiti specialmente ad altre cause paziente-dipendenti o tecnica-dipendenti.

Da qui, l'esigenza di stressare questo problema, per portare all'attenzione dei Nefrologi una controversia che ci pone di fronte a quelli che possono essere i possibili van-

taggi o svantaggi dell'utilizzo di concentrati contenenti acetato sia in emodialisi *low* o *high flux* che nelle metodiche *on-line* di HDF o HF, in cui al paziente vengono infuse, talora, e direttamente nel circolo ematico, notevoli quantità di infusato.

Al momento attuale si deve anche sottolineare che ormai tutte le Aziende fornitrici di dialisi sono in grado di produrre concentrati per dialisi totalmente privi di tale tampone.

PRO

Vincenzo Panichi, Sabrina Paletti

Negli ultimi anni, il progressivo incremento dell'età media dei pazienti in dialisi cronica e le loro numerose comorbidità, in particolare cardiovascolari e diabetiche, hanno significativamente aumentato la criticità dello stato clinico dei pazienti sottoposti alla dialisi extracorporea. Questa tipologia di pazienti ha riproposto molti degli eventi di instabilità emodinamica con l'aumento dell'incidenza di aritmie intra-dialitiche. Tra i responsabili di questa instabilità cardiovascolare, l'acetato contenuto nel bagno di dialisi è stato storicamente uno degli artefici principali. Il sodio acetato è stato introdotto in sostituzione del sodio bicarbonato nel 1964 da Mion e Scribner (1). La scelta dell'acetato come tampone nel bagno di dialisi era dovuta, in origine, al basso peso molecolare di tale sostanza, stabile in soluzione concentrata e rapidamente metabolizzabile dall'organismo. Inoltre, grazie alla presenza dell'acetato, lo ione calcio Ca^{++} e lo ione magnesio Mg^{++} rimangono disciolti in soluzione. Dopo gli iniziali entusiasmi, l'uso dell'acetato ha mostrato numerosi effetti avversi. Graefe et al. (2) hanno per primi rilevato che, usando membrane a elevata superficie dializzante, si ha una brusca riduzione intra-dialitica del pH e della bicarbonatemia nel paziente, con il successivo aumento circa una-due ore dopo il termine della seduta dialitica.

Dopo circa dieci anni, Veech (3), in una memorabile *review* su *Kidney International*, ha descritto tutti gli effetti dannosi del tampone acetato, mostrando anche l'esistenza di una soglia del metabolismo dell'acetato, oltre la quale la sostanza non segue più la via che porta alla formazione dei bicarbonati, ma innesca processi diversi, come quello del metabolismo lipidico con

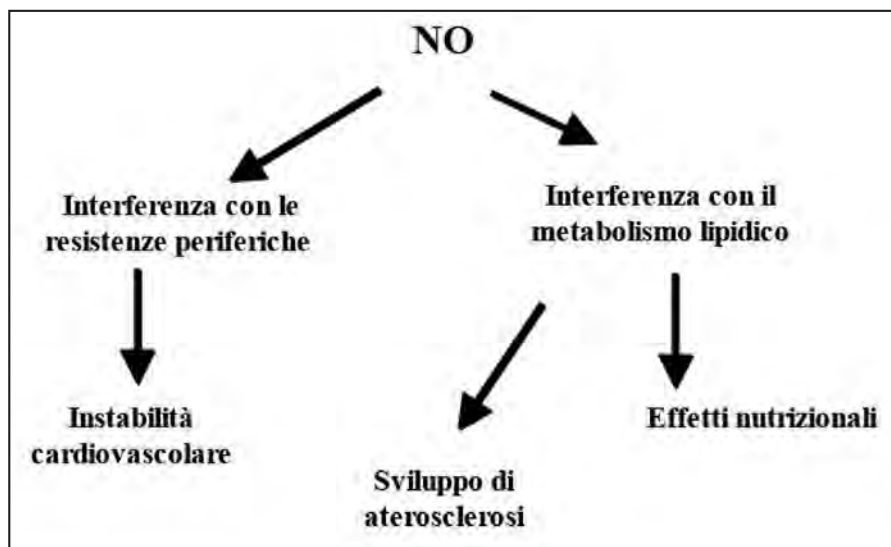


Fig. 1 -

conseguente dislipidemia.

Gli effetti avversi dell'acetato sulla stabilità cardiovascolare sono illustrati nella Figura 1 e passano attraverso la sintesi dell'Ossido Nitrico (NO), che è in grado di alterare le resistenze periferiche e, al tempo stesso, di interferire con il metabolismo lipidico. Il quadro clinico relativo all'intolleranza all'acetato simula, infatti, strettamente gli effetti legati all'ossido nitrico, che prevedono un rilassamento della muscolatura liscia associato alla vasodilatazione. Amore (4), confrontando gli effetti dei bagni di dialisi con acetato 38 mmol/L, 4 mmol/L e privi di acetato su cellule endoteliali murine ha, infatti, dimostrato come l'acetato sia in grado di indurre la sintesi di Adenosin Mono Fosfato ciclico (cAMP) che, insieme alle citochine, costituisce un potente stimolatore alla produzione di NO. L'attività di sintesi di NO da parte delle cellule endoteliali è stata valutata considerando la H3-citrullina prodotta dalla H3-arginina. L'acetato, anche se presente a basse concentrazioni come nel tampone bicarbonato, può incrementare i livelli di mRNA relativo all'iNOS e l'attività enzimatica, mentre solo soluzioni per dialisi completamente

prive di acetato non attivano questo mediatore.

Questi dati sperimentali sono stati, poi, confermati da segnalazioni in vivo di Bufano (5) e dello stesso Amore (6). Riguardo alla produzione di citochine, va ricordato che il gruppo di Shaldon (7), già nel 1987, aveva mostrato come il sodio acetato sia in grado di aumentare la produzione intra ed extra-cellulare di IL-1 da parte di monociti umani in coltura.

Si conferma, quindi, che anche piccolissime quantità di NO sono in grado di indurre una vasodilatazione periferica, mentre quantità maggiori provocano citotossicità, apoptosi e infiammazione (Fig. 2).

L'insieme di queste nozioni teoriche, unite al rilievo dei numerosi effetti clinici collaterali, che si accentuano in metodiche dialitiche ad alta efficienza, ha indotto, a partire dagli anni '80, a seguire altre strade terapeutiche, quali l'utilizzo del bicarbonato come tampone. Va, però, ricordato che, pur utilizzando il tampone bicarbonato, una quota di acido acetico variabile dai 2 ai 7 mmol/L rimane per impedire la precipitazione dei sali di calcio e di magnesio. Questa quantità di acetato, piccola ma non trascurabi-

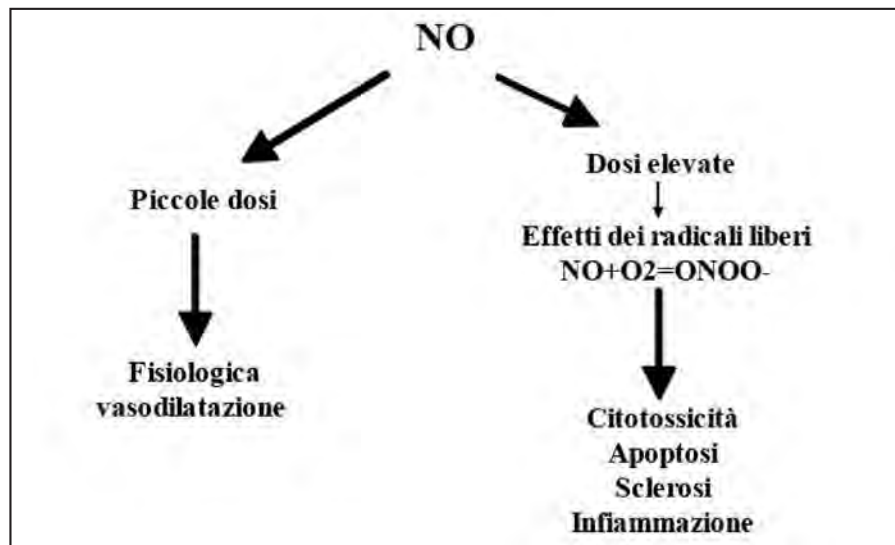


Fig. 2 -

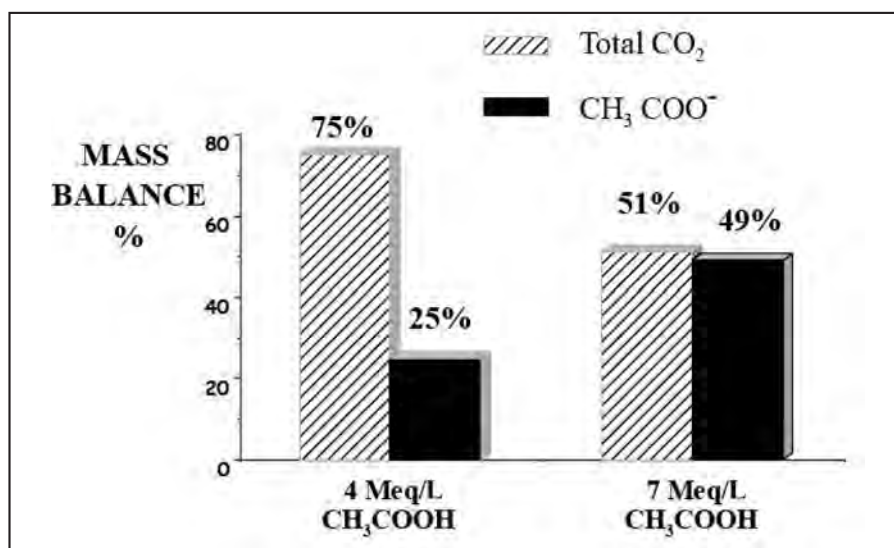


Fig. 3 -

le, interviene nella correzione dello stato acido-base; osservazioni cliniche di Agliata (8) mostrano come la proporzione di acetato trasferita può, comunque, arrivare a superare un terzo della quantità totale dei tamponi trasferiti al paziente. Infatti, nonostante la piccola quantità di acetato presente nel dialisato della bicarbonato dialisi (BHD), i livelli plasmatici di acetato aumentano nel paziente, generando gli effetti collaterali sopradescritti. Tale quota diventa considerevole nell'arco

della durata dell'intero trattamento dialitico e può arrivare a costituire oltre il 25% della quantità totale di basi trasferite in BHD e, nelle tecniche convettive ad alta efficienza, può raggiungere anche il 36% del *buffer transfer* totale (Fig. 3).

Alla luce di queste considerazioni, circa 25 anni fa, negli Stati Uniti, Vanstone e Mitchell (9) hanno proposto una dialisi completamente priva di acetato. Solo due anni più tardi, in Europa, Zucchelli e Santoro (10) hanno sviluppato la *Biofil-*

tration, una modificazione tecnica e concettuale della *acetato dialisi*, nata con lo scopo di diminuire la frequenza e la severità di alcuni effetti collaterali dovuti all'acetato, come l'acidosi metabolica intradialitica e l'instabilità emodinamica. Nel 1984, in Italia e in Francia simultaneamente, è stata introdotta la AFB (*Acetate-Free Biofiltration*) (11). Confrontando questa metodica con la BHD, Higuchi et al. (12) hanno dimostrato livelli plasmatici post-dialitici di acetato significativamente ridotti in AFB rispetto alla BHD. Numerosi altri piccoli studi hanno mostrato benefici clinici della AFB: una migliore correzione del bilancio acido-base, un migliore stato nutrizionale, una migliore stabilità emodinamica e una ridotta resistenza agli ESA.

Movilli et al. (13) hanno dimostrato una correlazione diretta tra livelli di bicarbonatemia e di albumina e una correlazione inversa con il *protein catabolic rate*, mentre Galli (14), in 18 pazienti trattati in AFB per un anno, ha mostrato un significativo incremento dei livelli di albuminemia.

Numerosi piccoli studi hanno, invece, investigato gli effetti della AFB sulla stabilità cardiovascolare. Questi studi, comprendenti oltre 200 pazienti, sono stati analizzati da Santoro (15) in una metanalisi che ha evidenziato una probabilità di ipotensione intra-dialitica del 40% in AFB rispetto alla BHD.

Più recentemente, sono stati riportati, nei pazienti in AFB, un ridotto consumo di ESA e una minore attivazione intra-dialitica dei neutrofili.

Negli ultimi anni, l'interesse dei clinici e dei ricercatori si è volto verso tecniche miste convettivo-diffusive a più alta efficienza. Come già accennato precedentemente, il *mass transfer* di acetato aumenta drammaticamente con l'uso di queste tecniche. Fournier et al. (16) hanno mostrato livelli di acetatemia a fine dialisi notevolmente più alti nei pazienti sottoposti a HDF on-

line rispetto alla BHD.

Alla luce di queste considerazioni, Pizzarelli et al. (17) hanno studiato 11 pazienti trattati con HDF *on-line* in un sistema a doppia camera (PHF), con un volume di infusione di 160 mL/min, paragonando due bagni: uno con 3 mmol/L di acetato e l'altro privo di acetato. I livelli plasmatici di acetato non si modificavano quando veniva utilizzato il bagno privo di acetato, mentre aumentavano di circa 5-6 volte nel corso del trattamento con 3 mmol/L di acetato. Veniva anche calcolato il *mass transfer* dell'acetato, che risultava positivo per 72 mmol, circa il 36% dell'intero *buffer gain*.

Gli Autori descrivevano anche un *trend* all'incremento dei valori di IL-6 misurati due ore dopo il termine della seduta; l'ampia variabilità dei livelli di citochine nella popolazione dialitica e il piccolo numero dei pazienti studiati hanno, forse, impedito il rilievo di una significatività statistica del fenomeno.

Sempre utilizzando la stessa tecnica a doppia camera *acetate-free* (PHF) il gruppo inglese di Selby (18), in uno studio randomizzato su 12 pazienti, è stato in grado di dimostrare un migliore mantenimento dell'emodinamica e della contrattilità cardiaca con la tecnica senza acetato.

Più recentemente, Bolasco (19) e il gruppo di studio sardo hanno studiato 25 pazienti trattati con HFR in *cross-over*, paragonando un bagno con acetato a 3 mmol/L con un bagno di dialisi *acetate-free*. Gli Autori hanno osservato un significativo incremento dei valori di troponina T durante il periodo di dialisi con acetato e un calo in *acetate-free*, suggerendo che l'acetato possa essere responsabile di un danno microvascolare cardiaco.

In conclusione, nonostante la piccola quantità di acetato presente nel dialisato della *bicarbonato dialisi*, i livelli plasmatici di acetato aumentano nel paziente, generando numerosi effetti collaterali impu-

tabili all'aumentata produzione di ossido nitrico indotta dall'acetato. La quota di tampone trasferita è considerevole nell'arco della durata dell'intero trattamento dialitico e può arrivare a costituire oltre il 25% della quantità totale di basi trasferite in BHD mentre, nelle tecniche convettive ad alta efficienza, può raggiungere anche il 36% del *buffer transfer* totale.

Risultati positivi sono stati riportati in alcuni studi che hanno utilizzato tamponi senza acetato in emodiafiltrazione, in particolare utilizzando un filtro a doppia camera; i potenziali effetti positivi di un tampone privo di acetato in emodiafiltrazione *on-line* dovranno essere verificati in futuri studi.

CONTRO

Elena Mancini

Scrivere, oggi, a favore dell'uso dell'acetato in dialisi si presenta come un'impresa ardua, come sostenere il pallottoliere contro il *personal computer*. Questo è ancora più difficile per Gruppi, come il nostro, che hanno per primi introdotto e valutato nella pratica clinica le tecniche *acetate-free* (15, 20-24) in tempi non sospetti. Al giorno d'oggi, criticare e rigettare l'acetato è molto facile, vista l'enorme letteratura che ne ha svelato gli effetti negativi. L'acetato è, ormai, sotto accusa non solo in dialisi ma anche in altri campi della Medicina. Per esempio, in cardiocirurgia, l'acetato è un componente integrante delle soluzioni di *priming* del circuito del *by-pass* cardiopolmonare e della soluzione impiegata per la cardioplegia. Studi recenti dimostrano che, durante la fase del *by-pass*, si raggiungono livelli sopra-fisiologici di acetatemia, che possono ripercuotersi negativamente sull'emodinamica del paziente e l'ipotesi che sta prendendo piede è quella di eliminare completamente l'acetato da

tutte le soluzioni necessarie durante la circolazione extracorporea per la chirurgia a cuore aperto (25). Ancora, l'uso di soluzioni contenenti acetato è stato da tempo riconosciuto come negativo nel paziente con insufficienza renale acuta trattato con dialisi continua, sia ai fini emodinamici che per la correzione dell'acidosi (26).

Tuttavia, la questione dibattuta in questa controversia non riguarda i possibili effetti "acuti" (quale potrebbe essere il problema in Cardiocirurgia) né le conseguenze del suo uso nel paziente critico con insufficienza renale acuta, quanto l'impiego dell'acetato nelle soluzioni per dialisi cronica.

L'introduzione dell'acetato nella tecnologia dialitica (fine anni '70) era finalizzata, da un lato, a fornire un tampone in grado di ripristinare l'equilibrio acido base (anche se tardivamente, per conversione a bicarbonato) e, dall'altro, a garantire anche una minore esposizione al rischio di contaminazione del bagno di dialisi tipica del bicarbonato liquido. La tecnica *acetato dialisi* è stata utilizzata fino a circa la metà degli anni '90. Allora, le macchine da dialisi avevano una tecnologia semplice con un unico circuito del bagno di dialisi e il concentrato acetato era facilmente conservabile, con uno scarso deterioramento nel tempo, e non favoriva la crescita batterica. Dal 1990 in poi, arrivarono le macchine con doppio circuito di preparazione del bagno e la *bicarbonato dialisi* soppiantò definitivamente la *acetato dialisi*. Risultò, infatti, indubbio il vantaggio dal punto di vista clinico sul versante della stabilità emodinamica e della precoce correzione dell'equilibrio acido-base, in quanto il tampone bicarbonato veniva reso immediatamente disponibile per il paziente durante il trattamento dialitico.

Non c'è, quindi, alcun dubbio che la vecchia *acetato dialisi* sia assolutamente da lasciare fra i ricordi

e nella storia della dialisi, alla luce delle diverse problematiche collegate alla presenza dell'acetato come unico tampone. Gli effetti pro-infiammatori, di ipossiemia, di vasodilatazione e di miocardio-depressione sono già stati largamente descritti (7, 26-29) e sono stati alcuni degli elementi forti per il passaggio alla *bicarbonato dialisi*, con la quasi completa eliminazione dell'acetato.

Il problema però, oggi, è di tipo diverso. La correzione dell'acidosi è, ora, affidata al tampone bicarbonato, ma, dal punto di vista tecnico, l'acido acetico resta nelle soluzioni dializzanti in minima quantità, alcune millimoli, a scopo stabilizzante del pH, per evitare il formarsi di precipitati di carbonati di calcio e magnesio e per mantenere questi ioni disponibili in forma ionizzata. Pertanto, l'acido acetico è tuttora presente nei bagni bicarbonato con concentrazioni variabili, tipicamente tra 3 e 7 mEq/L. Già dalla fine degli anni '90 si è, però, sviluppata la possibilità di eliminare completamente l'acido acetico dal bagno, che, seppure in concentrazioni minori rispetto alla *acetato dialisi*, è stato dimostrato avere, comunque, un effetto negativo sulla stabilità emodinamica (30), ma anche sullo stato infiammatorio e nutrizionale. Se diversi Autori avevano già pubblicato lavori in cui venivano messi in luce gli effetti miocardiodepressori dell'acetato (29), il Gruppo di Rossanna Coppo e di Alessandro Amore si è spinto più a fondo nell'analisi, evidenziando come l'acido acetico induca, attraverso cAMP e citochine come il TNF, la produzione di ossido nitrico ad azione vasodilatante (4) e, quindi, indirettamente, microinfiammazione e aterosclerosi. Questi dati sono stati confermati anche dal gruppo di Cavalcanti e Santoro (31). Su questo punto, tuttavia, nonostante le pubblicazioni di diversi Autori, il tema non ha cessato di essere dibattuto.

La domanda, dunque, ora è: dobbiamo abbandonare completamen-

te, in tutti i pazienti in trattamento emodialitico cronico, anche queste poche mmol di acetato per passare a bagni di dialisi totalmente *acetate-free*? Per rispondere a questo quesito, dobbiamo porci inevitabilmente altre domande: abbiamo evidenze che 3-4 mmol di acetato abbiano effettivamente un *peso clinico* con conseguenze rilevabili quotidianamente nella pratica clinica nella totalità dei pazienti? Sono conseguenze così rilevanti da giustificare la richiesta di un cambiamento produttivo alle industrie, con ipotetiche inevitabili ripercussioni in termini di costi?

Il problema diventa anche più complesso quando si considerano i trattamenti di emodiafiltrazione online, dove il problema si estende, oltre che al bagno di dialisi, anche ai liquidi infusionali, che possono raggiungere volumi molto elevati, e, quindi, pur in presenza di piccole concentrazioni, possono essere trasferite al paziente grandi quantità di acetato.

Che vi sia un trasferimento di acetato dal bagno di dialisi al paziente e, in caso di tecniche miste, anche dall'infusione direttamente nel sangue del paziente è inevitabile. In assenza di epatopatia (con compromissione della funzionalità epatocellulare) e di effetti da alcol, l'acetatemia è poco più di zero mmol/L (≈ 0.1). Pertanto, anche piccole concentrazioni quali quelle attuali sono sufficienti a creare un gradiente diffusivo che porta a un trasferimento di acetato al sangue del paziente. Il livello dell'acetatemia e la durata del suo incremento dipenderanno, però, dal bilancio fra il trasferimento (che, nei trattamenti di tipo diffusivo puro dipende dalla concentrazione di acetato nel dialisato, dalla superficie del dializzatore, dai flussi ematico e del dialisato stesso), da un lato, e dal metabolismo epatico ed extraepatico dall'altro. Nella vecchia *acetato dialisi*, con una concentrazione di 40 mmol/L nel dialisato, si raggiun-

gevano livelli plasmatici dell'ordine di 5 mmol/L con un fegato con grandi capacità di metabolizzazione. Si raggiungevano le 10 mmol/L, se la capacità di metabolizzazione epatica veniva superata (32, 33).

Lo ione acetato ($\text{CH}_3\text{-COOH}$) è un punto di convergenza delle vie cataboliche delle tre classi dei principi nutritivi (zuccheri, aminoacidi, grassi). L'acetato viene, poi, adizionato a un coenzima, il CoA, che, oltre ad annullare l'acidità dello ione acetato, funge da trasportatore dell'acetato all'interno dei mitocondri, dove avvengono le fasi intermedie e finali del metabolismo energetico (ciclo di Krebs, trasformazione del carbonio dell'acetato in CO_2 , formazione di H_2O , produzione di ATP).

Ci sono variazioni individuali nella velocità di metabolizzazione dell'acetato. In caso di epatopatia con danno epatocellulare, soprattutto se da causa alcolica, si riduce la velocità del ciclo di Krebs e, perciò, di "smaltimento" dell'acetato. I valori riportati in letteratura, in condizioni di normofunzione epatica, sono dell'ordine di 5 mmol/Kg/h e inferiori nell'uremico, circa 3 mmol/Kg/h (34). Altri Autori, però, riportano velocità di metabolizzazione molto più elevate (35). Se si crea uno squilibrio fra le due velocità, l'acetato verrà metabolizzato da altre vie metaboliche, con la formazione di acidi grassi e acidi organici. In particolare, se la concentrazione sierica supera i 7 mmol/L si producono significative quantità di isocitrato, malato e altri acidi organici (34) con un aggravamento dell'acidosi metabolica. La durata del trattamento dialitico, la concentrazione dell'acetato e l'efficienza della seduta sono i parametri critici per vedere gli effetti negativi dell'acetato. Dialisi brevi ad alta efficienza, anche con minime quantità di acetato, accrescono il rischio di ritardo della metabolizzazione e, quindi, di accumulo di acetato.

Il problema "acetato" è, però,

ai nostri giorni, dimensionato alle 3 mmol/L contro le 40 mmol/L di concentrazione presente nei bagni di dialisi della *acetato dialisi* di 30 anni fa. In una *bicarbonato dialisi* convenzionale con flusso dialisato di 500 mL/minuto, la quota di acetato che si trasferisce è inferiore a 100 mmol/h. Con una funzione epatica normale, la velocità di metabolizzazione può essere dell'ordine di 180-200 mmol/h, dunque sufficiente a evitare il vero *overload* di acetato e la sua conversione in acidi grassi e acidi organici.

Diverso è, sicuramente, il discorso nei trattamenti convettivi, soprattutto se ad alto volume convettivo. Pizzarelli, in un lavoro pubblicato su NDT, considera una HDF con 167 mL/minuto di infusione in pre-diluizione, con oppure senza acetato (17). Lo studio dimostra chiaramente che, mentre in assenza di acetato il livello dell'acetatemia rimane sostanzialmente invariato durante il trattamento (prossimo a zero mmol/L), nella HDF con acetato si realizza un profilo progressivamente crescente di acetato, che si abbassa poi rapidamente dopo il termine del trattamento per arrivare intorno allo zero dopo due ore. Il massimo livello di acetatemia raggiunto è, comunque, di 0.3 mmol/L, ben al di sotto dei livelli ai quali si ha la conversione del metabolismo dell'acetato. Inoltre, il fatto che vi sia un ritorno relativamente rapido ai livelli basali dopo la cessazione dello stimolo indica che il metabolismo epatico riesce a "fronteggiare" abbastanza rapidamente questo picco di acetatemia evitando il realizzarsi di un accumulo. Il lavoro, tra l'altro, considera una condizione operativa (infusione totale sui 40 L) che, oggi, è raggiungibile solo in corso di *Mid-Dilution* o in HDF in pre-diluizione, mentre, nella maggioranza dei trattamenti di emodiafiltrazione (in post-diluizione), il volume convettivo è dell'ordine dei 20 L e, quindi, con un trasferimento di acetato sicuramente inferiore.

Lo stesso lavoro, peraltro, evidenzia come la correzione della acidosi fosse peggiore proprio nel trattamento senza acetato, per la differenza di 3 mmol/L in termini di basi totali. I livelli di bicarbonatemia risultavano, infatti, aumentati di 5.9 mmol/L nella tecnica con acetato e solo di 4.1 mmol/L nella tecnica senza acetato, confermando indirettamente che la velocità di metabolizzazione di quei 3 mmol/L di acetato era stata sufficiente per una sua conversione in bicarbonato entro il tempo del trattamento.

Negli ultimi anni, i trattamenti convettivi sono stati oggetto di numerosissime pubblicazioni, tutte uniformi nel sottolineare i numerosi vantaggi di questi rispetto ai trattamenti diffusivi (36-42). Alcuni lavori hanno sottolineato anche vantaggi in termini emodinamici "acuti", cioè relativi al comportamento pressorio nel corso della singola seduta (39, 43). Questi sono studi condotti in HDF *non acetate-free* e, quindi, dimostrativi della maggiore tollerabilità emodinamica della HDF anche in presenza di un certo sovraccarico di acetato. La positività di questi risultati sembrerebbe escludere la possibilità di un effetto negativo mediato dal transfer di acetato o, invece, ipotizzare che i benefici intrinseci alla tecnica di emodiafiltrazione sono tali da superare gli eventuali problemi legati al carico di acetato.

Rimane il fatto che gli effetti indesiderati dell'acetato possono essere amplificati in pazienti con comorbidità associate, come il diabete, gravi cardiopatie ed epatopatie, che li rendono più sensibili a livelli di acetatemia più bassi. Questa è la ragione che fa della dialisi senza tampone acetato la tecnica migliore per alcune classi di pazienti come i diabetici (44).

Occorre, in ogni caso, considerare, anche per i trattamenti senza acetato, la possibilità di comparsa di effetti collaterali che impongono l'adozione di alcuni accorgimenti. Per esempio, la dialisi senza ace-

tato nella sua forma tradizionale, la biofiltrazione senza acetato, ha come inconveniente una maggiore complessità di gestione indotta anche dalla semplice constatazione che la conducibilità in AFB deve essere più alta per essere equivalente, in termini di concentrazione sodica, alla *bicarbonato dialisi*. La mobilità conducimetrica dello ione sodio è diversa in soluzioni con e senza bicarbonato e con alte concentrazioni di cloro. La dimenticanza di un risettaggio in alto della conducibilità in un paziente che viene *shiftato* dalla BD alla AFB porta il paziente a dializzare con valori di sodio del bagno pericolosamente bassi e, quindi, a effetti intra-dialitici tipici dell'iponatremia, come i crampi muscolari e i gravi collassi intra-dialitici. Anche nella sua forma più recente *acetate-free* con sostituzione di altri elettroliti (cloro) al posto dell'acido acetico, si deve tenere in considerazione il salto di conducibilità rispetto alla *bicarbonato dialisi*. Altro accorgimento da adottare in questa tecnica riguarda la correzione del valore di bicarbonato del bagno di dialisi, che deve essere compensato di circa 2 mEq/L, per compensare l'assenza dell'acetato nel conteggio totale delle basi. Ciò è particolarmente importante in HDF *on-line*, dove i bilanci di massa di acetato e bicarbonato variano notevolmente con i volumi di scambio e a seconda della modalità di somministrazione della soluzione di infusione. Pedrini ha dimostrato, alcuni anni fa, come la bicarbonatemia del bagno, rispetto a un'emodialisi *standard*, vada maggiorata di 2 mEq/L in HDF-pre-diluizione e di 1 mEq/L in HDF mista e non vada modificata in post-diluizione (45).

Infine, la presenza di una quota residua di acetato nella soluzione dializzante consente anche di introdurre soluzioni contenenti acido citrico. Rispetto ai bagni di dialisi convenzionali, quelli a base di citrato contengono, infatti, 0.8 mmol/L

di citrato e 0.3 mmol/L di acetato, a parità di concentrazione degli altri costituenti. L'introduzione del citrato permette di ottenere un lieve effetto anticoagulante, consentendo di ridurre l'uso di eparina. Già approvati dalla FDA per tutti i pazienti, i bagni con citrato (e minime quantità di acetato) hanno, oggi, un'indicazione particolare nei pazienti con sindrome HIT (*heparin-induced-thrombocytopenia*) o con un elevato rischio di sanguinamento (46, 47).

Verso la fine degli anni '80, ai tempi della prima introduzione della *bicarbonato dialisi*, Leunissen suggerì che, mentre nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra si doveva dare subito la preferenza alla *bicarbonato dialisi*, nei pazienti con una normale funzione ventricolare, invece, era opportuno studiare un "profilo" dell'acetato in corso di dialisi, in modo da selezionare i pazienti con ridotte capacità metaboliche. In questi pazienti, la preferenza doveva andare alla *bicarbonato dialisi*. Viceversa, i pazienti senza una disfunzione ventricolare e normale profilo di acetato (indirettamente ottenibile anche tramite un profilo della bicarbonatemia, espressione della metabolizzazione e della correzione intra-dialitica dell'acidosi) potevano continuare a essere trattati con *acetato dialisi* (48). Facendo un *refreshing* di questo suggerimento, potremmo pensare che, in assenza di elevati gradi di comorbidità cardiovascolare, i trattamenti *non acetate-free* potrebbero essere ancora normalmente utilizzati, riservando le tecniche *acetate-free* ai pazienti più significativamente affetti da problematiche acute di tolleranza emodinamica al trattamento dialitico (diabete, cardiopatie, epatopatia) e/o, in un'ottica di prevenzione, ai pazienti più giovani o con minori comorbidità, per limitare la progressione del danno flogistico/vascolare. In mezzo a queste due opzioni, si collocano, però, altre opzioni per l'ottimizzazione del-

la tolleranza emodinamica: dalla variazione dello schema dialitico classico, allungando la durata del trattamento o aumentando la frequenza delle sedute, all'utilizzo dei sistemi di monitoraggio non invasivo, già, peraltro, disponibili su molte attrezzature, all'implementazione dei sistemi di controllo automatico di variabili emodinamiche (49-54). L'utilizzo di una tecnica *acetate-free* diventa, in questa ottica, una delle diverse possibilità di intervento in alcuni pazienti. Quindi, l'abolizione dell'acetato, anche se auspicabile, non va vista come un must da recepire in modo generalizzato e indistinto, per tutta la popolazione in dialisi cronica, ma come un'opportunità che accresce la fisiologicità della seduta, in particolare in pazienti con problematiche cliniche rilevanti.

CONCLUSIONI

Piergiorgio Bolasco

Come si è potuto evincere da questa controversia, è difficile sostenere l'ipotesi di mantenere anche piccole quantità di acetato nel bagno di dialisi. Anche un recente studio di Colle et al. (55), effettuato con metodica in PHF *acetate-free*, rileva una sensibile riduzione dei livelli di acetatemia post-dialisi con benefici sulla riduzione degli eventi ipotensivi. Relativamente all'impatto sull'infiammazione, già Savoldi (56), nel 2004, e Noris (30), nel 1998, dimostravano; il primo, pur non riscontrando eclatanti differenze su PCR, IL-6, IL-10 tra PHF *acetate-free* e dialisi bicarbonato *standard*, rilevava, però, dei valori di TNF- α ridotti senza acetato, mentre il secondo segnalava, confrontando emodialisi *standard* in acetato e in bicarbonato *versus* la AFB, che quest'ultima produceva un minore stimolo sulla sintesi endoteliale di NO indotta dall'IL-1 β .

Clinica: numerose sono le segna-

lazioni in letteratura che rilevano nelle metodologie dialitiche con acetato, oltre a una maggior propensione degli eventi ipotensivi multiformi, numerose sintomatologie come nausea, vomito, crampi, tachicardia, diminuzione della pressione diastolica e aumento della FC (19), fibrosi epatica e anomalie del metabolismo glucidico e lipidico con ipertrigliceridemia, ipossia e cefalea. Interessanti le osservazioni di Schrandt-vd Meer et al. sulla riduzione della massa ventricolare segnalata in AFB (57) risponde all'aumento in emodialisi *standard* e quelle del gruppo di Maiorca (58), che evidenzia un migliore *Protein Catabolic Rate* e una migliore tolleranza intra-sessione in AFB, comparata all'emodialisi *standard* e alla HDF nei soggetti con ridotte masse muscolari specialmente over 70 anni; Panzetta et al. segnalano un miglioramento dello stato nutrizionale in AFB rispetto alla dialisi convenzionale (59).

Sono sempre attuali le considerazioni di Vilnay et al. (60) che ogni paziente ha diverse capacità di metabolizzare l'acetato; l'Autore asserisce che solo circa il 10% dei pazienti riesce a farlo in maniera completa e ciò non dipende affatto dalla tipologia o dalla durata della seduta dialitica, ma dal sesso (quello femminile è svantaggiato); Danielsson et al. (61) sottolineano l'importanza dell'entità delle masse muscolari, vista l'importanza di queste nel metabolizzare l'acetato.

Le conclusioni sembrano indirizzate a sfavore dell'acetato che, anche se in tracce, verosimilmente nei prossimi anni dovrebbe scomparire dai nostri centri dialisi; in futuro, sarebbe plausibile che i nefro-dializzatori pretendano dalle Aziende produttrici delle soluzioni prive di questa sostanza con costi che ormai sono quasi irrisori, confrontati con le soluzioni classiche con acetato. Tale processo avverrebbe con una certa progressione, ma sarebbe verosimilmente utile per iniziare l'uso

di dialisati *acetate-free* nei pazienti più a rischio: diabetici, soggetti con patologie cardiovascolari, giovani o anziani denutriti e/o pazienti con masse muscolari ridotte che pre-

sumibilmente presentano una più lenta metabolizzazione dell'acetato che, inevitabilmente, lascia tale sostanza dannosa più a lungo a contatto con il letto endoteliale.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Mion CM, Hegstrom RM, Boen ST, Scribner BH. Substitution of sodium acetate for sodium bicarbonate in the bath fluid for hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1964; 10: 110-5.
- Graefe U, Milutinovich J, Follette WC, Vizzo JE, Babb AL, Scribner BH. Less dialysis-induced morbidity and vascular instability with bicarbonate in dialysate. *Ann Intern Med* 1978; 88 (3): 332-6.
- Veech RL. The untoward effects of the anions of dialysis fluids. *Kidney Int* 1988; 34 (5): 587-97.
- Amore A, Cirina P, Mitola S. Acetate intolerance is mediated by enhanced synthesis of nitric oxide by endothelial cells. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8 (9): 1431-6.
- Bufano G, Grandi F, Ariano R, Atti M. Plasma levels of nitric oxide (NO) and peripheral vascular resistance (PVR) during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; Abstr 33rd Annu Meet ASN, Toronto, p258A.
- Amore A, Cirina P, Bonaudo R, Conti G, Chiesa M, Coppo R. Bicarbonate dialysis, unlike acetate-free biofiltration, triggers mediators of inflammation and apoptosis in endothelial and smooth muscle cells. *J Nephrol* 2006; 19 (1): 57-64.
- Bingel M, Lonnemann G, Koch KM, Dinarello CA, Shaldon S. Enhancement of in-vitro human interleukin-1 production by sodium acetate. *Lancet* 1987; 1 (8523): 14-6.
- Agliata S, Atti M, Fortina F, et al. Acetate in the acetate in bicarbonate dialysis. *Blood Purif* 1992; 10 Special Issue.
- Van Stone JC, Mitchell A. Hemodialysis with base free dialysate. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 1980; 10: 268-71.
- Zucchelli P, Santoro A, Raggiotto G, Degli Esposti E, Sturani A, Capocchi V. Biofiltration in uremia: preliminary observations. *Blood Purif* 1984; 2: 187-95.
- Buon cristiani U, Ragaiolo M, Petrucci V, et al. Biofiltration with buffer-free dialysate. *Int J Artif Organs* 1986; 9 (Suppl. 3): 9-14.
- Higuchi T, Kuno T, Takahashi S, Kamatsuse K. Chronic effects of long-term acetate-free biofiltration in the production of interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist by peripheral blood mononuclear cells. *Am J Nephrol* 1997; 17 (5): 428-34.
- Movilli E, Bossini N, Viola BF, et al. Evidence of an independent role of metabolic acidosis on nutritional status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (3): 674-8.
- Galli G, Bianco F, Panzetta G. Acetate free biofiltration: an effective treatment for high-risk dialysis patients. *Blood Purif in Perspective: New Insight and Future Trend: Cleveland* 1992; n3. 20, Vol 2.
- Santoro A, Guarnieri F, Ferramosca E, Grandi F. Acetate-free biofiltration. *Contrib Nephrol* 2007; 158: 138-52.
- Fournier G, Potier J, Thébaud HE, Majdalani G, Ton-That H, Man NK. Substitution of acetic acid for hydrochloric acid in the bicarbonate buffered dialysate. *Artif Organs* 1998; 22 (7): 608-13.
- Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Ferro G. On-line haemodiafiltration with and without acetate. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (6): 1648-51.
- Selby NM, Fluck RJ, Taal MW, McIntyre CW. Effects of acetate-free double-chamber hemodiafiltration and standard dialysis on systemic hemodynamics and troponin T levels. *ASAIO J* 2006; 52 (1): 62-9.
- Bolasco P, Ghezzi PM, Serra A, et al. Effects of acetate-free haemodiafiltration (HDF) with endogenous reinfusion (HFR) on cardiac troponin levels. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (1): 258-63.
- Santoro A, Ferrari G, Spongano M, Cavalli F, Zucchelli P. Effects of pK variability on bicarbonate balance evaluation in dialysis patients. *Artif Organs* 1987; 11 (6): 491-5.
- Spongano M, Santoro A, Ferrari G, et al. Continuous computerized monitoring of hemodynamic parameters during acetate dialysis, bicarbonate dialysis, and acetate-free biofiltration. *Artif Organs* 1988; 12 (6): 476-81.
- Santoro A, Ferrari G, Spongano M, Badiali F, Zucchelli P. Acetate-free biofiltration: a viable alternative to bicarbonate dialysis. *Artif Organs* 1989; 13 (5): 476-9.
- Zucchelli P, Santoro A, Ferrari G, Spongano M. Acetate-free biofiltration: hemodiafiltration with base-free dialysate. *Blood Purif* 1990; 8 (1): 14-22.
- Zucchelli P, Santoro A, Spongano M. Acetate-free biofiltration: acidosis correction and cardiovascular stability. *Contrib Nephrol* 1994; 108: 105-13.
- Davies PG, Venkatesh B, Morgan TJ, et al. Plasma acetate, gluconate and interleukin-6 profiles during and after cardiopulmonary bypass: a comparison of Plasma-Lyte 148 with a bicarbonate-balanced solution. *Crit Care* 2011; 15 (1): R21.
- Heering P, Ivens K, Thümer O, Braüse M, Grabensee B. Acid-base balance and substitution fluid during continuous hemofiltration. *Kidney Int Suppl* 1999; (72): S37-40.
- Quebbeman EJ, Maierhofer WJ, Piering WF. Mechanisms producing hypoxemia during hemodialysis. *Crit Care Med* 1984; 12 (4): 359-63.
- Veech RL, Gitomer WL. The medical and metabolic consequences of administration of sodium acetate. *Adv Enzyme Regul* 1988; 27: 313-43.
- Jacob AD, Elkins N, Reiss OK, Chan L, Shapiro JL. Effects of acetate on energy metabolism and function in the isolated perfused rat heart. *Kidney Int* 1997; 52 (3): 755-60.
- Noris M, Todeschini M, Casiraghi F, et al. Effect of acetate, bicarbonate dialysis, and acetate-free biofiltration on nitric oxide synthesis: implications for dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (1): 115-24.
- Grandi E, Govoni M, Furini S, et al. Induction of NO synthase 2 in ventricular cardiomyocytes incubated with a conventional bicarbonate dialysis bath. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (7): 2192-7.
- Tolchin N, Roberts JL, Hayashi J, Lewis EJ. Metabolic consequences of high mass-transfer hemodialysis. *Kid-*

- ney *Int* 1977; 11 (5): 366-78.
33. Tolchin N. Acetate metabolism and high efficiency hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1979; 2 (1): 1-3.
 34. Yamakawa M, Yamamoto T, Kishimoto T, et al. Serum levels of acetate and TCA cycle intermediates during hemodialysis in relation to symptoms. *Nephron* 1982; 32 (2): 155-61.
 35. Vreman HJ, Assomull VM, Kaiser BA, Blaschke TF, Weiner MW. Acetate metabolism and acid base homeostasis during hemodialysis: influence of dialyzer efficiency and rate of acetate metabolism. *Kidney Int Suppl* 1980; 10: S62-74.
 36. Lornoy W, Beaus I, Billiouw JM, Siereus L, Van Malderen P, D'Haenens P. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 1): 49-54.
 37. Altieri P, Sorba G, Bolasco P, et al. Predilution haemofiltration--the Second Sardinian Multicentre Study: comparisons between haemofiltration and haemodialysis during identical Kt/V and session times in a long-term cross-over study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (6): 1207-13.
 38. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006; 69 (11): 2087-93.
 39. Santoro A, Mancini E, Bolzani R, et al. The effect of on-line high flux hemofiltration versus low-flux hemodialysis on mortality in chronic kidney failure: a small randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52 (3): 507-18.
 40. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (7): 2337-43.
 41. Vilar E, Fry AC, Wellsted D, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K. Long-term outcomes in online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 (12): 1944-53.
 42. Maduell F. [Convection versus diffusion: is it time to make a change?] *Nefrologia* 2009; 29 (6): 589-93.
 43. Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. Hemofiltration and Hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (10): 1798-807.
 44. Verzetti G, Navino C, Bolzani R, Galli G, Panzetta G. Acetate-free biofiltration versus bicarbonate haemodialysis in the treatment of patients with diabetic nephropathy: a cross-over multicentric study. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (4): 955-61.
 45. Pedrini LA, De CV, Pagliari B. Effects of the infusion mode on bicarbonate balance in on-line hemodiafiltration. *Int J Artif Organs* 2002; 25 (2): 100-6.
 46. Tu A, Ahmad S. Heparin-free haemodialysis with citrate-containing dialysate in intensive care patients. *Dialysis and Transplantation*. 2000; 29 (10): 620-4.
 47. Ahmad S, Callan R, Cole JJ, Blagg CR. Dialysate made from dry chemicals using citric acid increases dialysis dose. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (3): 493-9.
 48. Leunissen KM, van Hoof JP. Acetate or bicarbonate for haemodialysis? *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3 (1): 1-7.
 49. Santoro A, Mancini E, Basile C, et al. Blood volume controlled hemodialysis in hypotension-prone patients: a randomized, multicenter controlled trial. *Kidney Int* 2002; 62 (3): 1034-45.
 50. Maggiore Q, Pizzarelli F, Santoro A, et al. The effects of control of thermal balance on vascular stability in hemodialysis patients: results of the European randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (2): 280-90.
 51. Ronco C, Brendolan A, Milan M, Rodeghiero MP, Zanella M, La Greca G. Impact of biofeedback-induced cardiovascular stability on hemodialysis tolerance and efficiency. *Kidney Int* 2000; 58 (2): 800-8.
 52. Déziel C, Bouchard J, Zellweger M, Madore F. Impact of hemocontrol on hypertension, nursing interventions and quality of life: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2 (4): 661-8.
 53. Santoro A, Mancini E, Fontanazzi F, Paolini F. Potassium profiling in acetate-free biofiltration. *Contrib Nephrol* 2002; (137): 260-7.
 54. Santoro A, Ferramosca E, Mancini E. Biofeedback-driven dialysis: where are we? *Contrib Nephrol* 2008; 161: 199-209.
 55. Coll E, Pérez-García R, Martín de Francisco AL, et al. [Acetate-free on-line PHF: how to improve hyperacetaemia and haemodynamic tolerance]. *Nefrologia* 2009; 29 (2): 156-62.
 56. Savoldi S, Sereni L, Bertok S, et al. [The hemodiafiltration with infusion of acetate-free dialysis fluid can modify the inflammatory response in patients "high responders" to inflammatory stimuli?]. *G Ital Nefrol* 2004; 21 (Suppl. 30): S122-7.
 57. Schrandt-vd Meer AM, ter Wee PM, Kan G, Donker AJ, van Dorp WT. Improved cardiovascular variables during acetate free biofiltration. *Clin Nephrol* 1999; 51 (5): 304-9.
 58. Movilli E, Camerini C, Zein H, et al. A prospective comparison of bicarbonate dialysis, hemodiafiltration, and acetate-free biofiltration in the elderly. *Am J Kidney Dis* 1996; 27 (4): 541-7.
 59. Panzetta, et al. Acetate free biofiltration: an effective treatment for high-risk dialysis patients. *Blood Purif in Perspective, ICAOT Press n°320: 173-6 (1992)*.
 60. 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.
 61. Danielsson A, Gutierrez A, Hultman E, Bergström J. Patient-related factors influencing the plasma acetate concentration during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2 (6): 526-30.