

# I SISTEMI DI BIO-FEEDBACK PER IL CONTROLLO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA NEI PAZIENTI IN DIALISI

**Ezio Movilli**

U.O. di Nefrologia Spedali Civili e Sezione di Nefrologia Università di Brescia, Brescia

## Biofeedback systems to monitor blood pressure in patients on dialysis

*Advances in dialysis technology allow to continuously monitor and modify many clinical variables and treatment parameters while the patient is undergoing dialysis treatment. These biofeedback systems, which include blood volume monitoring, ultrafiltration control, dialysate Na modeling, and cool dialysis, are effective in improving dialysis tolerability by reducing intradialytic hypotension episodes, muscle cramps, and postdialysis hypertension. More recent data seem to indicate that biofeedback systems could be effective also in finding the best euolemic state, thereby permitting better interdialytic blood pressure control, without increasing intradialytic morbidity.*

Conflict of interest: None

Financial support: None

## KEY WORDS:

Biofeedback,  
Hemodialysis,  
Hypertension,  
Hypotension

## PAROLE CHIAVE:

Biofeedback,  
Emodialisi,  
Ipertensione,  
Ipotensione

## Indirizzo degli Autori:

Dr. Ezio Movilli  
U.O. di Nefrologia Spedali Civili e  
Sezione di Nefrologia Università di  
Brescia  
Piazzale Spedali Civili 1  
25123 Brescia  
e-mail: ezioinov@libero.it

## INTRODUZIONE

L'ipertensione arteriosa è un'evenienza molto frequente nei pazienti emodializzati, con una prevalenza compresa tra il 60 e l'80%. Inoltre, nonostante vi siano molte differenze interpretative e un dibattito tuttora aperto, è chiaro che elevati valori di pressione arteriosa si associano a un aumento della morbilità e della mortalità soprattutto cardiovascolari nei pazienti dializzati. Nonostante ciò, una chiara definizione dei *target* di pressione arteriosa che è meglio raggiungere e mantenere nei pazienti in dialisi non è ancora stata inequivocabilmente stabilita (1) e ancora minore attenzione è stata rivolta all'ipertensione intradialitica, la cui frequenza, basata su stime epidemiologiche effettuate su poche e sporadiche osservazioni, è stimabile intorno al 10-15% dei pazienti in dialisi ed è definita dalla presenza di valori di pressione arteriosa nel corso e alla fine della dialisi più elevati dei valori pre-dialitici (2). Recenti osservazioni sembrano indicare come il comportamento intradialitico della pressione arteriosa possa svolgere un importante ruolo sulla morbilità e sulla mortalità dei pazienti. Inrig et al. (3) hanno evidenziato, dopo aggiustamento per numerose variabili

e comorbilità, che i pazienti che presentavano un aumento della PAS di 10 mmHg o più durante la dialisi avevano un rischio maggiore di mortalità e di ospedalizzazione a 6 mesi e a 2 anni rispetto ai pazienti la cui PAS calava durante la dialisi di 10 mmHg o più. I fattori che concorrono allo sviluppo dell'ipertensione arteriosa intradialitica nei pazienti uremici sono molteplici (4), ma l'espansione del *pool* dell'acqua totale (volume intra ed extracellulare e volume plasmatico), determinando un aumento della gittata cardiaca, è una delle cause più importanti di elevata pressione arteriosa anche durante la dialisi (5). Il compito della dialisi dovrebbe essere quello, oltre che di depurare efficacemente dalle tossine uremiche, di ristabilire un nuovo equilibrio tra il volume extracellulare e il volume ematico. Ciò deve avvenire in tempi rapidi e in maniera efficace senza tuttavia aumentare il già elevato carico di morbilità intradialitica. Da qui la necessità di sistemi che ci permettano di controllare automaticamente il profilo dell'ultrafiltrazione e altri parametri essenziali del trattamento quali le concentrazioni dialitiche di sodio, potassio e bicarbonato e il bilancio termico, in altre parole di sistemi di *biofeedback*.

## SENSORI PER LA RILEVAZIONE DELLA VARIAZIONE DEL VOLUME EMATICO E MODELLI CINETICI DEL SODIO

Attualmente sono disponibili svariati dispositivi in grado di rilevare in continuo e non invasivamente le variazioni relative del volume ematico durante la seduta dialitica. Qualunque sia la modalità di rilevamento del segnale, tutti questi sistemi si basano sul principio di conservazione di massa, secondo il quale la concentrazione di sostanze confinate nel compartimento vascolare (p. es., l'emoglobina) varia in maniera inversamente proporzionale al variare del volume ematico (Fig. 1). L'utilizzo di questi dispositivi rende possibile valutare *on-line* l'andamento del volume ematico del singolo paziente in ogni singola seduta, consentendo quindi di verificare il comportamento di questo parametro in risposta alle variazioni di diverse altre condizioni dialitiche come le variazioni della velocità di ultrafiltrazione o la risposta del volume ematico alle variazioni della concentrazione del sodio nel liquido di dialisi.

L'aumento della concentrazione del Na nel dialisato è riconosciuto come metodo efficace per ridurre l'incidenza di ipotensioni intradialitiche. Tuttavia, un aumento del sodio nel dialisato comporta il rischio di avere un bilancio del sodio maggiormente positivo, maggiori incrementi di peso inter-dialitici e quindi comparsa di ipertensione arteriosa anche intradialitica. Come Lambie et al. (6) hanno evidenziato in un *trial* randomizzato e controllato, la riduzione della conduttività del liquido di dialisi si associava a una significativa riduzione dell'incremento di peso inter-dialitico e a un aumento della *clearance* diffusiva del sodio durante la seduta di dialisi. Inoltre, la pressione arteriosa dei pazienti si riduceva da 144 mmHg a 137 mmHg, ponendo con ciò l'accento sul ruolo fondamentale del bilancio del sodio sul grado di espansione dei volumi e sulla genesi dell'ipertensione arteriosa nei pazienti emodializzati. Tuttavia, questo tipo di approccio prevede variazioni preimpostate e manuali delle concentrazioni del sodio del dialisato e non tiene conto del bilancio sodico della seduta dialitica in quanto tale. Una possibilità assai più interessante è quella di poter utilizzare un *profiling* del sodio, meglio ancora se in grado di mantenere un profilo di isonatricità, riducendo quindi il rischio di bilanci del sodio intradialitici troppo positivi o negativi. A tale scopo sono stati sviluppati e sono ora disponibili svariati dispositivi di *biofeedback* basati sulla possibilità, utilizzando appositi sensori di rilevazione della conduttività sul versante del dialisato, di rilevare la conduttività dell'acqua plasmatica e quella del liquido di dialisi e di misurare la *dialysance* ionica e il bilancio del Na lungo tutta la seduta dialitica. L'uso combinato di questi biosensori con quello del volume ematico permette di mantenere la traiettoria di calo del volume ematico durante la dialisi entro limiti

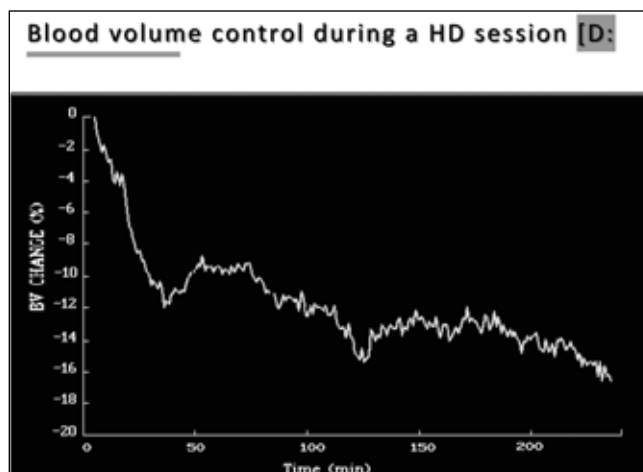


Fig. 1 - Controllo del blood volume durante la seduta dialitica.

prestabiliti, modificando istante per istante sia i valori della conduttività che la velocità di ultrafiltrazione, al fine di minimizzare l'errore tra la curva di volume ematico desiderata e quella effettiva (7). L'utilizzo di questi sistemi di *biofeedback* ad ansa chiusa, detti anche *blood volume tracking* (BVT), si è dimostrato efficace nel ridurre il numero degli episodi ipotensivi e nell'aumentare la tolleranza alla seduta dialitica (8-11), tanto che le *European Best Practice Guidelines* sull'instabilità emodinamica (12) ne suggeriscono l'utilizzo con un livello di evidenza II nel trattamento dei pazienti affetti da ipotensione refrattaria.

## I SISTEMI DI BIOFEEDBACK E IL CONTROLLO DELL'IPERTENSIONE INTRADIALITICA

Dato che l'utilizzo del BVT si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza di ipotensioni intradialitiche, è ipotizzabile che il suo utilizzo, proprio sfruttandone l'effetto migliorativo sulla tolleranza emodinamica, ci possa permettere di ottenere un miglior grado di disidratazione, l'ottimizzazione del bilancio idrosodico e dei volumi, il raggiungimento del peso teorico effettivo del paziente e, quindi, un miglior controllo dell'ipertensione. Quali sono le evidenze attualmente disponibili? Zellweger et al. (13), in uno studio pilota su pazienti emodinamicamente stabili, hanno misurato le percentuali di variazione del volume ematico ( $\Delta BV$ ) e la velocità di ultrafiltrazione (UF), calcolando quindi il rapporto di  $\Delta BV/UF$  durante sedute dialitiche *standard*. Successivamente, il peso teorico dei pazienti veniva progressivamente ridotto, valutando quindi la tolleranza alla procedura. I risultati dimostravano che valori di  $\Delta BV/UF < 2.6$  offrivano la migliore previsione di successo della riduzione del peso secco

rispetto a valori di  $\Delta BV$  più alti, suggerendo che il monitoraggio del BV, associato al calcolo del rapporto  $\Delta BV/UF$ , era utile per perseguire la ricerca del peso teorico nei pazienti dializzati. In un'analisi secondaria del *Drip Trial*, Sinha et al. (14) eseguivano in tutti i pazienti un monitoraggio non invasivo del BV, sia all'inizio che alla fine dello studio. Dato che la percentuale di variazione del BV è in funzione della velocità di UF e del *refilling* plasmatico, i pazienti maggiormente espansi con importante sovraccarico di volume hanno mostrato percentuali di variazione del BV ridotte e pendenze delle curve più piatte. I risultati dello studio hanno indicato che il monitoraggio del BV era utile nella valutazione del grado di sovraccarico di volume per quattro ragioni: 1) la riduzione del peso corporeo determinava la comparsa di pendenze più ripide in tutti i pazienti, 2) i pazienti con pendenze meno ripide al *baseline* riuscivano a raggiungere maggiori perdite di peso alla fine dello studio, 3) l'entità di variazione del BV e l'entità dell'ultrafiltrazione erano fattori fondamentali per il successivo cambiamento della pendenza del BV, 4) l'entità della variazione del BV era predittiva della successiva riduzione dei valori di pressione sistolica inter-dialitica valutata con holter pressorio. In pratica i pazienti con le curve basali più piatte avevano il maggior declino della PA e raggiungevano pesi teorici più bassi in seguito alla progressiva riduzione del peso corporeo durante la dialisi. Gli Autori concludevano che il monitoraggio del BV poteva essere utile per giudicare il raggiungimento del peso teorico nei pazienti dializzati. Nei due studi in precedenza citati, il BV era soltanto monitorizzato, le variazioni del peso corporeo e la comparsa di sintomi erano strettamente legate al protocollo di studio e i risultati erano valutati a posteriori. Pertanto, i sistemi di *bio-feedback* erano solo passivi e non in grado di modificare l'andamento della seduta dialitica. Per contro, Deziel et al. (15) hanno voluto valutare l'effetto del BVT utilizzando il sistema *Hemocontrol*. Si trattava di uno studio randomizzato e controllato della durata di 6 mesi su 36 pazienti, volto a testare l'ipotesi che l'aggiunta del sistema *Hemocontrol*, che è in grado di aggiustare automaticamente nel corso della dialisi la velocità di ultrafiltrazione e la conduttività del dialisato in rapporto alla variazione del BV, possa ridurre i valori di pressione arteriosa a domicilio rispetto a un trattamento dialitico *standard* e ridurre la necessità di interventi infermieristici durante la dialisi. Gli Autori concludevano che l'aggiunta del BVT non era inferiore rispetto a una dialisi *standard* nel controllare i valori di pressione e migliorava significativamente la tollerabilità del paziente alla dialisi. Nel 2007, Dasselaar et al. (16) hanno eseguito uno studio prospettico randomizzato a gruppi paralleli,

dialisi *standard* vs BVT. Lo studio prevedeva una fase di *run-in* della durata di 4 settimane in HD *standard* e dopo i pazienti venivano randomizzati a un periodo di 12 settimane di osservazione con HD *standard* o BVT. I pazienti erano tutti ipertesi, in terapia antiipertensiva o con un indice cardiotoracico  $>0.5$ . Lo scopo era di testare se il BVT fosse più efficace della HD *standard* nel migliorare il controllo della pressione arteriosa e del peso teorico dei pazienti ipertesi. Per quanto riguarda l'andamento del peso corporeo, non vi fu alcuna variazione significativa in entrambi i gruppi durante lo studio. Per quanto riguarda il comportamento delle pressioni sistolica e diastolica, si osservò una significativa riduzione percentuale dei valori pressori nel gruppo di pazienti trattati con BVT, rispetto ai pazienti in HD *standard*. La valutazione del rapporto tra volume dell'acqua extracellulare rispetto all'acqua totale corporea, valutato utilizzando l'impedenziometria, mostrò una significativa riduzione di tale rapporto nei pazienti trattati con BVT, mentre non variò in alcun modo nei pazienti in HD *standard*, nonostante la mancanza di variazioni significative del peso teorico. Questo indicava una migliore e più fisiologica ripartizione dei volumi nei pazienti trattati con BVT e poteva essere considerato un fattore decisivo nell'ottenimento del miglior controllo pressorio in questi pazienti rispetto ai controlli in HD *standard*. Infine, la frequenza di episodi di ipotensione intradialitica si ridusse significativamente nei pazienti trattati con BVT, mentre non variò nei pazienti trattati con HD *standard* indicando con ciò come l'utilizzo del BVT potesse aiutare a ottimizzare lo *status* del volume e a controllare meglio i livelli di pressione arteriosa nei pazienti dializzati ipertesi senza, peraltro, peggiorarne la tolleranza intradialitica. Anche Winkler et al. (17) osservavano, in un gruppo di 18 pazienti diabetici emodinamicamente instabili, che l'introduzione del BVT permetteva di ottenere una significativa riduzione della morbilità intradialitica associata a una significativa riduzione del peso teorico dei pazienti e a una consensuale riduzione del fabbisogno di farmaci antiipertensivi, indicando quindi un favorevole effetto del BVT sullo stato volmico dei pazienti, anche di quelli più delicati e fragili dal punto di vista emodinamico, come i pazienti diabetici. Anche in una popolazione particolarmente difficile come quella pediatrica, Patel et al. (18) hanno evidenziato che l'utilizzo del monitoraggio del BV associato a un protocollo di calo di peso intradialitico permetteva un miglior controllo dei valori di PAS post-dialitici, un miglioramento del profilo della pressione arteriosa ambulatoriale valutato con holter pressorio, una diminuzione del carico di farmaci antiipertensivi e una diminuzione dei sintomi associati all'ultrafiltrazione. Le conclusioni degli Au-

tori erano che un utilizzo più ampio di un'UF guidata da un monitoraggio del BV può ridurre la morbilità cardiovascolare dei pazienti pediatrici.

## CONCLUSIONI

Pur con tutti i limiti imposti dal fatto che la maggior parte degli studi effettuati è stata di breve durata, con numerosità molto limitata e spesso di tipo osservazionale, i dati di cui disponiamo sembrano tuttavia indicare che i sistemi di *biofeedback* possono essere utili mezzi per aumentare la tolleranza dei pazienti al trattamento dialitico. Dati più recenti sembrano indicare anche un possibile ruolo di queste tecnologie nel tentativo di aiutare il clinico nella ricerca e nel raggiungimento di un più adeguato stato volemico e di ottenere una riduzione dei valori di pressione arteriosa sia pre che post-dialitica e una riduzione della necessità di farmaci antiipertensivi, senza nel frattempo aumentare la già elevata morbilità intradialitica.

## RIASSUNTO

*Attualmente sono disponibili svariati dispositivi in grado di rilevare in continuo e non invasivamente le variazioni relative del volume ematico durante la seduta dialitica. Qualunque sia la modalità di rilevamento del segnale, tutti questi sistemi si basano sul principio di conservazione di massa, secondo il quale la concentrazione di sostanze confinate nel compartimento vascolare (p. es., l'emoglobina) varia in maniera inversamente proporzionale al variare del volume ematico.*

*L'utilizzo di questi dispositivi rende possibile valutare on-line l'andamento del volume ematico del singolo paziente in ogni singola seduta, consentendo quindi di verificare il comportamento di questo parametro in risposta alle variazioni di diverse altre condizioni dialitiche, come le variazioni della velocità di ultrafiltrazione o la risposta del volume ematico alle variazioni della concentrazione del sodio nel liquido di dialisi. Pur con tutti i limiti imposti dal fatto che la maggior parte degli studi effettuati è stata di breve durata, con numerosità molto limitata e spesso di tipo osservazionale, i dati di cui disponiamo sembrano tuttavia indicare che i sistemi di biofeedback possono essere utili mezzi per aumentare la tolleranza dei pazienti al trattamento dialitico. Dati più recenti sembrano indicare anche un possibile ruolo di queste tecnologie nel tentativo di aiutare il clinico nella ricerca e nel raggiungimento di un più adeguato stato volemico e di ottenere una riduzione dei valori di pressione arteriosa sia pre che post-dialitica e una riduzione della necessità di farmaci antiipertensivi, senza nel frattempo aumentare la già elevata morbilità intradialitica.*

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

## CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

L'Autore dichiara di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Agarwal R. People with Chronic Kidney Disease Should Have a Blood Pressure Lower than 130/80 mmHg. *Am J Nephrol* 2010; 32: 374-5.
2. Chazot C, Jean G. Intradialytic hypertension: it's time to act. *Nephron Clin Pract* 2010; 115: c182-8.
3. 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: 881-90.
4. Locatelli F, Cavalli A, Tucci B. The growing problem of intradialytic hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 41-8.
5. Chou KJ, Lee PT, Chen CL, et al. Physiological changes during hemodialysis in patients with intradialysis hypertension. *Kidney Int* 2006; 69: 1833-8.
6. Lambie SH, Taal MW, Fluck MJ, McIntire CW. Online conductivity monitoring: Validation and usefulness in a clinical trial of reduced dialysate conductivity. *ASAIO J* 2005; 51: 70-6.
7. Davenport A. Using dialysis machine technology to reduce intradialytic hypotension. *Hemodial Int* 2011; 15(Suppl): S37-42.
8. Ronco A, Brendolan A, Milan M, Rodeghiero MP, Zanella M, La Greca G. Impact of biofeedback-induced cardiovascular stability on hemodialysis tolerance and efficiency. *Kidney Int* 2000; 58: 800-8.
9. Santoro A, Mancini E, Basile C, et al. Blood volume controlled hemodialysis in hypotension-prone patients: a randomized, multicenter controlled trial. *Kidney Int* 2002; 62: 1034-45.
10. Selby NM, Lambie SH, Camivi PG, Baker CS, McIntire CW. Occurrence of regional left ventricular dysfunction in patients undergoing standard and biofeedback dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 830-41.

11. Coli L, La Manna G, Comai G, et al. Automatic adaptive system dialysis for hemodialysis-associated hypotension and intolerance: a noncontrolled multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 93-100.
12. Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, et al. EBPG guideline on haemodynamic instability. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl. 2): ii22-44.
13. Zellweger M, Querin S, Madore F. Measurement of blood volume during hemodialysis is a useful tool to achieve safely adequate dry weight by enhanced ultrafiltration. *ASAIO J* 2004; 50: 242-5.
14. Sinha AD, Light RP, Agarwal R. Relative plasma volume monitoring during hemodialysis aids the assessment of dry weight. *Hypertension* 2010; 55: 305-11.
15. Dèziel C, Bouchard J, Zellweger M, Madore F. Impact of hemodynamic control on hypertension, nursing interventions, and quality of life: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 661-8.
16. Dasselaar JJ, Huisman RM, De Jong PE, Burgerhof GM, Franssen CFM. Effects of relative blood volume-controlled hemodialysis on blood pressure and volume status in hypertensive patients. *ASAIO J* 2007; 53: 357-64.
17. Winkler RE, Patow W, Ahrenholz P. Blood volume monitoring. *Contrib Nephrol* 2008; 161: 119-24.
18. Patel HP, Goldstein SL, Mahan JD, et al. A standard, noninvasive monitoring of haematocrit algorithm improves blood pressure control in pediatric hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 252-7.