

Le aritmie cardiache nel paziente con insufficienza renale ed in trattamento emodialitico periodico

A. Santoro¹, C. Basile²

Unità Operativa Complessa di Nefrologia e Dialisi, ¹ Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

² Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti (BA)

Cardiac arrhythmias in hemodialysis patients

Despite substantial progresses in dialysis technology, cardiovascular diseases remain the sole major cause of death in chronic dialysis patients. Nearly half of deaths on chronic maintenance haemodialysis are secondary to myocardial infarction, cardiac arrest, malignant arrhythmias and other cardiac causes. In fact, diabetes, anaemia, hyperparathyroidism, and hypertension wide prevalence among chronic dialysis patients fosters structural heart diseases. Moreover fluid overload and metabolic abnormalities such as metabolic acidosis, dyskalemia, dysmagnesiumemia lead to an increased risk of clinically significant ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. During dialysis patients show a non-homogeneous repolarization through an increase in Q-T duration and Q-T dispersion. The dialysis-related sudden variations in extra-cellular potassium, calcium and pH levels may be contributing factors to the genesis of an electrical disequilibrium in myocardial cells. One of the potential therapeutic options is, in fact, adjusting the dialysis bath. The K profiling with non-constant K concentration in the dialysate, but with high concentration in the first hour of dialysis and progressive reduction until the end of the session, seems very promising in reducing the arrhythmic risk in cardiomyopathy patients. (G Ital Nefrol 2006; 23: 552-9)

KEY WORDS: Cardiac arrhythmias, Sudden death, Q-Tc, Q-Td, Potassium changes, Potassium profiling

PAROLE CHIAVE: Aritmie cardiache, Morte improvvisa, Q-Tc, Q-Td, Variazioni elettrolitiche, Profiling del potassio

Commento Editoriale

La mortalità CV è molto elevata nei pazienti uremici sia in pre-dialisi che in dialisi. Le aritmie sono una delle cause più importanti di eventi CV e l'emodialisi può rappresentare un importante stimolo aritmogeno per l'effetto della procedura stessa sugli elettroliti e in particolare sul potassio. Alcune tecniche di dialisi potrebbero essere più efficaci di altre, più tradizionali, nel controllo delle aritmie nei pazienti in trattamento dialitico.

Introduzione

Nonostante i rilevanti progressi che vi sono stati nella tecnologia dialitica negli ultimi anni, la patologia cardiovascolare rappresenta una delle più importanti cause di morbilità

e mortalità dei pazienti con uremia ed è responsabile di circa la metà dei decessi nei pazienti in trattamento dialitico (1).

Malattie e disordini della funzione cardiaca come infarto miocardico, arresto cardiaco e aritmie ventricolari maligne sono alcune delle complicanze responsabili della mortalità cardio-vascolare (2-4). I pazienti in trattamento emodialitico sono particolarmente a rischio di morte improvvisa e di aritmie maligne (Tab. I), data la coesistenza di patologie strutturali cardiache come l'ipertrofia, la fibrosi inter-miocardica, la grave coronarosclosi e il susseguirsi di una serie di stimoli aritmogeni legati alle variazioni cicliche del pH, della temperatura, del potassio e del calcio che profondamente influenzano lo stato elettrico del tessuto miocardico.

Questa rassegna prenderà in considerazione i meccanismi, i fattori di rischio e la patofisiologia delle aritmie nel paziente in emodialisi iniziando con alcune note sui meccanismi stessi e la classificazione delle aritmie al fine di

TABELLA I - CAUSE DI MORTE CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI IN DIALISI

Cause di morte	età in anni		
	20-44	45-64	> 65
Arresto cardiaco	20.0	37.0	69.5
Infarto miocardico acuto	5.9	18.1	30.6
Aritmie cardiache	5.1	11.0	19.7
Cardiomiopatia	2.5	6.7	16.2
Malattia cardiaca aterosclerotica	1.3	5.2	15.8
Valvulopatie	0.7	1.2	2.5

Modificata da referenza n. 4

facilitare la comprensione di quanto avviene nel corso del trattamento dialitico.

L'elettrofisiologia e le aritmie in dialisi

Le aritmie, secondo la moderna classificazione, vengono classificate a seconda del meccanismo elettrogenetico, della sede, del tipo e del grado, in ipocinetiche ed ipercinetiche. Le prime sono ad atteggiamento bradicardizzante, cioè a bassa frequenza, le altre danno luogo ad un'attività miocardica esaltata e quindi a stati tachicardici (Tab. II).

Le aritmie nascono prevalentemente da anomalie delle diverse proprietà bioelettriche del cuore, in particolare, dalle alterazioni dell'automatismo e formazione dello stimolo e dalle aberrazioni nella conduzione dello stimolo. Le proprietà dei tessuti bioelettrici sono strettamente connesse a correnti ioniche che, attraversando le membrane cellulari in particolare, per mezzo di specifici canali o pompe ioniche, generano il potenziale d'azione (Fig. 1). Così nella realizzazione del potenziale d'azione, il sodio e il calcio, più concentrati all'esterno della cellula, tendono a portarsi all'interno dando luogo alla depolarizzazione, cioè rendendo positivo il potenziale di membrana a riposo; il potassio invece, più concentrato all'interno, tende ad uscire creando un effetto opposto cioè ripolarizzante.

Nei differenti distretti cardiaci, tessuto nodale, di conduzione, e contrattile, il potenziale d'azione ha morfologia variabile e questo comporta una specializzazione distrettuale delle varie proprietà bioelettriche: eccitabilità, automaticità, refrattarietà e conduzione.

Modifiche delle proprietà bioelettriche cardiache generano le aritmie. L'automaticità anormale riconosce come probabile meccanismo patogenetico la presenza di aree del tessuto miocardico, che, con depolarizzazione diastolica, costituiscono "focus" ectopici di *triggering*. La parziale depolarizzazione della membrana è in genere indotta da sofferenza cellulare strutturale o funzionale. A differenza

TABELLA II - CLASSIFICAZIONE CLINICA DELLE ARITMIE

Bradiaritmie	Tachiaritmie
- Nodo del seno	- Extrasistoli
1. Bradicardia sinusale	1. Atriali
2. Blocco seno-atriale	2. Giunzionali
- Nodo atrio-ventricolare e sistema di conduzione	3. Ventricolari
1. Blocco A-V di 1°, 2°, 3° grado	- Tachicardie
2. Mobitz I e Mobitz II di secondo grado; il fenomeno di Wenckebach	1. Sopraventricolari
	a. seno
	b. atriali
	c. giunzionali
	2. Ventricolari
	- Flutter e fibrillazione
	1. Atriale
	2. Ventricolare

del meccanismo responsabile della normale automaticità dove è il sodio l'attore che entra in scena per primo, in questo caso, la corrente entrante che sostiene la depolarizzazione diastolica è principalmente quella del calcio. Le correnti di calcio sono favorite dalla stimolazione beta-adrenergica e, quindi, l'attivazione simpatica favorisce le automaticità anormali. Meredith et al. hanno dimostrato che pazienti con aritmie ventricolari hanno valori di norepinephrina cinque volte superiori ai soggetti normali (5). Naturalmente fattori predisponenti sono tutti quelli responsabili della sofferenza delle cellule miocardiche come coronaropatie, aree infartuali e disturbi elettrolitici. Tutti fattori che sono ampiamente presenti nei pazienti con insufficienza renale e che spesso si combinano fra loro. Le severe stenosi coronariche estremamente frequenti nei pazienti in dialisi rappresentano un importante fattore per la persistenza di aritmie durante e dopo emodialisi (3, 6).

Nell'ambito della automaticità anormale un cenno a parte merita la "triggered activity". Questo tipo di attività è sostenuta da post-potenziali, cioè, una anormale oscillazione del potenziale di membrana che fa seguito ad un potenziale d'azione. A differenza dell'automaticità, i post-potenziali dipendono dal precedente potenziale d'azione (che fa da *trigger*) e l'aritmia che ne risulta mantiene una relazione con esso.

L'intossicazione digitalica è la più tipica, ma non unica, causa di post-potenziali che insorgono durante la diastole elettrica. Altre condizioni metaboliche come il sovraccarico cellulare di calcio specie se associato ad attivazione adrenergica costituisce un'altra condizione favorente la comparsa di post-potenziali. Al termine dell'emodialisi, soprattutto in dialisi ad alto tenore in calcio nel bagno di dialisi può verificarsi una ipercalcemia transitoria che spesso si associa ad un aumento dell'attività efferenziale adrenergica secondaria a situazioni di ipovolemia o ipotensione. I due fattori si potenziano vicendevolmente nel generare post-potenziali.

La *trigger activity* può sostenere forme semplici e complesse di aritmia, comprese le tachicardie ectopiche e tachicardie ventricolari tipo “torsione di punta”.

Tra i meccanismi dell’aritmogenesi, un ruolo sicuramente di rilievo viene svolto dal fenomeno del *rientro*. La genesi di un circuito di rientro richiede un dissincronismo di attivazione, tale per cui all’interno di uno stesso ciclo cardiaco, coesistono zone ancora attivate e zone che hanno già superato il periodo refrattario e possono, quindi, venire riattivate dalle prime. Tale condizione è favorita da riduzione della velocità di conduzione, accorciamento del periodo refrattario (RP) e presenza di conduzione unidirezionale. La genesi dei circuiti di rientro deriva dalla disomogeneità della conduzione e della ripolarizzazione del miocardio. La disomogeneità a sua volta può avere base anatomica ed essere permanente, per esempio per aumento della fibrosi o funzionale e temporanea come in presenza di differenze regionali di ADP. La fibrosi *inter-miocardiocitica*, per esempio, genera una irregolare e frammentaria propagazione delle forze elettromotrici lungo i bordi delle zone cicatriziali e facilita l’insorgenza di tachicardie ventricolari di rientro.

Il rientro è probabilmente il più comune meccanismo alla base delle tachicardie ectopiche ventricolari sostenute e non, ed è sicuramente coinvolto nella genesi di *flutter* e fibrillazione (6, 7).

Le aritmie sono fenomeni episodici che, su un substrato permanente, richiedono comunque la presenza di eventi scatenanti. Nel caso del paziente uremico il substrato permanente è rappresentato dalla presenza di comorbidità predisponenti, anemia, diabete, iperparatiroidismo e modifiche strutturali dei tessuti miocardici (Fig. 2) che favoriscono l’insorgenza di eventi aritmici. D’altronde nei pazienti in trattamento dialitico sia in emodialisi sia in dialisi peritoneale si riscontra un’elevata prevalenza di coronaropatie e di insufficienza cardiaca ed una prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra approssimativamente del 75% (1, 3). Svitati fattori, emodinamici, dismetabolici, disendocrini, carenziali e iatrogeni, che agiscono selettivamente o sinergicamente, sono in grado di indurre le modificazioni anatomico-funzionali cardiache riscontrabili nell’uremia e generare nel loro insieme ipertrofia, fibrosi ed ischemia (3). Queste alterazioni sono di per sé aritmogene e si aggiungono ad altre anomalie aritmogeniche quali le disautonomie tipiche dell’uremia, ma anche del diabete che spesso si accompagna ad una situazione di insufficienza renale.

L’insufficienza cardiaca conseguente a dilatazione cronica da sovraccarico pressorio o volumetrico determina sofferenza cellulare che a sua volta genera differenti situazioni aritmogene:

- alterazione della normale automaticità miocardica;
- formazione di aree, *focus* ectopici, con depolarizzazione diastolica;
- insorgenza di DADs (*delayed after-depolarizations*);
- formazione di circuiti di rientro dovuti a disomogeneità

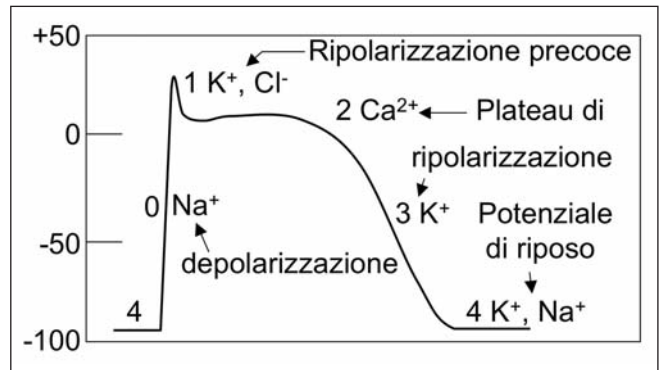


Fig. 1 - Rappresentazione del potenziale d’azione e dei flussi ionici che sono alla base della depolarizzazione e ripolarizzazione a livello delle cellule miocardiche. La fase 0 del potenziale d’azione è caratterizzata dall’apertura dei canali del sodio che comporta il rapido influsso all’interno della cellula di ioni sodio. Subito dopo però i canali del sodio si richiudono, mentre si aprono quelli del potassio che fuoriesce dalle cellule dando luogo alla ripolarizzazione. Il plateau del potenziale d’azione è invece determinato dall’ingresso di calcio nelle cellule che va a compensare la fuoriuscita del potassio. Nella fase 4, grazie all’intervento della pompa Na/K, viene riportato il potassio all’interno della cellula e il sodio all’esterno, si ripristina così il potenziale dello stato di riposo.

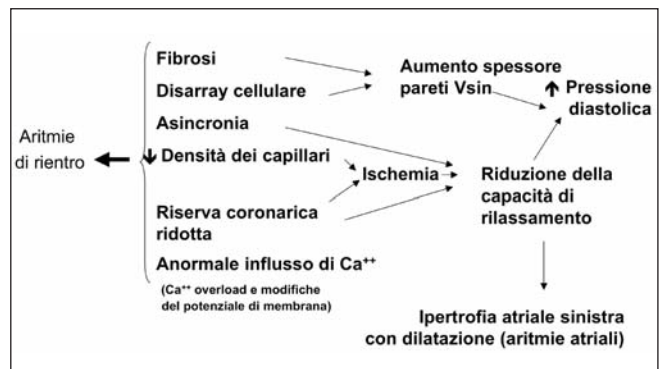


Fig. 2 - Relazioni tra le modificazioni strutturali cardiache che si verificano con elevata frequenza nel paziente uremico e le aritmie di rientro e quelle atriali.

di conduzione e ripolarizzazione miocardica derivanti da alterazioni anatomiche e permanenti come ad esempio fibrosi post-ischemiche.

A tutto questo si somma una serie di fattori scatenanti. Per esempio, l’acetilcolina accelera la ripolarizzazione (riduce la refrattarietà) dei miociti striali inducendo facilitazione delle aritmie sopraventricolari, in particolare fibrillazione atriale. L’attivazione simpatica, stimolando la corrente del calcio, facilita la automaticità anormale e la *triggered activity*. Una facilitazione del rientro, non chiaramente dimostrata, potrebbe dipendere da disomogeneo accorciamento della refrattarietà. La presenza di battiti prematuri e la pausa che ne segue sono causa di disomogeneità nella conduzione e nella ripolarizzazione e costituiscono un meccanismo di facilitazione della genesi di circuiti di rientro.

Un ultimo possibile fattore scatenante di non trascurabile importanza può essere rappresentato dalla concomitante intossicazione digitalica.

Il meccanismo d'azione della digitale e degli altri glucosidi cardioattivi è l'inibizione della pompa sodio-potassio, per formazione di un complesso stabile glucoside-recettore. All'inibizione della pompa consegue un aumento del sodio e del calcio ed una diminuzione del potassio e del magnesio all'interno delle cellule miocardiche. Da queste modifiche nel contenuto elettrolitico intracellulare deriva l'effetto inotropo positivo della digitale. Variazioni acute dei livelli sierici di calcio, potassio, magnesio e dell'equilibrio acido base, quali quelle che possono verificarsi nei pazienti durante trattamento emodialitico, possono ulteriormente accentuare le variazioni elettrolitiche indotte dai digitalici, inducendo disturbi dell'eccitabilità (8).

Test di verifica

1) La depolarizzazione della cellula miocardica viene iniziata da:

- Apertura dei canali del calcio
- Chiusura dei canali del sodio
- Inibizione della pompa Na/K-ATPasi
- Fuoriuscita del calcio dalle cellule
- Apertura dei canali del sodio.

2) Il potassio quale fase del potenziale d'azione influenza:

- La depolarizzazione
- La ripolarizzazione tardiva
- La fase di *plateau*
- La ripolarizzazione precoce
- La ripolarizzazione precoce e quella tardiva.

3) Il fenomeno delle aritmie da rientro è legato a:

- Disomogeneità nella ripolarizzazione
- Ampi potenziali di azione
- Potenziali di azione positivi
- Potenziali di azione negativi
- Precoce depolarizzazione.

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

Alterazioni elettrolitiche in corso di emodialisi

La procedura dialitica di *per sé* è un agente aritmogeno in quanto capace di indurre modificazioni delle caratteristiche chimico fisiche dei liquidi corporei sia all'esterno che all'interno delle cellule. Nella popolazione dialitica, infatti,

l'incidenza di aritmie è riportata con un tasso variabile dal 17 al 76% a seconda della popolazione selezionata o del tipo di fenomeno aritmico analizzato, con un aumento della frequenza di aritmie in corso di trattamento, così come nelle 6-12 ore successive (4, 9, 10).

L'instabilità cardiaca, oltre che dipendere dalle alterazioni finora analizzate, è prevalentemente secondaria ad alterazioni idro-elettrolitiche tipiche di questi pazienti come l'espansione del volume extracellulare, l'iperpotassiemia, le alterazioni del bilancio calcio-fosforo.

L'iperpotassiemia è in grado di innescare riduzioni del potenziale di riposo, che, in condizioni estreme, può portarsi al di sotto del potenziale di soglia, impedendo la normale ripolarizzazione cellulare dopo ogni singola depolarizzazione.

L'espansione del volume cellulare, prevalentemente dovuta a ritenzione di acqua e sodio, e la sua rimozione durante il trattamento dialitico, rappresentano un altro meccanismo di instabilità cardiovascolare. La rapida rimozione di liquidi, infatti, porta a stimolazione barocettoriale, attivazione dell'efferenza adrenergica e conseguente eccitazione dell'automatismo delle cellule *pacemaker* a livello del nodo del seno e di altri distretti del sistema di conduzione.

Per valutare l'influenza del calcio e del potassio sulla eccitabilità delle cellule *pacemaker*, Severi et al. con un modello di simulazione computerizzato, hanno studiato alcuni pazienti in dialisi sottoponendoli a sola diffusione senza ultrafiltrazione, per evitare l'interferenza data dalla sottrazione di liquidi e dalla conseguente attivazione simpatica (11). Il dosaggio ematico di catecolamine è, infatti, rimasto costante nelle ore di trattamento, mentre l'incremento dell'attività *pacemaker* aumentava in concomitanza alla riduzione di potassio o all'aumento degli ioni calcio, venendosi pertanto a creare una tendenza ad eventi aritmici o comunque un possibile fattore scatenante sopra un substrato predisponente (11).

Alcuni studi con valutazione delle variazioni del Q-T in pazienti in dialisi (12) hanno suggerito che l'impiego di bagni di dialisi con maggiore concentrazione di calcio potrebbe essere un valido strumento per abbassare il rischio aritmogeno nei pazienti in trattamento emodialitico. Questo suggerimento deriva dalla costatazione dell'esistenza di una relazione inversa tra variazioni della calcemia e gli indici di ripolarizzazione ventricolare quali l'intervallo Q-T e la sua dispersione. Tuttavia l'ipercalcemia resta un fattore prognostico negativo nei riguardi dell'insorgenza di aritmie pericolose. Il meccanismo patogenetico che ne è alla base è sempre riconducibile alla possibile formazione di focus ectopici con depolarizzazione diastolica e soprattutto alla possibile insorgenza di DADs (*delayed after depolarizations*) secondaria all'aumento di calcio cellulare. L'ipercalcemia facilita, infatti, i flussi transmembrana del calcio e questo, in presenza di fattori scatenanti come attivazione simpatica o intossicazione digitalica, determina la possibile incidenza di gravi aritmie quali tachicardie ventricolari o torsione di punta.

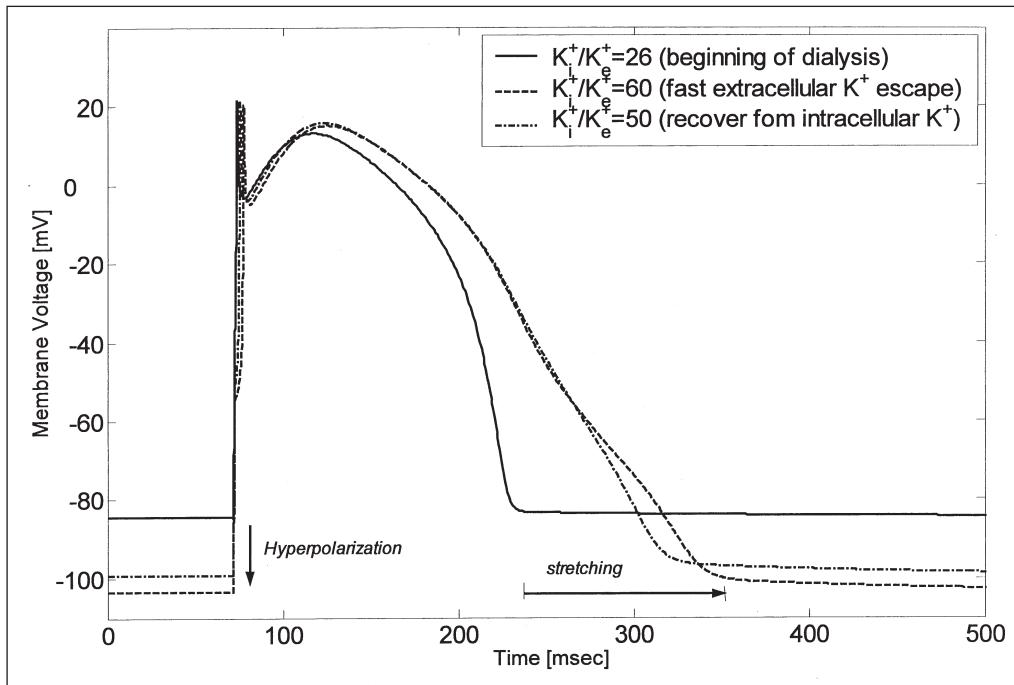


Fig. 3 - Modifiche in simulazione del potenziale d'azione in differenti condizioni di rapporto tra potassio intracellulare (K_i) e potassio extracellulare (K_e).

Un altro importante fattore pro-aritmico è rappresentato dalla rapida rimozione di potassio in corso di trattamento dialitico.

Il potassio, infatti, tra i fondamentali processi cellulari a cui partecipa, ha il compito di regolatore dell'attività elettrica. Il contenuto corporeo totale di potassio e la sua concentrazione nell'extracellula, sono un elemento essenziale nel mantenimento del potenziale elettrico di membrana a riposo, il cosiddetto REMP. Il REMP è strettamente dipendente dal rapporto K_i/K_e , cioè dalla differenza in concentrazione tra potassio intra e potassio extracellulare. Inoltre il potassio è anche coinvolto nella morfologia del potenziale di azione in quanto determina la fase di ripolarizzazione attraverso tre correnti: la corrente di raddrizzamento di uscita dalla cellula (che si genera appena conclusa la depolarizzazione e che regola la durata del potenziale di azione) e le correnti di raddrizzamento di uscita rapida e lenta che si attivano durante la fase 3 del potenziale di azione e che riportano la cellula al suo potenziale di riposo. Attraverso modelli di simulazione elettrofisiologica è possibile valutare l'effetto sul potenziale di azione indotto da stati transitori di disequilibrio del potassio intra-extracellulare. In Figura 3 viene riportato l'andamento del potenziale di azione in differenti condizioni di rapporto tra potassio intra ed extracellulare. Modifiche del rapporto intra-extracellulare di potassio che normalmente si verificano in una seduta di emodialisi determinano non solo uno spostamento del REMP, ma tendono a prolungare complessivamente il potenziale di azione per effetto dell'allungamento della fase di ripolarizzazione tardiva principalmente a carico delle correnti del potassio.

Durante la dialisi, soprattutto nelle prime fasi di tratta-

mento, l'alto gradiente di concentrazione di potassio tra sangue e dialisato, dipendente dall'utilizzo di bagni di dialisi con concentrazione bassa e costante di potassio, genera elevati flussi diffusivi attraverso le membrane dialitiche che si ripercuotono sui flussi diffusivi attraverso le membrane cellulari, portando ad una anomalia del rapporto potassio intra-extracellulare. Ciò si riflette sul comportamento elettrofisiologico delle membrane, alterandone le fisiologiche condizioni di eccitabilità. Tra potassiemia e REMP esiste una correlazione inversa per cui la riduzione del potassio plasmatico induce incremento del potenziale elettrico cellulare portando le membrane ad uno stato di iperpolarizzazione. Dal momento che l'eccitabilità della cellula dipende dalla differenza tra il potenziale di membrana a riposo (REMP) e dalla soglia di attivazione della cellula, maggiore è la differenza, come in caso di iperpolarizzazione, maggiori saranno sia il tempo di attivazione della cellula che il tempo di depolarizzazione per transitare verso lo stato attivato.

La riduzione del potassio intracellulare rappresenta quindi un fattore di rischio aritmogeno, e, in uno studio di qualche anno fa, Rombolà et al. (10), hanno documentato che nei pazienti aritmici in dialisi si aveva un più basso valore di potassio intraeritrocitario rispetto a quello riscontrato nei pazienti non aritmici. Più recentemente è stato evidenziato come la maggiore rimozione di potassio durante emodiafiltrazione *standard* influisca sui potenziali elettrici cellulari (eritrocitari), determinando un maggiore rischio aritmogeno nei pazienti in trattamento dialitico (13).

La rapida rimozione del potassio pertanto, attraverso la perturbazione dell'equilibrio K_i/K_e , porta ad iperpolarizza-

zione cellulare e ad aumento dei tempi di attivazione e depolarizzazione cellulare. Teoricamente l'iperpolarizzazione di un singolo tipo cellulare non dovrebbe generare aritmie perché implica un allontanamento del REMP dal potenziale di attivazione. In realtà l'iperpolarizzazione favorisce i fenomeni di rientro. A livello cardiaco coesistono diversi tipi cellulari (nodale, di conduzione e muscolare) e la differente polarizzazione degli elementi cellulari crea un dissincronismo ed innesca un meccanismo che è alla base della genesi di circuiti di rientro (14, 15).

Test di verifica

4) Il potenziale di riposo delle cellule miocardiche è influenzato da:

- Concentrazione del calcio intracellulare
- Rapporto potassio intra- ed extra-cellulare
- Magnesio
- Sodio
- Potassio intracellulare.

5) La riduzione del potassio intracellulare induce:

- Iperpolarizzazione di membrana
- Depolarizzazione di membrana
- Post-potenziali
- Aumento del potenziale d'azione
- Riduzione del potenziale d'azione.

6) L'intervallo Q-T in emodialisi

- Tende ad accorciarsi
- Tende ad allungarsi
- Non si modifica
- Varia solo con gli atti del respiro
- Cambia con la posizione del paziente.

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

Valutazione del rischio aritmogeno in dialisi e sua prevenzione

Il riscontro delle aritmie e del rischio aritmogeno nel paziente in dialisi, data l'intermittenza e la breve durata, richiede una serie di interventi ben codificati e che spesso richiedono la collaborazione con i colleghi cardiologi: una monitoraggio continua con il metodo ECG-Holter per almeno 24 o 48 ore, una registrazione simultanea delle 12 derivazioni, studi elettrofisiologici, analisi spettrali e studio dei potenziali tardivi per le aritmie più gravi (recente arresto cardiaco, episodi ricorrenti di tachicardia ventricolari, crisi sincopali subentranti) ed infine *tests* ergometrici per le aritmie meno gravi e sporadiche (tachiaritmia atriale, extrasistolia ventricolare ripetitiva).

In generale le alterazioni elettrocardiografiche tipiche dell'uremia sono rappresentate da innalzamento del picco o inversione dell'onda T, perdita dell'onda P, ampliamento del complesso QRS, comparsa dell'onda U, e, in forme più gravi, tipiche manifestazioni di fibrillazione, tachicardia ventricolare o asistolia (9, 14).

Uno degli elementi più utilizzati per la valutazione di rischio aritmico e morte cardiaca nei pazienti uremici è rappresentato dallo studio dell'intervallo Q-T e dall'incremento della sua dispersione (Q-Td), definita come la differenza tra il massimo ed il minimo intervallo Q-T in una derivazione; dal Q-Tc (Q-T corretto per la frequenza cardiaca $Q-Tc = Q-T / (RR)^{1/2}$ in accordo con la formula di Bazett) e la sua dispersione (Q-Tcd), differenza tra Q-Tc massimo e minimo. Il Q-T e il Q-Td, che rappresentano la durata della depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare, risultano infatti aumentare durante il trattamento dialitico (pre-post dialisi) (16, 17) e possono fornire una chiara espressione delle alterazioni bioelettriche delle cellule miocardiche. La dialisi convenzionale a potassio costante e a bassa concentrazione nel bagno di dialisi genera, infatti, maggiori incrementi sia nella durata del Q-T che nella sua dispersione (8).

L'alternativa terapeutica all'aumentato rischio aritmogeno dovuto a rapida rimozione intradialitica di potassio, come documentato da Severi et al. (18) e da Santoro et al. (8) è rappresentata da un modello di rimozione del potassio con *profiling* variabile realizzato in Biofiltrazione senza acetato. Questo modello prevede una certa variabilità nella concentrazione del potassio con possibilità di impostare valori iniziali e finali di concentrazioni del potassio nel bagno di dialisi in modo da determinare, soprattutto nelle prime ore di trattamento, un minore gradiente di concentrazione sangue-dializzato e quindi una rimozione più "morbida" dell'elettrolita (8). Esperienze precedenti avevano già messo in luce la potenzialità di profili indipendenti di potassio del bagno nella riduzione del rischio di aritmie in corso di trattamento (15, 19). Entrambi gli studi tuttavia non tenevano in considerazione la quantità di potassio rimosso dal paziente e quindi si aveva incertezza sul bilancio finale del potassio, che, se estremamente positivo, poteva generare iperpotassiemia nel periodo interdialitico.

La Biofiltrazione senza Acetato a profilo indipendente di potassio (AFBK) rappresenta una ulteriore evoluzione della Biofiltrazione senza Acetato tradizionale e sfrutta un concentrato in sacca a doppio compartimento. Il *monitor* per dialisi corregge automaticamente in corso di trattamento la percentuale di concentrato di un comparto rispetto al suo coniugato ottenendo un profilo di potassio di tipo pseudo-esponenziale (20).

Il profilo può essere impostato in modo da rimuovere una quantità di potassio equivalente ad una dialisi tradizionale senza profilo con il vantaggio di sfruttare tutta la durata della dialisi per la sua rimozione attraverso un gradiente sangue-dializzato costante nel tempo.

La Tabella III riporta i valori di potassio rimosso e il com-

TABELLA III - BILANCIO DEL POTASSIO E BATTITI ECTOPICI VENTRICOLARI IN AFB E AFBK

Tecnica dialitica	K ⁺ rimosso (mEq)	PVC (n./h)
AFB	88.0	424
AFBK	92.0	308
p	ns	=0.045

portamento elettrofisiologico con valutazione dei battiti ectopici ventricolari evidenziati in un'ora in 15 pazienti trattati con AFB *standard* e AFBK. In termini di rimozione di potassio entrambe le terapie forniscono uguali risultati, mentre in termini di aritmie risultano sostanzialmente differenti con netta riduzione degli eventi extrasistolici in AFBK.

La riduzione del rischio di aritmie con dialisi a profilo di potassio è stata successivamente confermata valutando la variazione degli indici di dispersione della ripolarizzazione ventricolare (Q-Tc, Q-Tcd) da Buemi et al. (13). In questo studio 28 pazienti sono stati studiati in AFB tradizionale e AFBK. In entrambe le terapie sono state valutate gli andamenti dell'intervallo Q-Tc e il suo indice di dispersione. Da questa analisi risulta infatti che la dialisi a potassio variabile tende a mantenere la dispersione pressoché costante durante l'intero arco del trattamento dialitico mantenendo la dispersione dell'intervallo Q-Tc intorno a 40 msec mentre in AFB tradizionale tende ad aumentare nel tempo passando da circa 40 msec ad inizio trattamento fino a 115 msec a fine dialisi (13). A parte però le valutazioni elettrofisiologiche occorre che vi siano ulteriori studi che dimostrino la reale riduzione del rischio aritmogeno in pazienti che sono maggiormente esposti al rischio di aritmie maligne e di morte improvvisa.

Sul piano della prevenzione farmacologica vera e propria non vi sono molti studi condotti su pazienti in dialisi circa la validità dell'impiego di farmaci antiaritmici. L'uso dei beta-bloccanti in pazienti con cardiopatia ischemica ed insufficienza cardiaca è stato visto associato ad un minor rischio di morte improvvisa (21). Un *trial* randomizzato con l'impiego del carvedilolo ha mostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti in dialisi con cardiomiopatia (22). Uno studio prospettico osservazionale suggerisce un beneficio potenziale dei beta-bloccanti nei pazienti diabetici in dialisi (23). Molto recentemente Herzog et al. (24) hanno dimostrato in pazienti con frazione di eiezione inferiore al 35% un effetto profilattico dei defibrillatori impiantabili. Naturalmente questa opzione terapeutica, estremamente costosa, dovrebbe essere, a nostro giudizio, riservata a pazienti che hanno già presentato episodi di arresto cardiaco o di aritmie importanti. Resta invece implicito che tutti i centri dialisi debbano essere dotati di un defibrillatore esterno che, se opportunamente impiegato, costituisce un presidio salva vita di estrema efficacia.

Conclusioni

Il rischio aritmico elevato nei pazienti uremici ed in trattamento emodialitico dipende dalla combinazione di gravi alterazioni della geometria e massa ventricolare insieme con le alterazioni elettrolitiche. In particolare le rapide variazioni del potassio e del calcio hanno dimostrato un ruolo di rilievo nel determinismo di aritmie sia intra che post-dialitiche.

Il trattamento delle aritmie nel paziente in dialisi cronica, a parte l'uso di eventuali specifiche terapie farmacologiche antiaritmiche, deve soprattutto essere indirizzato alla individuazione e correzione, mediante esami strumentali ed ematochimici, del substrato anatomico-funzionale dei pazienti a maggior rischio e dei fattori scatenanti. La riduzione dei tempi di dialisi, unitamente al potenziamento della depurazione (dialisi ad alta efficienza) aumenta il rischio aritmico perché esalta i gradienti diffusivi che favoriscono gli squilibri elettrolitici ed osmotici. I sistemi di "profilo variabile" del potassio, o la dialisi puramente convettiva, che riduce il rischio di variazioni brusche degli elettroliti, possono essere una valida alternativa alle dialisi convenzionali, per ridurre il rischio aritmico.

In ogni caso, almeno nei pazienti particolarmente a rischio, il monitoraggio della potassiemia deve essere considerato parte integrante della sorveglianza al trattamento dialitico, al fine di raggiungere una adeguata omeostasi elettrolitica, metabolica ed emodinamica. Accanto a queste misure è indispensabile nel paziente con spiccata tendenza alle aritmie una sorveglianza elettrocardiografia che preveda l'analisi della durata della ripolarizzazione, del Q-Tc e della dispersione del Q-T ed ancora meglio una valutazione delle varie componenti dell'onda T. Nei pazienti particolarmente a rischio l'impiego di defibrillatori impiantabili è un provvedimento terapeutico che potrebbe essere preso in considerazione.

Test di verifica

7) Le brusche riduzioni intradialitiche di potassio:

- Modificano il Q-T
- Aumentano la dispersione del Q-Tc
- Iperpolarizzano le membrane cellulari
- Favoriscono le aritmie di rientro
- Tutte le precedenti.

8) Il *profilo* del potassio nel bagno di dialisi è in grado di ridurre:

- Dispersione del Q-T
- Accorciamento del Q-T
- Riduzione del calcio extracellulare
- L'onda P
- La sistole ventricolare.

9) Le variazioni di calcio intradialitiche:

- Non influenzano in nessun modo la ripolarizzazione
- La influenzano solo se associate a variazioni di potassio

- c. Influenzano la durata del Q-T
- d. Inducono un blocco atrio-ventricolare di primo grado
- e. Modificano il potenziale di riposo delle cellule miocardiche.

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

Riassunto

I pazienti uremici ed in trattamento emodialitico hanno un rischio aritmico elevato che dipende dalla combinazione di gravi alterazioni della geometria e massa ventricolare insieme con le alterazioni elettrolitiche. In particolare le rapide variazioni del potassio e del calcio hanno dimostrato un ruolo di rilievo nel determinismo di aritmie sia intra che post-dialitiche. Nel corso della seduta dialitica si realizza una situazione di inomogenea ripolarizzazione nelle varie zone del miocardio e questo è testimoniato dal

riscontro di un allungamento della durata e della dispersione dell'intervallo Q-T. Le anomalie di ripolarizzazione favoriscono fenomeni di rientro e generano aritmie di tipo ventricolare spesso gravi tanto da esitare in tachicardie e fibrillazioni ventricolari. Uno dei rimedi terapeutici che permette di meglio controllare il rischio aritmico è il ricorso a manipolazioni della composizione del bagno di dialisi. La dialisi profilata in potassio, che è facilmente realizzabile in AFB, è la tecnica che ha mostrato di possedere capacità di prevenzione nei riguardi sia delle modificazioni della ripolarizzazione sia nel determinismo delle aritmie, in particolare delle extrasistoli ventricolari, rispetto a trattamenti dialitici a potassio basso e costante.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Antonio Santoro
U.O.C. di Nefrologia, Dialisi e Ipertensione
Policlinico S. Orsola-Malpighi
Via P. Palagi, 9
40138 Bologna
e-mail: santoro@aosp.bo.it

Bibliografia

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S112-9.
2. Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, et al. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69: 2268-73.
3. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiological aspects. *Semin Dial* 2003; 16: 85-94.
4. United States renal data system: USRDS 1999 Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of diabetes and kidney Diseases. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (Suppl.): S1-176.
5. Meredith IT, Broughton A, Jennings GL, Esler MD. Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1991; 325: 618-24.
6. Kitano Y, Kasuga H, Watanabe M, et al. Severe Coronary stenosis is an important factor for induction and lengthy persistence of ventricular arrhythmias during and after hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 328-36.
7. Janse MJ, Wit AL. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. *Physiol Rev* 1989; 69: 1049-69.
8. Santoro A, Mancini E, Gaggi R, et al. Electrophysiological response to dialysis: the role of dialysate potassium content and profiling. *Contrib Nephrol* 2005; 149: 295-305.
9. Abe S, Yoshizawa M, Nakanishi N, et al. Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. *Am Heart J* 1996; 131: 1137-44.
10. Rombolà G, Colussi G, De Ferrari ME, Frontini A, Minetti L. Cardiac arrhythmias and electrolyte changes during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 318-22.
11. Severi S, Cavalcanti S, Mancini E, Santoro A. Heart rate response to hemodialysis-induced changes in potassium and calcium levels. *J Nephrol* 2001; 14: 488-96.
12. Genovesi S, Rivera R, Fabbrini P, et al. Dynamic QT interval analysis in uremic patients receiving chronic haemodialysis. *J Hypertens* 2003; 21: 1921-6.
13. Buemi M, Aloisi E, Coppolino G, et al. The effect of two different protocols of potassium haemodiafiltration on Q-T dispersion. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1148-54.
14. Shapira OM, Bar-Khaym Y. ECG changes and cardiac arrhythmias in chronic renal failure patients on hemodialysis. *J Electrocardiol* 1992; 25: 273-9.
15. Redaelli B. Electrolyte modelling in haemodialysis-potassium. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl.): S39-41.
16. Morris ST, Galiatsou E, Stewart GA, Rodger RS, Jardine AG. QT dispersion before and after hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 160-3.
17. Cupisti A, Galetta F, Caprioli R, et al. Potassium removal increases the Q-T interval dispersion during hemodialysis. *Nephron* 1999; 82: 122-6.
18. Severi S, Vecchietti S, Cavalcanti S, Mancini E, Santoro A. Electrocardiographic changes during hemodiafiltration with different potassium removal rates. *Blood Purif* 2003; 21: 381-8.
19. Hou S, Mc Elroy PA, Nootens J, Beach M. Safety and efficacy of low potassium dialysate. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 137-3.
20. Santoro A, Mancini E, Fontanazzi P, Paolini F. Potassium profiling in acetate free biofiltration. *Contrib Nephrol* 2002; 137: 260-7.
21. MERIT-HF Study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet* 1999; 353: 1001-7.
22. Cice G, Ferrara L, Di Benedetto A, et al. Dilated cardiomyopathy in dialysis patients- beneficial effects of carvedilol: a double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 407-11.
23. Koch M, Thomas B, Tschope W, Ritz E. Survival and predictors of death in dialysed diabetic patients in Europe. *Diabetologia* 1993; 36: 1113-7.
24. Herzog CA, Muster HA, Li S, Collins AJ. Impact of congestive heart failure, chronic kidney disease, and anemia on survival in the Medicare population. *J Card Fail* 2004; 10: 467-72.