

DIALISI STANDARD E DIALISI SEQUENZIALE: QUANDO E COME

Mauro Ragaiole, Ascoli Piceno

Introduzione

Lo scenario della dialisi di oggi si presenta con un progressivo invecchiamento della popolazione dialitica sia in termini di età media dei pazienti in trattamento sostitutivo renale, sia in termini di età media dei nuovi pazienti che entrano in dialisi. Se a questo si aggiunge il dato relativo alle nefropatie primarie si può facilmente concludere che la stabilità cardiovascolare è il problema che presenta la maggiore incidenza in sala dialisi. L'eziopatogenesi dell'instabilità cardiovascolare durante il trattamento è di natura multifattoriale ma riconducibile sinteticamente alla riduzione dell'osmolarità plasmatica, all'effetto vasodilatante dei sistemi tamponi presenti nei bagni di dialisi, alle patologie del sistema nervoso autonomo, alla riduzione delle catecolamine circolanti ed infine alla deplezione di volume ematico [1]. Quest'ultimo fattore viene riportato con maggiore evidenza sperimentale e clinica ed appare determinante nell'insorgenza dell'ipotensione intradialitica. Esiste oggi una base di conoscenze sufficientemente consolidata sugli aspetti fisiopatologici legati alla deplezione di volume ematico che hanno contribuito all'evoluzione delle tecniche dialitiche standard per contrastare i fenomeni ipotensivi volume dipendenti [2]. Di seguito richiameremo brevemente i principi di fisiologia dello scambio di fluidi tra i vari distretti in cui l'acqua totale corporea è distribuita, per meglio interpretare i rapporti di causa - effetto delle cosiddette dialisi sequenziali o profilate.

Fisiologia del refilling plasmatico

L'acqua totale corporea, che rappresenta circa il 60 % del peso corporeo, può essere schematicamente suddivisa in tre principali compartimenti: l'acqua intracellulare, l'acqua interstiziale e il volume ematico. In una persona sana di circa 70 Kg di peso, approssimativamente si hanno circa 25 litri nel compartimento intracellulare, 10 in quello interstiziale e 5 in quello vascolare. In condizioni stazionarie questi tre compartimenti sono in equilibrio tra loro. Questo stato è determinato dall'equilibrio delle forze di tipo osmotico tra i compartimenti intracellulare, interstiziale e plasmatico e delle forze idrostatiche tra compartimento interstiziale e vascolare (Fig. 1). Durante il trattamento la rimozione di acqua è essenziale per ristabilire il corretto peso secco del paziente. Il compartimento dell'acqua corporea direttamente interessato dalla rimozione di fluidi attraverso la membrana del filtro è ovviamente quello vascolare. In realtà, grazie alla permeabilità della membrana cellulare e capillare all'acqua e ai soluti di basso peso molecolare, i fluidi possono muoversi tra i tre principali distretti e compensare la rimozione di acqua dal volume vascolare. In pratica tutti i compartimenti contribuiscono al calo peso totale del paziente. Il movimento dei fluidi tra i compartimenti è determinato dallo scostamento delle forze in gioco rispetto la condizione di equilibrio. Per comprendere meglio il meccanismo vediamo il trasferimento di fluidi separatamente cominciando da quello tra compartimento interstiziale e vascolare. La parete capillare del letto vascolare funziona come una membrana semipermeabile capace di trasportare fluidi e soluti a basso peso molecolare ma non proteine. Tale fatto, fa sì che la differenza di concentrazione più alta nel plasma rispetto al compartimento interstiziali (espressa in termini di pressione oncologica) determina un movimento di acqua dall'interstizio verso il vascolare. Tuttavia tale forza è contrastata dalla differenza di pressione idrostatica tra i due compartimenti. Schematicamente il flusso attraverso la membrana capillare è dato da [3]:

$$PPR = Kc((Pc - Pi) - \pi \epsilon)$$

dove PRR rappresenta il plasma refilling rate, KC la permeabilità della membrana, Pc la pressione idrostatica del compartimento vascolare (determinata dalla pressione arteriosa sistolica), Pi la pressione idrostatica nel compartimento interstiziale e pC la pressione oncologica nel compartimento vascolare. In condizioni di equilibrio deve essere verificato:

$$(Pc - Pi) - \pi \epsilon$$

Durante la dialisi, l'ultrafiltrazione al filtro tende ad aumentare la concentrazione proteica plasmatica ossia il valore di pC. Di conseguenza, il bilancio netto tra pressione oncotica e pressione idrostatica favorisce il movimento di acqua dall'interstizio verso il letto vascolare. Il sistema tuttavia tende a riportarsi in condizione di equilibrio. Infatti, il trasferimento di acqua dal compartimento interstiziale verso quello ematico comporta ovviamente una diminuzione del volume di acqua interstiziale e contemporaneamente una diminuzione della pressione idrostatica Pi. Quindi, il termine Pc-Pi nella (2) aumenta a fronte dell'aumento di pressione oncotica fino a raggiungere il nuovo stato di equilibrio. Vediamo ora di analizzare il trasferimento di acqua che coinvolge il compartimento intracellulare. Per semplicità indicheremo ora la somma dell'acqua interstiziale ed ematica come acqua extracellulare. Il flusso attraverso la membrana cellulare è determinato dalle forze osmotiche ai suoi capi: in pratica dalla concentrazione osmolare intracellulare ed extracellulare. In condizioni di equilibrio si ha quindi:

$$\frac{M_{IN}}{V_{IN}} = \frac{M_{EX}}{V_{EX}}$$

dove Mj IN, Mj EX, VIN, VEX rappresentano rispettivamente la massa dei soluti osmoticamente attivi intracellulari ed extracellulari e i rispettivi volumi (equilibrio osmotico) [4]. Può quindi verificarsi che in corrispondenza di una diminuzione della osmolarità extracellulare, poiché la membrana cellulare è impermeabile ad alcuni soluti (ad esempio il potassio), si verifichi un aumento del volume di acqua intracellulare per riportare il sistema all'equilibrio. Questo fenomeno si osserva ad esempio quando si utilizza un bagno dialisi fortemente ipo-osmolare rispetto al plasma o equivalentemente all'acqua extracellulare del paziente. A seguito di un aggravarsi dell'iperidratazione intracellulare, particolarmente a livello encefalico, si hanno i tipici sintomi di cefalea e nausea. Inoltre, il movimento di acqua verso il compartimento intracellulare (watershift) è anche causa di un ulteriore diminuzione del volume ematico con conseguente rischio di ipotensione sintomatica.

"Quale dialisi?"

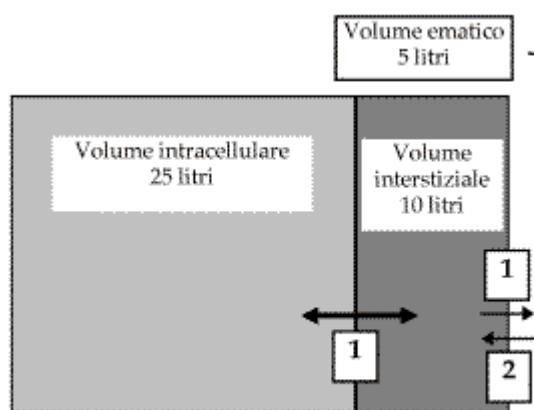


Fig.1

Distribuzione dell'acqua totale corporea nei principali distretti e relative forze agenti ((1) gradiente osmotico, (2) forza idrostatica).

I monitor attuali hanno la possibilità di variare l'ultrafiltrazione durante la dialisi secondo modalità predefinite, ma rimane il problema di raggiungere il corretto peso secco senza ipotensioni sintomatiche. La modulazione dell'ultrafiltrazione influenza la protidemia e pertanto come abbiamo sopra descritto il plasma refilling rate e il volume ematico. Poiché il plasma refilling rate è basso ad inizio trattamento (a causa di un valore di protidemia ematica bassa), un profilo di ultrafiltrazione crescente può essere opportuno per minimizzare la caduta di

volume ematico. D'altro canto poiché lo stato di overidratazione interstiziale favorisce al contrario il plasma refilling rate all'inizio del trattamento occorrerebbe utilizzare un profilo di ultrafiltrazione decrescente. A questi due meccanismi di trasporto va aggiunto anche il watershift transcellulare dovuto alla diminuzione di osmolarità extracellulare. Quindi è il bilancio netto tra questi meccanismi di trasporto di acqua a guidare la scelta del tipo di profilo di ultrafiltrazione ottimale per un dato paziente.

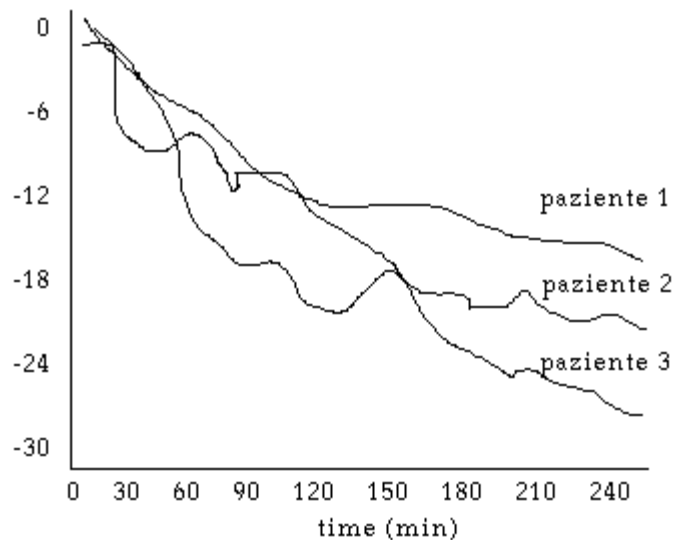


Fig.2

Differenti andamenti del volume ematico (%) registrati in corso di dialisi standard. Si può notare la differente capacità di refilling che determina valori diversi di volume ematico al termine del trattamento, ma anche le improvvise variazioni di volume ematico all'inizio del trattamento (pazienti 2 e 3). Un aiuto sostanziale alla scelta del profilo di ultrafiltrazione ottimale può venire dall'osservazione per un dato paziente dell'andamento del volume ematico. Infatti, preservare il volume ematico comunque favorisce la prevenzione delle ipotensioni sintomatiche. Attualmente alcuni monitor hanno a disposizione dei biosensori in grado di misurare la variazione percentuale di volume ematico in continuo dall'inizio del trattamento [5]. Questi dispositivi sono del tutto non invasivi e si prestano pertanto ad un utilizzo in sala dialisi quotidiano. La registrazione dell'andamento del volume ematico infatti non può essere limitata ad una singola seduta ma occorre prevedere un monitoraggio per periodi più lunghi al fine di caratterizzare la volemia del paziente anche in funzione dello stato predialitico e del calo peso totale. Dall'analisi delle curve di volume ematico si può successivamente progettare la prescrizione dialitica. E' chiaro che non esistono criteri di scelta della tecnica da adottare generali e validi in assoluto. Tuttavia, nelle dialisi ad alta efficienza (con alti valori della clearance e dialysance delle piccole molecole) e per i pazienti che mostrano una forte diminuzione del volume ad inizio trattamento (tipica curva a ginocchio del volume ematico) può essere preferibile la dialisi sequenziale (ultrafiltrazione isolata ad inizio trattamento e successiva emodialisi). Alcuni studi hanno infatti sperimentalmente dimostrato che il volume ematico viene meglio preservato utilizzando questo tipo di trattamento e che è preferibile utilizzare ultrafiltrazione isolata prima dell'emodialisi piuttosto che viceversa [6, 7].

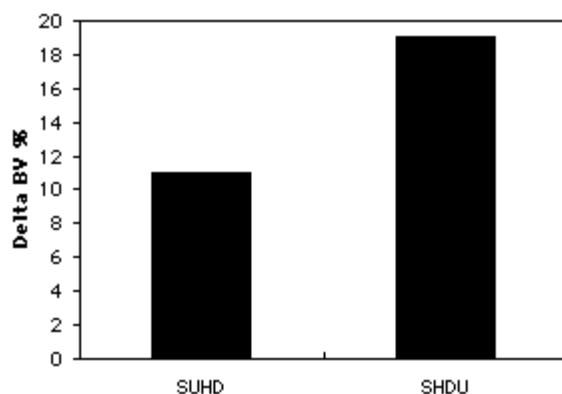


Fig. 3

Variazione percentuale di volume ematico in ultrafiltrazione isolata seguita da emodialisi, SUHD e in emodialisi seguita da ultrafiltrazione isolata, SHDU [6]. Va infine detto che l'utilizzo della dialisi sequenziale può essere reso ancora più proficuo se associato all'uso di profili di sodio (o conducibilità) del bagno di dialisi. Tuttavia il criterio di scelta del profilo di sodio ottimale è ancora più complesso in quanto coinvolge anche il bilancio di massa di sodio totalizzato al termine del trattamento. Esistono metodi che permettono di calcolare il profilo ottimale di sodio del bagno in funzione dei parametri tipici del paziente (peso secco, protidemia, ematocrito), della terapia (dialysance e clearance del filtro) e impostando un dato valore del bilancio di massa del sodio. Presuppongo algoritmi di calcolo sofisticati ma hanno come vantaggio di migliorare la stabilità cardiovascolare (con una diminuzione del volume ematico del 8% in dialisi profilata contro 19% in dialisi standard) [8]. Altre tecniche più semplici utilizzano profili di sodio linearmente decrescenti (ad esempio da 150 mmol/l a 133 mmol/l) che portano comunque ad una maggiore rimozione di liquidi senza incorrere in eccessive cadute pressorie rispetto a dialisi condotte con sodio costante anche se rimane aperto il problema del bilancio del sodio [9].

Conclusioni

Il progressivo invecchiamento della popolazione dialitica e l'incremento delle nefropatie primarie cardiovascolari rendono necessario una personalizzazione maggiore dei trattamenti dialitici per ottenere una maggiore stabilità cardiovascolare in dialisi. Dall'analisi delle cause delle ipotensioni sintomatiche emerge il ruolo fondamentale della diminuzione del volume ematico. Questo deve essere preservato quanto più possibile agendo sui parametri dialitici che maggiormente lo influenzano: ultrafiltrazione, rimozione di soluti e sodio del bagno. La conoscenza dei meccanismi fisiologici del trasporto di acqua tra i compartimenti in cui si considera distribuita, ha portato ad individuare metodiche alternative alla dialisi standard migliorano l'emodinamica del paziente. Tuttavia, la personalizzazione del trattamento deve necessariamente passare attraverso il monitoraggio dello stato emodinamico che può fornire indicazioni circa l'effettiva efficacia di tali metodiche. In ogni caso è auspicabile la diffusione di tecniche che possano automaticamente adattarsi allo stato del paziente evitando all'operatore onerose valutazioni a priori del stato stesso del paziente [10].

Bibliografia

1. Zucchelli P, Hemodialysis induced symptomatic hypotension. A review of pathophysiological mechanisms, *Int. J. Art. Org.*, 10 (3), 1987.
2. PeticlercT, Management of the sodium-water balance during hemodialysis, *Comunicazione Dept. Nephrology Hospital Petier-Salpetrier*, 1-6, 1990.
3. Keshaviah PR, Karen MI, Shapiro FL, Dynamics of vascular refilling, *Prog. Art. Org.*, 506510, 1983.
4. Guyton AC, Hall JE, *Textbook of medical physiology*, ninth ed., W.B. Saunders Company Ed. 1997.
5. Paolini F, Mancini E, Bosetto A, Santoro A, Hemoscan TM: a dialysis machine integrated blood volume monitor, *Nephrol. Dial. & Transp.*, 18 (9), 487-494, 1995.

6. Di Maggio A, Basile C, Scatizz A, Plasma volume changes induce by sequenzial ultrafiltration-hemodialysis and sequential hemodialysis ultrafiltration, *Int J. Art. Org.*, 10 (5), 291-294, 1987.
7. Rouby JJ, Rottemborg J, Durande JP, Basset JY, Degoulet P, Glaser P, Legrain M, Hemodynamic changes induced by regular hemodialysis and sequential ultrafiltration hemodialysis: A comparative study, *Kidney Int*, 17 (6), 801-810, 1980.
8. Coli L, Bonomini M, La Manna G, Dalmastrì V, Ursino M, Ivanovich P, Bonomini V, Clinical use of profiled hemodialysis, *Art. Org.*, 22 (9), 724-730, 1998.
9. Martin-Malo A, Gomez J, Burdiel LG, Andres E, Castillo D, Moreno E, Aljama P, Sequential hypertonic dialysis, *Nephron*, 40, 458-462, 1985.
10. Santoro A, Mancini E, Paolini F, Zucchelli P, Blood volume monitoring and control, *Nephrol. Dial. & Transp.*, S2, 42-47, 1996.