

# Gestione della fistola arterovenosa: l'anastomosi e oltre...

C. Lomonte, C. Basile

Unità Operativa Complessa di Nefrologia e Dialisi, Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti (BA)

## Management of arteriovenous fistula: anastomosis and more....

*The huge amount of human and economic resources necessary for a vascular access creation in haemodialysis strongly requires a very careful patient assessment and the choice of the most appropriate procedures, both aiming at improving quality of care and optimizing available resources.*

*This review focuses on arteriovenous fistula (AVF) monitoring and surveillance, not only by following current guidelines, but also by exploring the most interesting data of the literature; attention is particularly focused on the haemodynamic aspects of AVF, which play a relevant role not only in the natural history of vascular access, but also of the patient himself. (G Ital Nefrol 2007; 24: 5-12)*

**KEY WORDS:** Arterio-venous fistula, Blood flow, Hemodialysis, Stenosis, Thrombosis, Vascular access

**PAROLE CHIAVE:** Fistola arterovenosa, Flusso ematico, Emodialisi, Stenosi, Trombosi, Accesso vascolare

## Introduzione

Il *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS), confrontando i dati della sopravvivenza del primo accesso vascolare in Europa e in USA, ha dimostrato che l'investimento sulle fistole arterovenose (FAV) native, come avviene nei paesi europei e in Giappone, consente nel tempo un risparmio di gestione. Infatti, la probabilità di fallimento per una FAV protesica è dopo un anno, quasi doppia rispetto ad una FAV nativa (1). Anche la sopravvivenza delle stesse FAV native è, negli USA, inferiore a quella riportata per i paesi Europei (1). È del tutto evidente che una ridotta *primary patency* significa aumento del numero di ospedalizzazioni, maggiore utilizzo di cateteri venosi centrali (CVC), procedure invasive e interventi chirurgici, in definitiva un aumento dei costi. I motivi di queste differenze non sono noti, ma verosimilmente ciò si deve anche al fatto che in Europa le problematiche relative all'accesso vascolare sono gestite in maniera multidisciplinare quasi sempre dal nefrologo, mentre in USA tutto viene delegato al chirurgo vascolare. Parlare di gestione

della FAV, la cui prevalenza è nei Centri Italiani superiore all'80% (2), può sembrare paradossale e addirittura provocatorio; a maggior ragione se, come emerge da un recente articolo, il nostro modello organizzativo viene guardato con un certo interesse da oltre oceano (3). Tuttavia, proprio l'enorme quantità di risorse umane ed economiche consumate per l'allestimento dell'accesso vascolare (4) rende necessaria un'attenta valutazione del paziente e la scelta di procedure più appropriate, con lo scopo di minimizzare i rischi ed evitare scelte arbitrarie; in altri termini, migliorare la qualità delle cure ottimizzando le risorse. D'altra parte, la stesura delle ormai numerose *Guidelines* (5-7) conferma la necessità indelegabile di seguire tale prassi.

L'obiettivo di questa review è quello di affrontare i temi del monitoraggio e della sorveglianza della FAV, non solo attraverso le *Guidelines*, ma esplorando quanto di più interessante è emerso nella letteratura recente; cercando inoltre di approfondire gli aspetti emodinamici della FAV, che svolgono un ruolo rilevante nella storia naturale non solo dell'accesso vascolare, ma anche dello stesso paziente.

## La maturazione della FAV: è solo una questione di tempo?

Dopo l'allestimento, la FAV viene sottoposta ad attento monitoraggio. Il termine fa essenzialmente riferimento ad una valutazione clinica e si basa su alcuni parametri essenziali per il buon funzionamento e lo sviluppo di un accesso vascolare. La presenza del fremito alla palpazione, o del *thrill* all'auscultazione, è un indicatore di flusso; la pulsazione invece è un indicatore di resistenza. Altri parametri sono l'estensione, il calibro e la profondità della vena effe-rente o la presenza di vene accessorie (8). Nella comune pratica clinica, integrando questi dati, esprimiamo un giudizio sulla maturazione della FAV. In sintesi, il termine "matura" attribuito ad una FAV significa semplicemente la sua adeguatezza per la venipuntura e il tempo necessario perché tale condizione sia raggiunta, non prima di un mese, preferibilmente da 3 a 4 mesi (K/DOQI *Guideline* 9) (5). Più interessante è il concetto di maturazione espresso nelle *Guidelines* della *Vascular Access Society*: il tempo che occorre per la maturazione (4-6 settimane) dipende da fattori emodinamici (6). In realtà la maturazione di una FAV è un processo intrinsecamente dinamico caratterizzato da un rimodellamento vascolare dovuto alla presenza dell'anastomosi artero-venosa e al conseguente aumento del flusso ematico (Qa). Tale processo implica una serie di cambiamenti emodinamici e istopatologici che iniziano immediatamente dopo l'apertura dell'anastomosi, continuano nell'intervallo di tempo che va dall'allestimento alla prima venipuntura e proseguono anche oltre.

Il tempo ottimale che occorre attendere prima di pungere una FAV non è conosciuto. Com'è noto, le K/DOQI *Guidelines* fanno riferimento al diametro minimo della vena e fissano a 4 mesi il periodo di tempo massimo di attesa (5). I dati dello studio DOPPS (9) indicano che l'incannulamento precoce, prima di quattro settimane, non risulta associato ad aumentato rischio di *failure*, anzi riduce l'utilizzo di CVC e non compromette la sopravvivenza a lungo termine. Tuttavia, da altri dati dello stesso studio (10), risulta che il rischio di *failure* per FAV incannulate prima di 14 giorni è doppio rispetto a quelle incannulate dopo 14 giorni. I dati di uno studio Italiano multicentrico su oltre 500 FAV incidenti indicano però che la probabilità di *failure* si riduce mediamente del 5% ogni due settimane di incremento del tempo di maturazione, con un *break-point* a 30 giorni per la *primary patency* (11). Dunque si tratterebbe semplicemente di una questione di tempo, per cui è opportuno lasciar maturare le FAV almeno per un mese (12), ribadendo un concetto espresso nelle K/DOQI *Guidelines* (5). Un nefrologo esperto è in grado dopo 4 settimane di giudicare con un'accuratezza dell'80% se la FAV è adeguata per la venipuntura (13). In altri termini, attraverso il monitoraggio clinico e seguendo un preciso algoritmo, è possibile stabilire se la FAV è o non è matura per l'emodialisi (8, 14). Il rischio tuttavia che vi siano FAV inadeguate è ancora

troppo elevato e il giudizio clinico, ancorché espresso da un nefrologo esperto, andrebbe supportato da altri elementi, come ad esempio i dati emodinamici.

## Emodinamica della FAV

La legge di Ohm  $Q = \Delta P/R$ , definita da Guyton nel suo Trattato di Fisiologia umana (15) la più importante delle relazioni emodinamiche, indica che il flusso Q è direttamente proporzionale alla differenza di pressione  $\Delta P$  e inversamente proporzionale alle resistenze R. Durante l'allestimento di un'anastomosi artero-venosa, che in sostanza è una comunicazione tra un sistema ad alta ed uno a bassa pressione, si determina una drastica riduzione delle resistenze e di conseguenza osserveremo un aumento del Qa della FAV. Più in dettaglio, la legge di *Poiseuille*  $Q = \pi \Delta P r^4 / 8 \eta l$  (dove  $\eta$  indica la viscosità e l la lunghezza) indica che il flusso Q è direttamente proporzionale alla quarta potenza del raggio r, e ciò significa che il diametro del vaso gioca tra tutti i fattori, il ruolo più importante nel determinare il Qa: piccoli aumenti di diametro determineranno enormi aumenti di Qa. L'incremento maggiore del Qa si verifica nelle prime 24 ore dopo la costruzione della FAV, aumenta progressivamente e raggiunge l'equilibrio a 4 settimane; dopo questo periodo non subisce sostanziali modifiche (16). Tenendo in mente le equazioni di emodinamica, ci sembrerà perfino ovvio che il Qa misurato sull'arteria radiale che rifornisce la FAV ne predice lo sviluppo: se il Qa è  $> 500$  mL/min, la FAV sarà adeguata nell'84% dei casi; se invece è  $< 500$ , lo sarà solo nel 43% (13). Questi criteri sono stati adottati dalle *Vascular Access Society Guidelines*, che recitano così: il Qa dell'arteria radiale misurato con *duplex* Doppler dopo 1 e 7 giorni predice la maturazione della FAV (6).

Il *duplex* Doppler è uno strumento non invasivo e assai utile per lo studio emodinamico prima dell'allestimento della FAV, ma è forse l'unico che ne consente una valutazione anche durante la maturazione. Nella fase preoperatoria, il test del "*clenched fist*" (17) valuta nell'arteria la modificazione di alcuni parametri indotta dall'iperemia reattiva dopo il rilascio del pugno. L'aumento del diametro, del flusso e la riduzione degli indici di resistenza forniscono indicazioni sulla qualità del vaso e sulla sua capacità di dilatarsi. Ma anche nel periodo *post-operatorio* il *duplex* Doppler dà informazioni morfo-funzionali superiori a quelle della stessa angiografia, considerata oggi il *golden standard* (18). In una nostra esperienza con l'ausilio del *duplex* Doppler abbiamo seguito la fase di maturazione di FAV radio-cefaliche distali misurando il Qa nell'arteria brachiale dell'arto sede della FAV (19). La scelta del vaso e della sede si deve al fatto che l'arteria brachiale in sezione trasversa è circolare, non è facilmente comprimibile ed ha un flusso laminare; tali caratteristiche ci permettono di misurare facilmente il diametro, applicare in modo appropriato

le formule sopra descritte e calcolare con accuratezza il flusso. Altre sedi, quali l'arteria radiale in vicinanza dell'anastomosi o la vena efferente, non sono altrettanto idonee per la misurazione. La prima perché trascura il contributo del flusso retrogrado dall'arcata palmare e per l'eccessiva turbolenza, la seconda per la comprimibilità e per la sezione non perfettamente circolare del vaso (18). All'aumento del 39.5% del diametro corrisponde dopo 28 giorni un aumento del  $Q_a$  di oltre 1120%, con maggiore incremento proprio a 24 ore dall'intervento; valore che in termini assoluti supera dopo 28 giorni i 700 mL/min (19).

È evidente che per giudicare matura una FAV il monitoraggio clinico può essere integrato, durante il periodo di maturazione, da una sorveglianza strumentale con *duplex* Doppler, che fornisce dati essenziali per giudicare l'adequazione della FAV per l'emodialisi.

### Modificazioni istopatologiche e ruolo dello *shear stress*

La maturazione implica alcune modificazioni istopatologiche del sistema artero-venoso, che sono fortemente influenzate da aspetti emodinamici. Le caratteristiche del rimodellamento vascolare dipendono, infatti, da stimoli applicati alla parete dei vasi, come ad esempio lo *shear stress*. Le forze di taglio generate dall'aumento del flusso ematico (*shear stress*  $\tau = Q\eta/\pi r^3$ ) sono direttamente proporzionali alla quantità di flusso  $Q$  e alla viscosità  $\eta$ , ma inversamente proporzionali alla terza potenza del raggio (20). Tali forze si scaricano sulle cellule endoteliali piegandole nella direzione del flusso, come il vento fa sulle spighe di un campo di grano. L'endotelio si comporta come un trasduttore che trasforma gli stimoli meccanici in segnali biochimici, producendo una serie di sostanze vasoattive, tra cui l'ossido nitrico, potente attivatore delle metalloproteinasi, responsabili a loro volta della degradazione e riorganizzazione della matrice extracellulare. La frammentazione della lamina elastica interna indotta dalle metalloproteinasi determina una vasodilatazione che tenderà a neutralizzare lo *shear stress* (21). Ma nel contempo la vasodilatazione produrrà ancora un aumento del  $Q_a$  che a sua volta stimolerà l'endotelio e così via fino a che il sistema non raggiunge un equilibrio. La dilatazione flusso-mediata determina modificazioni strutturali dell'intero sistema e coinvolge sia il versante arterioso sia venoso. L'integrità dell'endotelio è un prerequisito essenziale per l'adattamento del vaso agli stimoli emodinamici (20). Nella vena, l'ipertrofia delle cellule muscolari lisce e la migrazione di fibroblasti dall'avventizia che acquisiscono il fenotipo dei miofibroblasti, contribuiscono al volume neointimale (22), essi modificano nel lungo periodo le proprietà bio-meccaniche, determinando così un'ipertrofia eccentrica con aumento della massa vascolare e aumento del diametro. Dopo 3 mesi lo *shear stress* torna a valori considerati normali per il siste-

ma venoso (23). È interessante notare che laddove la rigidità del vaso non consente di neutralizzare le forze di taglio, si realizzano le condizioni per una ipertrofia concentrica: un'eccessiva iperplasia neointimale con progressiva riduzione del diametro, stenosi e occlusione del vaso. È quello che si verifica frequentemente nelle FAV protesiche nella giunzione vena-protesi, o quanto si osservava comunemente nella branca venosa dello *shunt di Scribner*.

### Quando pungere la FAV?

A questo punto la domanda è: quando posso pungere una FAV? e, nel caso non sia matura, per quanto tempo devo prolungare il periodo di osservazione? Riteniamo che sia possibile incannulare la FAV tra le 2 e le 4 settimane se, oltre al giudizio del nefrologo esperto, vi sia anche un criterio obiettivo: un flusso dell'arteria brachiale  $> 500$  mL/min, così come rilevato al *duplex* Doppler. Sempre in elezione e mai in emergenza (24). Ma, se dopo 4 settimane il flusso brachiale è ancora  $< 500$  mL/min, non è opportuno aspettare altro tempo, ma devono essere effettuate ulteriori indagini (24, 25) o devono essere avviate procedure interventistiche, che consentono di salvare la FAV (14, 26). Il problema è che una percentuale consistente di FAV (dal 10 fino al 50%) non arriva alla maturazione. In uno studio di Ravani et al. su oltre 500 FAV incidenti dal 1997 al 2002 vennero analizzati i fattori associati sia alla mancata maturazione (23% dei casi) che alla trombosi precoce (11.9%) (11). Dai risultati emerge che il fenomeno del *late referral* e l'insufficienza cardiaca, specie se presenti contestualmente, sono di gran lunga i fattori più importanti nel predire l'*early failure* o la mancata maturazione di una FAV (11). Qual è l'atteggiamento da tenere nei confronti delle FAV che non maturano o che trombizzano precocemente? Alcuni Autori hanno proposto un atteggiamento aggressivo, affidato a procedure endovascolari (*percutaneous transluminal angioplasty* - PTA -, *stenting*), nella speranza di salvare il maggior numero possibile di FAV (14, 26). Va detto però che le procedure interventistiche non sono immuni da rischi. D'altra parte i dati che emergono da una *survey* condotta in 23 Centri Giapponesi evidenziano che nel caso di *early failure* solo il 14.8% ricorre alla PTA, mentre nel 46.7% ricorrono ad un'anastomosi più prossimale e nel 14.1% allestiscono una FAV controlaterale (27).

### Sorveglianza

Il termine sorveglianza indica la periodica valutazione della FAV con l'uso di strumenti diagnostici. Nella pratica clinica un programma di sorveglianza ha l'obiettivo di prolungare la sopravvivenza dell'accesso vascolare attraverso la diagnosi precoce e il trattamento preventivo delle complicanze. La *patency* cumulativa delle FAV è di circa il 60-

70% dopo un anno e del 50-60% a due anni e la causa prevalente di perdita della FAV è la trombosi (28). L'80% di tutte le complicanze è rappresentato dalle stenosi e tutte le lesioni stenotiche (venose, arteriose o anastomotiche) si accompagnano ad una riduzione del Qa della FAV fino alla trombosi; pertanto, la misura diretta del Qa è il metodo più idoneo per individuare precocemente una stenosi (K/DOQI *Guideline* 11) (5). La tecnica più studiata, validata anche dalle K/DOQI *Guidelines* (5), è il metodo della diluizione degli ultrasuoni proposto da Krivitski (29). Il dispositivo (*Transonics Hemodialysis Monitor HD01 - Transonics Systems Incorporated, Ithaca, NY, USA*) attraverso sensori posti sulle linee ematiche, consente di misurare il ricircolo, il Qa della FAV e la portata cardiaca registrando la diluizione degli ultrasuoni prodotta da un bolo di soluzione fisiologica (29). Tra gli altri metodi, il *duplex* Doppler è quello più utilizzato, sia per l'ampia diffusione dello strumento che per la capacità, già ricordata, di dare informazioni morfo-funzionali (18). La misura del Qa con *Transonics* è riproducibile e accurata nel ricercare la stenosi e predire la trombosi, ma riflette l'*outflow* del vaso incanalato e non necessariamente il Qa della FAV. La presenza di doppio *outflow* venoso è una condizione di frequente riscontro nelle FAV native, praticamente assente nelle FAV protesiche (30). Nella FAV di Gracz, che utilizza per l'anastomosi la vena perforante, il flusso si divide nelle due vene comunicanti basilica e cefalica; utilizzando quest'ultima per la misura, sarà trascurata la quantità di flusso della vena basilica. Pertanto, la portata della FAV sarà pari alla somma dei flussi nelle due vene (31); allo stesso modo nelle FAV *middle-arm* tra arteria radiale e vena mediana, la presenza di una vena perforante pervia sottrae al circolo superficiale una quota di flusso, determinando una sottostima della misura (30). Ancora, la riproducibilità della misura ottenuta con *Transonics* nelle FAV radio-cefaliche dipende in maniera critica da come sono orientati gli aghi; misure con lo stesso orientamento producono variazioni del 7.3%, mentre con un differente orientamento fino al 27.6% (32). Il problema cruciale è però di stabilire quale deve essere il valore critico di Qa al di sotto del quale si deve intervenire. Vi sono Qa differenti in rapporto alla sede della FAV, più alto per le prossimali, più basso nelle radio-cefaliche distali, e anche il valore critico risente della diversa topografia della FAV (33). Secondo le K/DOQI *Guidelines* quando il Qa è < 600 mL/min, o se < 1000 mL/min e si riduce del 25% in 4 mesi, è opportuno eseguire l'angiografia (*Guideline* 10) (5). Ma la domanda che è obbligatorio porsi è la seguente: la sorveglianza della FAV migliora la *patency*? Non tutte le indicazioni delle K/DOQI *Guidelines* si basano su evidenze attendibili e d'altra parte non tutte le trombosi sono spiegate da alterazioni anatomiche o stenosi; occorre inoltre evitare procedure interventistiche arbitrarie non aderenti alle necessità del paziente (34). Intanto, le modalità di misura del Qa non sempre sono confrontabili: se misuriamo il Qa con l'otticodiluizione e con diluizio-

ne ad ultrasuoni, il flusso critico dipenderà dal dispositivo di misura adoperato e i risultati ottenuti non sempre saranno paragonabili; bisognerebbe usare sempre lo stesso metodo, tenendo conto che la percentuale di pazienti in cui la misura è tecnicamente possibile varia in rapporto al *device* adoperato (35). Ma c'è ancora un problema, gli intervalli di confidenza, che esprimono l'accuratezza di una misura, variano in rapporto all'entità del Qa, maggiore è il Qa, più ampi sono gli intervalli di confidenza. La maggiore accuratezza si ottiene per flussi < 1000 mL/min (36). Infine, la soglia del delta-flusso che indica il riferimento per l'angiografia e l'eventuale correzione della stenosi, cambia in rapporto alle nostre priorità, se l'obiettivo è quello di evitare procedure non necessarie, allora sembra appropriato considerare un delta-Qa > 33%, che corrisponde ad una probabilità dello 0.05% che la variazione sia casuale, se invece abbiamo il sospetto di una stenosi progressiva e vogliamo evitare la trombosi, va bene anche un delta-Qa del 25% come indicato dalle K/DOQI *Guidelines* (5), sapendo che con questo valore le variazioni di flusso potrebbero, 10 volte su cento, dipendere dal caso (37).

I dati della letteratura sul ruolo della sorveglianza nelle FAV native appaiono controversi e, al momento, non è possibile trarre conclusioni definitive. Tutti i nefrologi, come emerge da una *survey* condotta in 32 Centri del nord d'Italia, effettuano un regolare *screening* per le stenosi, sebbene la maggior parte (86%) ricorre a una valutazione clinica, e solo l'11% effettua la misura del Qa (38). Ma nelle FAV native, com'è noto, solo il controllo del Qa è predittore di stenosi, mentre la semplice valutazione clinica può risultare fuorviante. Infatti, confrontando le *patency rates* in uno studio randomizzato su 79 pazienti, con un gruppo sottoposto a sorveglianza con *Transonics* e l'altro, di controllo, solo a monitoraggio clinico, risulta che la sorveglianza associata alla riparazione *pre-emptive* riduce le trombosi e prolunga la sopravvivenza della FAV (39). Il Qa, tuttavia, è un indicatore cruciale della *patency*: solo se > 350 mL/min si assocerà, con la riparazione *pre-emptive*, ad un miglior *outcome* della FAV (39). In un altro studio in cui sono stati confrontati 76 pazienti sottoposti a sorveglianza mensile e un gruppo di controllo storico di 146 pazienti seguiti solo con monitoraggio clinico, è emerso che la sopravvivenza cumulativa dell'accesso non differiva in maniera significativa, anzi, aggiungere il controllo mensile del Qa al monitoraggio determinava l'aumento del numero di procedure endovascolari, riducendo di fatto la *primary patency* senza ridurre il rischio di trombosi (40). Una possibile spiegazione di queste discrepanze risiede nel fatto che la FAV, diversamente dal *graft*, ha la capacità di sostenere bassi Qa senza il rischio di trombosi. Uno studio osservazionale sulla storia naturale di 52 FAV radio-cefaliche, seguite per 4 anni, ha dimostrato che le FAV possono rimanere pervie per lungo tempo anche con Qa < 700 mL/min (41). Sembra quindi eccessivo raccomandare una sorveglianza del flusso a cadenza mensile. Un valore < 700



mL/min sembra essere un *cut-off* più realistico per adottare più strette misure di sorveglianza (41). Se, infatti, si considerano le capacità diagnostiche dei diversi valori di Qa nel predire le stenosi, o il *failure* entro 6 mesi, emerge che solo valori < 500 mL/min hanno la migliore sensibilità (69.9%) e specificità (93%), con una capacità di individuare correttamente una stenosi, mediante angiografia, nell'87.4% dei casi (42). Queste indicazioni sono state incluse nelle recentissime *Guidelines* della Società Canadese di Nefrologia (7) che prescrivono il controllo del Qa ogni due mesi per le FAV e mensilmente per i *grafts*, mentre l'angiografia è consigliata se Qa è < 500 mL/min per le FAV e < 650 mL/min per i *grafts*, oppure per riduzioni di Qa > 20% rispetto al basale (7). Queste indicazioni tengono conto anche di implicazioni economiche che ogni strategia di *screening* comporta (43).

## Test di verifica

### 1) Cosa si intende per sorveglianza di una FAV:

- Valutazione periodica per mezzo di strumenti diagnostici
- Valutazione periodica solamente clinica
- Entrambe le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

### 2) Qual è ad oggi lo strumento diagnostico di più semplice utilizzo in grado di valutare il flusso ematico di una FAV prima dell'inizio della terapia emodialitica:

- Transonics*
- Duplex Doppler*
- Angio-RMN
- Ottocodiluzione transcutanea
- Test* di infusione di glucosio.

### 3) Cosa è la FAV di *Gracz*:

- Una FAV distale radio-cefalica latero-laterale
- Una FAV brachio-basilica
- Una FAV distale ulnare-cefalica latero-terminale
- Una FAV tra arteria (radiale o brachiale) e vena perforante.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

## Effetti emodinamici e complicanze

Diversamente dal CVC che può essere considerato un accesso vascolare emodinamicamente statico, la FAV è un sistema dinamico, che incide in maniera significativa sull'apparato cardiocircolatorio e produce degli effetti che nel tempo possono diventare complicanze. Analizzeremo brevemente alcuni di questi effetti e le complicanze associate.

### 1. *Sindrome da furto o steal syndrome*

Nella distribuzione del Qa all'interno di una FAV radio-cefalica (latero-terminale o latero-laterale), si noterà che la massima parte proviene dall'arteria radiale in senso antero-grado od ortogrado e una quota parte, circa 25%, in senso retrogrado attraverso l'arcata palmare (44). La quota retrograda può addirittura raggiungere il 100%, in caso di trombosi dell'arteria prossimale all'anastomosi, e mantenere la pervietà della FAV, sebbene a bassi Qa (45). Il furto ematico, definito *steal phenomenon*, è comune a tutte le anastomosi artero-venose e decorre il più delle volte in maniera asintomatica (46). Quando il fenomeno diventa eccessivo, in mancanza di meccanismi di compenso, si ha una sindrome da furto. La *steal syndrome* è l'espressione clinica dell'ischemia e si verifica quando viene meno la perfusione distale. Tale sindrome, che si verifica prevalentemente nelle FAV prossimali, è favorita da alcuni fattori di rischio quali: l'ampiezza dell'arterotomia, il diabete mellito, le vasculopatie periferiche e l'età avanzata. Si divide in 4 stadi in rapporto alla sintomatologia: il I stadio è caratterizzato da pallore e mano fredda; il II da dolore intermittente durante la dialisi; il III da dolore ischemico a riposo e il IV da ulcerazione e necrosi. Nel I e II stadio è opportuno mantenere un atteggiamento di vigile attesa, nel III e IV si deve aumentare la pressione di perfusione distale (chiusura della FAV, legatura distale dell'arteria).

### 2. *Sindrome da ipertensione venosa o del braccio grosso*

L'edema del braccio, sede di una FAV funzionante, si manifesta a seguito di complicanze steno-occlusive del sistema venoso profondo (tronchi brachio-cefalici, vena cava superiore). Tali complicanze sono oggi assai più frequenti per l'ampio uso di CVC come accessi vascolari temporanei e permanenti. Le lesioni stenotiche e occlusive possono talvolta associarsi a trombosi della FAV o decorrere in maniera asintomatica, grazie ai circoli collaterali della spalla che garantiscono un relativo compenso emodinamico. Il più delle volte però la circolazione collaterale non è in grado di smaltire il carico di flusso dovuto alla presenza della FAV e di conseguenza vi sarà un progressivo aumento dell'edema fino a forme gravi di elefantiasi dell'arto, distrofia delle estremità e lesioni ulcerative. Lo scopo della terapia in questi casi è quello di alleviare l'ipertensione venosa mediante procedure chirurgiche o preferibilmente endovascolari che tendono a ripristinare la circolazione venosa centrale. Le prime sono assai invasive e rischiose, mentre i risultati a lungo termine di tecniche endovascolari con PTA e *stenting* delle vene centrali non sempre sono incoraggianti (47). Il modo più semplice in tutti i casi sembra essere la legatura chirurgica della FAV. Tuttavia, l'intervento chirurgico in presenza di edema inveterato può presentare qualche problema tecnico, come la difficoltà di

ottenere una buona anestesia locale o il facile sanguinamento. Nei casi giudicati ad alto rischio chirurgico è possibile ricorrere a tecniche endovascolari miniinvasive con embolizzazione della FAV, ripristino della normale pressione venosa e rapida risoluzione dell'edema (48).

### 3. L'ipertrofia ventricolare sinistra

Sebbene il ruolo dei fattori emodinamici nella genesi della ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) sia stato di recente molto ridimensionato (49), non v'è dubbio che il cronico sovraccarico di volume rimane nell'uremico un importante fattore di rischio. Molto schematicamente, la LVH può essere distinta in concentrica ed eccentrica; le due forme riconoscono due distinti meccanismi fisiopatologici. Nel caso della LVH concentrica il primo stimolo è un sovraccarico di pressione con incremento della pressione sistolica, dello *stress* sistolico cui segue l'aumento in parallelo delle miofibrille e l'ispessimento della parete ventricolare, nel caso della LVH eccentrica il primo stimolo è l'aumento della pressione diastolica e dello *stress* diastolico a cui segue l'aggiunta di nuovi sarcomeri in serie e quindi l'allargamento della camera ventricolare (50). La presenza di una FAV, *shunt* sinistra/destra, determinerà sempre un sovraccarico di volume del cuore destro e si associerà ad una LVH eccentrica tanto più accentuata, quanto maggiore sarà il Qa. In effetti, la chiusura della FAV in pazienti con trapianto di rene funzionante determina dopo tre mesi una significativa riduzione del diametro telediastolico e della massa ventricolare sinistra (51), sebbene la chiusura della FAV, in soggetti con trapianto di rene, non sempre appare giustificata (52).

### 4. Lo scompenso cardiaco e la FAV ad alta portata

Il problema dello scompenso cardiaco come complicanza di una FAV per emodialisi è stato riconosciuto da tempo (53). Solo di recente, grazie alle tecniche di misura del Qa della FAV e della portata cardiaca, è stato possibile valutarne l'impatto in termini emodinamici. Il problema non dipende solo dal Qa della FAV, sebbene una FAV con Qa > 2000 mL/min ha più probabilità di dare uno scompenso rispetto ad una FAV con Qa di 500 mL/min, ma dipende dal rapporto tra Qa e portata cardiaca (CO) (54). In altri termini, il valore di ricircolo cardio-polmonare (CPR),  $(Qa/CO \times 100 = CPR)$ , rappresenta un indicatore di scompenso ad alta portata. Per valori > 30% è consigliata una stretta sorveglianza con ecocardiografia ogni 6 mesi; per valori > 40% in presenza di sintomi dello scompenso, è opportuno ricorrere alla chiusura della FAV e al posizionamento di un CVC (55).

### 5. Ipertensione Polmonare

Si definisce ipertensione polmonare l'aumento della pressione sistolica nell'arteria polmonare > 30 mmHg. Tale

condizione si associa ad elevata mortalità e risulta anche molto frequente nei pazienti in emodialisi, circa nel 40%, sebbene asintomatica (56). La ridotta produzione di ossido nitrico, tipica dell'uremia, contribuisce all'aumento del tono vascolare polmonare, ma nella sua patogenesi certamente concorre la presenza della FAV, come dimostra la normalizzazione della pressione polmonare dopo temporanea o definitiva chiusura della FAV (56, 57).

## Test di verifica

**4) Lo steal phenomenon è presente in quale percentuale nelle anastomosi artero-venose:**

- 10%
- 40%
- 100%
- 70%

**5) Qual è la causa più frequente di ipertensione venosa nell'arto sede della FAV:**

- Ipertensione polmonare
- Ricircolo cardio-polmonare
- Ipertensione arteriosa sistemica
- Uso precedente di CVC in sede omolaterale.

**6) Per quali valori percentuali di ricircolo cardio-polmonare è consigliabile la legatura della FAV per eliminare lo scompenso cardiaco ad alta portata:**

- > 60%
- > 10%
- > 40%
- > 20%

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

## Conclusioni

Tornando al titolo della nostra rassegna, "oltre" significa appunto guardare al di là della semplice anastomosi artero-venosa. È una metafora temporale, quello che accade nel tempo successivo all'anastomosi, nel periodo di maturazione e nei mesi successivi; ma anche spaziale, ciò che accade nello spazio fisico intorno all'anastomosi, nel versante arterioso, in quello venoso e nell'intero organismo. L'allestimento di una FAV somiglia, come sostengono Konner et al. (46), ad una partita a scacchi e uno dovrebbe anticipare le prossime due o tre mosse e considerare quali altre possibilità rimangono dopo l'eventuale fallimento. Le variabili in gioco, ciascuna con il suo valore di probabilità e il suo peso, sono innumerevoli e influenzano l'evoluzione della FAV.

Il razionale è che attraverso una sistematica revisione e

miglioramento della pratica clinica, si raggiungano elevati *standards* di efficacia che consentano di aumentare, in tutti i paesi, la prevalenza delle FAV native, e che attraverso un controllo sistematico di indicatori precoci di disfunzione dell'accesso vascolare, vi sia la possibilità di intervenire tempestivamente sui problemi e prolungare la sopravvivenza della FAV.

## Riassunto

L'enorme quantità di risorse umane ed economiche consumate per l'allestimento dell'accesso vascolare per emodialisi rende necessaria un'attenta valutazione del paziente e la scelta di procedure più appropriate, con lo scopo di

migliorare la qualità delle cure ottimizzando le risorse. L'obiettivo di questa review è quello di affrontare i temi del monitoraggio e della sorveglianza della fistola artero-venosa (FAV), non solo attraverso le Guidelines, ma esplorando quanto di più interessante è emerso nella letteratura recente; cercando inoltre di approfondire gli aspetti emodinamici della FAV, che svolgono un ruolo rilevante nella storia naturale non solo dell'accesso vascolare, ma anche dello stesso paziente.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Carlo Basile

U.O.C. di Nefrologia e Dialisi

Ente Ecclesiastico Ospedale Generale "F. Miulli"

70021 Acquaviva delle Fonti (BA)

e-mail: basile.miulli@libero.it

## Bibliografia

1. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, et al. Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int* 2002; 61: 305-16.
2. [www.sin-italy.org](http://www.sin-italy.org)
3. Sreenarasimhaiah V, Ravani P. Arteriovenous fistula surgery: an American perspective from Italy. *Semin Dial* 2005; 18: 542-9.
4. Manns B, Tonelli M, Yilmaz S, et al. Establishment and maintenance of vascular access in incident hemodialysis patients: a prospective cost analysis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 201-9.
5. National Kidney Foundation: K-DOQI clinical practice Guidelines for vascular access: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (Suppl.): S137-81.
6. [www.vascularaccesssociety.com/guidelines](http://www.vascularaccesssociety.com/guidelines)
7. Jindal K, Chan CT, Deziel C, et al. Hemodialysis clinical practice Guidelines for the Canadian Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (Suppl.): S16-23.
8. Beathard GA. An algorithm for the physical examination of early fistula failure. *Semin Dial* 2005; 18: 331-5.
9. Saran R, Dykstra DM, Pisoni RL, et al. Timing of first cannulation and vascular access failure in haemodialysis: an analysis of practice patterns at dialysis facilities in the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2334-40.
10. Rayner HC, Pisoni RL, Gillespie GW, et al. Creation, cannulation and survival of arteriovenous fistulae: data from the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Kidney Int* 2003; 63: 323-30.
11. Ravani P, Brunori G, Mandolfo S, et al. Cardiovascular comorbidity and late referral impact arteriovenous fistula survival: a prospective multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 204-9.
12. Brunori G, Ravani P, Mandolfo S, Imbasciati E, Malberti F, Cancarini G. Fistula maturation: doesn't time matter at all? *Nephrol Dial Transplant* 2004; 20: 684-7.
13. Robbin ML, Chamberlain NE, Lockhart ME, et al. Hemodialysis arteriovenous fistula maturity: US evaluation. *Radiology* 2002; 225: 59-64.
14. Beathard GA, Arnold P, Jackson, Litchfield T, Physician Operators Forum of RMS Lifeline. Aggressive treatment of early fistula failure. *Kidney Int* 2003; 64: 1487-94.
15. Guyton AC. Quadro generale della circolazione e principi di emodinamica. In: Guyton AC. *Trattato di Fisiologia Medica*, Padova, Piccin 1995: 167.
16. Wong V, Ward R, Taylor J, Selvakumar S, How TV, Bakran A. Factors associated with early failure of arteriovenous fistulae for haemodialysis access. *Eur J Vasc Endovas Surg* 1996; 12: 207-13.
17. Malovrh M. Native arteriovenous fistula: preoperative evaluation. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1218-25.
18. Wiese P, Nonnast-Daniel B. Colour Doppler ultrasound in dialysis access. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1956-63.
19. Lomonte C, Casucci F, Antonelli M, et al. Is there a place for duplex screening of the brachial artery in the maturation of arteriovenous fistulas? *Semin Dial* 2005; 18: 243-6.
20. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 1713-24.
21. Tronc F, Mallat Z, Lehoux S, Wassef M, Esposito B, Tedgui A. Role of metalloproteinases in blood flow-induced arterial enlargement: interaction with NO. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: e120-6.
22. Roy-Chaudhuri P, Sukhatme VP, Cheung AK. Hemodialysis vascular access dysfunction: a cellular and molecular viewpoint. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1112-27.
23. Corpataux JM, Haesler E, Silacci P, Ris HB, Hayoz D. Low-pressure environment and remodelling of the forearm vein in Brescia-Cimino haemodialysis access. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1057-62.
24. Basile C, Casucci F, Lomonte C. Timing of first cannulation of arteriovenous fistula: time matters, but there is also something else. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1519-20.
25. Saran R, Pisoni RL, Young EW. Timing of first cannulation of arteriovenous fistula: are we waiting too long? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 688-90.
26. Nassar GM, Nguyen B, Rhee E, Achkar K. Endovascular treatment of the "failing to mature" arteriovenous fistula. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 275-80.
27. Ohira S, Kon T, Imura T. Evaluation of primary failure in native AV-fistulae (early fistula failure). *Hemodial Int* 2006; 10:173-9.
28. Bruno S, Remuzzi G. Vascular access-related thrombotic complications: research hypotheses and therapeutic strategies. *J Nephrol* 2006; 19: 280-5.
29. Krivitski NM. Theory and validation of access flow measurement by dilution technique during hemodialysis. *Kidney Int* 1995; 48: 244-50.
30. Basile C, Lomonte C, Casucci F, et al. Is the transonic method always reliable in measuring blood flow rate of arteriovenous fistulas? *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: A450.

31. Chin AI, Chang W, Fitzgerald JT, et al. Intra-access blood flow in patients with newly created upper-arm arteriovenous native fistulae for hemodialysis access. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 850-8.
32. Huisman RM, van Dijk M, de Bruin C, et al. Within-session and between-session variability of haemodialysis shunt flow measurements. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2842-7.
33. Tessitore N, Bedogna V, Gammaro L, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound dilution access blood flow measurement in detecting stenosis and predicting thrombosis in native forearm arteriovenous fistulae for hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 331-41.
34. Quarello F, Forneris G, Pozzato M. La sorveglianza clinica e strumentale della fistola arterovenosa. *G Ital Nefrol* 2004; 21: 317-30.
35. Tonelli M, Klarenbach S, Jindal K, et al. Access flow in arteriovenous accesses by optodilution and ultrasound dilution methods. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 933-7.
36. Ragg JL, Treacy JP, Snelling G, Flack M, Anderton S. Confidence limits of arteriovenous fistula flow rate measured by the "on-line" thermodilution technique. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 955-60.
37. Ram SJ, Nassar R, Sharaf R, Magnasco A, Jones SA, Paulson WD. Thresholds for significant decrease in hemodialysis access blood flow. *Semin Dial* 2005; 18: 558-64.
38. Tessitore N, Bedogna V, Poli A, et al. Practice patterns in the management of arteriovenous fistula stenosis: a northern Italian survey. *J Nephrol* 2006; 19: 200-4.
39. Tessitore N, Lipari G, Poli A, et al. Can blood flow surveillance and pre-emptive repair of subclinical stenosis prolong the useful life of arteriovenous fistulae? A randomized controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2325-33.
40. Shahin H, Reddy G, Sharafuddin J, Katz D, Franzwa BS, Dixon BS. Monthly access flow monitoring with increased prophylactic angioplasty did not improve fistula patency. *Kidney Int* 2005; 68: 2352-61.
41. Basile C, Ruggieri G, Vernaglione L, Montanaro A, Giordano R. The natural history of autogenous radio-cephalic wrist arteriovenous fistulas of haemodialysis patients: a prospective observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1231-6.
42. Tonelli M, Jhangri GS, Hirsch DJ, et al. Best threshold for diagnosis of stenosis or thrombosis within six months of access flow measurement in arteriovenous fistulae. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3264-9.
43. Tonelli M, Klarenbach S, Jindal K, et al. Economic implications of screening strategies in arteriovenous fistulae. *Kidney Int* 2006; 69: 2219-26.
44. Sivanesan S, How TW, Bakran A. Characterizing flow distributions in AV fistulae for haemodialysis access. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3108-10.
45. McGill RL, Marcus RJ, Healy DA, Kiproff PM, Nye S. Collateralization of the palmar arch by a failing radiocephalic fistula: an underappreciated complication of Cimino fistula anatomy. *J Vasc Access* 2006; 7: 35-7.
46. Konner K, Nonnast-Daniel B, Ritz E. The arteriovenous fistula. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1669-80.
47. Neville RF, Abularrage CJ, White PW, Sidawy AN. Venous hypertension associated with arteriovenous hemodialysis access. *Semin Vasc Surg* 2004; 17: 50-6.
48. Lomonte C, Petronelli S, Antonelli M, et al. Embolization of haemodialysis arteriovenous fistulas complicated by venous hypertension: a feasibility study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 199-202.
49. Cice G, D'Isa S. La terapia dell'insufficienza cardiaca cronica con beta-bloccanti: dai presupposti fisiopatologici al razionale d'uso nei pazienti in dialisi. *G Ital Nefrol* 2006; 23: 273-9.
50. London GM. Left ventricular hypertrophy: why does it happen? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: S2-6.
51. van Duijnhoven ECM, Cheriex ECM, Tordoir JHM, Kooman JP, van Hoof JP. Effect of closure of the arteriovenous fistula on left ventricular dimensions in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 368-72.
52. Unger P, Wissing KM. Arteriovenous fistula after renal transplantation: utility, futility or threat? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 254-7.
53. Ahearn DJ, Maher JF. Heart failure as a complication of hemodialysis arteriovenous fistula. *Ann Intern Med* 1972; 77: 201-4.
54. MacRae JM, Pandeya S, Humen DP, et al. Arteriovenous fistula-associated high-output cardiac failure: a review of mechanisms. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: e17-22.
55. Quarello F, Forneris G, Borca M, Pozzato M. Do central venous catheters have advantages over arteriovenous fistulas or graft? *J Nephrol* 2006; 19: 265-79.
56. Nakhoul F, Yigla M, Gilman R, Reisner SA, Abassi Z. The pathogenesis of pulmonary hypertension in haemodialysis patients via arterio-venous access. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1686-92.
57. Clarkson MR, Giblin L, Brown A, Little D, Donhoe J. Reversal of pulmonary hypertension after ligation of a brachiocephalic arteriovenous fistula. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: e8.