

L'IPERTENSIONE IN DIALISI: FINO A CHE PUNTO TRATTARLA? TANTO!

Simonetta Genovesi

Clinica Nefrologica AO S. Gerardo Monza e Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza

Riassunto

L'ipertensione arteriosa è un potente predittore di eventi cardiovascolari e di mortalità nella popolazione generale. La prevalenza di ipertensione nei pazienti emodializzati è elevata, ma ancora è in discussione se esista un rapporto di causa-effetto tra elevati valori pressori e mortalità nei pazienti con insufficienza renale terminale. Nonostante sia stata suggerita da alcuni Autori un'associazione tra bassi valori di pressione e mortalità, diversi studi hanno dimostrato che la riduzione dei valori pressori migliora la sopravvivenza e riduce gli eventi cardiovascolari nei pazienti emodializzati. Inoltre, è stata recentemente evidenziata una stretta associazione tra pressione arteriosa e mortalità, utilizzando dati ottenuti con il monitoraggio ambulatoriale e l'automonitoraggio a domicilio dei valori pressori, mentre i valori registrati nelle unità di dialisi sembrano avere scarso valore prognostico. Anche se la seduta emodialitica provoca, in genere, una riduzione dei valori pressori, in una parte dei pazienti si manifesta un aumento della pressione arteriosa. Questo fenomeno, denominato ipertensione intradialitica, si associa a una prognosi peggiore in termini di mortalità e a una maggiore incidenza di ospedalizzazione.

Il livello dei liquidi extracellulari è il fattore principale condizionante i valori pressori del paziente emodializzato; una corretta determinazione del peso secco è, quindi, fondamentale per il controllo della volemia e della pressione arteriosa in questa popolazione. Per quanto riguarda la terapia farmacologica antipertensiva, i pochi trials disponibili hanno mostrato un effetto di protezione cardiovascolare degli inibitori dell'angiotensina II e dei calcio-antagonisti diidropiridinici.

In conclusione: nei pazienti emodializzati, elevati valori di pressione arteriosa si associano a un aumentato rischio di morte e di eventi cardiovascolari e la riduzione dei valori pressori migliora la sopravvivenza e riduce gli eventi avversi esattamente come avviene negli ipertesi senza insufficienza renale terminale. È, però, possibile che i soggetti gravati da un maggior numero di comorbidità possano non tollerare, in particolare durante l'esecuzione della seduta dialitica, livelli di pressione che si sono rivelati ottimali nei soggetti meno compromessi.

Arterial hypertension in dialysis: up to what point should it be corrected? A lot!

Arterial hypertension is a powerful predictor of cardiovascular events and mortality in the general population. It is well known that the prevalence of hypertension is high in hemodialysis patients, but there is still debate on the existence of a cause-effect relationship between high blood pressure and mortality in patients with end-stage renal disease. Although some authors have suggested a positive association between low blood pressure values and mortality, various studies have shown that blood pressure reduction improves survival and reduces cardiovascular events in hemodialysis patients. Furthermore, a close relationship between blood pressure and mortality has been revealed recently by data obtained from ambulatory and home blood pressure monitoring, whereas blood pressure values recorded in dialysis units seem to have poor prognostic value. Even though a hemodialysis session ge-

Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Simonetta Genovesi
Clinica Nefrologica AO S. Gerardo
Monza e Dipartimento di Medicina
Clinica e Prevenzione
Università degli Studi di
Milano-Bicocca
Via Cadore 48
20052 Monza
e-mail: simonetta.genovesi@unimib.it

nerally induces a reduction in blood pressure, in part of the patients a rise in blood pressure may be observed. This phenomenon, known as intradialytic hypertension, is associated with a worse prognosis in terms of mortality and with an increased incidence of hospitalization.

As the extracellular fluid level is the main factor influencing blood pressure values in hemodialysis patients, correct determination of dry weight is of fundamental importance in order to obtain blood volume and pressure control in this population. Regarding antihypertensive drug therapy, the few trials that are currently available have shown that angiotensin-II inhibitors and dihydropyridine calcium channel blockers exert a protective cardiovascular effect.

In conclusion, high blood pressure levels in hemodialysis patients are associated with an increased risk of death and cardiovascular events. Reduction of blood pressure in these patients improves survival and reduces adverse events just like in hypertensive patients without end-stage renal disease. It is possible, however, that patients who have more comorbidities may not tolerate, especially during hemodialysis sessions, certain blood pressure levels that are known to be preferable in subjects that are less compromised.

Conflict of interest: None

Parole chiave:

Emodialisi,
Mortalità,
Pressione arteriosa,
Terapia antipertensiva

Key words:

Hemodialysis,
Mortality,
Arterial pressure,
Antihypertensive agents

È noto da tempo che l'ipertensione arteriosa nella popolazione generale è un potente predittore di eventi cardiovascolari e di mortalità (1). Il riscontro di ipertensione arteriosa nei pazienti con insufficienza renale terminale in terapia emodialitica è molto frequente e, considerando le misurazioni pressorie eseguite prima della seduta dialitica, raggiunge il 70-80% (2). In questa popolazione, la mortalità e la morbilità cardiovascolare sono particolarmente elevate; tuttavia, è ancora un problema dibattuto se esista un rapporto di causa-effetto tra elevati valori pressori e mortalità nei pazienti emodializzati, nonostante le Linee Guida KDOQI indichino come *target* pressorio predialitico valori di 140/90 mmHg (3).

L'attenzione del mondo nefrologico verso questo problema risale agli anni '90. Nel 1992, Charra ha pubblicato un articolo in cui dimostrava che i pazienti emodializzati con più bassi valori predialitici di pressione arteriosa avevano una sopravvivenza migliore rispetto a quelli con pressioni più elevate

(4). Il risultato veniva messo in relazione con il fatto che il migliore controllo pressorio fosse raggiunto grazie a un'adeguata determinazione dei livelli di ultrafiltrazione necessari. Questo dato venne, poi, rafforzato dalla dimostrazione che elevati livelli pressori che precedevano la seduta di emodialisi erano associati allo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra e cardiomiopia dilatativa (5). Qualche anno più tardi, cominciarono a comparire degli studi che mettevano in discussione questo punto di vista e mostravano che bassi valori pressori predialitici erano predittivi di un più elevato rischio di mortalità (6, 7). In particolare, uno studio americano evidenziò una stretta associazione tra bassi valori pressori e mortalità cardiovascolare (6). Anche in questa coorte, però, i pazienti che avevano pressioni sistoliche >180 mmHg andavano incontro a una più elevata mortalità (6). È probabile che in questo lavoro l'associazione tra ridotti livelli pressori e mortalità fosse in parte dovuta al fatto che l'ipotensione rifletteva la

presenza di una disfunzione cardiaca o di un'alterazione dei meccanismi deputati al controllo delle risposte pressorie. Dopo qualche anno, lo stesso gruppo di Autori mostrò, infatti, che la relazione tra pressione sistolica e mortalità si modificava nel tempo: era presente un alto rischio nei primi due anni di trattamento per valori sistolici <120 mmHg, ma, dopo tre anni di terapia sostitutiva, erano i valori pressori più elevati (>150 mmHg) a essere associati a una ridotta sopravvivenza (8). Queste osservazioni rafforzavano l'idea che i soggetti ipotensi morivano precocemente perché affetti da un maggior numero di comorbidità e in peggiori condizioni cliniche, mentre, nella popolazione che sopravviveva a tre anni di emodialisi, la presenza di ipertensione arteriosa esercitava, come nella popolazione generale, il suo effetto negativo. A conclusioni simili porta un recente studio eseguito su una vasta coorte di pazienti emodializzati: bassi valori pressori sistolici pre-dialitici si associavano a un'aumentata mortalità nei pazienti più

anziani e nei diabetici, mentre valori di pressione arteriosa sistolica più elevati determinavano un maggior rischio di morte nei pazienti più giovani (9).

Nel 2009, Lancet ha pubblicato una metanalisi che si proponeva di valutare l'effetto della riduzione dei valori pressori sull'incidenza di eventi cardiovascolari e mortalità nei pazienti emodializzati (10). Nonostante l'ampiezza temporale del periodo preso in esame (tutti gli studi eseguiti tra il 1950 e il 2008), solo otto lavori sono stati considerati possedere i requisiti per essere inseriti nell'analisi. Le conclusioni tratte sono state che un abbassamento dei livelli della pressione arteriosa era associato a una significativa riduzione sia della mortalità totale che degli eventi cardiovascolari nei pazienti con insufficienza renale terminale.

Tutti gli studi finora citati si basavano su misurazioni pressorie effettuate nelle unità di dialisi, prima o dopo la seduta emodialitica. Un lavoro di Agarwal, comparso su Hypertension nel 2010 (11), ha segnato una tappa importante riguardo al problema dei *target* pressori nei pazienti in emodialisi. In questo studio, per la prima volta, la relazione tra pressione arteriosa e mortalità veniva analizzata mettendo a confronto dati relativi a valori pressori ottenuti con differenti metodiche di misurazione: nelle unità dialitiche, tramite automonitoraggio a domicilio e con monitoraggio pressorio ambulatoriale (Holter pressorio di 44 ore). Venivano studiati 326 pazienti per un *follow-up* di 32 mesi. Il rischio di morte aumentava con l'aumentare dei quartili dei valori di pressione arteriosa sistolica ottenuti al di fuori delle unità di dialisi e l'associazione rimaneva significativa anche dopo la correzione per tutti i possibili fattori confondenti. La più stretta associazione tra pressione arteriosa e mortalità era ottenuta con i dati derivanti dal monitoraggio ambulatoriale, mentre i valori registrati nelle unità

di dialisi non avevano valore prognostico. In questo studio, i soggetti con i più bassi valori pressori non mostravano un maggior rischio di morte, ma erano, invece, quelli con prognosi migliore. I *target* pressori sistolici suggeriti dall'Autore erano 120-130 mmHg per quanto riguarda l'automonitoraggio a domicilio e 110-120 mmHg per il monitoraggio ambulatoriale.

Il lavoro di Agarwal ha riportato con forza l'attenzione sul fatto che l'ipertensione arteriosa costituisce un importante fattore di rischio anche nei pazienti in terapia emodialitica, oltre che nella popolazione generale. I risultati dello studio sono particolarmente significativi anche per altri motivi. In primo luogo, pongono il problema di quale sia la modalità di misurazione da adottare per una corretta registrazione dei parametri pressori nei pazienti sottoposti a terapia dialitica. In secondo luogo, sgombrano il campo dagli equivoci creati dal messaggio derivato da precedenti lavori che suggeriva l'esistenza di un'"epidemiologia inversa" del rapporto pressione arteriosa/mortalità nei pazienti con insufficienza renale terminale. Poiché i risultati dello studio di Agarwal sono stati ottenuti escludendo i soggetti con recenti episodi di ricovero ospedaliero, è ragionevole supporre che i pazienti che nei precedenti lavori andavano incontro a un *outcome* peggiore fossero quelli con condizioni cliniche generali e cardiovascolari più compromesse. È anche possibile che, come evidenziato dallo stesso Autore, nei soggetti emodializzati la presenza di ipertensione arteriosa possa essere espressione di ipervolemia (12) e che questo possa costituire un ulteriore fattore di rischio di mortalità rispetto alla popolazione degli ipertesi senza insufficienza renale terminale. L'utilizzo di un'adeguata metodica di misurazione della pressione arteriosa potrebbe avere un'importante ricaduta positiva, inducendo il nefrologo a intervenire

con un adeguato trattamento farmacologico o aggiustando la stima del peso secco del paziente.

Anche se la seduta emodialitica provoca una riduzione dei valori pressori nella maggioranza dei pazienti, una parte di loro mostra un aumento paradossale della pressione arteriosa nelle ultime fasi della seduta stessa e subito dopo. Questo fenomeno, spesso misconosciuto o sottovalutato, si verifica in circa il 15% dei pazienti in emodialisi (13). I pazienti che presentano ipertensione intradialitica sono più anziani, hanno un peso secco minore, assumono un maggior numero di farmaci antipertensivi e hanno livelli di creatinina e albumina plasmatici più bassi rispetto a quelli che non vanno incontro a questa complicanza (14, 15). L'ipertensione intradialitica si associa a una prognosi peggiore in termini di mortalità e a una maggiore incidenza di ospedalizzazione (14, 15). I meccanismi fisiopatogenetici di questo fenomeno rimangono in parte oscuri. È stato suggerito che, alla base dell'ipertensione intradialitica, ci sia un sovraccarico di volume (16) e che i livelli più aggressivi di ultrafiltrazione possano servire a evitarla. Tuttavia, anche se in alcuni pazienti la causa può essere la presenza di ipervolemia, il sovraccarico di volume sembra non essere la sola spiegazione in tutti i soggetti che presentano questa complicanza (17). Anche se è ragionevole supporre che un inappropriato aumento delle resistenze periferiche o un'eccessiva stimolazione del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone possano contribuire all'instaurarsi della complicanza, nei pazienti in cui essa si manifesta non è stato dimostrato un aumento né dei livelli plasmatici di adrenalina e noradrenalina né dei livelli di renina associato alla seduta emodialitica (17). È stato ipotizzato che, nell'insorgenza del fenomeno, giochi un ruolo la disfunzione endoteliale, che porterebbe,

durante l'emodialisi, a un aumento della produzione di endotelina e a una riduzione di ossido nitrico, con il conseguente aumento dei valori pressori (18). La concentrazione degli ioni nel dialisato (elevati livelli di sodio o di calcio) è stata chiamata in causa come possibile fattore patogenetico dell'ipertensione intradialitica (19, 20), ma anche su questo punto le cose non sono state chiarite, in quanto il fenomeno è presente anche in pazienti con livelli *standard* dei due ioni nel bagno di dialisi (17). La seduta emodialitica, infine, rimuove una serie di farmaci antipertensivi, in particolare la maggioranza degli ACE-inibitori, e questo potrebbe contribuire al rialzo pressorio (3).

Una domanda importante da porsi è quale armi abbia in mano il nefrologo per controllare la pressione del suo paziente. Considerando che il livello dei liquidi extracellulari è il fattore principale determinante i valori pressori del paziente con insufficienza renale terminale e che l'ipervolemia è, in questa popolazione, un predittore indipendente di mortalità (12), il raggiungimento di un corretto peso secco, tramite un'adeguata rimozione di acqua e sodio durante la seduta dialitica, risulta lo strumento fondamentale per il controllo pressorio. A questo scopo, è, inoltre, importante educare i pazienti a ridurre l'introduzione di sale con la dieta. Nonostante questi interventi spesso, però, è necessaria l'aggiunta di una terapia farmacologica per ottenere un abbassamento dei valori di pressione. Decidere quale classe di farmaci sia più indicata in questa popolazione non è semplice, in quanto i dati della letteratura, al contrario di quanto accade per la popolazione generale degli ipertesi, sono tutt'altro che completi ed esaustivi. In una recente metanalisi sugli effetti protettivi dei farmaci antipertensivi nei pazienti emodializzati (21), l'Autore, su 198 articoli identificati nella ricerca bi-

bliografica, ha concluso che solo 5 avevano i requisiti per essere inclusi nell'analisi. Tutti gli altri studi sono stati esclusi per l'esiguità del numero dei pazienti considerati, la troppo breve durata del *follow-up* e la mancanza di randomizzazione o, semplicemente, perché considerati "irrilevanti". Quando gli studi sono stati divisi in base all'inclusione o meno di soggetti normotesi, i *trials* che includevano solo soggetti ipertesi hanno mostrato un chiaro effetto di protezione cardiovascolare della terapia. I farmaci utilizzati appartenevano alla classe degli inibitori dei recettori AT1 e a quella dei calcio-antagonisti diidropiridinici (22-24). L'unico trial condotto con un ACE-inibitore non mostrava un effetto positivo del farmaco sugli *outcomes* cardiovascolari ma, nello studio, erano inclusi solo pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra di cui una parte aveva la pressione normale (25). L'ultimo studio considerato nella metanalisi si prefiggeva di confrontare gli effetti del carvedilolo rispetto al placebo in una popolazione di emodializzati con cardiomiopatia dilatativa e ha dimostrato un migliore esito cardiovascolare nei pazienti che assumevano il farmaco (26). In questo lavoro venivano inclusi sia pazienti ipertesi che normotesi.

CONCLUSIONE

Diversi studi dimostrano che la riduzione dei valori pressori migliora la sopravvivenza e riduce gli eventi cardiovascolari nei pazienti emodializzati, esattamente come in quelli ipertesi senza insufficienza renale terminale.

Nonostante queste evidenze, poche sono le indicazioni provenienti dalla letteratura, in particolare per quanto riguarda la terapia farmacologica, su come raggiungere l'obiettivo di una riduzione dei livelli pressori in questa popolazione. I pochi studi esistenti suggeriscono

l'utilizzo di sartani e calcio-antagonisti, ma è necessario portare a termine altri *trials* randomizzati per capire quali siano le classi di antipertensivi che hanno le migliori caratteristiche in termini di sicurezza e di beneficio nei pazienti in terapia renale sostitutiva.

Resta da definire quali siano i *target* pressori da proporre in questa popolazione e rimane aperto il problema di come e quando misurare la pressione arteriosa. Le misurazioni effettuate nelle unità di dialisi (su cui si basano le raccomandazioni KDOQI) si sono dimostrate non affidabili, mentre il monitoraggio pressorio ambulatoriale (preferibilmente di 44 ore) e l'automisurazione a domicilio sono più strettamente correlati agli eventi cardiovascolari e alla mortalità. I *target* di pressione arteriosa sistolica proposti sono 120-130 mmHg per il monitoraggio ambulatoriale e 110-120 mmHg per l'automisurazione. Anche se sarebbe importante cercare di andare in questa direzione, entrambe queste metodiche non sono agevolmente utilizzabili in tutti i centri e non tutti i pazienti sanno eseguire un corretto automonitoraggio pressorio a domicilio. È, infine, probabile che non esista un *target* pressorio unico e ideale per tutti i pazienti in emodialisi. I soggetti gravati da un maggior numero di comorbidità, soprattutto quelli con un'importante disfunzione cardiaca, potrebbero non sopportare, in particolare durante l'esecuzione della seduta dialitica, livelli di pressione che si sono rivelati ottimali nei soggetti meno compromessi.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362 (9395): 1527-35.
2. Agarwal R, Nissenson AR, Battle D, Coyone DW, Trout JR, Warnock DG. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 2003; 115 (4): 291-7.
3. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (4 Suppl. 3): S1-153.
4. Charra B, Caemard E, Ruffet M, et al. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992; 41 (5): 1286-91.
5. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49 (5): 1379-85.
6. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. Kidney Int* 1998; 54 (2): 561-9.
7. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, et al. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (3): 507-17.
8. Stidley CA, Hunt WC, Tentori F, et al. Changing relationship of blood pressure with mortality over time among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (2): 513-20.
9. Myers OB, Adams C, Rohrscheib MR, et al. Age, race, diabetes, blood pressure, and mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (11): 1970-8.
10. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373 (9668): 1009-15.
11. Agarwal R. Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. *Hypertension* 2010; 55 (3): 762-8.
12. Agarwal R. Hypervolemia is associated with increased mortality among hemodialysis patients. *Hypertension* 2010; 56 (3): 512-7.
13. Inrig JK. Intradialytic hypertension: a less-recognized cardiovascular complication of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (3): 580-9.
14. Inrig JK, Oddone EZ, Hasselblad V, et al. Association of intradialytic blood pressure changes with hospitalization and mortality rates in prevalent ESRD patients. *Kidney Int* 2007; 71 (5): 454-61.
15. Inrig JK, Patel UD, Toto RD, Szczech LA. Association of blood pressure increases during hemodialysis with 2-year mortality in incident hemodialysis patients: a secondary analysis of the Dialysis Morbidity and Mortality Wave 2 Study. *Am J Kidney Dis* 2009; 54 (5): 881-90.
16. Inrig JK, Patel UD, Gillespie BS, et al. Relationship between interdialytic weight gain and blood pressure among prevalent hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2007; 50 (1): 108-18, 118.e1-4.
17. Chou KJ, Lee PT, Chen CL, et al. Physiological changes during hemodialysis in patients with intradialytic hypertension. *Kidney Int* 2006; 69 (10): 1833-8.
18. Raj DS, Vincent B, Simpson K, et al. Hemodynamic changes during hemodialysis: role of nitric oxide and endothelin. *Kidney Int* 2002; 61 (2): 697-704.
19. Song JH, Park GH, Lee SY, Lee SW, Kim MJ. Effect of sodium balance and the combination of ultrafiltration profile during sodium profiling hemodialysis on the maintenance of the quality of dialysis and sodium and fluid balances. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (1): 237-46.
20. Sherman RA, Bialy GB, Gazinski B, Bernholz AS, Esinger RP. The effect of dialysate calcium levels on blood pressure during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1986; 8 (4): 244-7.
21. Agarwal R, Sinha AD. Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2009; 53 (5): 860-6.
22. Takahashi A, Takase H, Toriyama T, et al. Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis--a randomised study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (9): 2507-12.
23. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, et al. Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis: an open-label randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52 (3): 501-6.
24. Tepel M, Hopfenmueller W, Scholze A, Maier A, Zidek W. Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (11): 3605-12.
25. Zannad F, Kessler M, Leheret P, et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of foscipril and implications for future studies. *Kidney Int* 2006; 70 (7): 1318-24.
26. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (9): 1438-44.