

Workshop n. 2

Tecnologia al Servizio dell'assistenza

Fisiopatologia Dialitica: cosa succede nel corpo durante la dialisi.

Davide Ricci – Bologna

Principi generali sui compartimenti liquidi dell'organismo: fluidi extracellulari e intracellulari.

ACQUA CORPOREA TOTALE

La quantità complessiva di acqua in un uomo di peso medio (70Kg) e di circa 40 litri, corrispondente in media al 57-60% del peso corporeo. Nel neonato essa raggiunge percentuali molto più alte, fino al 75% del peso corporeo, ma dopo la nascita subisce una progressiva riduzione fino alla vecchiaia, così come la percentuale di acqua corporea risulta diminuita nell'obesità dove può scendere fino al 45% . Questo quantitativo di acqua è distribuito in diversi compartimenti [Fig 1].

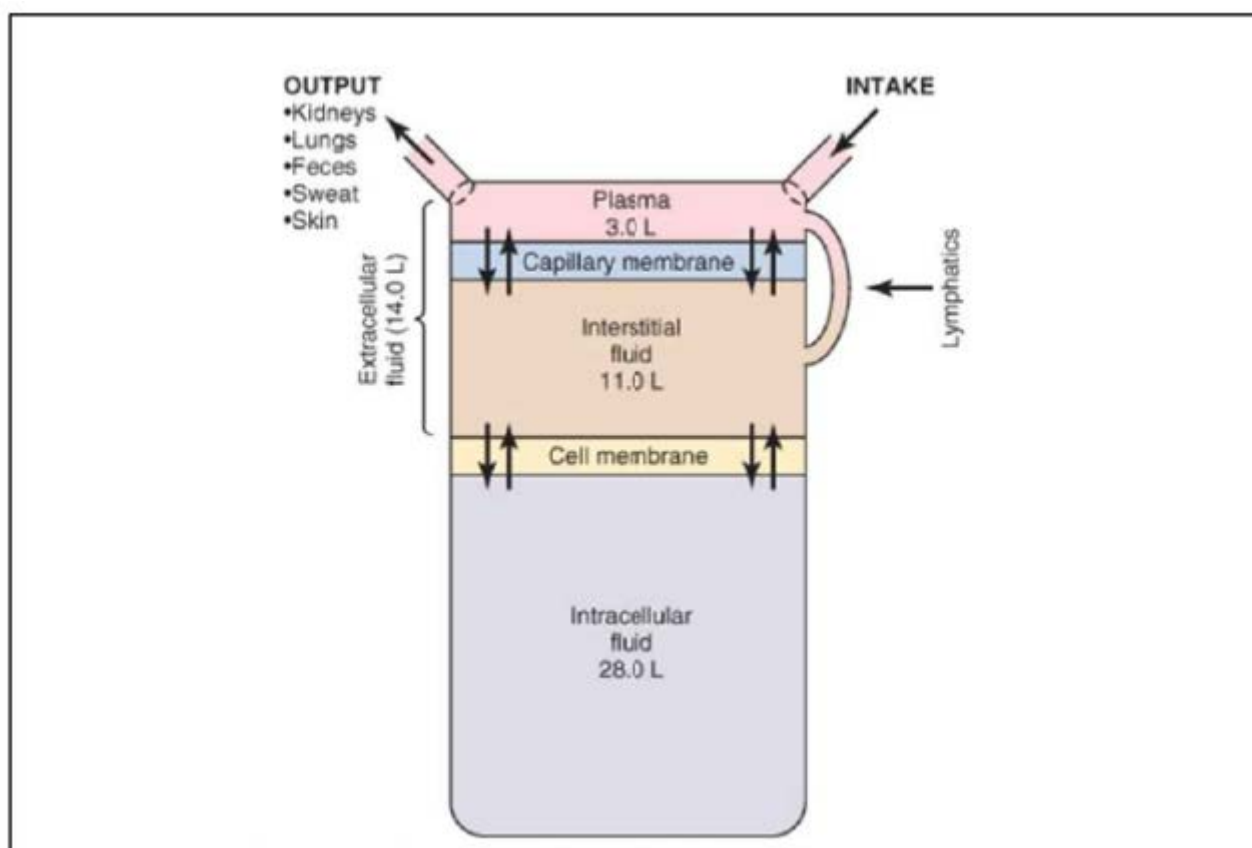


Fig 1. Acqua corporea totale e distribuzione nei compartimenti dell'organismo. Con "Intake" si intendono tutti gli ingressi di acqua nell'organismo, con "Output" tutte le forme di uscite.

BILANCIO IDRICO: ENTRATE E USCITE DELL'ACQUA

La maggior parte dell'acqua che giornalmente è assunta dall'organismo e quella assunta oralmente, per circa 2/3 come acqua semplice o sottoforma di bevande, e per il resto come acqua contenuta negli alimenti. Una piccola quantità viene ottenuta per sintesi dallo stesso organismo in conseguenza dell'ossidazione dell'idrogeno delle sostanze metabolizzate. Le "uscite" quotidiane sono rappresentate dalla perspiratio insensibilis (cute 350 ml; app. respiratorio 350 ml), dal sudore (circa 100ml), dalle feci (circa 100 ml) e dalle urine (le variazioni del volume urinario sono il principale sistema omeostatico per il mantenimento del bilancio dell'acqua. Questi valori di massima possono modificarsi notevolmente in base al clima, all'esercizio fisico o in alcune condizioni patologiche.

IL COMPARTIMENTO INTRACELLULARE

Dei 40 litri circa del liquido corporeo totale, 25-28 si trovano all'interno delle cellule e complessivamente costituiscono quello che si chiama liquido intracellulare. Le concentrazioni dei

costituenti del liquido intracellulare sono abbastanza simili da una cellula all'altra, e per questo motivo che lo spazio intracellulare viene in qualche modo considerato un'unico grande compartimento.

IL COMPARTIMENTO LIQUIDO EXTRACELLULARE

Tutti i liquidi corporei che si trovano all'esterno delle cellule costituiscono nel loro complesso il liquido extracellulare. In un adulto di 70 Kg la quantità totale di liquido extracellulare è di circa 13-15 L. Il liquido extracellulare può essere distinto in liquido interstiziale, plasma, liquido cerebrospinale, liquido intraoculare, liquidi dell'ambiente gastrointestinale, liquidi degli spazi virtuali.

Il plasma è quella parte del volume del sangue non costituita da cellule. Esso fa parte del liquido extracellulare ed è in continua comunicazione con il liquido interstiziale attraverso i pori delle pareti dei capillari. Il volume del plasma nell'adulto normale è in media di 3 L.

VOLUME DEL SANGUE

Il sangue contiene sia liquido extracellulare (plasma) che liquido intracellulare (il liquido che sta all'interno dei globuli rossi e delle altre cellule ematiche). Il volume medio di sangue nell'adulto normale è pari circa a 5 L di cui circa 3 sono costituiti di plasma e i rimanenti 2 dalle cellule ematiche (in massima parte i globuli rossi). L'ematocrito è la percentuale del volume del sangue occupata dai globuli rossi. Un altro modo di "classificare" i fluidi dell'organismo sarà quindi "separarli" in quelli che appartengono al compartimento intravascolare e che contribuiscono a formare il volume di sangue o volume ematico e in quelli che stanno al di fuori dei vasi sanguigni e sono detti extra vascolari.

COSTITUENTI DEI LIQUIDI EXTRACELLULARE E INTRACELLULARE

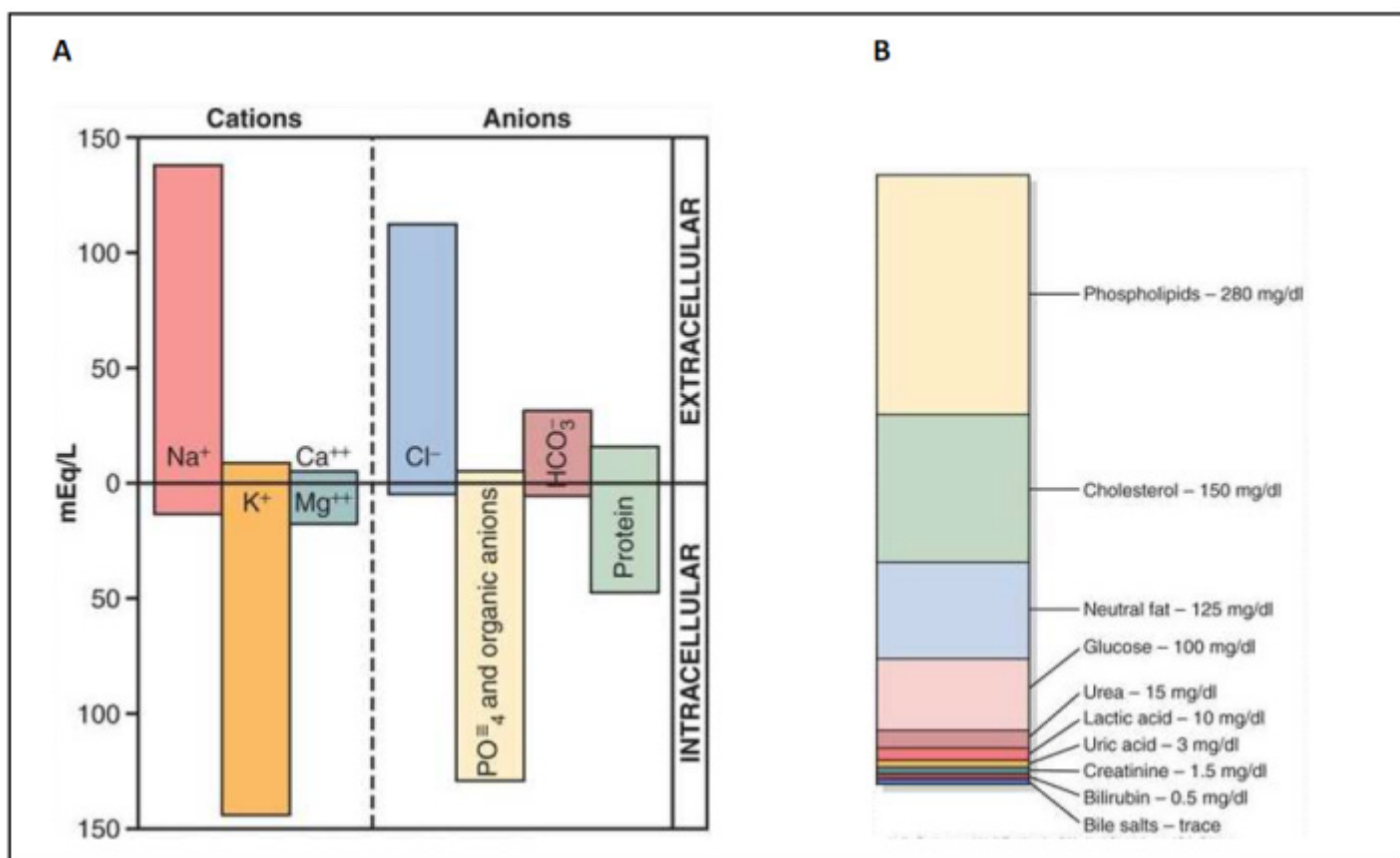


Fig 2. A Cationi e anioni (elettroliti) maggiormente rappresentati nel comparto extracellulare e intracellulare B altri soluti (non elettroliti) contenuti nel plasma.

Il liquido extracellulare, sia il plasma che il liquido interstiziale, contiene grandi quantità di ioni sodio e cloro, quantità piuttosto notevoli di ioni bicarbonato, ma solo piccole quantità di ioni potassio, calcio, magnesio, fosfato, solfato, e ioni di acidi organici [Fig2]. Oltre a ciò il plasma ha una elevata concentrazione di proteine, mentre il liquido interstiziale ne contiene in quantità molto minori. Il liquido extracellulare costituisce il cosiddetto "ambiente interno" dell'organismo e i suoi costituenti

sono esattamente regolati in modo che le cellule restino sempre immerse in un liquido ideale alle loro funzioni e esigenze nutritive.

OSMOSI E PRESSIONE OSMOTICA

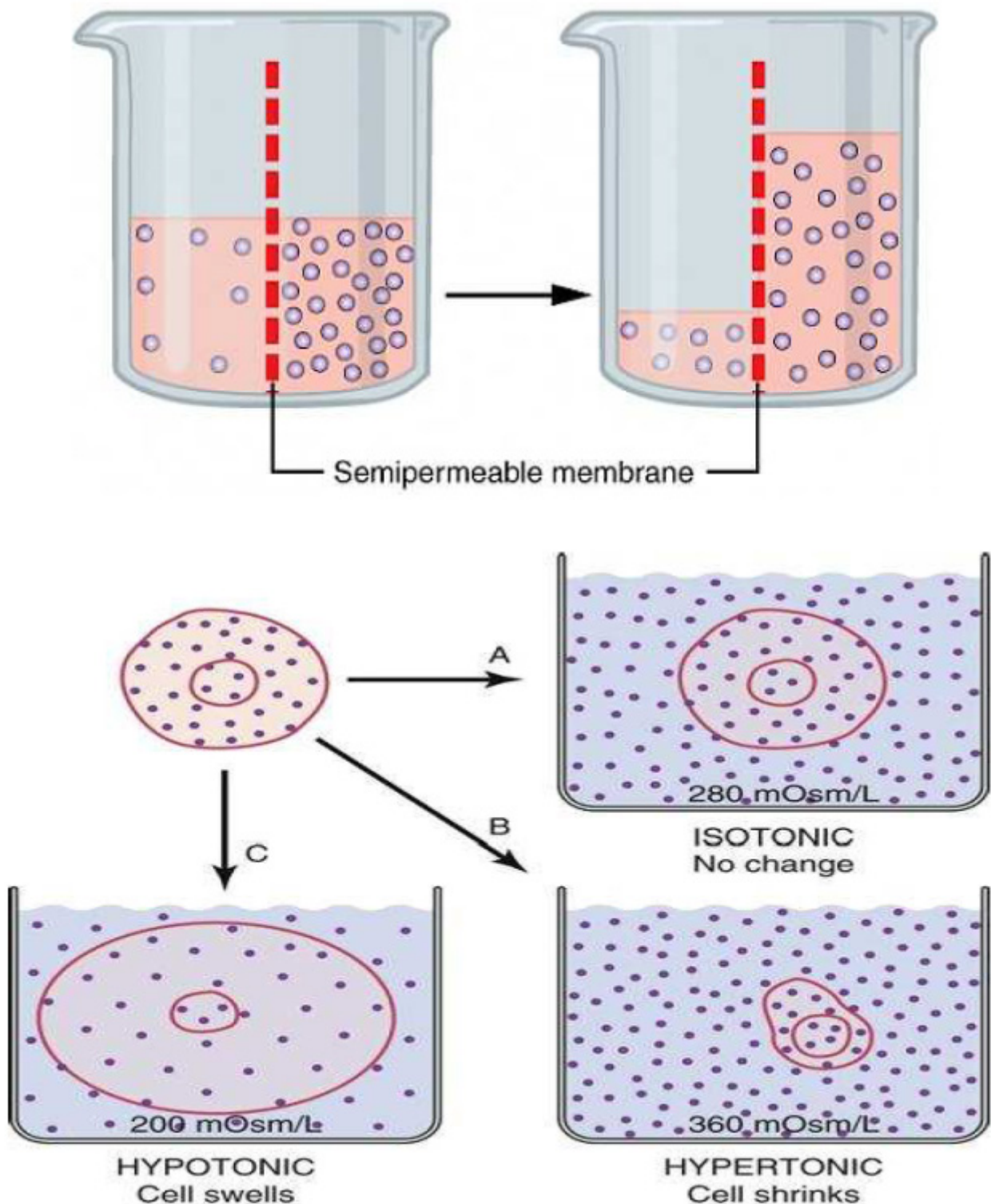


Fig. 3 La membrana è permeabile all'acqua ma non alla sostanza disciolta. L'acqua tende ad attraversare la membrana e a passare al comparto dove la sostanza è più concentrata fino a bilanciare le concentrazioni della sostanza disciolta.

Fig. 4. Comportamento delle cellule in relazione ai cambiamenti di osmolarità del fluido extracellulare. Se la cellula si trova "immersa" in un liquido ipotonico, cioè con una osmolarità inferiore rispetto a quella del fluido intracellulare, l'acqua tenderà ad entrare nella cellula per bilanciare questa differenza, si crea così un rigonfiamento o edema cellulare. Se la cellula si trova "immersa" in un fluido iperosmolare, cioè con una osmolarità superiore rispetto a quella del fluido intracellulare, l'acqua tenderà ad uscire dalla cellula per bilanciare questa differenza, si crea così riduzione di volume o "restringimento" della cellula.

Gli scambi fra i compartimenti dell'organismo possono essere, in estrema sintesi, assimilabili a quello che avviene quando due compartimenti sono separati da una membrana permeabile all'acqua ma non a una parte delle sostanze in essa disciolte (una membrana con queste caratteristiche viene detta semipermeabile). Se la concentrazione delle sostanze non diffusibili è quindi osmoticamente attiva e maggiore da un lato della membrana rispetto all'altro, l'acqua passa attraverso la membrana, diretta verso il lato in cui è più elevata la concentrazione delle sostanze non diffusibili [Fig. 3]. Si definisce "pressione osmotica" la pressione richiesta per controbilanciare l'osmosi o diffusione delle molecole di acqua dal compartimento a minor concentrazione di sostanze non diffusibili verso quello a minor concentrazione. Questi principi spiegano almeno in parte quello che avviene alle cellule quando cambia l'osmolarità del liquido (extracellulare) nel quale sono immerse [Fig 4] Di seguito viene riportata la formula per calcolare l'osmolarità plasmatica:

$$\text{Osmolarità plasmatica} = [(2 \text{ Na}) + (\text{Azotemia}/2,8) + (\text{Glucosio}/18)]$$

Dalla quale si evince che i maggiori determinanti dell'osmolarità plasmatica sono il sodio, l'azoto e il glucosio.

Che cosa avviene durante la dialisi: principi fisici e concetti di base

Per molti anni il trattamento di emodialisi è stata l'applicazione pratica del principio fisico della diffusione. I soluti tossici (urea, creatinina, potassio, acido urico...) venivano eliminati dall'organismo in corso di dialisi grazie alla differenza (o meglio: "gradiente") di concentrazione fra il lato sangue, dove sono ad alta concentrazione, e il bagno dialisi, dove sono a bassa o assente concentrazione. Fanno eccezione il bicarbonato e il calcio, che si muovono, sempre su gradiente di concentrazione, ma in senso contrario, dal bagno al sangue. La membrana per la diffusione è una membrana semi-permeabile che non necessita di una particolare grandezza dei pori, perché in diffusione si spostano solo soluti di piccole dimensioni. La depurazione è, in termini quantitativi, una funzione del flusso di sangue in ingresso al filtro. Per lo meno fino a certi valori, la diffusione aumenta al crescere del flusso sangue. In questa modalità depurativa, alla base della bicarbonato dialisi, vengono però rimossi dall'organismo solo una parte dei soluti che si accumulano in corso di malattia renale cronica in fase avanzata. I soluti possono infatti essere distinti in:

- Soluti di basso peso molecolare, idrosolubili, come l'urea (PM 60 daltons) o la creatinina (113 daltons);
- Soluti di medio peso molecolare, detti anche medio-molecole, quali la beta-2-microglobulina (11.880 daltons), il paratormone (9800 daltons);
- Soluti ad alto peso molecolare, come ad esempio la leptina (sostanza ormonale che si ritiene responsabile della inappetenza in corso di uremia, con peso molecolare di oltre 15.000 daltons) e tante citokine, molecole di vario tipo implicate nei processi infiammatori, con peso molecolare di decine di migliaia di daltons; e infine una classe di soluti che possono essere anche di piccole dimensioni ma viaggiano nel sangue più o meno fortemente legati alle proteine plasmatiche, come ad esempio l'omocisteina o il p-cresolo, entrambi implicati nello sviluppo di danno cardiovascolare.

Per migliorare la qualità della depurazione, occorre non solo lavorare sul flusso sangue, che comunque non può essere incrementato oltre un certo livello. Bisogna sfruttare gli altri principi della depurazione: convezione e adsorbimento. Prendendo a riferimento la fisiologia, il processo depurativo nel corpo umano è svolto dai reni sani attraverso il nefrone, costituito dal glomerulo (l'unità filtrante), e poi dal tubulo nelle sue varie parti, che provvede a completare il lavoro del glomerulo trattenendo la quota di acqua necessaria e correggendo la concentrazione di altre sostanze, quali ad esempio i più importanti elettroliti, cioè sodio e potassio. La membrana dialitica è l'equivalente del glomerulo, ma con capacità depurative infinitamente più basse [Fig. 5]. Le differenze risiedono:

1. nelle diverse caratteristiche di permeabilità della membrana
2. nelle diverse modalità di trasporto dei soluti

Le industrie negli anni hanno prodotto membrane dialitiche sempre più raffinate, con maggiore permeabilità idraulica (capaci quindi ultrafiltrazioni elevate) ma anche con pori di maggiori dimensioni per consentire il passaggio trans-membrana anche dei soluti di medio peso molecolare. Ma per ottenere questo risultato occorreva creare le condizioni per lo spostamento di questo tipo di soluti.

Ciò è avvenuto introducendo nella dialisi il meccanismo della convezione. In pratica si è simulato il lavoro del rene sano, che non depura per diffusione, bensì per convezione. In questo processo, i soluti vengono allontanati dal sangue perché trascinati da grandi volumi di fluido che viene infuso direttamente nel sangue. Questo è ciò che avviene in corso di emofiltrazione pura oppure nei trattamenti misti, convettivo-diffusivi, cioè nella emodiafiltrazione. In emodiafiltrazione i fluidi che vengono infusi direttamente nel sangue sono dell'ordine di almeno 20 litri. Secondo la definizione del gruppo Eudial (gruppo di esperti nefrologi europei - Tattersall JE et al. *Nephrol Dial Transplant* 2013;22:542-550) un trattamento può essere definito

Emodiafiltrazione solo se utilizza membrane con:

- coefficiente di ultrafiltrazione > 20 ml/h/mmHg/m² e
- sieving coefficient per la beta-2-microglobulina > 0.6
ma anche che:
- il volume convettivo sia > 20% del volume totale di sangue processato

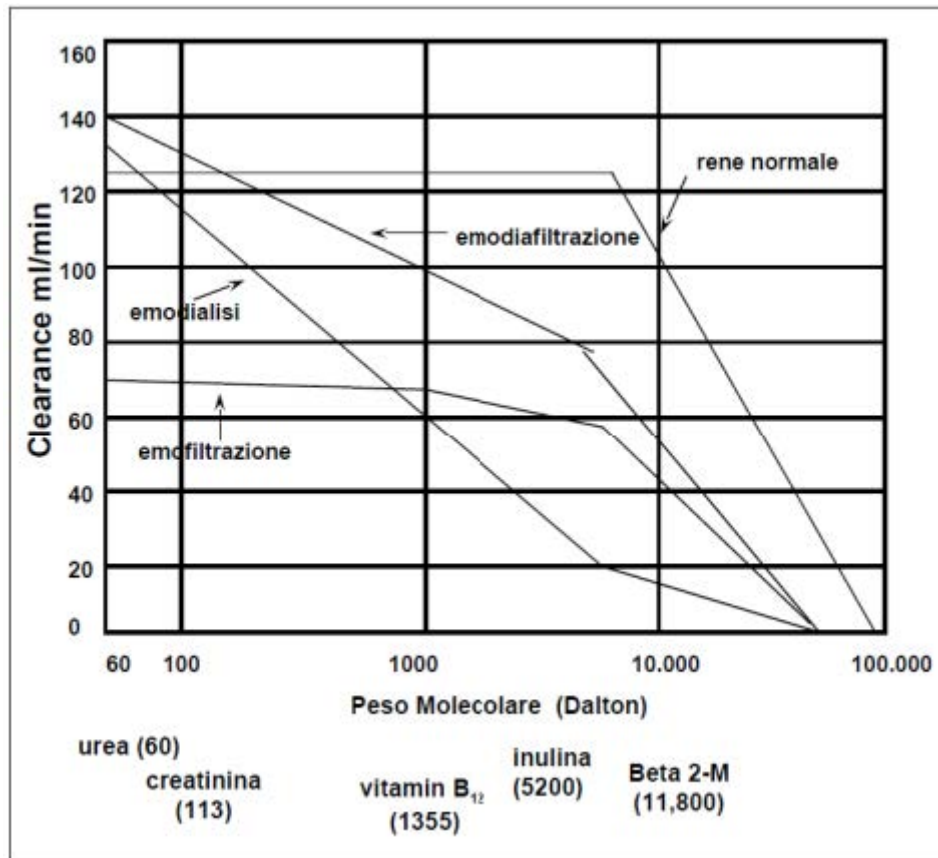


Fig. 5 Differenze nella depurazione o clearance dei soluti a seconda del loro peso molecolare fra le diverse tecniche dialitiche in rapporto alle capacità depurative del rene normale.

Esempio:

per un uomo di 80 Kg, con un incremento ponderale interdialitico medio di 3 Kg, che dializza a 350 ml/min di flusso sanguigno, il volume totale di sangue processato è circa 84 litri (350 x 240 minuti). Il volume convettivo infuso, pari ad almeno il 20% di 84, deve quindi essere di 16.8 litri. A questi vanno però aggiunti i 3 litri di rimozione idrica per portare al peso secco. Quindi il volume totale di ultrafiltrazione dovrà essere di 16.8 + 3 = circa 20 litri. Negli ultimi anni sono stati eseguiti tantissimi studi sulla metodica di emodiafiltrazione, che hanno evidenziato numerosi vantaggi rispetto alle tecniche diffusive pure, in termini di depurazione, ma anche in altri aspetti, tra cui la miglior tolleranza cardiovascolare. Parecchi soluti che si accumulano in corso di uremia sono tuttavia soluti con caratteristiche particolari, perché veicolati da proteine, spesso albumina, con cui formano un legame più o meno forte. Poiché le membrane, anche a maggior dimensione di pori, non fanno passare le proteine, la rimozione di questi soluti per filtrazione trans-membrana è impossibile. Sono necessari quindi altri meccanismi. Questo si può ottenere con la tecnica dell'adsorbimento. Alcune membrane, ma soprattutto alcune resine, sono costituite da sostanze con capacità di rompere il legame chimico che tiene uniti il soluto e la albumina. In pratica il soluto si stacca dall'albumina e viene legato dalla membrana o dalla resina. Questo metodo può quindi integrare i meccanismi di diffusione e/o di

convezione. Come meccanismo isolato, e non finalizzato alla dialisi, l'adsorbimento è oggi impiegato in metodiche depurative destinate a pazienti epatopatici con elevati livelli di bilirubina (sostanza fortemente legata all'albumina), proprio perché certe resine (lo stirene in particolare) sono in grado di trattenere la bilirubina staccandola dalla albumina. Va infine ricordato che in corso di emodialisi si utilizza un altro meccanismo "depurativo", la ultrafiltrazione, per rimuovere i liquidi accumulatisi, che in un certo modo possono essere considerati come dei tossici. L'ultrafiltrazione è il movimento di acqua attraverso la membrana semi-permeabile, generato da un gradiente idrostatico, osmotico, oncotico. Larga parte della ultrafiltrazione è secondaria alla cosiddetta pressione trans-membrana, che si crea fra la pressione idrostatica interna ai capillari della membrana dove scorre il sangue e la pressione idrostatica esterna, più bassa, del compartimento del dialisato. La depurazione dialitica è oggi di livello molto avanzato, ma resta ancora infinitamente lontana dalla qualità della depurazione ottenuta tramite i nostri glomeruli.

Scambi di fluidi durante il trattamento emodialitico: refilling rate, ultrafiltrazione e alterazioni dell'osmolarità plasmatica

PRINCIPI GENERALI SULLE FORZE CHE REGOLANO GLI SCAMBI DI FLUIDI TRA IL COMPARTO INTRAVASCOLARE ED EXTRAVASCOLARE

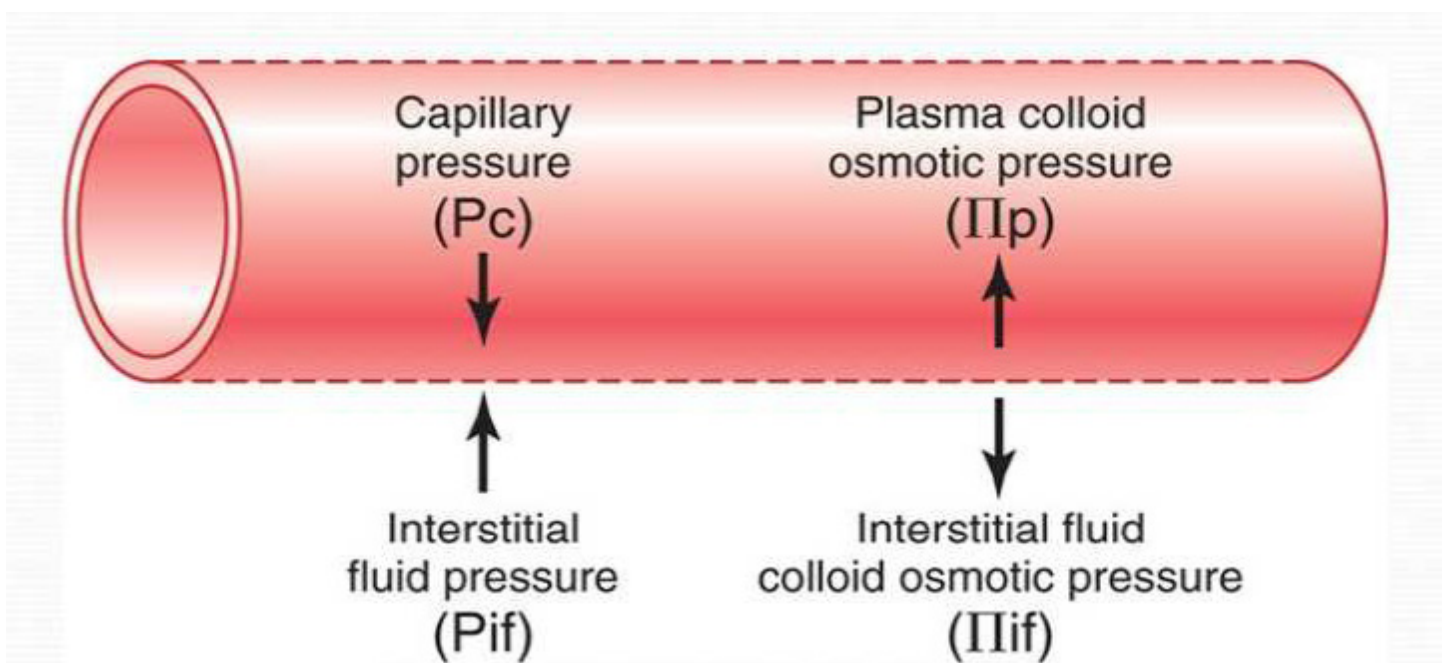


Fig 6. Principali forze coinvolte nello "scambio di fluidi" a livello capillare. All'interno del capillare agiscono la pressione capillare (P_c) o pressione idrostatica che "tende a spingere" l'acqua all'esterno e la pressione colloid-osmotica (π_p) che dipende dalla concentrazione delle proteine e delle altre sostanze disciolte nel plasma (in particolare sodio, azoto e glucosio) e che tende a trattenere l'acqua all'interno del capillare. Le stesse forze agiscono a livello dell'interstizio.

Pressione idrostatica del fluido interstiziale (P_{if}). Pressione colloid-osmotica del fluido interstiziale (π_{if}).

Lo scambio di fluidi attraverso le pareti capillari vascolari, tra il compartimento intravascolare e quello extravascolare o in altre parole, lo scambio di acqua tra plasma e interstizio, è stato per la prima volta descritto da Starling nel 1909. Egli suggerì che gli scambi di fluidi tra plasma e interstizio fossero regolati dall'interazione fra la pressione idrostatica micro vascolare e le forze colloid-osmotiche. Negli anni successivi questo primo enunciato ha subito modifiche ed è stato perfezionato ma i principi di base restano validi [Fig. 6]. Il trattamento emodialitico turba questo complesso equilibrio di diverse forze che avviene a livello della microcircolazione capillare fra i compartimenti dell'organismo sia per la ragione più evidente che tramite il processo di ultrafiltrazione rimuove acqua plasmatica dal compartimento intravascolare ma anche perché attraverso i processi di depurazione (diffusione e/o convezione) modifica la composizione dei soluti plasmatici e quindi anche le proprietà osmotiche del plasma.

PLASMA REFILLING RATE (velocità di refilling)

Il plasma refilling rate (PRR) esprime la velocità con cui i fluidi si muovono verso il compartimento intravascolare. Il refilling verso lo spazio intravascolare a partire da quello extravascolare

(interstiziale e intracellulare) e la prima fisiologica risposta, che avviene a livello capillare, all'estrazione di acqua plasmatica che avviene durante la dialisi. Applicando una certa ultrafiltrazione durante un trattamento dialitico, dopo un'iniziale fase in cui la perdita di fluido porta ad una riduzione della pressione idrostatica intravascolare, maggiore sarà l'incremento della pressione oncotica (per incremento della concentrazione dei soluti e delle proteine secondaria alla perdita di acqua) maggiore sarà l'incremento del refilling dal compartimento interstiziale. D'altro canto questo stesso movimento di fluido dal comparto extravascolare (intersitizio) a quello intravascolare (plasma) tenderà a far nuovamente incrementare la pressione idrostatica e nuovamente ridurre quella oncotica fino ad un nuovo punto di disequilibrio causato dalla continua sottrazione di acqua plasmatica attraverso il filtro per emodialisi.

Durante una seduta emodialitica ci sono molti fattori che incidono sul PRR:

- Lo stato di idratazione del paziente.
La pressione idrostatica interstiziale, che riflette lo stato di idratazione dei tessuti e che rappresenta una delle principali forze che "spingono" i fluidi dallo spazio extravascolare a quello intravascolare, ha una grande influenza sulla capacità di compensare la perdita di fluidi indotta dall'ultrafiltrazione. Maggiore è lo stato di iperidratazione dello spazio interstiziale (edema) all'inizio della dialisi, minore dovrebbe essere la riduzione del volume plasmatico durante il trattamento dialitico. Infatti maggiore è la quantità di acqua nello spazio interstiziale maggiore sarà la pressione idrostatica di questo comparto e maggiore sarà la rapidità con cui i liquidi rientrano nello spazio intravascolare a livello dei capillari.
- Osmolarità del dialisato.
Un'elevata osmolarità del dialisato ottenuta tramite incremento della sua concentrazione di sodio, indurrà una concomitante variazione nella osmolarità plasmatica (aumento della pressione osmotica del plasma) e di conseguenza un incremento del PRR compensando quindi la contrazione del volume ematico durante il trattamento dialitico. Differenti concentrazioni di sodio nel dialisato possono determinare differenti comportamenti nello scambio di fluidi fra i compartimenti corporei. In altre parole, una concentrazione di sodio del dialisato più bassa di quella del plasma del paziente può determinare uno spostamento di fluidi dal comparto extracellulare all'intracellulare e quindi una riduzione del volume plasmatico più grande di quella dovuta all'ultrafiltrazione in quanto tale. Al contrario un'elevata concentrazione di sodio nel dialisato, più alta di quella plasmatica del paziente può risultare in una minor riduzione del volume plasmatico proprio per un "drenaggio" di fluidi dal comparto intracellulare con aumento del PRR.
- Cambiamenti nella pressione idrostatica dei capillari.
Importanti modifiche nel tono venoso e arterioso hanno luogo durante un trattamento dialitico ad esempio in conseguenza della liberazione di sostanze vasoattive (ANP, ossido nitrico ecc.). Queste modifiche inducono altrettante alterazioni nella pressione idrostatica capillare e quindi nell'equilibrio delle forze attraverso la membrana capillare.

ULTRAFILTRATION RATE (velocità di ultrafiltrazione)

L'ultrafiltrazione è stata convenzionalmente impostata a velocità costante durante il trattamento dialitico basandosi sull'ipotesi che l'ultrafiltrazione determini una graduale e lineare riduzione del volume ematico secondaria a un PRR costante. Nel corso degli anni la ricerca scientifica ha permesso di capire come il fenomeno del refilling sia più complesso e ci siano diversi patterns di refilling in diversi pazienti e anche nello stesso paziente in diverse sedute dialitiche. Questi nuovi concetti hanno portato allo sviluppo di strategie come i "profili di ultrafiltrazione" e i "sistemi di bio-feedback" che cercano di adattare la velocità di ultrafiltrazione alle reali capacità di refilling del paziente.

Restano comunque alcuni principi base di riferimento:

- L'entità della riduzione del volume ematico è solitamente tanto maggiore quanto maggiore è il volume di liquidi rimossi durante una singola seduta emodialitica.

Quando l'ultrafiltrazione totale eccede la "disponibilità" di fluidi presenti nei vari comparti (intravascolare, interstiziale, intracellulare) il volume ematico tende a ridursi proporzionalmente. Nello stesso paziente la rimozione di diverse quantità di ultrafiltrato produrrà diversi effetti sull'andamento del volume ematico. Naturalmente maggiore sarà il volume di fluido rimosso maggiore sarà la riduzione del volume ematico. Le conseguenze di un'ampia rimozione di fluido diventano ancora più drammatiche in caso di un'erronea valutazione del peso secco del paziente.

- La relazione fra i cambiamenti nel volume ematico e l'ultrafiltrazione è una funzione del tempo di trattamento.

Tempi di trattamento più lunghi sono, in generale, associati a tassi di ultrafiltrazione più bassi e quindi a riduzioni meno pronunciate del volume ematico. Al contrario tempi di trattamento brevi richiedono un'elevata ultrafiltrazione oraria e quindi una più pronunciata riduzione del volume ematico. Un altro aspetto importante è quello della frequenza dei trattamenti. Infatti trattamenti più frequenti, ad esempio quotidiani, si traducono in un'ultrafiltrazione totale per trattamento più contenuta e quindi in una minore ultrafiltrazione oraria. Lo schema classico di tre trattamenti alla settimana può richiedere elevati tassi di ultrafiltrazione per ogni singola seduta mentre uno schema di quattro fino sei dialisi settimanali vedrà il sovraccarico di liquidi settimanale suddiviso in più sedute con tassi di ultrafiltrazione per seduta più contenuti.

- L'interruzione o la riduzione dell'ultrafiltrazione durante la seduta emodialitica può contribuire al ripristino del volume ematico.
L'interruzione dell'ultrafiltrazione durante la seduta emodialitica può consentire un rapido recupero del volume ematico grazie alla persistenza del plasma refilling che tende a ristabilire una condizione di euvoemia. Sulla base di questo principio sono state create tecniche di variazione dell'ultrafiltrazione durante la seduta dialitica adattandola alle variazioni dei valori di volume ematico.
- La medesima velocità di ultrafiltrazione (costante durante il trattamento) produce differenti trends nell'andamento del volume ematico in differenti pazienti.

ALTERAZIONI DELL'OSMOLARITÀ PLASMATICA DURANTE LA SEDUTA EMODIALITICA

Come già detto sopra, diverse concentrazioni di sodio nel dialisato si rifletteranno in cambiamenti della concentrazione di sodio nel paziente e quindi della sua osmolarità plasmatica. Anche l'urea contribuisce a determinare l'osmolarità del plasma: tipicamente la concentrazione di questo soluto si riduce durante il trattamento dialitico rendendo il plasma del paziente relativamente "ipotonico" rispetto ai valori precedenti la seduta dialitica. Se l'osmolarità plasmatica si riduce si ridimensiona una delle forze che a livello capillare "attira" l'acqua dallo spazio extravascolare (interstiziale e intracellulare) a quello intravascolare con riduzione della capacità di refilling vascolare ma anche con possibili altre conseguenze con la cosiddetta "sindrome da disequilibrio". Ricordiamo nuovamente che:

- Osmolarità plasmatica = $[(2 \text{ Na}) + (\text{Azotemia}/2,8) + (\text{Glucosio}/18)]$

La "sindrome da disequilibrio" pur essendo oggi una complicanza più tosto rara del trattamento emodialitico può essere considerata un esempio suggestivo delle conseguenze potenzialmente severe dei cambiamenti dell'osmolarità plasmatica durante il trattamento dialitico. La sindrome da disequilibrio è un insieme di sintomi sistemici e neurologica caratterizzata da nausea, vomito, cefalea fino al disorientamento, riduzione della vigilanza, convulsioni e coma. Le cause della sindrome da disequilibrio non sono del tutto chiare ma la maggior parte degli esperti crede che sia correlata ad un aumento acuto del contenuto di acqua del cervello (edema delle cellule cerebrali). Quando il livello dei soluti plasmatici osmoticamente attivi si riduce rapidamente durante il trattamento emodialitico, il plasma diventa ipotonico rispetto alle cellule cerebrali e così si assiste a uno spostamento di acqua dal plasma (extracellulare) al tessuto cerebrale (intracellulare). La sindrome da disequilibrio era un problema più diffuso nelle decadi precedenti, quando non era raro che i pazienti giungessero acutamente ad essere sottoposti al primo trattamento emodialitico con valori di uremia estremamente elevati. Forme moderate di sindrome da disequilibrio possono ancora essere riscontrate ancora oggi soprattutto in pazienti fragili o molto anziani, in condizioni di riacutizzazione di una malattia renale cronica.