

DIALISI QUOTIDIANA

E. Buoncristiani, G. Quintaliani, R. Fagugli, F. Pastucci, MP Lancellotti, U. Buoncristiani
Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi e Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Ospedale Silvestrini, Perugia

Introduzione

Il rene naturale è un organo che funziona in modo continuo 24 ore su 24 (pari a 1440 minuti al giorno e 10.8080 minuti alla settimana) con una clearance della creatinina istantanea modesta (100ml/min) ma settimanale alta (1.008 litri/settimana) grazie alla continuità del processo. Inoltre, il rene nativo garantisce grazie alla alta permeabilità ed alla continuità una buona estrazione giornaliera e settimanale di tossine a basso e medio-alto peso molecolare (inulina, beta-2- Microglobulina). La combinazione di clearance elevate con tempi lunghi permette una rimozione quotidiana e settimanale di soluti tossici elevata e le loro concentrazioni plasmatiche restano molto basse. La continuità della funzione renale evita anche variazioni importanti della concentrazione di urea ed altre tossine uremiche, degli elettroliti, degli idrogenioni, del pH e del volume plasmatico. La emodialisi Standard (4-5 h x 3/settimana), al contrario, non garantisce né una soddisfacente rimozione settimanale di tossine uremiche né una correzione soddisfacente delle alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico ed acido-base a causa della intermittenza delle sedute e della brevità della durata settimanale del trattamento dialitico standard (12-15 ore contro le 168 ore di lavoro del rene nativo). Pertanto, nonostante le alte clearances della creatinina istantanee, ottenibili con le membrane ed i flussi ematici (180-250 ml/min), le clearance per seduta sono solo di 43-60 litri (180-200x240-300 m²) e la discrepanza con il rene naturale diventa ancor più marcata su base settimanale (43-60x3=129-180 litri vs 1080 litri corrispondente ad una clearance della creatinina di circa 15 ml/min). Differenza che è ancora più marcata per le medie molecole, sia per la ridotta permeabilità delle membrane artificiali sia per la brevità del trattamento. Inoltre, la brevità del trattamento, l'alta efficienza delle sedute e la lunghezza degli intervalli portando alla rimozione rapida di soluti ed acqua, creano ciclici squilibri di concentrazione sia di tossine sia di elettroliti (rapida dissipazione del gradiente di concentrazione sangue/dialisato con rapida riduzione della estrazione di soluti durante la seduta dialitica) nonché squilibri di volume (brusche riduzioni della volemia durante o alla fine del trattamento). Tutto ciò spiega i risultati insoddisfacenti dello schema dialitico standard e giustifica la necessità di individuare schemi più efficienti e fisiologici tali da permettere di ottenere un aumento dell'efficienza depurativa (riduzione dei picchi predialitici e delle TAC) e un miglioramento della fisiologicità (riduzione delle oscillazioni pre-post dialitiche e delle TAD). La dialisi quotidiana in entrambe le sue modalità, breve diurna e lunga notturna, soddisfa questi requisiti

Cenni storici

Le prime pubblicazioni su riviste internazionali in cui si parla di dialisi Quotidiana risalgono alla fine degli anni '60 inizi '70. Si trattava tuttavia non di vera e propria dialisi quotidiana ma di dialisi più frequente, poiché non venivano superate le 5 sedute settimanali, le esperienze erano limitate ad un esiguo numero di pazienti e per periodi relativamente brevi in quanto, nonostante i buoni risultati, anche gli Autori concludevano che era impossibile farne un trattamento routinario ed a lungo termine. Solo nel gennaio 1982 a Perugia partì la prima e vera esperienza clinica a lungo termine con una emodialisi propriamente quotidiana (6-7 sedute/settimana). Tale esperienza ha prodotto risultati tali da richiamare gradualmente l'attenzione di un numero crescente di nefrologi in tutto il mondo, i quali hanno nel tempo confermato i nostri risultati positivi.

Definizione

Una definizione corretta di Emodialisi Quotidiana è quella di trattamento dialitico extracorporeo eseguito almeno 6 sedute a settimana. Pertanto trattamenti effettuati con frequenza inferiore alle 6 sedute a settimana non possono essere considerati quotidiani ma semplicemente "più frequenti". Bisogna, inoltre, fare chiarezza sul tipo di dialisi di cui si vuole parlare poiché un conto è parlare di emodialisi quotidiana lunga notturna ad efficienza bassa/standard (6-8 ore x 6/settimana), un altro conto è parlare di emodialisi quotidiana breve diurna ad efficienza bassa/standard/alta. Anche nell'ambito di quest'ultima è altrettanto confondente parlare indifferentemente dei risultati della dialisi breve diurna con flussi e filtri invariati rispetto alla dialisi standard, e/o dei risultati di dialisi quotidiane brevi in cui però la durata delle sedute è di

3 o più ore e in cui i flussi, le caratteristiche delle membrane (superficie, biocompatibilità, permeabilità) siano migliorate. Pertanto, il miglior modo per fare un confronto con la dialisi standard è quello di prendere in considerazione una dialisi quotidiana che differisca solo per la frequenza raddoppiata delle sedute dialitiche, mantenendo invariati flussi, filtri e durata totale settimanale (4 ore x 3 = 12 ore = 2 ore x 6).

Razionale

La superiorità della dialisi quotidiana risiede nel fatto di avere una maggiore capacità di rimozione di tossine uremiche e di permettere una riduzione delle oscillazioni pre-post-dialitiche di elettroliti, tossine, idrogenioni e acqua dimostrandosi uno schema più fisiologico di quello standard. La dialisi quotidiana (a parità di ore, clearances e Kt/v settimanali) è in grado di rimuovere più soluti rispetto alla dialisi standard, questo avviene perché la prima metà di una sessione di 4 ore rimuove circa il 10-20% più di soluti della 2° metà e, quindi, se si interrompe la seduta dopo le prime 2 ore (quando la rimozione dei soluti è il 60-70% di quella di una intera seduta di 4 ore) e si raddoppia il numero delle sedute settimanali, alla fine si potrebbe avere un guadagno in termini di rimozione settimanale di soluti intorno al 20% (10x2) ma teoricamente, innalzando le clearances istantanee, fino al 40% (20x2). Tale comportamento dipende da una serie di fattori: 1) la correlazione diretta tra quantità di soluto rimosso con la dialisi e la sua concentrazione plasmatica (driving force del processo diffusivo) e che va calando nel corso della dialisi; 2) la riduzione della concentrazione plasmatica dei soluti è resa più rapida dalla "multi-compartmentalità" del corpo umano e il refilling dai compartimenti extra-vascolari a quello intravascolare è meno rapida della rimozione da esso, anche perché essendo quest'ultimo a diretto contatto con il filtro, risente rapidamente della sua efficienza; 3) la piccolezza del compartimento intravascolare (solo 1/14°-1/15° dell'intera massa corporea) cui segue un rapido crollo delle concentrazioni plasmatiche. Inoltre, il calo di concentrazione plasmatica dei soluti risulta tanto più rapido e precoce quanto più elevata è la loro clearance istantanea. Ciò, da un lato, spiega come l'aumento della clearance abbia un effetto limitato, se si mantiene fissa la durata e la frequenza delle sedute settimanali e, dall'altro, rende conto di come il miglior modo di utilizzare le elevate clearances istantanee è quello di fare sedute brevi raddoppiandone la frequenza. Infatti, il KT/V e la TAC di solito migliorano grazie alle più alte clearances/seduta risultanti dal miglior mantenimento di stabili flussi ematici e di una stabile efficienza del filtro durante la seduta (per brevità della seduta) e dalla stabilità cardiovascolare (ultrafiltrazione meglio tollerata perché nelle prime due ore si smaltisce il surplus ed è maggiore il refilling, mentre la rimozione di catecolamine e la produzione di vasodilatatori quali l'ossido nitrico e IL richiede tempo). In realtà, solo durante le prime settimane di dialisi quotidiana, quando le concentrazioni pre-dialitiche di urea sono ancora elevate, si ha un aumento assoluto della rimozione infatti, con il passare dei giorni si ha una progressiva riduzione delle concentrazioni pre-dialitiche di urea come conseguenza sia della maggiore rimozione assoluta sia della riduzione dell'intervallo tra una seduta e l'altra che non permette una risalita ai valori che si raggiungevano con intervallo doppio. Pertanto, la rimozione assoluta si riduce progressivamente fino a tornare ai valori di partenza ed il guadagno in termini di rimozione non è più assoluto ma relativo poiché si continua a rimuovere la stessa quantità di urea rimossa con la tecnica standard ma con livelli plasmatici più bassi, quindi con una netta riduzione del grado di uremia (eliminazione dei picchi tossici elevati). La riduzione dei livelli pre-dialitici di concentrazioni di creatinina, urea, idrogenioni, elettroliti e di volume di acqua extracellulare secondari alla maggiore rimozione ed alla minore risalita per riduzione degli intervalli, e la loro minore discesa (riduzione) alla fine della seduta (ridotta durata), fa diminuire i picchi elevati pre-dialitici evitando le riduzioni eccessive e conseguentemente l'entità delle oscillazioni pre-post-dialitiche. Pertanto, si ridurranno anche gli squilibri osmolari, di concentrazione e di volume con livelli pre-HD più bassi di tossine uremiche, elettroliti (K,P), idrogenioni, pressione arteriosa ed in una minore frequenza di ipopotassemia, alcalosi e ipotensione a fine seduta. La TAD di conseguenza si ridurrà con aumento della fisiologicità del trattamento.

Effetti Metabolici

Anche mantenendo invariati tutti i parametri ad eccezione della frequenza, i livelli pre-dialitici di Urea e di Creatinina si riducono sensibilmente, sia per il guadagno in termini di rimozione derivante dallo sfruttamento della maggiore efficienza delle prime 2 ore, sia per il fatto che la

risalita interdialitica si interrompe dopo 22 ore e non dopo 24 ore. Inoltre, la maggiore stabilità cardiovascolare intradialitica e la minore riduzione della superficie filtrante per il minor numero di fibre coagulate grazie alla brevità delle sedute porta ad un leggero aumento delle Clearances e del Kt/V. Lo stesso comportamento si ha per gli elettroliti, infatti si avranno valori più bassi di K e P, anche se l'aumento dell'appetito e dell'apporto alimentare tendono talora a mascherare questo effetto. Per quanto concerne l'equilibrio acido-base, si assiste ad una significativa riduzione dell'acidosi pre-dialitica e riduzione o scomparsa dell'alcalosi post-dialitica. Infatti, i livelli pre-dialitici di HCO₃ e di pH aumentano progressivamente durante le prime settimane di trattamento, per stabilizzarsi a valori entro il range di normalità. Ciò è dovuto non solo alla maggiore rimozione di radicali acidi ed al maggiore uptake di tamponi secondari alla maggiore frequenza, ma anche alla minore caduta di bicarbonato e del pH nell'intervallo inter-dialitico che è ridotto alla metà. I livelli post-dialitici salgono di meno che nella dialisi di 4 ore per la durata dimezzata della seduta.

Tossine a Medio Peso Molecolare

La Beta-2-Microglobulina (PM circa 12000 daltons) non viene rimossa in quantità significativamente maggiori dalla emodialisi quotidiana breve rispetto alla standard, quando i fattori principali che ne condizionano la rimozione restano invariati (tempo, permeabilità delle membrane). La rimozione aumenta in modo significativo quando vengono utilizzate membrane ad alto flusso (poliammide) determinando una riduzione drammatica dei livelli ematici pre-dialitici. Anche gli AGEs (advanced glycation end products), soprattutto le frazioni a peso molecolare medio basso (3000-5000 daltons) e l'omocisteina, subiscono una riduzione significativa dei livelli predialitici..

Effetti clinici

Gli effetti clinici della emodialisi quotidiana breve sono molteplici e tali da influenzare in senso migliorativo la qualità della vita ed il grado di riabilitazione. Migliorano il senso di benessere generale, l'appetito, lo stato nutrizionale, la forza fisica, la capacità di concentrazione e di lavoro mentale, il controllo dell'anemia (aumento dei valori di Hb ed Ht, riduzione della dose di eritropoietina), la stabilità cardiovascolare intradialitica, l'ipertensione arteriosa, la neuropatia, la funzione sessuale; diminuiscono la nausea, i crampi, il prurito, la cefalea, l'intolleranza al trattamento, la spossatezza a fine seduta.

Stato Nutrizionale

I risultati fin qui pubblicati indicano che i pazienti trattati con emodialisi quotidiana breve migliorano il loro stato nutrizionale. Da una parte i pazienti vengono incoraggiati a seguire una dieta libera, con un elevato contenuto di proteine e un maggiore apporto di sodio ed acqua, dall'altra, la maggiore rimozione di cataboliti e il mantenimento dell'equilibrio acido-base, porta ad un aumento dell'appetito. Infine, l'equilibrio metabolico che si ottiene con una dialisi più fisiologica porta all'utilizzazione a scopo anabolico dei nutrienti con un netto miglioramento dei parametri nutrizionali (proteine totali, albumina, emoglobina, colesterolo totale, angolo di fase) ed antropometrici.

Malattia cardiovascolare

L'ipertensione arteriosa rappresenta un'importante complicazione nei pazienti dializzati ed è presente nel 50-90% dei casi e si accompagna ad ipertrofia ventricolare sinistra. Il risultato a lungo termine di tale situazione rende conto dell'elevata mortalità (circa il 60%) per cause cardiovascolari in questa popolazione. L'emodialisi quotidiana breve è in grado di controllare efficacemente l'ipertensione arteriosa, come dimostrato dal fatto che quasi la totalità dei pazienti trattati non ha più necessità di terapia farmacologica, ed è in grado di ridurre il grado di ipertrofia ventricolare sinistra, fattore determinante nello sviluppo di cardiopatia ischemica. Il meccanismo principale che determina tali effetti sembra connesso alla riduzione del sovraccarico idrico che si ha costantemente nel paziente dializzato, anche se la migliore rimozione di sostanze tossiche solo in parte identificate e la correzione dell'anemia hanno un possibile ruolo secondario. Oltre a questi effetti macroscopici, l'emodialisi quotidiana breve è in grado di ridurre i livelli di acido urico, di omocisteina e di prodotti avanzati della glicosilazione, che rappresentano fattori di rischio specifici della popolazione emodializzata per lo sviluppo o

l'aggravamento della patologia aterosclerotica. A ciò probabilmente si deve anche aggiungere una minore generazione delle stesse secondaria alla riduzione dell'intervallo interdialitico.

Accesso vascolare

Una delle critiche piu' frequenti che vengono mosse alla dialisi quotidiana riguarda il rischio di indurre una maggiore incidenza di chiusura dell'accesso vascolare. Tale ipotesi sarebbe suffragata dall'aumento indubbio delle venipunture. In realta' uno studio prospettico osservazionale in pazienti trattati con dialisi quotidiana, non ha evidenziato tale aumento delle chiusure delle fistole. La cosa tuttavia non deve sorprendere in quanto tutta la letteratura in merito e' concorde nell'evidenziare come fattori di rischio principali le malattie comorbide (diabete, lupus aterosclerosi) e l'eta'. Molta poca importanza e' riservata all'eta' dialitica che e' direttamente in relazione al numero delle venipunture.

Organizzazione e costi

Un'altra critica frequente alla dialisi quotidiana e' l'aspetto legato ai costi e all'organizzazione del centro dialisi che verrebbe sovvertito dal cambio dello schema dialitico. E' innegabile che il raddoppio del consumo di materiale disposable e' un sicuro aggravio di costi, tuttavia l'analisi dei costi di un centro dialisi evidenzia che i costi maggiori sono nell'ordine il personale, il materiale e il ricorso alle prestazioni per esterni (laboratorio, radiologia, esami strumentali). Se poi si analizzano i costi del materiale si nota che, a fronte di un costo modesto della maggior parte del materiale di consumo, la voce piu' cospicua e' da riferire ai dializzatori. In questa ottica la dialisi quotidiana non sembra essere piu' dispendiosa di altre tecniche dialitiche (tipicamente le tecniche miste) che vengono usate con una frequenza che si attesta intorno al 15-20% del totale. In altre parole fare una dialisi quotidiana con un filtro che costa 20 Euro significa spendere 120 euro a settimana in confronto al altre tecniche che sono sicuramente piu' dispendiose. Un'altra considerazione a favore della dialisi quotidiana e' la sospensione di molti farmaci per le migliorate condizioni cliniche del paziente; ci si riferisce in particolare al minor uso dell'EPO, dei farmaci ipotensivi e, in misura minore, ai chelanti del fosforo. Un altro punto fondamentale e' che lo stato di benessere che si ottiene con questa tecnica e' in grado di ridurre molti episodi di ospedalizzazione soprattutto nei casi di pazienti cardiopatici con ridotta frazione di eiezione e scarsa compliance al sovraccarico idrico. Il sovvertimento della organizzazione del centro dialisi che avverrebbe con la dialisi quotidiana e' un'altra considerazione che poggia sulla poca esperienza di chi non ha mai provato questa tecnica. Una cosa e' certa: tutto poggia su una buona organizzazione e sulla professionalita' degli infermieri. A loro spetta il doppio lavoro di attacco e stacco di due pazienti nello stesso spazio dove si solito si effettua una sola dialisi. Una buona norma e' quella di distribuire i pazienti nelle varie stanze o nei vari turni per non sovraccaricare la struttura attaccare per primi i pazienti di dialisi quotidiana, prediligere macchine in grado di ridurre al minimo i tempi di sterilizzazione e preparazione. Una eccellente review del gruppo di Torno ha evidenziato che la cosa e' possibile, e' ovvio che, come detto, tutto si basa sulla buona volonta', disponibilita' e professionalita' degli infermieri a cui e' demandato il compito piu' gravoso e difficile.

Conclusioni

La dialisi quotidiana non e' certo la panacea di tutti i problemi del paziente dializzato. E' certo tuttavia che dopo anni in cui si e' inseguito il miglioramento della efficienza (pensiamo a quanti guai ha provocato il mito dei flussi elevati e del kt/v negli USA), spostare l'attenzione sul cambio del ritmo e sullo schema dialitico ha aperto nuovi orizzonti e prospettive per il trattamento dell'uremico. Il paziente ha infatti cambiato le caratteristiche cliniche, presentando un'eta' piu' avanzata, maggior prevalenza di cardiopatie gravi e di malattie invalidanti, vasculopatie gravi. Tali caratteristiche rendono necessario quindi un trattamento meno aggressivo, forse meno efficiente ma piu' efficace e sicuramente molto meglio tollerato.

Bibliografia

1. Bonomini V. et al.: Daily-Dialysis programme: indications and results. EDTA Proceedings, 1972 ; 44.
2. Buoncristiani U et al.: Daily recycled bicarbonate dialysis with polyacrylonitrile. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1983; 29:669.
3. Buoncristiani U et al.: Daily Dialysis: Long-term clinical metabolic results. Kidney Int 1988; 33 (Suppl 24): S 137.

4. Buoncristiani U. et al.: Drammatic improvement of clinical-metabolic parameters and quality of life with daily dialysis. *It Artif Organs* 1989; 12 (S4): 133.
5. Buoncristiani U et al.: Reversal of left ventricular hypertrophy in uremic patients by treatment with daily hemodialysis. *Ctrib Nephrol* 1996; 119-152.
6. Chazan JA, London MR, Pono LM : Long - term survival of vascular access in a large chronic hemodialysis population. *Nephron* 69 : 228 - 233, 1995
7. Fagugli RM et al.: Short daily hemodialysis: blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:371-376.
8. Fagugli RM et al.: Advanced glycation end products specific fluorescence changes of pentosidine-like compounds during short daily hemodialysis. *Int Artif Organs* 2001; 5: 256.
9. Kooistora MP et al. : Daily home hemodialysis in the Netherlands : effects on metabolic control, haemodynamics and quality of life. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2853.
10. Galland R et al. : Short daily hemodialysis and nutritional status. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (Suppl 2): S95.
11. Fagugli RM, Buoncristiani U, Cio G: Anemia and blood pressure correction obtained by daily hemodialysis induce a reduction of left ventricular hypertrophy in dialysed patients. *Intern J Artif Organs* 1998; 21 (7): 429-431.
12. Fan, P.Y. and Schwab, S.J. Vascular access: concepts for the 1990s [editorial].
13. Feldman HI, Held PJ, Stoiber E, et al : Dialysis vascular access morbidity in the U.S. *J Am Soc Nephrol* 1 : 356, 1991 (abstr)
14. Galland R. Et al. Short daily hemodialysis rapidly improves nutritional status in hemodialysis patients. *Key Int*, Vol 60, 2001: 1555-60
15. Quintaliani G. Et al. Daily dialysis improves nutritional status. *Wer klinische wochenschrift*. 1998 Suppl 4: 36-37.
16. Quintaliani G. et al. Nutritional status is improved by daily hemodialysis. *J of Artif Organs* Vol 22 N4, 1999: 292.
17. Quintaliani G. et al: Survival of vascular access during daily and three times a week hemodialysis. *Clinical Nephrology* Vol 53 No 5/2000 (372-377)
18. Woods JD, Port FK, Orzol S, Buoncristiani U, Young E, Wolfe RA, Held PJ: Clinical and biochemical correlates of starting daily hemodialysis. *Kidney Int* 1999; 55: 2467-2476.