

# Evoluzione della ricerca: le tecnologie in dialisi

Giustina Casagrande, Maria Laura Costantino  
Dipartimento di Bioingegneria, Politecnico di Milano

## Evoluzione storica

Il termine dialisi fa la sua comparsa in letteratura nel 1854. Fu un chimico scozzese a proporlo, Thomas Graham, per descrivere i suoi studi sulla diffusione di vari soluti attraverso una membrana semipermeabile. Utilizzando un preparato di vescica di bue come membrana, egli osservò che alcune sostanze diffondevano più lentamente rispetto ad altre e definì con il termine "dialisi" il procedimento chimico di separazione di sostanze di diverso peso molecolare mediante diffusione attraverso una membrana semipermeabile che agisce come un setaccio a piccoli fori, permettendo il passaggio di sostanze a basso peso molecolare e trattenendo invece quelle di peso molecolare più elevato. La dialisi trovò immediate applicazioni nella chimica e nell'industria ma solo dopo molti anni se ne compresero le possibilità applicative in biologia ed in clinica. Nel 1913 il Dott. John Abel della Johns Hopkins Medical School di Baltimora descrisse un metodo "mediante il quale il sangue di un animale vivo può essere sottoposto a dialisi al di fuori del corpo ed essere nuovamente restituito alla circolazione normale, senza esposizione all'aria, infezione da parte di microrganismi o a qualsiasi alterazione che possa essere di pregiudizio alla vita". Il filtro di questo sistema era definito rene artificiale [1]. Nel 1924, il tedesco Haas eseguì i primi tentativi di emodialisi in pazienti uremici, partendo dall'ipotesi che la sindrome uremica fosse causata dalla ritenzione di prodotti normalmente escreti nell'urina, allontanabili utilizzando il passaggio di soluti per differenza di concentrazione, ai due lati di una membrana semipermeabile. Restavano aperti numerosi problemi: era necessario disporre di membrane resistenti e sufficientemente permeabili per consentire una depurazione significativa; per il circuito extracorporeo erano richiesti materiali atossici ed apirogeni; si dovevano mettere a punto sistemi sicuri di sterilizzazione e di controllo della coagulazione; erano indispensabili accessi vascolari soddisfacenti; era da definire la composizione ottimale delle soluzioni dializzanti. La scoperta dell'eparina, non tossica, come anticoagulante e la dimostrazione da parte di Wilhelm Thalheimer, dell'utilizzabilità del cellophan come membrana dializzante, costituirono le più importanti premesse per lo sviluppo di tutti gli emodializzatori che vennero poi impiegati nella pratica clinica [1]. Nel 1943 l'olandese Willem J. Kolff riprese le sperimentazioni utilizzando un dializzatore a tamburo, costituito da un tubo di cellophan lungo 25/30 mt e largo 2-3 cm avvolto attorno ad un cilindro che ruotava, il tutto immerso in una tanica contenente circa 10 litri di soluzione dializzante. I primi risultati non furono confortanti, ma, dopo due anni, una donna di 67 anni con insufficienza renale acuta sopravvisse ad un coma uremico grazie alla dialisi e fu confermata la validità del trattamento. La preparazione e l'esecuzione della depurazione extrarenale erano molto indaginose: il circuito doveva essere riempito con sangue di più donatori; al paziente si incannulavano con un procedimento chirurgico invasivo due grossi vasi, che in genere non potevano più essere usati; la metodica era spesso mal tollerata. Per tali motivi, la depurazione extracorporea poteva essere ripetuta solo poche volte, ed il suo impiego era ristretto ai casi acuti. Col tempo, i principali ostacoli al suo impiego a tempo indeterminato, com'è richiesto dalle forme croniche, furono gradualmente superati e, nel 1960 a Seattle, nonostante un diffuso scetticismo, fu avviato il primo programma di trattamento dialitico regolare dell'uremia cronica. Per l'allacciamento ai vasi del paziente, W. Quinton e B. Scribner avevano ideato uno shunt artero-venoso esterno consistente in una cannula di Teflon-Silastic inserita chirurgicamente in un'arteria e collegata tramite un piccolo tubo con una vena adiacente. I due tubi venivano scollegati ad ogni dialisi per l'attacco al circuito extra-corporeo ed erano poi ricollegati al termine della seduta consentendo un flusso ematico continuo nello shunt. Tuttavia, lo shunt esterno presentava due inconvenienti: la frequente coagulazione extra-vascolare e la possibilità di infezioni in corrispondenza delle emergenze delle cannule. Nel 1962, Brescia M. J. e Cimino J.E. di New York concepirono un nuovo sistema che non necessitava di alcuna protesi esterna. Essi realizzarono una anastomosi, detta fistola arterovenosa, tra un'arteria (generalmente la radiale) e una vena adiacente, che permetteva di disporre di un accesso vascolare definitivo. Oggi, gli accessi vascolari temporanei trovano ancora indicazione nell'insufficienza renale acuta, nell'uremia terminale, qualora non vi sia ancora un accesso definitivo, o in caso di improvviso arresto di un accesso vascolare preesistente. In tali casi si possono utilizzare o lo shunt esterno che prevede l'introduzione

chirurgica di cannule rigide tronco-coniche in un'arteria ed in una vena, o l'incannulamento per puntura di grossi vasi. Per il progresso della terapia dialitica fu inoltre fondamentale la messa a punto di dializzatori (filtri) ad elevata superficie di scambio, di piccolo volume interno e con scarse resistenze. I primi erano ingombranti e venivano assemblati a mano; successivamente ne furono forniti altri tipi, già confezionati e sterili, con configurazioni geometriche emodinamicamente più vantaggiose ed efficienti. Si deve in parte anche a questi progressi la riduzione della durata delle singole applicazioni. La progettazione dei filtri di dialisi è ancora in evoluzione, ed attualmente, oltre alle classiche membrane cellulose, se ne impiegano numerose altre, di differenti materiali sintetici (poliacrilonitrile, polimetilmetacrilato, policarbonato, polisulfone), con caratteristiche di depurazione e biocompatibilità sempre migliori [1]. Per far fronte alle necessità dei pazienti, mentre si cercava di aumentare la capienza dei centri ospedalieri, alcuni gruppi avviarono programmi di dialisi domiciliare; furono perciò progettate macchine automatiche (monitor), di ingombro ridotto, che consentivano di operare in condizioni di sicurezza senza personale specializzato, preparando automaticamente la soluzione dializzante. Presto queste nuove attrezzature si diffusero anche nelle sale dialisi permettendo di ridurre il numero degli infermieri e gli incidenti tecnici. Attualmente l'emodialisi viene eseguita regolarmente, in appositi reparti ospedalieri, nei pazienti con insufficienza renale cronica e con minima funzione renale residua; gli schemi di trattamento prevedono ripetizioni bi o tri-settimanali per 4-6 ore, a seconda della funzione renale residua. L'evoluzione tecnologica ha permesso la messa a punto di una metodica di dialisi da applicarsi in maniera standard a tutti i pazienti. Con l'accumularsi dell'esperienza e con la miglior conoscenza dei problemi, si sono gettate le basi per il secondo, attuale periodo, detto "della dialisi adeguata per il singolo", con una grande attenzione non solo alla tolleranza immediata, ma anche alle complicanze a lungo termine ed alla compatibilità biologica dei materiali di dialisi.

## **Il rene artificiale [2]**

L'emodialisi consiste nella depurazione del sangue dai metaboliti tossici che vi si accumulano, mediante l'uso di apparecchiature dette "reni artificiali". Solitamente la connessione dell'apparecchio per dialisi con il sistema vascolare del paziente (mediante aghi) viene agevolata realizzando, preliminarmente, una fistola arterovenosa sull'arto superiore, ovvero una anastomosi chirurgica tra un'arteria e una vena terminale. La vena, sottoposta a pressioni arteriose si *arterializza*, aumentando di calibro e spessore e trasformandosi in un vaso soggetto a maggiori portate, di facile accesso e resistente a punture. L'organismo compensa tale alterazione con una redistribuzione delle portate. Il sangue che penetra nell'apparecchio giunge a contatto con una soluzione, detta dialisato, che è prossima alla composizione dei liquidi extracellulari in condizioni normali. Una membrana semipermeabile, interposta fra i due fluidi, permette il passaggio dei metaboliti tossici e degli elettroliti in eccesso dal plasma verso la soluzione. Lo schema a blocchi di una apparecchiatura da emodialisi comporta la distinzione in tre settori fondamentali:

- il dializzatore, all'interno del quale, separati da una membrana semipermeabile, scorrono il sangue e la soluzione dializzante;
- la macchina vera e propria, che provvede a produrre la soluzione dializzante, controllarne la composizione e l'idoneità, a metterla in movimento alla pressione desiderata, prelevare il sangue dal paziente ed alla sua restituzione;
- i vari collegamenti essenzialmente idraulici tra i due settori.

Una macchina per emodialisi può essere scomposta funzionalmente in tre parti:

1. parte idraulica a monte del dializzatore, le cui funzioni sono costituite da riscaldamento dell'acqua necessaria alla preparazione della soluzione dializzante, sua degasazione, sua miscelazione con i concentrati, controllo della rispondenza della soluzione alle specifiche richieste dall'operatore, impostazione e regolazione del suo flusso attraverso il dializzatore;
2. circuito ematico, le cui funzioni sono costituite da prelievo del sangue dal paziente, invio al dializzatore con il flusso richiesto, controllo della pressione di aspirazione a

monte della pompa-sangue, dal controllo di assenza di aria nella linea di ritorno al paziente e monitoraggio della pressione di restituzione;

- parte idraulica a valle del dializzatore, che esegue e controlla l'ultrafiltrazione, segnala le eventuali perdite di sangue e provvede allo scarico della soluzione dializzante usata.

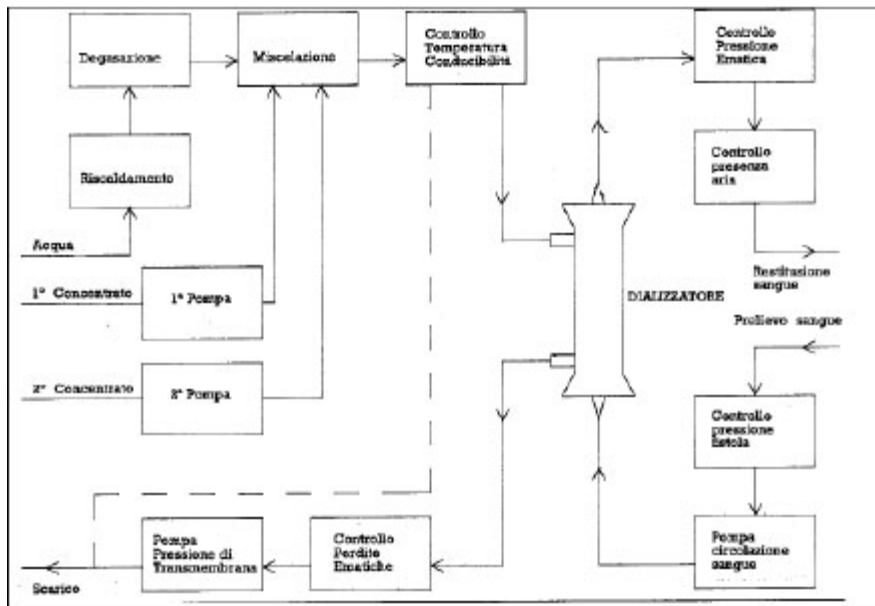


Fig.1 Rappresentazione secondo schema a blocchi di un circuito di emodialisi

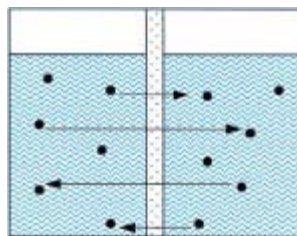
### Il circuito ematico e il problema dell'emolisi

È da osservare che la presenza della fistola, cioè di uno shunt vascolare, porta ad aumento del lavoro cardiaco e, maggiore sarà la portata spillata, maggiore sarà l'incremento di lavoro per il cuore. Considerando inoltre che, molto spesso, i pazienti uremici hanno problemi circolatori causati dagli squilibri elettrolitici, che coinvolgono l'organismo e si riflettono anche sull'attività cardiaca, queste osservazioni impongono una prima limitazione alla portata da spillare. Bisogna poi tener conto delle perdite di carico che si ingenerano all'interno del tratto arterioso dei vasi del paziente. Se si cerca di estrarre una portata molto maggiore di quella che attraversa quella specifica arteria in condizioni fisiologiche, aumenteranno le perdite di carico nell'arteria stessa, causando a monte del punto di prelievo pressioni inferiori ai valori fisiologici, al limite generando pressioni relative negative che causano il collassamento del vaso. Ma esiste un altro fattore che costituisce il vero limite pratico nel determinare la portata: la generazione di emolisi nell'ago. La scelta della dimensione dell'ago è un elemento importante: affinché si possa ripetere il trattamento senza insultare troppo l'organismo del paziente non si può utilizzare un ago di dimensioni eccessive. Il sangue prelevato dovrà quindi attraversare una sezione molto piccola e all'aumentare della portata si raggiungono facilmente livelli pericolosi di emolisi. Tale problema è, nei pazienti uremici, ancora più drammatico che nei pazienti sottoposti a circolazione extracorporea durante intervento chirurgico, perché in questo caso il trattamento è ripetuto ben tre volte alla settimana: il turn over dei globuli rossi risulta quindi compromesso, limitando le loro possibilità di recupero e di rigenerazione.

### Principi di funzionamento del dializzatore [2]

#### Fenomeni Diffusivi

Il termine *diffusione* indica il processo di trasferimento spontaneo di materia fra sostanze a diversa concentrazione che si trovino a contatto. Un soluto, aggiunto ad un solvente, si distribuisce dopo un certo tempo in maniera uniforme nella soluzione, senza più alcun movimento macroscopico del liquido e pertanto la concentrazione della soluzione risulterà omogenea. La diffusione di una molecola è tanto più rapida quanto più elevata è la temperatura, mentre a parità di temperatura diffondono più velocemente le molecole più piccole.



**Fig.2** - Diffusione. Equilibrio di concentrazione tra due compartimenti per flusso netto nullo di soluto.

In emodialisi le concentrazioni plasmatiche dei soluti vengono modificate interfacciando il sangue del paziente con una soluzione a concentrazione adeguata, per mezzo di una membrana semipermeabile, che si lascia cioè attraversare solo da alcune sostanze. Il risultante sistema sangue-membrana-liquido dializzante può essere considerato come un'unica soluzione non omogenea che tende ad equilibrarsi. Il fenomeno diffusivo è regolato dall'*equazione di Fick*, secondo la quale il flusso è funzione del gradiente di concentrazione fra due punti:

$$N = -DA \frac{dc}{dx}$$

dove 'N' indica il numero di moli/unità di tempo (quindi un flusso), 'D' è la costante di diffusività del soluto nel solvente misurata in lunghezza<sup>2</sup>/tempo [cm<sup>2</sup>/sec], 'A' indica la superficie della membrana [cm<sup>2</sup>], 'c' è la concentrazione espressa in moli/unità di volume, 'x' è la distanza tra due punti [cm], mentre il rapporto 'dc/dx' indica il gradiente di concentrazione tra due punti. Il segno negativo al secondo membro sta a significare che il movimento del soluto riduce il gradiente di concentrazione preesistente. L'entità del trasferimento è legata alla differenza di concentrazione delle singole sostanze, al loro peso molecolare ed alle caratteristiche di permeabilità della membrana stessa: le molecole a minor peso diffondono più facilmente di quelle a peso molecolare elevato.

### Fenomeni Convettivi

Il termine convezione indica il trasporto di soluto sfruttando il movimento della massa fluida. La convezione permette di depurare il sangue da urea e cataboliti, attuando un processo di ultrafiltrazione della soluzione attraverso una membrana semipermeabile: le molecole del solvente trascinano quelle di soluto. Ipotizzando che le soluzioni considerate siano soluzioni diluite e che non esistano campi elettrici, il flusso di acqua attraverso la membrana viene definito come:

$$J_v = \frac{1}{A} \frac{dV}{dt} \quad \left[ \frac{\text{cm}^3}{\text{s}} \right]$$

dove

$$\frac{dV}{dt}$$

è la portata di acqua che attraversa la membrana. Invece, il flusso di soluto si esprime come:

$$J = \sigma(1 - \sigma) J_v + P(c_1 - c_2)$$

dove

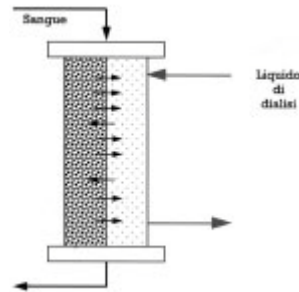
$$\bar{c}$$

è una concentrazione media,  $\sigma$  il coefficiente di riflessione di Staverman, P indica il coefficiente di Permeabilità, mentre il prodotto  $P(c_1 - c_2)$  corrisponde al contributo diffusivo attraverso la membrana.

## Il dializzatore [3]

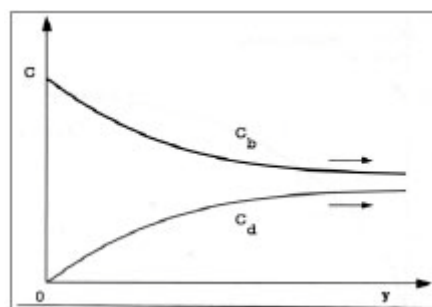
Un dializzatore è un dispositivo che modifica la composizione del sangue di un paziente uremico. In questa definizione vengono inclusi, oltre al "filtro" vero e proprio, anche i sistemi di allontanamento dei soluti e dei fluidi e gli eventuali liquidi infusi. I principi di funzionamento del dializzatore vengono definiti in base alla legge di conservazione della massa: la portata di sangue in ingresso al dializzatore ( $Q_{bi}$ ) uguaglia la portata in uscita ( $Q_{bo}$ ) meno la quota filtrata, corrispondente ai fluidi sottratti al paziente per ristabilire il bilancio idrico (flusso di ultrafiltrazione  $Q_{uf}$ ):

$$Q_{uf} = Q_{bi} - Q_{bo} \text{ [ml/min]}$$

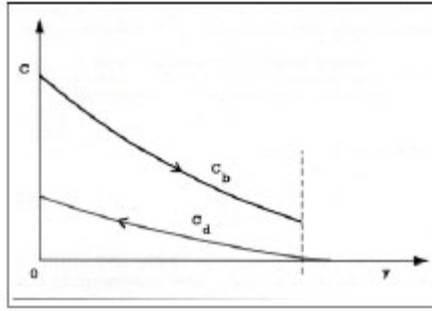


**Fig.3** - Schematizzazione di un dializzatore in dialisi diffusiva. Le frecce indicano la diffusione dei soluti attraverso la membrana, determinata dai loro gradienti di concentrazione.

Nell'emodialisi diffusiva il dializzatore agisce come uno scambiatore di soluti tra sangue e una soluzione acquosa a composizione predeterminata, detta soluzione dializzante. I due liquidi scorrono in direzioni parallele, lungo le superfici opposte della membrana semipermeabile del dializzatore. Nella dialisi in equi-corrente il verso dei due flussi è uguale, mentre è opposto nella dialisi in controcorrente. Quest'ultima modalità è la più usata perché determina uno scambio più efficiente di soluti di piccolo peso molecolare, anche se crea più facilmente problemi di retrofiltrazione (backfiltration), con le membrane ad alta permeabilità idraulica. Il flusso di soluto attraverso la membrana può essere quantificato applicando la legge di Fick. Le concentrazioni dei soluti nel sangue e nel liquido di dialisi non sono costanti all'interno del dializzatore, ma variano in ogni punto in conseguenza del flusso di soluto, diretto dall'uno all'altro dei due liquidi. Di conseguenza, durante la dialisi i fenomeni di trasporto convettivo e diffusivo non si manifestano in modo indipendente l'uno dall'altro, ma si influenzano a vicenda. L'entità relativa dei due fenomeni varia lungo il percorso del soluto attraverso la membrana: il contributo del trasporto convettivo è massimo in prossimità del versante ematico della membrana e diminuisce spostandosi verso la superficie opposta; viceversa il flusso diffusivo di soluto sarà più elevato dove più elevato è il gradiente di concentrazione, cioè nel versante della membrana più lontano dal sangue. I profili delle concentrazioni nei due settori separati dalla membrana variano come indicato nelle figure 4 e 5, secondo che i flussi siano diretti nello stesso verso o in verso opposto. Si osserva che per flussi in controcorrente viene mantenuto un gradiente diffusivo più elevato lungo tutta la membrana.



**Fig.4** - Profilo delle concentrazioni del sangue (in alto) e del liquido di dialisi (in basso) all'interno di un dializzatore in cui i flussi dei due liquidi scorrono nella stessa direzione (equi-corrente). L'aumento della concentrazione del soluto nel liquido di dialisi riduce il gradiente di concentrazione del soluto e quindi la sua rimozione, nel progredire del sangue all'interno del dializzatore.



**Fig.5** - Profilo delle concentrazioni del sangue (in alto) e del liquido di dialisi (in basso) all'interno di un dializzatore in cui i flussi dei due liquidi scorrono in direzioni opposte (controcorrente). Si noti come rispetto ai flussi in equi-corrente, il gradiente di concentrazione sia in media più elevato e la concentrazione del soluto all'uscita del filtro notevolmente inferiore.

### Clearance

La *clearance* del dializzatore è il parametro che indica il volume di sangue intero completamente depurato dal soluto nell'unità di tempo; si misura in [ml/min]. Per i soluti che vengono estratti dal dializzatore, la clearance può essere espressa come:

$$Cl = \frac{\text{Massa estratta per unità di tempo}}{\text{Concentrazione ematica all'ingresso}}$$

Le clearances decrescono con l'aumentare del peso molecolare, sino ad azzerarsi in corrispondenza di valori caratteristici di ciascuna membrana (punto di cut off). Questo parametro viene utilizzato per quantificare l'efficienza del dializzatore, in quanto, a parità di condizioni operative, è teoricamente costante e indipendente dalle concentrazioni dei principali soluti di riferimento.

### Dialysance

Se il soluto è già contenuto nel liquido di dialisi, come solitamente avviene per il potassio, la sua rimozione viene limitata riducendo il gradiente di concentrazione. Ciò rende inapplicabile la definizione di clearance, e per questo viene introdotto un altro parametro, la *dialysance*:

$$D = \frac{\text{Massa estratta per unità di tempo}}{\text{Salto di concentrazione all'ingresso del dializzatore}}$$

Si può osservare che la dialysance non è altro che un'espressione più generale della clearance. Entrambi i parametri esprimono l'efficienza del dializzatore in precise condizioni operative, definite dalle portate di sangue e liquido dializzante. Per lo stesso principio diffusivo, in corso di dialisi è oggi possibile anche la somministrazione di sostanze, quali calcio e basi, delle quali il paziente è carente.

### Ultrafiltrazione

Nella pratica della dialisi, il dializzatore viene anche usato per sottrarre al paziente l'eccesso di acqua accumulata nel periodo interdialitico. Pertanto, la portata ematica in uscita è leggermente inferiore a quella in ingresso; l'opposto avviene per il liquido dializzante. La rimozione dei fluidi in eccesso si definisce *ultrafiltrazione* e viene ottenuta per differenza di pressione idraulica ai due lati della membrana. Dati due compartimenti separati da una membrana semipermeabile (lato sangue e lato dialisato all'interno del filtro dialitico), se si aumenta la pressione idraulica in uno dei due compartimenti, si osserva un flusso macroscopico di acqua verso quello a pressione minore (lato dialisato), che tende a ripristinare l'equilibrio pressorio tra i due compartimenti. Il flusso di acqua ( $Q_f$ ) attraverso una membrana di superficie  $A$  è quantificato dalla relazione:

$$Q_f = \mu A(P_i - P_e)$$

dove

$$Q_f$$

è il flusso in ml/min,

$$A$$

la superficie della membrana in  $\text{cm}^2$ , e

$$P$$

la pressione idraulica in mmHg, con

$$P_1 > P_2$$

In realtà, a parità di superficie della membrana e di differenza di pressione idraulica, il flusso di acqua può variare secondo le caratteristiche intrinseche di *permeabilità idraulica* della membrana ( $L_p$ ), per cui l'equazione diviene:

$$Q_f = L_p A (P_1 - P_2) = K_{uf} \cdot A \cdot \text{TMP} \text{ [ml/min]}$$

dove  $L_p$  è una costante tipica della membrana, e TMP indica la pressione transmembranica. Il flusso di acqua è quindi direttamente proporzionale alla permeabilità idraulica della membrana. Il fenomeno di migrazione di un volume fluido può avvenire anche in maniera indiretta, cioè non in virtù di un gradiente di pressione idraulica, bensì di concentrazione: qualora, infatti, la membrana che separa i due compartimenti risultasse impermeabile al soluto soggetto al gradiente, si assiste ad un fenomeno *osmotico*, grazie al quale l'acqua, presente in diversa quantità nelle due aree e passibile di migrazione, provvede al riequilibrio delle concentrazioni (ingenerando, per altro, un gradiente di pressione idraulica). Nel caso della dialisi ci si riferisce a tali fenomeni con l'appellativo di "meccanismi oncotici", essendo dovuti alla presenza delle proteine plasmatiche. Conoscendo le pressioni oncotiche ( $p$ ) di due compartimenti separati da una membrana permeabile solo all'acqua (o impermeabile a soluti in essa disciolti), è quindi possibile determinare il flusso di acqua. Gli effetti combinati delle pressioni osmotiche ed idrauliche sul flusso di acqua sono espressi da:

$$Q_f = L_p A \{ (P_1 - P_2) + (p_2 - p_1) \}$$

che diventa:

$$Q_f = L_p A (DP - Dp)$$

Poiché le membrane semipermeabili usate in dialisi sono anche parzialmente permeabili ai soluti, il flusso di acqua è accompagnato, per effetto di trascinamento, da un flusso di soluti plasmatici di dimensioni compatibili con la porosità della membrana (convezione).

### Modello cinetico dell'urea [2]

Tenendo presenti i fenomeni precedentemente descritti è possibile, sfruttando semplici modelli, conoscere le concentrazioni plasmatiche dell'urea in qualsiasi istante ( $t$ ) della dialisi, nota la sua concentrazione predialitica.

$$C_{b(t)} = C_{b(0)} e^{-\frac{Kt}{V}}$$

Dove  $C_{b(t)}$  è la concentrazione plasmatica al tempo  $t$  e  $C_{b(0)}$ , la concentrazione all'inizio della dialisi e  $K$  la clearance del dializzatore. Si vede quindi che la concentrazione dell'urea a fine

dialisi è legata a quella di inizio dialisi in base al fattore  $Kt/V$ . Questa grandezza è stata quindi scelta ed è ancora oggi utilizzata per quantificare la dose di dialisi somministrata.

### **Membrane**

Nell'esecuzione della terapia emodialitica uno dei parametri fondamentali è rappresentato dalla membrana dializzante. Le sue proprietà fisiche e chimiche sono importanti perché attraverso essa si svolgono i processi depurativi che, se eseguiti correttamente, permettono una qualità di vita più elevata al paziente in dialisi. Essendo a diretto contatto col sangue del paziente, la membrana deve, inoltre, possedere caratteristiche che consentano di prevenire la comparsa di reazioni immunologiche, di tipo acuto o cronico. Uno studio retrospettivo di tre gruppi di pazienti in insufficienza renale cronica, dializzati con membrane cellulosiche, con membrane cellulosiche modificate e con membrane sintetiche ha dimostrato l'esistenza di una correlazione significativa fra tipo di membrana utilizzata e mortalità in pazienti dializzati, con risultati a favore delle membrane sintetiche [4]. La membrana per dialisi, quindi, non è semplicemente una barriera fisica interposta fra comparto sangue e comparto dialisato, ma una struttura attiva che interagendo con il sangue, e quindi con l'organismo, è in grado di influenzare il quadro clinico del paziente dializzato. Proprio per questo motivo, gli aspetti principali da valutare, nella scelta della membrana, devono essere una buona capacità depurativa e un'elevata biocompatibilità. È così possibile contribuire in misura determinante al benessere del paziente, obiettivo primario della seduta dialitica.

### **Monitoraggio della seduta dialitica**

Negli ultimi anni si è assistito ad un progressivo invecchiamento della popolazione uremica sottoposta a trattamento sostitutivo e i problemi clinici derivanti dalle patologie cardiovascolari hanno complicato ulteriormente la gestione della seduta dialitica. Contemporaneamente si è sviluppato il concetto di "adeguatezza dialitica" e da esso l'importanza di quantificare esattamente la dose da somministrare. Per questi motivi, sono stati sviluppati e validati adeguati sistemi di monitoraggio, biosensori e modelli matematici per poter ottimizzare la seduta dialitica. I requisiti essenziali dei dispositivi devono essere non-invasività, sicurezza, facilità di utilizzo e possibilità di essere interfacciati con un computer al fine di ottenere in tempo reale l'andamento dei parametri di interesse.

### **Monitoraggio della stabilità cardio-vascolare**

Quando si opera una sottrazione di volume nei pazienti uremici si innescano una serie di risposte cardiovascolari riflesse e alcuni adattamenti dipendenti da fattori fisici. Da un punto di vista fisico, la sottrazione acuta di volume (intesa come riduzione dei liquidi extracellulari) può essere vista come una perturbazione del rapporto tra la capacità del sistema circolatorio e il volume ematico, che tende a ridurre la pressione sistemica nel settore sia arterioso che venoso. I meccanismi di controllo operano in sequenza per annullare gli effetti emodinamici dell'ipovolemia e per ricostituire la massa circolante, adattando il letto vascolare al letto circolante (vaso-costrizione) e aumentando la performance cardiaca per garantire una adeguata portata cardiaca. Se questi meccanismi non si attivano in tempi sufficientemente rapidi, la riduzione dei liquidi extracellulari può causare una riduzione della portata cardiaca e soprattutto un calo della pressione arteriosa. L'ipotensione arteriosa è infatti il disturbo più comune durante un trattamento dialitico, per studiarlo risulta indispensabile un monitoraggio quasi continuo dei principali parametri emodinamici.

- Volume ematico: tale variazione dipende dall'ultrafiltrazione e dal *refilling*, cioè dal passaggio di soluti e acqua dal volume interstiziale a quello intravascolare [5-6]. A sua volta, il *refilling* è influenzato da fattori intrinseci al paziente (peso corporeo, incremento ponderale, etc) e fattori riguardanti il trattamento dialitico (ultrafiltrazione, temperatura, etc). Il volume ematico può essere stimato in modo non invasivo mediante misure ottiche di ematocrito, in quanto i globuli rossi non sono rimossi dal trattamento e restano in quantità costante nel compartimento vascolare. I limiti di questi sistemi sono legati al fatto che misurano variazioni e non valori assoluti.
- Pressione Arteriosa e Frequenza Cardiaca: il controllo della pressione arteriosa rappresenta uno degli obiettivi principali durante una seduta dialitica. E' consigliato il

suo monitoraggio affiancato a quello della frequenza cardiaca, poiché si è riscontrata un'associazione di eventi ipotensivi in corrispondenza di episodi bradicardici [7-8].

### **Monitoraggio dell'Adeguatezza Dialitica**

Da ormai una quindicina d'anni si è affermato il concetto di personalizzazione e adeguatezza della seduta dialitica e si riconosce nell'urea il marker principale della tossicità uremica. Tuttavia dalla definizione di dialisi adeguata non si possono escludere gli obiettivi di corretta rimozione idro-salina, correzione dell'acidosi metabolica e, soprattutto, benessere e riabilitazione del paziente. Anche il disturbo ipotensivo va affrontato su base individuale valorizzando i fattori che nel singolo paziente possono essere di importanza critica per l'omeostasi pressoria. Si riportano di seguito i parametri relativi a soluti ed elettroliti rilevabili durante la seduta.

- Urea: costituisce parte dei residui del metabolismo proteico e deve essere eliminata per permettere a quest'ultimo un regolare svolgimento. Il monitoraggio in continuo dell'urea permette di conoscere in tempo reale la concentrazione del soluto e il valore del Kt/V e attraverso modelli matematici se ne può prevedere l'andamento post-dialitico;
- Controllo del Ricircolo: il ricircolo è la quota di sangue depurato dal circuito extracorporeo che ritorna al filtro senza passare attraverso il sistema di capillari del circolo sistemico. E' importante conoscerne l'entità per valutare di quanto diminuisce l'efficienza dialitica;
- Sodio: un inadeguato bilancio può comportare, da una parte, il sovraccarico cardiovascolare con il rischio di ipertensione, dall'altra, un'ipovolemia con conseguente ipotensione intradialitica;
- Potassio: lo sviluppo di aritmie è un disturbo molto frequente nei pazienti emodialitici e già alla fine degli anni '80 è stato posto in relazione ad una rimozione troppo rapida del potassio durante le prime ore del trattamento [9].

### **Trattamenti alternativi**

Nell'emodialisi il sangue viene spinto da una pompa peristaltica con flusso continuo attraverso un filtro, all'interno del quale viene posto a contatto con il bagno di dialisi tramite la membrana dializzante. Il bagno di dialisi contiene elettroliti (sodio, potassio, magnesio, calcio, cloro) e tamponi (acetato o bicarbonato) e viene rinnovato in continuazione. Come tampone può essere impiegato l'acetato (acetato dialisi) od il bicarbonato (bicarbonato dialisi). La dialisi con bicarbonato è meglio tollerata dal punto di vista cardiovascolare ma più costosa e sta gradualmente sostituendo quella con acetato. Il corretto funzionamento del sistema extracorporeo è controllato da un monitor, dotato di numerosi dispositivi di intervento automatico, che prepara inoltre il bagno di dialisi. La composizione della soluzione di dialisi è attualmente adattata, entro certi limiti, alle necessità individuali, ad esempio con variazioni della concentrazione di sodio, calcio, potassio [1]. Nei procedimenti standard si utilizzano in genere flussi di sangue compresi tra 300 e 400 ml al minuto, flussi di soluzione dializzante di 500 ml al minuto e filtri con superficie variabile da 0,8 a 1,3 m<sup>2</sup>. Le applicazioni hanno una durata media di 4 ore e sono effettuate 3 volte alla settimana. L'impiego di flussi ematici maggiori e di dializzatori a più ampia superficie permette di aumentare l'efficienza delle singole applicazioni e di ridurre la durata [2]. In alternativa ai trattamenti emodialitici, da alcuni anni si impiegano per la depurazione extrarenale anche procedimenti convettivi, come la cosiddetta emofiltrazione. Tale modalità di trasporto ricorda la filtrazione glomerulare e sfrutta il principio per cui, utilizzando membrane a porosità maggiore di quelle impiegate per l'emodialisi tradizionale e con permeabilità all'acqua molto accentuata, il trasferimento di soluti avviene non tanto per diffusione, quanto per convezione, secondariamente al passaggio di solvente (acqua) che li trascina con sé. L'entità del passaggio dell'acqua e quindi dei soluti dipende dalle caratteristiche della membrana e dal gradiente di pressione idraulica tra i due lati. A differenza di quanto avviene nell'emodialisi tradizionale, soluti a basso e ad elevato peso molecolare hanno valori di clearance simili, sino in prossimità del punto di cut off. Nel procedimento attualmente più impiegato, a valle del filtro viene reinfusa nel circuito una soluzione salina per correggere l'emoconcentrazione secondaria alla sottrazione di liquidi; il bilancio idrico viene portato in pareggio reinfondendo una quantità di liquido inferiore a quella sottratta. Durante

ciascuna seduta, in 4-5 ore, vengono scambiati 20-30 litri. I volumi infusi nel paziente sono quindi enormi e, inizialmente, è stato tecnicamente difficile ottenere soluzioni in grado di garantire sufficienti purezza e sterilità. Diffusione e convezione sono oggi abbinate in trattamenti particolari, come l'emodiafiltrazione e la biofiltrazione, che richiedono l'infusione di una minor quantità di liquido di sostituzione (5-10 litri per applicazione) e la presenza di una soluzione di dialisi. La tolleranza è in genere simile, o leggermente inferiore, a quella dell'emofiltrazione, con possibilità di un'efficienza maggiore e di una riduzione della durata delle singole sedute a meno di 3 ore (trattamenti ad alta efficienza, od ultrabrevi). È da osservare che, nell'adulto, emodialisi ed emofiltrazione richiedono un flusso ematico di almeno 300 ml/min; valori maggiori sono necessari in caso di metodiche ad alta efficienza. Fistole arterovenose a portata molto elevata hanno effetti negativi a livello cardiaco, e pertanto l'accesso vascolare deve essere attentamente calibrato [1]. Un' alternativa è la dialisi *peritoneale*: tramite un catetere flessibile, la soluzione dializzante è introdotta nella cavità peritoneale, la cui superficie funge da membrana dializzante. Una volta che la sua composizione si è equilibrata con quella del sangue, la soluzione viene drenata e sostituita con altra, priva di scorie; in genere, per ogni scambio si introducono 2 litri di soluzione. Le caratteristiche della membrana peritoneale rappresentano però un evidente limite di questa metodica, infatti se in emodialisi è possibile modificare il flusso ematico, quello del dialisato e le caratteristiche della membrana, in dialisi peritoneale si può intervenire solamente sulla composizione della soluzione dialitica, poiché le altre variabili dipendono dalla situazione anatomica e funzionale del peritoneo. È importante sottolineare che la dialisi peritoneale è inoltre ben tollerata anche da soggetti anziani o in precarie condizioni cardiocircolatorie.

#### Bibliografia

- 
- MEDICINA CLINICA - Il paziente in dialisi, <http://www.carloalbaldi.com/terapia/dialisi.htm>;
- Cambi V., *Trattato italiano di dialisi*, 1999, Wichtig Editore;
- Colton C.K., Lowrie E.G., *Hemodialysis: physical principles and technical considerations*, Brenner & Rector: "The Kidney".
- Raymond M. Hakim, Rebecca L. Wingard, and Robert A. Parker, *Effect of the Dialysis Membrane in the Treatment of Patients with Acute Renal Failure*, [November 1994](#), Volume 331:1338-1342;
- Rouby JJ., Rottemburg J., Durande JP., *Importance of the plasma refilling rate in the genesis of hypovolemic hypotension during regular dialysis and controlled sequential ultrafiltration-hemodialysis.*, Proc EDTA 1978; 15: 239-44;
- Mann H, Ernst E., Gladziwa U., Stiller S., *Changes in blood volume during dialysis are dependent upon the rate and amount of ultrafiltration.*, Trans Am Soc Artif Intern Organs 1989; 35: 250-2;
- Converse RL., Tage N., Jacobsen TN. et al., *Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis induced hypotension.*, J Clin Invest 1992; 90 : 1657-75.
- Tripepi G., Panuccio V., Mallamaci F. et al., *L'ipotensione bradicardica negli emodializzati.*, Giorn It Nefrol 1996; 13: 249-54.
- Kimura K., Karou T., Yasuchi A. et al., *Cardiac arrhythmias in hemodialysis patients.*, Nephron 1989; 53: 201-7.