

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
CAMPUS DI CESENA SCUOLA DI INGEGNERIA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELL' ELABORATO
**Sistemi a biofeedback per
la prevenzione dell'ipotensione acuta intradialitica**

Elaborato in Laboratorio di Bioingegneria

Relatore
Prof. Stefano Severi

Correlatore
Ing. Paolo Rovatti

Sessione II

Anno Accademico 2018/2019
Presentata da Andrea Quartarone

Indice

0. INTRODUZIONE	4
1. IL RENE: CENNI DI ANATOMIA, FISIOLOGIA E PATOLOGIE	6
1.1 ANATOMIA E STRUTTURA DEL RENE, GENERALITÀ	6
1.2 FISIOLOGIA DEL RENE, GENERALITÀ	8
1.3 INSUFFICIENZA RENALE	10
2. EMODIALISI	12
2.1 GENERALITÀ SULLE MODALITÀ DI SOSTITUZIONE DELLE FUNZIONI RENALI	12
2.2 EMODIALISI	14
2.3 FILTRO PER EMODIALISI	15
2.4 LIQUIDO DI DIALISI	17
2.5 ULTRAFILTRAZIONE, CONVENZIONE E DIFFUSIONE.....	19
2.6 COMPLICAZIONI LEGATE ALL'EMODIALISI	21
3 IPOTENSIONE ACUTA INTRADIALITICA	23
3.1 DEFINIZIONE DI IPOTENSIONE ACUTA INTRADIALITICA E MECCANISMO DI INSORGENZA	23
3.2 SINTOMI CAUSATI DALLA IPOTENSIONE ACUTA INTRADIALITICA	24
4. INDICATORI E SISTEMI DI MONITORAGGIO PER LA PREVENZIONE DELLA IPOTENSIONE (SENSORI E INTELLIGENZA DELLA MACCHINA)	26
4.1 EMODIALISI A BIOFEEDBACK	26
4.2 TEMPERATURA DEL SANGUE	27
4.3 VOLUME RELATIVO DI SANGUE (RBV)	29
4.4 CONCENTRAZIONE DI SODIO	32
4.5 BIOIMPEDENZIOMETRIA E TEST REST PER IL RAGGIUNGIMENTO DEL PESO SECCO	38
4.6 HEMOCONTROL E ULTRACONTROL	40
5. CONCLUSIONE	44
6. BIBLIOGRAFIA	45
7. INDICE DELLE IMMAGINI	46

0. INTRODUZIONE

Il rene è un organo dell'apparato urinario, che, mediante la filtrazione del sangue, svolta dalla sua unità funzionale, detta nefrone, garantisce una corretta regolazione dell'equilibrio acido-base ed elettrolitico, della pressione arteriosa e della volemia extracellulare ed inoltre, attraverso la secrezione di ormoni, controlla la produzione di globuli rossi e del bilancio del calcio.

Il nefrone si comporta come un filtro selettivo, al passaggio del liquido ematico corporeo, il quale oltre al riassorbimento delle sostanze utili, garantisce la rimozione dei prodotti di scarto derivanti da processi metabolici come liquidi e cataboliti solidi, al fine di evitare un'eccessiva concentrazione di tossine uremiche, dannose per l'organismo.

Con l'avanzare dell'età e/o a causa di danni o malattie renali, i nefroni iniziano, in maniera graduale, a perdere efficacia, portando alla compromissione della capacità del rene nel filtraggio del sangue. Quando la funzione renale è compromessa e i reni non sono più in grado di trattenere gli elettroliti o di mantenere il livello di sostanze nocive nel sangue entro una soglia limite, insorge l'insufficienza renale. Questa patologia può essere suddivisa, in base alla velocità con cui si sviluppa, in acuta o cronica, ed è classificabile in cinque stadi che ne determinano lo stato di avanzamento. Giunti al quinto stadio, detto di uremia, l'insufficienza renale è nella fase terminale, in cui la funzionalità del rene è ridotta a meno del 10%, e risulta necessario intervenire, per garantire una corretta depurazione sanguigna, attraverso la terapia dialitica e/o il trapianto di reni.

La dialisi è una terapia detta salva-vita che può sostituire la perdita della funzione renale solo in maniera parziale e non rappresenta una cura definitiva. La seduta dialitica ha una durata di circa quattro ore e viene svolta tre volte a settimana per permettere l'eliminazione delle sostanze tossiche e dei liquidi in eccesso che si accumulano nell'organismo durante il periodo interdialitico, cedendole al liquido di dialisi, una soluzione simile per composizione al plasma, attraverso un filtro di dialisi, mediante i meccanismi di ultrafiltrazione (per il passaggio di liquidi), diffusione (per le molecole a basso peso) e convezione (per le molecole a medio peso) che avvengono in seguito a differenze di pressione idrostatica, pressione oncotica e pressione osmotica ai due capi della membrana stessa. Il liquido di dialisi non ha quindi l'unico scopo di assorbire le sostanze di scarto dal sangue, ma in base alla concentrazione dei soluti in esso presenti, permette anche di reintrodurre soluti ed elettroliti utili all'organismo per il raggiungimento dell'equilibrio elettrolitico ed acido-base dell'organismo. La dialisi è una terapia non priva di rischio, negli ultimi decenni ha subito un'evoluzione tecnologica grazie ai numerosi studi svolti in questo campo, e ad oggi è possibile assicurare alla maggior parte dei pazienti trattamenti dialitici efficaci e a bassa sintomaticità, ma la possibilità di complicanze nel breve e nel lungo periodo rimane una realtà su cui continuare a lavorare. Una delle complicanze a breve termine più rilevanti dell'emodialisi è l'ipotensione acuta intradialitica (IDH), che si verifica in circa il 25-30% delle sedute ed è definita secondo il KDOQI come "una riduzione della pressione arteriosa sistolica ≥ 20 mmHg o una diminuzione della pressione arteriosa media di 10 mmHg associata a sintomi che includono dolori addominali, sbadigli, nausea, vomito, crampi muscolari e irrequietezza".

Le cause dell'insorgenza dell'ipotensione intradialitica sono molteplici e legate a fattori di diversa natura. In primis essa dipende dalle condizioni del paziente ad esempio se è affetto da patologie vascolari e cardiache, neuropatie, anemia, altri meccanismi invece sono legati al trattamento stesso come concentrazione di sodio, composizione del tampone, tasso di ultrafiltrazione, temperatura del

dializzato, tasso di riempimento plasmatico, tipo di membrana, tipo di alimentazione e idratazione, cambiamenti di posizione durante la dialisi. Un'altra causa relativa all'insorgenza di IDH è l'ipovolemia, essa non è dovuta al sistema nervoso autonomo o a un'eventuale sua disfunzione, ma consiste nella riduzione del volume ematico a causa di un disequilibrio tra il tasso di ultrafiltrazione (ultrafiltration rate, UFR) e il tasso di riempimento plasmatico (plasma refilling rate, PRR).

Il verificarsi di ipotensione durante il trattamento emodialitico può provocare complicanze sia nel breve che nel lungo termine.

Le prime, avvengono durante la seduta di emodialisi, e comprendono sintomi come vertigini, malessere generale, crampi, sudorazione, affaticamento, nausea, vomito e svenimenti. Al verificarsi di tali manifestazioni l'infermiere può intervenire attraverso una diminuzione del tasso di ultrafiltrazione, una diminuzione del flusso ematico nel circuito extracorporeo, somministrando liquidi per aumentare l'ipovolemia e/o facendo assumere la posizione di Trendelenburg, in cui il paziente è supino, sdraiato in modo che il capo sia situato inferiormente a ginocchia e bacino, per ottenere una migliore perfusione, per gravità, di organi vitali. Nel caso lo stato fisiologico del paziente non migliori in seguito a queste procedure, l'infermiere può decidere di interrompere prematuramente la seduta dialitica andando a determinare una conseguente inadeguata depurazione del sangue del paziente al termine del trattamento. Il ripetersi, nel tempo, di inefficaci sedute emodialitiche, a lungo termine possono causare: danni permanenti al cuore e all'intestino, aumento della morbilità e mortalità, aritmie cardiache e ischemia miocardica.

In base a quanto detto, si capisce l'importanza, per una efficace seduta di emodialisi, la possibilità di prevenire l'ipotensione. Questa rimane ancora di difficile previsione poiché non esiste un singolo parametro ad indicarla, sul quale agire, ma ve ne sono diversi che, variando da paziente a paziente, entrano in gioco in maniera più sistematica rispetto ad altri.

In questo lavoro di tesi verranno presentate e descritte le principali variabili "sensori" che vengono monitorate durante la seduta dialitica, spiegando in che modo esse possono anticipare l'insorgenza di ipotensione, quali siano i sensori, integrati nella macchina per dialisi, che le tengono monitorate e in che maniera il sistema possa sfruttare tali informazioni per garantire un corretto svolgimento della terapia, operando in maniera biofeedback su altri parametri "attuatori".

1. IL RENE: CENNI DI ANATOMIA, FISIOLOGIA E PATOLOGIE

In questo capitolo verrà introdotto il rene, la sua anatomia, fisiologia e le patologie annesse, in particolare l'insufficienza renale, che porta alla necessità di trattamento mediante dialisi.

1.1 Anatomia e struttura del rene, generalità

Il sistema urinario, composto da reni, ureteri, vescica e uretra, svolge la principale funzione, essenziale per la sopravvivenza, di filtrazione del sangue, attraverso la produzione ed eliminazione dell'urina.

I reni sono due organi simmetrici posti nello spazio retroperitoneale, tra il peritoneo, membrana che ricopre la cavità contenente gli organi dell'apparato gastroenterico, e la parete posteriore dell'addome.

I reni hanno la forma di un fagiolo, sono di colore rosso scuro, e presentano una rientranza detta ilo, in cui entrano ed escono i vasi sanguigni, i nervi, i vasi linfatici e gli ureteri.

Nell'uomo adulto sano, ciascun rene pesa circa 250 g, e con l'avanzare dell'età la sua massa si riduce gradualmente fino ad arrivare a circa 180-200 g a 70 anni, sono lunghi circa 10 cm, larghi 7 cm, spessi 3 o 4 cm e hanno una estensione verticale che va dalla dodicesima vertebra toracica (polo superiore) alla terza vertebra lombare (polo inferiore); in particolare il rene destro è posizionato leggermente più in basso rispetto al sinistro a causa dell'ingombro del fegato nell'ipocondrio destro.

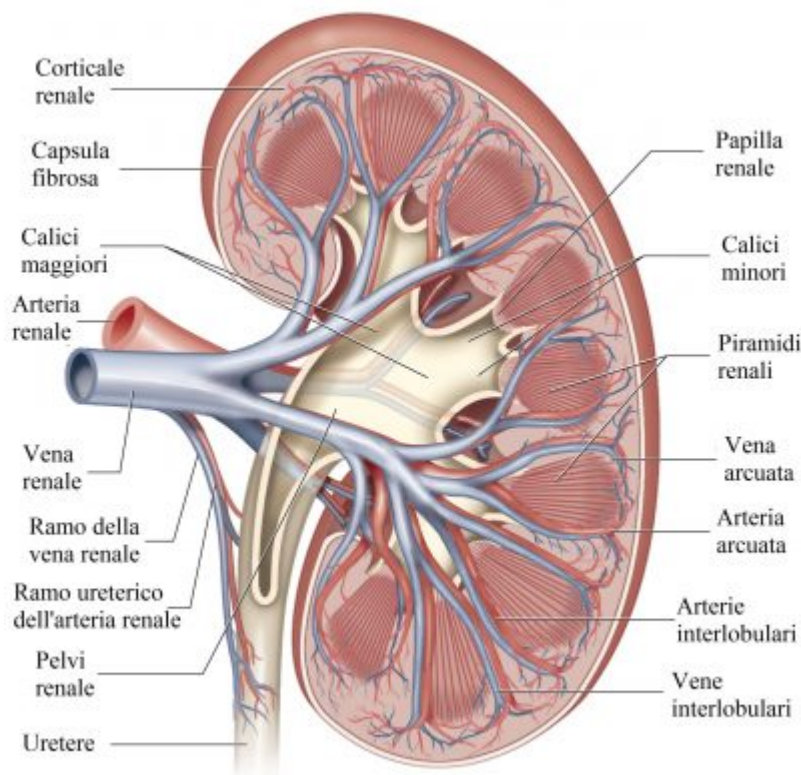


Figura 1: anatomia del rene

Sezionando il rene, si può notare che è formato da due regioni distinte, una esterna, definita *corticale*, delimitata da una capsula fibrosa, e una interna, detta *midollare*.

Quest'ultima è organizzata in *lobuli*, masse di tessuto di forma conica, il cui vertice, detto *piramide renale*, converge nei calici della pelvi renale, costituiti in un primo momento dai *calici minori* e in seguito dai *calici maggiori*. Dalla pelvi renale l'urina passa attraverso l'uretere, il quale la convoglia attraverso le contrazioni delle pareti, formate da strutture lisce, fino alla vescica, in cui verrà poi espulsa attraverso la minzione.

Ciascun rene è formato da circa un milione di nefroni che ne rappresenta l'unità funzionale in grado di svolgere tutte le funzioni dell'organo e capace, come tale, di filtrare il sangue e raccogliere il filtrato che darà origine all'urina.

Ogni nefrone è costituito da tre strutture anatomiche: il *corpuscolo renale*, un *sistema tubulare* e i *dotti collettori*.

GLOMERULO RENALE

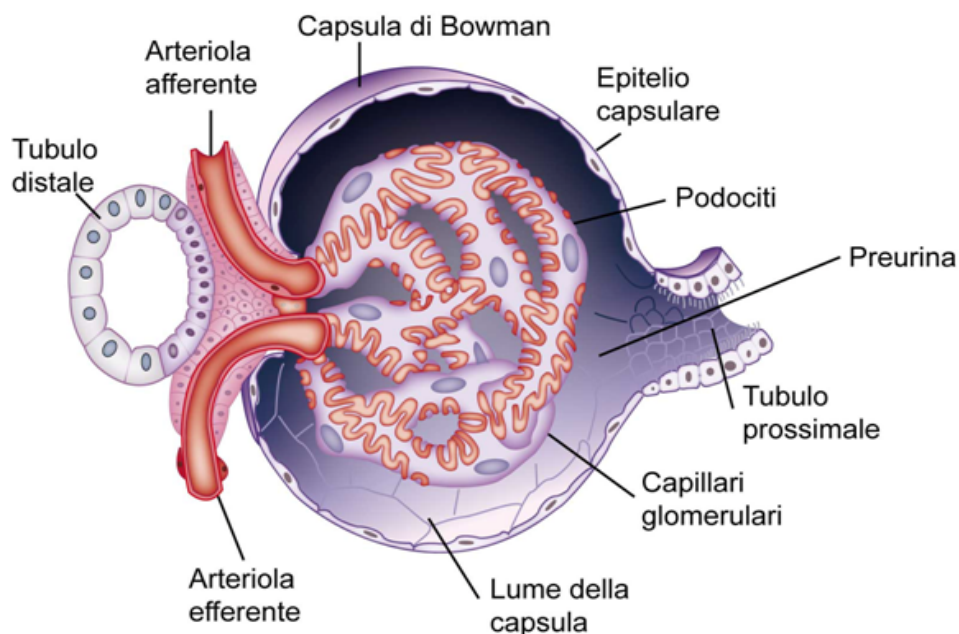


Figura 2: anatomia del glomerulo renale

Il *corpuscolo renale* costituisce un sistema filtrante ed è formato dal *glomerulo*, una fitta rete di capillari ramificati uniti da anastomosi caratterizzati da una pressione idrostatica elevata (circa 60 mmHg), e dalla *capsula del Bowman*, una struttura sferica contenente la precedente e alla quale fluisce il liquido proveniente dalla filtrazione glomerulare. Questa filtrazione è un processo poco selettivo, in quanto vengono liberamente filtrate sia sostanze utili che sostanze di scarto.

Dalla capsula del Bowman si origina il *sistema tubulare*, costituito da vari tratti:

- tubulo contorto prossimale,
- ansa di Henle (a sua volta suddivisa in tratto discendente e ascendente),
- tubulo contorto distale
- dotto collettore.

Qui vi scorre il filtrato glomerulare, e mediante processi di riassorbimento e secrezione viene trasformato in urina. Lungo il tratto dell'ansa di Henle, situata nella zona midollare, al contrario

della filtrazione glomerulare, il riassorbimento delle sostanze utili e l'escrezione dei cataboliti avviene in maniera molto selettiva.

Una volta superata l'ansa di Henle, il filtrato scorre nel tubulo distale per fluire poi nel dotto collettore e infine viene convogliato nella pelvi renale attraverso le papille.

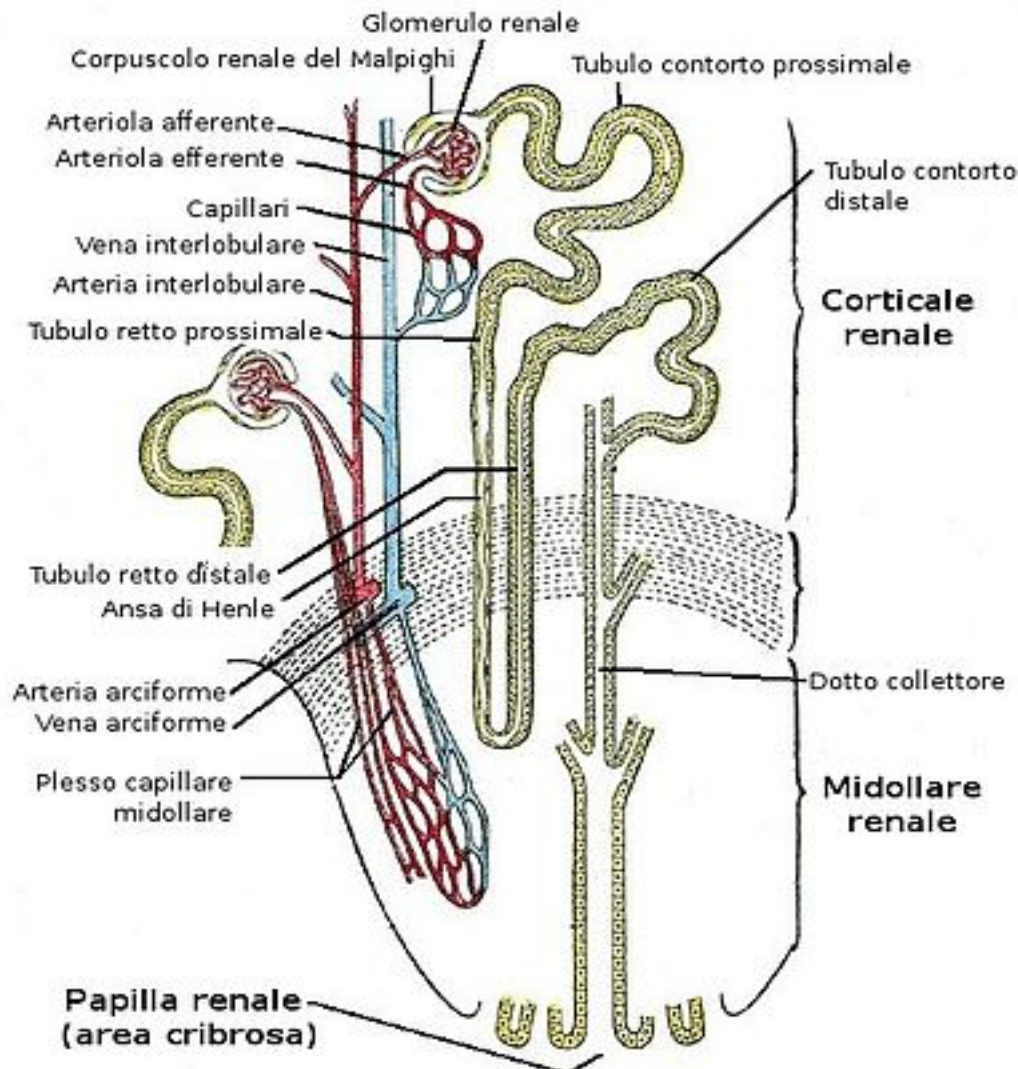


Figura 3: anatomia del nefrone

1.2 Fisiologia del rene, generalità

La funzione principale del rene è quella di filtrare, il più selettivamente possibile, le componenti del sangue da eliminare attraverso l'urina, come sostanze estranee, inutili o dannose, e di riassorbire quelle escrete in un primo momento durante la filtrazione glomerulare, ma che risultano troppo utili all'organismo per essere perse in quantità eccessive.

Il flusso ematico fisiologico nel rene è di circa 1200 ml al minuto, ciò vuol dire che nel rene passa, in un minuto, quasi il 25% del volume totale del sangue. Durante la giornata i reni filtrano una

quantità enorme di plasma (circa 180 litri) [2], per poi operare un riassorbimento selettivo delle sostanze che non devono essere eliminate.

La maggior parte di questo volume, circa l'80%, viene filtrata attraverso la membrana glomerulare, e rappresenta il primo processo per la formazione delle urine. Essa consiste nel passaggio del *filtrato*, cioè acqua e sostanze contenute nel plasma, proveniente dai capillari glomerulari, alla capsula del Bowman, in un processo che prende il nome di *ultrafiltrazione del plasma*.

La *filtrabilità* delle sostanze attraverso la membrana del glomerulo dipende da diversi fattori tra cui il *peso molecolare*, in particolare acqua e piccole molecole possono passare liberamente, mentre il passaggio di molecole ad alto peso molecolare, come le proteine plasmatiche, viene limitato. Altri fattori rilevanti sono la *forma* (molecole sottili e deformabili passeranno più facilmente di una sferica non deformabile) e la *carica elettrica*, poiché sia nei capillari che nella membrana del glomerulo sono presenti proteine cariche negativamente, questo tende a respingere le macromolecole di carica negativa, mentre favorisce il passaggio di quelle cariche positivamente.

Tra le cellule che non passano nel filtrato vi sono anche i globuli rossi, i globuli bianchi e le piastrine si può dire quindi che ha la stessa composizione del plasma in assenza però delle proteine a peso molecolare maggiore.

La velocità di filtrazione glomerulare (VFG) è il volume di liquido filtrato nell'unità di tempo ed è rappresentata dalla equazione:

$$VFG = k_f P_u$$

dove k_f è il coefficiente di ultrafiltrazione glomerulare che indica la permeabilità dell'acqua, e P_u è la pressione netta di ultrafiltrazione ed è data dalla somma algebrica delle forze di Starling attraverso la membrana glomerulare.

I capillari glomerulari sono molto permeabili all'acqua, per ricavare il coefficiente di ultrafiltrazione K , si considerano i valori di VFG e P_u in condizioni normali, rispettivamente 125 mL/min e 10 mmHg, e si ottiene così $K=12,5$ mL/min/mmHg, che confrontandolo con il coefficiente di filtrazione dei capillari di tutti gli altri tessuti corporei vediamo che è circa 400 volte superiore.

La filtrazione glomerulare interessa circa il 20% del plasma che attraversa i reni poiché ogni minuto scorrono circa 650 ml/min di plasma nelle arteriole afferenti e circa 525 ml/min proseguono lungo le arteriole efferenti, la differenza 125 ml/min, viene filtrata e passa alla capsula di Bowman e prende il nome di *preurina*, per un totale di 150-170 litri al giorno, di cui solo 1,5 litri vengono escreti attraverso l'urina, mentre il restante viene riassorbito.

Il meccanismo di depurazione della preurina si compone di tre meccanismi: *riassorbimento*, *secrezione* ed *escrezione*.

Nel tubulo prossimale avviene il riassorbimento il quale consiste nel recupero di tutti quei prodotti utili per l'organismo, i quali passano direttamente dai tubuli ai capillari sanguigni. Questo avviene per circa l'80-85% dell'acqua contenuta nella pre-urina, insieme alla totalità del glucosio, del potassio e degli aminoacidi, di circa il 70% del sodio ed il 60% dell'urea. Anche il sodio viene riassorbito e durante il suo passaggio trascina con sé il cloro, richiamando acqua con meccanismo di osmosi. Nell'ansa di Henle avviene un'ulteriore variazione della composizione della preurina per

mantenere l'equilibrio idroelettrolitico, andando a modulare il bilancio fra eliminazione e ritenzione di elettroliti.

Altre sostanze, come farmaci, ioni H⁺ e molecole presenti in eccesso necessitano invece di una rapida eliminazione, detta *secrezione*, passando direttamente dal sangue contenuto nei capillari verso i tubuli renali. La composizione dell'urina continua a subire modificazioni anche nel tubulo distale e nei dotti collettori, nei quali si ha un ulteriore recupero del sodio, scambiato con il potassio.

Infine l'urina viene eliminata dalla pelvi renale attraverso l'*escrezione*. La quantità di volume escreto è pari al volume filtrato dal glomerulo meno quello riassorbito più quello secreto.

Oltre al meccanismo principale di depurazione del plasma, i reni compiono altre importanti funzioni come la regolazione della volemia extracellulare e del volume del sangue circolante, della pressione arteriosa, e degli equilibri idro-salini e acido-base nel sangue mediante riassorbimento attivo di acqua nei tubuli distali del nefrone. Oltre ai processi di regolazione, i reni sono anche organi endocrini in quanto producono ormoni come *eritropoietina* e *renina*. La prima stimola la produzione di globuli rossi mentre la renina trasforma una molecola denominata angiotensinogeno in angiotensina I, la quale viene trasformata a sua volta dal fegato e dal polmone in angiotensina II, che ha un effetto di vasocostrizione.

1.3 Insufficienza renale

I reni possono subire danni e alterazioni di vario tipo e provocati da diverse cause. Alcune di queste interessano esclusivamente il rene come le glomerulonefriti, le displasie congenite e le infezioni delle vie urinarie, mentre le malattie metaboliche (diabete), cardiovascolari (ipertensione arteriosa), le malattie infettive e le alterazioni del sistema immunitario colpiscono l'intero organismo.

In particolare, diabete e ipertensione arteriosa, danneggiano direttamente i vasi renali di piccolo calibro, mentre le glomerulonefriti, sono malattie accumulate dal fatto che colpiscono direttamente il glomerulo renale.

I danni causati da queste patologie possono venire classificate in due modi in base alla velocità con cui si manifestano: se insorgono lentamente nel tempo (mesi/anni), sono dette croniche, oppure sono dette acute, nel caso agiscano in modo repentino.

Per malattia renale cronica si indica una condizione di alterata funzione renale che porta a una diminuita capacità del rene di filtrare sangue, che si manifesta per più di tre mesi e per la quale il danno renale sia documentato da una biopsia renale, con esami del sangue o delle urine. Questa allo stadio finale viene trattata prevalentemente con la dialisi.

La riduzione della funzione del rene viene classificata in 5 stadi [3], che descrivono il danno renale in base alla velocità di filtrazione glomerulare.

Tabella 1: stadi della patologia renale

Stadio	Descrizione del danno renale	VFG [ml/min/1,7m ²]
1	Funzione normale o aumentata	>90
2	Lieve compromissione funzionale	89-60
3°	Compromissione funzionale moderata	59-45
3b	Compromissione funzionale moderata	44-30
4	Compromissione funzionale grave	29-15
5	Insufficienza renale terminale	<15

L'aumento di stadio corrisponde al passaggio ad un livello funzionale peggiore rispetto al precedente in base alla creatininemia: un esame che quantifica la concentrazione nel sangue o nelle urine di creatinina, una sostanza di rifiuto prodotta dai muscoli, dalla reazione che consente l'utilizzo di energia necessaria alla cellula muscolare per sopravvivere e contrarsi, la quale viene poi eliminata dai reni attraverso l'urina. La sua concentrazione è inversamente proporzionale alla VFG, quindi un suo aumento nel sangue, oltre ai livelli normali è indice che i reni non sono in grado di lavorare correttamente.

L'aggravarsi della funzione renale, quando colpisce i nefroni, è determinata da un meccanismo di compensazione che costringe quelli sani a intensificare la loro attività di filtrazione per sopperire alla funzione di quelli danneggiati. In questo modo in un primo momento il danno iniziale è compensato del tutto o in parte, ma con l'avanzare del tempo il sovraccarico di lavoro porta a un progressivo danneggiamento dell'organo, riducendone le funzionalità, fino a una manifestazione clinica.

Agli stadi 2 e 3 (3a, 3b) la perdita di funzionalità del rene è lieve o moderatamente compromessa, si perde la capacità di assorbire l'acqua dalle urine per ridurne il volume e concentrarla, questa è la principale causa di nicturia (ossia il bisogno di urinare spesso). Successivamente si ha un aumento dell'acidità del sangue in quanto gli acidi prodotti normalmente dall'organismo non riescono più a venire eliminati, lo stesso vale per l'acqua e per il sodio, contribuendo così all'aumento dell'insufficienza cardiaca e dell'ipertensione arteriosa che insieme ad un'elevata concentrazione di trigliceridi può aumentare il rischio di aterosclerosi [4].

Altre conseguenze sono pericardite, osteodistrofia renale e la diminuzione di produzione di globuli rossi, che porta a debolezza e affaticamento.

Altri sintomi che si manifestano oltre a quelli precedentemente descritti sono la perdita di lucidità e dell'appetito, respiro affannoso, nausea e vomito. Le persone affette da insufficienza renale sono soggette a lunghi tempi per la coagulazione del sangue, indebolimento della risposta immunitaria

da parte dell'organismo, e, nei casi più gravi, si hanno danni ai muscoli, ai nervi e malfunzionamento celebrale che porta a stato confusionale e convulsioni.

Al raggiungimento del quinto stadio si hanno due possibilità del trattamento dell'insufficienza renale cronica: la dialisi o il trapianto di reni.

La sopravvivenza, in caso di grave insufficienza renale si protrae solitamente per diversi mesi nei soggetti non trattati, ma quelli trattati con dialisi possono vivere molto più a lungo. Anche con la dialisi, tuttavia, la maggior parte dei soggetti affetti da insufficienza renale terminale muore nel giro di 5-10 anni [12], la maggior parte a causa di patologie cardiache o arteriose o per infezioni.

2. EMODIALISI

2.1 Generalità sulle modalità di sostituzione delle funzioni renali

(In questo capitolo verranno introdotte le modalità di sostituzione del rene, con una breve descrizione del trapianto e della dialisi peritoneale, mentre l'emodialisi verrà trattata in maniera più approfondita nel capitolo successivo.)

L'insufficienza renale cronica è una malattia, di cui non si ha cura, che durante il suo continuo sviluppo compromette le funzionalità del rene, ed è quindi di fondamentale importanza intraprendere opportuni accorgimenti per rallentare il suo avanzamento.

Giunti al quinto stadio, si hanno tre possibili trattamenti dell'insufficienza renale: dialisi peritoneale, l'emodialisi e il trapianto renale. Ognuno di questi tende a rimpiazzare le funzioni principali del rene:

- rimozione delle sostanze tossiche
- riequilibrio elettrolitico
- riequilibrio acido-base
- rimozione dei liquidi.

La dialisi peritoneale è di solito raccomandata come prima forma di trattamento per bambini dai due anni di età o adulti con malattia renale, ma che non presentano altre condizioni di salute gravi, come malattie cardiache o cancro. Il trattamento consiste nel ripulire il sangue del paziente affetto da uremia, mettendolo a contatto, attraverso la membrana peritoneale, che svolge il ruolo di filtro [8], con una soluzione di dialisi introdotta all'interno della cavità. Il funzionamento consiste nello scambio per ultrafiltrazione di liquidi e soluti tra il sangue, che scorre nei vasi sanguigni della membrana, con la soluzione; in particolare vengono cedute dal sangue sostanze tossiche e liquidi in eccesso, mentre vengono assorbite sostanze utili a correggere l'equilibrio acido-base.

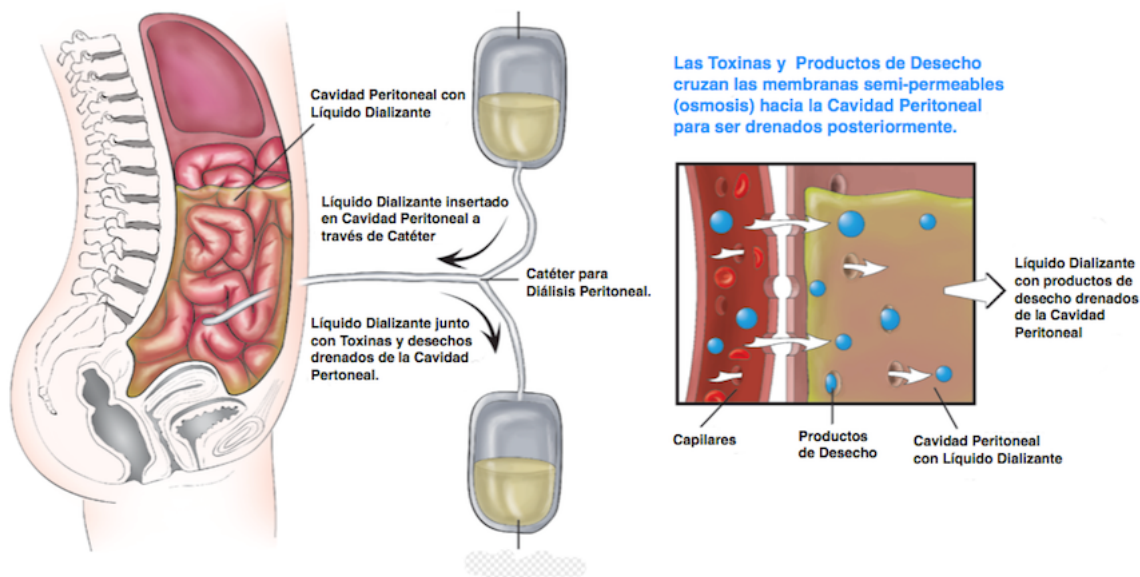


Figura 4: rappresentazione dialisi peritoneale

Il trapianto renale rappresenta la modalità più completa di terapia sostitutiva della funzione renale [8] in quanto in grado di svolgere tutte le funzioni di un rene normale. Un candidato idoneo per tale intervento deve sottoporsi a dialisi fino a quando non è disponibile un donatore compatibile (morto o vivente). Questo periodo di tempo può variare da un paio di mesi a circa tre anni. I pazienti che non sono idonei per un trapianto di rene, a causa di un'altra grave condizione di salute concomitante, come un tumore o gravi patologie cardiache, dovranno essere sottoposte a dialisi per il resto della loro vita.

Una volta trovato un rene compatibile, viene prelevato dal donatore, posto nella parte anteriore dell'addome e collegato alla vena, all'arteria e alla vescica, senza necessariamente rimuovere i reni compromessi.

La complicanza a valle di tale trattamento è la scarsa disponibilità di organi, mentre nel post-operazione i rischi maggiori consistono nella perdita di funzionalità del nuovo rene e/o nella possibilità di rigetto da parte del corpo del paziente dello stesso, che lo riconosce come corpo estraneo e quindi dannoso per l'organismo.

Come si effettua un trapianto

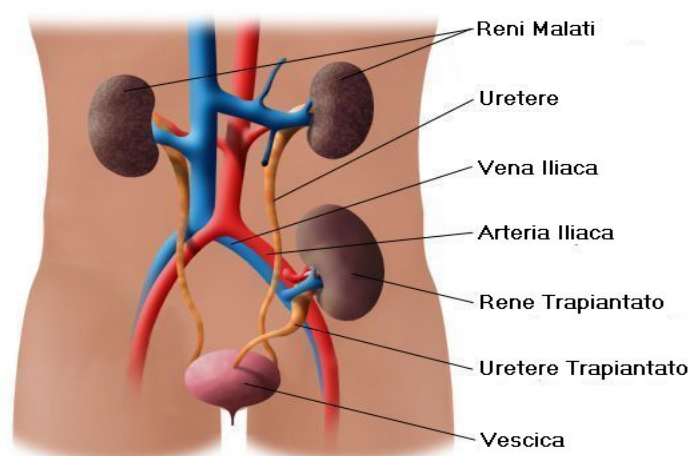


Figura 5: posizionamento e sistema di collegamento del rene trapiantato

2.2 Emodialisi

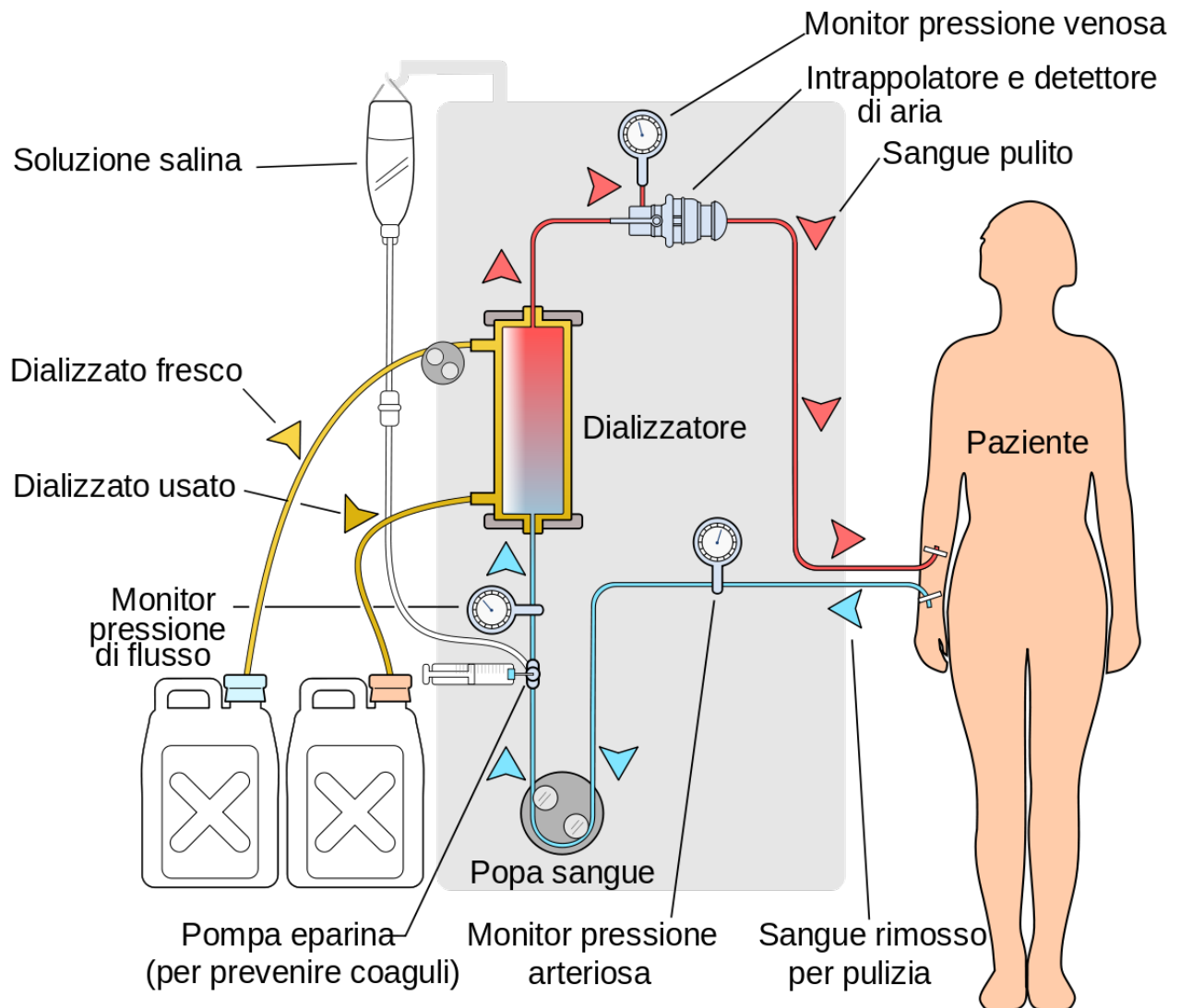


Figura 6: schema rappresentativo del trattamento dialitico

L'emozialisi è la tecnica di dialisi extracorporea più semplice, economica e diffusa per il trattamento dei pazienti uremici.

Essa rappresenta un trattamento impegnativo, che richiede una fissa collaborazione da parte del paziente in quanto prevede mediamente, tre sedute alla settimana, a giorni alterni (per es. lun-mer-ven), e consente l'eliminazione dei prodotti finali del catabolismo azotato e dei liquidi in eccesso e per ristabilire l'equilibrio acido-base ed idroelettrico che vengono alterati nel periodo interdialitico. L'efficacia della terapia ha una dipendenza stretta con lo stato fisiologico del paziente, come l'età ed eventuali malattie croniche concomitanti (ad esempio malattie cardiache o diabete). La sopravvivenza dei pazienti in emodialisi può variare in base agli avvenimenti, i motivi e le variabili causali della patologia, ad esempio i soggetti con insufficienza renale provocata dalla malattia policistica renale e dalla glomerulonefrite, tendono ad avere una migliore prognosi nel lungo termine rispetto ai pazienti che manifestano la condizione come complicanza della pressione alta o del diabete.

L'emodialisi è una terapia detta salva-vita che può sostituire la perdita della funzione renale solo in maniera parziale e non rappresenta una cura definitiva.

Ogni seduta ha una durata di circa 4 ore, tempo necessario per evitare repentine sollecitazioni all'organismo che porterebbero a complicazioni nell'arco della seduta e quindi a un'inefficiente depurazione. Il paziente può svolgere la seduta dialitica rimanendo a casa (situazione molto rara), oppure, come nella maggiore parte dei casi, presso l'ospedale e centri specializzati, dotato di personale qualificato, in quanto prevede l'utilizzo di macchinario di dialisi, metodologie e interventi specifici in base all'andamento della seduta.

Il trattamento emodialitico consiste nel prelevare dal paziente il liquido ematico, inizialmente ricco di acqua in eccesso, sostanze tossiche e di scarto, in maniera continua e sostenuta, e questo, nel caso di pazienti in emodialisi cronica avviene per mezzo di una congiunzione creata chirurgicamente tra una vena e una arteria, detta fistola artero-venosa (AV), spesso collocata nel braccio non dominante. La fistola AV insieme al lavoro di una pompa, permette un corretto quantitativo di flusso ematico all'interno della macchina dialitica di circa $250 \div 300$ ml/min [7] (da notare la differenza di volume di filtraggio del sangue con i reni che allo stato fisiologico depurano 1200 ml/min) che viene fatto scorrere (utilizzando l'eparina per evitare la coagulazione lungo il tratto extracorporeo) verso un filtro, detto di dialisi, il quale svolge la funzione di membrana semipermeabile, tra il sangue e un altro liquido, detto "dialisato" (una soluzione di acqua purificata con concentrazioni note di sodio, potassio, magnesio, calcio, cloruro, glucosio e bicarbonato o acetato). Il sangue e il liquido di dialisi fluiscono l'uno in verso opposto all'altro per accentuare il gradiente di concentrazione in ogni punto del filtro e favorire la depurazione, consentendo così il passaggio di acqua e soluti in entrambe le direzioni attraverso i processi di ultrafiltrazione, diffusione e convezione per poi, infine, venire "restituito" al paziente.

2.3 Filtro per emodialisi



Figura 7: filtro per emodialisi Polyflux dell'azienda Gambro

Un componente importante per una corretta riuscita della terapia dialitica è il filtro di dialisi, costituito da una membrana semipermeabile artificiale, con adeguate proprietà di biocompatibilità e clearance cioè il volume di plasma (o di sangue) che nell'unità di tempo il filtro stesso riesce a depurare da una determinata sostanza [1], attraverso la quale avviene la depurazione e il filtraggio del flusso sanguigno in maniera il più possibile simile al lavoro svolto dal rene sano.

Un requisito fondamentale per non innescare riposte di rifiuto da parte dell'organismo è la biocompatibilità e per questo possono essere di origine sintetica o naturale (come nel caso della dialisi peritoneale in cui viene utilizzata proprio la membrana peritoneale). Nel caso emodialitico, i filtri derivano principalmente da polimeri artificiali, e, in base al materiale utilizzato e alla struttura di costruzione si possono ottenere varie caratteristiche, per esempio le dimensioni delle particelle che vengono filtrate, la possibilità o meno di retrodiffusione (caratteristica non desiderata) e la quantità di ultrafiltrazione.

Lo scambio di soluti e liquidi attraverso questa membrana non si verifica in maniera selettiva e avviene principalmente attraverso i meccanismi di diffusione, convezione e adsorbimento da parte della membrana stessa. Dalla non selettività della membrana ne deriva che per favorire l'assorbimento o l'espulsione di una particolare tipologia di soluti si possano verificare di conseguenza degli scambi indesiderati, ad esempio, essendo molte proteine o molecole legate ad esse, potenzialmente tossiche, sarà necessario rendere le membrane maggiormente permeabili ai soluti a medio-alto peso molecolare, poichè le proteine rientrano in questa categoria, per favorirne la diffusione dal liquido ematico verso il dialisato, innescando, contemporaneamente l'indesiderato passaggio di proteine necessarie per la salute del paziente come l'albumina o la transferrina.

In base al valore del coefficiente di ultrafiltrazione (KUF) è possibile classificare i filtri di dialisi in:

- **Ad alto flusso**, se il KUF è superiore a 20 ml/h/mmHg;
- **a basso flusso**, se il KUF è inferiore a 20 ml/h/mmHg.

Nella Tabella 2 con le principali tipologie di membrana con le relative caratteristiche.

Tabella 2: tipologie di membrana e relative caratteristiche

Tipologia di materiale	Efficienza dialitica	Grado di ultrafiltrazione	Altre caratteristiche
Cellulosa rigenerata: • Cuprophan	<ul style="list-style-type: none"> Buona per sostanze a basso peso molecolare molto scarso per medie molecole 	8 ml/cm ² /h/mmHg	<ul style="list-style-type: none"> Non presenta retrodiffusione Ottima biocompatibilità
Cellulosa: • Emophran	<ul style="list-style-type: none"> Maggiore permeabilità rispetto alla precedente scarsa rimozione delle medie molecole 	5-10 ml/cm ² /h/mmHg	<ul style="list-style-type: none"> Non presenta retrodiffusione Ottima biocompatibilità
Sintetiche idrofobiche: • Polisulfone • Pmma • Poliacrilonitrile	<ul style="list-style-type: none"> Buona per le medie molecole Permeabilità fino a 40000 di peso molecolare 	20-80 ml/cm ² /h/mmHg	<ul style="list-style-type: none"> Presenta retrodiffusione Buona biocompatibilità
Sintetiche idrofiliche: • Policarbonato • etil-vinil-alcool	<ul style="list-style-type: none"> Buona per piccole molecole Scarsa per molecole medie 	10 ml/cm ² /h/mmHg	<ul style="list-style-type: none"> Rischio di retrodiffusione molto ridotto

2.4 Liquido di dialisi

Il liquido di dialisi è una soluzione simile all'acqua plasmatica fisiologica, il cui solvente è acqua deionizzata, nella quale vengono aggiunti elettroliti, le cui concentrazioni, in concomitanza di differenze di pressione ottenute mediante una o più pompe, sono tali da innescare i processi di ultrafiltrazione, diffusione e convezione, attraverso i quali viene ristabilito il bilancio elettrolitico ed acido-base del flusso ematico e con cui avviene l'eliminazione delle sostanze di scarto. Il dosaggio dei soluti avviene in maniera molto precisa, e viene stabilito dal medico curante in base ai valori di concentrazione con cui sono presenti nel fluido ematico del paziente stesso.

I principali soluti presenti nel liquido di dialisi (nel caso di liquido di dialisi a bicarbonato) sono:

- Cationi: Na⁺ (132-145 mmol/L), K⁺ (0-3 mmol/L), Ca⁺⁺ (1.5-2.0 mmol/L), Mg⁺⁺ (0.75 mmol/L)
- Anioni: Cl (99-110 mmol/L), HCO₃ (bicarb.) (27-35 mmol/L), CH₃-COO (acetato) (2.5-10 mmol/L)
- Molecole neutre: CO₂, a volte glucosio (0-5.5 mmol/L).
- CO₃ (ione carbonato), CaCO₃ (carbonato di calcio), i quali svolgono il ruolo di tampone fisiologico

- infine H^+ e OH^- , trattandosi di soluzioni acquose

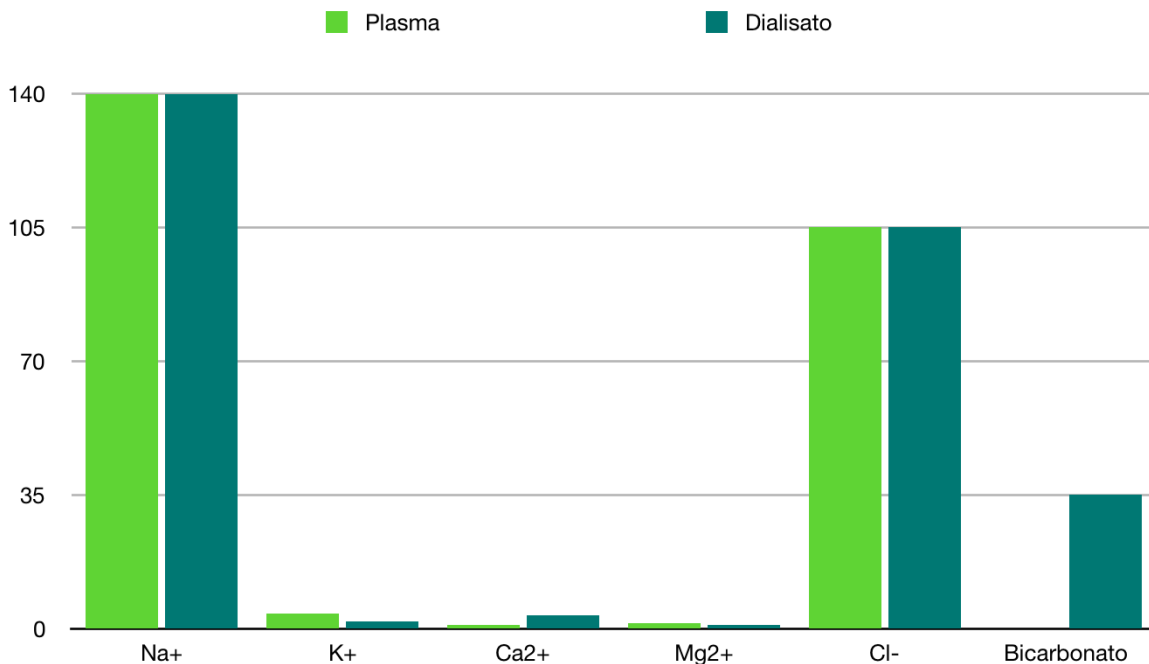


Figura 8: confronto delle concentrazioni iniziali dei soluti nel liquido di dialisi e nel plasma

La concentrazione degli elettroliti presenti nel dialisato viene misurata in maniera indiretta, in quanto le apparecchiature di dialisi non sono in grado di misurarne direttamente la quantità, sfruttando la conducibilità della soluzione. Allo stato iniziale il liquido di dialisi, in assenza di soluti, si comporta come un isolante. Sfruttando l'aumento proporzionale di conduttività del dialisato come risultato all'aggiunta in maniera ordinata degli elettroliti, siamo quindi in grado di capire in maniera precisa la quantità dei singoli soluti introdotti nella soluzione.

L'importanza del corretto dosaggio delle concentrazioni nel dialisato è dato dalla necessità di creare dei gradienti di concentrazione tra esso e il flusso ematico, al fine di ottenere un'efficace depurazione e riequilibrio idrosalino. La soluzione dializzante utilizzata non contiene le sostanze che si desidera eliminare dal sangue, quali urea, acido urico, creatinina, fosforo, ecc, mentre contiene una precisa quantità di altre sostanze che si desidera riequilibrare, come sodio, calcio, magnesio, potassio. Per esempio lo ione potassio (K^+) che in seguito al terapia dialitica deve diminuire, si presenterà all'inizio, con una concentrazione maggiore nel sangue rispetto che al liquido di dialisi, innescando così il suo flusso dal primo verso il secondo compartimento mentre, per fare l'esempio opposto, lo ione bicarbonato (HCO_3^-) che al termine della seduta deve aumentare nel sangue, si dovrà presentare allo stato iniziale con concentrazione maggiore nel liquido di dialisi per poi venire ceduto. Gli scambi tra i due liquidi avvengono seguendo il gradiente di concentrazione fino al raggiungimento dell'equilibrio elettrolitico, in cui esso è pari a 0.

Soffermandoci sullo ione calcio, la sua concentrazione ottimale è di difficile decisione in quanto si può osservare che esso porta a due principali conseguenze che sono tra loro contrastanti:

- l'influenza sulla stabilità emodinamica durante il trattamento, in particolare, emodialisi eseguite con concentrazioni maggiori di 1,5 mmol/L hanno dato luogo a meno episodi ipotensivi rispetto a sedute in cui è stata utilizzata la concentrazione pari a 1.25 mmol/L
- l'aumento della calcemia di cui se ne deve evitare l'eccesso per non andare a intaccare il metabolismo minerale e provocare pericolose calcificazioni, in particolare nelle pareti dei vasi sanguigni o a livello delle valvole cardiache.

Nel liquido di dialisi si deve tenere conto oltre a quanto descritto fino ad ora, anche del suo valore di pH, (dato dalla concentrazione degli ioni H^+ , in quanto definito come: $pH = -10[H^+]$) al fine di non andare a alterare in maniera eccessiva il pH sanguigno, ma anzi, di andarlo a ristabilire, anche sfruttando lo ione bicarbonato come tampone, riportandolo così ai valori dello stato fisiologico in cui è compreso in un range tra 7,35 e 7,43. Particolare attenzione bisogna porla quando si va incontro a situazioni critiche, ad esempio, nel caso in cui il valore di Ph del sangue scenda al di sotto del valore 7 oppure salga oltre a 7,8.

2.5 Ultrafiltrazione, convezione e diffusione

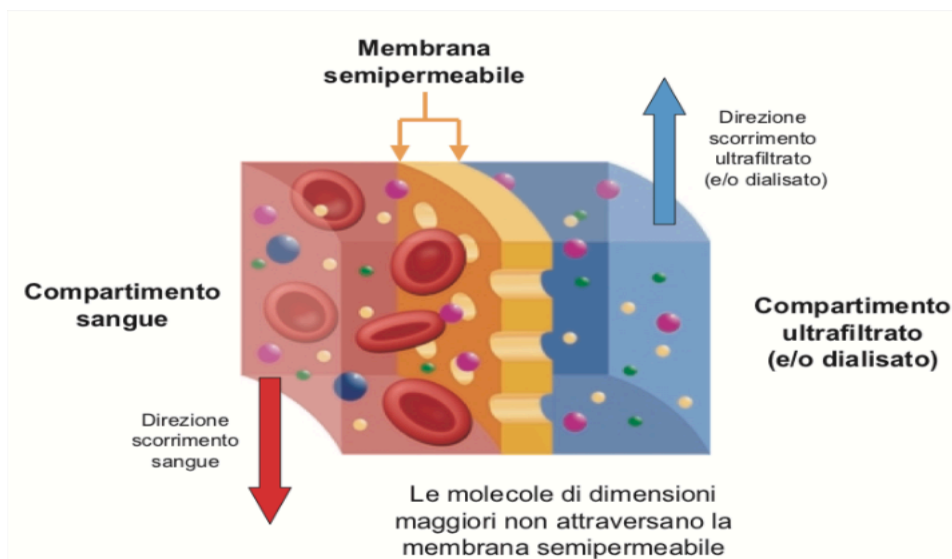


Figura 9: scambio di soluti tra sangue e liquido di dialisi (i quali scorrono in verso opposto tra loro), attraverso il filtro di dialisi

Il processo con cui avviene l'eliminazione del fluido in eccesso, accumulato dal paziente nel periodo interdialitico, è detto "ultrafiltrazione", e consiste nel passaggio di acqua plasmatica attraverso una membrana semipermeabile mediante la creazione di una diversa pressione idrostatica tra i compartimenti sangue (pressione positiva) e dialisato/ultrafiltrato (pressione negativa), generata da pompe della macchina di dialisi consentendo così di ottenere una rimozione controllata.

La legge che regola il flusso di ultrafiltrazione è:

$$Q_f = L_p \cdot TMP \cdot A$$

Dove: Q_f = portata dell'ultrafiltrato [ml/min]

L_p = costante di permeabilità idraulica (specifica per ogni membrana)

TMP = pressione idrostatica transmembrana [mmHg]

A = superficie della membrana in cui avviene lo scambio [cm²]

Per quanto riguarda i soluti presenti nel liquido ematico e in quello di dialisi, essi possono spostarsi tra i due compartimenti, attraverso il filtro semipermeabile in seguito a due meccanismi: diffusione e convezione.

- Il passaggio dei soluti per diffusione avviene secondo un gradiente di concentrazione tra i compartimenti del sangue e del dialisato da quello in cui il soluto è a maggiore concentrazione verso quello in cui la sua concentrazione è minore. È un trasporto che può avvenire in maniera bidirezionale, e oltre alla dipendenza dal gradiente di concentrazione esso dipende dalla superficie e dallo spessore della membrana e dalla sua permeabilità della membrana, favorendo principalmente il passaggio di quei soluti il cui peso molecolare è basso (<500 Da), come creatinina, urea, fosforo, sodio, potassio, acido urico, glucosio. Le concentrazioni con cui è stato realizzato il liquido di dialisi sono fondamentali per favorire l'eliminazione o il reintegro di determinati soluti, per fare un esempio l'urea e la creatinina diffonderanno dal sangue al liquido di dialisi, poiché in quest'ultimo sono assenti, mentre gli elettroliti come il sodio, il potassio, il calcio e il tampone bicarbonato presenti nel liquido di dialisi in concentrazioni note e modificabili diffondono tra i due compartimenti tendendo a equilibrarsi.

La diffusione è descrivibile dalla legge di Fick:

$$J = -D \cdot A \cdot (\Delta c / \Delta x)$$

Dove J = flusso per diffusione [mg/sec],

D = coefficiente di diffusione [cm²/sec]

A = superficie di scambio [cm²]

Δc , che rappresenta la differenza di concentrazione esistente nei due compartimenti della membrana

Δx = spessore della membrana

$\Delta c / \Delta x$ = gradiente di concentrazione

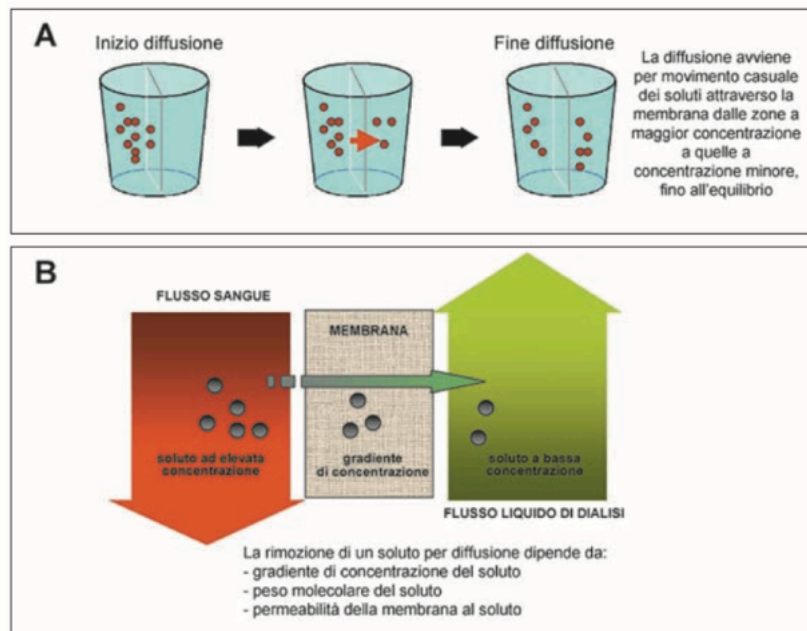


Figura 10: Principio della diffusione durante la dialisi (a) ed il gradiente di diffusione attraverso la membrana del filtro (b)

- Il trasporto per convezione è strettamente legato al processo di ultrafiltrazione in quanto l'acqua plasmatica, passando dal sangue al dialisato, trasporta con se, trascinandoli, anche soluti ad alto peso molecolare come le tossine uremiche

Il flusso di soluto che si ha dal trasporto convettivo è dato da:

$$J_{conv} = S_c \cdot Q_f \cdot C_s = S_c \cdot KUF \cdot A \cdot TMP \cdot C_s$$

Dove: J_{conv} = flusso del soluto attraverso la membrana [moli/min]

S_c = coefficiente di Sieving (resistenza della membrana al passaggio dei soluti)

Q_f = portata di ultrafiltrazione [ml/min]

C_s = concentrazione di soluto nell'acqua plasmatica [moli/ml]

KUF = coefficiente di ultrafiltrazione

A = l'area di superficie del dializzatore

TMP = è la pressione transmembrana.

2.6 Complicazioni legate all'emodialisi

L'emodialisi è una terapia che può comportare complicazioni ed effetti collaterali al paziente, più o meno gravi, sia durante il trattamento che nel periodo inter-dialitico, quali:

- **Ipotensione.** È una tra le complicazioni intradialitiche che si verificano con maggiore frequenza e si manifesta in presenza di un calo della pressione arteriosa sistolica dovuto a una molteplicità di

fattori. (Questa e i sintomi annessi verranno trattati in maniera approfondita nel capitolo successivo)

- **Ipertensione.** È causata dall'eccessiva assunzione di liquidi, e se troppo elevata può indurre malfunzionamenti cardiaci.
- **Sovraccarico di liquidi.** In quanto il paziente non è in grado di riassorbire e/o eliminare i liquidi in eccesso durante il periodo inter-dialitico, egli deve stare attento ad assumere la giusta quantità di liquido, indicata dal dottore, per non incorrere in complicanze quali l'insufficienza cardiaca o l'accumulo di liquido nei polmoni (edema polmonare). Deve quindi prestare attenzione al tipo di alimentazione, riducendo in particolare l'assunzione di sodio che se in eccesso porta a sete
- **Livelli di potassio elevati (iperkaliemia).** A causa della compromessa funzione renale non avviene una corretta depurazione del sangue dal minerale potassio, e se la sua concentrazione aumenta, può causare debolezza muscolare, attacchi di debolezza che possono evolvere in paralisi e se a livelli elevati può portare a problemi cardiaci. Come nel caso del sodio, ne occorrerà una controllata assunzione.
- **Infezioni da stafilococco.** La terapia dialitica potrebbe comportare il rischio di sviluppo di infezione come da *Staphylococcus aureus* a causa di una non completa sterilizzazione del circuito extracorporeo. Questo permette ai batteri di diffondersi attraverso il sangue in maniera molto veloce in tutto il corpo provocando una grave infezione invasiva fino a portare a una disfunzione degli organi detta sepsi da stafilococco, che è la seconda causa di morte più comune, dopo le malattie cardiache, in pazienti sottoposti a emodialisi.
- **Stanchezza.** L'emodialisi porta a una continua sensazione di stanchezza, a causa da una serie di effetti che la terapia ha sul paziente.
- **Crampi muscolari.** Rappresentano un sintomo comune durante le sedute di dialisi e avvengono probabilmente come conseguenza alla perdita di liquidi da parte dei muscoli e si verifica prevalentemente negli arti inferiori. Questo effetto collaterale può essere alleviato assumendo un opportuno tasso di ultrafiltrazione e attraverso l'assunzione di sodio tra i trattamenti di dialisi.
- **Aumento di peso.** L'apporto calorico del paziente durante la seduta di emodialisi aumenta a causa dell'assorbimento di alcune molecole di zucchero contenute all'interno del liquido di dialisi, e questo può provocare un aumento di peso, se non viene regolata in maniera appropriata la dieta del paziente, accompagnata da esercizio fisico regolare.
- **Anemia.** È una conseguenza comune nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, in quanto è compromessa la capacità del rene nel secernere eritropoietina, un ormone che stimola la formazione di globuli rossi.
- **Amiloidosi.** Si sviluppa solitamente in quei pazienti che usufruiscono della terapia dialitica da diversi anni e consiste nel deposito del materiale proteico contenuto nel sangue su tendini e articolazioni, provocando dolore, rigidità e versamento articolare.
- **Indebolimento delle ossa.** La disfunzione renale porta a una incapacità dell'elaborazione della vitamina D, che può avere effetti sul metabolismo del calcio
- **Rottura delle cellule del sangue.** A causa dal passaggio di esse attraverso i vari compartimenti del macchinario di dialisi
- **Eccessiva o ridotta coagulazione del sangue.** Causata da un erroneo quantitativo di eparina utilizzata.
- **Alterazioni del ritmo cardiaco.** Effetto dovuto alla non completa eliminazione del potassio.

- **Infezioni degli accessi venosi e rischio di emorragia**
- **Embolia.** A causa della penetrazione di bolle d'aria all'interno del circuito extracorporeo.

3 IPOTENSIONE ACUTA INTRADIALITICA

3.1 Definizione di ipotensione acuta intradialitica e meccanismo di insorgenza

L'ipotensione intradialitica (IDH) è una delle complicanze, a maggiore frequenza, del trattamento emodialitico in quanto si verifica in media nel 30% delle sedute [9], provocando sintomi, nel paziente, sia nel breve che nel lungo termine, ed è associata a un aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare.

L>IDH può essere definita come una riduzione della pressione arteriosa sistolica (SAP) che avviene secondo le seguenti definizioni [10]:

- Se la SAP predialisi è maggiore di 100 mmHg, e durante la dialisi diminuisce al di sotto di 90 mmHg, abbiamo IDH, anche senza la presenza di sintomi.
- Se la SAP predialisi è minore di 100 mmHg, abbiamo IDH se durante la dialisi diminuisce di almeno il 10% (rispetto al valore iniziale) con annessa manifestazioni di sintomi.
- Siamo in presenza di IDH se si verifica una riduzione della SAP di almeno il 25% rispetto al valore predialisi con annessa manifestazione di sintomi.

Un'altra definizione di IDH è definita secondo il KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), un'iniziativa curata dalla National Kidney Foundation, volta a migliorare le condizioni di salute dei pazienti affetti da nefropatia, come "una riduzione della pressione arteriosa sistolica ≥ 20 mmHg o una diminuzione della pressione arteriosa media di 10 mmHg associata a sintomi che includono dolori addominali, sbadigli, nausea, vomito, crampi muscolari e irrequietezza"

L'ipotensione si può definire acuta se la diminuzione della pressione arteriosa sistolica avviene in maniera rapida, o, al contrario, viene detta non acuta.

La manifestazione di ipotensione intradialitica è attribuibile sia a cause riferibili al paziente che al trattamento. Le prime possono essere di varia natura, tra le quali, le più comuni sono:

- Diabete mellito
- Ipertrofia ventricolare sinistra e disfunzione diastolica

- Aritmia cardiaca
- Malnutrizione
- Aumento repentino del peso corporeo
- Ingestione di cibo durante la dialisi
- Setticiemia

Le cause scatenanti riferibili al trattamento stesso riguardano invece quei parametri che definiscono il setting dialitico come:

- Durata del trattamento breve
- Elevato tasso di ultrafiltrazione
- Temperatura del dialisato relativamente alta
- Uso di agenti antipertensivi
- Bagno di dialisi a bassa concentrazione di sodio
- Liquido di dialisi a bassa osmolarità
- Uso del tampone acetato nel dialisato (in quanto vasodilatatore)

La causa alla base dell'IDH, è l'ipovolemia, ossia la riduzione del volume ematico corporeo, che porta a accelerazione del respiro, aumento del battito cardiaco, debolezza, ansia, confusione e perdita dei sensi. Questo calo di volume è causato dall'ultrafiltrazione, per la quale, in seguito a una differenza di pressione transmembrana del filtro di dialisi, si viene a creare un flusso di liquido in eccesso dal sangue verso il liquido di dialisi. Questo porta ad un aumento della concentrazione di proteine nel plasma poiché ad elevato peso molecolare e di quindi difficile passaggio attraverso la membrana, e di conseguenza a una crescita progressiva della pressione oncotica. La variazione di pressione nel liquido ematico, crea a sua volta un gradiente pressorio che origina il processo di refilling plasmatico, ossia il richiamo di liquido dallo spazio interstiziale, che, a sua volta, lo richiama dallo spazio intracellulare, al fine di tornare a una condizione di equilibrio.

Quanto appena descritto, spiega l'importanza nella scelta del tasso di ultrafiltrazione, che, se preso troppo rapido, rispetto al tasso di riempimento plasmatico, può portare a uno sbilancio volêmico.

Il nostro organismo, in generale, tende a contrastare la riduzione del volume vascolare attraverso il sistema nervoso simpatico che genera vasocostrizione arteriosa e aumento della frequenza cardiaca. Se il paziente ha problemi cardiaci, per esempio: aterosclerosi, compromessa vasocostrizione, ipertrofia ventricolare sinistra, cardiomiopia dilatativa, e/o una inadeguata risposta del sistema simpatico, viene a mancare la risposta dell'organismo all'ipovolemia, e quindi, si ha insorgenza di ipotensione intradialitica.

3.2 Sintomi causati dalla ipotensione acuta intradialitica

Il verificarsi di ipotensione durante il trattamento emodialitico può provocare complicanze sia nel breve che nel lungo termine.

Le prime, si manifestano durante la seduta di emodialisi, e comprendono: vertigini, malessere generale, crampi, sudorazione, affaticamento, nausea, vomito, svenimenti.

Seppure il nostro obiettivo è quello di prevenire tali sintomi, può capitare che essi avvengano, e, nel caso si verificano, il paziente dovrà avvertire tempestivamente il personale medico (nel caso non se ne fosse già accorto), che deciderà in base allo stato fisiologico del paziente se intervenire o meno con una o più delle seguenti procedure [10]:

- Impostazione del tasso di ultrafiltrazione minimo e riduzione del flusso ematico fino a 100 ml/min
- Assunzione della posizione di Trendelenburg
- Aumento della volemia attraverso la somministrazione di liquidi: in particolare, al verificarsi del primo episodio ipotensivo è opportuno somministrare 200 ml di soluzione fisiologica o di reinfusato, e, se si dovesse verificare un'ulteriore ipotensione, si dovrà infondere una soluzione salina ipertonica la quale facilita il passaggio di fluido dal compartimento extravascolare a quello intravascolare, aumentando così il volume di sangue e la pressione sanguigna.

Dopo aver applicato queste possibili soluzioni, si tiene monitorato il paziente, e in caso di risposta positiva, si valuta di rimodificare il tasso di ultrafiltrazione, oppure nel caso le condizioni del paziente continuino a peggiorare, si può stoppare momentaneamente, o addirittura sospendere prematuramente, il trattamento emodialitico, il che comporta una inadeguata depurazione del sangue dai liquidi in eccesso e sostanze di scarto, impedendo così l'equilibrio elettrolitico e il riequilibrio acido-base.

Il ripetersi, nel tempo, di inefficaci sedute emodialitiche, a lungo termine possono causare:

- Danni permanenti al cuore
- Danni all'intestino
- Aumento della morbilità e mortalità
- Aritmia cardiaca
- Ischemia miocardica (diminuzione dell'apporto di sangue nel cuore)

In base a quanto detto, al fine di evitare questi sintomi, dannosi per il paziente e impegnativi per lo staff medico che deve intervenire, si capisce quanto sia importante, per una efficace seduta di emodialisi, la possibilità di prevenire l'ipotensione. Negli ultimi anni sono stati fatti studi per capire quali siano le variabili indicatrici dell'insorgenza di tale fenomeno, e quindi da tenere monitorate durante la seduta dialitica, e il risultato è che ad oggi, questa rimane ancora di difficile previsione poiché non esiste un singolo parametro ad indicarla, sul quale agire, ma ve ne sono diversi, variando da paziente a paziente, che entrano in gioco in maniera più sistematica rispetto ad altri. Si pone quindi il problema di tenere monitorati questi valori, con opportuni sistemi di controllo.

4. INDICATORI E SISTEMI DI MONITORAGGIO PER LA PREVENZIONE DELLA IPOTENSIONE (SENSORI E INTELLIGIENZA DELLA MACCHINA)

4.1 Emodialisi a biofeedback

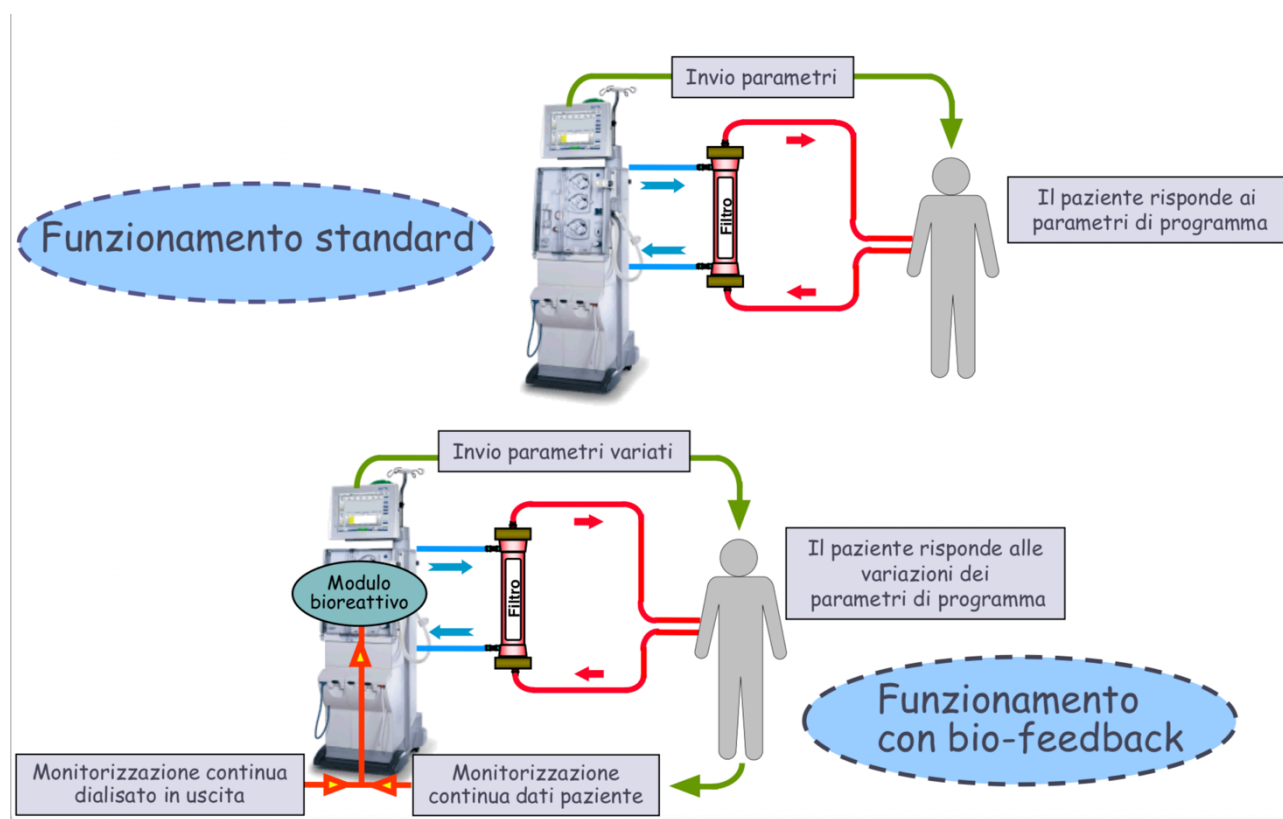


Figura 11: principio di funzionamneto della dialisi standard e della emodialisi a biofeedback in cui si evidenzia la retroazione

Negli ultimi decenni, la dialisi ha subito un'evoluzione tecnologica grazie ai numerosi studi svolti in questo campo, e ad oggi è possibile assicurare alla maggior parte dei pazienti, trattamenti dialitici efficaci e a bassa sintomaticità.

Questo perchè si è capita la maggior relazione tra l'insorgenza di IDH ed alcune variabili definibili "sensori" come la temperatura del sangue, il volume ematico relativo, la concentrazione del sodio e la bioimpedenza e ne risulta quindi implicita l'importanza nel tenerle monitorate durante il periodo pre e intradialitico, cercando di sfruttare tecniche non invasive e che riducano la frequenza di intervento da parte dell'infermiere o del medico curante in servizio. L'emodialisi a biofeedback [5] [6] parte da questi dati, indicatori dello stato fisiologico del paziente, per andare ad agire in retroazione, seguendo modelli matematici, su altre variabili "attuatori" [13] che virano a garantire la stabilità della dialisi, andando così a semplificare, rendere più efficiente, flessibile e personalizzabile la seduta dialitica.

Con questo intento le moderne apparecchiature per dialisi sono caratterizzate dalla presenza di vari dispositivi di sicurezza e biofeedback, sensori a livello delle pompe, monitor di pressione e flusso, rilevatori di aria, sistemi di controllo della pressione arteriosa e della temperatura corporea, sistemi per modificare le concentrazioni dei soluti nel bagno di dialisi, meccanismi di controllo delle caratteristiche del sangue, del flusso ematico, della dose dialitica, sistemi che forniscono informazioni a stazioni di controllo remote e database.

In questo capitolo verranno approfondite le dinamiche per ogni variabile “sensore” più rilevanti, come la temperatura del sangue, il volume ematico relativo, la concentrazione di sodio e la bioimpedenza. Partendo dal ruolo della grandezza fisica in esame in relazione al meccanismo della ipotensione, per poi vedere la modalità con cui essa viene misurata e infine a come il sistema a biofeedback sfrutta tali informazioni per garantire la stabilità della pressione del paziente.

4.2 Temperatura del sangue

Abbiamo visto che una delle principali conseguenze dell’ultrafiltrazione è la diminuzione del volume plasmatico, a cui il sistema nervoso simpatico risponde portando a vasocostrizione periferica, in modo tale da far rimanere il volume di sangue corporeo nella circolazione centrale per preservare il volume di plasma e la pressione sanguigna. Questo meccanismo comporta l’impedimento di una corretta circolazione del sangue, che nello stato fisiologico, circolerebbe verso la superficie corporea con la funzione di dissipazione del calore. Con l’emodialisi viene quindi alterato il meccanismo di autoregolazione della temperatura del corpo, la quale tende ad aumentare, e quando l’aumento di temperatura vince la vasocostrizione periferica, il rischio di IDH aumenta.

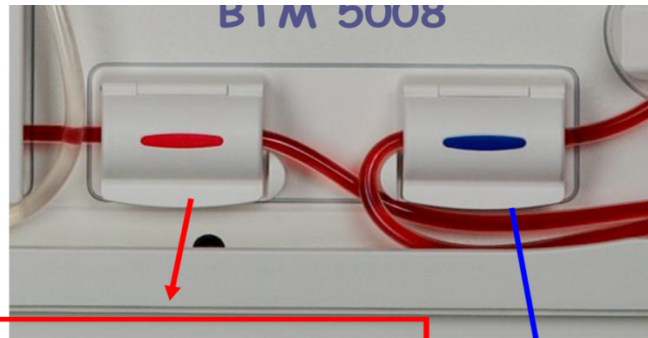
L’aumento della temperatura del paziente rappresenta quindi un indicatore per prevedere (e quindi prevenire) l’insorgenza di IDH durante l’emodialisi e viene tenuta monitorata misurando la temperatura del sangue arterioso, in entrata alla macchina per dialisi mediante un termometro. La temperatura (T) del sangue arterioso infatti, è una sorta di indice, che fornisce informazioni sulla risposta fisiologica del paziente al trattamento, in particolare, essa è direttamente proporzionale alla temperatura corporea, quindi un suo aumento corrisponderà anche ad un riscaldamento corporeo. In base alle variazioni di temperatura del sangue in ingresso, vengono apportate dal macchinario modifiche alla temperatura del liquido di dialisi, in particolare:

- Se la T del sangue arterioso aumenta, viene raffreddato il liquido di dialisi
- Se la T del sangue arterioso diminuisce, viene riscaldato il liquido di dialisi

Conseguenza di questo meccanismo di retroazione è che il liquido di dialisi, attraverso lo scambio di energia termica va a influenzare la temperatura del sangue venoso che, rientrando nel paziente, va a compensare la variazione di T dovute al trattamento dialitico.

Vari studi [11] hanno mostrato che la dialisi a dialisato raffreddato, rispetto alla dialisi a temperatura standard, tende a ridurre significativamente il tasso di ipotensione intradialitica del 70% (intervallo di confidenza al 95%, dal 49% all'89%) e ha aumentato significativamente la pressione arteriosa media di 12 mmHg durante la dialisi (intervallo di confidenza al 95%, da 8 a 16 mmHg), favorendo così una maggiore resistenza al fenomeno ipotensivo.

Allo stesso modo però, può provocare fastidi nel paziente, registrando sintomi di disagio fino a 2,95 volte più spesso (intervallo di confidenza al 95%, da 0,88 a 9,82) rispetto alla dialisi a temperatura standard.



Sangue arterioso, temperatura influenzata dalla risposta fisiologica alla dialisi

Sangue venoso, temperatura influenzata dalla temperatura del dialisato

Figura 12: passaggio del sangue arterioso e del sangue venoso attraverso i sensori di temperatura

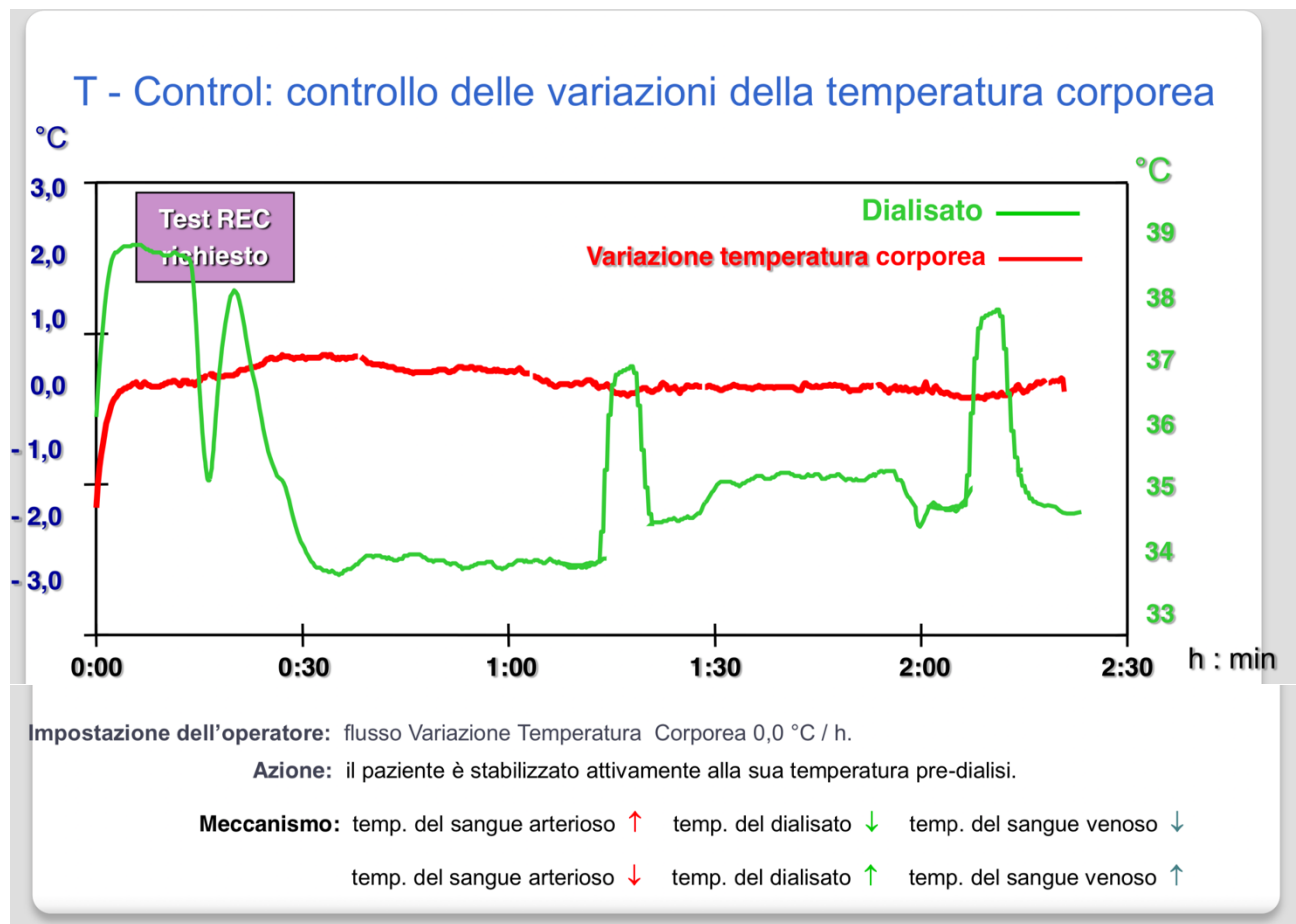


Figura 13: esempio di come viene variata la temperatura del dialisato, in seguito alle variazioni di temperatura del sangue in ingresso per mantenere la temperatura corporea costante

4.3 Volume relativo di sangue (RBV)

L'obiettivo primario della seduta di emodialisi è il raggiungimento del peso secco, stabilito dal nefrologo, il quale indica quale sarebbe il peso del paziente allo stato fisiologico. Per raggiungere questo obiettivo bisogna eliminare il liquido in eccesso, mediante ultrafiltrazione, accumulato nel periodo interdialitico, e in media esso corrisponde a un volume da 1 fino a 5 litri e dipende dalla diuresi residua del paziente.

Un tasso di UF elevato significa un'eliminazione del fluido in eccesso in un periodo più breve. Però questo porta ad un disequilibrio con il tempo necessario di refilling plasmatico, e, se il meccanismo compensatorio cardiovascolare che contrasta l'ipovolemia è insufficiente, si ha un aumento del rischio di ipotensione intradialitica nel 25-50% dei pazienti.

In particolare, si è notato che l'RBV sembra diminuire più rapidamente nelle sessioni complicate da IDH [22], e se si riscontra che in corrispondenza dell'intorno di un valore costante di RBV si verifica regolarmente IDH, allora questo diventa l'RBV critico.

In base a quanto detto, vi sono due possibili meccanismi di biofeedback guidati da RBV:

- Il primo consiste nel mantenere il valore di RBV, regolando in maniera quasi continua il tasso di UF e la concentrazione del dialisato, lungo una traiettoria ideale, che viene ottenuta attraverso un modello matematico che tiene conto dell'obiettivo del calo peso finale e della durata del trattamento.
- Il secondo invece modifica il tasso di UF, in base alle variazioni di RBV, per evitare che questo scenda al di sotto del valore critico osservato per il paziente stesso.

La densità del sangue è data in prevalenza da emoglobina e plasmaproteine. Durante la dialisi l'acqua plasmatica varia in funzione dell'ultrafiltrazione e del refilling, mentre la massa proteica rimane quasi costante, rendendo così possibile sfruttare la densità sanguigna per misurare in maniera non invasiva e continua il valore di RBV attraverso le variazioni di emoglobina, della concentrazione proteica o dell'ematocrito, registrate mediante sensori a ultrasuoni o ottici. Si osserva che il segnale RBV è "relativo" e non "assoluto", vale a dire che non dà informazioni sull'effettiva quantità di volume ematico ma soltanto sulla variazione subita dall'inizio della seduta.

Sensori a ultrasuoni

Il primo metodo di misura di RBV si basa sulla dipendenza della velocità di trasmissione del suono rispetto alla composizione del sangue. Per misurare il volume ematico abbiamo quindi bisogno di un sensore, che viene posto ai lati di un tratto rigido sul ramo arterioso della linea extracorporea, formato da un emettitore di ultrasuoni e da un ricevitore. Il tempo impiegato dagli ultrasuoni per passare dall'emettitore al ricevitore è influenzato dalla densità del flusso sanguigno, in particolare, più questo è denso, in seguito al meccanismo di ultrafiltrazione, e più veloce sarà la sua capacità di trasmettere il suono. Le onde sonore sono onde di tipo meccanico che si propagano all'interno di un mezzo mettendo in oscillazione le particelle che lo compongono, causando compressione e rarefazione. Queste sono descrivibili attraverso un'equazione del tipo:

$$p(x, t) = I \cos (x - 2\Pi ft)$$

dove: I=ampiezza onda, x=direzione di propagazione dell'onda, f=frequenza.

In base al mezzo attraversato, le onde sonore hanno una velocità fissa (V) pari al prodotto di lunghezza d'onda (λ) e frequenza (f)

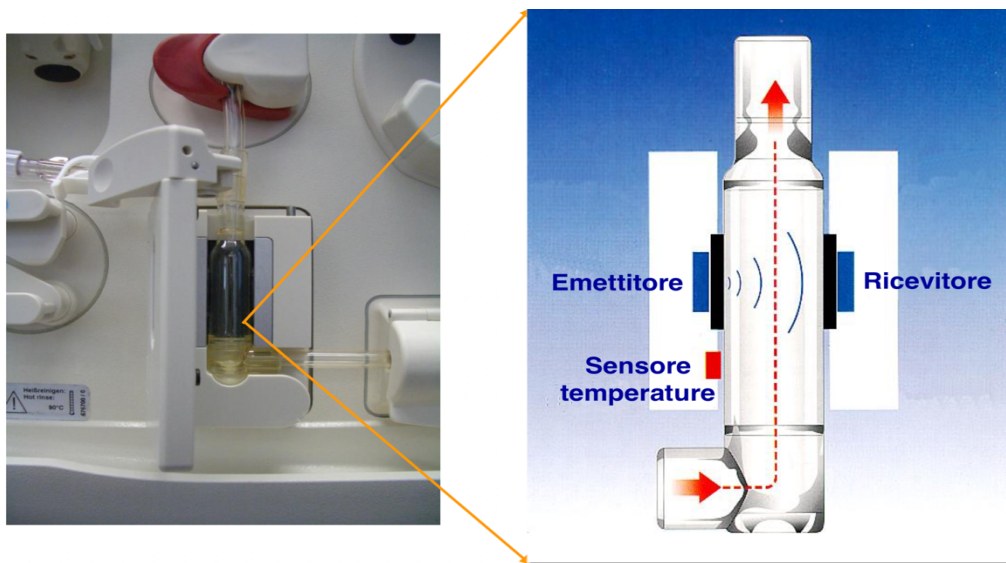
$$V = \lambda f$$

Nel caso particolare degli ultrasuoni, essi hanno frequenza d'onda oltre i 20 kHz, e le lunghezze d'onda utilizzate in medicina sono tra 0,08 e 1,54 mm. La differenza di velocità di propagazione delle onde in base ai diversi mezzi attraversati è dovuta alla capacità dei mezzi stessi nel far perdere di intensità le onde sonore, detta impedenza acustica. Grazie a quest'ultima riusciamo a capire la densità del fluido, dato che:

$$Z = V \delta$$

Dove Z= impedenza acustica, V= velocità di propagazione, δ = densità del mezzo

Il biofeedback permette quindi di regolare il tasso di UF, in base alla velocità del refilling cellulare, il che si traduce in una riduzione sia della frequenza degli episodi IDH che dei sintomi annessi, andando così verso una più efficiente e sicura seduta emodialitica.



Principio della funzionamento: variazione del tempo di transito di impulsi sonori a causa dell'aumento di densità del sangue (Ultrafiltrazione)

Tempo di transito degli impulsi: $\sim 10.8 \mu s$

Figura 14: rappresentazione e posizionamento del sensore a ultrasuoni

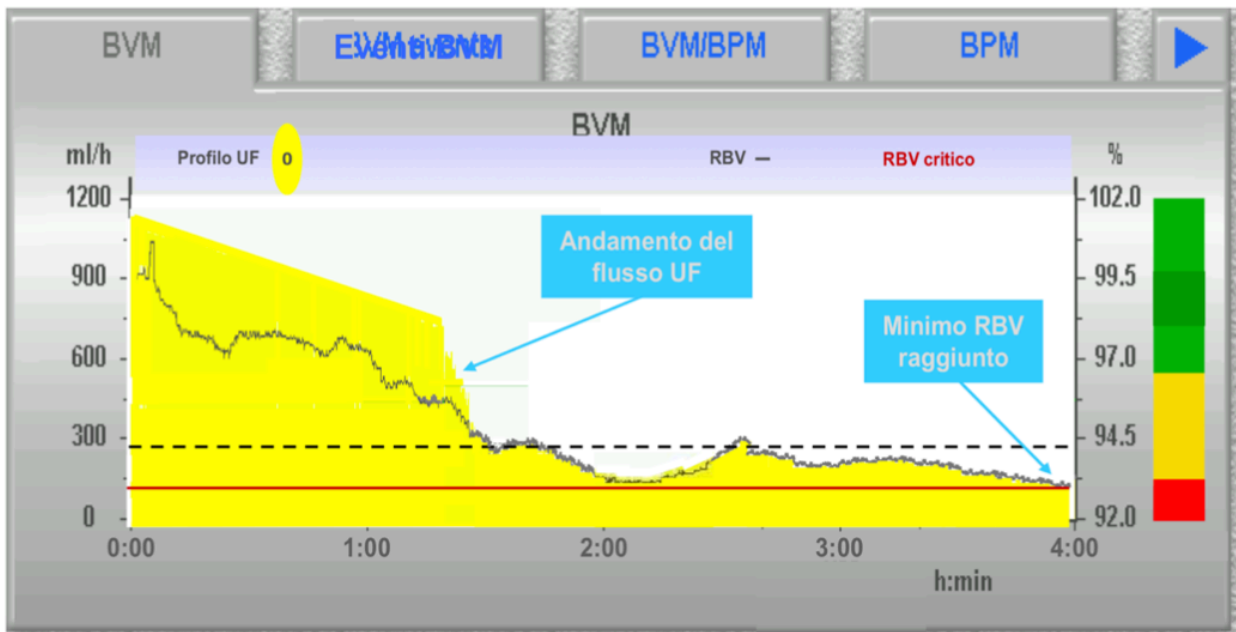


Figura 15: Variazione dell'ultrafiltrazione con il controllo del BVM

Sensori ottici

I sensori ottici sono i sensori per il monitoraggio del volume relativo del sangue più utilizzati nella terapia dialitica, come ad esempio il sensore Hemoscan dell'azienda Baxter.

Questi, sfruttano l'assorbanza ottica di una sorgente luminosa monocromatica, per stimare la concentrazione di emoglobina.

$$A = \log \frac{I_0}{I}$$

Dove A =assorbanza, I_0 = intensità della luce emessa, I = intensità della luce trasmessa

Secondo la legge di Lambert Beer, l'assorbanza è proporzionale alla natura chimica, alla concentrazione della sostanza assorbente e allo spessore dello strato attraversato. Per cui più è elevata la concentrazione delle molecole di interesse, maggiore sarà l'assorbanza.

$$A = \epsilon \cdot l \cdot C$$

Dove A =assorbanza, ϵ = assorbività molare o coefficiente di assorbimento molare $\left[\frac{1}{M \cdot cm} \right]$, l = cammino ottico (spessore dello strato) [cm], C = concentrazione della soluzione [M]

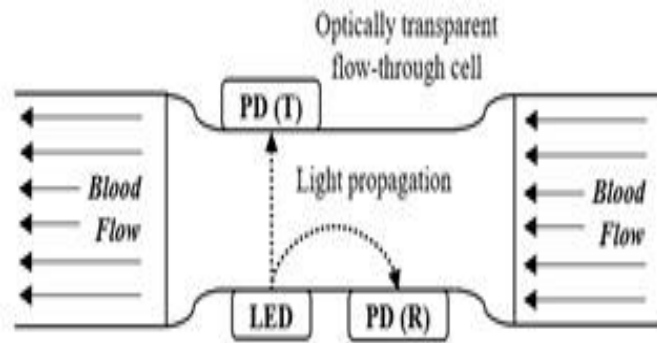


Figura 16: schema tradizionale di un sensore ottico per la stima della RBV.

Purtroppo, le proprietà ottiche del sangue sono piuttosto complesse e non seguono la legge di Lambert-Beer. Infatti, nel sangue intero i fotoni incidenti subiscono scattering multipli quando vanno ad interagire con gli eritrociti. Anche i fattori che influiscono sulla forma, come l'osmolarità, influenzano fortemente la densità ottica.

Queste misurazioni sarebbero molto affidabili nell'ipotesi che le concentrazioni di Hb, Ht, e delle proteine fossero distribuite in maniera uniforme in tutto il volume sanguigno, ma meccanismi di compensazione, come il passaggio di sangue povero di ematocrito dalla microcircolazione alla circolazione centrale, oppure cambiamenti di posizione del paziente, o ancora le variazioni dello stato di idratazione dello stesso, portano a disequilibri di concentrazione delle variabili sfruttate dal sensore a ultrasuoni, portando a una possibile sovra o sottostima di RBV.

4.4 Concentrazione di sodio

Il sodio oltre a essere coinvolto nella trasmissione di impulsi nervosi e nella contrazione muscolare, gioca un ruolo fondamentale nella osmolarità del plasma in quanto è l'elettrolita presente in maggiore quantità nel liquido extracellulare (LEC) con una concentrazione tra i 135 e 145 mEq/L, mentre, al contrario, è scarsamente presente nel liquido intracellulare (LIC) a causa dell'azione dell'enzima $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPasi}$ (in particolare il 90% del sodio totale corporeo è disposto nel LEC e il restante 10% nel LIC).

A un'eccessiva perdita di sodio nel compartimento extracellulare, corrisponde una iperosmolarità interna alla cellula, con conseguente richiamo di acqua verso lo spazio intracellulare per ristabilire l'equilibrio osmotico. Questo meccanismo affiancato al processo di ultrafiltrazione, riducono la capacità del sistema cardiocircolatorio di adattarsi all'ipovolemia, favorendo così l'insorgenza di ipotensione arteriosa. Al contrario un eccessivo carico di sodio oltre a portare ad un aumento del volume sanguigno, a causa del passaggio di liquido dal compartimento intra verso quello extracellulare, porta anche a una maggiore sensazione di sete e più il paziente beve tra una dialisi e la successiva, e maggiore sarà il suo peso predialitico, comportando un aumento del volume in

eccesso per il raggiungimento del peso secco, il che significa un aumento del tasso di ultrafiltrazione favorendo scompenso miocardico e aumento della mortalità.

È chiara quindi l'importanza nel tenere sotto controllo la concentrazione di Na sanguigno, evitando sia che essa aumenti in seguito a un gradiente diffusivo da parte del dialisato, sia che cali in maniera eccessiva a causa dell'ultrafiltrazione. Questo però è complicato dal fatto che la rilevazione di tale concentrazione direttamente nel plasma è di difficile procedura a causa della complessa composizione dello stesso e nell'eccessiva invasività nel compiere ripetuti e continui prelievi del sangue durante il trattamento. È necessario quindi risalire a tale valore in maniera indiretta dalla concentrazione di sodio in acqua plasmatica, la quale si ottiene, mediante modelli matematici, dalla conducibilità del dialisato in quanto la capacità di un liquido a condurre è strettamente legata alla sua composizione chimica. In particolare, vengono misurate le variazioni di concentrazione confrontando i valori ottenuti dal liquido di dialisi con un fluido "campione" opportunamente realizzato.

Questo meccanismo comporta l'applicazione di un sensore di conducibilità, il quale viene posto lungo un tratto del circuito del dialisato, formato da elettrodi che rilevano l'impedenza del fluido attraverso un accoppiamento capacitivo con esso, per evitare un contatto fisico diretto che comporterebbe accumuli di carica sugli stessi, consentendo così al sensore di ottenere una corretta misurazione.

Diascan

Un sistema di monitoraggio a biofeedback basato sui sensori di conducibilità è il Diascan dell'azienda Baxter, il quale negli ultimi quindici anni ha avuto una diffusione a livello mondiale nel campo del trattamento dialitico. Questo sistema sfrutta sonde di conducibilità poste sia in ingresso che in uscita al dializzatore per misurare in maniera non invasiva, ogni 15 minuti, la conducibilità dell'ultrafiltrato, da cui si stimano i valori di conducibilità plasmatica e della clearance ionica. Partendo da quest'ultimo valore, poiché il peso molecolare del sodio è simile a quello dell'urea, si può considerare che $K_{ionica} \approx K_{urea}$ (dove K indica la clearance), e sfruttare tale parametro nel calcolo dell'indice di adeguatezza del trattamento dialitico:

$$Kt/V$$

Dove: K =clearance dell'urea ottenuta dal dializzatore [ml/min], t =durata della seduta dialitica [min], V =volume di distribuzione dell'urea [ml].

Secondo il KDOQI il valore target desiderabile del Kt/V è 1,3, in modo da garantire una buona depurazione prossima a Kt/V pari a 1, indice di una completa depurazione di una molecola in un volume di sangue uguale al volume di distribuzione dell'urea.

In base ai dati di conducibilità e clearance registrati, il Diacontrol, ossia il software associato al Diascan, individua il modello matematico di rimozione del sodio più opportuno, tenendo in considerazione la durata del trattamento, il peso corporeo, il valore di UF e il flusso ematico, personalizzando e calcolando automaticamente la rimozione di sodio da effettuare durante il trattamento. L'obiettivo del sistema a biofeedback è quello di massimizzare la rimozione di sodio nel paziente, fino al raggiungimento del valore target prefissato, evitando squilibri di concentrazione

nel plasma e nel dialisato, andando ad agire in retroazione proprio sulla concentrazione di sodio di quest'ultimo.

Sensore Natrium e modello Profiler

Per ottenere gli obiettivi della dialisi, quali: concentrazione di sodio finale, volume di sangue da filtrare e il raggiungimento del peso secco, può essere impiegato un modello matematico a biofeedback, che in base allo stato fisiologico del paziente va ad agire sul tasso di UF e sulla concentrazione di sodio nel dialisato.

Un esempio di modello matematico usato a questo scopo è il "Profiler", (sviluppato da Coli L. e Ursino M.) [23], basato su una descrizione della cinetica del sodio e dell'urea a due compartimenti (intracellulare e interstiziale). Per descrivere il modello Profiler è opportuno prima introdurre il sistema in cui trova applicazione: l'HFR Aequilibrium dell'azienda BELLCO s.r.l.

Questo sistema viene utilizzato nella dialisi a emodiafiltrazione (HDF), un particolare tipo di emodialisi in grado di aumentare notevolmente la rimozione dei soluti ad elevato peso molecolare, che è possibile con diverse macchine (non solo BELLCO), sfruttando la combinazione di due metodiche, l'emodialisi (HD) e l'emofiltrazione (HF), permettendo così di abbinare ai vantaggi della rimozione dei soluti a basso peso molecolare (per via diffusiva) i vantaggi relativi alla rimozione di sostanze a peso molecolare medio/alto (per via convettiva) come le tossine uremiche. La caratteristica peculiare delle metodiche in HDF è quella di utilizzare il processo fisico della convezione per ottenere sempre maggiori quantità di acqua plasmatica rimossa dal comparto ematico dei pazienti emodializzati e compensandola infondendo allo stesso tempo pari volumi di soluzione dialitica, grazie alle tecniche di pre o post-diluizione.

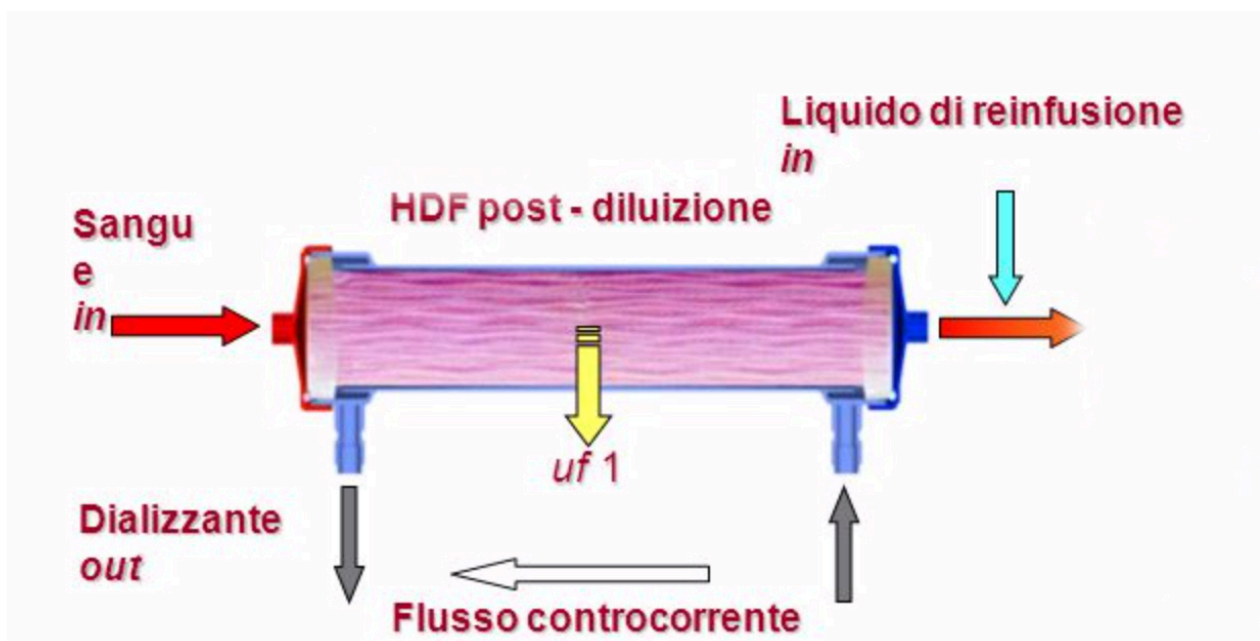


Figura 17: HDF post-diluizione

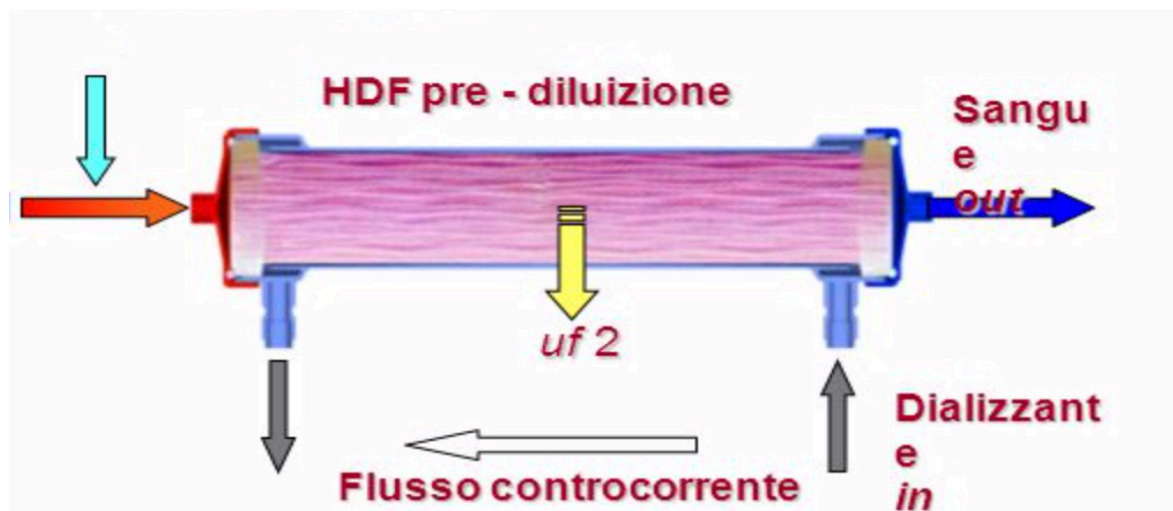


Figura 18: HDF pre-diluzione, (la freccia azzurra indica il liquido di reinfusione)

A tale scopo alcune apparecchiature di ultima generazione permettono di infondere liquidi sterili ed apirogeni non più da sacche confezionate ma tramite un sistema che permette la fornitura al momento (on-line) del volume di infusione necessario, preparato a partire dal liquido di dialisi.

L'HDF riesce a migliorare la prognosi attraverso una più ampia rimozione delle tossine uremiche [21], ma allo stesso tempo comporta una elevata perdita involontaria di sostanze utili che hanno peso molecolare simile come, aminoacidi (AA) essenziali e a catena ramificata vitamine idrosolubili (vitamina C), proteine nobili (Albumina) che sono allontanati sia per diffusione che per convezione, contribuendo in modo significativo al peggioramento dello stato nutrizionale di pazienti spesso già critico.

È possibile superare questo limite attraverso una nuova modalità di trattamento chiamato **HFR** (Hemo filtrate reinfusion) in cui vengono sfruttati tre sistemi di depurazione:

- Convezione che avviene nel primo settore di un filtro a doppia camera, dotato di membrana polyphenylene high- flux
- adsorbimento, che avviene durante il passaggio dell'ultrafiltrato in una cartuccia
- depurazione diffusiva che ha luogo nel secondo settore del filtro con membrana polyphenylene low-flux

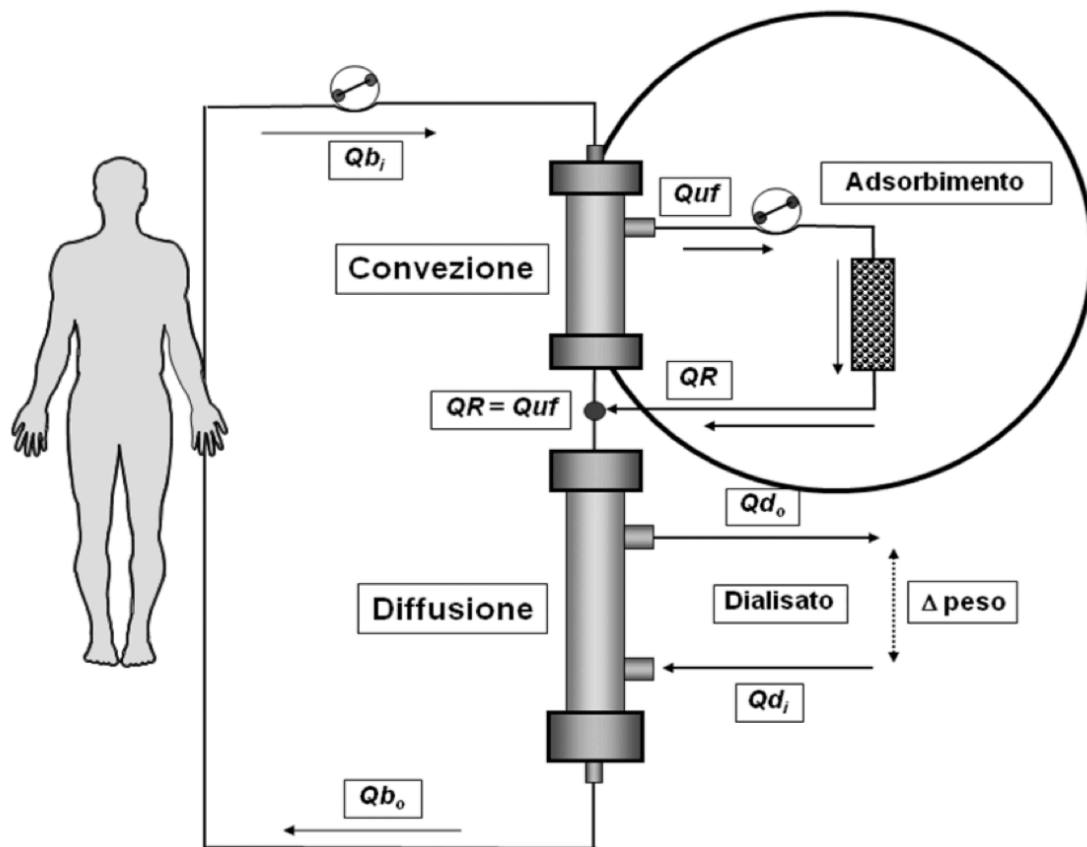


Figura 19: schema dell'HFR

Dal primo settore convettivo viene ottenuto l'ultrafiltrato che viene fatto passare *on-line* attraverso una cartuccia di resina stirenica idrofobica con un'alta affinità per molte tossine uremiche a medio-alto peso molecolare. Tali tossine vengono pertanto adsorbite "purificando" l'ultrafiltrato che viene reinfuso nel circuito ematico in una porta inserita fra il primo e il secondo settore del filtro

Il primo stadio di convezione-adsorbimento non ha alcun compito di rimozione dei fluidi, essendo l'entità dell'ultrafiltrato esattamente uguale a quella reinfusa. La cartuccia di resina ha una grande affinità per svariate tossine uremiche e per le medie molecole quali la β_2 -microglobulina, l'omocisteina, l'angiogenina, la leptina, il paratormone, nonché varie citochine e chemochine. Invece, l'urea, elettroliti quali sodio, potassio e calcio e inoltre bicarbonati e fosfati non sono assorbiti dalla resina e quindi le loro concentrazioni rimangono invariate. Ne consegue che l'ultrafiltrato reinfuso o "rigenerato" è un liquido di sostituzione ultrapuro endogeno con un contenuto fisiologico di bicarbonati.

Il sangue, miscelato con la soluzione di reinfusione così ottenuta, è depurato per diffusione nel secondo stadio del filtro come in una tradizionale HD, e a questo livello viene realizzata, attraverso la modulazione della pressione transmembrana, anche la necessaria perdita di peso occorrente al paziente.

Negli ultimi anni la metodica ha avuto altri importanti sviluppi tra cui l'*HFR Aequilibrium*, in cui sull'acqua plasmatica prelevata dalla camera convettiva viene misurata la conducibilità, conoscendo direttamente e in modo non invasivo la sodiemia iniziale del paziente trattato. Questo è reso possibile appunto dal sensore di sodio "Natrium", una sonda conducimetrica, la quale, mediante una cartuccia posta tra le due camere del filtro, è in grado di determinare la concentrazione ematica del sodio in maniera non invasiva e continua. I valori da questo ottenuti, vengono poi utilizzati dal modello Profiler, per realizzare il controllo a biofeedback. In particolare, questo modello, partendo dai parametri inseriti ad inizio dialisi, (come peso corporeo da raggiungere, target di sodio finale, concentrazione predialisi di sodio e urea) e dai dati registrati dal sensore Natrium durante la seduta, è in grado di definire in maniera automatica i profili di ultrafiltrazione e conducibilità ottimali per il paziente, determinando così un controllo in retroazione che consente di mantenere costante l'osmolarità plasmatica nel corso del trattamento.

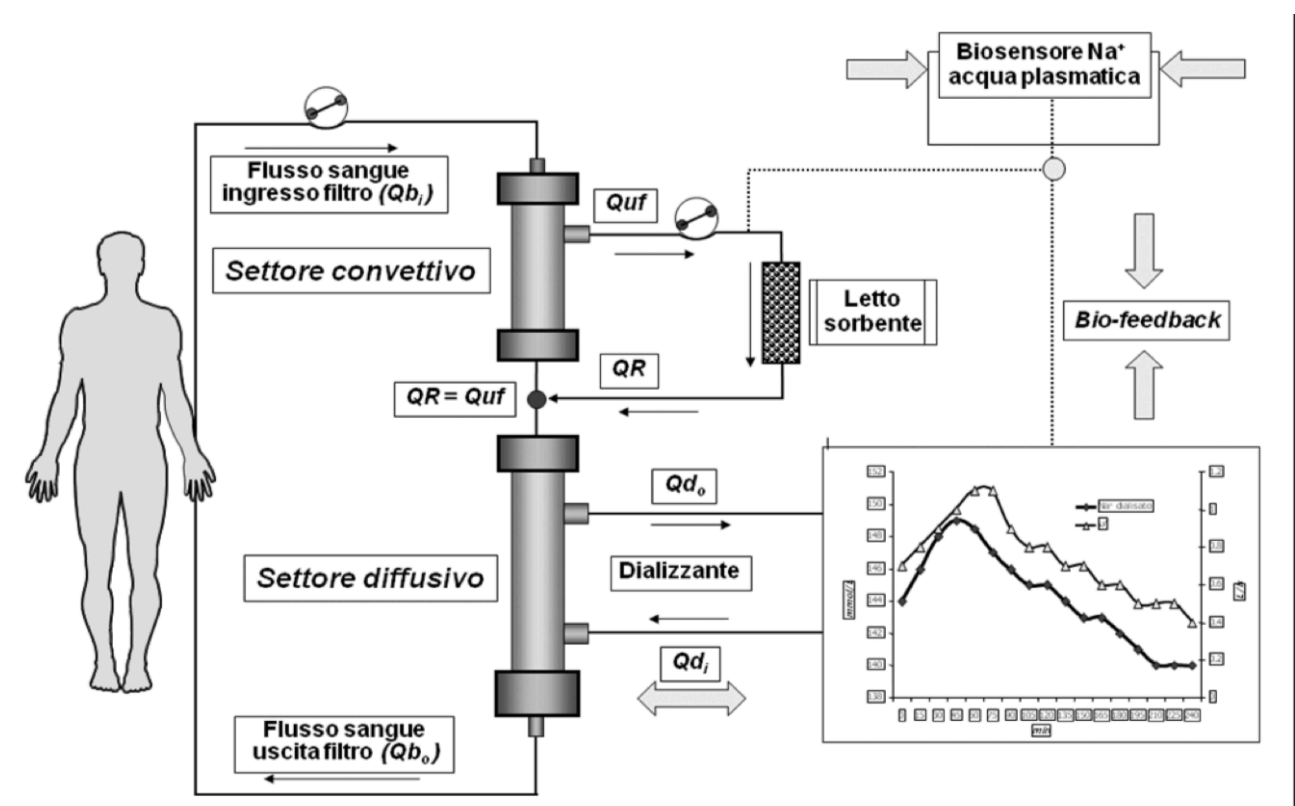


Figura 20: schema HFR Aequilibrium

In conclusione, l'HFR a differenza dell'emodialisi standard, grazie all'utilizzo del sensore Natrium e del modello Profiler, ha dimostrato molti punti favorevoli, come:

- minore diminuzione del volume ematico
- minore riduzione della gittata cardiaca
- pressione sanguigna media intradialitica più stabile
- minore aumento della frequenza cardiaca

Ogni seduta, risulta così, personalizzata, in maniera continuativa, in base alla risposta fisiologica del paziente, prevenendo sintomi da disequilibrio dovuti a una rapida ed eccessiva diminuzione della volemia.

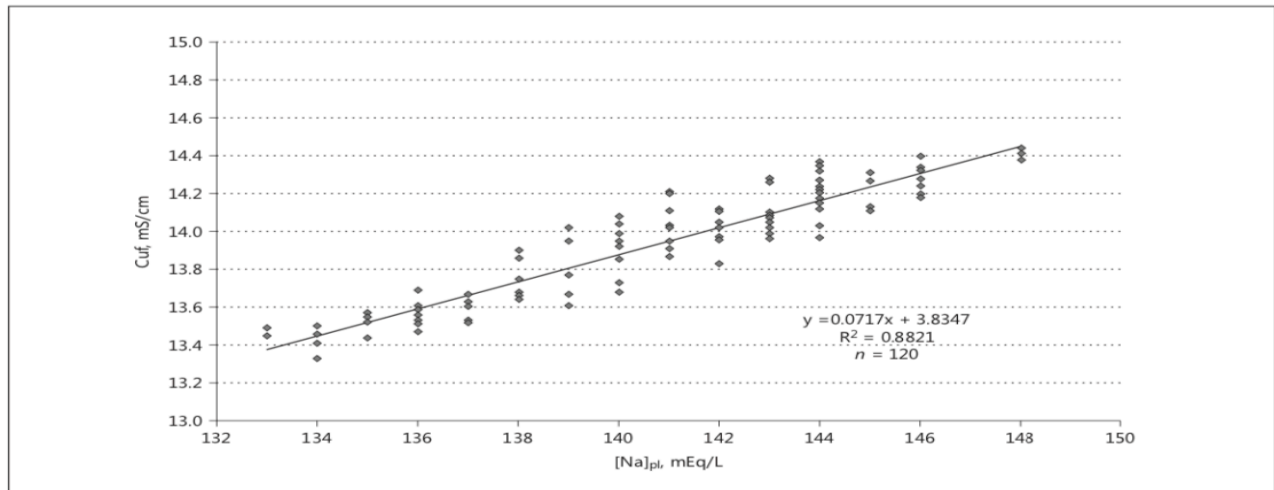


Figura 21: relazione tra la conducibilità misurata dal sensore di sodio Natrium e la concentrazione di sodio nel plasma

4.5 Bioimpedenziometria e test REST per il raggiungimento del peso secco

Uno dei target della seduta dialitica è il raggiungimento del peso secco (DW) che può essere definito clinicamente come il più basso peso corporeo, misurato al termine della seduta dialitica, che non causa sintomi intradialitici ed ipotensione al paziente, in assenza di un sovraccarico di volume [14]. Una corretta predizione del DW è di fondamentale importanza per il corretto funzionamento della dialisi [15], in quanto se sovrastimato comporta un'inefficace depurazione, mentre, se sottostimato, comporta un eccessivo target, che tende ad aumentare la durata del trattamento e/o un maggiore tasso di ultrafiltrazione, ossia a una maggiore frequenza di complicanze e ipotensione. È possibile determinare clinicamente il valore del peso secco attraverso un'analisi da parte del medico, il quale consulta il diario delle sedute dialitiche svolte nelle settimane precedenti dal paziente, in cui sono evidenziati i pesi e le pressioni arteriose pre- e post-dialitiche, gli incrementi di peso interdialitici, gli eventi intradialitici e gli interventi conseguenti, ad esempio lo stop dell'ultrafiltrazione (UF), eventuali infusioni di soluzione fisiologica, ecc. [16].

La deduzione clinica del peso secco presenta però delle incertezze dovute alla discrepanza di tempo tra la variazione del volume extracellulare e la risposta della pressione arteriosa, e alla possibilità del paziente di modificare la sua massa magra e grassa a lungo termine. Questo comporta la necessità di trovare un'altra modalità che permetta di stabilire il valore del peso secco con migliore certezza, e a questo scopo sono stati sviluppati metodi non clinici, tra cui, di rilevante importanza, la bioimpedenziometria (BIA).

La BIA è un metodo non invasivo che permette di registrare lo stato di idratazione del paziente attraverso le variazioni di impedenza dei tessuti corporei, misurata con elettrodi, in seguito al passaggio di una corrente alternata a bassa potenza nell'organismo (tra 3 KHz e 1000 kHz) [17]. Due sono le grandezze su cui si basa:

- La resistenza: (il cui inverso è l'impedenza) indica la tendenza di un corpo ad opporsi al flusso degli elettroni e, in particolare, una diminuzione di volume di fluido nel tessuto, corrisponderà a una resistenza minore, (quindi a una impedenza maggiore).
- La capacità elettrica, la quale quantifica l'attitudine di un corpo conduttore ad accumulare carica elettrica in seguito al passaggio di corrente alternata.

La bioimpedenziometria si distingue in "segmentale", se è applicata a diversi tratti corporei come: braccia, tronco, gambe o polpaccio; oppure "a corpo intero", se la misurazione è estesa a tutto il corpo.

Tuttavia la stima del volume di liquido extracellulare attraverso questo approccio risulta discostare dal valore effettivo in seguito a una molteplicità di cause [18] come ad esempio la presenza di errore nella misura dell'impedenza e nel modello elettrico-volume.

Per superare questo limite è stato sviluppato un nuovo test per la determinazione del peso secco, chiamato "RE.sistance S.tabilization T.est" (RE.S.T.) che sfrutta la bioimpedenziometria ed è caratterizzata da 4 aspetti [19]:

- Durata della seduta dialitica allungata a 6 ore, con tasso di UF ≤ 0.5 kg/ora, per permettere la riduzione di peso corporeo in maniera asintomatica
- Misurazione della resistenza attraverso BIA, all'inizio del trattamento (R_0) e ogni successivi 15 minuti (R_t) per tutta la durata del trattamento
- Il peso secco viene definito come il peso corporeo raggiunto ad un dato tempo t, al quale 3 rapporti consecutivi R_0/R_t (calcolati a distanza di 15 minuti tra loro) mostrano variazioni intra-individuali uguali o inferiori a $\pm 1\%$ nonostante la UF in corso
- Se al termine delle 6 ore non si è arrivati alla stabilizzazione del rapporto tra R_0 e R_t , viene programmata un'ulteriore seduta, fino al raggiungimento della DW.

Questo metodo non permette quindi di predire il peso secco in partenza, ma ci dice quando questo è stato raggiunto durante il trattamento dialitico analizzando direttamente le resistenze calcolate allo stato iniziale e ad ogni 15 minuti, in questo modo si ha il vantaggio di determinare il corretto DW esclusivamente in base allo stato fisiologico del paziente stesso, quindi con la possibilità di variare anche ad ogni seduta, favorendo l'efficacia dell'emodialisi.

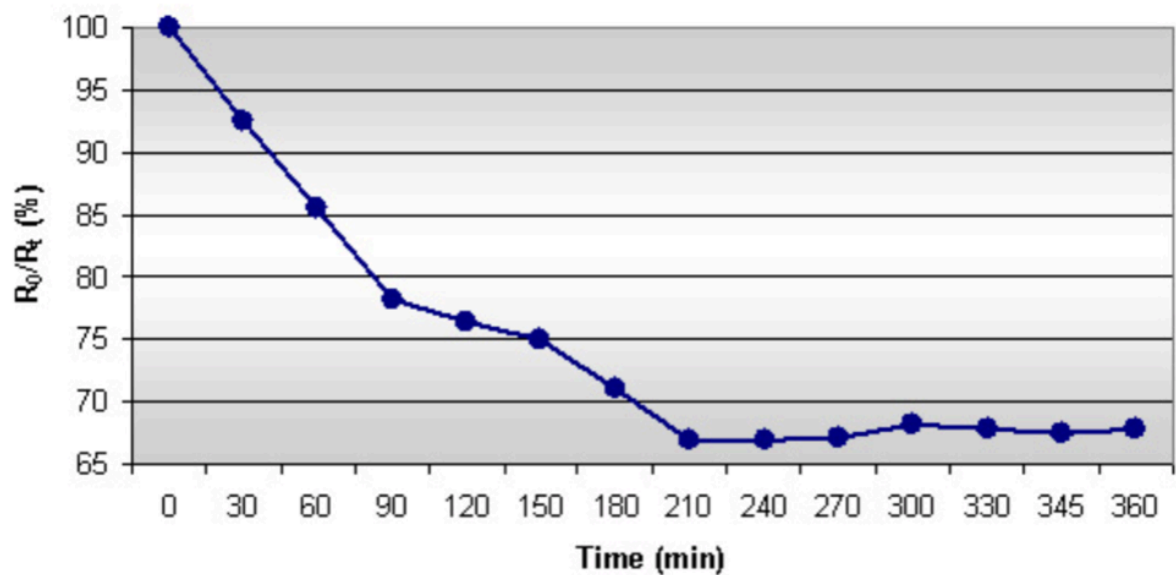


Figura 22: andamento R_0/R_t nel corso del trattamento dialitico

4.6 HEMOcontrol e ULTRAcontrol

I meccanismi fin qui descritti, ad oggi, sono quelli risultati più correlati all'insorgenza di IDH, su cui quindi agire grazie alle nuove tecnologie. Nel caso della macchina Artis dell'azienda Gambro, vi è una parte del software, HEMOcontrol [20], dedicata interamente ai valori target della seduta, che vengono impostati dal medico curante, quali:

- Rapporto tra volume di sangue e volume dell'ultrafiltrato, post dialisi (è un valore percentuale e può andare da -40% a 0%)
- Volume dell'ultrafiltrato da raggiungere
- Concentrazione finale di sodio (da 135 a 150 mmol/L)
- Impostazione del modello della curva del sodio da seguire
- Rapporto del tasso di ultrafiltrazione iniziale massima (può avere valori tra 1,2 e 2)



Figura 23: schermata di HEMOcontrol, per l'inserimento e il controllo dei valori target della dialisi

HEMOcontrol sulla base di queste impostazioni, monitora e controlla il corretto funzionamento dei meccanismi di biofeedback, come:

- Il mantenimento del volume ematico all'interno di una traiettoria predefinita (per garantire la stabilità della pressione arteriosa)
- Il raggiungimento del peso secco corretto
- La conducibilità del dialisato

Questo comporta anche il controllo sulla variazione di altri parametri, intrinseci a questi meccanismi come per esempio il tasso di ultrafiltrazione.

Volendo fare un esempio per risaltare le potenzialità di tale software prendo il caso specifico del monitoraggio della pressione arteriosa (PA), i cui valori durante ogni seduta emodialitica, vengono misurati e registrati, per poi andare a memorizzare gli ultimi 100 andamenti della PA per ogni singolo paziente.

Questi andamenti servono durante i primi 45 minuti della terapia, in cui il sistema individua tra le curve memorizzate quella più simile al trend registrato fino a quel momento, e in base alla combinazione tra questa curva e le misurazioni di PA eseguite nel trattamento corrente, il software costruisce la "Linea Guida" della terapia.

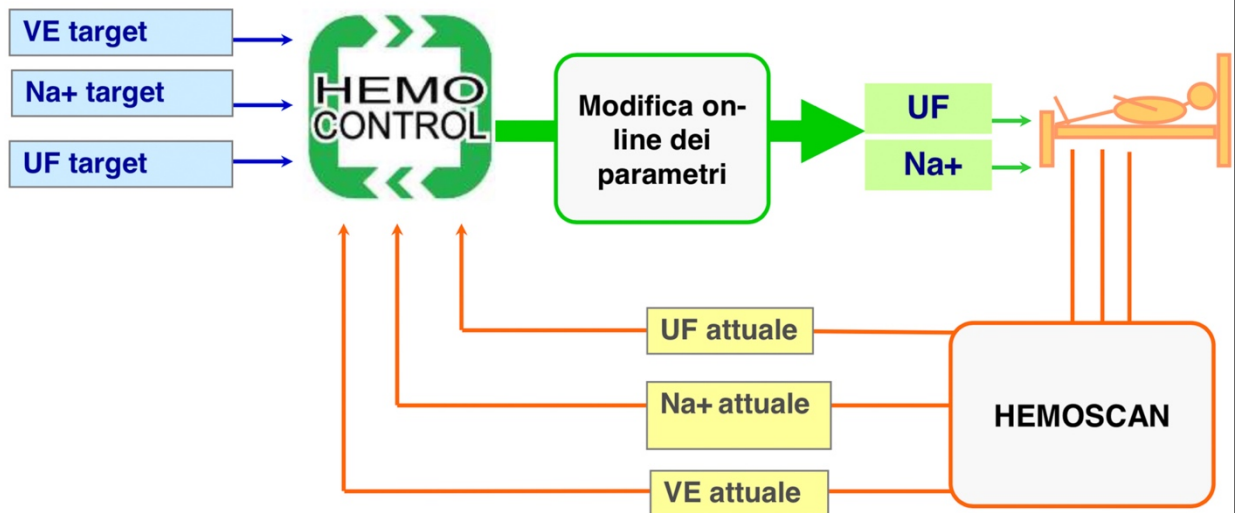


Figura 24: schema di funzionamento di hemocontrol

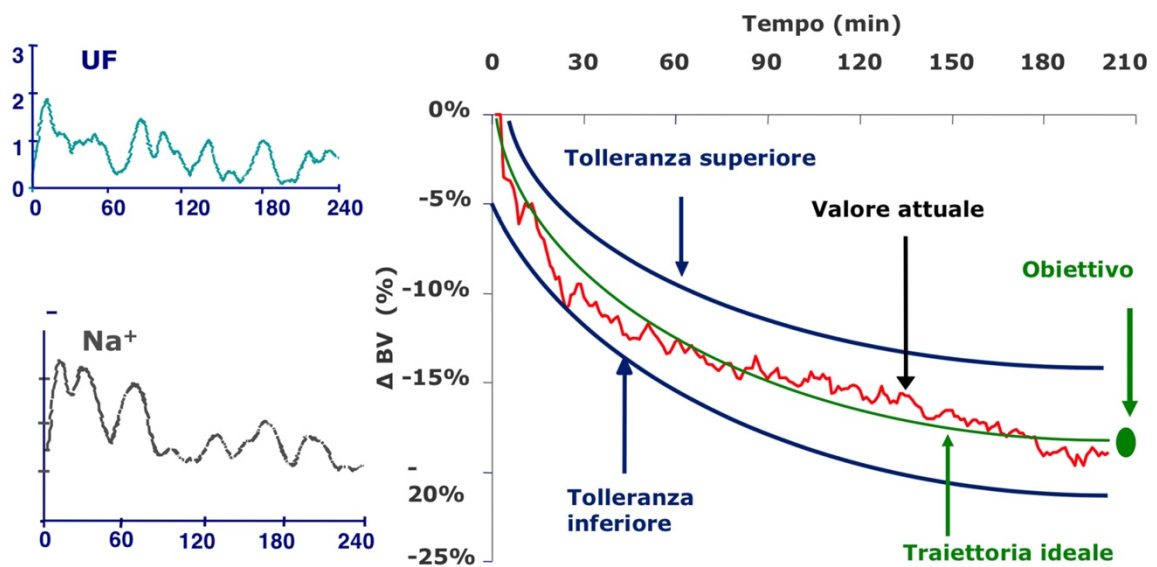


Figura 25: traiettoria ideale di riduzione del volume ematico ottenuta con Hemocontrol

ULTRAcontrol

ULTRAcontrol presenta un altro sistema di controllo a biofeedback [20] che esegue automaticamente, ad intervalli regolari, la scansione della pressione di transmembrana (TMP), quindi effettua, in tempo reale, le modifiche necessarie al fine di ottenere il massimo trasporto convettivo possibile, permettendo una più efficace depurazione e un volume di infusione maggiore. HEMOcontrol e ULTRAcontrol sono la dimostrazione di quanto siano fondamentali le continue ricerche e studi al fine di garantire un'efficiente e sicuro trattamento dialitico, finalizzato oltre che alla salute del paziente alla facilità di esecuzione da parte del personale medico.

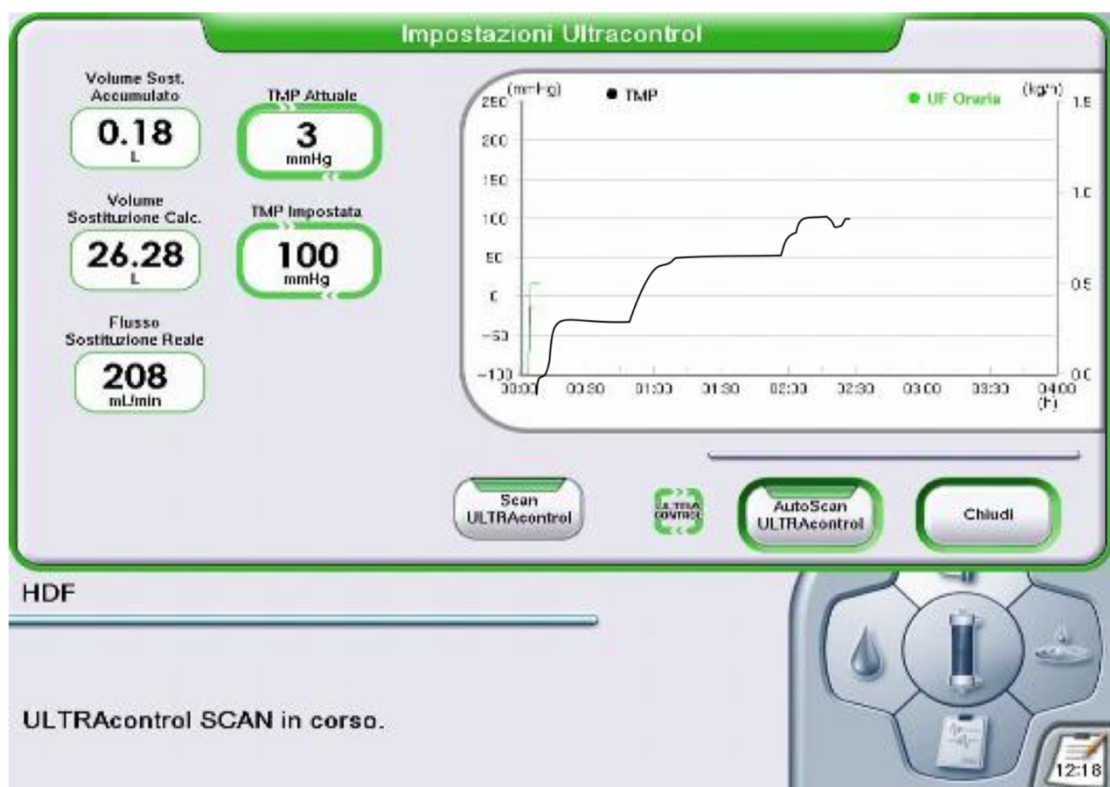


Figura 26: Schermata di controllo della pressione di transmembrana (TMP)

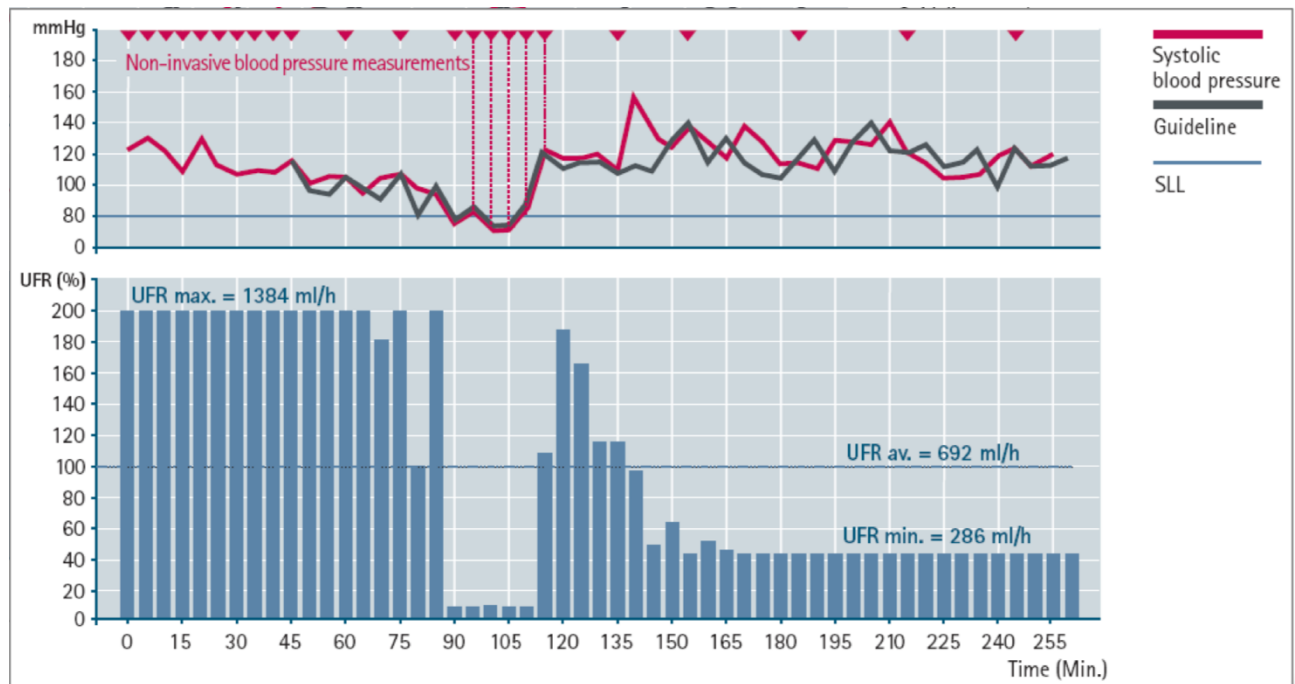


Figura 27: Andamento del tasso di ultrafiltrazione in seguito al valore di pressione sistolica

5. Conclusione

Oltre al lavoro di revisione dello stato dell'arte in termini di sistemi di prevenzione dell'ipotensione acuta intradialitica, durante il periodo di tesi mi è stato reso possibile visitare il centro dialisi dell'ospedale di Imola. Dal dialogo con l'infermiere cui sono stato affiancato durante un turno di dialisi è risultato come la variabile su cui si fa maggior affidamento nella pratica clinica sia il volume relativo di sangue (RBV). Nella maggiore parte dei casi, una sua variazione del -10% viene adottata come valore limite, oltre al quale il rischio di ipotensione aumenta. In particolare, si è verificata in un paziente una diminuzione di RBV del -9,7%, che ha comportato da parte dell'infermiere un'immediata diminuzione dell'UF/oraria e l'infusione di soluzione fisiologica per aumentare la volemia. Dopo qualche minuto, la condizione fisiologica del paziente si è ristabilita e dato che si trattava di un paziente con diuresi residua di circa 1,6 litri, non è stato rialzato il tasso di UF, in quanto il paziente sarebbe riuscito ad espellere autonomamente il liquido in eccesso che sarebbe rimasto al termine della seduta.

Questo episodio mostra come l'integrazione di sensori specifici nella macchina per emodialisi, volti alla misurazione continua e non invasiva delle principali grandezze le cui variazioni possono predisporre ipotensione, come la temperatura del sangue, il volume relativo di sangue (RBV), la bioimpedenza e la concentrazione di sodio nel dialisato, ha reso possibile un sostanziale miglioramento nella personalizzazione e nell'efficacia della terapia dialitica, grazie a sistemi di retroazione che, sulla base dei dati misurati, indicatori dello stato fisiologico del paziente, agiscono regolando altre variabili tra cui la velocità di ultrafiltrazione, la temperatura del dialisato e la concentrazione di sodio nel liquido di dialisi, al fine di seguire, in maniera fedele, modelli matematici, rappresentativi di una corretta stabilità cardiovascolare che permettono il

raggiungimento del peso secco specifico del paziente, al termine della seduta, e garantendo quindi, la corretta depurazione del sangue dal liquido in eccesso e dai cataboliti solidi oltre al ristabilimento degli equilibri acido-base ed elettrolitico evitando, il più possibile, l'insorgenza di complicazioni quali l'ipotensione intradialitica.

6. Bibliografia

- [1] sistema Adimea (accurate dialysis measurement) dott. A. Santoro, Carlo Monari
- [2] Tommaso Sacco: anatomia e fisiologia del rene
<https://www.fondazione-serono.org/oncologia/cancro-rene-oncologia/anatomia-fisiologia-rene/>
- [3] National Kidney Foundation: ipertensione arteriosa e nefropatia cronica
https://www.kidney.org/sites/default/files/11-10-1502_BAI_PatBro_HBPandCKD_1-4_Pharmnet_Italian_Feb08.pdf
- [4] Anna Malkina: malattia renale cronica <https://www.msdmanuals.com/it-it/casa/patologie-delle-vie-urinarie-e-dei-reni/insufficienza-renale/malattia-renale-cronica>
- [5] Biofeedback dialysis for hypotension and hypervolemia: a systematic review and meta-analysis
Gihad E. Nesrallah, Rita S. Suri, Gordon Guyatt, Reem A. Mustafa, Stephen D. Walter, Robert M. Lindsay and Elie A. Akl
- [6] How can we prevent intradialytic hypotension? Rajiv Agarwal
- [7] <https://it.wikipedia.org/wiki/Emodialisi>
- [8] società nazionale di nefrologia
http://www.nephromeet.com/web/eventi/curareni/docs/01_Opuscolo_SIN_terapia_sostitutiva.pdf
- [9] Katherine E. Lynch, Fatimah Ghassemi, Jennifer E. Flythe, Mengling Feng, Marzyeh Ghassemi, Leo Anthony Celi, and Steven M. Brunelli :Sodium Modeling to Reduce Intradialytic Hypotension during Haemodialysis for Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit
- [10] Marita Marengo : Ipotensione intradialitica: dalla fisiopatologia al trattamento
- [11] Mustafa RA, Bdair F, Akl EA, Garg AX, Thiessen-Philbrook H, Salameh H, Kisra S, Nesrallah G, Al-Jaishi A, Patel P, Patel P, Mustafa AA, Schünemann HJ: Effect of Lowering the Dialysate Temperature in Chronic Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis.
- [12] Dr. Roberto Gindro: Dialisi renale: come funziona, dalla dieta e stile di vita
- [13] Agarwal R: How can we prevent intradialytic hypotension?
- [14] Thomson GE, Waterhouse K, McDonald HP Jr et al. Hemodialysis for chronic renal failure. Clinical observations. Archives of internal medicine 1967 Aug;120(2):153-67
- [15] Charra B¹, Calemard E, Ruffet M, Chazot C, Terrat JC, Vanel T, Laurent G. Survival as an index of adequacy of dialysis.
- [16] Charra B : Fluid balance, dry weight, and blood pressure in dialysis.

- [17] Chamney PW¹, Wabel P, Moissl UM, Müller MJ, Bosy-Westphal A, Korth O, Fuller NJ: A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues.
- [18] Piccoli A¹, Pastori G, Guizzo M, Rebeschini M, Naso A, Cascone C. : Equivalence of information from single versus multiple frequency bioimpedance vector analysis in hemodialysis.
- [19] Carlo Basile : Alla ricerca del peso secco in emodialisi: è la bioimpedenza la soluzione?
- [20] Sistema di dialisi Artis – Semplicità e avanguardia
<https://docplayer.it/docview/26/9439096/#file=/storage/26/9439096/9439096.pdf>
- [21] Filippo Aucella: EMODIAFILTRAZIONE CON REINFUSIONE ENDOGENA (HFR)
- [22] Dott.ssa Perniola, Martina Franca: Meccanismi di biofeedback e nuove tecniche dialitiche
- [23] Ursino M¹, Colí L, Magosso E, Capriotti P, Fiorenzi A, Baroni P, Stefoni S. :A mathematical model for the prediction of solute kinetics, osmolarity and fluid volume changes during hemodiafiltration with on-line regeneration of ultrafiltrate (HFR).

7. Indice delle immagini

Figura 28: anatomia del rene

Figura 29: anatomia del glomerulo renale

Figura 30: anatomia del nefrone

Figura 31: rappresentazione dialisi peritoneale

Figura 32: posizionamento e sistema di collegamento del rene trapiantato

Figura 33: schema rappresentativo del trattamento dialitico

Figura 34: filtro per emodialisi Polyflux dell'azienda Gambro

Figura 35: confronto delle concentrazioni iniziali dei soluti nel liquido di dialisi e nel plasma

Figura 36: scambio di soluti tra sangue e liquido di dialisi (i quali scorrono in verso opposto tra loro), attraverso il filtro di dialisi

Figura 37: Principio della diffusione durante la dialisi (a) ed il gradiente di diffusione attraverso la membrana del filtro (b)

Figura 38: principio di funzionamneto della dialisi standard e della emodialisi a biofeedback in cui si evidenzia la retroazione

Figura 39: passaggio del sangue arterioso e del sangue venoso attraverso i sensori di temperatura

Figura 40: esempio di come viene variata la temperatura del dialisato, in seguito alle variazioni di temperatura del sangue in ingresso per mantenere la temperatura corporea costante

Figura 41: rappresentazione e posizionamento del sensore a ultrasuoni

Figura 42: Variazione dell'ultrafiltrazione con il controllo del BVM

Figura 43: schema tradizionale di un sensore ottico per la stima della RBV.

Figura 44: HDF post-diluizione

Figura 45: HDF pre-diluizione

Figura 46: schema dell'HFR

Figura 47: schema HFR Aequilibrium

Figura 48: relazione tra la conducibilità misurata dal sensore di sodio Natrium e la concentrazione di sodio nel plasma

Figura 49: andamento R_o/R_t nel corso del trattamento dialitico

Figura 50: schermata di HEMOcontrol, per l'inserimento e il controllo dei valori target della dialisi

Figura 51: schema di funzionamento di hemocontrol

Figura 52: traiettoria ideale di riduzione del volume ematico ottenuta con Hemocontrol

Figura 53: Schermata di controllo della pressione di transmembrana (TMP)

Figura 54: Andamento del tasso di ultrafiltrazione in seguito al valore di pressione sistolica