

## STORIA E PRINCIPI BIOFISICI GENERALI DELLE TECNICHE CONVETTIVE

Salvatore David

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma

**Evolution and physical principles of convection-based dialysis treatment**

*In the late 1960s, ultrafiltration was first used in clinical settings to increase, by convection, the clearance of toxic solutes in patients undergoing dialysis. Unfortunately, the efficiency of convection-based dialysis treatment, or hemofiltration (HF), was limited by the relatively low ultrafiltration coefficient of the dialyzers available at the time. Thus, the exchanged volume was low, and the corresponding clearance of low-molecular-weight solutes was insufficient with respect to the current target value of  $Kt/V$  urea. This was probably the cause of the failed improvement in the clinical and metabolic status of patients compared with standard dialysis treatment. In 1977, favorable results of the combination of diffusion and convection demonstrated the potential advantage of hemodiafiltration (HDF) over HF in terms of dialysis clearance. HDF was in fact the only means to obtain significant clearance of high-molecular-weight solutes while maintaining adequate urea clearance, whereas the increase in mean hematocrit in the erythropoietin era limited the exchanged volume in HF, in spite of the improved water permeability of the dialysis membranes. Mixed diffusive and convective clearance is less than the sum of the two parts because of reciprocal interference. Diffusive clearance mainly depends on the membrane permeability and the solute concentration gradient. New, highly permeable dialysis membranes can reach significant clearance of high-molecular-weight solutes such as Beta2 microglobulin (B2m) simply by diffusion, although in clinical settings there is also considerable "hidden" convection due to backfiltration. However, convection remains the best way to remove high-molecular-weight solutes, also for this kind of membrane. The ultrafiltration rate and the sieving coefficient account for the amount of convective clearance, as described in detail in the text. To define the treatment dose, the equation of Waniewsky allows the theoretical calculation of the urea clearance in HDF, both in postdilution and predilution mode. Unfortunately, no such equation is available for B2m. With a new mathematical model, well fitting with preliminary measured data although not fully validated, we calculated the relationship between urea and B2m clearance in predilution versus postdilution HDF, also considering the impact of variables such as blood and ultrafiltration flow. In particular, the predilution mode may decrease the urea clearance in comparison to hemodialysis with the same membrane and blood flow. This also applies to B2m clearance in predilution vs postdilution HDF, in spite of a marked increase in the ultrafiltration rate, at least in the more common clinical settings. In conclusion, good knowledge of the physics of solute transport is mandatory for appropriate prescription of HDF, in order to maximize both low- and high-molecular-weight solute clearance.*

Conflict of interest: None

Financial support: None.

**KEY WORDS:**Ultrafiltration,  
Hemodiafiltration,  
Sieving coefficient,  
Beta2 Microglobulin**PAROLE CHIAVE:**Ultrafiltrazione,  
Emodiafiltrazione,  
Coefficiente di  
setacciamento,  
Beta2 Microglobulina**Indirizzo degli Autori:**Prof. Salvatore David  
U.O. Nefrologia  
Azienda Ospedaliero-Universitaria  
Via Gramsci 14  
43100 Parma  
e-mail: salvatore.david@unipr.it

Alla fine degli anni '60 Henderson et al. (1) negli Stati Uniti e successivamente Quellhorst (2) in Germania, entrambi riconosciuti come i pionieri dell'emofiltrazione, dimostrarono che l'ultrafiltrazione, già applicata dagli anni '50 per rimuovere l'eccesso di fluidi durante la dialisi, poteva essere utilizzata anche per incrementare la *clearance* dialitica dei soluti. Curiosamente, il termine emodiafiltrazione o, semplicemente, diafiltrazione fu usato all'inizio per definire l'emofiltrazione. Come spesso è accaduto nel campo della dialisi, fu lo sviluppo della tecnologia a rendere clinicamente applicabile quanto già previsto con studi teorici e realizzato alcuni anni prima in applicazioni sperimentali. I tradizionali filtri in cuprophan avevano infatti una bassa permeabilità idraulica che non consentiva di ottenere alti flussi di ultrafiltrato. Con la realizzazione del dializzatore ad alta ultrafiltrazione RP-6 da parte della Rhone-Poulenc e di quello in polisulfone della Amicon (Diafilter), meno diffuso in Europa, fu possibile ottenere volumi di ultrafiltrato sufficientemente elevati per aggiungere una significativa quota convettiva alle *clearance* diffusive dialitiche. Nella seconda metà degli anni '70, i primi studi clinici sull'emofiltrazione, intrapresi per valutare i risultati dell'applicazione della convezione pura, ne evidenziarono i vantaggi rispetto all'emodialisi sulla stabilità emodinamica e sul controllo dell'ipertensione arteriosa, mentre non confermarono vantaggi clinico-metabolici, attesi in seguito al prevedibile aumento della *clearance* di medie molecole (3, 4). In realtà i volumi di scambio utilizzati nei trattamenti di emofiltrazione si limitavano a 18-20 litri per seduta, sia per problemi di limitata ultrafiltrazione degli emofiltri sia per problemi di gestione e costi delle soluzioni di reinfusione, disponibili solo in sacche. Questo aspetto penalizzava fortemente la *clearance* dell'urea e degli altri soluti di basso peso molecolare, facendo nascere il dubbio che la maggiore rimozione di medie molecole non fosse sufficiente a compensare la bassa efficienza di un trattamento peraltro costoso e complesso rispetto alla dialisi. La sua diffusione restò quindi limitata a pochissimi centri. Nel 1977 Leber (5), quasi contemporaneamente a Kunitomo (6), mise a punto un sistema di bilanciamento dei fluidi che rendeva praticamente applicabile il trattamento di emodiafiltrazione, come è oggi inteso, pubblicandone i primi risultati. Fu però l'emofiltrazione il trattamento che continuò ad attrarre l'attenzione dei più noti esperti di dialisi del tempo, soprattutto per l'interesse culturale suscitato dalla possibilità di rimuovere specifici soluti di elevato peso molecolare, di cui era dimostrabile la tossicità. Questo orientamento fu sostenuto soprattutto dall'identificazione negli anni '80 del ruolo della Beta 2 microglobulina nell'amiloidosi dialitica (7) e dalla possibilità di rimuovere più efficacemente la proteina con l'emofiltrazione anziché

con l'emodiafiltrazione (8). Negli stessi anni, la possibilità di preparare estemporaneamente con sufficiente sicurezza microbiologica le soluzioni di reinfusione (9-11), associata al miglioramento delle caratteristiche di ultrafiltrazione dei nuovi emofiltri, consentì di raggiungere *clearance* convettive nettamente maggiori, per la possibilità di scambiare volumi di UF pari a 35-40 litri in tempi accettabili (12) e con costi limitati. L'infusione delle soluzioni di sostituzione con la meto-dica della pre-post diluizione (13) offriva un'ulteriore alternativa per aumentare l'efficienza del trattamento con l'ottimale utilizzazione delle soluzioni stesse, sia pure con apparecchiature ancora artigianali. Alla fine degli anni '80, con la correzione dell'anemia nei pazienti in dialisi ottenuta grazie alla disponibilità dell'Eritropoietina ricombinante, l'aumento dell'emato-crito limitò decisamente la possibilità di raggiungere elevati flussi di ultrafiltrazione, se non con la modalità della pre-diluizione. Pur ricorrendo a questa modalità, la *clearance* dell'urea in emofiltrazione era sufficiente a raggiungere valori adeguati di  $Kt/V$  in tempi accettabili solo in pazienti di piccola taglia corporea. In realtà non è mai stato dimostrato che il  $Kt/V$  dell'urea sia l'indice di efficienza dialitica più adeguato per l'emofiltrazione (14), ma si è ritenuto corretto, in assenza di evidenze specifiche, applicare per prudenza ai trattamenti convettivi almeno gli stessi parametri di quantificazione di quelli diffusivi, basandone l'adeguatezza sulla *clearance* di soluti di basso peso molecolare. Le osservazioni più recenti sulle correlazioni tra la concentrazione predialitica della Beta 2 microglobulina e la sopravvivenza in dialisi (15) hanno aperto tuttavia nuove prospettive di valutazione dell'adeguatezza dialitica e sono stati elaborati sistemi di quantificazione dei trattamenti convettivi basati anche sulla *clearance* di questo soluto (16). Oggi l'emodiafiltrazione con elevati volumi di reinfusione ha soppiantato quasi completamente l'emofiltrazione, in quanto permette di raggiungere adeguati valori di  $Kt/V$  dell'urea, associati a un'elevata *clearance* di soluti di alto peso molecolare.

## TRASPORTO DIFFUSIVO E TRASPORTO CONVETTIVO

Il trasporto diffusivo di soluti attraverso la membrana dialitica dipende principalmente dal gradiente di concentrazione tra sangue e liquido di dialisi e dalla permeabilità della membrana al soluto in esame. Il trasporto convettivo dipende invece dal flusso di ultrafiltrato e dal *sieving coefficient* (SC) del soluto o, meglio, dal coefficiente di Stavermann, dal momento che SC non è un parametro fisso della membrana, ma varia a seconda delle modalità operative (vedi oltre).

## La clearance diffusiva

Nell'applicazione pratica, l'efficienza del dializzatore è determinata dai valori di *clearance* raggiunti nelle condizioni operative. La misurazione diretta delle *clearance* durante la dialisi, con le formule tradizionali basate sulle concentrazioni del soluto nel sangue e nel liquido di dialisi, non è di frequente applicazione nella pratica clinica; tuttavia è necessario conoscere le prestazioni del dializzatore per una corretta prescrizione della posologia dialitica. A tal fine è possibile stimare la *clearance* diffusiva con la formula generale della *dialysance*, che richiede come *input* i valori del flusso ematico, quelli del flusso del liquido di dialisi e della permeabilità ai soluti del filtro, il cosiddetto  $K_0A$ , parametro fornito dal produttore o calcolabile a partire dai valori della *clearance* misurata sperimentalmente. Con questa formula si possono calcolare i valori di *clearance* per tutti i valori possibili dei flussi, sia ematici ( $Q_b$ ) che del liquido di dialisi ( $Q_d$ ):

$$D = \frac{e^{\frac{K_0A(1-Q_b)}{Q_b}} - 1}{e^{\frac{K_0A(1-Q_b)}{Q_b}} - \frac{Q_b}{Q_d}} \quad [1]$$

Per i soluti a elevato peso molecolare, come la Beta 2 microglobulina, la permeabilità diffusiva della membrana è limitata, con valori di *clearance* nettamente inferiori a quelli dei flussi ematici abitualmente usati. Solo con superfici molto ampie si può ottenere un valore di  $K_0A$  che permetta di raggiungere *clearance* diffusive di qualche rilevanza. Per questa tipologia di soluti, l'aumento del flusso ematico sarà invece del tutto irrilevante ai fini puramente diffusivi. I valori relativamente elevati di *clearance* di Beta 2 microglobulina delle membrane *high-flux* sono in parte attribuibili alla convezione "nascosta", associata alla inevitabile *backfiltration* e all'eventuale assorbimento del soluto sulle membrane stesse.

## LA CLEARANCE CONVETTIVA IN POST-DILUIZIONE

Nei trattamenti esclusivamente convettivi come l'emo-filtrazione, la *clearance* è data dal prodotto del volume/minuto di ultrafiltrato (UF) per il *sieving coefficient* (SC) e corrisponde quindi al volume di ultrafiltrato per i soluti come l'urea, il cui SC è pari a 1. In tal modo è molto facile prescrivere la dose di dialisi necessaria a raggiungere il valore atteso di  $Kt/V$ , dal momento che  $Kt$  corrisponderà al volume totale di infusione. Questo aspetto peculiare dell'emo-filtrazione (HF) in post-diluzione garantisce la certezza della corrispondenza tra

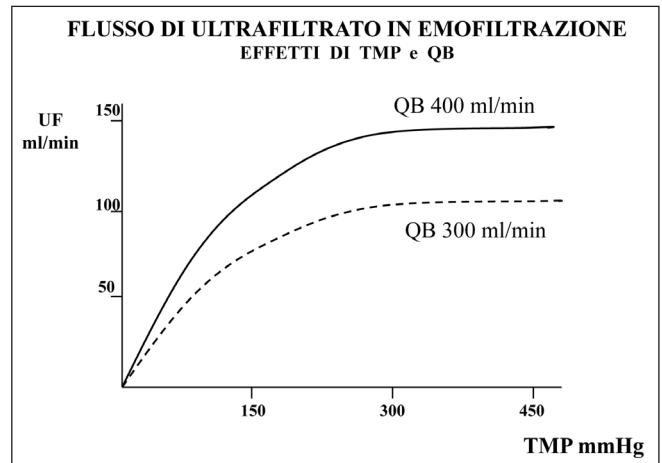


Fig. 1 - Effetti della pressione transmembrana (TMP) e del flusso ematico ( $Q_b$ ) sul volume dell'ultrafiltrato (UF) in emofiltrazione.

dose dialitica prescritta e dose effettivamente somministrata, dal momento che il trattamento è legato a un volume di scambio e non a una durata prefissata. Il volume massimo di UF/minuto è però limitato al 25-35% del flusso ematico e quindi la *clearance* dell'urea in HF in post-diluzione difficilmente supera i 100-130 mL/minuto, mentre con la diffusione ai flussi ematici abituali (300-350 mL/min) è facile ottenere *clearance* di urea superiori ai 200 mL/min. Questo spiega perché l'HF in post-diluzione è stata abbandonata per l'HF in pre-diluzione e poi per l'emodiafiltrazione. Il fattore limitante la formazione di ultrafiltrato è rappresentato dal fenomeno della "protein polarization": le proteine plasmatiche di dimensioni maggiori dei pori della membrana sono spinte dal flusso di acqua plasmatica contro il versante ematico della membrana dove formano uno strato ad alta densità simil-gel. Questo strato interferisce fisicamente con la permeabilità della membrana formando una "seconda membrana" e crea soprattutto un'elevata pressione oncologica che antagonizza la pressione di filtrazione e che limita gli effetti dell'aumento eventuale della pressione transmembrana (TMP) sulla formazione di ultrafiltrato. Come evidenziato nella Figura 1, il flusso di ultrafiltrato per un (emo)filtro di superficie data aumenta proporzionalmente alla pressione transmembrana, ma non in modo lineare, in quanto a un certo valore di TMP si raggiunge un *plateau*. Il valore massimo di ultrafiltrato raggiungibile è ben inferiore al flusso di acqua plasmatica, per il fenomeno della *protein polarization*. Solo un aumento del flusso ematico può determinare in queste condizioni un incremento del volume di UF/min. Queste considerazioni valgono anche nel caso dell'emodiafiltrazione. Nella pratica clinica si consiglia di limitare l'UF a valori inferiori a quelli massimali rag-

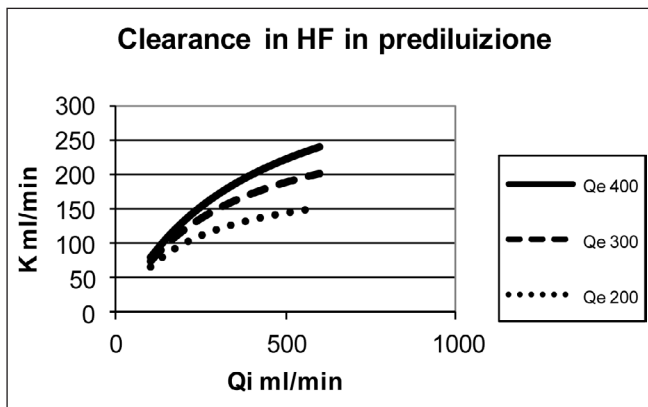


Fig. 2 - Effetti dell'aumento del volume di infusione ( $Q_i$ ) sulla clearance dell'urea in HF in pre-diluizione, a vari valori di flusso ematico effettivo ( $Q_e$ ).

giungibili per evitare un'eccessiva emoconcentrazione all'interno del filtro con conseguente danno delle cellule ematiche, alterazione delle proteine e innesco di fenomeni anomali di coagulazione. Il limite di ultrafiltrato è definito da varie regole empiriche basate sulla frazione di filtrazione, che corrisponde al rapporto tra flusso di ultrafiltrato e flusso ematico. Si suggerisce che l'UF/min non superi  $1/3$  del flusso ematico o, in modo meno approssimativo, che non superi il 50% del flusso dell'acqua plasmatica  $Q_e$ , calcolabile con la seguente formula:  $Q_e = Q_b(1-Hct_{in} \times 0.01) \times (1-0.00107 \times PT)$ , dove PT è la protidemia in g/L. Come alternativa, si raccomanda che la frazione di filtrazione non determini un valore di Hct all'uscita del filtro superiore al 50%. Quest'ultima indicazione è probabilmente la più corretta perché tiene conto della variabilità individuale di Hct e PT. Considerando che il volume di sangue occupato da GR e proteine per valori di Hct 33% è del 40%, si può facilmente calcolare che con un  $Q_b$  di 350 mL/min l'UF non dovrebbe superare 105 mL/min.

## LA CLEARANCE CONVETTIVA IN PRE-DILUIZIONE

In pre-diluizione il sangue, diluito prima dell'ingresso del filtro, è riportato in seguito all'ultrafiltrazione alla sua concentrazione iniziale e non subisce quindi concentrazioni anomale. Il flusso di UF non è significativamente influenzato da parametri plasmatici quali ematocrito e protidemia e, in teoria, quanto maggiore è il flusso di infusione, tanto maggiore sarà il flusso di UF.

In pratica, il flusso di UF è limitato dal volume del compartimento ematico del filtro, a causa del raggiungimento di eccessivi valori di pressione pre-filtro, e dall'emoconcentrazione data dall'ultrafiltrazione in post-diluizione necessaria per ottenere il calo di peso, che, seppur di modesta entità, ha un ruolo non trascurabile, come

osservato dal frequente decadimento delle prestazioni dei filtri nelle ultime fasi del trattamento, reversibile con l'infusione salina. Purtroppo in questa modalità la clearance non corrisponde più al volume dell'ultrafiltrato e non è più valido il concetto "più ultrafiltrazione = più clearance". La clearance si può calcolare infatti come segue:  $K = (QUF \times Q_e)/(Q_e + Q_i)$ , dove  $Q_i$  = flusso di infusione, in mL/min (17). È utile per la pratica osservare che quando  $Q_i$  è uguale al flusso ematico equivalente  $Q_e$ , la clearance è la metà di esso (p. es.,  $Q_i$  400 mL/min;  $Q_e$  400 mL/min;  $K = 200$  mL/min).

Il flusso ematico, come in tutti i trattamenti, è il parametro chiave dell'efficienza dialitica anche in pre-diluizione. Infatti, a valori fissi di flusso ematico, l'aumento del flusso di infusione comporta un aumento della clearance dell'urea fino a un certo limite, oltre il quale si tende al raggiungimento di un plateau. Con bassi flussi ematici tale limite si raggiunge rapidamente, ed è quindi inutile impostare elevati volumi di scambio (Fig. 2). Nella pratica, pur con i valori medi attuali di ematocrito, non è difficile raggiungere in HF in pre-diluizione una clearance dell'urea maggiore di 150 mL/min ed è teoricamente possibile ottenere valori adeguati di  $Kt/V$  dell'urea in tempi accettabili, ma solo in pazienti di piccola taglia corporea.

L'obiettivo principale dei trattamenti convettivi resta comunque la rimozione dei soluti di elevato peso molecolare. Nell'emofiltrazione in post-diluizione la clearance dell'urea e quella della Beta 2 microglobulina aumentano linearmente con l'aumento dell'UF/minuto e la differente pendenza delle linee è data dal valore diverso del sieving coefficient (Fig. 3). Invece, con la modalità della pre-diluizione l'aumento non è lineare e tende ancora una volta al plateau quando si raggiungono elevati flussi di infusione (Fig. 4). Questa limitazione è ancora più penalizzante per la Beta 2 microglobulina di quanto non lo sia per l'urea, perché nel primo caso il soluto è contenuto solo nel plasma. Nel caso dell'urea invece anche la quota di soluto contenuta all'interno dei globuli rossi partecipa alla rimozione per ultrafiltrazione, dal momento che viene "mobilizzata" per diffusione nel plasma a causa del gradiente di concentrazione che si crea tra globuli e plasma in seguito alla pre-diluizione. Quindi, la pre-diluizione ha effetti vantaggiosi soprattutto nei confronti dei soluti di piccolo peso molecolare, anche se l'apparente aumento dell'ultrafiltrato farebbe pensare, al contrario, a un vantaggio prevalente su quelli di alto peso molecolare. La clearance della Beta 2 microglobulina è penalizzata relativamente a quella dell'urea perché il soluto è contenuto solo nel plasma e il flusso ematico equivalente risulta più basso di quello dell'urea. In post-diluizione viene invece ultrafiltrata solo l'acqua plasmatica, mentre quella contenuta nei GR non partecipa agli scambi nel filtro.

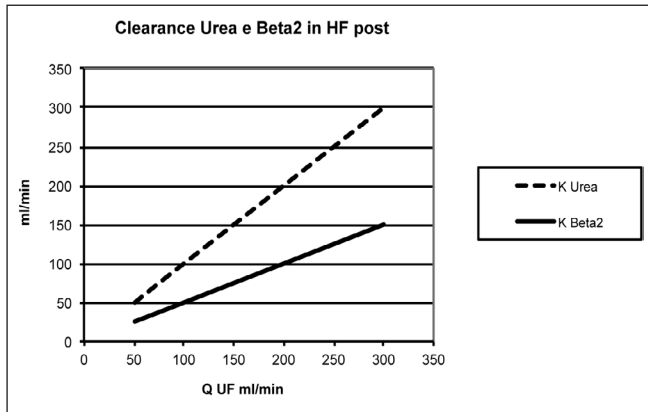


Fig. 3 - Variazioni della clearance dell'urea e della Beta 2 microglobulina all'aumentare del volume di ultrafiltrazione (QUF) in emofiltrazione in post-diluzione.

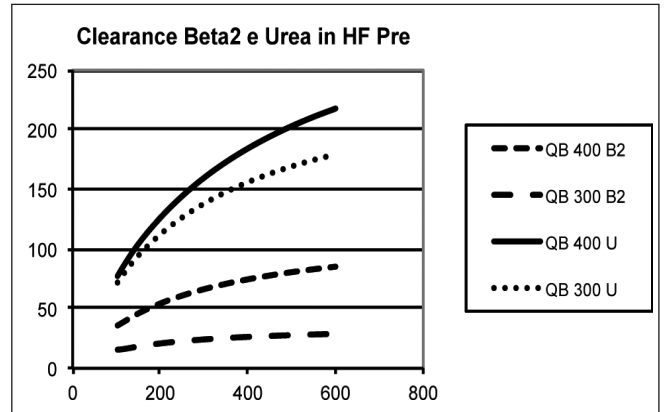


Fig. 4 - Variazioni della clearance dell'urea (U) e della Beta 2 microglobulina (B2) (ordinate) all'aumentare del volume di ultrafiltrazione (ascisse) in emofiltrazione in pre-diluzione, con vari flussi ematici (QB).

### Il sieving coefficient

Il *sieving coefficient* è definito dal rapporto della concentrazione del soluto nell'ultrafiltrato e nel plasma o, meglio, nell'acqua plasmatica e corrisponde concettualmente alla permeabilità "convettiva" della membrana al soluto (17). È definito dalla formula  $SC = C_{uf} / ((C_i + C_o) / 2)$ , dove  $C_{uf}$  è la concentrazione del soluto nell'ultrafiltrato e  $C_i$  e  $C_o$  sono le concentrazioni del soluto nell'acqua plasmatica all'ingresso e all'uscita del filtro. È un parametro fondamentale della *clearance* convettiva, in quanto esprime la differenza tra valori di UF ottenuti e *clearance* effettiva, che può essere notevole per i soluti respinti in alta percentuale dalla membrana, come nel caso di quelli di elevato peso molecolare. Con le attuali membrane altamente permeabili ai soluti, valori relativamente moderati di UF corrispondono a *clearance* più elevate di quanto era possibile ottenere con i primi emofiltro, pur con ultrafiltrazioni spinte. Nel caso della Beta 2 microglobulina si è passati infatti dai valori di *sieving* di 0.2-0.4 degli anni '80 agli attuali di 0.6-0.7. A titolo esemplificativo si ricorda che un *sieving* di 0.5 significa che la *clearance*, in post-diluzione, corrisponde al 50% del volume dell'ultrafiltrato. In realtà il *sieving coefficient* non esprime con precisione le caratteristiche della membrana, dal momento che non è un parametro fisso, ma può variare in base alle condizioni operative. Il vero coefficiente che esprime la riflessione dei soluti da parte della membrana è quello di Stavermann, coefficiente di riflessione del soluto in condizioni teoriche di esclusivo trasporto convettivo, che però non è mai riportato nella pratica clinica. I limiti del significato del *sieving coefficient* derivano dall'osservazione che anche in corso di pura ultrafiltrazione il soluto attraversa la

membrana per diffusione oltre che per convezione. L'ultrafiltrato che riempie il comparto del liquido di dialisi del filtro si comporta infatti come una vera e propria soluzione dialitica nella quale la concentrazione del soluto più bassa di quella del sangue (a causa della riflessione del soluto) crea un gradiente diffusivo. A elevati flussi di ultrafiltrazione questa componente diffusiva si riduce a valori trascurabili e, quindi, anche il *sieving* si riduce. Come esempio, la stessa membrana che presenti valori di SC per la Beta 2 microglobulina di 0.6-0.7 quando è utilizzata in trattamenti a bassa UF, come la CVVHF, può vedere ridotto il SC a 0.4-0.3 quando è usata in emofiltrazione (19). Per valori ancora più elevati di UF diventa rilevante il fenomeno della "solute polarization" che comporta invece un aumento del *sieving coefficient*. Infatti l'elevato flusso convettivo spinge il soluto contro la membrana, creando uno strato a concentrazione maggiore di quella misurata nel sangue che entra nel filtro, come già descritto per le proteine plasmatiche. A differenza delle proteine, questo strato attraverserà in parte la membrana in quanto trascinato dal flusso di solvente, aumentando la concentrazione del soluto nell'ultrafiltrato (17). Pertanto, se le ditte produttrici non specificano le condizioni operative alle quali sono stati misurati i valori di *sieving*, non è possibile il confronto tra membrane diverse. In taluni casi il *sieving* è misurato con la formula semplificata  $SC = C_{uf} / C_i$ , che fornisce valori più elevati, specie se il soluto è in parte adsorbito dalla membrana.

### TRASPORTO MISTO DIFFUSIVO-CONVETTIVO

Il trasporto combinato diffusivo-convettivo comporta



un'interferenza reciproca in base alla quale la *clearance* effettiva totale è decisamente inferiore alla somma della *clearance* diffusiva e di quella convettiva. Infatti il trasporto diffusivo fa sì che l'ultrafiltrato che si forma lungo il dializzatore contenga sempre meno soluto e, a sua volta, l'ultrafiltrazione che si produce lungo il filtro riduce il flusso plasmatico del soluto, parametro da cui dipende la *clearance* diffusiva, penalizzandola.

Il flusso totale di soluto  $J$  sarà quindi dato dalla somma di due componenti come indicato di seguito:

$$J = c_m (1 - \sigma) J_v + P_m (c_1 - c_2)$$

dove  $c_m$  ha il significato di una concentrazione media del soluto lungo il poro della membrana,  $\sigma$  è il coefficiente di Stavermann,  $J_v$  è il flusso di solvente,  $P_m$  è la permeabilità al soluto della membrana e  $c_1$  e  $c_2$  sono le concentrazioni del soluto ai due lati della membrana. La prima componente dell'equazione corrisponde al flusso convettivo di soluto e la seconda a quello diffusivo. L'equazione non ha però utilità pratica perché è impossibile calcolare separatamente le due componenti per l'interferenza reciproca del trasporto (17, 18). Nella pratica, nel caso di HDF in post-diluizione con moderata componente convettiva  $c_m$  ha un valore vicino alla media tra  $c_1$  e  $c_2$  e la *clearance* totale corrisponde approssimativamente a quella diffusiva più quasi la metà del volume di UF/minuto (18). Il calcolo della *clearance* teorica dei soluti in emodiafiltrazione è in realtà molto complesso ed è difficile arrivare a una precisa prescrizione della dialisi sulla base delle caratteristiche del filtro fornite dal produttore, se non riproducendo flussi ematici e di infusione standardizzati, per i quali sono già riportate le *clearance* di urea corrispondenti. Il calcolo teorico della *clearance* mista diffusivo-convettiva è stato affrontato da Waniewsky (20) che ha elaborato una complessa equazione che permette la valutazione teorica della *clearance*  $K$ , per la prescrizione della terapia dialitica, adeguata a raggiungere un valore prestabilito di  $Kt/V$ .

$$K = \frac{Q_b Q_d - f(Q_b - UF)(Q_d + UF)}{Q_d - f(Q_b - UF)} \quad [2]$$

dove:  $f = \left[ \frac{Q_b - UF}{Q_b} \frac{Q_d + UF}{Q_d} \right]^{\frac{1}{\gamma}}$  ;  $\gamma = e^{UF/K_0A} - 1$

Al posto di  $Q_b$  è più corretto inserire il flusso ematico "equivalente" ( $Q_e$ ), cioè al netto di componenti cellulari e proteiche ma includente anche l'acqua intracitocitaria ( $Q_e = Q_b \times 0.87$  per valori medi di ematocrito e protidemia). I limiti di questa equazione, non del tutto trascurabili, sono dati dal fatto che essa è applicabile a dializzatori con caratteristiche omogenee di ultrafiltrazione in tutti i punti, aspetto lontano dalla

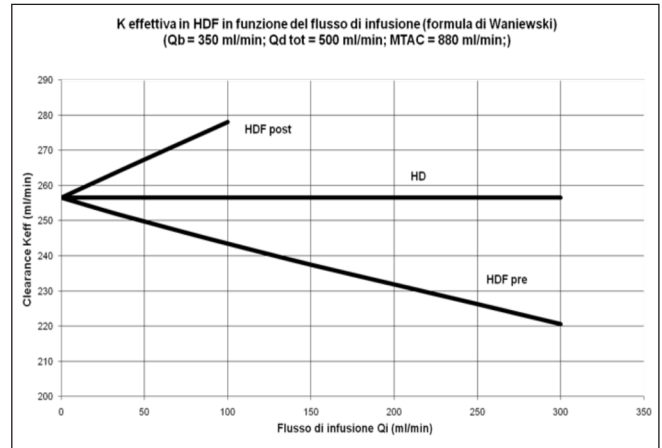


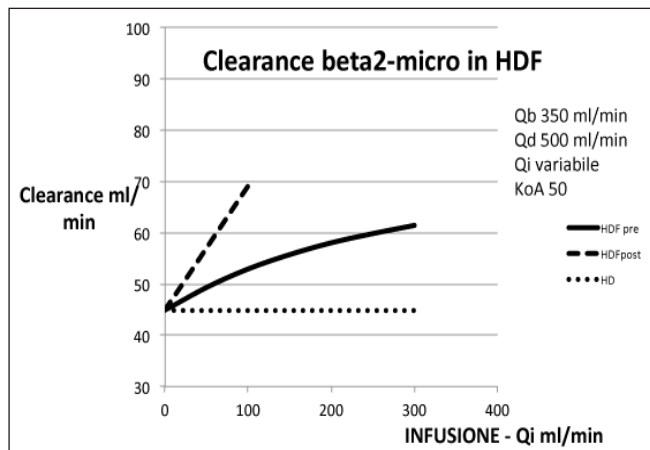
Fig. 5 - Clearance dell'urea a vari livelli di flusso di infusione (e di UF corrispondente) in emodiafiltrazione in pre- e post-diluizione. La linea centrale rappresenta la clearance dell'urea con lo stesso filtro, usato in sola diffusione (HD) a pari flusso di liquido di dialisi ( $Q_d$ ).

realtà, dal momento che l'emoconcentrazione riduce progressivamente la formazione di UF lungo il filtro e che è valida solo per soluti con un *sieving coefficient* pari a uno come l'urea. La formula [2] si può applicare anche nel caso di HDF in pre-diluizione, sostituendo al flusso ematico la somma di  $Q_e$  e del volume di infusione della soluzione di sostituzione:

$$Q_b = Q_e + Q_i \quad (Q_i = \text{flusso di infusione, in mL/min})$$

### EMODIAFILTRAZIONE IN PRE- E IN POST-DILUIZIONE

Il trasporto convettivo in emodiafiltrazione è soggetto agli stessi limiti indicati in precedenza per l'emofiltrazione. Allo scopo di aumentare la componente convettiva dei trattamenti misti è stata anche qui proposta la modalità della pre-diluizione. La pre-diluizione può aumentare il volume di ultrafiltrato raggiungibile a un determinato valore di flusso ematico, limitando il problema dell'emoconcentrazione, ma riduce purtroppo il gradiente di concentrazione sangue-liquido di dialisi, penalizzando la diffusione. È intuibile che non è facile prevedere l'effetto finale, se non con un'analisi accurata. Nella Figura 5 è esemplificato il risultato della pre- e della post-diluizione nel caso di una stessa membrana dialitica utilizzata a valori fissi di  $Q_b$ . La simulazione è stata eseguita con l'equazione [2]. Si può notare come l'aggiunta di una componente convettiva associata alla pre-diluizione paradossalmente penalizzi la *clearance* dell'urea rispetto alla semplice diffusione. La riduzione della *clearance* totale



**Fig. 6** - Variazioni della clearance della Beta 2 microglobulina in emodiafiltrazione in pre e in post diluizione, in funzione del flusso di reinfusione  $Q_i$ . La linea orizzontale rappresenta la clearance del soluto con lo stesso filtro, usato in sola diffusione, a pari flusso del liquido di dialisi ( $Q_d$ ). È considerato un filtro con coefficiente di permeabilità diffusiva (KOA) della Beta2 pari a 50.

è inversamente proporzionale al flusso di infusione, mentre nel caso della post-diluizione la *clearance* dell'urea aumenta con l'aumentare dell'ultrafiltrazione. Relativamente alla Beta 2 microglobulina, l'aggiunta di una componente convettiva in pre-diluizione aumenta in modo direttamente proporzionale la *clearance* del soluto (Fig. 6), anche se la modalità della post-diluizione è decisamente più efficiente, a parità di ultrafiltrato. Ne consegue che la pre-diluizione è più vantaggiosa della post-diluizione per i soluti ad alto peso molecolare solo se si raggiungono valori di UF molto superiori a quelli ottenuti in post-diluizione. In conclusione, nell'emodiafiltrazione in pre-diluizione la *clearance* dei piccoli soluti come l'urea è minore addirittura di quella diffusiva, mentre la *clearance* dei soluti più grandi può aumentare se in post-diluizione si ottenevano valori molto limitati di UF e corrispondenti piccoli volumi di reinfusione. Queste osservazioni hanno condotto allo sviluppo di tecniche miste come la pre-post diluizione, allo scopo di utilizzare il più possibile per la componente convettiva la modalità della post-diluizione e di passare progressivamente alla pre-diluizione quando la TMP raggiunge durante il trattamento valori eccessivi, a causa dell'emoconcentrazione. È intuitivo che la quantificazione del trasporto di soluto è in questi casi molto complessa e può essere difficile somministrare con precisione la dose dialitica prescritta. Un altro possibile intervento consiste nell'aumentare il flusso del liquido di dialisi (p. es., da 500 a 700 mL/min), in modo da compensare la componente diffusiva penalizzata dalla pre-diluizione. Recentemente è stata proposta

una modalità di quantificazione della componente convettiva dei trattamenti basata sul concetto di ultrafiltrazione endogena (21). Nel caso delle metodiche convettive basate sulla pre-diluizione, il flusso di ultrafiltrato sarà costituito da una componente "endogena", derivata dall'acqua plasmatica e da una "esogena", derivante dalla soluzione di reinfusione che si mescola alla precedente prima del filtro. È possibile calcolare con opportune formule il flusso di ultrafiltrato "endogeno" e valutare quindi l'opzione più efficace al fine di ottenere un volume di ultrafiltrato endogeno più elevato possibile, personalizzando così il trattamento in base alle variabili paziente-dipendenti e a quelle dipendenti dalle tecnologie disponibili. Il confronto tra pre- e post-diluizione basato su questi calcoli sarà valido in termini di volume di ultrafiltrato netto, ma non in termini di rimozione di soluti, dal momento che la metodica scelta comporta una variabile interferenza tra flussi diffusivi e convettivi e una variazione del *sieving coefficient* che condiziona soprattutto la rimozione di soluti di elevato peso molecolare.

## CONCLUSIONI

È prevedibile che le tecniche convettive trovino sempre maggiore applicazione, dal momento che sono oggi disponibili evidenze di migliore sopravvivenza e minore sintomaticità nei trattamenti su di esse basati (22, 23). I costi del trattamento e la quantità di soluzione da reinfondere non sono più un problema dopo lo sviluppo delle metodiche *on-line*, che hanno raggiunto oggi un'elevata affidabilità microbiologica. È evidente che la convezione comporti più elevati rischi di danneggiamento delle componenti ematiche e obblighi a una sorveglianza più accurata del trattamento e a una prescrizione dialitica più complessa di quanto non avvenga per l'emodialisi tradizionale. L'emodiafiltrazione è oggi il trattamento di scelta, per superare i rischi di un'insufficiente dose dialitica in termini di  $Kt/V$  di urea, derivante dai limitati volumi di UF raggiungibili nei pazienti con elevati valori di HcT. La conoscenza dei principi fisico-chimici del trasporto misto diffusivo-convettivo è fondamentale per non incorrere in errori di valutazione della quantificazione del trattamento, con il rischio di una prescrizione dialitica scarsamente adeguata. In particolare, nella modalità della pre-diluizione, non è difficile mancare il bersaglio dell'aumento della *clearance* dei soluti ad alto peso molecolare, specialmente quando se ne considerino le rilevanti quantità suggerite dagli studi clinici più recenti.

## RIASSUNTO

Negli anni Sessanta, l'efficienza dei trattamenti di dialisi basati sulla convezione, in particolare l'emofiltrazione (HF), è stata limitata dal coefficiente UF relativamente basso dei dializzatori allora disponibili. I volumi di scambio erano ridotti, e la clearance corrispondente di soluti a basso P.M. era insufficiente, alla luce del valore di  $Kt / V$  urea considerato oggi adeguato. Questa è probabilmente la causa del mancato miglioramento dello stato clinico e metabolico dei pazienti dializzati, in confronto al trattamento di dialisi standard. Nel 1977, i risultati favorevoli della combinazione di diffusione e convezione hanno dimostrato il potenziale vantaggio dell'emodiafiltrazione (HDF) rispetto a HF in termini di clearance dialitiche. L'HDF costituisce attualmente l'unica possibilità di raggiungere elevate clearance convettive di soluti di alto P.M., mantenendo nel contempo una clearance adeguata di urea, dal momento che i valori elevati di ematocrito medio dovuti all'uso di eritropoietina, limitano il volume scambiabile in convezione, nonostante il miglioramento della permeabilità idraulica del dializzatore. Il trasporto misto diffusivo e convettivo è inferiore alla somma dei due componenti, a causa di interferenze reciproche. Nuove membrane di dialisi altamente permeabili possono raggiungere clearance significative di soluti di alto P.M., come la Beta2 microglobulina (B2M), semplicemente per diffusione, anche se in ambito clinico si verifica una rilevante componente di convezione "nascosta" a causa della backfiltration. Tuttavia, la convezione rimane sempre il miglior modo per rimuovere i soluti di alto P.M., anche per questo tipo di membrana. Al fine di prescrivere la dose di trattamento, l'equa-

zione della Waniewsky permette il calcolo teorico della clearance dell'urea in HDF, sia in modalità di post-diluizione che di pre-diluizione. Sfortunatamente, una simile equazione per la B2M non è disponibile. Con un nuovo modello matematico, congruente con i dati preliminari misurati, anche se ancora in fase di validazione, abbiamo calcolato il rapporto tra clearance dell'urea e della B2M in HDF in pre e in post-diluizione, anche in considerazione dell'interferenza di variabili quali il flusso ematico e quello dell'UF. Alcune esemplificazioni sono descritte nel testo. In particolare, la modalità della prediluizione può ridurre la clearance dell'urea rispetto alla emodialisi eseguita con la stessa membrana. Lo stesso può verificarsi per la clearance della B2M in HDF in pre-diluizione, in confronto alla post-diluizione, nonostante un aumento rilevante del tasso UF. In conclusione, la conoscenza dei principi fisici del trasporto dei soluti è utile per la prescrizione appropriata dell'HDF, al fine di personalizzare il trattamento in modo da ottenere le più elevate clearance possibili di soluti di alto e basso P.M.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

## CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

L'Autore non ha ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

## BIBLIOGRAFIA

- Henderson L, Besarab A, Michaels A, Bluemle LW. Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement. *Trans Am Soc Artif Int Organs* 1967; 13: 216.
- Quellhorst E, Fernandez E, Scheler F. Treatment of uremia using an ultrafiltration system. *Proc Eur Dial Transplant Ass* 1972; 9: 584.
- Quellhorst E, Rieger J, Dohr B, et al. Treatment of chronic uremia by an ultrafiltration kidney: first clinical experience. *Proc EDTA* 1976; 13: 314-21.
- Henderson LW. Hemofiltration. *Kidney Int Suppl* 1978; (8): S145-9.
- Leber HW, Wizemann V, Goubeaud G, Rawer P. Hemodiafiltration, an effective alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis in the treatment of uremic patients. *Opuscula Technica Lundensia* 1977; 18: 107-118.
- Kunitomo T, Lowrie EG, O'Brien M, et al. Performance and clinical use of a convertible hemodialysis-ultrafiltration system. *Proc Dial Transplant Forum* 1976; 6: 120.
- Assenat H, Calemar E, Charra B, Laurent G, Terret JC, Vanel T. Hemodialyse, syndrome du canal carpien et substance amyloïde. [Hemodialysis: carpal tunnel syndrome and amyloid substance]. *Nouv Presse Med* 1980; 9: 1715.
- David S, Ferrari ME, Cambi V. Rimozione di Beta 2 microglobulina in emodiafiltrazione ed emofiltrazione. In: *Emofiltrazione e trattamenti ad alti flussi*. Wichtig ed. Milano 1989; 95-100.
- Ramperez P, Beau MC, Deschodt G, et al. Economic preparation of sterile pyrogen free infusate for haemofiltration. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1981; 18: 293-6.
- David S, Caserta C, Cambi V. Preparazione estemporanea di soluzioni sterili e apirogene di sostituzione. In: *Pecchini F*,



- Bufano G, Copercini B eds. *Liquido di dialisi liquidi di sostituzione*. Wichtig, Milano, 1989; 59-64.
11. Canaud B, Imbert E, Kaaki M, et al. Clinical and microbiological evaluation of a postdilutional hemofiltration system with in-line production of substitution fluid. *Blood Purif* 1990; 8: 160-70.
  12. Minetti L, Civati G, Guastoni C, Perego A, Teatini U. Minimal standards for hemofiltration. *Kidney Int Suppl* 1985; 17: S116-9.
  13. David S, Tagliavini D, Cambi V. Pre-post dilution hemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 37-40.
  14. De Fremont JF, Coevoet B, Dkhissi H, et al. Is blood urea nitrogen as good a guide for hemofiltration as for hemodialysis? *N Engl J Med* 1982; 307 (16): 1025-6.
  15. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, et al. Serum  $\beta$ -2 Microglobulin Levels Predict Mortality in Dialysis Patients: Results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 546-55.
  16. Casino FG, Pedrini LA, Santoro A, et al. A simple approach for assessing equilibrated Kt/V beta 2-M on a routine basis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (9): 3038-44.
  17. David S, Ferrari ME, Cambi V. Emofiltrazione. In *Trattato Italiano di Dialisi*, V.Cambi ed. Wichtig Milano 1999; 254-67.
  18. David S, Tagliavini D. Aspetti fisico-chimici della dialisi. In *Trattato Italiano di Dialisi*, V.Cambi ed. Wichtig Milano 1999; 1-27.
  19. David S, Cambi V. Hemofiltration: Predilution versus Postdilution. *Contr Nephrol* 1992; 96: 77-85.
  20. Waniewsky J, Waniewsky A, Ahrenholz P, Lucjanek P, Judycki W, Esther G. Theoretical basis and experimental verification of the impact of ultrafiltration on dialyzer clearance. *Artif Organs* 1991; 15: 70-7.
  21. Colussi G, Frattini G. Quantitative analysis of convective dose in hemofiltration and hemodiafiltration: "predilution" vs. "postdilution" reinfusion. *Hemodial Int* 2007; 11 (1): 76-85.
  22. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006; 69: 2087-93.
  23. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (3): 645-54.