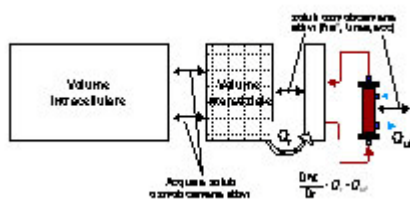


Sun Ergh (sinergia): adeguatezza dialitica stabilità cardiovascolare

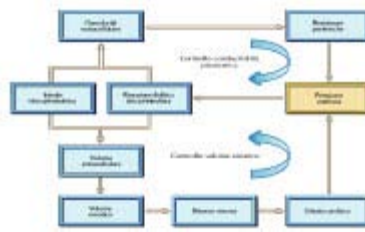
Giovanni Oliviero Panzetta - S.C. di Nefrologia e Dialisi,
Azienda Ospedaliero –Universitaria “Ospedali Riuniti di Trieste” - Trieste

Se tra gli obiettivi di un ideale trattamento sostitutivo può essere identificato il ripristino fisiologico dell'equilibrio acido-base ed idro-elettrolitico, non devono essere trascurati né l'efficienza depurativa né la tollerabilità del trattamento, così da raggiungere, per esempio, elevati livelli di depurazione e il controllo del peso secco senza pregiudicare il mantenimento del benessere del paziente. L'eliminazione renale di acqua e sale, fortemente compromessa nell'uremico, deve essere realizzata durante la seduta dialitica dai meccanismi di ultrafiltrazione e diffusione attraverso la membrana del filtro. Tali meccanismi agiscono sulle concentrazioni sieriche di tutti i soluti contemporaneamente e determinano l'attivazione di vari meccanismi di compenso delle rapide variazioni da essi indotte sull'acqua plasmatica, sulla gittata cardiaca e sulla pressione arteriosa.



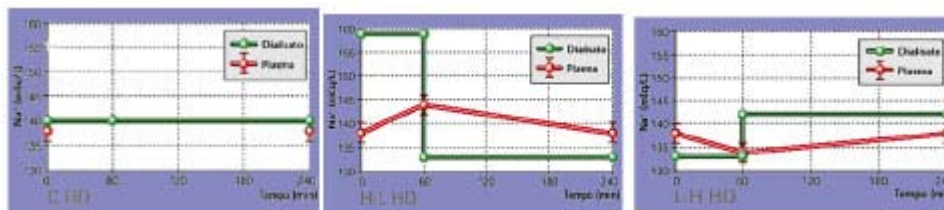
Effetto dell'ultrafiltrazione dialitica sui trasferimenti di acqua corporea tra i diversi compartimenti.

L'aumento della protidemia, causato dalla sottrazione di acqua dal plasma con l'ultrafiltrazione dialitica, determina un aumento della pressione oncotica nel sangue, che favorisce il refilling vascolare, ovvero il flusso di acqua dai compartimenti extravascolari verso quello plasmatico; tale flusso di acqua tende a ristabilire il volume ematico e a conservare la pressione arteriosa (1). Tuttavia, la rapida rimozione dialitica dei soluti dal compartimento extracellulare (in particolare dell'urea, ma anche del sodio se la concentrazione del bagno è bassa) diminuisce la pressione osmotica extracellulare, condizionando, soprattutto nella parte iniziale della seduta un simultaneo e contrario trasferimento di acqua dal compartimento extracellulare verso l'interno delle cellule e ciò realizza una nuova tendenza alla riduzione del volume circolante. Per contrastare tale differenza di pressione osmotica è possibile aumentare la concentrazione di sodio nel bagno, favorendo il richiamo di liquido dal compartimento intracellulare verso quello extracellulare, così limitando la riduzione eccessiva della volemia e della pressione. In realtà entrambi i processi, cioè il refilling vascolare e il mantenimento della pressione, possono essere compromessi od ostacolati. Tra le varie cause che possono ostacolare il refilling e i meccanismi di compenso emodinamico devono essere annoverate le cardiopatie organiche, che limitano le capacità di adeguamento della portata cardiaca, gli estesi danni vascolari di tipo aterosclerotico, alcune particolari condizioni, come le alterazioni delle risposte autonome e l'ipoalbuminemia nella malnutrizione severa. Tutte possono contribuire attivamente allo sviluppo di crisi ipotensive intradialitiche e possono compromettere l'esito della seduta. Come conseguenza, la dialisi può divenire cronicamente inadeguata e ciò può ripercuotersi sullo stato clinico del paziente compromettendo la nutrizione e l'ematopoiesi, determinando sovraccarico di volume e di pressione con conseguente aumento del lavoro del cuore e quindi della massa ventricolare. A loro volta le alterazioni della struttura muscolare del miocardio possono indurre anomalie della conduzione, aritmie da aumento della durata del potenziale di azione e da correnti transitorie di calcio, ritardi o blocchi di conduzione particolarmente frequenti quando si associ fibrosi miocardica (1-3). L'esistenza di quadri clinici così complessi ha reso necessario mettere in atto interventi preventivi sulle impostazioni dei parametri dialitici, quali la velocità di ultrafiltrazione e la conducibilità del bagno dialisi, per favorire una miglior redistribuzione dell'acqua corporea durante la seduta e limitare le conseguenze sull'apparato cardiovascolare, che in alcuni casi può venire destabilizzato anche da alterazioni volemiche di lieve entità.



Modelli dei sistemi di feedback in fisiologia ed in dialisi per il controllo del bilancio elettrolitico e del bilancio idrico.

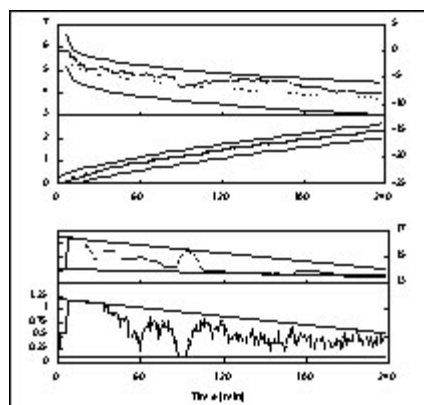
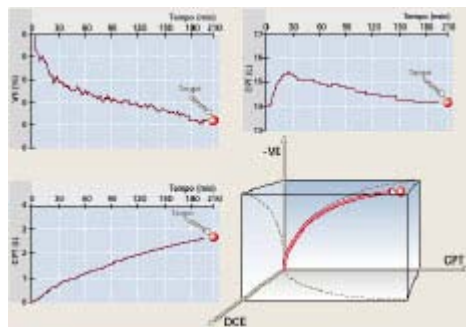
Tra gli effetti di un aumento della concentrazione del sodio nel bagno dialisi è stata dimostrata una maggiore stabilità cardiovascolare intradialitica, accompagnata da una riduzione dei crampi e dell'astenia. Ciò è stato ottenuto modulando il sodio con profili sia crescenti che decrescenti, senza che si verificasse un sovraccarico sodico in dieci pazienti studiati (4). A parità di durata del trattamento, della membrana del dializzatore, del flusso del sangue e del dialisato, ed a parità del bilancio sodico tra dialisi a sodio costante e dialisi con profili del sodio, la riduzione del volume ematico è risultata più contenuta nelle dialisi con profili decrescenti, confermando come questa modalità possa essere in grado di prevenire brusche variazioni volemiche e le ipotensioni dialitiche.



Andamento dei profili di sodio nel bagno dialisi e nel plasma (4).

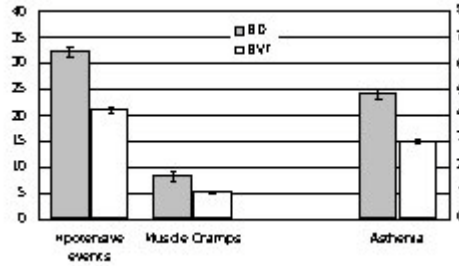
E' anche stato messo in evidenza che durante i trattamenti dialitici complicati da ipotensione la quantità di urea eliminata nel dialisato risulta inferiore a quella calcolata dalle variazioni della concentrazione dell'urea nel sangue del paziente, fenomeno non giustificabile soltanto con un "sequestro" intracellulare dell'urea. Si invoca, piuttosto, una riduzione della circolazione ematica in alcune regioni del corpo, soprattutto in quelle periferiche, con una discrepanza progressiva del contenuto di urea tra questi distretti e gli altri, a causa di una vasocostrizione da ipovolemia provocata dall'ultrafiltrazione non compensata da un adeguato refilling vascolare. L'analisi dei dati di questi studi suggerisce l'esistenza di soglie individuali di volume ematico, sotto le quali risulterebbe più elevata la probabilità che si verificano ipotensioni e rebound significativi dell'urea conseguente allo squilibrio di concentrazione formatosi tra il pool "sequestrato" e quello effettivamente dializzato. Contemporaneamente si evidenzerebbero valori più bassi di efficienza dialitica valutata mediante il KT/V equilibrato. Nella dialisi tradizionale si verifica una progressiva e lineare riduzione del volume ematico nella seconda parte del trattamento, quando l'efficienza dei meccanismi di compenso della pressione arteriosa è anche ridotta. Invece, i trattamenti con volume controllato mediante sistemi di biofeedback, che consentono di programmare l'andamento della volemia, contribuiscono al mantenimento della stabilità cardiovascolare, proprio in virtù di una minore riduzione del volume ematico. Grazie al monitoraggio del volume ematico mediante uno specifico biosensore, che è anche il principale interprete del meccanismo a retroazione (5), il sistema di controllo a biofeedback è in grado di misurare momento per momento il volume ematico del paziente e di valutare lo scostamento dal profilo programmato, ovvero dal valore ideale per il paziente, e di regolare costantemente la conducibilità del bagno dialisi e la velocità dell'ultrafiltrazione per evitare ogni scostamento del volume del paziente dal profilo ideale. Per l'utilizzo del sistema è richiesta la prescrizione dialitica dei seguenti parametri: durata del trattamento, peso secco, calo peso, acqua corporea come percentuale del peso, valore finale del volume ematico, soglia massima di calo peso orario, soglia minima e massima di conducibilità del dialisato, variazione prevista del volume ematico in funzione del calo peso ed, infine, conducibilità plasmatica equivalente. Il controllore fissa, istante per istante, i valori più appropriati di conducibilità e ultrafiltrazione per mantenere il volume lungo la traiettoria programmata, operando un compromesso tra tre obiettivi: il calo peso totale, il volume

ematico previsto e la conducibilità equivalente di sodio. All'operatore spetta attribuire i valori soglia delle variabili controllate e l'importanza ("peso") attribuita al raggiungimento del corrispondente valore, previa l'individuazione delle variazioni dialitiche di VE che assicurino il minor rischio di collasso ipovolemico e quindi il raggiungimento della miglior tolleranza dialitica. Come sopra riportato, oltre al controllo del volume ematico, viene parallelamente verificato l'effettivo raggiungimento degli obiettivi di calo peso e di bilancio ionico. Per quest'ultima variabile, servendosi di un modello cinetico di conducibilità equivalente del dialisato, vengono calcolati i valori di sodiemia raggiunti a fine seduta, che non dovranno superare i limiti previsti di tolleranza, per prevenire i rischi di sintomi indesiderati per il paziente. Nel corso del trattamento a volume controllato, il video del rene artificiale mostra in un diagramma di stato la risposta delle variabili controllate e le azioni svolte dal sistema, potendo così l'operatore verificare l'adeguatezza del trattamento ed apportare le correzioni in caso di errore, basandosi sulla posizione dei parametri sul grafico dello stato del paziente.



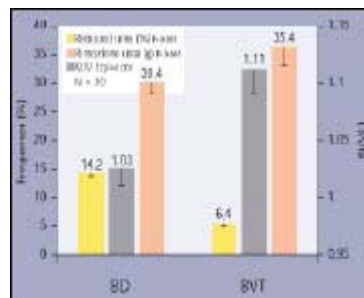
Evoluzione temporale dello stato del paziente rispetto al raggiungimento degli obiettivi fissati.

Valutando il beneficio a medio-lungo termine apportato dall'utilizzo di sistemi di controllo del volume ematico rispetto a dialisi convenzionali con tempi di trattamento e valori di ultrafiltrazione sostanzialmente sovrapponibili, è emerso come le cadute della pressione arteriosa sistolica siano significativamente inferiori nei trattamenti con controllo automatico (6). Nei pazienti con spiccata tendenza all'ipotensione (frequenza >20% delle sedute) gli episodi ipotensivi si riducono del 34% ed i crampi muscolari del 40%, mentre le infusioni di liquidi diminuiscono a 60 ml di soluzione fisiologica rispetto ai 160 ml della prima fase di dialisi standard e ai 95 della seconda ($p < 0.05$) (7).



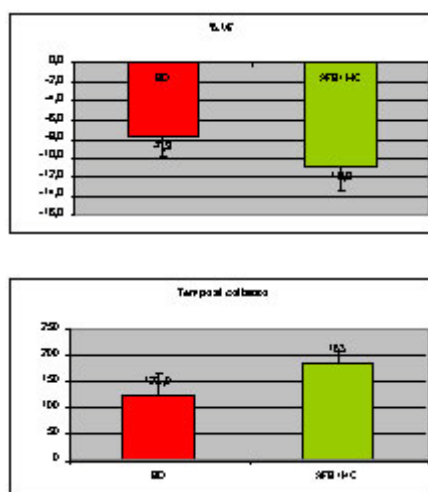
L'esperienza di più di 18 mesi di trattamento con BVT ha confermato sia il miglioramento del benessere intradialitico sia la riduzione di astenia post-dialitica (6).

Inoltre, raccogliendo il dialisato durante i trattamenti con controllo del volume, è stata dimostrata una rilevante diminuzione del rebound post dialitico dell'urea (6,4% vs 14,2 in dialisi standard) ed un aumento dell'efficienza dialitica (Kt/Veq pari a 1,11 a fronte di 1,03) (8), raggiungendo così un valore più prossimo a quello indicato dalle linee guida DOQKI, meglio in grado di prevenire il rischio di effettuare dialisi non adeguate.



Appurata l'efficacia del sistema di controllo del volume ematico in dialisi standard, si è passati a verificare quali potessero essere i benefici del suo utilizzo in l'AFB, una metodica diffusivo-convettiva particolarmente adatta a pazienti con instabilità cardiocircolatoria anche grazie all'assenza di acetato nel tampone e alla possibilità di personalizzare la correzione dell'equilibrio acido-base (9). Oggetto della sperimentazione sono stati, da un lato, gli effetti che l'infusione continua di NaHCO₃ e l'ultrafiltrazione elevata (pari alla somma del calo di peso e del flusso di infusione) possono avere sul controllo del volume e, dall'altro, gli effetti che le variazioni continue di Quf e di conducibilità operate dal controllore possono avere sulla cinetica del sodio e del bicarbonato durante il trattamento. Cinque pazienti, in bicarbonato dialisi con controllo del volume ematico da almeno un mese, sono stati studiati durante 6 sedute controllate, tre in bicarbonato dialisi e tre in AFB, tutte di durata pari a quattro ore e con il medesimo obiettivo di variazione di volume ematico per Kg di calo peso. La variazione del VE a fine dialisi è risultata sovrapponibile nelle due tecniche (-11.9% ± 1 in BD e -13.4% ± 1.1 in AFB, p = n.s.), con una differenza in AFB fra il valore atteso e quello osservato pari a -0.1% ± 0.5 per il VE, di 80 ± 30 g. per il calo peso. Mentre la bicarbonatemia predialitica non è apparsa significativamente diversa, quella post-dialisi è risultata maggiore in AFB (26.3 ± 0.5 mEq/L in BD vs. 28.8 ± 0.4 mEq/L in AFB, p<0.01), con un errore del modello nella previsione di HCO₃ finale in AFB di -1.7 ± 0.3 mEq/L. In relazione al sodio, sono stati ottenuti andamenti sostanzialmente equiparabili con le due metodiche, con variazioni percentuali pre-postdialisi rispettivamente di 1.7% ± 0.5 in BD e 2.2% ± 0.5 in AFB (p=0.08). Questi dati confermano che è possibile un utilizzo sicuro del sistema di controllo del volume anche in AFB, con un grado di precisione paragonabile a quello della BD. In uno studio successivo l'AFB con biofeedback sul volume ematico è stata paragonata con l'AFB tradizionale. Dallo studio è emerso come l'utilizzo combinato di AFB e biofeedback risulti più efficace: maggior rimozione di urea (grazie ad una concentrazione ematica più stabile durante il trattamento), riduzione dell'incidenza degli episodi ipotensivi, riduzione della sintomatologia e minore richiesta di interventi di supporto per ipotensione. In particolare, pur in presenza di ultrafiltrazioni e calo di peso simili, la tolleranza cardiovascolare si è dimostrata significativamente migliore nelle sessioni con biofeedback (24 vs 59 episodi ipotensivi su 72 sedute con entrambi i trattamenti), i sintomi sono stati notevolmente ridotti ed è stato necessario procedere ad infusioni di

soluzione fisiologica solo in 15 casi rispetto ai 57 del gruppo in AFB standard (10). Indicazioni favorevoli sono state ottenute utilizzando il controllore del volume in pazienti affetti da "sintomi minori" (11), in cui tuttavia le ipotensioni si sono ridotte in maniera significativa (da 15,75% in dialisi standard, a 6,33% in biofeedback) e i sintomi come crampi e nausea si sono ugualmente ridotti (18,07% in dialisi standard contro 11,03% in biofeedback) pur a parità della natremia pre e post dialisi e del calo di peso. Sempre in pazienti non hypotension-prone (12) si sono riscontrati significativi miglioramenti dei sintomi dialitici, minor numero di abbassamenti della pressione sistolica > 40%, minori episodi di riduzione del VE > 10%, meno interventi di infusione di soluzione fisiologica e un aumento ponderale interdialitico significativamente meno pronunciato. Recentemente, gli effetti dell'AFB abbinata al controllo del volume ematico (AFB+BVT) (13) sono stati valutati in un numero più consistente di pazienti hypotension-prone: 12 soggetti con età media $73,8 \pm 8$ sono stati studiati durante 132 sedute, con un disegno cross over AFB+BVT vs Bicarbonato dialisi (BD). L'AFB abbinata al controllo del volume ha presentato rispetto alla BD una stabilità cardiovascolare statisticamente migliore e minori sintomi associati; nei casi in cui si erano verificate ipotensioni, queste erano avvenute solo in corrispondenza di maggiori riduzioni percentuali della volemia ed erano più ritardate nel tempo.



Le ipotensioni in AFB con Hemocontrol si caratterizzavano per una maggiore diminuzione della volemia e per un ritardo (circa 60 minuti) rispetto a quelle registrate durante la BD std (22).

Dall'insieme dei dati riportati, il sistema di controllo in biofeedback del volume ematico sembra utile nell'attenuare i sintomi durante le sedute dialitiche in tutti i pazienti, ma particolarmente in quelli con spiccata tendenza all'ipotensione. Il suo impiego routinario potrebbe prevenire la comparsa di severe ipotensioni, con particolare beneficio quando i pazienti presentino elevati incrementi ponderali interdialitici. La dimostrata capacità del sistema di stabilizzare il volume ematico favorendo il refilling vascolare può prevenire il raggiungimento di soglie critiche individuali di ipovolemia e può risultare specialmente indicata per pazienti altamente instabili che presentino severe ipotensioni precoci, che sono state recentemente associate ad una prognosi peggiore.

Riferimenti bibliografici

1. Schneditz D, Roob J et al: "Nature of vascular refilling during hemodialysis and ultrafiltration, *kidney Int*, Vol 42, 1992, 1425-1433
2. Kim KE, Neff M, Cohen B, et al. Blood volume changes and hypotension during hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Int Organs* 1970; 16:508-1
3. Rouby JJ, Rottembourg J, Durande JP. Importance of the plasma refilling rate in the genesis of hypovolemic hypotension during regular dialysis and controlled sequential ultrafiltration-hemodialysis. *EDTA* 1978;15:239-
Chaignon M, Chen WT, Tarazi RC, Bravo E, et al. Effects of hemodialysis on blood volume distribution and cardiac output. *Hypertension* 1981;3(3):327-32.
4. Schadt J, Ludbrock A. Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious animals. *Am J Physiol* 1991;260:M305-M318

5. Movilli E, Camerini C, Viola B.F et alt: Blood volume changes during three different profiles oddialysate sodium variation with similar intradialytic sodium balances in chronic hemodializerd patients, America Journal of Kidney Disease,
6. Mancini E., Santoro A, Paolini F et alt: Effects of automatic blood volume control over intradialytic Hemodynamic stability, International Journal of Artificial Organs
7. Mancini, Santoro, Spongano: Effects of automatic blood volume control over intradialytic hemodynamic stability, The international journal of Artificial Organs
8. Ronco et alt_impact of biofeedback-induced cardiovascular stability on haemodialysis in hypotension-prone patient_ Kidney Int 58, 2000
9. Mancini, Giordano R, Rocco A, Usberi M, Buemi et alt: Il sistema di controllo del volume ematico (BVT) in AFB, Giornale Italiano di Nefrologia
10. C. Ronco, A. Brendolan, M. Milan, M. P. Rodeghiero, M. Zanella, G. La Greca. Impact of biofeedback-induced cardiovascular stability on hemodialysis tolerance and efficiency. Kidney International, Vol. 58, 2000, pp. 800-808
11. Wolkotte C, Hassell DR, Moret K, Gerlag PG, van den Wall Bake AW, van der Sande FM, Kooman JP. Blood volume control by biofeedback and dialysis-induced symptomatology. A short-term clinical study. Nephron. 2002;92(3):605-9.
12. McIntyre CW, Lambie SH, Fluck RJ. Biofeedback controlled hemodialysis (BF-HD) reduces symptoms and increases both hemodynamic tolerability and dialysis adequacy in non-hypotension prone stable patients. Clin Nephrol. 2003 Aug;60(2):105-12.
13. S. Cavalcanti, A. Ciandrini, S. Severi, F. Badiali, S. Bini, A. Gattiani, L. Cagnoli and A. Santoro. Model based study of the effects of the hemodialysis technique on the compensatory response to hypovolemia. Kidney International, Vol. 65, 2004, pp. 1499-1510