

L'utilizzo della conduttività del dialisato per il conseguimento del bilancio fisiologico del sodio nei pazienti in trattamento emodialitico periodico

S. Di Filippo, C. Manzoni, P. Pozzoni, F. Locatelli

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale A. Manzoni, Lecco

Use of dialysate conductivity to obtain neutral sodium balance in chronic hemodialysis patients

In order to assure a zero sodium balance in hemodialysis patients, attaining "constant" values of total body water and plasma water sodium concentration at the end of each dialysis session is a basic pre-requisite. This is achieved by matching the ultrafiltration to the interdialytic weight gain and by individualizing dialysate sodium concentration at each dialysis session by making use of a kinetic model. Clinical results suggest that the single pool variable volume sodium kinetic model allows the targeted end-dialysis plasma water sodium concentration to be obtained. Nevertheless, this model is not suitable for routine clinical application, because of difficulties in the real-time determination of initial plasma water sodium concentration and "effective" sodium dialysance. Measuring dialysate conductivity at the inlet and outlet ports of the dialyzer allows the estimation of sodium transfer during dialysis, if the function of concentration versus conductivity is known. If sodium transfer is measured at two different inlet dialysate conductivities, it is possible to determine ionic dialysance and systemic plasma water conductivity, which can be used routinely to apply the single pool sodium kinetic model. Given that ionic dialysance and plasma water conductivity can be measured easily repeatedly and inexpensively at each dialysis session without the need for blood sampling or laboratory determinations, it can be expected that conductivity kinetic models will soon become a part of everyday clinical practice. (G Ital Nefrol 2005; 22: 321-8)

KEY WORDS: Sodium kinetic model, Conductivity kinetic model, Ionic dialysance, Plasma water conductivity, Hemodialysis

PAROLE CHIAVE: Modello cinetico del sodio, Modello cinetico della conduttività, Dialysance ionica, Conduttività dell'acqua plasmatica, Emodialisi

Commento Editoriale

Il bilancio neutro del sodio è di primaria importanza sia nel soggetto con funzione renale normale che nell'uremico in dialisi. Questa rassegna propone un modello cinetico della conduttività per ottenere il bilancio sodico neutro. La rassegna è sicuramente di grande interesse anche se la sua lettura richiede in alcune parti, buone conoscenze di matematica.

Introduzione

Nel soggetto sano il bilancio fisiologico di sodio è conseguito da una eliminazione renale esattamente sovrapponibile all'apporto dietetico. Ne consegue che tutto il sodio introdotto con gli alimenti è completamente assorbito nel tratto gastrointestinale e che l'escrezione fecale ha una importanza trascurabile nel regolare il metabolismo di questo ione.

Questo bilancio neutro andrebbe conseguito anche nel paziente in trattamento emodialitico periodico realizzando una rimozione dialitica di sodio esattamente sovrapponibile all'accumulo corporeo del periodo interdialitico.

Volume "apparente" di distribuzione del sodio

Per quantizzare l'accumulo interdialitico e la rimozione dialitica del sodio il metodo più semplice e più accurato è utilizzare il volume di acqua corporea totale (V) e le concentrazioni di sodio totale nell'acqua plasmatica (Na_{pw}). Noti i valori di V e Na_{pw} all'inizio della seduta dialitica (i) e al termine della seduta precedente (f), la differenza tra i due prodotti ($V_i \times Na_{pw,i} - V_f \times Na_{pw,f}$) esprimerà l'accumulo corporeo di sodio del periodo interdialitico; noti i valori di V e Na_{pw} all'inizio e al termine della stessa seduta dialitica, la differenza tra i due prodotti esprimerà l'entità della rimozione dialitica.

Anche se il sodio introdotto con gli alimenti si distribuisce nel compartimento extracellulare (VEC), il volume "apparente" di distribuzione risulta costituito dall'acqua corporea totale. Per spiegare questo "paradosso", supponiamo un paziente anefrico con un volume di acqua corporea totale di 30 litri, ripartiti per 1/3 nell'extracellulare (VEC = 10 litri) e per 2/3 nell'intracellulare (VIC = 20 litri); supponiamo anche una concentrazione di sodio nell'acqua plasmatica e quindi nel compartimento extracellulare di 150 mEq/L. Se a questo paziente somministriamo 200 mEq di sodio sotto forma di sodio cloruro, il contenuto di sodio nel VEC aumenterà da 1500 ($10 \times 150 = 1500$) a 1700 mEq/L ($10 \times 150 + 200 = 1700$). Se i 200 mEq di sodio vengono addizionati in completa assenza di acqua, in modo da non indurre variazioni del VEC e semplificare i calcoli, si realizzerà inizialmente un aumento di Na_{pw} da 150 a 170 mEq/L ($1700/10 = 170$).

Per una osmolarità iniziale di 300 mOsm/L e uguale nei compartimenti extracellulare e intracellulare e l'addizione nell'extracellulare di 400 mOsm ($Na = 200$ mOsm; $Cl = 200$ mOsm), si determinerà in quest'ultimo compartimento un aumento dell'osmolarità da 300 a 340 mOsm/L: $(300 \times 10 + 400)/10 = 340$. Lo squilibrio osmotico che si realizzerà tra VEC e VIC non potrà essere corretto dal passaggio di sodio dal VEC al VIC in quanto l'attività della pompa sodio/potassio tende a mantenere il sodio all'esterno della cellula. L'equilibrio si realizzerà pertanto con il passaggio di acqua dal compartimento a minore osmolarità (VIC) al compartimento a maggiore osmolarità (VEC) e verrà conseguito, nel caso specifico, a un valore di circa 313 mOsm/L: $(340 \times 10 + 300 \times 20)/30 = 313.3$ mOsm/L. Questo passaggio di acqua dal VIC al VEC, quantizzabile in poco meno di 0.9 litri (nuovo VEC = $340 \times 10 / 313.3 = 10.85$) determinerà una riduzione della natremia con un valore finale, a equilibrio osmotico conseguito, di circa 157

mEq/L: $(170 \times 10/10.85 = 156.7)$. Da tutto questo risulta evidente come a determinare la natremia finale concorrono sia l'acqua del compartimento extracellulare sia l'acqua del compartimento intracellulare e quindi l'acqua corporea totale. A questo punto se utilizzassimo, per quantificare l'aggiunta di sodio al paziente, che sappiamo essere stata di 200 mEq, i 2 valori di natremia prima della somministrazione e dopo la somministrazione di sodio (rispettivamente 150 e 156.7 mEq/L) e il volume di acqua extracellulare, che abbiamo stimato pari a 10 litri, calcoleremmo un valore di poco inferiore a 70 mEq: $(156.7 \times 10 - 150 \times 10 = 67)$; se al contrario utilizziamo il volume di acqua corporea totale, che abbiamo stimato pari a 30 litri, avremo una esatta stima della quantità di sodio realmente somministrata: $(30 \times 156.7 - 30 \times 150 = 201$ mEq) (1).

Determinazione delle concentrazioni di sodio

Se V, ossia il volume di acqua corporea totale, può essere stimato come una frazione del peso corporeo oppure con semplici misure antropometriche, Na_{pw} , ossia la concentrazione di sodio totale dell'acqua plasmatica, deve essere invece determinata.

In clinica, le metodologie più utilizzate per determinare le concentrazioni di sodio sono fondamentalmente tre ossia la potenziometria diretta, la potenziometria indiretta e la fotometria a fiamma.

La potenziometria diretta misura l'attività dello ione sodio nell'acqua plasmatica e quindi la concentrazione del sodio ionizzato. Poiché la concentrazione di sodio ionizzato è circa 7 mEq/L inferiore alla concentrazione di sodio totale (2), utilizzando questa metodica si sottostima sia l'accumulo che la rimozione dialitica di sodio: il bilancio può però essere stimato correttamente.

Potenziometria indiretta e fotometria a fiamma misurano invece la concentrazione del sodio totale e danno identici risultati. Entrambe queste metodiche sottostimano però la reale concentrazione di sodio totale quando il campione in esame non è un liquido omogeneo come, ad esempio, il plasma. Facendo riferimento alla fotometria a fiamma, questo metodo di determinazione necessita di diluire il campione in esame e il rapporto di diluizione è di 1:200 (ricordiamo che il rapporto di diluizione è calcolato dalla somma del volume del campione in esame e del liquido di diluizione, rapportata al volume del campione in origine). Nel caso specifico della fotometria a fiamma, a 100 microlitri di campione vengono aggiunti 19.900 microlitri di acqua distillata da cui: $(100 + 19.900)/100 = 200$. Il plasma, per il suo contenuto in proteine e lipidi, non può essere considerato un liquido omogeneo. Se ipotizziamo che nel campione plasmatico, 6 gr% di proteine occupano lo spazio di 6 mL, in 100 microlitri di plasma avremo in realtà 94 microlitri di acqua. Dopo l'aggiunta dei 19.900 microlitri di diluente avremo come rapporto di

diluizione: $(94 + 19.900)/94 = 213$. In altre parole, se la fotometria a fiamma determina correttamente le concentrazioni di sodio totale in campioni omogenei come il dialisato, l'ultrafiltrato, il reinfusato ecc, quando il campione in esame è il plasma essa sottostima la reale concentrazione di sodio per effetto di una "eccessiva diluizione" del campione. Se pertanto il valore di natremia determinato risulterà, ad esempio, pari a 140 mEq/L, il valore corretto sarà stimato da $140 \times 213/200$ ossia 149 mEq/L. Lo stesso discorso è applicabile alla potenziometria indiretta. Da qui la necessità di correggere i valori di natremia ottenuti con queste 2 tecniche di misura mediante l'utilizzo di formule dedicate come, ad esempio, l'equazione di Waugh (3), riportata in Appendice (Equazione 1), in accordo alla quale la concentrazione corretta di sodio totale dell'acqua plasmatica (Na_{pw}) è calcolata dal valore determinato dalla fotometria a fiamma o dalla potenziometria indiretta (Na_{pl}) e dal valore della protidemia (PT gr%).

Affinché la stima della variazione del pool sodico nel periodo interdialitico e durante la seduta dialitica sia accurata è necessario escludere i pazienti con diabete mellito non controllato; infatti ogni incremento della glicemia di 180 mg% sopra i 100 mg% causa, per motivi osmotici, una riduzione della natremia di circa 5 mEq/L (pseudoiponatremia); per lo stesso motivo è necessario anche evitare la somministrazione intradialitica di sostanze osmoticamente attive diverse dalle soluzioni cloro sodiche.

Test di verifica

1) Supponiamo i seguenti parametri: peso corporeo all'inizio della seduta dialitica (PCi) pari a 70 kg; peso corporeo finale (PCf) pari a 66 kg; volume di acqua corporea totale al termine della seduta pari al 50% del PCf; inoltre concentrazioni plasmatiche di sodio totale e proteine totali all'inizio (Na_{pi} e PTi) e al termine (Na_{pf} e PTf) della seduta dialitica di: $Na_{pi} = 140$ mEq/L; $Na_{pf} = 139$ mEq/L; PTi = 6 gr%; PTf = 8 gr%. Quale delle seguenti stime è corretta?

- Volume di acqua corporea totale all'inizio della seduta dialitica pari a 35 litri
- Concentrazione di sodio ionizzato nell'acqua plasmatica al termine della seduta dialitica pari a 137 mEq/L
- Concentrazione di sodio totale nell'acqua plasmatica all'inizio della seduta maggiore della concentrazione finale
- Rimozione dialitica di sodio pari a 552 mEq.

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

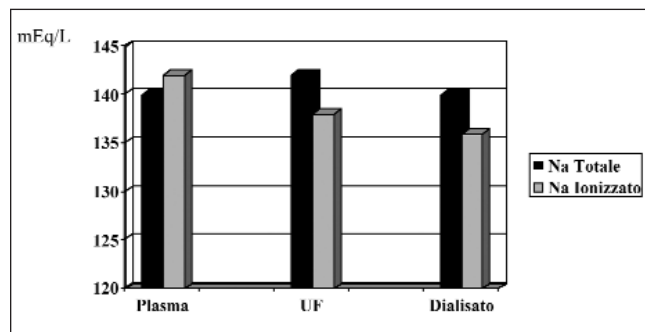


Fig. 1 - Relazione tra concentrazione di Na totale e concentrazione di Na ionizzato nel plasma, ultrafiltrato (Uf) e dialisato. Nel plasma, per una protidemia nel range fisiologico, Na ionizzato è all'incirca 2 mEq/L maggiore di Na totale. Nel dialisato "standard" la concentrazione di Na ionizzato è circa 3-4 mEq/L inferiore (1 mEq/L circa ogni 10 mEq/L di tampone) alla concentrazione di Na totale.

Rimozione dialitica del sodio

Considerando il sodio come apparentemente distribuito nell'acqua corporea totale, la variazione del pool sodico che si verifica durante la seduta dialitica è espressione del flusso diffusivo, che può avvenire nei due sensi ossia diretto dal paziente al dialisato o viceversa, e del flusso convettivo che, in presenza di ultrafiltrazione, è sempre diretto dal paziente al dialisato.

Flusso dialitico del sodio per diffusione

Il flusso di sodio per diffusione è funzione della dialysance del sodio e del gradiente diffusivo tra sodio del paziente e sodio del dialisato.

Conseguire una corretta determinazione della dialysance del sodio è allo stato attuale pressoché impossibile per la difficoltà a quantificare accuratamente, con le apparecchiature disponibili, piccole variazioni delle concentrazioni di sodio totale nel dialisato. Sulla evidenza che i coefficienti di permeabilità della membrana dialitica al sodio e all'urea sono simili (4) è possibile utilizzare, come stima adeguata della dialysance del sodio "effettiva", la clearance dell'urea "effettiva" ossia la clearance dell'urea corretta per il ricircolo totale.

Per quanto riguarda la corretta determinazione del gradiente diffusivo, è necessaria la determinazione delle concentrazioni del sodio allo stato ionico e quindi l'utilizzo della potenziometria diretta (5). Tuttavia, il gradiente di diffusione è determinato oltre che dal gradiente di concentrazione anche dal gradiente elettrico: la presenza nel plasma di anioni non diffusibili come le proteine ostacola la diffusione di una certa quota di cationi diffusibili (effetto Donnan) (6). Nel caso dello ione sodio, la quota diffusibile è stata determinata pari a circa il 97% della quota ionizzata (fattore $\alpha = 0.97$) (7).

Nel dialisato il rapporto tra sodio ionizzato e sodio totale

è funzione della quantità di tampone; per una composizione standard, il 97% circa del sodio totale del dialisato risulta essere allo stato ionico (Fig. 1) (2).

Flusso dialitico del sodio per convezione

Il flusso di sodio per convezione è, a sua volta, funzione dell'ultrafiltrazione e della concentrazione nell'acqua plasmatica del sodio ultrafiltrabile; quest'ultimo comprende il sodio allo stato ionico e il sodio complessato con anioni non proteici.

Definendo $\beta = Na_{uf} / Na_{pw}$ dove Na_{uf} è il sodio totale nell'ultrafiltrato e Na_{pw} è il sodio totale nell'acqua plasmatica, avremo che $Na_{uf} = \beta \times Na_{pw}$.

È stato dimostrato che il valore di β è funzione della concentrazione proteica media (PTm) all'interno dell'emodializzatore: $\beta = (1 - 0.0073 \times PTm)$ (8). Pertanto, per una protidemia media di 7 gr%, caratteristica dell'emodialisi, β sarà calcolato pari a 0.95; se PTm è 11 gr%, come in emofiltrazione in postdiluizione, $\beta = 0.92$; se PTm è 5 gr% come in emofiltrazione in prediluizione $\beta = 0.96$.

Utilizzando la fotometria a fiamma o la potenziometria indiretta, per una concentrazione plasmatica di sodio totale di 140 mEq/L e di proteine totali di 7 g%, la concentrazione di sodio nell'acqua plasmatica sarà calcolata, utilizzando l'Equazione 1, pari a 149 mEq/L e la concentrazione di sodio ultrafiltrabile, per un fattore β di 0.95, sarà calcolata pari a 142 mEq/L. Sullo stesso campione plasmatico la potenziometria diretta determinerà una concentrazione di sodio ionizzato di circa 142 mEq/L (2), ossia molto simile alla concentrazione di sodio ultrafiltrabile (Fig. 1). Questo significa che nell'acqua plasmatica la quota di ione sodio complessata con gli anioni non-proteici è pressoché trascurabile e che è pertanto possibile, ai fini clinici, considerare sodio ionizzato dell'acqua plasmatica e sodio ultrafiltrabile pressoché equivalenti.

Riassumendo:

1. utilizzando la potenziometria diretta l'espressione del flusso dialitico del sodio, e quindi la variazione intradialitica del pool di sodio, può essere descritta con la Equazione 2 riportata in Appendice;
2. se invece si dispone della fotometria a fiamma oppure della potenziometria indiretta il flusso dialitico di sodio sarà descritto dall'Equazione 3.

Test di verifica

1) Quale delle sottoelencate condizioni consente di conseguire un flusso di sodio per diffusione di entità trascurabile?

- a. $Na_{pw(i)}^+ = 144$ mEq/L, $Na_{D(i)}^+ = 144$ mEq/L (metodo di determinazione: potenziometria diretta)
- b. $Na_{pl(i)} = 144$ mEq/L, $Na_{D(i)} = 144$ mEq/L (metodo di determinazione: potenziometria indiretta)

c. $Na_{pl(i)} = 144$ mEq/L, $Na_{D(i)} = 140$ mEq/L (metodo di determinazione: fotometria a fiamma).

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

Modello cinetico del sodio

Se al termine di ogni seduta dialitica si conseguono valori "costanti" di Vf e di Na_{pwf} , automaticamente si realizza una rimozione dialitica di sodio equivalente all'accumulo corporeo del periodo interdialitico.

Per conseguire Vf "costante" è sufficiente programmare una ultrafiltrazione dialitica equivalente all'incremento di peso del periodo interdialitico. Più complesso è invece conseguire Na_{pwf} "costante". A determinare la natremia finale concorrono infatti numerosi parametri che sono, in accordo all'equazione 5: la natremia di inizio dialisi ($Na_{pw(i)}^+$), la concentrazione di sodio nel dialisato in ingresso all'emodializzatore ($Na_{D(i)}^+$), il volume di acqua corporea di inizio (Vi) e fine seduta (Vf), la dialysance del sodio (Ke), l'ultrafiltrazione (Uf), il flusso di acqua ematica (Qei), il fattore Donnan.

Se tutti questi parametri sono noti, è possibile:

1. predire il valore di natremia di fine dialisi e quindi la rimozione dialitica di sodio (Equazione 5)
2. individuare, per un valore di natremia finale che desideriamo ottenere, il valore di concentrazione di sodio nel dialisato necessario per conseguirla (Equazione 6).

Facendo riferimento all'Equazione 6, vediamo come molti dei parametri che la compongono sono già noti prima dell'inizio della seduta dialitica: Na_{pwf}^+ , ossia il valore di natremia finale che desideriamo conseguire; Uf, che deve essere sovrapponibile all'incremento di peso del periodo interdialitico; Qei, che può essere stimato pari al 90% del flusso ematico da noi prescritto; altri due parametri, se non noti, sono a loro volta facilmente stimabili: Vf dal peso corporeo di fine dialisi; Vi da Vf e dall'incremento di peso del periodo interdialitico. Due parametri però necessitano di essere determinati a ogni seduta dialitica, ossia la natremia di inizio dialisi ($Na_{pw(i)}^+$) e la clearance effettiva dell'urea (Ke).

La prima validazione clinica del modello cinetico del sodio single pool volume variabile risale a circa 25 anni fa (9). Confrontando in 6 pazienti i valori di natremia finale predetti dal modello ($Na_{pl}P = 139.8 \pm 2.4$ mEq/L) con i valori finali realmente conseguiti ($Na_{pl}D = 139.3 \pm 2.4$ mEq/L) e utilizzando per la determinazione delle concentrazioni di sodio la fotometria a fiamma, gli autori del modello riportano una differenza media tra valore predetto e valore determinato di 0.5 ± 1.4 mEq/L e quindi una inaccuratezza media nel conseguimento del

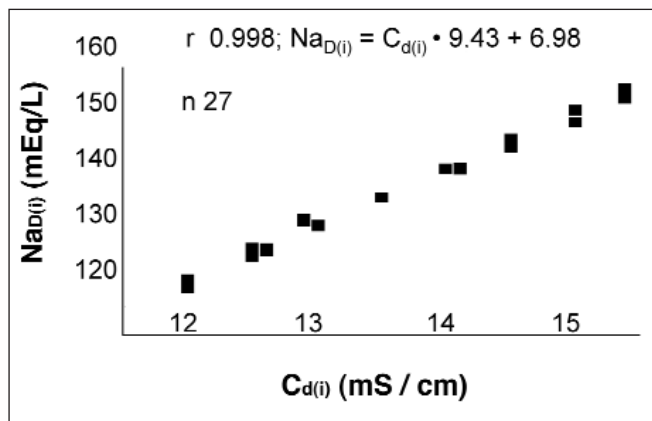


Fig. 2 - Correlazione tra conduttività del dialisato ($C_{d(i)}$, mS/cm) e concentrazione di sodio totale ($Na_{D(i)}$, mEq/L). Per una composizione standard del dialisato, mediamente 1 mS/cm di conduttività equivale a una concentrazione di sodio totale di 10 mEq/L.

valore desiderato di 0.5 mEq/L e una imprecisione, ossia una variabilità attorno al valore desiderato, di 2.8 mEq/L. Con l'avvento della potenziometria diretta, che ha consentito una più accurata definizione del gradiente diffusivo e una minore variabilità nella determinazione delle concentrazioni di sodio rispetto alla fotometria, una più recente validazione (7) ha evidenziato una inaccuratezza di 0.4 mEq/L ed una imprecisione inferiore a 1 mEq/L. Sulla scorta di questi risultati si può concludere che è oggi possibile, con l'utilizzo del modello cinetico del sodio, conseguire il bilancio neutro di sodio anche nel paziente in trattamento emodialitico. L'applicazione routinaria del modello così formulato rimane tuttavia alquanto problematica per la necessità a tutte le sedute dialitiche di determinare e acquisire in tempo reale i valori di natremia iniziale e della clearance effettiva dell'urea.

Test di verifica

1) Supponiamo: peso corporeo e concentrazione di sodio ionizzato nell'acqua plasmatica al termine della seduta dialitica rispettivamente di 60 kg e di 145 mEq/L.

Se $V_f = 30$ litri (pari al 50% del peso finale); incremento ponderale interdialitico = 2 kg; concentrazione di sodio ionizzato nell'acqua plasmatica all'inizio della successiva seduta dialitica = 142 mEq/L; $Q_{Bi} = 300$ mL/min; durata della seduta dialitica 210 minuti; clearance effettiva dell'urea 200 mL/min: quale concentrazione di sodio ionizzato nel dialisato dobbiamo utilizzare per conseguire un bilancio di sodio neutro?

- $Na_{D(i)}^+ = 138$ mEq/L
- $Na_{D(i)}^+ = 140$ mEq/L

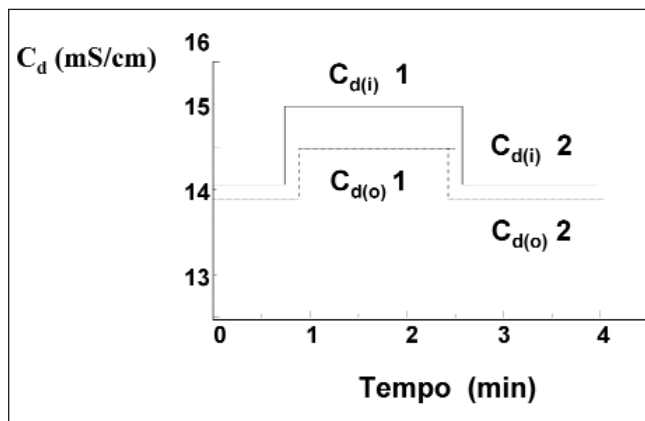


Fig. 3 - Tipiche variazioni della conduttività del dialisato in ingresso all'emodializzatore ($C_{d(i)}$) per la determinazione della dialysance ionica e della conduttività dell'acqua plasmatica.

- $Na_{D(i)}^+ = 142$ mEq/L
- $Na_{D(i)}^+ = 144$ mEq/L.

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

Modello cinetico della conduttività

In una soluzione polisalina come il dialisato esiste una elevata correlazione tra il valore di conduttività e il suo contenuto in sodio (Fig. 2). Se l'equazione di correlazione è nota è possibile stimare il trasporto dialitico del sodio dalla stima del flusso del dialisato (Q_{di}) e dell'ultrafiltrato (U_f) e dalla determinazione dei valori di conduttività del dialisato in ingresso ($C_{d(i)}$) e in uscita ($C_{d(o)}$) dall'emodializzatore. Se vengono eseguite 2 determinazioni del trasporto ionico e quindi del trasporto di sodio a due differenti valori di conduttività del dialisato in ingresso al dializzatore ($C_{d(i)} 1$ e $C_{d(i)} 2$) e queste 2 determinazioni vengono effettuate in rapida frequenza e in un tempo molto limitato (Fig. 3), in modo che il flusso dialitico di sodio non influenzi in maniera significativa il contenuto di sodio del paziente, è possibile determinare la dialysance ionica (DI) e quindi la dialysance effettiva del sodio utilizzando l'Equazione 7 (10); con l'utilizzo degli stessi parametri di conduttività del dialisato è anche possibile stimare la conduttività dell'acqua plasmatica (C_{pw}) e quindi la concentrazione di sodio dell'acqua plasmatica utilizzando l'Equazione 8 (11). Poiché non sono necessari campionamenti ematici ed esami di laboratorio, DI e C_{pw} possono essere determinati all'inizio di ogni seduta dialitica e ripetutamente nel corso della stessa seduta renden-

TABELLA I - RISULTATI OTTENUTI NELLA STESSA POPOLAZIONE DI PAZIENTI E NELLA STESSA SEDUTA DIALITICA UTILIZZANDO L'EQUAZIONE 5 DEL MODELLO CINETICO DEL SODIO E L'EQUAZIONE 9 DEL MODELLO CINETICO DELLA CONDUTTIVITÀ

68 pz	P-Na ⁺ pw (mEq/L)	D-Na ⁺ pw (mEq/L)	(P-D) (mEq/L)	P-C _{pw} (mS/cm)	D-C _{pw} (mS/cm)	(P-D) (mS/cm)
Media	143.4	144.2	-0.8	14.20	14.14	0.05
DS	2.0	1.8	1.1	0.19	0.19	0.07
$Na^+_{pw}/C_{pw} = 10.2 \pm 0.08$						

P: valore predetto dal modello; D: valore determinato; (P-D) = differenza tra valore predetto dal modello e valore realmente conseguito.

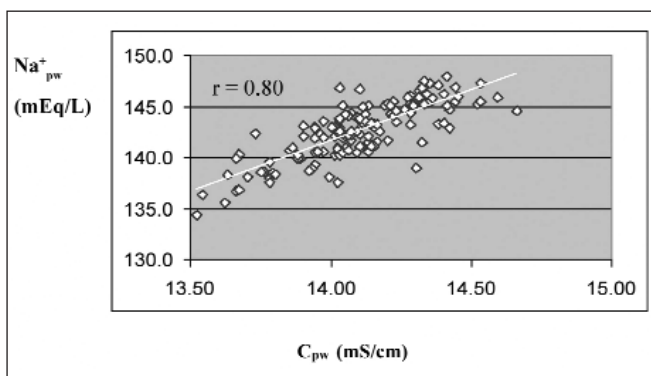


Fig. 4 - Correlazione tra conduttività dell'acqua plasmatica (C_{pw} mS/cm) e concentrazione di sodio ionizzato nell'acqua plasmatica (Na⁺_{pw} meq/L).

do possibile l'applicazione routinaria del modello cinetico del sodio sotto forma di modello cinetico della conduttività (Equazioni 9 e 10).

Validazione tecnica

Utilizzando un appropriato modulo biofeedback (BM-COT Hospel) in grado di determinare automaticamente DI e C_{pw} e di calcolare, previa introduzione di alcuni parametri informativi (peso corporeo, ultrafiltrazione totale, flusso ematico e durata della seduta), la conduttività del dialisato necessaria per conseguire il valore di C_{pw} finale "desiderato", è stata riportata una inaccuratezza del modello cinetico della conduttività nel conseguimento del valore di C_{pw} finale "desiderato" di solo 0.04 mS/cm (pari a circa 0.4 mEq/L) e una imprecisione inferiore a 0.14 mS/cm (pari a circa 1.4 mEq/L) (12).

In Paired Filtration Dialysis (PFD) utilizzando per la stima della conduttività dell'acqua plasmatica, la conduttività dell'ultrafiltrato sono stati conseguiti risultati ancora più accurati con una differenza media tra valore atteso e valore realizzato di 0.01 mS/cm e una imprecisione di 0.10 mS/cm (13).

Recentemente, utilizzando una apparecchiatura Integra munita di modulo Diascan per la determinazione automatica di DI e C_{pw}, abbiamo valutato l'efficacia dei 2 modelli cinetici, del sodio e della conduttività, in un'ampia popolazione dialitica (68 pazienti) nel corso di una seduta dialitica routinaria. I risultati che abbiamo conseguito sono riportati in Tabella I. La Figura 4 mostra la correlazione tra C_{pw} misurata dal Diascan e Na⁺_{pw} determinata con la potenziometria diretta. Dai risultati conseguiti (dati non pubblicati) si evince una minore inaccuratezza ed imprecisione quando si utilizza il modello cinetico della conduttività rispetto al modello cinetico del sodio. Per un rapporto di Na⁺_{pw}/C_{pw} risultato pari a 10.2 ± 0.08 è possibile calcolare, con l'utilizzo del modello cinetico della conduttività, una inaccuratezza nel conseguimento della natremia finale desiderata di solo 0.5 mEq/L e una imprecisione di solo 1.4 mEq/L.

Validazione clinica

Uno studio multicentrico, prospettico, controllato che ha coinvolto 49 pazienti prone all'ipotensione intradialitica e finalizzato a determinare se l'instabilità cardiovascolare intradialitica può essere migliorata dal conseguimento a ogni seduta del bilancio fisiologico del sodio mediante impiego routinario del modello cinetico della conduttività (trattamento B) rispetto all'utilizzo di un valore fisso di conduttività del dialisato con conseguente variabilità del bilancio sodico (trattamento A), ha dimostrato una significativa minore riduzione della pressione arteriosa sistolica durante il trattamento B, si sono inoltre evidenziati, sempre durante il trattamento B, una riduzione (non significativa) della frequenza della sintomatologia e degli episodi di ipotensione sintomatica e asintomatica (14).

Conclusione

È pratica comune cercare di conseguire al termine di ciascuna seduta dialitica un bilancio neutro di acqua

programmando una ultrafiltrazione dialitica sovrapponibile all'incremento ponderale interdialitico. Con l'ausilio di alcuni modelli cinetici è oggi possibile conseguire anche un bilancio neutro e quindi fisiologico di sodio programmando di seduta in seduta la concentrazione di sodio nel dialisato idonea a conseguire tale risultato. La dialysance ionica e la conduttività dell'acqua plasmatica, stime rispettivamente della dialysance "effettiva" del sodio e della natremia possono essere determinate in assenza di esami di laboratorio e a costo zero e rendono possibile l'impiego del modello cinetico della conduttività nella pratica clinica routinaria come valida alternativa al modello cinetico del sodio.

Appendice

$$Na_{pw} = Na_{pl} \times \frac{100}{(99.1 - 0.73 \times PT)} \quad [Eq 1]$$

dove Na_{pw} (mEq/L) = concentrazione di sodio totale nell'acqua plasmatica; Na_{pl} (mEq/L) = concentrazione di sodio totale nel plasma determinato con la fotometria a fiamma o con la potenziometria indiretta; PT (gr%) = concentrazione plasmatica delle proteine totali.

$$(Vi \cdot Na_{pw}^+ i - Vf \cdot Na_{pw}^+ f) = [Ke (0.97 \cdot Na_{pw(i)}^+ - Na_{D(i)}^+) + Uf \cdot Na_{pw(o)}^+] \cdot t \quad [Eq 2]$$

dove V (L) = volume di acqua corporea totale; Na_{pw}^+ (mEq/L) = concentrazione di sodio ionizzato nell'acqua plasmatica determinata con la potenziometria diretta; i ed f indicano i valori all'inizio e al termine della seduta dialitica; Ke (L/min) = clearance effettiva dell'urea; 0.97 = fattore Donnan; $Na_{pw(i)}^+$ (mEq/L) e $Na_{D(i)}^+$ (mEq/L) rispettivamente: concentrazioni di sodio ionizzato nell'acqua plasmatica e nel dialisato all'ingresso dell'emodializzatore; Uf (L/min) = ultrafiltrazione dialitica; $Na_{pw(o)}^+$ (mEq/L) = concentrazione di sodio ionizzato nell'acqua plasmatica all'uscita dell'emodializzatore; t (min) = tempo intercorso tra l'inizio e il termine della seduta dialitica.

$$(Vi \cdot Na_{pw}^+ i - Vf \cdot Na_{pw}^+ f) = [Ke (0.98 \cdot Na_{pl(i)} - 0.97 \cdot Na_{D(i)}^+) + Uf \cdot Na_{p(o)}] \cdot t \quad [Eq 3]$$

dove $Na_{pl(i)}$, $Na_{D(i)}$ e $Na_{p(o)}$ sono le concentrazioni totali di sodio determinate con la fotometria a fiamma o la potenziometria indiretta.

Poichè nell'Equazione 2: $Na_{pw(o)}^+ = Na_{pw(i)}^+ - Ke/Qei \times (0.97 \cdot Na_{pw(i)}^+ - Na_{D(i)}^+)$

dove Qei (L/min) è il flusso di acqua ematica all'ingres-

so dell'emodializzatore e stimabile pari al 90% del flusso ematico.

L'equazione 2 può essere riscritta:

$$(Vi \cdot Na_{pw}^+ i - Vf \cdot Na_{pw}^+ f) = Ke (0.97 \cdot Na_{pw(i)}^+ - Na_{D(i)}^+) + Uf \cdot [Na_{pw(i)}^+ - Ke/Qei (0.97 \cdot Na_{pw(i)}^+ - Na_{D(i)}^+)] \cdot t \quad [Eq 4]$$

da cui:

Modello cinetico del sodio

$$Na_{pw}^+ f = [Na_{D(i)}^+ - (Na_{D(i)}^+ - 0.97 \cdot Na_{pw}^+ i) \times (Vf/Vi)] \wedge Ke \times 0.97(1/Uf - 1/Qei) \times 1/0.97 \quad [Eq 5]$$

$$Na_{D(i)}^+ = \frac{0.97 [Na_{pw}^+ f - Na_{pw}^+ i \cdot (Vf/Vi)] \wedge Ke \times 0.97(1/Uf - 1/Qei)}{[1 - (Vf/Vi) \wedge Ke \cdot 0.97 (1/Uf - 1/Qei)]} \quad [Eq 6]$$

$$DI \text{ (mL/min)} = (Qdi + Uf) \cdot \left(1 - \frac{C_{d(o)} \cdot 1 - C_{d(o)}^2}{C_{d(i)} \cdot 1 - C_{d(i)}^2}\right) \quad [Eq 7]$$

Dove Qdi (mL/min) = flusso del dialisato in ingresso all'emodializzatore; Uf (mL/min) = flusso dell'ultrafiltrato; Cd (mS/cm) è la conduttività del dialisato in ingresso (i), in uscita (o) a 2 differenti valori di C_{di} (C_{d1}, C_{d2})

$$C_{pw} \text{ (mS/cm)} = \frac{C_{d(o)} \cdot 1 - C_{d(o)}^2 - C_{d(i)} \cdot 1 \cdot C_{d(i)}^2}{(C_{d(i)} \cdot 1 - C_{d(i)}^2) - (C_{d(o)} \cdot 1 - C_{d(o)}^2)} \quad [Eq 8]$$

Modello cinetico della conduttività

$$C_{pw} f = [C_{d(i)} - (C_{d(i)} - C_{pw} i) \cdot (Vf/Vi)] \wedge DI \times (1/Uf - 1/Qei) \quad [Eq 9]$$

$$C_{d(i)} = \frac{[C_{pw} f - C_{pw} i \cdot (Vf/Vi)] \wedge DI \times (1/Uf - 1/Qei)}{1 - (Vf/Vi) \wedge DI \times (1/Qei)} \quad (Eq 10)$$

Riassunto

Nei pazienti in trattamento emodialitico periodico, per ottenere un bilancio di sodio pari a zero è necessario conseguire al termine di ciascuna seduta dialitica valori "costanti" di acqua corporea totale e di concentrazione di sodio totale nell'acqua plasmatica. Questo obiettivo può essere realizzato programmando un'ultrafiltrazione dialitica pari all'incremento ponderale interdialitico e individua-

lizzando a ciascuna seduta la concentrazione di sodio nel dialisato mediante l'utilizzo di un modello cinetico. Risultati clinici dimostrano che il modello cinetico del sodio single pool, volume variabile consente di conseguire le concentrazioni di sodio nell'acqua plasmatica di fine dialisi "desiderate". Purtroppo questo modello non è applicabile routinariamente per la difficoltà a ottenere in tempo reale le concentrazioni di sodio dell'acqua plasmatica di inizio dialisi e la dialysance "effettiva" del sodio. La determinazione della conduttività del dialisato in ingresso e in uscita dall'emodializzatore consente, nota l'equazione di correlazione tra concentrazione di sodio e conduttività, di stimare il flusso di sodio durante dialisi. Se il flusso di sodio è stimato a due differenti valori di conduttività del dialisato in ingresso all'emodializzatore, è possibile determinare la dialysance ionica e la conduttività dell'acqua plasmatica sistemica che possono essere utilizzati per l'impiego routinario del modello cinetico del sodio single-pool. Poiché la dialysance ionica e la conduttività dell'acqua plasmatica possono essere determinati a ogni seduta dialitica in maniera semplice e a costo zero e ripetutamente nel corso della stessa seduta per la completa assenza di campionamenti ematici e di esami di laboratorio, è realistico ipotizzare a breve termine l'utilizzo del modello cinetico della conduttività nella pratica dialitica di tutti i giorni.

Glossario

V (l): volume di acqua corporea totale;
 Na_{pw} (mEq/L): concentrazione di sodio "totale" nell'acqua plasmatica;
 i e f: valori rispettivamente, all'inizio ed al termine della seduta dialitica;

VEC e VIC (l): rispettivamente, volume extracellulare e volume intracellulare;
 PC (kg): peso corporeo;
 PT (gr%): proteine totali plasmatiche;
 Na_{pl} (mEq/L): concentrazione di sodio totale plasmatica;
 Na_{uf} (mEq/L): concentrazione di sodio dell'acqua plasmatica "ultrafiltrabile";
 Na_{pw}^+ (mEq/L): concentrazione di sodio dell'acqua plasmatica allo stato "ionico";
 Na_D e Na_D^+ (mEq/L): rispettivamente, concentrazione di sodio "totale" e allo stato "ionico" nel dialisato;
 (i) e (o): indicano, rispettivamente, le concentrazioni all'ingresso e all'uscita dell'emodializzatore;
 t (min): durata della seduta dialitica;
 Uf (L/min): ultrafiltrazione;
 Ke (L/min): clearance effettiva dell'urea;
 Qei (L/min): flusso di acqua ematica in ingresso all'emodializzatore;
 DI (L/min): dialysance ionica;
 Qdi (L/min): flusso del dialisato in ingresso all'emodializzatore;
 C_d (mS/cm): conduttività del dialisato;
 C_{pw} (mS/cm): conduttività dell'acqua plasmatica;
 0.97: fattore Donnan.

Indirizzo degli Autori:
 Dr. Salvatore Di Filippo
 Divisione di Nefrologia e Dialisi
 Ospedale A. Manzoni
 Via dell'Eremo, 9/11
 23900 Lecco
 e-mail: nefrologia@ospedale.lecco.it

Bibliografia

- Spital A. The paradox of sodium's volume of distribution. Why an extracellular solute appears to distribute over total body water? *Arch Intern Med* 1989; 149: 1255-7.
- Locatelli F, Pontoriero G, Di Filippo S. Electrolyte disorders and substitution fluid in continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 1998; 53; 66 (Suppl): S151-55.
- Waugh WH. Utility of expressing serum sodium per unit of water in assessing hyponatremia. *Metabolism* 1969; 18: 706-12.
- Babb AL, Maurer CJ, Fry DL, et al. The determination of membrane permeabilities and solute diffusivities with application to hemodialysis. *Chem Eng Progr Symp Ser* 1968; 64: 56-68.
- Gotch FA, Evans MC, Keen ML. Measurement of the effective dialyzer Na diffusion gradient *in vitro* and *in vivo*. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1985; 31: 354-68.
- Donnan FG. The theory of membrane equilibria. *Chem Rev* 1924; 1: 73-90.
- Di Filippo S, Corti M, Andrulli S, et al. Determining the adequacy of sodium balance in hemodialysis using a kinetic model. *Blood Purif* 1996; 14: 431-6.
- Gotch FA, Sargent JA. Hemofiltration: an unnecessarily complex method to achieve hypotonic sodium removal and controlled ultrafiltration. *Blood Purif* 1983; 1: 9-15.
- Gotch FA, Lam MA, Prowitt M, et al. Preliminary clinical results with sodium-volume modeling of hemodialysis therapy. *Proc Dialysis Transplant Forum* 1980; 10: 12-7.
- Polaschegg HD. Automatic non-invasive intradialytic clearance measurements. *Int J Artif Organs* 1993; 16: 185-91.
- Petitclerc T, Goux N, Reynier AL, et al. A model for non invasive estimation of *in vivo* dialyzer performances and patient's conductivity during dialysis. *Int J Artif Organs* 1993; 16: 585-91.
- Locatelli F, Di Filippo S, Manzoni C, et al. Monitoring sodium removal and delivered dialysis by conductivity. *Int J Artif Organs* 1995; 11: 716-21.
- Di Filippo S, Corti M, Andrulli S, et al. Optimization of sodium removal in paired filtration dialysis by single pool sodium and conductivity kinetic model. *Blood Purif* 1997; 15: 34-44.
- Locatelli F, Andrulli S, Di Filippo S, et al. The effect of on line conductivity plasma ultrafiltrate kinetic modeling on cardiovascular stability of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 53: 1052-60.