

INNOVAZIONI NELLA DIALISI EXTRACORPOREA

Antonio Santoro, Elena Mancini, Emiliana Ferramosca, Francesco Grammatico
U.O. Nefrologia e Dialisi Malpighi, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna

Negli ultimi decenni la terapia sostitutiva renale tramite emodialisi ha subito profondi mutamenti tecnologici. Diverse modalità depurative sono oggi disponibili, dalle diffusive convenzionali alle metodiche miste diffusivo-convettivo e convettive pure, le membrane dialitiche sono ora numerosissime e con diverse caratteristiche compositive e funzionali, i monitor stessi sono ora delle vere e proprie macchine "intelligenti" in grado di controllare numerosi parametri operativi (da quelli più semplici come il calo orario, i flussi della pompa sangue, dell'infusione e del dialisato, a quelli più complessi come la temperatura corporea o le variazioni di volume ematico). Buona parte di queste innovazioni sono state la risposta tecnologica alla sempre crescente problematicità clinica dei pazienti attualmente in dialisi cronica. Pazienti anziani e con elevato grado di comorbidità (diabete, ipertensione, vasculopatia, epatopatie, neoplasie ...) richiedono da un lato trattamenti personalizzati e spesso alternativi rispetto alla terapia dialitica diffusiva convenzionale, dall'altro sistemi di sorveglianza, soprattutto di tipo emodinamica, che permettano sia di comprendere meglio la causa degli eventuali episodi di ipotensione che possibilmente di prevenirne l'insorgenza. In questo senso le maggiori innovazioni nel campo della emodialisi di questi ultimi anni sono rappresentate essenzialmente da:

- sistemi di monitoraggio e controllo emodinamico (sistemi a biofeedback)
- trattamenti non convenzionali : emofiltrazione/emodiafiltrazione on-line e AFBK
- schemi dialitici (ritmi e durata) non convenzionali

Sistemi di monitoraggio e controllo.

In questo campo i risultati di maggiore rilevanza sono nel campo del monitoraggio e controllo del volume ematico e della temperatura corporea.

Monitoraggio e controllo del volume ematico.

Negli ultimi anni vi è stato un crescente interesse per il monitoraggio del volume ematico nel corso della dialisi, realizzato con tecniche assolutamente non invasive, di facile uso, che forniscono dati in continuo durante tutto il trattamento. La sua misura è stata privilegiata negli ultimi anni per una serie di motivi: 1) il volume ematico è direttamente influenzato dall'ultrafiltrazione intradialitica; 2) l'ipovolemia è il primo fattore causale dell'ipotensione intradialitica; 3) il contenimento delle variazioni del volume ematico permette di prevenire l'insorgenza di una instabilità cardiocircolatoria. Lo studio costante del comportamento del volume ematico e dei suoi diversi profili di calo fornisce informazioni sulle capacità di refilling vascolare, che sono direttamente correlate al grado di idratazione del paziente, e aiuta quindi nel definire il peso secco più appropriato. L'utilizzo del monitoraggio della volemia si dimostra di notevole ausilio soprattutto nell'evidenziare stati di iperidratazione, anche non ancora clinicamente rilevabili, in cui tipicamente si osservano minime variazioni di volume, anche con elevate ultrafiltrazioni. Allo stesso modo, in soggetti con scarsa idratazione tissutale e perciò con ridotte capacità di refilling, si può osservare, anche a fronte di modeste ultrafiltrazioni, una marcata riduzione del volume ematico, che a sua volta, se non adeguatamente compensata dai meccanismi di contro-reazione (aumento della frequenza e della contrattilità miocardica, aumento delle resistenze vascolari...) può generare una crisi ipotensiva.

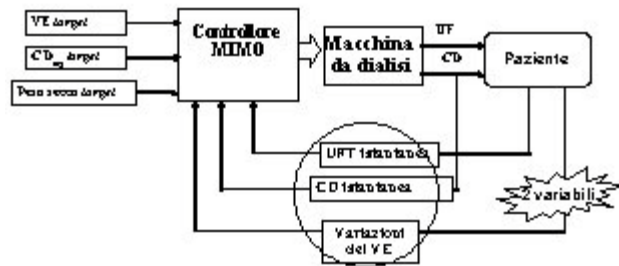


Fig. 1 – Schema del sistema di controllo automatico della volemia in corso di emodialisi. MIMO sta per multi-input-multi-output, cioè sistema a più variabili in ingresso (calo peso, volume ematico) e più variabili in uscita (ultrafiltrazione oraria, conducibilità). (VE = volume ematico, CD = conducibilità dializzante, UF = ultrafiltrazione oraria).

Molto utili si sono dimostrati nel miglioramento della stabilità pressoria in corso di dialisi sistemi di controllo automatico che regolano in contemporanea il volume ematico, il calo peso e la conducibilità. Noi abbiamo sviluppato e sperimentato il BVT (*Blood Volume Tracking*), un sistema di controllo a feedback, completamente automatizzato e implementato su un monitor dialitico, che mantiene le variazioni di volume ematico entro un range prescritto ad inizio trattamento (e definito dopo un periodo di studio) grazie a continue modificazioni sia dell'ultrafiltrazione che della conducibilità dializzante. Con un sistema di questo tipo l'obiettivo ideale di riduzione della volemia viene raggiunto unitamente all'obiettivo impostato di calo peso e di conducibilità equivalente. Questi, che sono i dati della prescrizione clinica, vengono infatti analizzati da un controllore, che confronta in continuo gli obiettivi da raggiungere con i risultati in corso di trattamento e calcola via via le variazioni da apportare sul monitor dialitico alle cosiddette variabili del controllo (in questo caso ultrafiltrazione e conducibilità dializzante) per garantire il raggiungimento degli obiettivi prescritti. Nella nostra esperienza, poi confermata da uno studio multicentrico, con questo sistema si riduce l'incidenza degli episodi di ipotensione intradialitica di circa il 30%. Questo risultato si traduce positivamente nei riguardi dell'adeguatezza del trattamento, poiché è noto che, soprattutto nei pazienti più critici, il ripetersi di episodi ipotensivi comporta diverse interruzioni della seduta dialitica se non addirittura la sospensione anticipata.

Monitoraggio e controllo della temperatura corporea.

La dialisi può influenzare la temperatura interna attraverso diversi meccanismi. Innanzitutto vi può essere un trasferimento di calore dal bagno dialisi al paziente, possibile anche in caso di temperature sui 37-37.5 °C, considerando che molti pazienti uremici sono ipotermici. Inoltre è la procedura di per sé che può generare calore, tramite la attivazione di fattori del complemento e la produzione di citokine, che possono far seguito alla contaminazione del liquido di dialisi da parte di batteri o endotossine. In ultimo, la fisiologica vasocostrizione che nasce in risposta alla ipovolemia porta ad una riduzione del flusso ematico nei distretti cutanei superficiali, e si riduce quindi la capacità di dissipare calore con conseguente aumento della temperatura corporea. Le conseguenze dell'aumento della temperatura corporea sul piano emodinamico sono notevoli. Innanzitutto si riducono le resistenze periferiche vascolari, mentre la portata cardiaca aumenta, almeno fino a certi livelli, al fine di mantenere costante la pressione arteriosa. In realtà spesso il risultato conseguente ad una importante elevazione della temperatura interna è una riduzione della pressione arteriosa che può giungere fino al collasso. Diversi studi hanno indagato sull'effetto delle basse temperature sul comportamento pressorio durante emodialisi. La maggior parte degli Autori ritiene che ad ultrafiltrazione costante la riduzione della pressione arteriosa aumenta all'aumentare della temperatura del bagno dialisi. Al contrario attraverso riduzioni della temperatura del liquido di dialisi è possibile ridurre la frequenza degli episodi di ipotensione sintomatica. E' oggi disponibile un sistema di monitoraggio e controllo a feedback della temperatura corporea durante il trattamento dialitico (*BTM*, *blood temperature monitor*) direttamente installato su una macchina da dialisi. Il

sistema BTM, tramite appositi sensori, misura le temperature arteriose e venose del circuito extracorporeo ed è in grado di controllare l'obiettivo prescritto in termini di bilancio termico attraverso variazioni della temperatura del bagno dialisi. Uno studio multicentrico eseguito in questi anni su pazienti con elevata frequenza di ipotensione intradialitica e trattati con il sistema BTM ha evidenziato che la dialisi cosiddetta "isotermica" (in cui cioè viene impedito l'aumento della temperatura corporea grazie a continue sottrazioni di calore tramite variazioni di temperatura del bagno e la temperatura del paziente viene mantenuta invariata dall'inizio alla fine della seduta dialitica) ha ripercussioni positive sulla stabilità emodinamica perché il numero degli episodi ipotensivi per paziente è passato da una media di 6 episodi su 12 trattamenti nella dialisi convenzionale a 3 episodi su 12 trattamenti nella dialisi isotermica.

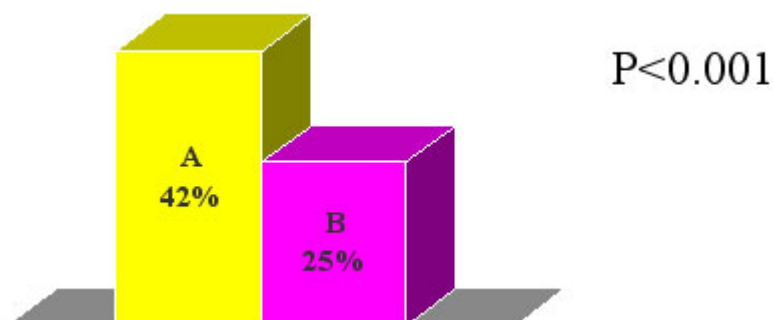


Fig. 2 - Effetto della dialisi isotermica (B) nei confronti della dialisi convenzionale (A) sulla ipotensione intradialitica: risultati di uno studio multicentrico.

Modalità dialitiche non convenzionali

Oltre alla dialisi esclusivamente diffusiva all'inizio degli anni 80 si cominciò a conoscere la dialisi in emofiltrazione, di tipo puramente convettivo. Negli anni si è poi sviluppato il trattamento misto di convezione/diffusione che oggi chiamiamo di emo-dia-filtrazione. L'innovazione tecnologica delle metodiche on-line ha fatto sostanzialmente "rinascere" queste metodiche, permettendo di fornire tutti i vantaggi del caso. Una emodiafiltrazione particolare è l'AFB, biofiltrazione senza acetato, che negli ultimi anni è stata elaborata anche in una variante in grado di eseguire un profiling del potassio sul bagno dialisi per limitare l'insorgenza di aritmie da squilibrio sul potassio ematico.

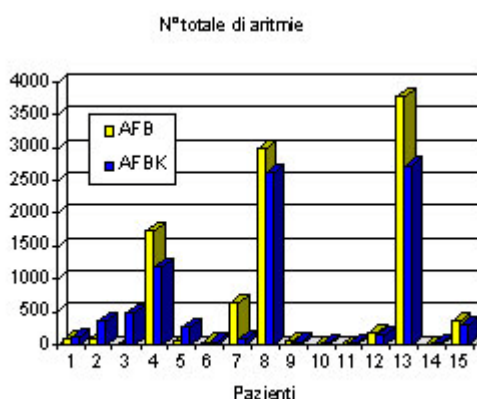


Fig. 3 - Effetto del profiling del potassio nel bagno dialisi, ottenuto tramite tecnica AFBK, sulla frequenza delle aritmie minori in dialisi. In AFBK c'è stata una riduzione complessiva della comparsa dei battiti prematuri.

Trattamenti convettivi on-line

Il rene, nel suo processo depurativo, lavora per convezione filtrando cioè i soluti ematici attraverso la membrana glomerulare sulla base del loro peso molecolare. Nei processi convettivi il trasferimento dei soluti attraverso la membrana è regolato dai gradienti pressori. La permeabilità idraulica della membrana ed i coefficienti di sieving dei soluti determinano la tipologia e la proporzione dei soluti che attraversano la membrana stessa. In pratica, soluti con

un *sieving coefficient* pari all'unità attraversano la membrana con una clearance pari alla velocità di ultrafiltrazione. In emofiltrazione (HF) in post-diluizione, che è l'applicazione pura della convezione, circa il 30 % del flusso ematico è sottoposto ad ultrafiltrazione. Il reintegro del liquido rimosso si esegue dopo l'emofiltro ed è in rapporto al calo di peso desiderato del paziente. Dal momento che la clearance di tutti i soluti che attraversano la membrana è in rapporto ai flussi di ultrafiltrazione, risulta chiaro che in dialisi convettiva, a differenza dell'emodialisi tradizionale, viene privilegiata la rimozione delle grandi molecole rispetto alle piccole. Tradizionalmente i trattamenti dialitici di tipo convettivo vengono eseguiti utilizzando un liquido di infusione accolto in sacche, con inevitabili costi legati all'acquisto e allo stoccaggio di tale materiale. L'introduzione della tecnica di preparazione on-line dei liquidi per dialisi a partire dall'acqua di rete, sia come bagno dialisi che come liquidi infusionali, ha sostanzialmente abbattuto i costi gestionali e ha permesso di massimizzare l'entità dello scambio convettivo, che nei trattamenti convettivi puri, quali l'emofiltrazione, è virtualmente infinito. La preparazione on-line dei liquidi per dialisi è stata una vera grande novità nel campo della tecnologia dialitica. Per questo occorrono tuttavia diversi elementi :

- un trattamento con bi-osmosi dell'acqua di rete
- uno stretto controllo batteriologico dell'acqua dell'impianto idrico già nei diversi punti dell'impianto di preparazione dell'acqua (post-osmosi, post dechloratore)
- monitor dialitici contenenti ultrafiltri in grado di preparare acqua ultrapura, utilizzabile quale bagno dialisi, o liquidi sterili e privi di pirogeni da utilizzare invece come liquidi infusionali, destinati cioè all'infusione diretta nel sangue, in pre-o post-diluizione.

L'introduzione di tale metodica ha permesso una rinascita anche di tecniche puramente convettive quali la emofiltrazione, che storicamente non avevano mai avuto una grande diffusione, oltre che per i costi anche per lo scarso abbattimento delle piccole molecole quali tipicamente l'urea e la creatinina. La possibilità di impiegare invece elevati volumi di convezione ha permesso di ottenere anche una buona depurazione delle piccole molecole, ma soprattutto ha esaltato la capacità dei sistemi convettivi di rimuovere molecole non allontanabili in dialisi convenzionale come la beta-2-microglobulina. Molti benefici sono stati prospettati per le tecniche convettive rispetto all'emodialisi tradizionale. Alcuni di questi sono costituiti da una maggiore stabilità vascolare, una maggiore sopravvivenza per pazienti critici, una migliore correzione dell'acidosi uremica ed infine una maggiore rimozione di molecole di elevato peso. Non è però sempre facile attribuire alla convezione benefici o effetti collaterali, perché spesso per l'uno e l'altro aspetto ci si riferisce a procedure dialitiche diverse, che vanno dall'espressione più pura della convezione, costituita dall'HF o dalla ultrafiltrazione isolata. Migliore stabilità cardio-vascolare, e buona rimozione di medie-grandi molecole sono i due aspetti su cui vi sono oramai evidenze della superiorità dell'emofiltrazione sulla dialisi convenzionale. L'utilizzo della preparazione on-line dei liquidi infusionali consente oggi di sfruttare al massimo le potenzialità di questo tipo di trattamento emodialitico, che trova quindi le sue migliori indicazioni nei pazienti con problematiche cardiovascolari o con patologie neurogene (disautonomie) che condizionano una condizione di instabilità pressoria. Le tecniche miste, di tipo convettivo-diffusivo, che massimizzano la rimozione sia di piccole che di medio-molecole possono essere indicate nei pazienti più giovani, in cui si voglia fare una efficace prevenzione della patologia da accumulo della beta-2-microglobulina.

AFB con profiling di potassio sul bagno dialisi.

Tra gli effetti collaterali della terapia dialitica le aritmie cardiache hanno un ruolo preminente. Alterazioni asintomatiche del tracciato elettrocardiografico si osservano frequentemente nei pazienti in trattamento emodialitico cronico, perché la terapia dialitica altera infatti la durata e l'omogeneità della ripolarizzazione del ventricolo. La disomogeneità del processo di ripolarizzazione ventricolare indotta dalla dialisi può rappresentare una vera e propria condizione favorente l'insorgenza di eventi aritmici. L'elettrofisiologia cardiaca è strettamente influenzata dalla cinetica del potassio. In particolare il gradiente di concentrazione ai lati della membrana cellulare è critico per il processo di ripolarizzazione ventricolare, determinando sia il potenziale di riposo che la soglia per il potenziale di azione. E' noto infatti come le aritmie cardiache siano correlate ad uno squilibrio delle concentrazioni plasmatiche di potassio e la frequenza e la severità delle aritmie aumenta durante la dialisi. D'altro canto, uno degli scopi

del trattamento dialitico è la rimozione del K accumulato nel periodo interdialitico a seguito dell'apporto dietetico. La massa di K rimosso in corso di HD è strettamente correlata al gradiente fra la concentrazione plasmatica di K e la concentrazione dello stesso nel dialisato, solitamente impostata ad un livello costante (mediamente basso), intorno ai 2 mEq/L. In una seduta di HD convenzionale, i pazienti iperkaliemici, che iniziano il trattamento con elevati valori plasmatici di K (fino a 8 mEq/L) si trovano a contrastare un elevato valore di gradiente di concentrazione sangue-dialisato. Questo gradiente induce elevati flussi diffusivi di K attraverso la membrana del dializzatore (dialisato « liquido extracellulare), che a sua volta determina elevati flussi attraverso le membrane cellulari (liquido intracellulare « liquido extracellulare), influenzando così il potenziale elettrico di riposo delle membrane, e di conseguenza, il grado di eccitabilità cellulare. Poiché questo meccanismo interessa anche le cellule segnapassi, il paziente è esposto al rischio di aritmie cardiache. Questo fenomeno si rende molto più evidente in caso di presenza di patologie cardiache e può generare una riduzione della gittata sistolica che compromette quindi la portata cardiocircolatoria. La necessità di combinare, nel corso del trattamento dialitico, una adeguata rimozione di potassio ad una limitazione del gradiente sangue-dialisato, richiede l'introduzione di appositi sistemi di modulazione della concentrazione del potassio nel bagno dialisi. Già alcuni anni fa noi abbiamo sperimentato il sistema della AFB_k (AFB con profiling del potassio nel bagno dialisi) e abbiamo dimostrato che si può ottenere una efficace rimozione di potassio e ridurre allo stesso tempo le alterazioni ECGrafiche e la frequenza delle extrasistoli. Al termine di un trattamento dialitico di AFB_k la rimozione di potassio è sostanzialmente simile a quanto si ottiene in AFB_{st} (AFB standard) con l'impiego di un dialisato a concentrazione costante di potassio, ma una più lenta rimozione di potassio, come documentata in AFB_k, garantisce una maggior tolleranza cardiaca al trattamento, poiché induce alterazioni meno pronunciate della omogeneità della ripolarizzazione ventricolare.

Schemi e ritmi dialitici (durata, frequenza) non convenzionali

Studi americani hanno mostrato che esiste una relazione fra durata del trattamento dialitico e outcome del paziente: pazienti che ricevevano trattamenti dialitici di 3-3.5 ore avevano un rischio di morte di circa due volte più elevato rispetto ai soggetti con trattamenti di durata superiore alle 3.5 ore. Allo stesso tempo il gruppo di Tassin in Francia ha riportato una sopravvivenza a 15 anni del 65%, con tempi di trattamento lunghi, di circa 8 ore, eseguiti nel corso della notte, pur impiegando membrane dialitiche a non elevata efficienza. I pazienti di questo gruppo hanno infatti una morbilità molto bassa e una prevalenza di ipertensione solo del 2%. E' ben noto infatti il vantaggio in termini di controllo pressorio così come dell'anemia che è possibile ottenere con i trattamenti prolungati. Una alternativa alla dialisi lunga notturna potrebbe essere rappresentata da uno schema di dialisi breve ma quotidiana, che rappresenta forse la strategia più fisiologica, evitando da un lato l'eccessivo accumulo sia di fluidi che di soluti uremici, e dall'altro tutte le possibili complicanze intradialitiche a ciò relate (ipotensione acuta, sindrome da squilibrio). Scelte di questo tipo si scontrano ovviamente con le problematiche crescenti di tipo organizzativo-gestionale dei Centri Dialisi, ma si tratta comunque di scelte operative da applicare su gruppi selezionati di pazienti.

Conclusioni

La prescrizione della terapia dialitica si avvantaggia oggi di numerose possibilità, sconosciute fino a un decennio fa. Modalità depurative diversificate consentono di ottenere il miglior livello di correzione metabolica per il singolo paziente, limitando allo stesso tempo l'impatto in acuto della dialisi sulla tolleranza cardiovascolare. I sistemi di monitoraggio non invasivo consentono una sorveglianza continua di parametri di importanza rilevante per la stabilità emodinamica. Alcuni sistemi di controllo automatico o di profiling intradialitico permettono poi la massima personalizzazione del trattamento. Ulteriori strategie, giocate sulla durata e sul ritmo dei trattamenti possono poi contribuire fortemente a ridurre sempre più la intrinseca non-fisiologicità del trattamento di dialisi extracorporea.

Lecture consigliate

- Santoro A, Canova C, Lopez A et al. Il biofeedback in dialisi. Attualità Nefrologiche e Dialitiche 2002. Wichtig Editore Milano, pp113-124.

- Altieri P, Sorba GB, Bolasco PG et al. On-line pre-dilution hemofiltration versus ultrapure high-flux hemodialysis: a multicenter study in 23 patients. *Blood Purif* 1997; 15: 169-181.
- 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 study. *Am J Kidney Dis* 40(2):280-290; 2002.
- Santoro A, Mancini E, Fontanazzi F et al. Potassium profiling in acetate-free biofiltration. *Contrib Nephrol Basel, Karger* 2002, 37(260-267).