



Riduzione del volume ematico: le componenti in azione e le loro interazioni durante la seduta emodialitica.

Raffaele Longo - Bologna

Premessa

Le riduzioni acute e improvvise della pressione arteriosa in dialisi, fino a configurare il cosiddetto "collasso intradialitico" sono ancora il più severo dei possibili eventi collaterali (tralasciando ovviamente quegli eventi, oggi pressoché scomparsi, come l'embolia o l'emolisi). Oggi la ricerca scientifica ha chiaramente dimostrato che ad ogni evento di ipotensione acuta corrisponde una riduzione della perfusione ad organi critici come:

- Cuore
- Intestino
- cervello

In pratica questi organi vanno incontro a una transitoria ischemia, che, è facile immaginare, ripetendosi nel tempo, può portare a un vero e proprio danno organico. Tutto questo è abbastanza facile se si pensa che i vasi arteriosi dei nostri pazienti in dialisi sono molto spesso già compromessi dalla aterosclerosi, e quindi sono vasi con placche che riducono il lume del vaso: in presenza di queste lesioni anatomiche una ulteriore riduzione acuta del flusso associata alla ipotensione, porta quell'organo in ischemia. Non ci devono quindi stupire i quadri di ischemia intestinale, a volte purtroppo anche mortali, o di crisi anginose/infarto miocardico che compaiono a volte dopo la seduta dialitica. L'avvenimento di tali eventi però dovrebbe essere prevenuto in tutti i modi, proprio perché il costo umano per il paziente, è molto, troppo, alto. La riduzione dei liquidi che in corso di dialisi si ottiene tramite la ultrafiltrazione, porta ad una ipovolemia più o meno severa, che di per sé potrebbe tradursi subito in una ipotensione, se il corpo umano non mettesse in atto una serie di meccanismi "adattativi" cioè delle risposte che fanno sì che la pressione non si riduca, pur a fronte della ipovolemia.

La Pressione Arteriosa (PA) è sostenuta da:

- volume ematico (VE)
- funzione miocardica
- resistenze periferiche vascolari (RPV)

L'età avanzata e le comorbidità compromettono la funzione miocardica, alterando così uno dei fattori principali che sostengono la pressione. Le RPV dovrebbero aumentare in corso di dialisi, cioè dovrebbe esserci una vasocostrizione, che a sua volta è un compenso alla ipovolemia, e aiuta a mantenere una adeguata pressione arteriosa. Il VE è però l'unica delle tre variabili indicate sopra, sulla quale il trattamento dialitico agisce in modo diretto. L'acqua corporea che noi rimuoviamo in dialisi viene infatti direttamente dall'acqua plasmatica, sulla quale viene applicata la ultrafiltrazione. Pertanto è sul VE che si sono accentrati molti studi e successivamente si sono sviluppati sistemi di monitoraggio e controllo.

Il comportamento del Volume Ematico (VE) in emodialisi

- Gli spazi idrici dell'organismo possono essere distinti in (Figura 1):
- spazio intracellulare, che accoglie i 2/3, cioè la gran parte dell'acqua dell'organismo,
- spazio extracellulare, che accoglie il restante terzo, e che è suddiviso in:
 - spazio interstiziale,
 - spazio vascolare

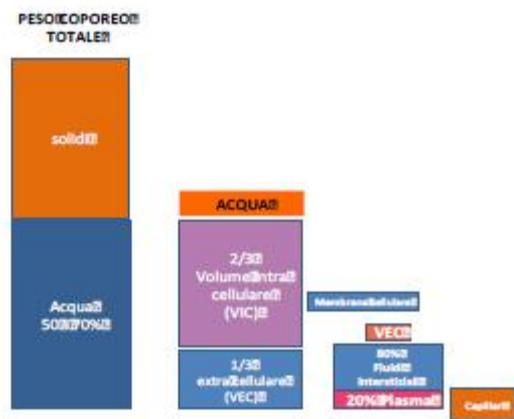


Figura 1 - Rappresentazione grafica degli spazi idrici dell'organismo. VIC, volume intracellulare; VEC, volume extracellulare.]

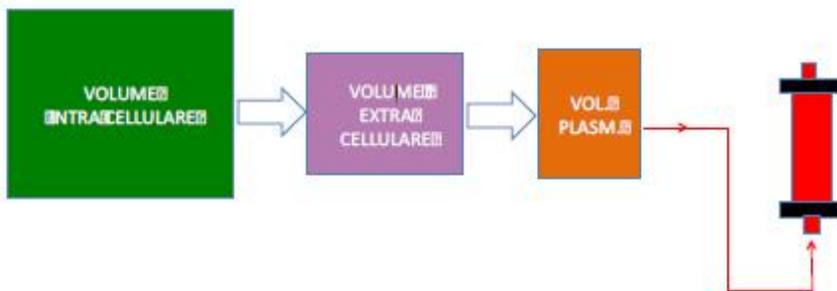


Figura 2 – Rappresentazione del movimento di fluidi che avviene in corso di emodialisi fra i vari compartimenti idrici dell'organismo al fine di compensare la rimozione idrica dal plasma. Questo movimento costituisce il cosiddetto "refilling vascolare". VIC; volume intracellulare, VEC, volume extracellulare; VP, volume plasmatico.

Quest'ultimo (lo spazio vascolare) contiene in realtà solo una piccola parte dell'acqua corporea, ma, durante la seduta emodialitica, è su questa acqua che si accede direttamente, tramite la ultrafiltrazione. L'acqua allontanata dal compartimento vascolare abbassa la pressione idrostatica in quel settore e contemporaneamente aumenta la concentrazione del sangue: questi sono i fattori che richiamano acqua dall'esterno, cioè dal compartimento interstiziale; quando anche questo si sarà ridotto, richiamerà acqua dalle cellule, che sono il grande deposito di acqua (Figura). Tutto questo movimento di acqua diretto verso il plasma, dove l'acqua si è ridotta perché tolta con la UF, prende il nome di Plasma Refilling, una espressione inglese non ben traducibile in italiano (ri-riempimento del plasma?) (Figura 2)

Il refilling vascolare è influenzato sia da fattori legati al paziente che da fattori legati alla dialisi:

Fattori legati al paziente	Fattori legati al trattamento dialitico
Stato di idratazione dei tessuti	Ultrafiltrazione oraria
Volemia	Concentrazione di sodio nel bagno dialisi
Osmolarità plasmatica	Tampone (acetato)
Concentrazione dell'albumina sierica	Temperatura bagno dialisi
<u>Compliance venosa</u>	

Tra tutti questi i più rilevanti, come è immaginabile, sono lo stato di idratazione dei tessuti e la ultrafiltrazione oraria. Tanto maggiore è l'acqua contenuta nell'organismo (e accolta soprattutto nell'interstizio e nelle cellule), tanto più facile ed efficace sarà il refilling vascolare: è esperienza comune che un paziente iperidratato non presenta facilmente ipotensione in dialisi e anzi più spesso è iperteso e la sua pressione non si abbassa nonostante la ultrafiltrazione. Per quanto riguarda la ultrafiltrazione oraria (UFR), la velocità con la quale si sottrae l'acqua, occorre tenere presente che la velocità del refilling vascolare è inferiore alla UFR, pertanto, maggiore è la UFR maggiore è il rischio di ipovolemia perché il meccanismo di compenso, il plasma refilling, non è in grado di compensare adeguatamente la riduzione della volemia.

In generale quindi:

Variazione di VE = Plasma refilling – UFR

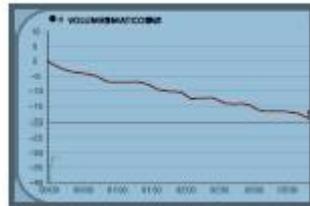


Figura 3

Rappresentazione grafica di un andamento di VE in corso di una seduta emodialitica, così come appare negli schermi dei monitor dialitici. Il valore di partenza è zero (cioè nessuna variazione), poi il grafico è in negativo perché rappresenta un calo, e a fine dialisi il valore raggiunto è quasi -20%.

e avrà segno negativo (esempio: UFR 1000 ml/ora; plasma refilling 600 ml/ora, allora la variazione di VE sarà -400 ml/ora). Dovrebbe quindi essere chiaro ora che le capacità di plasma refilling sono determinanti per compensare la ipovolemia e quindi per sostenere la PA in emodialisi: ma il vero problema è che noi non siamo in grado di misurarle. Oggi però vi sono sistemi che sono in grado di misurare le variazioni istantanee del VE e rappresentare quindi l'andamento dello stesso in dialisi. Da questo si può ricavare come si sta comportando il refilling vascolare

Monitoraggio del VE in corso di seduta emodialitica

Negli anni la misura del VE nel corso del trattamento dialitico è stata fortemente ricercata perché:

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.

Per eseguire il monitoraggio di una grandezza del paziente durante emodialisi occorre che il sensore utilizzato sia non invasivo, e che fornisca dati in modo immediato, mentre si svolge la dialisi. Negli ultimi decenni sono stati realizzati dei sistemi di monitoraggio che fanno parte integrante della macchina da dialisi e che sono volti a definire e ad ottimizzare efficienza dialitica e tolleranza cardiovascolare: tra questi i sensori per la misura delle variazioni del VE. Ve ne sono di diverso tipo, e lavorano sfruttando principi fisici diversi; i più importanti eseguono:

- misurazione ottica della concentrazione dell'emoglobina,
- misurazione ultrasonografica della concentrazione delle proteine.

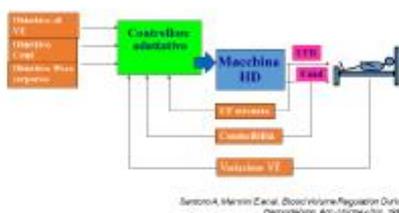
In entrambi i casi vengono misurate sostanze che non cambiano di quantità durante la dialisi ma solo di concentrazione. Se il sensore le misura in continuo, si ha una idea della emoconcentrazione, che altro non è che una espressione della riduzione del volume ematico. Oggi tali sensori sono parte integrante di quasi tutte le macchine da dialisi, dove può essere rappresentato graficamente l'andamento del VE sullo schermo (Figura 3)

La misura del VE nel corso della seduta di dialisi ci dà utili informazioni su:

- dinamica del refilling vascolare individuale: *un calo severo e continuo di volemia suggerisce scarse capacità di refilling, le cui cause dovranno essere indagate;*
- caratteristiche individuali degli episodi di ipotensione: *non tutti gli eventi di ipotensione acuta sono provocati da ipovolemia, quindi osservare il comportamento della volemia ci dice se siamo di fronte a collassi ipovolemici o di altra natura;*
- individuazione della soglia critica di ipovolemia nei singoli pazienti: *se si riesce ad identificare il livello di volemia che solitamente prelude alla caduta dei valori pressori in un certo paziente, allora si può pensare anche a qualche manovra per prevenirne la comparsa.*

Su quest'ultimo punto, la prevenzione può essere eseguita anche utilizzando i sistemi automatici che negli anni sono stati sviluppati proprio come evoluzione del monitoraggio del VE. In pratica, se io ho uno strumento in grado di monitorizzare il comportamento del VE in continuo durante la dialisi, e conosco il mio paziente perché lo ho studiato e so a quale livello medio di volemia comincia a essere sintomatico, io potrei, con un sistema dedicato, cercare di forzare l'andamento del Ve al fine di evitare il raggiungimento di quella soglia critica di volemia. Questo è il principio con cui lavorano i sistemi di controllo cosiddetto a biofeedback.

I sistemi di controllo automatico suo volume ematico



Nella figura la rappresentazione schematica della architettura del sistema di controllo automatico del volume ematico denominato Hemocontrol. Il controllore adattativo, il cuore del sistema, confronta in continuo i dati ideali degli obiettivi con i dati che riceve dal paziente e dalla macchina, e calcola come deve modificare le variabili di controllo, cioè la UFR e la conducibilità.

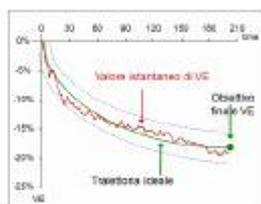
Pur esistendo diversi sistemi “di controllo” sul volume ematico, quello che più riproduce il concetto del biofeedback, cioè del controllo in retroazione, è il sistema denominato Hemocontrol, la cui ideazione risale agli anni 90 e che è stato sperimentato e utilizzato per la prima volta nel nostro centro dialisi. Il sistema è basato su un cosiddetto “controllore adattativo”, che altro non è che un cervello elettronico inserito nella macchina, che è in grado di forzare il trend della volemia spontanea del paziente lungo traiettorie predefinite e ritenute migliori per il paziente, rispetto all'andamento spontaneo. Il controllore riceve ed elabora, in tempo reale e in continuo, sia dati provenienti dal paziente (la variazione del volume ematico), che dati della macchina (ultrafiltrazione totale, conducibilità, tempo di dialisi). Pertanto, la volemia è la variabile controllata, mentre la velocità di ultrafiltrazione e la conducibilità sono le 2 variabili di controllo, cioè le braccia operative del sistema intelligente (Figura 4) La misurazione continua del VE durante la seduta avviene tramite il sensore ottico (Hemoscan) che legge le variazioni della concentrazione dell'emoglobina nel sangue del circuito, da cui poi la macchina calcola le variazioni del VE. Il controllore confronta in continuo la variazione di VE ottenuta con il valore ideale per quel momento, e in base all'errore trovato, calcola di quanto deve essere modificata la UFR e la conducibilità per portare l'andamento del VE il più vicino possibile al valore ideale. Il sistema però non può avere come obiettivo solo il controllo del VE: il tempo di dialisi e il raggiungimento del peso secco sono infatti obiettivi irrinunciabili. Pertanto il controllore automatico si comporta come un pilota automatico e cerca sempre il compromesso migliore fra questi 3 obiettivi:

1. volemia ideale;
2. ultrafiltrazione totale programmata (che garantisce il raggiungimento del peso secco);
3. tempo di trattamento (che non può essere prolungato per garantire il peso secco perché questo non è sempre praticabile).

Poiché non è possibile raggiungere 3 obiettivi in contemporanea alla perfezione, il sistema accetta una certa tolleranza sugli stessi: in genere ad esempio sul peso secco si accetta che alla fine della dialisi questo possa essere superiore o inferiore di 300 grammi rispetto al prescritto. Di questo il paziente va informato. Anche sulla conducibilità è definita una minima variazione accettabile. Inoltre,

per una maggiore sicurezza durante il trattamento, le variabili di controllo indipendenti (UFR e conducibilità), possono variare solo all'interno di un range predefinito, stabilito all'inizio del trattamento in base alle caratteristiche cliniche del paziente (ad esempio la UFR non può superare 1.5 litri ora a inizio dialisi, e successivamente è definito automaticamente "un tetto" che non può mai essere superato e che è sempre più basso man mano che la dialisi procede). Da un punto di vista clinico la regolazione del VE in biofeedback aiuta a raggiungere la disidratazione voluta (cioè il peso secco) in modo più "fisiologico" rispetto alla emodialisi a UFR e conducibilità costanti. Il sistema infatti muove la UFR e la conducibilità in base all'andamento del VE, e quindi in base alle capacità istantanee del refilling vascolare. Quando il refilling è buono il VE è stabile: qui il sistema tenderà ad approfittare della condizione e aumenterà la UFR e ridurrà la conducibilità. Viceversa, quando il VE tende a calare acutamente significa che in quella fase il refilling non è efficace, e allora il controllore ridurrà la UFR e aumenterà la conducibilità per favorire il refilling e far risalire il VE. Questo sistema è stato inizialmente sperimentato in uno studio multicentrico promosso dal nostro Centro, in cui sono stati trattati pazienti che presentavano importanti comorbidità cardiovascolari e soggetti a frequenti episodi ipotensivi. Si confrontava la dialisi convenzionale (A) a ultrafiltrazione e conducibilità costanti con la dialisi con il controllo automatico del VE (B). Il paziente era il controllo di se stesso e seguiva una sequenza di trattamento di quattro settimane alternando la modalità A alla modalità B (A-B-A-B oppure B-A-B-A). Alla fine dello studio si sono evidenziate riduzioni di episodi ipotensivi di circa 30% nei pazienti trattati con il sistema di controllo automatico del VE. L'effetto risultava particolarmente evidente nei pazienti che in trattamento convenzionale presentavano un numero maggiore di episodi ipotensivi. Inoltre si riscontrava anche una riduzione di altri sintomi nel periodo interdialitico. Altri studi, oltre a confermare questi dati, hanno anche mostrato che in corso di dialisi con controllo automatico del volume ematico si può ottenere anche un maggior Kt/V, noto indice di efficienza dialitica. La cosa è facilmente spiegabile, considerando che un minor numero di eventi di ipotensione significa meno interruzioni del trattamento, meno distacchi anticipati, e quindi miglior qualità della dialisi. Studi ulteriori hanno anche evidenziato che in pazienti con frequenti ipotensioni trattati con Hemocontrol, il miglioramento della tolleranza emodinamica alla dialisi comporta un minor numero di chiamate dell'Infermiere di stanza e in generale un minor numero di interventi sul paziente da parte del personale. Come sempre in campo scientifico, ci sono anche segnalazioni negative sull'utilizzo di Hemocontrol. Ma una lettura attenta di quei lavori indica che il sistema è stato usato da personale con poca conoscenza del sistema, cosa che invece è fondamentale: il ruolo dell'infermiere nel sorvegliare la macchina è sempre indispensabile. Il controllo automatico del VE è quindi un sistema che può dare beneficio a pazienti fragili, con tendenza alla ipotensione in corso di dialisi, che tollerano poco la rimozione idrica. Un'ultrafiltrazione controllata, associata a modulazioni della conducibilità, entrambe in base all'andamento del refilling vascolare, permette di portare il paziente a un certo peso nel modo più indolore possibile. Non si tratta certo di un sistema miracoloso, ma in pazienti che in dialisi convenzionale sono fortemente ipovolemici o con variazioni acute della volemia, può essere di grande utilità. Il sistema è quindi una delle possibilità per realizzare il progetto di cosiddetta personalizzazione del trattamento dialitico: adattare la tecnica dialitica alle esigenze del singolo.

Figura 5



La figura rappresenta un esempio della regolazione automatica del volume ematico. E' rappresentata in verde una linea ideale corrispondente al desiderato sulla volemia, mentre in rosso è l'andamento reale della volemia: ci sono minime continue variazioni ma l'andamento segue la linea ideale.

BIBLIOGRAFIA

1. Santoro A. On-line monitoring. Nephrol Dial Transplant 10: 615-8, 1995.

2. Santoro A. et al. Automatic Control of Blood Volume trends during Hemodialysis. *ASAIO J* 40: 419-22, 1994.
3. Santoro A. et al. Parameter estimator and adaptive controller to regulate intradialytic Blood Volume trends. *Kidney Int.* 41: 1446(*abst.*); 1992.
4. Paolini F. et al. Hemoscan: a dialysis machine integrated Blood Volume monitor. *Int. J. Artif Organs* 18: 487-94; 1995.
5. Ronco C, Brendolan A, Milan M, Rodeghiero MP, Zanella M, La Greca G. Impact of biofeedback-induced cardiovascular stability on hemodialysis tolerance and efficiency. *Kidney Int.* 58: 800-8; 2000.
6. Movilli E. I sistemi di bio-feedback per il controllo della pressione arteriosa nei pazienti in dialisi. *Giornale Italiano di Nefrologia* 29: 572-6; 2012.
7. Santoro A, Mancini E, Ferramosca E. I sistemi di controllo automatico e le loro applicazioni in dialisi. 24: 569-79; 2007.